



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**SÜREKLİ VE ARALIKLI RENAL REPLASMAN
TEDAVİLERİNİN HEMODİNAMİ, RENAL FONKSİYON VE
SİSTEMİK İNFLAMATUAR CEVAP SENDROMU (SIRS)-
SEPSİS GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Önder KURKU

Uzmanlık Tezi

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ali Aydın ALTUNKAN

MERSİN-2011



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**SÜREKLİ VE ARALIKLI RENAL REPLASMAN
TEDAVİLERİNİN HEMODİNAMİ, RENAL FONKSİYON VE
SİSTEMİK İNFLAMATUAR CEVAP SENDROMU (SIRS)-
SEPSİS GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Önder KURKU
Uzmanlık Tezi**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Ali Aydın ALTUNKAN**

MERSİN-2011

TEŞEKKÜR

Hastanelerde ölümden çok hayat vardır aslında. Hem de öylesi karmaşık bir hayat ki bazen bir tablet ilaçtan veya bir serumdan, bazen uzun süren bir ameliyattan geçer ama en çok da bütün olumsuzluklara daha doğrusu her şeye rağmen mutlu bir gülümsemeden geçer bu hayat. Önemli olan, bu hayat içinde nerede, nasıl, ne için, kimlerle, nasıl duracağımızı belirlememizdir. Yaşamla ölüm arasındaki o koridorda yaşayan ve varlıklarıyla insanlara umut olan; uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını gördüğüm başta Anabilim Dalı Başkanımız sayın Doç. Dr. Şebnem ATICI olmak üzere tüm değerli hocalarıma;

Tezimin seçimi ve yürütülmesinde bana ışık tutup yol gösteren, desteğini esirgemeyen tez hocam sayın Doç. Dr. Ali Aydın ALTUNKAN'a;

İstatistik çalışmalarında eşsiz sabır gösterip bizden yardımlarını esirgemeyen Öğretim Görevlisi Semra Erdoğan'a;

Asistanlık sürecinin heyecan ve zorluklarını paylaştığım, gecemizi gündüzümüze kattığımız, terle birlikte zaman döktüğümüz, belki yaşama ve ailemize dair birçok şeyi kaçırdık bir soluk daha aldırabilmek için el ele gönül gönüle verdiğimiz tüm asistan arkadaşlarıma, yoğun bakım ve ameliyathane hemşireleri, anestezi teknisyenleri ve personeline;

Bu hayatımı değerli kılan; Eşim, doktor olmaktan, hastaları hayatta tutmaya çalışmaktan soluk alıp-vermeyi unutturken, bana yaşamın sadece soluk alıp vermekten ibaret olmadığını göstermiştir. Hayatım boyunca hep desteğini hissettiğim, hayat yoldaşım Hürü'ye ve aileme uzun yolculuğumda hep yanımda olduğu için sonsuz kere teşekkür etmek isterim.

Aslında teşekkür edecek o kadar çok insan var ki, en başta da biran önce sağlığına kavuşması için dua ettiğimiz hastalarımız...

Dr. Önder KURKU

1. İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. TEŞEKÜR	1
2. ÖZET	5
3. ABSTRACT	6
4. GİRİŞ VE AMAÇ	8
5. GENEL BİLGİLER	10
5.1. SIRS VE SEPSİS	10
5.1.1. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS)	10
5.1.1.1. Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromunun Mediatorleri	10
5.1.1.2. Kompansatuvar Antiinflamatuvar Yanıt Sendromu (Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome, CARS)	11
5.1.2. Sepsis	11
5.1.2.1. Sepsis Patogenezi	14
5.1.3. Sitokinler	16
5.1.3.1. Sitokinlerin Genel Özellikleri	17
5.1.3.2. Proinflamatuvar Sitokinler	19
5.1.3.2.1. Tümör Nekrosis Faktör	19
5.1.3.2.2. İnterlökin -1	20
5.1.3.2.3. İnterlökin -6	21
5.1.3.3. Anti İnflamatuvar Sitokinler	23
5.1.3.3.1. İnterlökin-10	23
5.1.4. SIRS-Sepsis Markerleri	25
5.1.4.1. Prokalsitonin	25
5.1.4.1.1. Prokalsitonin'in Biyokimyasal Özellikleri	26
5.1.4.1.2. Prokalsitonin Sentezi	26
5.1.4.1.3. Prokalsitonin - Sitokin İlişkisi	27
5.1.4.1.4. Prokalsitonin ve Sepsis	28

5.1.4.2. Laktat	28
5.1.4.3 D-Dimer	29
5.2. AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ	29
5.2.1. Tanım	30
5.2.2. RIFLE ve AKIN Sınıflandırması	30
5.2.3. Akut Böbrek Hasarında Biyogöstergeler	33
5.2.3.1. Üre	34
5.2.3.2. Kreatinin	34
5.2.4. Akut Böbrek Yetmezliği Epidemiyolojisi	36
5.2.5. Risk Faktörleri	36
5.2.6. Sepsiste Akut Böbrek Hasarının Patogenezi	37
5.2.7. Akut Böbrek yetersizliğinde klinik seyir	38
5.2.8. ABY Tedavisi	40
5.3. RENAL REPLASMAN TEDAVİLERİ	40
5.3.2. Renal Replasman Tedavisi Endikasyonları	41
5.3.2. Böbrek Dışı Endikasyonlar	42
5.3.4. Renal Replasman Tedavisinin Fizyolojisi	42
5.3.4.1. Sıvı Çekilmesi	42
5.3.4.2. Solut Çekilmesi	44
5.3.4.3. Asit-Baz Dengesinin Sağlanması	45
5.3.5. Renal Replasman Tedavisi Prensipleri	45
5.3.5.1. Aralıklı Hemodiyaliz	48
5.3.5.2. Sürekli Venovenöz Hemofiltrasyon (CVVHF)	48
5.3.5.2. Sürekli Venovenöz Hemodiyaliz (CVVHD)	49
5.3.5.4. Sürekli Venovenöz Hemodiyafiltrasyon(CVVHDF)	49
5.3.5.5. Sürekli Vavaş Ultrafiltrasyon	49
5.3.5.6. Renal Replasman Tedavisi Dozu	49
5.3.6. Renal Replasman Tedavisi İçin Vasküler Yol	50
5.3.7. Membranlar	51
5.3.8. Replasman Sıvıları	51
5.3.9. Antikoagülasyon	53
5.3.10. Tedavinin Sonlandırılması	55

5.3.5.11. Renal Replasman Tedavisi Dozu	55
6. YÖNTEM VE GEREÇLER	57
7. BULGULAR	59
8. TARTIŞMA VE SONUÇ	67
9. KAYNAKLAR	75
10. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	86
11. ŞEKİLLER DİZİNİ	87
12. TABLOLAR DİZİNİ	88

3.ÖZET

Yoğun bakımda sürekli ve aralıklı renal replasman tedavisinin (RRT) hemodinami, böbrek fonksiyonu, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS)-sepsis gelişimi üzerine etkilerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

Lokal etik kurul onamı alındıktan sonra Mersin Üniversitesi tıp fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda haziran 2011 – ekim 2011 tarihleri arasında sürekli venö-venöz hemodiyafiltrasyon (SVVHDF)ve aralıklı venö-venöz hemodiyafiltrasyon (AVVHDF) tedavisi uygulanan hastalar retrospektif olarak incelendi. SVVHDF Grup I (n: 10) ve AVVHDF Grup II (n: 10) olmak üzere toplam 20 hasta çalışmaya alındı. Demografik veriler(yaş, cinsiyet), işlem öncesi ve işlem sonrası RIFLE skorları, hemoglobin, hemotokrit, üre, kreatinin, laktat ve prokalsitonin sonuçları, hemodinamik veriler ve arteriyel kan gazı analizleri değerlendirildi. İstatistiki olarak $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Gruplardaki demografik veriler benzerdi. K^+ , üre ve kreatinin düşme hızı ve derecesi SVVHDF grubunda daha olumlu idi. Arteriyel kan gazı analizinde pH değeri incelendiğinde, SVVHDF grubunda asidoz (7,28'den 7,36'ya $p < 0,05$) düzeldi. AVVHDF grubunda pH 7,32'den 7,34'e ($p < 0,05$) yükseldi. Baz açığı değerlendirildiğinde SVVHDF grubunda -6,48'den -1,79'a ($p < 0,05$), AVVHDF grubun da ise -4,93'den, -3,88'e ($p < 0,05$) yükseldi. Laktat, ortalama değerleri incelendiğinde SVVHDF grubunda tedavi öncesinde 18 mg/dl iken tedavi sonrası 13 mg/dl ($p \leq 0,05$), fakat AVVHDF grubunda ise tedavi öncesi ve sonrası değerleri 16 mg/dl olarak tespit edildi. Prokalsitonin ortalama değerleri incelendiğinde SVVHDF grubunda tedavi öncesinde 7 ng/ml iken tedavi sonrası 6 ng/ml ($p \leq 0,05$), AVVHDF grubunda ise tedavi öncesi 4,2 ng/ml iken tedavi sonrası 3,5 ng/ml ($p \leq 0,05$) olarak gözlemlendi.

Yoğun bakım hastalarında akut böbrek yetmezliği (ABY) ve SIRS, sepsis zeminde gelişen ABY olgularında RRT'nin, konvansiyonel hemodiyaliz uygulamasına göre daha iyi sonuçlar verdiği bunun yanında RRT uygulamalarında devamlı ve aralıklı yönteminde ise SVVHDF uygulaması sonuçlarının daha iyi olduğu literatür ve bulgularımızla uyum

göstermesine karşın, daha geniş hasta grupları ile desteklenmesine ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Akut böbrek yetmezliği (ABY); laktat; prokalsitonin; renal replasman tedavisi; SIRS-sepsis;

ABSTRACT

The goal of the research is the effect of the consistent and occasional renal replacment therapy (RRT) on hemodynamic, Renal function and sistemik inflamatuary responce syndrome (SIRS)-sepsis improvement during the intensive care.

After the permission from the local ethics institution, the patients who had the medical treatment of consistent and occasional Renal Replacement Treatment during 2011 were examined in the Department of Anesthesiology and Reanimation of the Faculty of Medicine in Mersin University. Twenty patients in which ten patients in the SVVHDF (Group 1) and ten patients in the AVVHDF (Group 2) have been included to the study. The demographic data (age and gender), the scores of the APACHE II and RIFLE before and after the treatment, the hemodynamic data, the arterial blood gas analysis, the results of the hemogram (hemoglobin, hematocrit, the number of platelet, the number of white blood cell and the biochemistry (urea, creatin, lactate, d-dimer, procalcitonin) were analyzed. Results were statistically significant at the level of 0.05.

Demographic datas in the groups were similiary to each other. K^+ , the level and the drop rate of the urea and the creatin were better in SVVHDF group. When the pH values in arterial blood analysis were examined, the acidity was increased from 7.28 to 7.36 in the SVVHDF group and from 7.32 to 7.34 in the AVVHDF group ($p < 0.05$). In terms of base gap, the increase was from -6.48 to -1.79 in the SVVHDF group and from -4.93 to -3.88 in the AVVHDF group ($p < 0,05$). When it comes to the lactate average values, in the SVVHDF group it was 18mg/dl before the treatment and became to the level of 13 mg/dl after the treatment. On the other hand, the average value which is 16mg/dl before the treatment stayed the same after the treatment in the AVVHDF group. While the average values of the procalcitonin in the SVVHDF

group was 7 ng/ml and dropped down to the 6 ng/ml after the treatment, the value of 4.2 ng/ml dropped to the value of 3.5 ng/ml after the treatment in the AVVHDF group ($p < 0.05$).

CONCLUSIONS: Among the intensive care patients, RRT has better results than the conventional hemodialysis application in the acute renal failure (ARF), SIRS and ARF cases which are improved on sepsis basis. Even though it was found that the consistent RRT application was giving better results either in the literature or in this study, we think that both the consistent and the occasional methods need to be studied on larger patients group.

Key words: Acute Renal Failure (ARF); lactate; procalcitonin; Renal Replacement Treatment (RRT); SIRS-sepsis

4.GİRİŞ VE AMAÇ

Yoğun bakım hastalarının yaklaşık %35' de akut böbrek yetersizliği (ABY) görülür. Yoğun bakımdaki ABY' nin %50' sinden fazlasında en önemli neden sepsis ve septik şoktur^{1,2}. Dolayısıyla yoğun bakım ünitesine yatan tüm hastaların %15-20' sinde ABY ile karşılaşılır^{1,2}. Septik akut böbrek hasarının mortalitesi hasarın şiddetine göre % 20,9 ile % 56,8 arasında değişmektedir^{1,3}. Sepsis tanısından sonra ABY gelişimi, ileri yaş, şiddetli hastalık, mekanik ventilatör süresi, vazoaktif destek ihtiyacı ile ilişkilendirilmiştir.⁴ Avustralya-Yeni Zelanda erişkin yoğun bakım ünitelerinde 120123 hasta incelenmiş, septik ABY hastalarında, sepsiste olup böbrek yetersizliği olmayan veya septik olmayan ABY hastaları ile karşılaştırıldığında, kliniklerinin daha kötü olduğu saptanmıştır. Ayrıca, septik ABY evreleri sepsis dışı ABY evrelerine göre daha yüksek bulunmuş; septik ABY tablosundaki hastaların, sepsis dışı ABY olanlara göre yoğun bakım ve hastanede yatış süreleri daha uzun, mortalité oranları daha yüksek bulunmuştur.⁴ Septik tablo haricinde, hipotansiyon ve ARDS' ye bağlı hipoksik süreçler gibi sorunlar yoğun bakım hastalarında sıklıkla karşımıza çıkan problemlerdir ve hastalığın prognozunu belirler. Bu nedenlerden dolayı yoğun bakımda ABY tedavisinde, tedavi seçimi, başlama kararı, yönetimi, sonlandırılması oldukça önemlidir.

Yoğun bakımda ABY tedavisinde kullanılabilecek birçok yöntem mevcuttur. Konvansiyonel hemodiyaliz günümüzde sıklıkla tercih edilirken, RRT uygulamaları da geniş bir yelpaze oluşturur. Yıllar boyu tercih edilen hemodiyaliz ve periton diyalizi uygulamaları birçok hastada başarılı olsa da, bazı komplikasyonları ve kullanım alanının kısıtlılığı ile karşımıza çıkmıştır. Yoğun bakımda yatan hastalar hemodinamik sorunlar, inotrop ve vazopressör ajanların kullanılma gerekliliği veya hipotansiyon nedeni ile konvansiyonel aralıklı hemodiyalizi tolere edemeyebilirler. Ayrıca konvansiyonel aralıklı hemodiyalizde yineleyen hipotansiyon atakları renal kan akımını bozarak renal iskemiye daha da artırabilir. Bu nedenle her diyaliz tedavisi dikkatle monitörize edilmeli ve renal hasarı daha da artıracak hemodinamik dengesizliklerden

kaçınmalıdır.² Bunun yanında RRT ile instabil hemodinamik tablolarda dahi tedavi yapılabildiği bildirilmiştir.^{5,6} RRT' nin solütlerin eliminasyonu, asidoz ve baz açığının düzeltilmeside; daha etkin ve daha hızlı olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur.⁷ Ayrıca SIRS ve sepsis zemininde, konvansiyonel hemodiyalizde kullanılan filtreler ile bu septik mediatörlerin ve biyomarkerlerin eliminasyonu mümkün olmamaktadır. Kullanılan filtrelerin 5000 dalton üstündeki solüt yükü ve diğer maddeleri elimine etmesi olası değildir. Ancak RRT de kullanılan filtreler ile 30000-50000 in dalton arasında solütlerin ve diğer maddelerin eliminasyonu mümkün olmaktadır.⁸

RRT endikasyonu, hangi yöntemin seçimi ve yönetimi, başlanma zamanı ve sonlandırma kararı oldukça önemlidir. Bunun yanında RRT' nin çok fazla mevcut olup, biz çalışmamızda yoğun bakımda RRT seçiminde sürekli VVHDF ile aralıklı VVHDF' nin hemodinami, böbrek fonksiyonları ve SIRS-sepsis gelişimi üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

5. GENEL BİLGİLER

5.1. SIRS VE SEPSİS

5.1.1. Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS)

SIRS ilk kez 1991 yılında tanımlanmış ve 1992 yılında revize edilmiş ve "American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM)"nin 2008 yılında düzenlediği konsensus konferansında yayınlanmış ve tanı kriterleri belirlenmiştir (Tablo 1). Hasta, belirlenen parametrelerden iki tanesinin bulunmasıyla SIRS tanısı alır^{9, 10}.

Tablo 1. Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromunun Klinik Parametreleri

- 1 Kalp hızı 90 atım/dakikanın üstünde
- 2 Solunum hızı 20/dakikanın üzerinde veya PaCO₂ 32 mmHg'nin altında
- 3 Vücut Isısı 38 °C'nin üzerinde veya 36 °C'nin altında
- 4 Lökosit Sayısı 4000/mm³'ün altında veya 12.000 mm³'ün üzerinde veya % 10 immatur nötrofil granülosit mevcudiyeti

*SIRS tanısı koyabilmek için bu parametrelerden iki tanesinin bulunması yeterlidir.^{9,10}

SIRS virüs, bakteri, protozoa, mantar gibi enfeksiyöz veya travma, otoimmün reaksiyonlar, siroz, pankreatit gibi nonenfeksiyöz nedenlerle başlatılabilir. İnsidansı oldukça yüksektir. Hastanede yatan hastaların 1/3'nün, yoğun bakım hastalarının %50' den fazlasında, cerrahi yoğun bakım hastalarının %80'den fazlasında SIRS geliştiği bilinmektedir.^{9,10}

5.1.1.1. Sistemik İnflamatuar Cevap Sendromunun Mediatörleri

SIRS' ın patofizyolojisinde kritik rol oynayan bir çok mediatör tanımlanmıştır. Bakterinin çoğalması veya ölmesi esnasında salınan endotoksin SIRS'ı tetikleyen en güçlü uyarandır. SIRS ve sepsiste rol alan en etkili mediatörlerden üçü TNF- α , IL-1, IL-6 dir. Endotoksin maruziyeti sonrasında serumda TNF- α , IL-1 β , INF γ seviyelerinde artış saptanır. Bu artış 90-120 dakika sonra başlar ve bu TNF- α seviyelerinin artış zamanı ile birliktelik gösterir. Klinik olarak SVR de düşme, kardiyak outputta artma, baş ağrısı, bulantı,

taşikardi, myalji ve titreme bulguları olarak yansır⁹. Travmadan 1-2 saat sonra Tümör Nekroz Faktor α (TNF α), interlökin 1 β (IL1 β) salınır. Aynı zamanda IL-6, IL-8 (Nötrofil aktive edici peptit – NAF), makrofaj migrasyon faktör (MMF), yüksek motiliteli grup protein-1 (HMG-1), IL12, IL18, IFN δ 'da salınan diğer önemli proinflamatuvar sitokinlerdir. TNF- α sekresyonu ve IL-6 plazma seviyelerinin artışı mortalite, morbidite ve enfeksiyonla bağlantılı görülmektedir.^{11,12,13}

5.1.1.2. Kompansatuvar Antiinflamatuvar Yanıt Sendromu (Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome, CARS)

Doku hasarı sonucu vücutta oluşan inflamatuvar yanıt yanında anti-inflamatuvar yanıt yolağı da aktive olur. Bu yolakta IL4, IL10, IL13, Transforming Growth Factor β (TGF β) gibi antiinflamatuvar sitokinler üretilir.¹⁴ Oluşan antiinflamatuvar sitokinler, nükleer faktör kappa B (NF-KB) gibi proinflamatuvar sitokin sentezi için esansiyel olan, transkripsiyon faktörlerinin aktivitelerini deprese ederler. Hipoinflamasyon, immunsupresyon görülür. Sonuçta enfeksiyonlara, sepsis ve septik komplikasyonlara yatkınlık artar. İmmüitenin bu şekilde aktive olmasıyla oluşan duruma kompensatuvar antiinflamatuvar yanıt sendromu (CARS; Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome) adı verilir.¹⁴ Sonuç olarak konak savunması SIRS ve CARS arasında bir denge kurmaya çalışmaktadır. Denge SIRS lehine bozulursa septik şok ve/veya DIC gelişmekte, CARS lehine bozulursa immunsupresyonla birlikte enfeksiyonlara yatkınlık, yara iyileşmesinde gecikme gibi sonuçlar görülmektedir.⁹

5.1.2. Sepsis

Eski Yunan literatüründe "çürüme, bozulma, kokuşma" olarak tanımlanmıştır. 19.Yüzyılın başlarında bakteri tanımından sonra; dokunun mikroorganizmalar tarafından işgali ile eş anlamlı olarak algılanmaya başlanmış, günümüzde ise klinik veya mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyona bağlı olarak gelişen sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanmaktadır. Sepsis, gelişen tedavi yöntemlerine karşın yüksek mortalite ile seyreden bir hastalık olma özelliğini korumaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 750.000 yeni sepsis olgusunun görüldüğü ve bunun da yaklaşık 215.000 ölüme sonuçlandığı tahmin

edilmektedir.¹⁵ American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) uzlaşı komitesi tarafından sepsis tanımlaması, evrenmesi ve tedavisiyle ilgili olarak ilk defa 1991 yılında daha sonra 1992, 2001, 2005, 2008 yıllarında belli standartları getirmek adına bir toplantı düzenlenmiştir.^{16,17}

2008 yılında yayınlanan son konsensus toplantısındaki tanımlamalar:

Enfeksiyon: Patojen veya potansiyel patojen mikroorganizmaların, normalde steril dokulara, sıvılara ve vücut boşluklarına invazyonu ile oluşan patolojik olaylardır.

Bakteriyemi: Kanda bakterinin bulunmasıdır.

SIRS: Enfeksiyona bağlı olan veya olmayan nedenlerle başlayan sistemik inflamatuvar yanıtıdır. Sistemik inflamasyon belirtileri enfeksiyon etkeni olmadan politravmalı, yanıklı, pankreatitli hastalar veya major cerrahi uygulamalar sonrasında da görülebilmektedir.

Sepsis: Enfeksiyon ve sistemik inflamasyonun beraber bulunduğu klinik sendromdur. 2008 yılında yayınlanan sepsis tanımlamasında, bir dizi tanı kriteri belirlenmiştir. Bu kriterler arasında hemodinamik bozukluk, arteryel hipoksi, oligüri, koagülopati ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk yer alır. Ancak bu tanı kriterlerinin hiçbiri sepsis için spesifik değildir (Tablo 2).

Ağır Sepsis (Organ Fonksiyon Bozukluğu ile Beraber Sepsis): Organ fonksiyon bozukluğu ile komplike olmuş sepsistir. Mortalitesi oldukça yüksektir.

Sepsise bağlı hipotansiyon: SKB'nın <90mmHg , OAB'ın <70 mmHg olması veya hipotansiyona yol açan başka bir neden yokken SKB da 40 mmHg dan fazla azalma olmasıdır.

Septik Şok: Başka nedenlerle açıklanamayan dirençli arteryel hipotansiyon ile karakterize, akut dolaşım yetmezliği durumudur. Septik şokta hipotansiyon, diğer hipotansiyon nedenleri olmaksızın gelişir ve uygun volüm replasmanına yanıt vermez.

MODS: Organ sistemlerinde yetmezliklerin görüldüğü, homeostazis'in sürdürülmesi için destek ve diğer tedavilere gereksinim gösteren bir sendromdur.

Tablo 2: Sepsisin tanı kriterleri

Genel parametreler:

- Ateş (vücut ısısı >38.3 0C) veya Hipotermi (vücut ısısı <36 0C)
- Kalp atım hızı >90 /dk veya yaş için normal değerden >2 SD
- Takipne >30 /dk
- Mental durum değişikliği
- Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi 24 saatte >20 ml/kg
- Hiperglisemi (diyabetin olmadığı durumlarda plazma glikozu >110 mg/lt)

İnflamatuvar parametreler:

- Lökositoz (beyaz küre sayısı >12000 / μ l)
- Lökopeni (beyaz küre sayısı < 4000 / μ l)
- >10 immatür formun olduğu normal beyaz küre sayısı
- Plazma CRP'nin normal değerden >2 SD
- Plazma prokalsitonin (PCT) değerinin normal değerden >2 SD

Hemodinamik parametreler:

- Arteriyel hipotansiyon (sistolik kan basıncının <90 mmHg, ortalama arteriyel basıncın <70 veya sistolik kan basıncının yetişkinlerde >40 mmHg düşmesi veya yaşa göre normal değerden <2 SD olması)
- Mikst venöz oksijen satürasyonu >70
- Kardiyak indeks >3.51 min $^{-1}$ m $^{-2}$

Doku perfüzyon parametreleri:

- Hiperlaktatemi (>3 mmol/l)
- Kapiller doluşta azalma veya
- Deride renk değişikliği

Organ disfonksiyon parametreleri:

- Arteriyel hipoksemi (PaO₂/FIO₂ <300)
- Akut oligüri (en az 2 saat idrar çıkışı <0.5 mL/kg/h)
- Kreatininde ≥ 0.5 mg/dl artış
- Koagülasyon anormallikleri (internasyonal normalizasyon oranı (INR) >1.5 veya aktive parsiyel tromboplastin zamanı >60 s)

İleus

Trombositopeni (trombosit sayısının $<100000 /\mu l$)

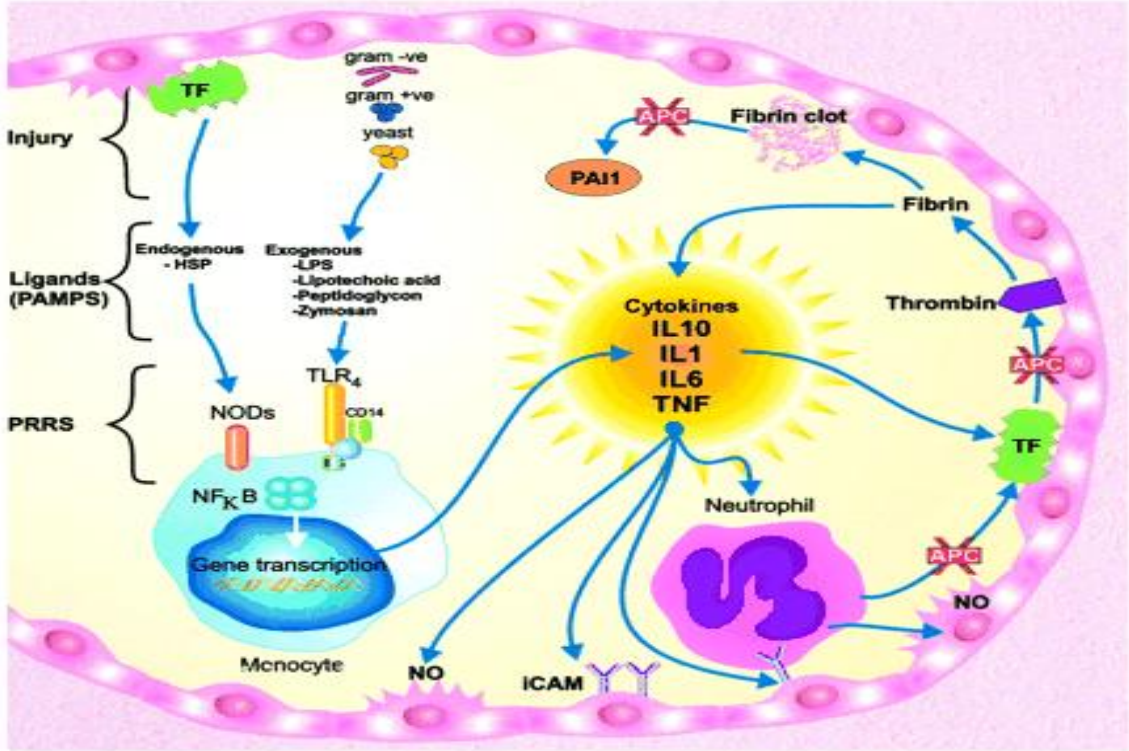
Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin $>4 \text{ mg/dl}$)

5.1.2.1. Sepsis patogenezi

Sepsis patofizyolojisi son yıllarda yapılan araştırmalarla önemli oranda aydınlatılmış olmakla birlikte bu konuda açıklanamayan pek çok durum halen mevcuttur. Moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler, sepsiste oluşan patolojik olayların birçoğunun anlaşılmasına yardımcı olmuştur.

Sepsis fizyopatolojisinde, mikrobiyal patojenler ve inflamatuvar yanıt, triadında ise sistemik inflamasyon, koagülasyon ve bozulmuş fibrinoliz yer almaktadır.

Yapılan araştırmalar dokularda oluşan enfeksiyon ve travmatik hasar sonucu vücutta hümorale sistemin aktive olduğunu ve çeşitli sitokinlerin salındığını göstermiştir.^{18,19}



Şekil 1. Sepsis Patogenezi

Mikrobiyal patojenler içinde gram (-) hücre duvarı komponentleri (endotoksinler), sepsisi tetikleyen moleküllerin başında gelir. Bunun dışında bakterilere ait por oluşturan toksinler, peptidoglikanlar, lipoteikoik asit, gram (+)'lerin süperantijenleri, lipopeptitler, flagellin ve viral RNA da sepsisi tetikleyebilir (Şekil 1).

Yapılan araştırmalarda dokularda oluşan infeksiyon sonucu vücutta hümoral sistemin aktive olduğu ve çeşitli sitokinlerin salındığı gösterilmiştir. Sepsiste de bir nevi 'sitokin fırtınası' oluşmaktadır²⁰. Monositlerden tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin 1 (IL-1), IL-6, IL-8 ve trombositleri aktive eden faktör (PAF) salınır. IL-1 ve IL-6 T hücrelerini aktive ederek γ -interferon, IL-2, IL-4, granulosit-monosit-koloni-stimulan faktörlerin (GM-CSF) salgılanmasını sağlarlar. Bunlardan en önemli olanları TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-10 dır (Şekil 1)^{19,21,22}.

Sitokinler lokal enfeksiyonun yenilmesinde çok yararlı olurken, büyük miktarlarda sentezlenerek dolaşıma karışmaları yaygın endotel hücre hasarı ile sonuçlanır. Son yıllarda, sepsis patogeneğinde endotel hücrelerinin anahtar rol oynadığı gösterilmiştir^{23,24}.

Endotoksin ayrıca kompleman sistemini de aktive eder. Açığa çıkan C3a ve C5a bazofil ve mast hücrelerini uyararak, histamin başta olmak üzere çoğu hipotansiyona neden olan vazodilatör bazı mediatörlerin salgılanmasına neden olur. C5a ayrıca nötrofillerin aktivasyonunu ve endotel hücrelere yapışmasını sağlar. Endotel hücresi tarafından salgılanan, daha önce endotel deprese eden faktör olarak bilinen nitrik oksit (NO) sepsisteki yaygın vazodilatasyondan sorumludur²⁵.

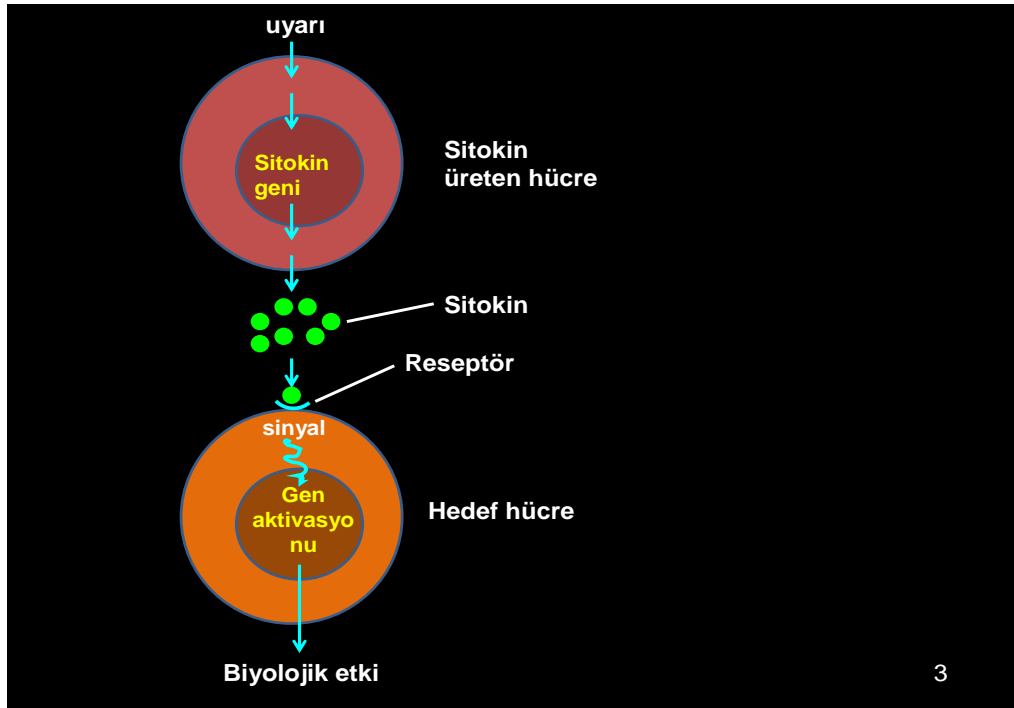
Sepsiste sitokinler koagülasyonu tetikleyici bir etki gösterir. Özellikle IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokinler güçlü bir şekilde koagülasyonu tetikler. IL-10 monositlerden doku faktörü salınımını inhibe ederek koagülasyonu düzenler. Sepsiste koagülasyonu tetikleyici diğer etkenler antitrombin, protein C ve doku faktörü gibi doğal olarak vücutta var olan antikoagülanların azalmasıdır. Bu doğal antikoagülanlar pıhtılaşmayı baskılamaları yanında antiinflamatuvar özellikleri ile de dikkati çeker^{25,26}.

5.1.3. Sitokinler

Sitokinler yara iyileşmesi ve enfeksiyona karşı immün cevabın vazgeçilmez unsurları olup; endokrin, parakrin ve otokrin olarak hücre-hücre iletişimini sağlamaktadırlar.

Sitokinler etkilerini özgün hücrelerdeki reseptörlerine bağlanarak ve gen transkripsiyonunda düzenleme yaparak açığa çıkarırlar (Şekil 2). Bu mekanizma ile immün hücrelerin üretimini, çoğalmasını, farklılaşmasını ve yaşam süresini etkilerler.

Sitokinler ile ilgili ilk çalışmalar 1928 de başlamıştır. Sitokin çalışmalarının altın çağı 1980'li yıllardır. Sitokin moleküllerinin moleküler klonlanması, yapı ve özelliklerinin tanımlanmasının yanı sıra yeni sitokinler keşfedilmiştir. Bu dönem süresince önemli bir olay da sitokinlerin lökositler tarafından sentezlendiği ve lökositlere etki ettiği şeklindedir. Buna dayanarak bunlara interlökin adı verilmiştir²⁷.



Şekil 2. Sitokinlerin biyolojik etki mekanizmaları

5.1.3.1. Sitokinlerin Genel Özellikleri

1- Genellikle uyarıcı hücrelerce salgılanırlar. Uyarıcı sonucu geçici gen transkripsiyonu ile sitokinleri kodlayan mRNA transkriptleri yapılır ve sitokinler

sentezlenip salgılanır. Doğal bağışıklıkta lipopolisakkarit gibi mikrobik ürünler mononükleer fagositleri direkt olarak uyararak kendi sitokinlerini salgılatırlar.

2- Sitokin sentezi ve salgılanması geçici, birkaç saat ya da gün gibi kısa sürelidir. Romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar olaylarda ise sentez devamlılık göstermektedir.

3- Bağışıklık, yanıtın gereğine göre arttırılıp veya baskılanması suretiyle düzenlenmesini sağlarlar.

4- Pleiotropizm gösterirler, yani birçok farklı hücre tipine etki ederler.

5- Aynı sitokin duruma göre belirli bir fonksiyonun aktivasyonuna ya da baskılanmasına yol açabilir.

6- Bir sitokindeki eksiklik çok belirgin sonuçlar doğurmayabilir. Bu bir sitokinle oluşturulan etkilerin sıklıkla diğer sitokinlerce paylaşılmasından ileri gelmektedir.

7- Antijen uyarısı ile yapıldıkları halde antijen spesifik değildirler.

8- Sitokinler birbirlerini sinerjistik ya da antagonistik olarak etkileyebilirler.

9- Birçok hedef hücre için sitokinler hücre bölünmesini düzenlerler yani büyüme faktörü gibi etki ederler. Hedef hücrede spesifik gen transkripsiyonu, yani mRNA ve protein sentezini başlatırlar.

Sitokinlerin fonksiyonlarına göre sınıflandırılması

1- Doğal immünite mediyatörleri

a- Tip I IFN

b- Tümör nekrotizan faktör

c- Interlökin-1 (IL-1)

d- Interlökin-6 (IL-6)

e- Kemokinler

2- Lenfosit aktivasyonu, büyüme ve farklılaşmasını düzenleyenler

a- Interlökin -2 (IL-2)

b- Interlökin -4 (IL-4)

c- Transforming büyüme faktörü α (TGF α)

3- Bağışıklık aracılı enflamasyonu düzenleyenler

a- IFN- γ

b- Lenfotoksin (LT)

c- Interlökin -5 (IL-5)

d- Interlökin -10 (IL-10)

- e- Interlökin -12 (IL-12)
- 4- Hematopoezi stimüle edenler
- a- C kit gland
- b- Interlökin -3 (IL-3)
- c- Granülosit makrofaj koloni stimülan faktör (GM-CSF)
- d- Monosit-makrofaj koloni stimülan faktör (M-CSF)
- e- Granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF)
- f- Interlökin -7 (IL-7)
- g- Interlökin -9 (IL-9)
- h- Interlökin -11 (IL-11)

Hasarlanan dokudaki aktive makrofaj ve monositlerden serbestleşen ana sitokinler; IL-1, TNF- α ve IL-6 dir. Bu da daha başka sitokinlerin; özellikle akut faz yanıt diye bilinen sistemik değışiklikleri indükleyen ana sitokin olan IL-6 nin salınımını stimüle eder²⁸. Bunu IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokin salınımı takip eder²⁹.

5.1.3.2. Proinflamatuvar Sitokinler

Bunların en önemlileri TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8'dir. Bunlardan TNF- α ve IL-1 β ilk salgılanan mediyatörlerdir ve diğeri sitokinlerin salgılanmasını sağlarlar. Antiinflamatuvar medyatörlerin en önemlileri ise IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, transforme edici büyüme faktörü (TGF)- β dir^{12,14,29,30,31,32}.

5.1.3.2.1. Tümör Nekrosis Faktör

Proinflamatuvar sitokinler içinde en erken salgılanan ve konakçı cevabındaki en güçlü mediatördür. Nonglikolize bir transmembran proteindir. TNF-alfa (TNF- α) geni insanda 6. kromozomun kısa kolu üzerindedir, 157 aminoasit içerir ve mol ağırlığı 17 kD'dur. Yarı ömrü kısa olup 14-18 dakikadır ve karaciğer, cilt, GİS ve böbreklerde degrade olur. İki çeşit TNF vardır. Aktif makrofajlardan salınan TNF- α (kaşektin) ile aktif T hücrelerinden salınan TNF- β (Lenfotoksin) dir^{9,33}.

TNF- α 'nın etkisi sistemik ve dokudaki direk etkisine, konak hücrelerden salınan çözünebilir mediatörlere bağlıdır. Kemik iliğinden nötrofillerin salınımını sağlar, adezyon molekülerini salarak nötrofil migrasyonunu

başlatır. Transendotelial geçişlerini ve degranülasyonu, süperoksit üretimini ve lizozim salınımı yönetir. Monosit, makrofaj farklılaşmasını sağlar ve makrofaj aktivasyonunu uyarır. Akut faz reaktan proteinlerinin sentezini stimüle eder, koagülasyon ve kompleman yolağını aktive eder. TNF- α doz bağımlı olarak endotel hücre yüzeyinde prokoagülan aktivite artışı, trombomodulin ekspresyonunu inhibe edebilir. Endotelial hücrelerden, makrofajlardan IL-1 salınımını artırır ve sitokinlerin biyosentezini stimüle eder. IL-1 ve diğer sitokinlerin varlığı dokuların TNF- α ' ya duyarlılığını artırır⁹. Deney hayvanlarına farmakolojik dozlarda ekzojen TNF- α uygulanması ile sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) ile ilişkili patofizyolojik olaylar açığa çıkmıştır⁹. TNFR - Tip I ve TNFR- Tip II olmak üzere iki tip reseptörü bulunur. TNFR –Tip I ile sitotoksik aktiviteyi ve fibroblast proliferasyonunu artırır.

TNF- α 'nın travmanın akut döneminde ilk 20 dakika içinde salınımı olur, 4 - 8 saat içinde artar, 16-24 saatte en üst düzeye ulaşır. Uyarının devamlılığına göre salınımının devam ettiği rapor edilmektedir.

Yarı ömrünün kısa olmasına (14-18 dakika) rağmen, bu sitokin IL-6, IL-8, IL-10 ve INF-gamma'nın salınımını uyarır^{30,33}.

Buna ek olarak, hücre yüzeyindeki TNF reseptörlerinin yıkımı sonucu ortaya çıkan proteinlerden kaynaklanan TNF ile yarışıp onun etkilerini bloke eden çözülebilen TNF reseptör formları (sTNFR) da mevcuttur³³.

TNF, septik ve endotoksik şokun önemli bir mediatörüdür. Gram negatif bakteriyel sepsis durumlarında çok yüksek miktarda TNF üretilir ve serum TNF yoğunluğu artar. Bu yoğunluktaki TNF, dolaşımında kollaps ve dissemine intravasküler koagülasyona (DIC) neden olur, myokard kasılabilirliğini azaltarak damar düz kaslarını gevşeterek kan basıncını ve doku perfüzyonunu azaltır. TNF, ağır metabolik bozukluklara da neden olabilir. Kemik iliğini baskılayarak ana hücre bölünmesini engeller. Sürekli TNF verilmesi lenfopeni ve immün yetmezlik nedenidir³³.

Etkileri sadece sistemik salınımlarına bağlı değildir. Lokal salınımlarının varlığı Sufer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada yetişkin solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olan hastaların bronkoalveolar lavaj sıvılarında (BAL) TNF- α ve IL-1 β seviyelerinin plazma seviyelerinden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir^{30,34}.

5.1.3.2.2. İnterlökin -1

IL-1; monositler ve doku makrofajları, endotel hücreleri, keratinositler, nötrofil ve B lenfositleri tarafından prohormon olarak salınır, caspase 1 enzim sistemi ile de aktif forma dönüşür^{22,30}.

IL-1 α ve IL-1 β olmak üzere 2 temel polipeptidden oluşur ve yapısal olarak ilişkili molekülüdür. IL-1 α 'nin çoğu sitozolde prekürsör olarak veya hücre membranında biyolojik aktif formda bulunur⁹. IL-1 β geni 2q13-q21 kromozomu üzerinde lokalizedir²⁹. IL-1 β konverting enzim tarafından hücre içinde sekrete edildikten sonra kendi matür formuna dönüştürülür. Aynı zamanda IL-1 β prekürsörü tripsin, plazmin ve diğer proteazlar tarafından da oluşturulur⁹.

Her ikisinin de moleküler ağırlığı 175 kD dir, her ikisi de aynı hücre yüzey reseptörlerine bağlanırlar ve biyolojik etkileri temelde benzerdir^{30,35}.

IL-1'in salınımı TNF- α sekresyonu ile birlikte olur. İki sitokin birlikte ateşin oluşumu, iştahsızlık, ağrı duyusunun azalmasına neden olur. Doku hasarı sonrasında T lenfosit proliferasyonunu, kemik iliğinden polimorfonükleer lökosit salınımını, hasarlı bölgeye transmigrasyonuna, kemokinlerin sentezine, endotelde adezyon moleküllerinin ekspresyonuna ve geçirgenlikte artmaya neden olur. Endotel hücrelerine etkiyle pıhtılaşmayı artırır. İskelet kasında proteolisisi artırır.

IL-1 yüksek miktarlarda salgılandığında, kan dolaşımına girer ve endokrin etkiler gösterir. Hipotalamusa etki ederek kortikotropin salgılatıcı faktörün (CRF) 'ün salınmasına neden olur. CRF' de adrenal kortekse etki ederek steroidlerin salınımını artırır³⁶.

Karaciğer tarafından akut faz proteinlerinin sentezini artırır ve metabolik zayıflamanın başlatılmasına neden olur³⁰.

Enfeksiyona immün yanıtı artıran inflamatuvar mediatörlerden olup, aşırı üretilmesi endokrin hormon gibi etki ederek insan ve hayvanlarda görülen SIRS, sepsis, septik şokta dolaşımda görülür, mortalite ile ilişkilidir³⁰. IL-1 direk ölümcül değildir, ancak ağır sepsisin hematolojik ve metabolik bulgularının bir çoğunu oluşturur. Sepsisli hastalarda tip 2 IL-1 reseptör mRNA ve hücre yüzey reseptörü ekspresyonu oldukça artmıştır ve sepsiste IL-1 aktivitesini

düzenleyen mekanizmaları oluşturan çözünebilir IL-1 reseptörlerinin seviyesi yüksektir⁹.

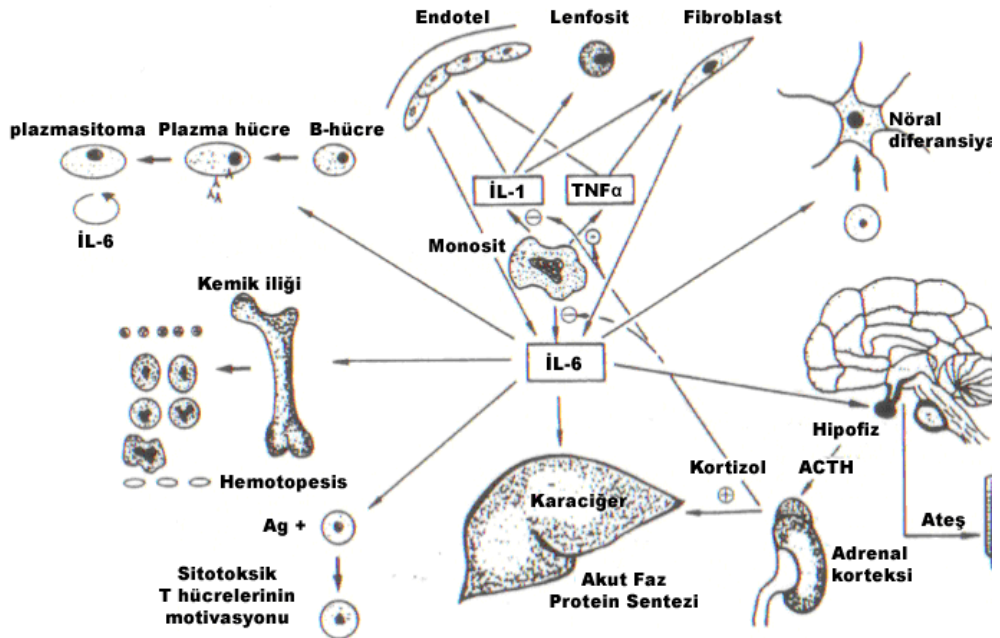
Septik şok gibi sitokinlerin aşırı ve düzensiz üretildiği durumlarda, sitokin inhibitörleri biyolojik yanıt düzenleyicileri olarak kullanılabilirler⁹.

IL-1'in salınımı travmadan bir saat sonra başlar ve üç dört saatte maksimum olur, dolaşımdaki yarı ömrü altı dakikadır. Bu durum yaralanmadan sonra saptanmasını TNF- α ' dan daha az olası hale getirmektedir. Normal referans değeri 0-20 pg/ml'dir⁹.

5.1.3.2.3. Interlökin -6

IL-6 altı farklılaşmış modifiye fosfoglikoproteinden oluşur ve hasara cevap olarak hızlıca 60 dakika içinde salınır⁹.

İnflamatuar stimulusa yanıt olarak monosit/makrofajlar, B hücreleri, T hücreleri, timusun stroma hücreleri, megakaryositler, endotelial hücreler, keratinositler ve fibroblastlar tarafından sentezlenir ve yaklaşık 26 kD'dur. Ayrıca hipotalamus, ön hipofiz ve böbreküstü bezi korteksi de IL-6 yapımında rol alır. Yapımı interlökin-1, TNF- α , IFN-gamma, PDGF ve virüsler tarafından indüklenirken sentez ve salınımı IL-4, IL-10 ve IL-13 tarafından inhibe edilir³⁷.



Şekil 3: IL-6 Pleotropik etkileri.

Hücre tipine göre birçok etki göstermesine pleotropik etkisi denir (Şekil 3). IL-6'nın en iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerinedir. Fibrinojen, α 1-antitripsin veya kompleman faktörleri gibi akut faz proteinlerinin hepatik sentezini uyarır^{9,38}.

IL-1 ile sinerjistik etki ile timosit proliferasyonu, T hücre proliferasyonu ve PMNL aktivasyonunu sağlar⁹.

İnterlökin-6 için TNF- α ve IL-1 majör uyarınlardır. Stimulus sonrası dolaşımda 60 dakikada belirlenmeye başlar, 4-6 saatte pik yaparak 10 gün dolaşımda kalır. Komplike olmayan vakalarda iki gün yüksek kalır ve hızla düşerek bir haftada normale iner. İkinci bir olay ortaya çıkarsa üç gün içinde rebound artış görülür³⁹.

IL-6 serumda daha uzun süreli yüksek kaldığından IL-1 veya TNF- α ' dan daha kolay bir şekilde ölçülebilir. Hem proinflamatuvar hemde antiinflamatuvar etkisi bulunmaktadır³⁶.

IL-6 karaciğerde özellikle C-reaktif protein, fibrinojen ve serum amyloid A protein olmak üzere akut faz proteinlerinin yapımında rol oynar. IL-6 nin akut faz proteinleri yapımını indüklemesiyle birlikte kortikosteroid yapımı ve ateş oluşumu indüklenir. İskelet kasında protein yıkımı da IL-6 varlığında gerçekleşir. Aynı zaman da TNFR ve IL-1 reseptör antagonistlerinin salınımını artırarak proinflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde de rol oynar. Bağışıklık sistemiyle ilgili olarak T hücre yapımı, aktivasyonu ve diferansiyasyonu uyarır. Ayrıca kendi başına natural killer hücrelerini ve özellikle nötrofiller olmak üzere polimorfonükleer hücreleri harekete geçirir, lenfositlerin büyüme ve farklılaşmasını düzenler. Nötrofil apoptozisini inhibe eder.

IL-6'da belirgin ve erken bir yükselme (>500 pg/dl) daha sonra MOY gelişecek hastaların belirlenmesine yardımcı olacaktır Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), sepsis, çoklu organ yetmezliği sendromu (ÇOY)'daki hastaların gidişi ile ilişkili en iyi prognostik belirteç gibi görünmektedir^{38,40}.

Hack ve arkadaşları septik şokta IL-6 ve laktat düzeyleri arasında doğrudan bir korelasyon belirlemişlerdir ve IL-6'nın yaşayanları ölenlerden ayırmada prognostik anlamı olabileceğini ($p=0,0003$) ifade etmişlerdir. BAL da artmış IL-6 konsantrasyonları ARDS li hastalarda kötü prognoz ile ilgilidir.

5.1.3.3. Antiinflamatuvar Sitokinler

5.1.3.3.1. İnterlökin-10

34-40 kilodalton molekül ağırlığında olup CD4 (+) TH2 hücreleri, monositler ve B hücreleri tarafından sentezlenir, dolaşımda 160 aa. lik protein olarak paketli iki homodimerden oluşur.

Diğer sitokinlerden farklı olarak aktive olmuş makrofaj ve dentritik hücreleri inhibe ederek antiinflamatuvar özellik göstermektedir. Anti-inflamatuvar etkiye sahip sitokinlerden en kuvvetlisidir. Monosit makrofaj hücrelerinin sentezlediği TNF- α , IL-1, IL-8, IL-12, granülosit CSF, MIP-1 α , MIP-1 α yı inhibe eder. Aynı zamanda hücre yüzeyinde MHC Class-II molekülü, B7 molekülü oluşumunu, IL- 14 sinyalizasyonunu inhibe eder. TNF reseptörlerinin yüzey ekspresyonunu ve dolaşımdaki reseptörlerini azaltır. İnflamatuvar cevap sırasında rol alan önemli bir düzenleyici endojen mediyatördür⁴¹. Makrofajlar üzerine inhibitör etkilerine ek olarak, IL-10'nun B lenfositleri üzerine uyarıcı etkileri vardır. İnsanlarda IgG4 üretimi için dönüştürücü faktör olabileceği düşünülmektedir³⁷.

Endotoksemi sırasında IL-10 olmazsa monositlerin TNF- α sentezi artmakta ve mortalite yükselmektedir. IL-10'un bulunması TNF- α düzeylerini ve zararlı etkilerini azaltmaktadır. Ancak fazla IL-10 üretimi bakteriyel yükün artışına ve mortaliteye yol açmaktadır.

Salınımı PGE-2 tarafından uyarılan IL-10 düzeyinin çok yükselmesi sitokinler arasındaki dengenin ciddi şekilde bozulmasına yol açar. Diğer bir deyişle denge bozulduğunda kompensatuvar anti-inflamatuvar yanıt sendromu ön plana çıkar. Bir ölçüde immünosüpresyon evresi olan bu evrede TNF- α , IL-1, IL-1 β , IL-12 ve interferon gama (IFN- γ) gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin düzeyleri azalırken IL-6, IL-10, and IL-1Ra gibi antiinflamatuvar sitokinlerin düzeyi belirgin şekilde artar^{42,43}.

Akut faz yanıtı, akut faz proteini (AFP) olarak adlandırılan çeşitli plazma proteinlerindeki konsantrasyon değişikliklerini ve çok sayıda fizyolojik, biyokimyasal, davranışsal ve beslenme değişikliklerini kapsamaktadır. AFP'leri, inflamasyona bağlı olarak plazmadaki düzeyleri en az %25 oranında yükselen (pozitif akut faz proteinleri), ya da düşen proteinler (negatif akut faz proteinleri) olarak tanımlanmaktadır^{14,44}.

-Pozitif Akut Faz Proteinleri: C Reaktif Protein (CRP), α 1 antitripsin, α 2 makroglobulin, seruloplazmin, lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP), fibrinojen, protrombin (C4BP)'dir.

-Negatif Akut Faz Proteinleri: Albumin, Yüksek Dansiteli Lipoprotein(HDL: High Dancity Lipoprotein), protein C, protein S ve Antitrombin III'dür.

Pozitif AFP'lerinden olan CRP, PMNL, monosit ve makrofajlardan doku faktörü ekspresyonunu artırır, ekstrinsik koagülasyon yolağı aktive olur.

α 1 antitripsin ise PMNL ve makrofajlardan proteaz salınımını inhibe eder. α 2 makroglobulin ve seruloplazmin ise, serbest oksijen radikalleri ve proinflamatuvar sitokinleri nötralize eder. Lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP), lipopolisakkaritleri yüksek konsantrasyonlarda inhibe ederken, düşük konsantrasyonlarda aktive eder.

CRP sadece çeşitli bakteri, mantar, protozaal parazitlerde bulunan polisakkaride değil, kalsiyum iyonlarının varlığında fosforilkolin, lesitin gibi fosfotidilkolinler ve nükleik asitler gibi polianyonlara da bağlanabilmektedir⁴⁵.

5.1.4.SIRS-Sepsis Markerleri

5.1.4.1. Prokalsitonin

Enflamatuvar hastalıkların tanısında kullanılan ve gelişen bağışıklık yanıtını belirleyen birçok laboratuvar parametresi vardır. Bu amaçla kullanılan bazı özgün laboratuvar testleri, devam eden enflamasyonun tipini belirler. Ancak rutin kullanımda, kritik hastaların izlenmesini ve ciddi tabloların tedaviye yanıtlarını kontrol eden çok az parametre vardır. Enflamatuvar belirteç olarak kullanılan vücut sıcaklığı, lökosit sayısı, ESH, CRP gibi parametrelerin çoğu değişik güvenilirlikte olup özgül değildirler. Prokalsitonin (PKT=Procalsitonine),

enflamatuvar yanıtın mevcut parametrelerinden farklı özellikleri olan bir tanısal parametredir. Özellikle bakteriyel enflamasyonda, SIRS, sepsis ve MODS'da yapımı uyarılır^{14,38,46}.

Viral enfeksiyonlar, kronik nonbakteriyel enflamasyon, allerjik reaksiyonlar, otoimmün hastalıklar, neoplastik hastalıklar ve cerrahi travmalardan ya çok az etkilenir ya da hiç etkilenmez. Bu nedenle PKT, bakteriyel ve nonbakteriyel enflamasyonun ayırıcı tanısında, MODS ve sepsis hastalarının izleminde kullanılabileceği bildirilmektedir⁴⁷.

5.1.4.1.1. Prokalsitonin'in Biyokimyasal Özellikleri

PKT, moleküler ağırlığı yaklaşık 13 kilodalton olan, 116 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir

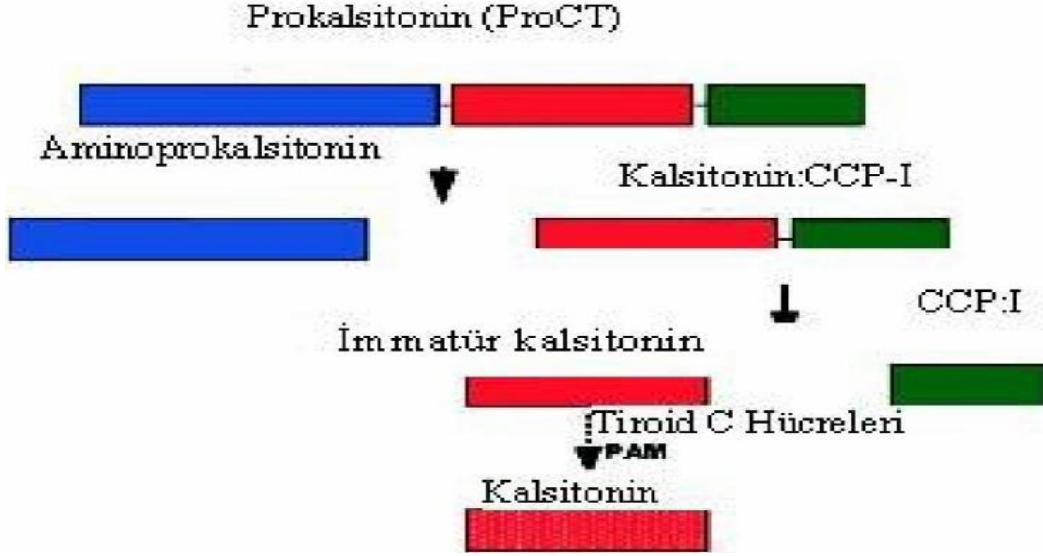
PKT 1989 yılında Ghillani ve arkadaşları tarafından insan kalsitoninin bir prekürsörü olarak tanımlanmıştır⁴⁸.

5.1.4.1.2. Prokalsitonin Sentezi

Normal ve sağlıklı bireylerde hormonal olarak aktif kalsitonin, prohormon olan prokalsitoninden tiroid bezininin C-hücrelerinde üretilir ve salgılanır⁴⁹. PKT sentezi, CALC-I geninin transkripsiyonu ve 141 aminoasitlik öncül proteinin (preprokalsitonin) translasyonu ile başlar.

Preprokalsitoninde, PKT'nin N-terminal bölgesinde (N-PCT) bir sinyal dizisi, N-PCT, ortada kalsitonin ve PKT'nin C-terminal bölgesi (katakalsin) bulunur (Şekil 8). Özgül hücre içi proteoliz ile bu peptiden ilk olarak PKT (116 aminoasit) ve daha sonra kalsitonin (32 aminoasit) serbestleşmektedir. Normalde kalsitonin yapımı kalsiyuma bağımlı olarak düzenlenir. Kalsitoninin serumdaki yarı ömrünün (10 dakika) kısa olmasına karşılık, PKT 25-30 saatlik bir yarı ömüre sahip olup *invivo* koşullarda çok stabil bir proteindir^{48,50}.

Öncelikle PKT enzimatik reaksiyon ile serbest aminoprokalsitonin (N-PKT) ve birbirine bağlı kalsitonin (Kalsitonin – karboksipeptit - I = CT: CCP- I) molekülüne dönüşür. Daha sonra serbest CCP-I ve immatur CT molekülü oluşur. Bu molekül büyük oranda tiroid C hücrelerindeki peptidil-glisin amid-monooksijenaz enzimi vasıtasıyla matur kalsitonin hormonuna dönüşür (Şekil 4)⁵¹.



Şekil 4. İnsan kalsitonin hormon prekürsörlerinin şematik görüntüsü⁵¹.

İlk kez 1993 yılında PKT'nin enfeksiyöz bir belirteç olduğu öne sürülmüştür⁵².

Sağlıklı insanlarda prokalsitonin saptanamayan seviyelerdedir (< 0.05 ng/ml). Viral enfeksiyonlar ve inflamatuvar durumlarda 1.5 ng/ml düzeylerine çıkmaktadır. Sistemik belirtilere yol açan ağır bakteriyel enfeksiyonda ve inflamasyonda PKT düzeyi 100 ng/ml 'nin üzerine çıkabilir.

Kalsitonin prekürsörlerinin çeşitli tiroid dışı hastalıklarda varlığı yapılan birçok çalışmada bildirilmiştir⁴⁹. Günümüzde uygun bir deneysel modelin yokluğundan dolayı, hangi hücrelerin PKT sentezlediği kesin olarak ortaya konulamamıştır. Çeşitli organlara ait makrofaj ve monositleri de içeren hücrelerden salındığı, bronş epitelindeki akciğer nöroendokrin hücrelerin, intestinal nöroendokrin hücrelerin ve karaciğerin PKT kaynağı olabileceği üzerinde durulmaktadır.

PKT'in özgül yıkım yolu kesin olarak saptanamamıştır.

5.1.4.1.3. Prokalsitonin - Sitokin İlişkisi

PKT üretimi proinflamatuvar sitokinlerin indüksiyonu ve inflamasyonun uyarılması ile yakından ilişkilidir. Deneysel ve klinik gözlemler, PKT'in başlıca bakteriyel endotoksinlerce uyarıldığını göstermektedir. İnfeksiyonların akut seyirinde PCT, IL-6 ve TNF- α ' nın plazma değerleri arasında benzer bir korelasyon deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. İnfamasyonunun gerilemesi durumunda PCT değerlerindeki azalma, IL-6' daki azalmadan sonra, CRP deki

azalmadan önce başlar⁴⁷. PCT endotoksin enjeksiyonundan 2- 4 saat sonra plazmada tespit edilip, 6-8 saat içinde pik konsantrasyona ulaşır ve 12-24 saat plato değerinde kalır, 48-72 saat sonra normal değerine düşer.

Akut enflamasyon sonrası PCT'nin serum düzeylerinin hızlı artması ve yüksek düzeylere ulaşması, bağışık yanıtta PCT'nin patofizyolojik bir fonksiyonunun olabileceğini düşündürmektedir⁴⁷.

Herhangi bir enfeksiyon belirtisi olmayan travmalı hastalarda artmış PCT düzeyleri, uyarılmada başka faktörlerin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

5.1.4.1.4. Prokalsitonin ve Sepsis

PCT düzeyinde bakteriyel olmayan inflamatuvar durumlarda da artış olmaktadır. Bu sebeple SIRS ve sepsisin ayırımı her zaman kolay olmamaktadır. Günümüze kadar yapılan çalışmalar PKT düzeylerinin sepsis, SIRS, lokalize enfeksiyon ve viral enfeksiyon varlığında değişebileceğini göstermektedir. İnflamatuvar aktivite ve sepsisin derecesi ile PKT arasında iyi bir korelasyon vardır. Elde edilen bazı sonuçlarda PKT sepsiste SIRS'a göre önemli oranda yüksek iken bazılarında da farklıdır⁴⁹.

Kantitatif PCT ölçümü serum ve plazmada "İmmünoлюминометрик Assay" yöntemiyle yapılmaktadır. Ölçümü kolay olup 20 mikrolitre plazma yeterlidir ve iki saat içinde tamamlanır. İki monoklonal antikor, PCT'ye iki farklı bölgeden (kalsitonin ve katalalsin segmentleri) bağlanır. Arteriyel ve venöz örneklerde farklılık göstermez. PCT oda ısısında dahi oldukça stabil bir proteindir. Serum örnekleri alındıktan sonra dört saat içinde bakılmalıdır. Daha sonra yapılacak ölçümler için ise serum ve plazmanın -20°C'de saklanması önerilmektedir⁵³.

5.1.4.2. Laktat

Laktat, anaerobik hücrel metabolizmanın bir yan ürünüdür. Sitoplazmada glikoliz sonucu ortaya çıkan ara metabolit pürivattır. Aerobik koşullarda pürivat asetil koenzim A' ya (asetil CoA) dönüştürülür ve Krebs siklusuna girer. Anaerobik şartlarda ise laktat dehidrogenaz (LDH) tarafından laktik aside çevrilir. Laktat plazmada NaHCO₃ tarafından tamponlanır. Laktat

eritrositler, perivenöz hepatositler, iskelet kası miyositleri ve cilt tarafından üretilir. Bazal üretilen miktar 0,8 mmol/kg/saat' tir.

Global hipoperfüzyon durumlarında veya şokta anaerobik metabolizma baskın olduğundan karaciğer ve böbreklerde laktat metabolizması artar ve bunun sonucunda kanda laktat düzeyi yükselir. Hemorajik şok, septik şok durumlarında ve resüsitasyonda baz açığının laktat seviyesiyle korele olduğu gösterilmiştir^{53,54,55}.

5.1.4.3 D-Dimer

Fibrin, trombüsün ana komponentidir ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu ile oluşmaktadır⁵⁶. Normal fizyolojik koşullarda fibrin oluşumu ve fibrinin plazmin aracılı yıkımı bir denge halindedir ve hemostazda anahtar rolü taşır⁵⁷. Monomerik ve çapraz bağlanmış fibrinin plazminojen aracılığı ile çözünmesi, D-Dimer'i de içeren spesifik yıkım ürünlerinin oluşumuna sebep olmaktadır⁵⁸.

D-Dimer yaklaşık olarak 180000 MW ağırlığında olup, karaciğer, böbrek ve retikuloendothelial sistem tarafından plazmadan uzaklaştırılır. Plazma DD düzeyi yaşa ve cinsiyete göre değişmekte olup normal değeri 200- 500 ng/ml dir⁵⁹. D-Dimer ölçümü için, manuel latex immunoaglutinasyon, manuel immunokromatografik, ELISA, latex-enhanced türbidimetrik immunoassay, immunofiltrasyon gibi yöntemler kullanılmaktadır⁵⁶. D-Dimer'in sistemik değerleri dolaşımdaki fibrin döngüsünün bir indeksidir ve tek bir ölçüm fibrinolitik durumu göstermekte yeterlidir⁶⁰. Ancak fibrin oluşumu ile ilgili birçok klinik koşul olabileceğinden D-Dimer testinin de seçiciliğinin sınırlı olduğu bildirilmektedir⁶¹.

Lokal fibrin oluşumu ve lizis, inflamatuvar yanıtın bir parçasıdır ve D-Dimer gibi fibrin yıkım ürünleri, akut faz yanıtını ve sistemik inflamatuvar mediatörlerin üretimini düzenlemektedir⁶¹.

Şiddetli infeksiyonu olan hastalarda D-Dimer düzeylerinin yüksek bulunmasının sebebi akut faz yanıtının plazma D-Dimer düzeyleri üzerinde yarattığı etki ile açıklanabilir.

5.2. AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ

Yoğun bakım hastalarının yaklaşık %35' de akut böbrek yetersizliği (ABY) görülür. Yoğun bakımdaki ABY' nin %50' sinden fazlasında en önemli neden sepsis ve septik şoktur^{1,2}. Dolayısıyla yoğun bakım ünitesine yatan tüm

hastaların %15-20' sinde ABY ile karşılaşılır^{1,2}. Septik akut böbrek hasarının mortalitesi hasarın şiddetine göre % 20,9 ile % 56,8 arasında değişmektedir^{1,3}.

5.2.1. Tanım

Akut böbrek yetersizliği için son zamanlara kadar çok değişik tanımlar kullanılmakta idi. Bu durumun tanımı ve ortak bir dil oluşturulması amacıyla RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease: risk, hasar, yetersizlik, böbrek fonksiyon kaybı, son dönem böbrek hastalığı) ve AKIN (Acute Kidney Injury Network: Akut böbrek hasarı ağı) sınıflamaları geliştirilmiştir. ABY sınıflamasına göre ABY, 48 saat içinde serum kreatinin de 0,3 mgr-dl veya % 50 artış veya oligüri (6 saatten uzun süre 0.5 ml/kg/saat altında idrar çıkışı) olarak tanımlanır.

Akut böbrek yetmezliği (ABY) saatler, günler ya da haftalar içerisinde gelişen, glomerül filtrasyon hızındaki (GFH) azalma sonucu böbreğin fonksiyonlarında görülen hızlı kaybın oluşturduğu bir klinik sendromdur^{62,63}.

5.2.2. RIFLE ve AKIN Sınıflandırması

2000'li yıllara girerken, ABY tanımlarındaki sorunları çeşitli gruplar fark ederek çözüm üretmeye çalışmışlardır. Bu çalışmalar ADQI (Acute Daily Quality Initiative) grubunun çalışmalarını da içerir. Bu grup tarafından ABY, RIFLE olarak kısaltılabilecek bir sistem ile sınıflandırılmıştır. Bu sınıflama akut böbrek yetersizliği konusunda aynı dilin konuşulmasını, çalışmaların ve araştırmaların kıyaslanabilirliğini, farklı merkezlerin bir arada çalışmalarını, epidemiyolojik çalışmaların oluşturulmasını hedeflemiştir.⁶⁴ RIFLE terimi *Risk*, *Injury* (hasar), *Failure* (Yetersizlik), *Loss* (kayıp) ve *End stage* (son dönem) terimlerinin ilk harflerinden oluşturulmuştur. Bu sistemdeki sınıfların ayrıntılı tanımlamaları tablo 3'de verilmiştir. Burada dikkat edilecek genel kural, ölçüt olarak kreatinin veya glomerül filtrasyon hızı (GFH) veya idrar miktarı ayrı ayrı kullanılabilir. Ölçütlerden en kötü sınıfı yansıtan değer değerlendirmeye alınmalıdır.

Eylül 2004 tarihinde ADQI ve üç nefroloji derneğinin temsilcileri (American Society of Nephrology-ASN, International Society of Nephrology-ISN, National Kidney Foundation- NKF) ve ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) temsilcileri İtalya'da Vicenza'da toplanmışlardır. Bu grup, akut böbrek yetersizliğinin bütün spektrumunu ifade etmek üzere *akut böbrek hasarı*

Kısaltma	GFH veya [kreatinin] serum kriteri	İdrar miktarı kriteri
R (Risk)	Kreatinin x 1,5	6 saattir, <0,5 ml/kg/saat
I (Injury: hasar)	Kreatinin x 2	12 saattir, <0,5 ml/kg/saat
F (failure: yetersizlik)	Kreatinin x 3	24 saattir, <0,3 ml/kg/saat Veya 12 saattir anüri
L (Loss: kayıp)	4 haftadır kalıcı böbrek yetmezliği olması	
E (End-stage renal disease: son dönem böbrek yetmezliği)	3 aydan daha fazladır böbrek yetmezliği olması	

Tablo 3: RIFLE sınıflaması, GFH: Glomerül filtrasyon hızı

(Acute kidney injury-AKI) terimini önermişlerdir. Bu terimin önerilmesi, böbrek fonksiyonunda akut bir azalmanın genellikle bir hasarı takip etmesi nedeniyle. Üç evre olarak yapılan AKIN sınıflaması Tablo 4'de verilmiştir. Ayrıca, yukarıdaki örgütlerin katılımı ile AKIN (Acute Kidney Injury Network) kurulmuştur. Bu kuruluşun amacı, uluslararası, disiplinlerarası ve derneklerarası birlikteliği sağlayarak AKI ve AKI riskindeki hastaların tedavisinde en iyi sonuçları elde etmektir. Bu toplantıda AKI' ye ilişkin oluşturulan tanımlamalar 2005 yılında Hollanda'da yapılan konferansta geliştirilmiştir.⁶⁵ Akut böbrek hasarı (AKI), böbrek fonksiyonlarında ani (48 saat) düşmeyi ifade eder. Bu düşüş için ölçüt olarak kreatinin kullanılır ise, mutlak değer olarak 0.3 mgr/dl veya daha fazla görece artış veya serum kreatininde yüzde olarak %50 veya daha fazla (başlangıca göre 1.5 kat) artış varlığı aranır. İdrar miktarında düşme (6

saat boyunca 0.5 ml/kg daha az idrar) başka bir ölçüt olarak kullanılabilir. AKI sisteminde sınıflamada duyarlılık yükseltilmiştir. Bunun nedeni, 0.3 mgr/dl serum kreatinin artışının mortaliteyi artırdığının gösterilmesidir. Serum kreatinini veya idrar çıkışı ölçütlerinden biri sınıflama için yeterlidir. Renal replasman tedavisi uygulanan hastalar diğer ölçütlere bakılmaksızın evre 3 olarak kabul edilirler.

Tablo 4. AKIN sınıflaması.

	Kreatinin değeri	İdrar çıkış
Evre I	Kreatininde > 0,3 mgr/dl yada 1,5-2 kat artış	< 0.5 ml/kg/saat > 6 saat
Evre II	Kreatininde 2-3 kat artış	< 0.5 ml/kg/saat > 12 saat
Evre III	Kreatininde > 3 kat yada >4 mgr/dl üzerinde artış (en az 0,5 mgr/dl akut artış)	< 0.3 ml/kg/saat > 24 saat veya anüri 12 saat

AKIN'in yeni böbrek hasarı terminolojisinde, prerenal azotemi ve akut tübüler nekroz yerine, sıvı resusitasyonuna yanıt veren veya yanıt vermeyen akut böbrek hasarı terimleri önerilmiştir. Bu terminolojinin kullanılması klinik ve araştırma açısından pek çok avantaj sağlayacaktır.⁶⁶

RIFLE ve AKIN sistemlerinin birbiriyle kıyaslaması Tablo 5'de verilmiştir. İki sistem de böbrek fonksiyonlarında zaman içerisinde gelişen bir bozulmaya odaklanmışlardır; halbu ki, yoğun bakım ünitesinde bu fonksiyonları zaman içinde düzelen hastalar var ise, onların da akut böbrek hasarı yaşadıklarını kabul etmek gerekir.

Tablo 5. RIFLE ve AKIN sınıflamasının kıyaslanması.

RIFLE sınıflaması	AKIN sınıflaması
<ol style="list-style-type: none">1. Risk, hasar(injury) ve yetersizlik (failure)2. Akut böbrek hasarı sonrası dönem kayıp(loss) ve son dönem(end stage)3. Kreatinin veya glomerül filtrasyon hızı değişiklikleri ve idrar miktarını kullanır4. Risk kreatinin de 1.5 kat artış glomerül filtrasyon hızında >%25 azalma5. RRT' ye başlayan hastalar için sınıf tanımlanmamış6. Akut böbrek hasarı için 1 haftalık zaman dilimini önerilmiş7. Özellik belirtilmemiş	<ol style="list-style-type: none">1. Evre1, 2, 32. Bu terimler kullanılmamış3. Kreatinin ve idrar miktarını kullanır4. Evre 1 kreatininde 1,5 kat artış veya > 0,3 mgr/dl5. RRT' ye başlayan hastalar, kreatinin miktarı ve idrar çıkışından bağımsız evre 3 kabul edilir.6. Akut böbrek hasarı tanısı 48 saatlik dönem içerisindeki kreatinin değerine göre temellenir.7. Optimal hidrasyon elde edildikten sonra değerlendirme yapılır

RIFLE ve AKIN sınıflama sistemleri, oluşturulmalarının hemen ardından, akut böbrek hasarı konusunda epidemiyolojik, sağkalım ve erken tanı göstergelerine ilişkin araştırmalarda kullanılmışlar.⁶⁷ ve günümüze kadar pek çok kez sınanmışlardır.

5.2.3. Akut Böbrek Hasarında Biyogöstergeler

Geleneksel olarak akut böbrek yetersizliğinin, yeni terminoloji ile akut böbrek hasarının ölçütü olarak en sık kullanılan laboratuvar parametreleri kan üre azotu (BUN), kreatinin ve GFH'dir. Tanımlamada, akut böbrek yetersizliği

terimindeki 'yetersizlik' sözcüğü yerini hasara bırakmıştır. Bu durum, gelecek için akut böbrek hasarının belirlenmesinde hasar göstergesi olabilecek yeni göstergelere ufuk açmıştır. Hasar özellikle GFH azalması anlamına gelmeyebilir. Yeni değerlendirilmekte olan biyogöstergeler, GFH'de azalma olmadan çok önce oluşan hücresel hasar (tipik örnek olarak tübüler hasar) ile ilişki yakalamaya çalışmaktadırlar.

5.2.3.1. Üre

Üre molekül ağırlığı 60 olan ve karaciğer tarafından protein metabolizması sonucunda ortaya çıkan amonyaktan sentezlenen bir maddedir. Birçok laboratuvar üre içindeki nitrojeni ölçerek BUN sonucu vermektedir. Üre ve BUN arasındaki ilişki; $Üre = BUN \times 2.14$ olarak formüle edilebilir. Kan BUN düzeyleri laboratuvardan laboratuara değişmekle birlikte 10 – 21 mg/dL'dir. Karaciğerde sentezlendiği ve tübüler reabsorpsiyonu da olduğu için renal fonksiyon bozukluğu olmadan da kan BUN düzeylerinde değişimler olabilmektedir. Artmış protein alımı, aminoasit infüzyonu, GİS kanaması, her türlü katabolik durumlar ile kortikosteroid ya da tetrasiklin kullanımı artmış BUN düzeylerine yol açabilmektedir. Protein eksikliği (ciddi malnütrisyon, çölyak hastalığı, nefrotik sendromlu bazı hastalar), akut ya da kronik ağır karaciğer hastalığı gibi durumlarda kan BUN düzeyleri düşük çıkabilmektedir.^{68,69}

5.2.3.2. Kreatinin

Kreatinin kas metabolizmasının sonucunda kreatinden oluşur ve yapım oranı kas kitlesi ile yakından ilgilidir. Sağlıklı bir insanda kreatininin tübüler sekresyonu % 10 - 15'tir, ilerlemiş böbrek yetmezliğinde bu oran % 40'lara kadar çıkabilir. Bu nedenle 24 saatlik idrar toplanarak yapılan kreatinin klirens hesaplaması, gerçek GFH'den bu durumlarda daha yüksek çıkacaktır. Pratikte serum kreatinin düzeyi renal fonksiyonları değerlendirmede üreye göre daha değerlidir. Ağır egzersiz ya da travma gibi kaslardan artmış kreatinin salınımında, kreatinin düzeyi renal fonksiyon bozukluğu olmadan da yüksek olabilir. Serum kreatinin düzeyi rutin taramalar ve seri izlemler için yararlı bir testtir. Serum kreatinin düzeyi ile GFH arasında ters lineer bir ilişki bulunmaktadır. Normal kreatinin değerleri ortalama olarak 0,3 – 1.2 mg/dL'dir. Pratik değerlendirmede normal limitler içerisinde bile kreatinin değişimlerinin

renal fonksiyonda önemli oranda azalmaya işaret edebileceği akılda tutulmalıdır.

ABY tanısında yeni ortaya konulan biyomarkerelelara ihtiyaç olduğu açıktır. Gelecekte ABY için daha olacak bu biyomarkerler şunlardır.

- NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipo-calın),
- KIM-1 (Kidney injury molecule-1),
- İnterlökin 18 (IL-18),
- FABP (Fatty acid-binding protein),
- NHE-3 (Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3),
- Endotelin-1,
- NAG (N-acetyl-P-D-glucosaminidase),
- Adenozin deaminaz bağlama proteini,
- Alanin aminopeptidaz,
- Leucine aminopeptidaz,
- p-galactosidaz a-glutathione S-transferaz,
- Π-glutathione S-transferaz,
- γ-glutamyl transpeptidaz,
- Alkalın fosphataz,
- Lactat dehidrogenaz,
- Nötral endopeptidaz,
- a-I-mikroglobülin,
- P-2-mikroglobülin,
- Retinol bağlama proteini,
- Cistatin C.

Bu göstergelerden bazılarına serumda, bazılarına idrarda, bazılarına da her iki örnek üzerinde çalışılmıştır. Bu göstergeler kardiyak cerrahi, koroner anjiyografi, böbrek nakli, yoğun bakım ünitesi alanlarında ve intravenöz kontrast, sisplatin, aminogliko-zid kullanımı ile oluşabilecek akut böbrek hasarını öngörmek amacı ile sınıanmışlardır.⁷⁰

5.2.4. Akut Böbrek Yetmezliği Epidemiyolojisi

ABY'nin gelişme sıklığı, ülkemizde olsun, kayıt sistemlerinin geliştiği diğer ülkelerde olsun, iyi bilinmemektedir. Tanımlama kriterleri uzmanlara göre farklılıklar göstermektedir. Sınıflama konusunda henüz ortaya konmuş bir fikir birliği yoktur. Bununla birlikte, hastanede yatan yoğun bakım hastalarının %20-25'inde tüm hastaların ise %5'inde ABY geliştiği düşünülmektedir. Akut böbrek yetmezliğinin tanımı üzerindeki belirsizlikler nedeniyle epidemiyoloji ile ilgili bilgilere ulaşmak güçtür. Hemen bütün çalışmalara bakıldığında, henüz ABY tanısı ile ilgili görüş birliğine varılamamış olduğu ortaya çıkmaktadır. Gerçek insidansı saptamak, çalışmalardaki yöntem farklılıkları, ABY'nin tanımı ve popülasyon farklılıkları nedeniyle zordur. Yapılmış çalışmaların büyük çoğunluğu hastane bazlı olup, her çalışma için konulan ABY tanı kriterleri farklıdır. Toplumsal veya hastane kaynaklı çalışmalarda ABY tanısı için genellikle serum kreatinin değerleri baz alınmaktadır. Gelişmiş ülkelerde yapılan toplumsal veya hastane kaynaklı çalışmalarda ortalama insidans yaklaşık 200/milyon kişi/yıl, diyaliz ihtiyacı ise yaklaşık 50/milyon kişi/yıl olarak saptanmıştır.^{62,71,72}

Çalışmalarda ABY tayini için kreatinin düzeyinin temel alınması, normal kreatinin düzeylerinde de böbrek fonksiyon bozukluğu olabileceğinden, yeterli değildir. İskoçya'nın Grampian bölgesinde Khan ve arkadaşları, yaptıkları 500 000'den fazla denekli çalışmada ABY ortalama insidansının (serum kreatinin >300 µmol/L) milyon kişide 620 olduğunu, yaşa bağlı insidansın yaş ile artacak şekilde milyonda 30-4266 arasında olduğunu bildirmişlerdir.⁶³ Çok büyük sayıda popülasyonlar üzerinde yapılan diğer çalışmalarda da buna benzer oranlar saptanmıştır. Liano ve arkadaşları, 14 yaş üstü 4,2 milyon kişilik toplulukta yaptıkları prospektif çalışmada, ABY sıklığını milyonda 209 olarak saptayıp, en sık nedenleri sırasıyla akut tübüler nekroz (%45), prerenal (%21), kronik zeminde akut gelişim (%12.7) ve obstrüktif ABY (%10) olarak bildirmiştir.⁷⁴

5.2.5. Risk Faktörleri

Sepsis tanısından sonra ABY gelişimi, ileri yaş, şiddetli hastalık, mekanik ventilatör süresi, vazoaktif destek ihtiyacı ile ilişkilendirilmiştir.⁴ Avustralya-Yeni Zelanda erişkin yoğun bakım ünitelerinde 120123 hasta incelenmiş, septik ABY hastalarında, sepsiste olup böbrek yetersizliği olmayan veya septik olmayan

ABY hastaları ile karşılaştırıldığında, eşlik eden hastalıkların daha çok, APACHE II skorunun daha yüksek, kan basıncının daha düşük, kalp hızının daha yüksek, parsiyel oksijen basıncı/inspire edilen fraksiyone oksijen oranı ile ölçülen akciğer fonksiyonlarının daha kötü olduğu; bu hastaların daha asidemik oldukları, daha yüksek beyaz küre sayılarına sahip oldukları saptanmıştır. Ayrıca, septik ABY evreleri sepsis dışı ABY evrelerine göre daha yüksek bulunmuş; septik ABY tablosundaki hastaların, sepsis dışı ABY olanlara göre yoğun bakım ve hastanede yatış süreleri daha uzun, mortalité oranları daha yüksek bulunmuştur.⁴

5.2.6. Sepsiste Akut Böbrek Hasarının Patogenezi

İnsanlardaki septik akut böbrek hasarının anlaşılması, tekrarlayan böbrek biyopsilerinin alınması etik olmadığından ve var olan histopatolojik bilginin yönlendirici olmaması nedeniyle, hayvan çalışmalarından elde edilen bilgilere ve dolaylı değerlendirmelerden yaptığımız çıkarımlara dayanır.⁵⁵ Ne yazık ki, hayvanlarda kullanılan iskemi-reperfüzyon ve ilaca bağlı hasar modelleri septik akut böbrek hasarını tümüyle yansıtmaz.^{1,75}

Septik ABY histopatolojisi üzerine bir sistematik derlemede, hastaların %22'sinde akut tübüler nekroz (ATN) saptandığı, ama esas yaygın histopatolojik bulgunun spesifik olmayan tübülointerstisyel renal değişiklikler olduğu bildirilmiştir.⁷⁶ Septik akut böbrek hasarı gelişen hastalarda yapılan otopsi çalışmalarında ATN oranı %5, sepsisteki hastalarda biyopsi ile yapılan çalışmalarda ise %0 olarak bildirilmiştir.^{76,77} Genel olarak, septik ABY histopatolojik bulgularının tamamen normal bulgular ile şiddetli ATN arasında değişebildiği ve, genel düşüncenin aksine, ATN'nin sık olmadığı kanısına varılmıştır.⁷⁶

Sepsiste, çok çeşitli enflamatuvar sitokinler, arakidonik asit metabolitleri, vazoaaktif maddeler, trombojenik ajanlar ve diğer biyolojik olarak aktif mediyatörler salgılanmaktadır ve organ yetersizliklerinin gelişmesinde bu maddelerin aktif rol oynadıkları düşünülmektedir.^{78,79}

Böbreklerin sitokinlere bağlı hasara çok duyarlı oldukları düşünülmektedir.¹ Örneğin, tümör nekrosis faktör-a (TNF-a) nötralizasyonu, lipopolisakkarit (LPS) ilişkili böbrek yetersizliği gelişimini önleyebilmektedir.⁸⁰

Endotoksin, glomerüler mezenkimal hücrelerden TNF salmımım uyarır.⁸¹ TNF'nin böbrekteki TNFR1 reseptörüne doğrudan bağlanmasıyla LPS ilişkili ABY oluştuğu fare sepsis modelinde gösterilmiştir.⁸² TNF ve sepsis ilişkili ABY arasındaki bu bağlantının ortaya konması, sepsis sırasındaki böbrek hasarından, toksik immünolojik mekanizmaların hemodinamik faktörlerden daha önemli rol oynadığını düşündürmektedir. TNF ve LPS, glomerüler endotelial hücrelerde apoptotik hücre ölümünü zaman ve konsantrasyona bağımlı olarak etkilemektedir.⁸³ Septik böbreklerde bu apoptotik aktivasyonun çok erken olduğu düşünülmektedir.¹

Koagülasyon sisteminin aktivasyonunun da fibrin birikimi ile renal hasar yapabileceği düşünülmektedir.^{1,84}

5.2.7. Akut Böbrek Yetersizliğinde Klinik Seyir

ABY, su, sodyum ve potasyumun renal ekskresyonunu, divalan katyon homeostazını, üriner asidifikasyon mekanizmasını bozar. Ek olarak üremik toksinlerin birikmesine sebep olur. Klinik durumun ağırlığı genellikle renal hasar ve katabolik durum ile paralellik gösterir. Nonoligürik-nonkatabolik hastalarda günlük ortalama BUN ve kreatinin artışı sırası ile, 10-20 mg/dl ve 0.5-1.0 mg/dl kadardır. Oligürik katabolik hastalarda ise günlük artışlar 20-100 mg/dl ve 2-3 mg/dl kadar olabilir. Dolayısı ile ikinci grup hastalarda komplikasyon riski daha yüksek ve prognoz daha kötüdür.⁶³

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

Hiperkalemi sık bir komplikasyondur. Oligoanürik hastalarda K günde 0.5 mmol/L artar. Tanı sırasında belirgin hiperpotasemi saptanması doku yıkımını düşündürür (rabdomyoliz, hemoliz, tümör lizis). Hafif hiperkalemi (<6.0 mmol/L) genellikle asemptomatiktir. Daha ağır ise EKG değişiklikleri ve aritmiler gelişebilir. Ayrıca pareteziler, hiporefleksi, assendan flask paralizi ve solunum yetmezliği olabilir. Hipokalemi daha nadir olup, aminoglikozid, sisplatin, amphotericin-B'ye bağlı nonoligürik ATN'de görülebilir.⁶³

ABY'de serum anyon gap artışı ile birlikte olan metabolik asidoz gelişir. Bazı durumlarda asidoz çok ağır olabilir (diabetik ketoasidoz, laktik asidoz,

karaciğer hastalığı, sepsis, etilen glikol zehirlenmesi). Metabolik alkaloz nadir olup, aşırı bikarbonat replasmanı, kusma veya gastrik aspirasyonlara bağlı olabilir.

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

Hafif hiperfosfatemi (5-10 mg/dl) sık bir bulgudur. Rabdomyoliz, hemoliz, tümör lizis olgularında daha ağırdır (10-20 mg/dl). Kalsiyum-fosfor çarpımı 70'den büyük olgularda metastatik kalsifikasyonlar ve hipokalsemi gelişebilir. Hipokalseminin diğer sebepleri, kemiklerin PTH'ya direnci, D vitamini oluşumunun azalması ve nekrotik dokularda kalsiyumun sekestrasyonudur. Hafif hipermağnezemi de sık bir bulgudur. Ancak, nonoligürik sisplatin ve amfoterisin B'ye bağlı ATN olgularında hipomağnezemi de ortaya çıkabilir.⁶³ Anemi genellikle hafiftir. Eritropoez baskılanması, hemoliz, kanama, hemodilüsyon ve eritrosit yaşam süresinin kısalması ile ilişkilidir. ABY'de ayrıca, kanama zamanı uzaması (trombositopeni, trombosit disfonksiyonu, faktör VIII disfonksiyonu) ve lökositoz (stres yanıtı, sepsis, eşlik eden hastalıklar) da gelişebilir.

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

Kardiyak komplikasyonlar aritmi, akut miyokard infarktüsü ve pulmoner embolizmdir.

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

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

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

5.2.8. ABY Tedavisi

ABY tedavisine yaklaşım, etyolojiye göre değişiklikler gösterir.

Prerenal azotemi renal perfüzyonun düzeltilmesi ile hızla geriler. Hemoraji eritrosit süspansiyonu, plazma kaybı (yanık, pankreatit) izotonik sıvılarla replase edilir. Üriner ve gastrointestinal kayıplar genellikle hipotoniktir.

Postrenal azotemide hedef obstrüksiyonun ortadan kaldırılmasıdır (kateter, nefrostomi, stent). Hastaların %5'inde geçici tuz kaybettiren sendrom gelişir.

Renal -intrinsik- ABY tedavisi önlem, spesifik tedaviler, komplikasyonların tedavisi ve renal replasman tedavisi(RRT) başlıkları altında incelenebilir.

Önlem olarak kardiyovasküler fonksiyon ve intravasküler volümün optimal tutulması en önemli girişimdir. Diüretikler, NSAİ ilaçlar, ACE inhibitörleri ve diğer vazodilatatörler, özellikle hipovolemik ve renovasküler hastalığı olan bireylerde çok dikkatli kullanılmalıdır.

Aminoglikozidler ve siklosporin kullanımında ilaç düzeyi izlenmelidir. Diürez zorlaması ve idrarın alkalinizasyonu urat nefropatisi, metotraksat nefropatisi ve rabdomyolizde yararlıdır. N-asetil sistein radyokontrast nefrotoksitesisi ve asetaminofen toksisitesinde önleyici olabilir.

ABY tedavisinde en önemli noktalar, sıvielektrolit dengesinin sağlanması, asidozun düzeltilmesi, beslenmenin düzeltilmesi ve üremik belirti ve bulguların tedavisidir. Tedavi yaklaşımları hastanın özelliklerine göre belirlenmelidir.

ABY'de konservatif tedavilerle düzeltilemeyen volüm yüklenmesi, hiperkalemi, asidoz varlığında ve üremik belirti ve bulgular ortaya çıkmışsa (ansefalopati, perikardit, kanama diyatezi) RRT yapılmalıdır.

5.3. RENAL REPLASMAN TEDAVİLERİ

Yoğun bakım hastalarında, renal replasman tedavisi gerektiren akut böbrek yetmezliği sık karşılaşılan bir durumdur. Yoğun bakımda yatan hastalar hemodinamik sorunlar, inotrop ve vazopressör ajanların kullanılma gerekliliği veya hipotansiyon nedeni ile konvansiyonel aralıklı hemodiyalizi tolere edemeyebilirler. Konvansiyonel aralıklı hemodiyalizde yineleyen hipotansiyon atakları renal kan akımını bozarak renal iskemiyi daha da artırabilir. Bu nedenle her diyaliz tedavisi dikkatle monitörize edilmeli ve renal hasarı daha da artıracak hemodinamik dengesizliklerden kaçınmalıdır.⁸⁵ Akut böbrek yetmezliği olan yoğun bakım hastalarında aralıklı diyalizin her gün yapılmasının, gün aşırı veya

daha uzun aralıklarla yapılmasına göre mortaliteyi azalttığı rapor edilmiştir.⁸⁶ 1977 yılında Kramer ve arkadaşları tarafından daha yavaş ve devamlı ultrafiltrasyon oranı olan, hemodinamik olarak daha iyi tolere edilebilen ve sıvı dengesinin daha iyi ayarlanabildiği devamlı arteriovenöz hemofiltrasyon tekniği ortaya atıldı.⁸⁷ Günümüze kadar uzanan süreçte, yoğun bakım ünitelerinde renal destek tedavi uygulamaları giderek artmaktadır.⁸⁸ Sepsiste sitokinlerin dolaşımdan uzaklaştırılmasına yönelik olarak sürekli renal replasman tedavisi kullanımı ile ilgili çalışmalarda belirgin bir artış vardır.⁸⁹

5.3.2. Renal Replasman Tedavisi Endikasyonları

Renal replasman tedavisinin başlatılması kararı klinik duruma göre verilir (Tablo 6). Altta yatan patolojinin prognozu RRT'nin başlatılmasında RIFLE skorundan daha önemli olabilir. Renal replasman tedavisinin gereksiz endikasyonla veya çok erken dönemde başlatılması hastalarda tedavi ile ilişkili diğer risklerin gelişmesine neden olur. Erken dönemde başlatılması halinde, katabolizmanın hızlı olduğu hastalarda uygun beslenme desteğinin sağlanması önemlidir. Ancak, yapılan çalışmalarda RRT'nin geç dönemde başlatıldığı hastalara kıyasla, erken dönemde başlatıldığı hastalarda prognozun daha kötü olduğu gösterilmemiştir.^{90,91}

Tablo 6. Renal replasman tedavisi endikasyonları:

1. Oligüri(>12-24saat)
2. Anüri (>12 saat)
3. Ciddi metabolik asidoz ($p < 7.10$)
4. Azotemi (BUN > 40 mmol/L)
5. Üremiye bağlı organ tutulumu (perikadit, ansefalopati, nöropati, myopati)
6. Hiperkalemi ($K^+ > 6.5$ mEq/L veya hızla yükselen K^+)
7. Ciddi disnatremi ($Na^+ > 160$ veya < 115 mQ/L)
8. Hipertermi (ateş $> 39.5^\circ C$)
9. Ciddi akciğer ödemi
10. Diyalizle temizlenebilen bir madde ile intoksikasyon veya aşırı doz
11. Sıvı yüklenmesi diüretiğe yanıtız

12. Akciğer ödemi ve/veya ARDS olan bir hastaya aşırı kan, kan ürünleri ve yüksek volümlü nutrisyon gereksinimi

5.3.2. Böbrek Dışı Endikasyonlar

Renal replasman tedavisi uygulanması için böbrek dışı endikasyonlar, kardiyopulmoner baypas, sepsis ve akut akciğer hasarında biriken suda çözünen ilaçların ve toksinlerin uzaklaştırılmasıdır. Bunun yanı sıra ateşin düşürülmesi ve akut kalp yetersizliği olan hastalarda destek tedavisi için de uygulanabilir. Bu durumlardaki klinik düzelme, enfiamatuvar belirleyicilerin uzaklaştırılması ve beraberinde daha spesifik renal desteğin sağlanması ile mümkün olur. Hedeflenen düzeyde enfiamatuvar mediyatörlerin uzaklaştırılması ile (özellikle adsorbsiyon filtreleri ile) belirgin düzeyde klinik düzelme sağlanamaz. Bu durumun olası açıklaması, proenflamatuvar ve antienflamatuvar mediyatörlerin eşit oranlarda elimine edilmesi ve hemodinamide gözlenen düzelmelerin esas olarak vücut ısısının düşüşüne ve sıvı çekilmesine bağlı olması olabilir.⁹⁰

5.3.4. Renal Replasman Tedavisinin Fizyolojisi

5.3.4.1. Sıvı Çekilmesi

Kan, taze donmuş plazma, vazopresör, parenteral ve enteral beslenme ürünlerinin verilmesi gerektiğinden, yoğun bakım hastalarında fazla miktarda günlük sıvı infüzyon gereksinimi olmaktadır ve bu sıvıların kısıtlanmadan verilmesi gerekmektedir. Akut böbrek yetersizliği ve beraberinde septik şoku olan hastaların ciddi sıvı desteğine ihtiyacı vardır ve bu sıvı tedavisi de sıvı yükünün artmasına yol açar. Bunun sonucunda gelişen pozitif sıvı dengesi ve interstisyel ödeme eğilim, sıvının uzaklaştırılarak negatif günlük sıvı dengesinin sağlanmasını gerektirmektedir. Plazma sıvısının vücut dışındaki bir devre ile yarı geçirgen bir zardan hidrostatik etki ile geçmesi ve daha sonra toplam vücut sıvısından uzaklaştırılması sonucu ultrafiltrasyon gerçekleşir. Vücut dışı renal replasman tedavileri esas olarak ultrafiltrasyon için kullanılırlar. Ultrafiltre edilen sıvının osmolaritesi plazma sıvısındaki ile benzerdir; bu nedenle, "izole

ultrafiltrasyon" işlemi solut konsantrasyonu değişmeden kanın dehidrate edilmesi ve hematokritin artması olarak tanımlanır.^{7,92,93}

Sürekli renal replasman tedavisi (SRRT) sırasında, plazma sıvısı idrar debisini taklit eder bir şekilde yavaş yavaş ve sürekli olarak çekilirken, haftada üç kez yapılan aralıklı klasik hemodiyaliz (IHD) sırasında, hastaya iki günde verilen sıvı birkaç saat içinde verilerek hastanın anürik olmasından dolayı biriken fazla sıvı çekilir. Ultrafiltrasyon hızının yüksek olması sonucu gelişen intravasküler volüm kaybı, hem gereken sıvı uzaklaştırma hızının yüksek olmasına hem de hızlı diyalitik solut kaybına bağlı gelişen transsellüler ve interstisyel sıvı şiftine bağlıdır. Sıvı uzaklaştırma hızının yüksek olmasının en önemli sonucu hemodinamik instabilitedir. Genellikle istenen RRT modeli, çok değişken olan günlük sıvı dengesini karşılayacak şekilde, sıvı çekilmesini gün içinde birkaç saate yayarak yavaş sıvı çekilmesini sağlayacak bir model olmalıdır.

Volüm yükü kavramının tekdüze bir tanımının yapılabilmesi için hangi klinik parametrelerin (vücut ağırlığı/kuru vücut ağırlığı, ortalama arteryel basınç, santral venöz basınç, wedge basınç, mikst venöz satürasyon, biyoempedans) ve monitörizasyon yönteminin (santral venöz kateter, Swan-Ganz kateteri, transözofageal ekokardiyografi) kullanılacağı konusu halen tartışmalıdır. Ancak, klinik olarak sıvı yükü fazla olan hastalarda çekilmesi gereken sıvı miktarının doğru değerlendirilmesi önemlidir. Bu tür hastalarda yavaş ve sürekli ultrafiltrasyonun en önemli özelliği, interstisyel sıvının dehidrate olan kan dolaşımını yavaş yavaş ve sabit miktarda tekrar doldurabilme olasılığıdır. Bu olay hidrostatik ve ozmotik kuvvetler etkisindedir ve yüksek miktarda plazma sıvısının uzaklaştırılmasına olanak sağlar, hipovolemi ve hipotansiyon riski düşüktür. Çocuklarda ise öncelikli olan sıvı yükünün düzeltilmesidir.^{7,93}

Intrakraniyal basınç artma riski olan veya artmış hastalarda (ensefalit, travmatik beyin hasarı, meningoensefalit veya akut karaciğer yetersizliği) ABY durumunda aralıklı hemodiyaliz yerine SRRT tercih edilir. Sürekli uygulamanın aralıklı RRT'ye bağlı gelişen intrakraniyal basınç artışını önlediği gösterilmiştir.^{7,93}

5.3.4.2. Solut Çekilmesi

Solut çekilmesi fizyolojisi diyalizin en önemli konularından biridir ve vücut dışı RRT'nin güvenliği, tolere edilebilirliği ve sonuçlarından sorumludur. Solut çekilmesi çok geniş bir kavramdır ve genellikle belirleyici miktarda bir solutun uzaklaştırılması olarak tanımlanır. Bu belirleyici solut normalde böbrek tarafından kandan uzaklaştırılan tüm solütleri temsil etmelidir.⁷

Ne yazık ki, her molekülün kinetik ve dağılım hacmi değişik olduğu için, ABY'de biriken tüm solütleri temsil eden referans bir solut bulunmamaktadır. Renal replasman tedavisi sırasında "tek-solüt kontrol", tedavi etkinliğinin sadece kabaca tahmin edilmesini sağlar. Belirtilen koşullarda, ABY olan tüm hastalarda birikmesinden ve serum düzeyi ölçüm kolaylığından dolayı üre genellikle eksik bir belirleyicidir. Bunun yanı sıra, orta derecede toksisitesine rağmen üre protein metabolizmasının son ürünüdür ve vücutta birikmesi durumunda diyaliz gereksinimi olduğunu düşündürür ve uzaklaştırılması tedavi etkinliğini belirtir. Küçük bir moleküldür ve dağılım hacmi toplam vücut sıvısı ile aynıdır. Proteine bağlı değildir ve dokulara ve hücre zarlarına kolaylıkla geçer. Kreatinin de benzer özelliklere sahiptir ve belirleyici olarak sıklıkla kullanılabilen diğer bir moleküldür. Üre/kreatinin çekilme miktarını belirlemek için kullanılan ölçümlerden biri diyaliz dozudur. Klirens, belirli bir zaman diliminde bir solütten temizlenen kan hacmi olarak tanımlanır. Klirens, molekül büyüklüğüne, kompartmanlar arasındaki geçişe, geçiş yöntemine (difüzyon veya konveksiyon) ve devrenin çalışma özelliklerine (kan akım hızı, diyalizat akım hızı, ultrafiltrasyon hızı, hemodiyaliz cihazının tipi ve boyutu) bağlıdır. Klirens sürekli tedavilere kolaylıkla uygulanabilirken, aralıklı tedavilerin etkinliğinin tanımlanması için kullanımı bir çeşit adaptasyondur.^{7,93}

Klinik pratikte SRRT klirensini ölçmek ve ifade etmek için kullanılan yöntemler genel olarak değişmektedir ve bunlar aralıklı klirens (Kt/V) {Klirens (K) x diyaliz süresi (t)/dağılım hacmi (V)} veya K/SA {Klirens (K) / vücut yüzey alanı (SA)} şeklindedir. Diğer ölçümler solut uzaklaştırıcı indeks (SRI) veya hemofiltrasyon için sadece ultrafiltrasyon hızıdır. Tüm klinik durumlarda hangi tekniğin kullanılması gerektiğine dair bir fikir birliği yoktur.⁹⁴ Tedavi dozu, son

dönem böbrek yetersizliği olan stabil hastalarda sonucu etkiler ve son dönemdeki düzey I ve düzey III kanıtlar ABY'li hastalar için benzer bir ilişkiyi desteklemektedir. Ancak, ABY için en düşük diyaliz dozunun ne olacağına dair fikir birliği yoktur. Son dönem böbrek yetersizliğinden elde edilen kanıta dayanarak, ABY'li hastalara 1.2 Kt/V haftada üç kez verilmesi önerilmektedir. Ancak, SRRT'deki çalışmalar göz önüne alındığında, ABY'li yoğun bakım hastalarında yüksek doz diyalizin yararlı olabileceği düşünülür.

5.3.4.3. Asit-Baz Dengesinin Sağlanması

Asit-baz kontrolünün sağlanmasında hangi yöntemin seçileceği konusunda çok az çalışma vardır. Oligoanürik hastalarda hiperfosfatemi, hiperlaktinemi ve ölçülemeyen anyonların artmasından dolayı hafif asidemi vardır. Hipoalbumineminin alkalize edici etkisi ile bu asidoz azaltılabilir.

5.3.5. Renal Replasman Tedavisi Prensipleri

En sık kullanılan RRT tipleri aşağıdadır. (p3)

- Aralıklı hemodiyaliz (IHD),
- Sürekli RRT,
 - Sürekli venövenöz hemofiltrasyon (SVVH),
 - Sürekli venövenöz hemodiyaliz,(SVVHD),
 - Sürekli venövenöz hemodiyafiltrasyon (SVVHDF),
 - Sürekli yavaş ultrafiltrasyon (SCUF),
 - Sürekli arteriyovenöz hemofiltrasyon (SAVHF),
 - Sürekli arteriyovenöz hemodiyaliz(SAVHD),

1960'lı yılların başında yaygın olarak kullanılmaya başlanan IHD, uzun yıllar yoğun bakım ünitelerindeki ABY'nin tedavisinde tek tedavi seçeneği olmuştur. Standart IHD yöntemi ile ilgili en önemli sorun, bu yöntemin ciddi hemodinamik bozukluğu olan hastalarda kullanılamamasıdır. Bu nedenle, 1977 yılında ilk kez Kramer ve ark. tarafından SRRT geliştirilmiştir.⁹³ Sürekli RRT'nin hipotansif hastalar tarafından daha iyi tolere edilmesi, sıvı ve beslenme

desteğinin sürekli düzenlenebilmesi ve volüm yükü ve açığı döngülerinin önlenmesi, bu yöntemin sepsis, şok ve çoklu organ yetersizliği olan kritik hastalarda IHD yöntemine seçenek olmasına yol açmıştır. Bu yaklaşımın en sık kullanılanı CVVH yöntemidir. Bu teknik diyaliz makinası gerektiren ve anında diyalizatin oluştuğu standart IHD'den farklıdır. Tablo 3'te IHD ve CVVH arasındaki farklılıklar gösterilmektedir.^{93,95}

Diyaliz, solut ve plazma sıvısının yarıgeçirgen bir zardan (normal filtre boyutu 0.5-2.2 m²) konsantrasyon gradiyentine karşı klirensi olarak tanımlanır. Filtrasyon ise yangeçirgen bir zardan basınç gradiyentine karşı gerçekleşir.⁹⁰

Diyalizat ve ultrafiltrat atılır ve yerine, uygun miktarda ve içerikteki replasman sıvısı konularak temizlenen kan ile birlikte hastaya geri dönmesi sağlanır.⁹⁰ Pasif difüzyonda plazmadan diyalizat sıvısına konsantrasyon gradiyentine bağlı olarak solut geçişi gerçekleşmektedir. Ultrafiltrasyonda (konvektif transport) ise, hemofiltre membranından plazmanın ultrafiltrasyonu sırasında solut geçişi olmaktadır. Küçük ve orta molekül ağırlıklı solütler (<5000 dalton) aynı yönde sıvı ile birlikte uzaklaştırılmaktadır. Bazı SRRT şekillerinde (sürekli arteriyovenöz veya venovenöz hemofiltrasyon) solütlerin uzaklaştırılması sadece konvektif transport ile olmaktadır. Bu sistemlerde diyalizat sıvısı yoktur.⁹⁵

Konveksiyon, küçük su molekülleri hidrostatik veya ozmotik bir kuvvetle yarı geçirgen membrandan geçerler ve beraberinde porlardan kolayca geçebilen solütleri de sürüklerler (solvent drag). Büyük solütler ise yerlerinde kalırlar ve böylece membran süzgeç görevi yapmış olur. Hemodiyaliz sırasında membran; kan ile ters yönde giden diyaliz solüsyonunu birbirinden ayırır ve bu sırada difüzyon gerçekleşir. Bu sayede kanda yüksek konsantrasyonda bulunan solütler (üre, kreatinin vs) ve elektrolitler (potasyum, fosfor vs) diyalizata geçer. Diyaliz solüsyonunun içeriği, diyaliz sonrası plazmayı normal değerlerde tutacak şekilde ayarlanmıştır. Örneğin diyaliz solüsyonundaki sodyum miktarı fizyolojik değerlerde, ancak potasyum konsantrasyonu düşüktür. Üre, kreatinin ve fosfor içermemektedir. Bu durum diyaliz için gerekli konsantrasyon gradientinin oluşmasını sağlar. Bununla beraber vücuttaki fazla su da uzaklaştırılmış olur.

Adsorbsiyon, Renal replasman tedavisi uygulamasında kritik hastalar açısından önemli olan bir başka mekanizma da, bazı maddelerin kullanılan filtre membranına yapışarak (adsorbsiyon) ortamdaki uzaklaştırılmasıdır. Genellikle kullanılan polisülfon veya poliakrilonitril yapısındaki membranların bu yolla tümör nekroz faktörü gibi enflamasyon yapıcı maddeleri uzaklaştırabildiği ileri sürülmektedir.⁸

Hemodiyaliz(HD): Bir sıvıdan diğerine (kan veya diyalizat) konsantrasyon gradiyentine göre solütlerin pasif difüzyonunu sağlayan bir diyaliz yöntemidir. Hemodiyaliz sırasında üre, kreatinin, potasyum gibi maddeler kandan diyalizata, kalsiyum ve bikarbonat gibi maddeler ise diyalizattan kana geçerler. Böylece, diyaliz işlemi ile bazı maddelerin plazma konsantrasyonlarında değişiklikler olur. Solut uzaklaştırılması standart hemodiyaliz ile hızlıdır. Sürekli yenilenen kan akımı ve diyalizat ile iki kompartman arasında yüksek konsantrasyon farkı sağlanır ve difüzyon oranı artırılır. Standart hemodiyaliz, transmembran basınç gradiyenti artırılarak sıvı uzaklaştırılması için de kullanılır. Üre ve elektrolitler gibi küçük solütler ultrafiltrasyon sırasında sıvı içinde plazma ile aynı konsantrasyonlarda uzaklaştırılır.^{95,96}

Hemofiltrasyon (HF): Hidrostatik basınç gradiyenti kullanılarak bir hemofilter membranından plazma suyunun filtre (konveksiyon transportu) olması sağlanır. İşlem sırasında ayrıca küçük ve orta molekül ağırlıklı solütlerin su ile konvektif transportu gerçekleşir. Aşırı sıvı uzaklaştırıldığında sıvı replasmanı gerekir. Tek başına HF'de, üre ve elektrolitler gibi solütleri plazma olanlar için, bu solütlerin plazma konsantrasyonlarında değişiklik olmaz. Sıvı replasmanı, dilusyona bağlı olarak, bu solütlerin plazma konsantrasyonunu düşürebilir.^{95,96}

Hemodiyafiltrasyon (HDF): Hemodiyaliz ve hemofiltrasyonda kullanılan mekanizmaların birleştirilmesi sonucunda geliştirilmiş bir yöntemdir. Diyaliz ve filtrasyon yöntemlerinin bir bileşimidir. Solut kaybı başlıca difüzyon ile, daha az oranda hemofiltrasyonla olmaktadır.⁹⁶

5.3.5.1. Aralıklı Hemodiyaliz

Difüzyonun esas alındığı diyaliz, konsantrasyon gradiyenti ile gerçekleşir ve solütlerin yarıgeçirgen zarı geçmesi sağlanır. Kan ve diyalizat arasındaki konsantrasyon gradiyenti, molekül ağırlığı, proteine bağlanma, elektrik yükü, solut boyutu ve membran özelliği solut klirensini belirleyen faktörlerdir.⁹⁰

Filtrelerin çoğu 5000 Da'dan daha düşük ağırlıklı moleküllerin geçişine ve 20000 Da molekül ağırlığına kadar partiküllerin azalan difüzyonuna olanak sağlar. Bu yarı geçirgen özellik üre, kreatinin gibi moleküllerin diyaliz sıvısına geçmesine ve albümin ve immünglobülinlerin geri alınmasına olanak sağlar. Diyaliz sırasında düzeltici tampon ve elektrolit solüsyonlarına gereksinim vardır. Membranın her iki tarafında artmış kan ve diyalizat akım hızları (genellikle 500 ml/dk) ile diyaliz işlemi küçük moleküllerin temizlenmesinde, asit-baz dengesizliğinin düzeltilmesinde ve büyük hacimlerde sıvının çekilmesinde etkin olur. Sodyum, kalsiyum ve magnezyumun replasmanı diyaliz sıvısı ile yapılırken, bikarbonat replasmanı, laktat olarak yapılır, laktat ise daha sonra vücutta bikarbonata çevrilir. Hemodinamik bozukluğa neden olması ve makinanın çalıştırılması için teknik personele ihtiyaç duyulması dezavantajlarıdır. Diyalize düşük akım hızlarında başlanması, daha sonra hastanın toleransına göre hızının artırılması ile hemodinamik bozulma önlenir.⁹⁰

5.3.5.2. Sürekli Venovenöz Hemofiltrasyon (CVVHF)

Sürekli venovenöz hemofiltrasyon, yoğun bakımda RRT'ler içinde en sık kullanılanıdır. Diyaliz ile arasındaki en önemli fark, yarıgeçirgen bir zar boyunca basınç farkının olması ve transmembran basınç farkının (TMP) bulunmasıdır {TMP = (Filtre basıncı + Venöz dönüş basıncı)/2 - Atık basıncı}. Bu da filtrenin kan dolaşımı tarafındaki pozitif hidrostatik basınç ve/veya diyalizat tarafındaki negatif basınç ile sağlanır.⁹⁰

Transmembran basınç farkının yanı sıra, kan akımı, diyalizat akımı ve membran özellikleri de membrandaki ultrafiltrasyon hızını belirler. Konveksiyon, membran boyunca ultrafiltratı takip eden solütlerin klirensi olarak kullanılan bir terimdir. Bundan dolayı konveksiyon, ultrafiltrasyon hızı, membran özellikleri ve molekül büyüklüğü ile belirlenir. 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. Sürekli venovenöz hemofiltrasyon ile 100-300 ml/dk'lık filtrasyon hızları elde edilebilir.⁹⁰

5.3.5.2. Sürekli Venovenöz Hemodiyaliz (CVVHD)

Difüzyon ile madde atılımı mekanizmasının ön plana çıktığı bu yöntemde, bir pompa kanı membran bir tarafından dolaştırırken, başka bir pompa diyaliz sıvısını kanın hareket yönünün aksi yönünde dolaştırır. Böylece, kan ve diyaliz sıvısı yarıgeçirgen bir membran yoluyla temas eder. Kanda erimiş haldeki maddeler iki ortam arasındaki konsantrasyon farkı ile hareket ederler. Bu şekilde, suda çözülmüş haldeki küçük moleküllü maddelerin atılımı artırılır. Sürekli yavaş diyaliz yapması nedeniyle ani sıvı, elektrolit, asit-baz ve üre değişimini ve bundan doğabilecek komplikasyonları önler; kanın dengeli bir şekilde temizlenmesini mümkün kılar. Uygun sıvı dengesini korur. Bundan dolayı, diyalize bağlı diyaliz dengesizlik sendromu görülmez.⁹⁶

5.3.5.4. Sürekli Venovenöz Hemodiyafiltrasyon(CVVHDF)

Sürekli venovenöz hemofütrasyona diyaliz devresinin eklenmesi ile tanımlanan işlemdir. Bu yöntem hem hemodiyalizin hem de CVVH'nin avantajlarına sahiptir. Diyaliz ile karşılaştırıldığında, hemodina-mik bozukluğa neden olmadan ve CVVH'nin filtrasyon hızları elde edilerek solut klirens oranları ve biyokimyasal kontrol sağlar.⁹⁰

5.3.5.5. Sürekli Yavaş Ultrafiltrasyon

Bu yöntem, esas olarak solut klirens gereksinimi az olduğunda sıvı çekilmesi için kullanılır. Yavaş ultrafiltrasyon yapması nedeniyle hemodinamiyi bozmaz ve hipotansiyona yol açmaz. Dolayısıyla, hipotansiyonun böbrek ve kalp üzerinde oluşturabileceği olumsuz etkileri en aza indirir.⁹⁰

5.3.5.6. Renal Replasman Tedavisi Dozu

Renal replasman tedavilerinin uygulanması sırasında önemli bir sorun da tedavinin "dozunun" veya "yoğunluğunun" belirlenmesidir. Kronik diyaliz uygulamalarında, çözülmüş madde klirensine dayalı doz ayarlamaları

kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden biri de Kt/V hesaplamasıdır. Bu formülde 'K' belirli bir zamanda kandan temizlenen eriyik madde miktarı, 't' uygulama süresi, 'V' ise klirensi söz konusu olan çözünmüş maddenin dağılım hacmidir. Kronik böbrek yetersizliklerinde, haftada üç kez Kt/V 1.2 olacak şekilde hemodiyaliz uygulamasının yeterli olduğu bildirilmiştir.⁹⁷ Bu hesaplamada en sık kullanılan ürenin üretimi ve vücuttaki dağılım hacmi kritik hastalarda çok değişmiştir; bu nedenle, kritik hastalarda kullanımı sorunludur. Bunun yerine, aralıklı hemodiyaliz uygulamasında doz genellikle günde 4-6 saat ve haftada 3-6 gün olarak belirlenebilir. Devamlı renal replasman tedavilerinde ise doz genellikle ultrafiltrat miktarı ile belirlenir. Bu genel tanımlamalar kullanılarak, farklı dozlarda RRT uygulamasının sağkalım ve böbrek işlevinin geri dönüşü üzerine etkilerini inceleyen az miktarda çalışma vardır.

5.3.6. Vasküler Yol

Son dönemde yayımlanan raporlarda, RRT uygulaması için çoğu merkezde 11.5-13.5 FrG boyutunda geniş bir çift lümenli diyaliz kateteri ile vasküler yol sağlandığı söylene de, günümüzde vasküler yol için bir fikir birliği yoktur. Herhangi bir hastada uygun venöz giriş yeri, tromboz ve enfeksiyon riskleri, klinik durum, koagülopati varlığı, kateteri yerleştiren kişinin deneyimi, yerleştirme kolaylığı ve fonksiyonel yeterlilik göz önüne alınarak belirlenir. Venöz yol için subklavyen, internal jugüler ve femoral venler kullanılabilir. Kan akım hızının 200 ml/dk'ı geçtiği durumlarda dolaşımın yeniden sağlanması önemli gibi görünse de, dolaşımın yeniden sağlanmasında kateter yapısı ve yeri önemlidir, internal jugüler venin kullanılması genellikle daha üstündür, daha sonra femoral ven tercih edilebilir. Tromboz ve geç dönem stenoz riski nedeniyle, erişkinde SRRT uygulamaları için mümkünse subklavyen ven tercih edilmemelidir. Femoral ven trombozu yenidoğan ve küçük çocuklarda önemli bir sorundur ve bu yaş grubunda bu damarlar ilk tercih olarak kullanılmamalıdır.⁹² Sağ internal jugüler ven için 15 cm, sol internal jugüler ven için 20 cm uzunluğunda kateter kullanılmalıdır. Kateterin doğru yerleştirilmesi (internal jugüler kateter için sağ atriyumun 1-2 cm üzeri doğru pozisyonudur) ile tekrar dolaşım olasılığı ve akım hızının yetersizliği önlenir. Femoral ven için, ucu

inferior vena kavada olacak şekilde 20 cm uzunluğunda bir kateter kullanılmalıdır.⁹⁰

5.3.7. Membranlar

Diyaliz cihazında bulunan yarıgeçirgen membran yapılan işlemin etkinliği üzerinde belirgin etkisi vardır. Çok çeşitli membranlar kullanılmasına rağmen, bunlar biyouyumlu olanlar ve olmayanlar olarak incelenebilir. Biyouyumluluk, kanın membran ile karşılaştığında nötrofilleri, mast hücreleri, monositleri, trombositleri ve kompleman sistemini aktive etme derecesi olarak tanımlanabilir. Bu moleküllerin aktivasyonu, lökotrien, histamin, tromboksan, prostaglandin, TNF alfa ve beta mikroglobulinler gibi enflamatuvar mediyatörlerin salımına ve bu mediyatörlerin aktivasyonu ile bronkokonstriksiyon, vazokonstriksiyon ve hipotansiyon oluşumuna neden olur.⁹⁸

Sürekli RRT'de spesifik membranlar kullanılması veya spesifik membranlardan kaçınılması konusunda öneriler yapılamayabilir. Ancak, aksi kanıtlanana kadar, selüloza dayalı sentetik membranlar kullanılmasının uygun olduğuna dair fikir birliği oluşmuştur.

Günümüzde kullanılan sentetik membranların en önemli yararı, sistemik enflamatuvar yanıt sendromunda rol alan mediyatörleri adsorbe edebilme özelliğidir. Son dönemde yapılan çalışmalarda, içeriğindeki selülozun modifiye edilmediği membranların ölüm riski taşıdığı ve ABY olan hastalarda kullanımının önerilmediği bildirilmiştir. Sentetik membranlar daha pahalıdır ve solut klirensindeki etkinlikleri farklıdır.⁹⁸ Membranlar, akışkanlıklarına (su ve büyük molekül geçirgenliği) göre de sınıflandırılabilirler. Sürekli RRT'de daha çok yüksek akışkanlı membranlar tercih edilir; çünkü, su geçirgenliğinin artması hemofiltrasyonu da artırır. Ancak, SRRT'de yüksek akışkanlı ve düşük akışkanlı membranların kullanımının sonuçları arasında belirgin fark gösterilmemiştir.⁹⁸

5.3.8. Replasman sıvıları

Kan en çok, ultrafiltrat ve tüm plazma iyonları diyalizat kompartmanına geçtiğinde filtrenin atık ucunda (postdilüsyon) konsantre olur. Bu nedenle, hastaya geri dönüşünden önce, kana replasman sıvıları eklenir. Replasman sıvısı devre ısıtıcısından geçerek filtrenin postdilüsyon veya predilüsyon ucuna

pompalanır. Replasman sıvısının eklenmesi ve bileşimi, dönen kanın hematokrit, elektrolit ve pH değerlerinin düzenlenmesine yardımcı olur.^{90,99}

Sürekli RRT sırasında kullanılan diyalizat veya yerine koyma sıvısı, aşırı elektrolit dengesizliği olan hastalar dışında fizyolojik elektrolit konsantrasyonları içermelidir. Bazı diyalizat veya yerine koyma sıvılarında fizyolojik konsantrasyonların üzerinde glukoz olması, sıklıkla aşırı glukoz alımı ve hiperglisemi ile sonuçlanır ve bu nedenle kaçınılmalıdır. Sürekli RRT uygulanan hastaların çoğunda, metabolik asidozun düzeltilmesi için hem laktat hem de bikarbonat tampon olarak kullanılabilir. Laktik asidoz veya karaciğer yetersizliği olan hastalarda laktat kullanıldığında asidozun kötüleştiği bildirilmiştir. Sitrat kullanımı çoğunlukla pH'ya göre titre edilmeyip antikoagülasyon için titre edildiğinde, hem metabolik alkaloz hem de metabolik asidoza neden olur. Laktik asidoz ve/veya karaciğer yetersizliği olan hastalarda ve yüksek hacim hemofiltrasyonda laktat içermeyen solüsyonlarla birlikte tampon olarak bikarbonat tercih edilir.⁹⁴

Devamlı RRT uygulaması sırasında asit-baz dengesinin kontrolü, hastadan sıvılara veya sıvılardan hastaya doğru yer değiştiren bikarbonatın hareketine bağlıdır. Diyaliz ve replasman sıvıları içindeki bikarbonat kaynağı (tampon) bilinmesi gereken önemli bir ayrıntıdır. Damariçi uygulanmak üzere hazırlanmış sıvıların pek çoğunda tampon olarak asetat veya laktat kullanılır. Her iki tampon da çözelti içinde istikrarlı yapıdadırlar ve fizyolojik koşullarda bire bir oranında bikarbonata dönüşebilirler. Ancak, her iki tampon da kritik hastalarda hemodinamik düzensizlik başta olmak üzere olumsuz etkiler yapabilirler.

Replasman için steril sıvıların kullanılması zorunlu olsa da, SRRT diyalizatı için bakteriyolojik gereksinimler belirsizdir; yüksek akımlı diyalizde ise geri akım olacağı için diyalizat steril olmalıdır. Vücut ısısının 35°C'nin altına düşürülmesinden kaçınılması gerekiyorsa da, mevcut veriler SRRT sıvılarının ısıtılıp ısıtılmayacağı konusunda öneri yapmamıza olanak sağlamaz. Entegre sıvı dengeleme sistemlerinin önemli teorik avantajları vardır. Akut böbrek yetersizliği olan veya olmayan kritik hastalarda sıvının uzaklaştırılmasının klinik sonuçları iyileştirip iyileştirmediği konusunda kanıt bulunmamakla birlikte, sıvı yüklenmesinin kötü sonuçlara yol açacağı konusunda sınırlı miktarda kanıt

vardır. Negatif sıvı dengesinin idame ettirilmesinin akut akciğer hasarlı hastaların yoğun bakımda kalış süresini kısaltacağını düşündüren düzey II kanıtlar vardır. Bu nedenle, özellikle akut akciğer hasarı olan hastalarda volüm yükünden kaçınılmalıdır. Sürekli RRT için intravenöz infüzyon pompalarının uyarlamak kullanımının sıvı dengesinde belirgin hata riski yaratacağı gösterildiği için, özellikle SRRT için tasarlanmış cihazlar mevcutsa, bu sistemler kullanılmamalıdır.⁹⁴

Filtrasyondan önce filtrenin kan dolaşımı tarafına predilüsyon replasman sıvısının eklenmesi, filtrasyon ve/veya diyalizden önce hematokrit, üre ve elektrolit değerlerinin düşmesini sağlar. Hemofiltreden önce verilen (predilüsyon) sıvılar (bu özellikle yüksek hacim SVVH'de önemli olabilir) ulaşılabilen ultrafiltrasyon hızının artırılmasını sağlar. Kanın dilüsyonu, solütlerin konsantrasyon farklarını ve böylelikle klirenslerini azaltacaktır. Predilüsyonun avantajı, filtrenin ömrünü uzatması ve antikoagülasyona daha az gereksinim göstermesidir.⁹⁸ Postdilüsyon ise replasman sıvısının kanın filtreyi geçtikten sonra eklenmesi olarak tanımlanır. Postdilüsyon yöntemi ile sıvı dengesi daha kolay kontrol edilirken, bu yöntemde filtrenin bloke olmasına veya pıhtılaşmasına daha sık rastlanır ve daha yüksek düzeyde antikoagülasyona gereksinim vardır. Predilüsyon ve postdilüsyon yöntemlerinin bir arada kullanılmasıyla filtrasyon fraksiyonu (ultrafiltratın plazma sıvısına oranı) artırılabilir.⁹⁰

5.3.9. Antikoagülasyon

Vücut dışı devrede ve filtrede pıhtılaşma olmaması için antikoagülasyon gerekir. Sürekli RRT için antikoagülan seçiminde, hasta özellikleri, yerel deneyim, monitörizasyon kolaylığı (yatakbaşı veya özel laboratuvar testleri) ve ilaçlarla ilgili konular (özel replasman sıvılarının hazırlanması gibi) göz önüne alınır. Kanama riski yüksek olan hastalarda heparinle sistemik antikoagülasyondan (standart fraksiyone olmayan, düşük molekül ağırlıklı veya sentetik heparinoidler) veya doğrudan trombin inhibitörlerinden (hirudin ve argatroban) kaçınılmalıdır. Sürekli RRT hastaları için hangi antikoagülanın ilk tercih olması gerektiği konusunda fikir birliği yoktur. Otoantikoagüle olan hastalar veya kanama riski yüksek olan hastalarda SRRT'nin antikoagülasyon

yapılmadan başarı ile yürütülebileceği, fakat dolaşım zamanınının 24 saatten az olması konusunda görüş birliği vardır. Bu hastalar için rejyonel sitrat antikoagülasyonu da bir seçenek olabilir.^{94,100}

Antikoagülasyon kullanıldığında güvenlik açısından monitörizasyon önerilir; fakat, sıklığı veya yöntem üzerinde görüş birliği oluşmamıştır. Heparin antikoagülasyonu sırasında aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) veya sistemik parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) ölçümü yapılmalıdır. Bunun yanı sıra, heparine bağlı gelişen trombositopeniyi izlemek için rutin trombosit ölçümü yapılmalıdır. Sitrat antikoagülasyonu sırasında sitrat ve kalsiyum replasman solüsyonlarının uygun titrasyonu için, filtre sonrası ve serum iyonize kalsiyum ölçümleri sık yapılmalıdır. Sitrat birikimi açısından yüksek riskli hastalar için sistemik asit-baz dengesi monitörizasyonu da önerilir. Ek güvenlik verisi olmaksızın, heparin-protamin ile rejyonel antikoagülasyon, ABY'li hastalarda protamin birikimi riski olduğu için önerilmez. Düşük molekül ağırlıklı heparinler ve sentetik heparonoidler antifaktör IXa aktivitesinin düzenli monitörizasyonunu gerektirir. Bu ajanlar üzerine özel monitörizasyon stratejileri önermek için yapılan çalışmaların kanıt düzeyi yetersizdir. Benzer şekilde, SRRT sırasında filtre performansının nasıl monitörize edileceği konusunda da görüş birliği yoktur.⁹⁴ Antikoagülasyon için kontrendikasyon yoksa, filtre devrenin 5000 İÜ/1 heparin içeren salin ile doldurulması (priming) önerilen standart yöntemdir. Daha sonra, aPTT değeri bazalin 1.5-2 katı olacak şekilde, filtrenin aferent ucuna 5-15 İÜ/kg/saat fraksiyone olmayan heparin infüzyonu uygulanır. Filtrenin eferent ucunda düzenli aralıklarla aPTT veya alternatif olarak ACT (ACT'nin 180-220 saniye olması hedeflenir) kontrol edilir. Heparinin istenen etkiyi göstermesi için plazma antitrombin III (AT-III) konsantrasyonunun 0.5 micromol/L (normal plazma konsantrasyonu 2-3 micromol/L) olması gerekir. Heparinoidler (danaparoid veya hirudinler), heparine bağlı trombositopeni gelişmesi durumunda fraksiyone olmayan heparinin yerini tutabilir. Heparinoidler trombosit konsantrasyonu ve antifaktör IXa aktivitesinin monitörizasyonunu gerektirir: <1 İÜ/ml anti-Xa aktivitesinin elde edilmesi için 200 Ü/saat danaparoid infüzyonu yapılabilir. Hirudin ve lepirudin gibi trombin inhibitörleri pıhtılaşma zamanı ve aPTT için monitörizasyon gerektirirler. Diğer bir seçenek düşük molekül ağırlıklı heparindir. Düşük molekül ağırlıklı heparin

için kanama komplikasyonu sıklığı %11 iken, fraksiyone olmayan heparin için bu oran %2'dir. Trombosit inhibitörü olan prostasiklin daha nadir kullanılır.^{90,100}

5.3.10. Tedavinin Sonlandırılması

Renal replasman tedavisinin başarılı bir şekilde sonlandırılacağı zamanı tahmin etmek zordur; spontan idrar debisinin >400 ml/gün olması güvenilir sayılabilir. Genel olarak hastanın klinik durumu düzeldiğinde ve ek destek tedavi gereksinimi azaldığında tedavi dozu azaltılır veya aralıklı olarak kesilir. Her ne kadar ABY olan hastalarda dopamin ve furosemidin sonuçları olumlu yönde etkilediği gösterilmemiş olsa da, terapötik olarak idrar oluşumunun artırılmaya çalışılması sıvı dengesini düzeltir ve hastanın iyileşme döneminde RRT'ye bağımlılığını azaltır. Hastada önceden böbrek hastalığının olması, ileri yaşta olması ve vasküler hastalık olması tam iyileşmeyi olumsuz etkiler.^{90,101}

5.3.11. Renal Replasman Tedavisi Komplikasyonları

Kullanılan diyaliz solüsyonunun içeriğine göre, bikarbonatlı veya asetatlı olmak üzere iki tür hemodiyaliz uygulanabilir. Asetatlı hemodiyalizde hipotansiyon, hipokalsemi ve hipoksemi sık görülen komplikasyonlardır. Bu nedenle, yan etkileri daha az olan bikarbonatlı hemodiyalizin kullanımı yaygınlaşmıştır.^{7,93}

Vasküler yol ile ilişkili erken ve geç dönem komplikasyonlar yanı sıra, RRT sonrası görülen diğer komplikasyonlar ve yan etkiler arasında en önemlisi hemodinamik stabilitenin bozulmasıdır. Sürekli RRT ile kıyaslandığında, aralıklı hemodiyaliz uygulanan hastalarda hemodinamik durumun bozulmasına daha sık rastlanır. Hipotansiyon en sık rastlanan komplikasyondur; fazla miktarda ya da hızlı sıvı çekilmesine bağlı olarak gelişir. Hipotansiyon kapiller doluşu olumsuz etkileyen durumlarda (anemi, hipoalbuminemi gibi), kardiyak/nörolojik humoral reflekslerin zayıflığı ya da vasküler yapı yanıtının yetersizliğinde veya biyouyumlu olmayan zarlara bağlı gelişebilir.^{7,93,101}

Sürekli RRT sırasında, devrenin antikoagülasyonunun sağlanmasında heparin kullanıldığı için, bu hastalarda kanama da karşılaşılabilen komplikasyonlar arasındadır. Kanama komplikasyonlarına fraksiyone olmayan heparin ile daha nadir rastlanır. Heparin kullanılan hastalarda heparine bağlı

trombositopeni gelişebilir ve heparinin hemen kesilmesi gerekir. Orta-uzun süreli RRT gerektiren hastalarda vitamin, aminoasit, fosfat, magnezyum ve eser element eksikliği gelişebilir. Elektrolit bozukluğu hipotansiyondan sonra en sık gözlenen komplikasyonlar arasındadır. Bunun yanı sıra, cihaza bağlı sorunlar olabilir, cihazdan ayrılma sonucu kanama veya hava embolisi gibi sorunlar ortaya çıkabilir.^{7,93,102}

6. YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışma T.C. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyonunun 27/10/2011 tarihli ve 2011/17 sayılı onayı alındıktan sonra gerçekleştirildi.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Haziran 2011 - Ekim 2011 tarihleri arasında devamlı ve aralıklı renal replasman tedavisi uygulanan tüm hastalar retrospektif olarak incelendi. Bilinen kronik böbrek hastalığı olan ve 18 yaş altındaki hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların verileri retrospektif olarak dosya bilgilerinden tarandı. Kayıtlardan elde edilen verilerde hastalar iki gruba ayrıldı. Sürekli renal replasman tedavisi Grup I (n: 10), aralıklı renal replasman tedavisi Grup II (n: 10) olmak üzere toplam 20 hastaya renal replasman tedavisi uygulandığı belirlendi. Hastaların dosyalarından demografik bilgiler, (yaş, cinsiyet) işlem öncesi ve işlem sonrası APACHE II ve RIFLE skorları, hemogram (hemoglobin, hemotokrit, platelet sayısı, beyaz küre sayısı) ve biyokimya (üre, kreatinin, laktat, d-dimer, prokalsitonin) sonuçları değerlendirildi.

Aralıklı RRT uygulanan hastalarda üç kez (sıfır, dört ve sekizinci saat), sürekli RRT uygulanan hastalarda yedi kez (sıfır, dört, sekiz, on iki, on altı, yirmi ve yirmi dördüncü saatler) hemodinamik veriler ve arteriyel kan gazı analizleri değerlendirildi.

Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) 2002 kriterlerine uygun olarak RIFLE sınıflaması ile akut böbrek yetmezliği tanıları belirlendi. Hastalar, renal replasman tedavisi öncesi RIFLE sınıfına göre R (risk), I (Injury) ve F (Failure, yetmezlik); Loss (L=böbrek fonksiyonlarının uzun süreli kaybı), End Stage Renal Failure (E=son dönem böbrek yetmezliği) sınıflarına ayrıldı.

ACCP/SCCM (American Collage of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine) konsensus konferans kriterlerine uygun olarak SIRS ve sepsis değerlendirilecektir.

İstatistiksel analiz: Veriler SPSS 16.0 paket programına girildikten sonra sürekli ölçümlere ait normallik kontrolleri Shapiro Wilk testi ile test edilmiştir. Sürekli ölçümlere ait farklı zamanlarda alınan ölçümler arasındaki farklılıklar repeated measurement (tekrarlı ölçümler) ile test edilmiştir. Bazı sürekli ölçümlere ait tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçümleri arasındaki farklılıklar için normal dağılım gösterenler için eş yapma t testi (paired samples t test), normal dağılmayan ölçümler için ise Wilcoxon Signed rank test ile test edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler olarak normal dağılım gösterenler için ortalama ve standart sapma değerleri verilirken, normal dağılmayanlar için minimum, maksimum, ortanca (medyan) ve % 25-75 yüzdeler de verilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar için ise, Pearson ki-kare, Likelihood rati ki kare ve Fisher exact testleri kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak sayı ve yüzde değerleri verilmiştir. İstatistik anlamlılık olarak $p < 0,05$ alınmıştır.

7. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 20 renal replasman tedavisi uygulanan hasta alındı. Hastalarımızın %10,0 'u (n:2) kadın, % 90.0 'i (n:18) erkek olarak saptandı. Olguların yaşları minimum 26 maksimum 67 ortalaması ise $44,9 \pm 13,47$ idi.

		SVVHDF		AVVHDF		P
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Cinsiyet	Kadın	1	10,0	1	10,0	1,000
	Erkek	9	90,0	9	90,0	

Tablo7.SVVHDF ve AVVHDF cinsiyetlere göre dağılımı SVVHDF: Sürekli venovenöz hemodiyafiltrasyon AVVHDF: Sürekli venovenöz hemodiyafiltrasyon

Uygulanan renal replasman tedavisi incelendiğinde hastaların %50' sine (n=10) devamlı renal replasman tedavisi, %50' sine (n=10) aralıklı renal replasman tedavisi uygulandığı gözlemlendi.

RIFLE	SVVHDF (n=10)		AVVHDF (n=10)	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
	n	n	n	n
R	2	2	1	3
I	1	3	6	5
F	3	1	3	2
L	4	4		
E				
TOPLAM	10	10	10	10

Tablo 8. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası RIFLE kriterlerine göre dağılımı SVVHDF: Sürekli venovenöz hemodiyafiltrasyon AVVHDF: Sürekli venovenöz hemodiyafiltrasyon

Hastaların yoğun bakıma kabulü incelendiğinde 2 hastada ürosepsis ve 2 hastada myokart enfektüsü ve kardiyopulmoner arrest, 6 hastada serebrovasküler hastalık, 4 hastada pnömoni ve ARDS, 2 hastada abdominal

cerrahi, 2 hastada psoas apsesi+ faktör eksikliği ve 2 hastada travma sonrası crush sendromu tespit edildi.

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası RIFLE kriterlerine göre sınıflaması tablo 8' de verilmiştir.

		SVVHDF (n=10)	P	AVVHDF (n=10)	P
		ORT±SD		ORT±SD	
APACHE II	Tedavi öncesi	38,80 ± 6,21	0,104	34,50±7,15	0,066
	Tedavi sonrası	33,40 ± 8,15		30,30 ± 9,24	
Hemoglobin	Tedavi öncesi	8,92±1,48	0,604	8,17±1,70	0,753
	Tedavi sonrası	9,11±1,43		8,10±1,46	
Hemotokrit	Tedavi öncesi	29,12±4,76	0,653	27,43±4,54	0,791
	Tedavi sonrası	30,67±4,23		27,35±4,61	

Tablo 9. APACHE II, hemoglobin ve hemotokrit ortalaması ve standart sapmalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırılması SVVHDF: Sürekli venovenöz hemodiyafiltrasyon AVVHDF: Sürekli venovenöz hemodiyafiltrasyon ORT: Ortalama, SD: Standart sapması

APACHE II skorları bakımından incelendiğinde SVVHDF grubunda tedavi öncesi ortalaması 38, tedavi sonrası ortalaması 33 olarak bulundu. Aralıklı VVHDF grubunda da tedavi öncesi ortalaması 34 iken tedavi sonrası ortalaması 30 olarak tespit edildi. Tedavi ile her iki grupta da APACHE II skorunda düzelme olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Tablo 9

Hemoglobin miktarına bakıldığında, SVVHDF grubunda hemoglobin ortalaması tedavi öncesi 8,9 mg/dl ve tedavi sonrası 9,1 mg/dl, AVVHDF grubunda tedavi öncesi 8,2 mg/dl ve tedavi sonrası 8,1 mg/dl olarak tespit edildi. (Tablo 9)

Hemotokrit yüzdesine bakıldığında, SVVHDF grubunda tedavi öncesi ortalaması % 29 iken tedavi sonrası ortalaması %30, AVVHDF grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası % 27 olarak tespit edildi. (Tablo 9)

		SVVHDF (n=10)		AVVHDF (n=10)	
		ORT±SD	P	ORT±SD	P
Sistolik kan basıncı	T0	153,90±28,50	0.122	119,90±25,81	0.120
	4.S	164,10±20,77		129,40±30,20	
	8.S	160,00±21,04		132,60±19,81	
	12.S	166,00±23,34			
	16.S	154,70±24,50			
	20.S	159,70±20,70			
	TB	147,70±15,32			
Diastolik kan basıncı	T0	69,30±10,53	0.173	59,50±17,70	0.258
	4.S	71,60±8,68		63,80±16,21	
	8.S	71,50±10,81		65,90±9,60	
	12.S	75,80±10,96			
	16.S	68,50±13,89			
	20.S	71,10±11,65			
	TB	66,50±10,21			
Nabız	T0	96,50±19,20	0.001	87,50±20,641	0.282
	4.S	87,70±16,14		90,20±17,254	
	8.S	77,30±17,95		83,10±15,758	
	12.S	80,70±16,61			
	16.S	76,50±17,05			
	20.S	79,50±15,56			
	TB	82,90±19,04			

Tablo 10. Hastaların hemodinamik verilerinin incelenmesi. Sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve nabız değerlerinin, ortalama ve standart sapmalarının, tedavinin başlangıcında, tedavi süresince dörder saatlik aralarla ve tedavinin sonrasında olmak üzere SVVHDF grubunda yedi defa ve AVVHDF için üçer defa takip alınmıştır. SVVHDF: Devamlı venövenöz hemodiafiltrasyon,

AVVHDF: Aralıklı venövenöz hemodiafiltrasyon, T0: Tedavi başlangıcı, TB: Tedavi bitişi, ORT: Ortalama, SD: Standart sapma

Sürekli RRT ve Aralıklı RRT için hemodinamik parametrelerden sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve nabız değerlerinin ortalama ve standart sapmaları tablo 10' da verilmiştir.

		SVVHDF (n=10)		AVVHDF (n=10)	
		Ort ± SD	P	Ort ± SD	P
Sodyum	Tedavi öncesi	132± 4	0,456	151±20	0,151
	Tedavi sonrası	133± 1		147± 14	
Potasyum	Tedavi öncesi	5,5± 0,8	0,001	4,6±1,2	0,489
	Tedavi sonrası	4,0± 0,4		4,4± 0,5	
Üre	Tedavi öncesi	206± 116	0,005	142±65	0,064
	Tedavi sonrası	150± 77		119 ± 53	
Kreatin	Tedavi öncesi	4.5±2.3	0.005	2.9±2.0	0.024
	Tedavi sonrası	3.0±1.7		2.4±1.8	

Tablo 11. Serum sodyum, potasyum, kreatin ve üre ortalama ve standart sapması. tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama ve standart sapma değerlerinin SVVHDF ile AVVHDF grubunda karşılaştırılması. SVVHDF: Devamlı venövenöz hemodiafiltrasyon, AVVHDF: Aralıklı venövenöz hemodiafiltrasyon, ORT: Ortalama, SD: Standart sapması

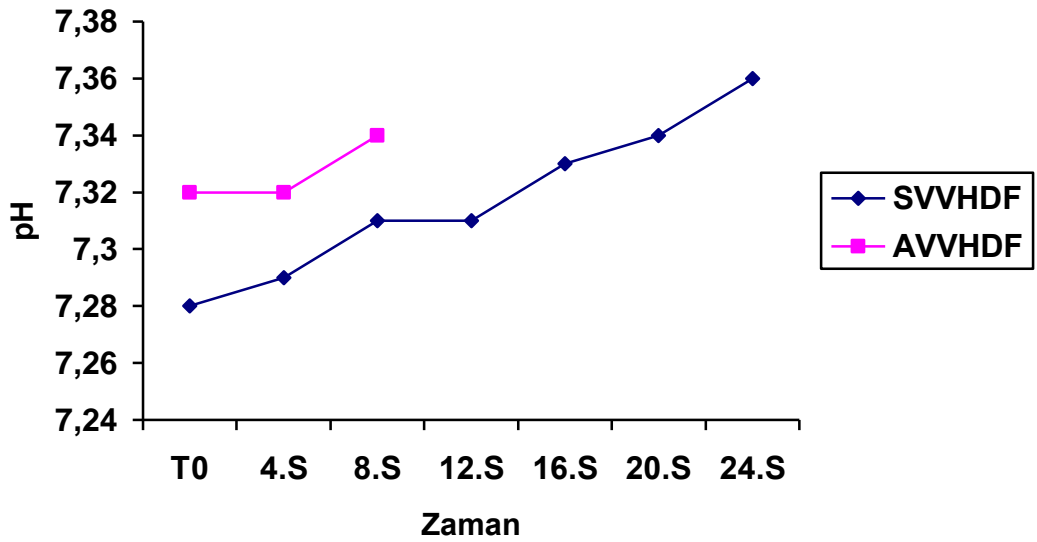
Serum elektrolitlerinden sodyum ortalama değerleri incelendiğinde SVVHDF grubunda tedavi öncesi 132 mE/L ve tedavi sonrası 133 mE/L ($p > 0,05$) olarak ve AVVHDF grubunda ise tedavi öncesi 151 mE/L ve tedavi sonrası 147 mE/L ($p > 0,05$) olarak tespit edildi. (Tablo 11)

Serum potasyum ortalama değerleri incelendiğinde SVVHDF grubunda tedavi öncesi 5,5 mE/L iken tedavi sonrası 4,0 mE/L ($p \leq 0,05$) iken, AVVHDF

grubunda tedavi öncesi 4,6 mE/L ve tedavi sonrası 4,4 mE/L ($p > 0,05$) olarak tespit edildi. (Tablo 11)

Böbrek fonksiyon testlerinden üre ortalama değerleri incelendiğinde SVVHDF grubunda tedavi öncesi 206 mg/dl iken tedavi sonrası 150 mg/dl ($p \leq 0,05$) olarak AVVHDF grubunda tedavi öncesi 142 mg/dl iken tedavi sonrası 119 mg/dl ($p > 0,05$) olarak tespit edildi. (Tablo 11)

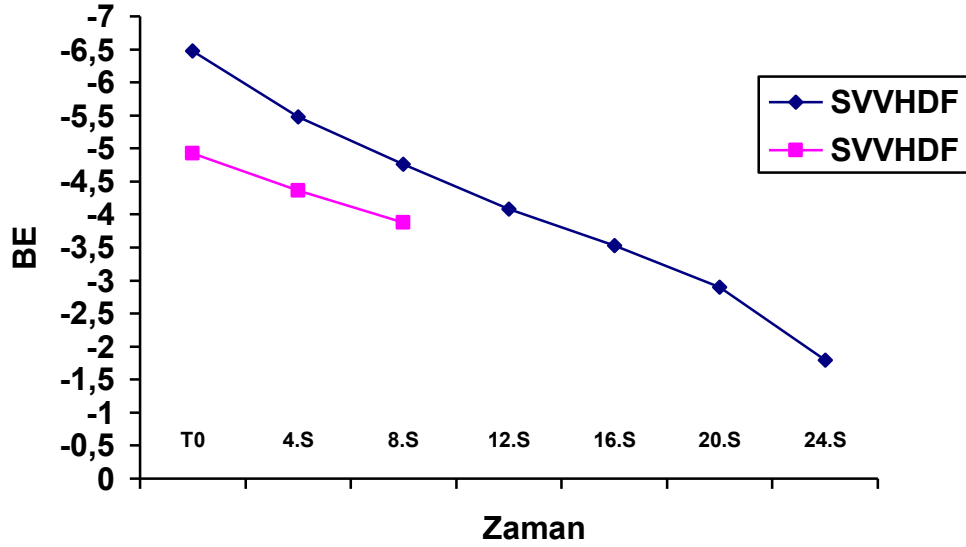
Kreatin ortalama değerleri incelendiğinde SVVHDF grubunda tedavi öncesi 4,5 mg/dl iken tedavi sonrası 3,0 mg/dl ($p \leq 0,05$) olarak ve AVVHDF grubunda tedavi öncesi 2,9 mg/dl iken tedavi sonrası 2,4 mg/dl ($p \leq 0,05$) olarak tespit edildi. (Tablo 11)



Şekil 5. Arteriyel kan gazı analizinde kan ph değerinin zamana göre değişimi
T0: Tedavi başlangıcı S: Saat, SRRT: Sürekli renal replasman tedavisi, ARRT: Aralıklı renal replasman tedavisi

Arteriyel kan gazları analizi SRRT için 7 kez (sıfır, dört, sekiz, on iki, on altı, yirmi ve yirmi dördüncü saatlerde) ve AVVHDF üç kez (sıfır, dört ve sekizinci saatler) takip alınmıştır. (Şekil 5)

Arteryal kan gazları analizinde pH incelendiğinde ortalama olarak SVVHDF grubunda tedavi başlangıcında 7.28, 4. saatte 7.29, 8. saatte 7.31, 12. saatte 7.31, 16. saatte 7.33, 20. saatte 7.34 ve tedavi bitişinde 7.36 ($p \leq 0,05$) olarak tespit edildi. AVVHDF grubunda tedavi başlangıcında 7.32, 4. saatte 7.32 ve tedavi bitişinde 7.34 ($p \leq 0,05$) tespit edildi. (Şekil 5)



Şekil 6. Arteryal kan kazı analizinde baz açığının zamana göre değişimi. T0: Tedavi başlangıcı S: Saat SRRT: Sürekli renal replasman tedavisi, ARRT: Aralıklı renal replasman tedavisi

Arteryal kan gazları analizi BE incelendiğinde ortalama olarak SVVHDF grubunda tedavi başlangıcında -6.48, 4. saatte -5.48, 8. saatte -4.76, 12. saatte -4.08, 16. saatte -3.53, 20. saatte -2,9 ve tedavi bitişinde -1.79 ($p \leq 0,05$) olarak tespit edildi. AVVHDF grubunda tedavi başlangıcında -4.93, 4. saatte -4.36 ve tedavi bitişinde -3.88 ($p \leq 0,05$) olarak tespit edildi. (Şekil 6)

Serum laktat düzeyi ortalama ve standart sapma değerleri incelendiğinde SVVHDF grubunda tedavi öncesinde 18 mg/dl iken tedavi sonrası 13 mg/dl ($p \leq 0,05$) olarak tespit edildi ve AVVHDF grubunda ise tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri 16 mg/dl olarak tespit edildi ve tedavi öncesi ve sonrası bir fark yoktu. (Tablo 12)

		SVVHDF (n=10)		AVVHDF (n=10)	
		Ort ± SD	P	Ort ± SD	P
Laktat	Tedavi öncesi	18,40±13,64	0.036	16,74±10,44	0.645
	Tedavi sonrası	13,60±7,73		16,32±8,33	
PKT	Tedavi öncesi	7,32±10,05	0.126	4,16±8,92	0.326
	Tedavi sonrası	6,31±8,92		3,59±8,64	
TNF-α	Tedavi öncesi	2,47±1,04	0.005	2,65± 0,84	0.005
	Tedavi sonrası	1,87±0,40		1,97±0,39	
IL-1	Tedavi öncesi	1,98±0, 74	0.037	2,14± 0,34	0.008
	Tedavi sonrası	1,64±0, 36		1,84±0,29	

Tablo 12. Serum laktat, PKT, TNF-α ve IL-1' in tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama ve standart sapma değerlerinin SVVHDF ile AVVHDF grubunda karşılaştırılması. SVVHDF: Devamlı venö venöz hemodiafiltrasyon, AVVHDF: Aralıklı venö venöz hemodiafiltrasyon, ORT: Ortalama, SD:Standart sapma, PKT: Prokalsitonin, TNF-α: Tümör nekrozis faktör alfa, IL-1: İnterlökin-1

Serum prokalsitonin ortalama değerleri incelendiğinde SVVHDF grubunda tedavi öncesinde 7,3 ng/ml iken tedavi sonrası 6,3 ng/ml ($p \leq 0,05$) olarak tespit edildi. AVVHDF grubunda ise tedavi öncesi 4,2 ng/ml iken tedavi sonrası 3,5 ng/ml ($p \leq 0,05$) olarak tespit edildi. (Tablo 12)

Serum TNF-α ortalama değerleri incelendiğinde SVVHDF grubunda tedavi öncesinde 2,47 pg/ml iken tedavi sonrası 1,87 pg/ml ($p \leq 0,05$) olarak

tespit edildi. AVVHDF grubunda ise tedavi öncesi 2,67 pg/ml iken tedavi sonrası 1.97 pg/ml ($p \leq 0,05$) olarak tespit edildi. (Tablo 12)

Serum IL-1 ortalama değerleri incelendiğinde SVVHDF grubunda tedavi öncesinde 1,98 pg/ml iken tedavi sonrası 1,64 pg/ml ($p \leq 0,05$) olarak tespit edildi. AVVHDF grubunda ise tedavi öncesi 2,14 pg/ml iken tedavi sonrası 1.84 pg/ml ($p \leq 0,05$) olarak tespit edildi. (Tablo 12)

8. TARTIŞMA VE SONUÇ

Akut böbrek yetersizliği için son zamanlara kadar çok değişik tanımlar kullanılmakta idi. Farklı tanımlamalar ile ABY'nin ifade edilmesi sorunlara sebep olmaktaydı. Bundan dolayı ortak bir ifade oluşturulabilmesi amacıyla RIFLE ve AKIN sınıflamaları geliştirilmiştir. ABY sınıflamasına göre ABY, 48 saat içinde serum kreatinin de 0,3 mgr/dl veya % 50 artış veya oligüri (6 saatten uzun süre 0.5 ml/kg/saat altında idrar çıkışı) olarak tanımlanır. Akut böbrek yetmezliği (ABY) saatler, günler ya da haftalar içerisinde gelişen, glomerül filtrasyon hızındaki (GFH) azalma sonucu böbreğin fonksiyonlarında görülen hızlı kaybın oluşturduğu bir klinik sendromdur.^{62,63} Kronik böbrek yetmezliğinin aksine, akut böbrek yetmezliğindeki GFH düşüşü daha hızlıdır ve günler ile haftalar içinde gelişir.¹⁰³ Faber ve arkadaşları yayınladıkları derlemede Renal replasman tedavisi uygulanması için böbrek dışı endikasyonlar olarak, kardiyopulmoner baypas, sepsis, akut böbrek hasarında biriken suda çözünen ilaçların ve toksinlerin uzaklaştırılması, enflamatuar mediatörlerin uzaklaştırılması ve akut kalp yetersizliği olan hastalarda destek tedavisi için de uygulanabileceğini belirtmişlerdir.⁹⁰ Bizimde çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların yoğun bakıma kabulü incelendiğinde 2 hastada ürosepsis ve 2 hastada myokart enfaktüsü ve kardiyopulmoner arrest, 6 hastada serebrovasküler hastalık, 4 hastada pnömoni ve ARDS, 2 hastada abdominal cerrahi, 2 hastada psoas absesi+ faktör eksikliği ve 2 hastada travma sonrası crush sendromu tespit edildi.

ABY' de RIFLE sınıflamasına göre hastaların GFH'sinde %25 ve üzerinde bir düşüş ya da idrar miktarının 6 saat boyunca 0.5 ml/kg/saatten daha düşük olması durumunda hastalar riskli seviyede nitelendirilir; bu AKI'nın en hafif kategorisidir. Hoste ve Kellum RIFLE sınıflamasını kullanan 10 çalışmanın sonuçlarını özetlemişler ve kreatinin kriterleri ile tanımlanan RIFLE risk kategorisinde yer alan hastaların, sadece idrar miktarı kriteri ile tanımlanan risk kategorisinde

bulunan hastalara kıyasla hastalık şiddetlerinin ciddi biçimde daha yüksek olduklarını tespit etmişlerdir.¹⁰⁴

Yoğun bakım ünitelerinde sonuçların doğru tahmini açısından ideal skorlama sistemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. RIFLE kriterleri AKI'nin kategorize edilmesinde basit kullanışlı bir sınıflama olup AKI gelişme olasılığını öngörebilmektedir.¹⁰⁵ Fakat mevcut haliyle RIFLE sınıflamasının bazı eksiklikleri mevcuttur. İlk olarak RIFLE sınıflaması AKI'nin ilerleme kriterlerini veya zamanlamayı içermemektedir. Diğer organ yetmezlikleri gibi AKI'de dinamik bir süreçtir.¹⁰⁶ Hoste ve ark. bazı hastalarda AKI'nin RIFLE-R kategorisinden RIFLE-I veya -F kategorilerine kadar ilerleme gösterdiğini bildirmişlerdir.⁶⁴

RIFLE sınıflaması renal replasman tedavisi için herhangi bir kriter içermemektedir. Yoğun bakımlar arasında RRT'ye başlanması, modu ve uygulanacak dozu bakımından büyük farklılıklar görülmektedir. Bunun sonucunda, farklı RIFLE kategorilerinde bulunan hastalarda RRT'ye erken (bu sayede serum kreatinin seviyeleri normale yakın tutulabilir) ya da geç (serum kreatinin seviyeleri 2 kattan fazla arttıktan sonra) başlanılmasına bağlı olarak değişim gösterebilir. Ahlstrom ve ark. bu sorunu RRT alan tüm hastaları F grubu kabul ederek çözmeye çalıştıklarını bildirmişlerdir.¹⁰⁷ Acute Kidney Injury Network (AKIN), RRT uygulanan hastaların kreatinin seviyeleri ve idrar çıkışlarından bağımsız olarak 3. aşama (en son aşama) kriterlerine uyduğunu bildirmiştir.¹⁰⁸ Ancak, RRT uygulamasında görülen büyük farklılıkların üstesinden gelinmesi için daha fazla çalışma yapılmasına ve tam bir fikir birliği sağlanmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Bizim çalışmamızda hastalara tedavi uygulanmadan önce ve sonra, kreatin baz alınarak RIFLE kriterlerine göre sınıflandırıldı. Çalışmamızda yapılan 20 renal replasman tedavisinin 4 tanesi RIFLE kriterlerine göre loss grubunda idi. Ve bu 4 hastaya da devamlı renal replasman tedavisi uygulanmıştı. Çalışmamıza alınan hastalarda End stage grubunda hasta yoktu. Tedaviden sonraki değerlendirmemizde RIFLE kriterlerine göre loss grubundaki hastaların tamamı yine aynı loss grubunda idi. Ancak failure sınıfındaki hastalardan devamlı renal replasman tedavisi grubundaki 3

hastanın ikisi ve aralıklı renal replasman tedavisi uygulanan 3 hastanın biri injury sınıfında idi.

Yoğun bakım hastaları hemodinamik açıdan çoğunlukla instabildir. Hemodinamik verilerdeki değişkenlikler hemodiyaliz uygulaması için sorunların ilk sırasındadır. Ancak RRT ile instabil hemodinamik tablolarda dahi tedavi yapılabildiği bildirilmiştir.^{108,109} Palevsky yaptığı bir derlemede kritik hastalarda sürekli renal replasman tedavisi (SRRT) hemodinamik bozukluğu artırmadan yeterli diyaliz yapılabilmesine ve sıvı elektrolit dengesizliklerinin düzeltilmesine olanak sağladığını belirtmiştir.⁵ Bell ve ark. ları 2642 hastada yaptıkları çok merkezli retrospektif çalışmada Sepsis, multiorgan yetmezliği ve kardiyak sorunlar gibi nedenlerle oluşan hemodinamik bozukluklar, artmış katabolizma, vazopressör ilaçlar ve mekanik ventilasyon kritik hastalarda böbrek yetmezliği yönetimini oldukça zorlaştırmaktadır. Klasik aralıklı hemodiyaliz tedavileri bu hasta grubunda hemodinamik bozukluğu artırarak böbrek fonksiyonlarının düzelmesini geciktirebileceğini belirtmişlerdir.⁶ Gedmintas ve ark. yayınladıkları prospektif bir çalışmada uzatılmış günlük diafiltrasyon ile hemodinamik değişiklik olmadığını yayınlamışlardır.¹¹⁰ Ratanarat ve ark. tarafından yayınlanan makalede, sepsisli hastalarda yüksek volüm hemodiafiltrasyon ile hemodinamik parametrelerin daha stabil olduğu ve noradrenalin ihtiyacının azaldığı bildirilmiştir.¹¹¹ Bizim çalışmamızda hemodinamik veriler sürekli RRT için tedavinin başlangıcında ve dört saatlik aralarla toplam yedi kez, aralıklı RRT için tedavinin başında, dördüncü ve sekizinci saatte olmak üzere toplam üç kez alınmıştır. Yapılan tüm tedavilerde hemodinamik parametreler (sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve nabız) stabil seyretmiştir. Bunun nedeni klasik konvansiyonel homodiyalizden farklı olarak aralıklı renal replasman tedavisinde de venövenöz hemodiafiltrasyon tekniğinin kullanılmasıdır. Bulgularımız literatür ile uyumlu idi.

ABY' nin klinik uygulamalarda ilk bulguları kan üre azotu (BUN) ve kreatinin değerlerindeki artıştır. Yanı sıra elektrolit bozuklukları ve asit

baz dengesizlikleri de ortaya çıkmaktadır.¹¹² Rodon ve arkadaşları yaptıkları bir derlemede de üremi, tıbbi tedavi ile düzeltilemeyen sıvı yükü, elektrolit dengesizlikleri ve asit-baz dengesi bozuklukları klasik hemodiyalizde olduğu gibi SRRT uygulamalarının da temel endikasyonları olarak belirtmişlerdir.¹¹² Clark ve arkadaşları yaptıkları retrospektif bir çalışmada sürekli renal replasman tedavisi ile üremik kontrolün, aralıklı hemodiyalize göre daha etkin olarak sağlanabileceğini belirtmişlerdir.¹¹³ Clark ve Ronko yayınladıkları makalelerle SRRT ile haftalık volum krilensi aynı olsa bile ile solut temizlenmesinin daha fazla olabileceğini belirtmişler. SRRT sırasında hemen hemen sabit bir plazma solut seviyesi söz konusu olduğunu öne sürmüşlerdir. Ayrıca aralıklı hemodiyalizin geceleri ve hafta sonları yapılmasının hemen her zaman yapılması zor olabileceğini ve bütün bu nedenlerden dolayı sürekli renal replasman tedavisi uygulanan hastalarda daha düşük üre ve kreatinin değerlerinin sağlanabileceğini belirtmişlerdir.¹¹⁴ Marshall yaptığı çalışmada prospektif olarak 88 hastayı incelemiş ve hiperpotasemi ve metanol intoksikasyonu gibi hemodiyaliz gerektiren entoksikasyonlarda hemodinamik bozukluk yoksa daha hızlı düzelleme sağladığı için klasik hemodiyalizin tercih edilebileceğini belirtmiştir.¹¹⁵ Kluczewski ve arkadaşları yaptıkları prospektif çalışmada continuous veno-venous hemofiltrasyon ile kreatinin, ve potasyum seviyesinin normale geldiğini belirtmiştir.¹¹⁶ Bizim çalışmamızda da üre ve kreatinin düzeylerinde düşüş tespit edildi. Ancak kreatinin seviyesindeki düşme her iki renal replasman tedavisi grubunda da anlamlı iken üre seviyesindeki düşüş sürekli renal replasman grubunda istatistiksel olarak anlamlı, aralıklı renal replasman grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca çalışmamızda devamlı renal replasman tedavisi uygulanan grupta serum potasyum seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı düşme tespit edildi. Aralıklı renal replasman tedavisi yapılan grupta da serum potasyum seviyesinde düşüş tespit edildi ama bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Aralıklı renal replasman tedavisi uygulanan gruptaki bu daha az düşüşün nedeninin de aralıklı grupta, klasik konvansiyonel hemodiyalizden farklı olarak venö-venöz hemodiyafiltrasyon yapılması olarak değerlendirildi.

ABY'li hastalarda elektrolit dengesizliği ve üre, kreatinin artışına sekonder, ilerleyen dönemde gelişen asit-baz bozukluğu bilinmektedir. Üstelik ABY'li hastalarda asidoz tablosuna eğilim mevcuttur. Bundan dolayı ABY'li hastalarda renal fonksiyonların düzeltilmesinin yanı sıra asit-baz bozukluklarının da düzeltilmesi tedavi hedeflerindedir.⁹⁰ Ronko ve Kellum yayınladıkları makaleler ile asit-baz kontrolünün sağlanmasında, oligoanürik hastalarda hiperfosfatemi, hiperpotasemi ve ölçülemeyen anyonların artmasından dolayı hafif asidemi olabileceğini ve hipoalbumineminin alkalize edici etkisi ile bu asidozu azaltabileceğini belirtmişlerdir. Yine bu çalışmada aralıklı hemodiyaliz ve sürekli venövenöz hemodiyafiltrasyon yöntemlerinin asit-baz dengesi üzerine etkileri karşılaştırılmış ve her ikisinin de metabolik asidozu düzelttiğini, fakat düzeltme hız ve derecesinin iki RRT yönteminde farklı olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca aynı makalelerde aralıklı hemodiyaliz ile karşılaştırıldığında, sürekli venövenöz hemodiyafiltrasyon yönteminin ilk 24 saatte metabolik asidozu daha hızlı ve daha etkin bir şekilde düzelttiği bildirilmiştir. Bunun yanı sıra, tedaviyi takip eden iki haftalık süreçte aralıklı hemodiyaliz yönteminde metabolik asidoz sıklığı daha yüksek olduğu bulunmuştur.⁷ Bizim çalışmamızdaki arteryal kan gazı analizinde pH değerinde her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlanırken sürekli renal replasman grubunda asidoz (pH 7,28' den 7,36' ya yükseldi) normal sınırlar içine gelmiştir. Aralıklı renal replasman grubundaki düzelme daha sınırlı (pH 7,32'den 7,34'e yükseldi) kalmıştır. Yine baz açığında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlanmıştır. Ancak sürekli renal replasman grubunda BE (-6,48' den -1,79'a yükselirken) normal sınırlar içine gelirken aralıklı renal replasman grubundaki düzelme(-4,93'den -3,88' e yükseldi) normal sınırların dışındadır. Sonuçlarımızdan da anlaşılabilen gibi RRT uygulamasının asit-baz dengesi üzerine pozitif etkileri izlenmektedir. Ancak sürekli RRT gruptaki hastalarda asidoz tablosu düzelmesi daha belirgindir. Elde ettiğimiz sonuçlar literatür ile uyumlu idi.

Yoğun bakım hastalarında ABY gelişimi, SIRS ve septik tablo ilişkisi birçok çalışmada ortaya konmuştur^{1,2}. Sepsis zemininde ABY gelişimi sıkça görülen durum olmasının yanı sıra ABY li hastalar ilerleyen dönemlerde yoğun bakım takiplerinde ve ek patolojiler sonrası özellikle mekanik ventilasyon tedavisi gereksinimi doğduğundan SIRS ve sepsis tablosuna girebilirler.⁴

Bu grup hastalarda SIRS ve sepsis gelişimini tanımlayabilmek için birçok biyomarkerler kullanılmaktadır. Sıklıkla tercih edilenler arasında TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10 gibi sayılabilir.^{19,21,22} Konvansiyonel hemodiyalizde kullanılan filtreler ile bu septik biyomarkerlerin eliminasyonu mümkün olmamaktadır. Kullanılan filtrelerin 5000 dalton üstündeki solüt yükü ve diğer maddeleri elimine etmesi olası değildir.⁸ Ancak RRT de kullanılan filtreler ile 30000-50000 in dalton arasında solütlerin ve diğer maddelerin eliminasyonu mümkün olmaktadır.¹¹⁷ Hladik ve arkadaşlarının tarafından 40 yanıklı hastanın üzerinde yaptığı çalışmada SRRT'nin inflamatuvar mediyatörler için eliminasyon kapasitesi kullanılan membrana bağlı olarak değişmekle birlikte 30,000-50,000 dalton aralığında molekül ağırlığı olan mediyatörleri temizleyebildiğini ve bunun özellikle SVVHDF uygulaması ile daha belirgin olduğu yayınlandı.¹¹⁸ Yao ve arkadaşlarının yaptığı 34 hastalık prospektif bir çalışmada sürekli renal replasman tedavisi uygulanan hastalarda IL-1 ve TNF-alfa seviyesinde azalma gözlemlenmiştir.¹¹⁹ Tao ve arkadaşlarının hayvanlar üzerinde yaptığı çalışmada, TNF-alfa ve IL-1 devamlı renal replasman tedavisi ile doza bağlı olarak seviyesinde düşüş gösterdiğini tespit vurgularken.¹²⁰ Lonnemann ve ark. yaptıkları prospektif çalışmada sürekli RRT ile devamlı yüksek akımlı hemodiyalizi TNF-alfa karşılatırmışlar ve devamlı yüksek akımlı hemodiyaliz ile TNF-alfanın daha stabil seyrettiğini belirtmişlerdir.¹²¹ Dahaba ve arkadaşları tarafından yapılan çoklu organ yetmezliği olan 13 septik hastada, sürekli veno-venöz hemofiltrasyon ile prokalsitonin, interlökin-6, tümör nekroz faktörü alpha, ve interlökin-1beta seviyesinde azalma olduğu belirtilmiştir.¹²² Kluczewski ve arkadaşları yaptıkları prospektif çalışmada continuous venovenous hemofiltrasyon ile kan laktat seviyesinin normale geldiğini belirtmişlerdir.¹¹⁶ Abe ve arkadaşları

ise yaptıkları prospektif çalışmada akut paretitli hastalarda sürekli veno-venöz hemodiafiltrasyon ile kan laktat seviyesinde azalma sağladığını ifade etmişlerdir.¹²³ Elias tarafından yapılan transplantasyon sonrası histoplazmozis ile başvuran bir olgu sunumunda 52 saat sürekli veno-venöz hemofiltrasyon ile serum laktat düzeyinin düştüğü bildirilmiştir.¹²⁴ Wang ve arkadaşları tarafından 89 hasta üzerinde yaptıkları prospektif çalışmada yüksek volumlü hemofiltrasyon ile kan laktat ve prokalsitonin seviyesinde azalma sağlandığı gösterilmiştir.¹²⁵ Ayrıca Level ve arkadaşları tarafından prospektif çalışmada septik şoklu hastalarda sürekli veno-venöz hemofiltrasyon ile prokalsitonin seviyesinde azalma olduğu tespit edilmiş.¹²⁶ Nakada ve arkadaşları tarafından 43 hastada yapılan prospektif bir çalışmada ise septik şoklu hastada uygulanan sürekli veno-venöz hemodiafiltrasyon ile interlökin-6 ve kan laktat düzeyinde azalma bildirilmiştir.¹²⁷ SIRS ve sepsis kliniğinin tanı ve izleniminde önem gösteren biyomarkerlardan TNF-alfa, IL-1, laktat ve prokalsitolin çalışmamızda kullanılmıştır. Bu biyomarkerların ilgili verilerimizde elde ettiğimiz sonuçlardan serum TNF- α ortalama değerleri incelendiğinde SVVHDF grubunda tedavi öncesinde 2,47 pg/ml iken tedavi sonrası 1,87 pg/ml ($p \leq 0,05$), AVVHDF grubunda ise tedavi öncesi 2,67 pg/ml iken tedavi sonrası 1,97 pg/ml ($p \leq 0,05$) idi. Serum IL-1 ortalama değerleri incelendiğinde SVVHDF grubunda tedavi öncesinde 1,98 pg/ml iken tedavi sonrası 1,64 pg/ml ($p \leq 0,05$) iken, AVVHDF grubunda ise tedavi öncesi 2,14 pg/ml iken tedavi sonrası 1,84 pg/ml ($p \leq 0,05$) düzeyindeydi. Serum laktat düzeyi ortalama ve standart sapma değerleri incelendiğinde SVVHDF grubunda tedavi öncesinde 18 mg mg/dl iken tedavi sonrası 13 mg/dl ($p \leq 0,05$) fakat AVVHDF grubunda ise tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri 16 mg/dl olarak tespit edildi ve tedavi öncesi ve sonrası bir fark yoktu. Serum prokalsitonin ortalama değerleri incelendiğinde SVVHDF grubunda tedavi öncesinde 7 ng/ml iken tedavi sonrası 6 ng/ml ($p \leq 0,05$), AVVHDF grubunda ise tedavi öncesi 4,2 ng/ml iken tedavi sonrası 3,5 ng/ml ($p \leq 0,05$) olarak gözlemlendi. Sonuç olarak; verilerimizdeki biyomarkerların değerlerindeki değişimler literatürdeki çalışmaların sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

Yoğun bakım hastalarında ABY ve SIRS, sepsis zeminde gelişen ABY olgularında RRT uygulamalarının, konvansiyonel hemodiyaliz uygulamasına göre daha iyi sonuçlar verdiği gözlenmektedir. Ancak RRT uygulamalarında devamlı ve aralıklı yöntemin seçiminde devamlı RRT uygulamasının daha iyi sonuçlar verdiği hem literatür hem de bizim bulgularımızla uyum göstermesine karşın her iki yöntemin daha geniş hasta gruplarında ve daha fazla biyomarkerlar ile desteklenmesine ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

9. KAYNAKLAR

1. Wan L, Bagshaw SM, Langerberg C, Saotome T, May C, Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? *Crit Care Med* 2008;36(Suppl):S198-203.
2. Uchino S, Kellum JA, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005 Aug 17;294(7):813-8.
3. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med*. 2007 Aug;35(8):1837-43; quiz 1852.
4. Bagshaw SM, George C, Bellomo R; ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care*. 2008;12(2):R47
5. Palevsky PM. Renal replacement therapy I: Indications and Timing. *Crit Care Clin* 2005;21:347-56.
6. Bell M, Swing G, Granath F, Schön S, Ekblom A, Martling CR. Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent haemodialysis after acute renal failure. *Intensive Care Med* 2007;33:773-80.
7. Ronco C, Ricci Z. Renal replacement therapies: physiological review. *Intensive Care Med* 2008;34:2139-46.
8. Kellum JA, Song M, Venkataraman R. Hemoadsorption removes tumor necrosis factor, interleukin-6, and interleukin-10, reduces nuclear factor-kappaB DNA binding, and improves short-term survival in lethal endotoxemia.
9. M.G Davies, P.O. Hagen, Systemic inflammatory response syndrome *British Journal of Surgery* 1997, 84, 920-935
10. Charles M, Robertson M, Craig M. The systemic inflammatory response syndrome *ScienceDirect - Microbes and Infection USA* April 2006;8:1382-1389
11. Napolitano LM, Faist E, Wichmann MW et al: Immune dysfunction in trauma. *Surg Clin North Am*. 1999; 79: 1385-416.
12. Ertel W, Morrison MH, Ayala A et al. Anti-TNF monoclonal antibodies prevent hemorrhage induced suppression of kuffer cell antigen

presentation and MHC class II antigen expression. *Immunology*. 1991; 74(2): 290-7

13. Pullicino EA, Carli F, Poole S, et al. The relationship between the circulating concentrations of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF) and the acute phase response to elective surgery and accidental injury. *Lymphokine Res*. 1990; 9(2): 231-8.
14. Marius K, Otmar T. Pathophysiology of polytrauma. *Injury, Int. J. Care Injured Switzerland* 2005; 36: 691-709
15. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-1554.
16. R. Phillip Dellinger, Mitchell M. Levy, Jean M. Carlet. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med USA* January 2008; 36: 296- 327
17. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL: The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure, *Chest* 1992;101(6):1481-3.
18. Hotchkiss RS, Karl IE. The Pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348/2:138-150.
19. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991;115:457.
20. Pfeffer K. Biological functions of tumor necrosis factor cytokines and their receptors 2003;14:185-5
21. Cohen J. Immunopathogenesis of sepsis. *Nature*, 2002;420;885- 892
22. Dinarello CA. Cytokines as endogenous pyrogens. *J Infect Dis*. 1999;179(2):294- 304.
23. Vincent JL. Microvascular endothelial dysfunction: a renewed appreciation of sepsis pathophysiology *Crit Care* 2001; 5: 1-5
24. Peters K, Unger RE, Brunner J, Kirkpatrick CJ. Molecular Basis of endothelial dysfunction in sepsis. *Cardiovascular research* 2003; 60: 49-57
25. Daniel G. Remick, M.D. Pathophysiology of Sepsis. *The American Journal of Pathology*, Boston, 2007:170/5;1435-1445.
26. Cavillon JM, Adib-Conquy M, Fitting C, Adrie C, Payen D. Cytokine cascade in sepsis. *Scand J Infect Dis* 2003;35(9):535- 44

27. Kumar V et al. Basic pathology. 7th ed. 2003. sf110-111
28. Powell H, Ross PL, Simpson PJ. Stress Response to Trauma and Surgery: British Journal of Anesthesia 85(1):109-117, 2000.
29. Ai-Qing W, Wei G, Jun W, Kai F. Clinic relevance of IL-1 β promoter polymorphisms (-1470, -511, and -31) in patients with major trauma. Shock 2010;33(6):576-82
30. Andreas L, Glen A, William G. Et al: Systemic inflammation after trauma. Injury, Int. J. Care Injured USA 2007;38: 1336-1345
31. Collighan N, Giannoudis PV, Kourgeraki O, et al. Interleukin 13 and inflammatory markers in human sepsis. Br J Surg 2004;91: 762—8.
32. Cox G. IL-10 enhances resolution of pulmonary inflammation in vivo by promoting apoptosis of neutrophils. Am J Physiol 1996;271:L566—71.
33. Jaatela M. Biologic activities and mechanism of action of tumor necrosis factor- α / cachectin: Lab invest. 1991; 64: 724-42.
34. Alderson MR, Tough TW, Davis-Smith T, et al. Fas ligand mediates activation-induced cell death in human T lymphocytes. J Exp Med 1995;181:71—7.
35. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. J Leukoc Biol 2007;81:1—5.
36. Dinarello CA. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. Chest. 1997;112(6): 321-9.
37. Abbas AK, Lichtman AH, Poper JS. Cytokines. Cellular and molecular immunology Philadelphia: WB Saunders Company. 1994; 240-61.
38. Giannoudis PV, Hildebrand F, Pape HC. Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma. Review Article. 2004; 86: 313-23.
39. Walter L, Biffl, Ernest E. Et al. Interleukin-6 in the injured patient. Annals of surgery, 1996; 224:647-64
40. Gebhard F, Pfetsch H, et al. Is interleukin-6 an early marker of injury severity following major trauma in humans. Arch. Surg. 2000; 5: 291-5.
41. Jaeschka H, Hasegawa T. Role of neutrophils in acute inflammatory liver injury. Liver Internationale. 2006;26;912-919.

42. Mokart D, Capo C, Blanche JL et al: Early postoperative compensatory anti-inflammatory response syndrome is associated with septic complications after major surgical trauma in patients with cancer, *Br J Surg* 2002;89(11):1450-6.
43. Ogata M, Okamoto K, et al: Role of interleukin-10 on hyporesponsiveness of endotoxin during surgery, *Crit Care Med* 2000;28(9):3166-70
44. Ramadori G, Christ B. Cytokines and hepatic acute phase response. *Seminars in liver disease*. 1999; 19(2): 141.
45. Gabay C, Kushner I. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses To Inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-7.
46. Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, et al. Procalcitonin and C-reactive protein during the early post-traumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 1996;24:185—8.
47. Meisner M. Procalcitonin- a new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. Third edition. Stuttgart, New York. 2000.
48. Ghillani PP, Motte P, Troalen F, et al. Identification and measurement of calcitonin precursors in serum of patients with malignant disease. *Cancer Res* 1989;48:6845-5.
49. Altunkan Özer Z. Sepsis Tanı Yöntemleri ve Biyomarkerlar. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006;2(32);24-28.
50. Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J et al. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS* 1984;167:93-5.
51. Müller B, Becker KL. Procalcitonin: How a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 595-602.
52. Assicot M, Gendrel D, et al: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-18.
53. Müller B, Becker KL, Schachinger H et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:977-7.
54. Manikis P, Jankowski S, Zhang H, Kahn RJ, Vincent JL. Correlation of serial bloodlactate levels to organ failure and mortality after trauma. *Am J Emerg Med* 1995;13:619-22.15.

55. Dunne JR, Tracy JK, Scalea TM, Napolitano LM. Lactate and base deficit in trauma: does alcohol or drug use impair their predictive accuracy? *J Trauma* 2005;58:959-66
56. Wakai A, Gleeson A, Winter D. Role of fibrin D-Dimer testing in emergency medicine. *Emerg Med J* 2003; 20:319-25.
57. Kroneman R, Nieuwenhuizen W, Knot EAR. Monoclonal antibody-based plasma assays for fibrinogen and derivatives, and their clinical relevance. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1990;1:91- 111.
58. Marder VJ, Francis CW. Plasmin degradation of cross-linked fibrin. *Ann NY Acad Sci.* 1983;408:397-406.
59. Doolittle RF, Pandi L. Probing the beta-chain hole of fibrinogen with synthetic peptides that differ at their amino termini. *Biochemistry.* 2007;46:10033-10038
60. Rao KMK, Pieper C, Currie MS, et al. Variability of plasma IL-6 and crosslinked fibrin dimers over time in community dwelling elderly subjects. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 802-5
61. Edgington TS, Curtiss LK, Plow EG. A linkage between the haemostatic and immune systems embodied in the fibrinolytic release of lymphocyte suppressive peptides. *J Immunol* 1985;134:471-7.
62. Doherty C. Epidemiology of acute renal failure In Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG, van Ypersele C. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology.* New York: Oxford University Press, 2005:1435-1443.
63. Lameire N, Biesen VW, Vanholder R. Epidemiology, Clinical evaluation, and prevention of acute renal failure. In Feehally J, Floege J, Johnson RJ (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology.* Philadelphia: Mosby, 2007: 979-1000.
64. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006;10:R73.
65. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.

66. Himmelfarb J, Joannidis M, Molitoris B, et al. Evaluation and initial management of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:962-7.
67. Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. Clinical review: RIFLE and AKIN time for reappraisal. *Crit Care* 2009;13:211.
68. Reiser IW, Porush JG. Evaluation of renal function. In Massry SG, Glassock RJ, eds. *Textbook of Nephrology*, 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1793- 1802
69. Anderson S. Proteinuria. In: Greenberg A, Coffman T, eds. *Primer on Kidney Diseases*. 3rd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2001: 42-46
70. Waikar SS, Bonventre JV. Biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:557-64.
71. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units-causes, outcome and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* 1996;24(2):192-198.
72. Hou SH, Bushinsky DA, et al. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983;74(2):243-248.
73. Khan IH, Catto GR, Edward N, Macleod AM. Acute renal failure: factors influencing nephrology referral and outcome. *Q J Med* 1997;90:781-785.
74. Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure : a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996;50:811- 818.
75. Heyman SN, Lieberthal W, Rogiers P, Bonventre JV. Animal models of acute tubular necrosis. *Curr Opin Crit Care*. 2002 Dec;8(6):526-34.
76. Langenberg C, Bagshaw SM, May CN, Bellomo R. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Crit Care*. 2008;12(2):R38. Epub 2008 Mar 6.
77. Brenner M, Schaer GL, et al. Detection of renal blood flow abnormalities in septic and critically ill patients using a newly designed indwelling thermodilution renal vein catheter. *Chest*. 1990 Jul;98(1):170-9.

78. Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, et al. Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Crit Care Med.* 2003 May;31(5):1560-7.
79. Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med.* 2007 Oct;35(10):2408-16.
80. Knotek M, Rogachev B, Wang W, Ecdler T, et al. Endotoxemic renal failure in mice: Role of tumor necrosis factor independent of inducible nitric oxide synthase. *Kidney Int.* 2001 Jun;59(6):2243-9.
81. Baud L, Oudinet JP, Bens M, Noe L, et al. Production of tumor necrosis factor by rat mesangial cells in response to bacterial lipopolysaccharide. *Kidney Int.* 1989 May;35(5):1111-8.
82. Cunningham PN, Dyanov HM, Park P, Wang J, Newell KA, Quigg RJ. Acute renal failure in endotoxemia is caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney. *J Immunol.* 2002 Jun 1;168(11):5817-23.
83. Messmer UK, Briner VA, Pfeilschifter JTumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide induce apoptotic cell death in bovine glomerular endothelial cells. *kidney Int.* 1999 Jun;55(6):2322-37.
84. Carraway MS, Welty-Wolf KE, Miller DL, et al. Blockade of tissue factor: treatment for organ injury in established sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 May 1;167(9):1200-9.
85. Kelleher SP, Robinette JB, et al. Sympathetic nervous system in the loss of autoregulation in acute renal failure. *Am J Physiol* 1984; 246:F379-86.
86. Schiff H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the Outcome of Acute Renal Failure. *N Engl J Med* 2002; 346:305-10.
87. Kramer P, Wigger W, Rieger J, et al. Arteriovenous haemofiltration: a new and simple method for treatment of overhydrated patients resistant to diuretics. [Article in German] *Klin Wochenschr* 1977;55:1121-2.
88. Burchardi H. History of development of continuous renal replasman techniques. *Kidney Int* 53(Suppl 66):S120-S124
89. Schetz M. Evedince based analys of the use of hemofiltration in sepsis and MODS. *Curr Opin Intensive Care* 1997;3:334-441.

90. Faber P, Klein AA. Acute kidney injury and renal replacement therapy in the intensive care unit. *Nurs Crit Care* 2009;14:207-12.
91. Chacko J. Renal replacement therapy in the intensive care unit. *Indian J Crit Care Med* 2008;12:174-80.
92. Ronco C, Bellomo R, Ricci Z. Continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl 5):67-72.
93. John S, Eckardt KU. Renal replacement strategies in the ICU. *Chest* 2007;132:1379-88
94. Kellum JA, Mehta RL, Angus DC, Palevsky P, Ronco C; ADQI Workgroup. The first international consensus conference on continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 2002;62:1855-63.
95. John S, Eckardt KU. Renal replacement therapy in the treatment of acute renal failure-intermittent and continuous. *Semin Dial* 2006;19:455-64
96. Akman B. Yoğun bakım hastalarında uygulanan diyaliz yöntemleri. *Anestezi Dergisi* 2003;11:161-6.
97. Eknoyan G, Levin N. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines: Update 2000. Foreword. *Am J Kidney Dis* 2001;37(1 Suppl I):S5-6.
98. Rajapakse S, Rodrigo C, Rajapakse A, Kirthinanda D, Wijeratne S. Renal replacement therapy in sepsis-induced acute renal failure. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009;20:553-9.
99. Kellum JA, Ronco C, Mehta R, Bellomo R. Consensus development in acute renal failure: The Acute Dialysis Quality Initiative. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:527-32.
100. Davies H, Leslie G. Anticoagulation in CRRT: agents and strategies in Australian ICUs. *Aust Crit Care* 2007; 20:15-26.
101. Finkel KW, Podoll AS. Discontinuation of continuous renal replacement therapy: when is enough enough? *Crit Care Med* 2009;37:2664-5.

102. Santiago MJ, López-Herce J, Urbano J, et al. Complications of continuous renal replacement therapy in critically ill children: a prospective observational evaluation study. *Crit Care* 2009;13:R184.
103. Abernethy VE, Lieberthal W. Acute renal failure in the critically ill patient. *Crit Care Clin* 2002; 18:203-22.
104. Hoste EAJ, Kellum JA: Acute kidney injury: Epidemiology and diagnostic criteria. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:531–537
105. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008;73:538.
106. Doig CJ, Zygun DA, Fick GH, et al: Study of clinical course of organ dysfunction in intensive care. *Crit Care Med* 2004; 32:384–39.
107. Ahlstrom A, Kuitunen A, Peltonen S, et al: Comparison of 2 acute renal failure severity scores to general scoring systems in the critically ill. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:262–268
108. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al., for the Acute Kidney Injury Network. For the Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31
109. James H.W, David A.P, Richard B.J. The inflammatory response to injury in children. *Current Opinion in Pediatrics . USA* 2010;22;315-320.
110. Gedmintas A, Crilly J, Richards B, Comadira GP, Creamer J, Lind J, Foster M Haemodynamic stability is maintained during extended daily diafiltration in critically ill septic patients. *Crit Care Resusc.* 2010 Sep;12(3):203-8
111. Ratanarat R, Brendolan A, Piccinni P, Dan M, Salvatori G, Ricci Z, Ronco C. Pulse high-volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: effects on hemodynamics and survival. *Crit Care.* 2005 Aug;9(4):R294-302. Epub 2005 Apr 28
112. Rondon-Berrios H, Palevsky PM. Treatment of acute kidney injury: An update on the management of renal replacement therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:64-70

113. Clark WR, Alaka KJ et al. A comparison of metabolik control by continuous and intermittent therapies in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1413-1420
114. Clark WR, Ronca C. Renal replacement therapy in acute renal faillure: solute removal, mekanisms and dose qualification. *Kidney Int* 1998;53(66):133-137
115. Marshall M, Golper TA, Shaver MJ, Chatoth DK. Sustained low efficiency dialysis for critically ill patients requiring renal replacement therapy. Clinical experience. *Kidney Int* 2001;60:777-85
116. Kluczewski G, Gierek D et al. Continuous veno-venous hemofiltration in adult intensive therapy. *Anestezjol Intens Ter.* 2011 Apr-Jun;43(2):80-4.
117. Kellum JA, Mehta RL, Angus DC, Palevsky P, Ronco C; ADQI Workgroup. The first international consensus conference on continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 2002;62:1855-63.
118. Hladik M, Tymonova J, Zaoral T, Kadlcik M, Adamkova M. Treatment by Continuous Renal Replacement Therapy in Patients with Burn Injuries. *Acta Chir Plast* 2001;43:21-5
119. Yao LQ, Jin ZC, Ji MS, Xia CY, Yu ZX, Liu J, Hu XL, Yan J. Effect of continuous renal replacement therapy started at different time on patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2011 Jun 28;91(24):1663-7
120. Tao J, Gong D, Ji D, Xu B, Liu Z, Li L. *Int J Artif Organs.* Improvement of monocyte secretion function in a porcine pancreatitis model by continuous dose dependent veno-venous hemofiltration. *Int J Artif Organs.* 2008 Aug;31(8):716-21.
121. Lonnemann G, Bechstein M, Linnenweber S, Burg M, Koch KM. Tumor necrosis factor-alpha during continuous high-flux hemodialysis in sepsis with acute renal failure. *Kidney Int Suppl.* 1999 Nov;(72):S84-7.
122. Dahaba AA, Elawady GA, Rehak PH, List WF. Procalcitonin and proinflammatory cytokine clearance during continuous venovenous

haemofiltration in septic patients. *Anaesth Intensive Care*. 2002 Jun;30(3):269-74.

123. Abe R, Oda S, Shinozaki K, Hirasawa H. Continuous hemodiafiltration using a polymethyl methacrylate membrane hemofilter for severe acute pancreatitis. *Contrib Nephrol*. 2010;166:54-63. Epub 2010 May 7.
124. Elias RM, Cuvello-Neto A, da Costa MC. Severe lactic acidosis treated with prolonged hemodiafiltration in a disseminated histoplasmosis. *ASAIO J*. 2009 Jan-Feb;55(1):123-5
125. Wang CT, Ren HS, Jiang JJ, Zhang JC, Meng M, Yu JB, Chu YF, Ding M [Study the effects of high-volume hemofiltration and fluid resuscitation on removing blood lactic acid and pro-inflammatory cytokines in patients with refractory septic shock]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2009 Jul;21(7):421-4.
126. Level C, Chauveau P, Guisset O, et al. Mass transfer, clearance and plasma concentration of procalcitonin during continuous venovenous hemofiltration in patients with septic shock and acute oliguric renal failure. *Crit Care*. 2003 Dec;7(6):R160-6. Epub 2003 Oct 2.
127. Nakada TA, Oda S, Matsuda K, et al. Continuous hemodiafiltration with PMMA Hemofilter in the treatment of patients with septic shock. *Mol Med*. 2008 May-Jun;14(5-6):257-63

10. KISALTMALAR VE SİMGELER

1. **SIRS:** Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
2. **TNF α :** Tümör Nekroz Faktor α
3. **IL :** Interlökin
4. **ARDS:** Akut solunum sıkıntısı sendromu
5. **PGE-2 :** Prostaglandin E2
6. **CRP:** C reaktif protein
7. **PKT:** Prokalsitonin
8. **LDG:** laktat dehidrogenaz
9. **ABY:** Akut böbrek yetmezliği
10. **AKI:** Akut böbrek hasarı
11. **GFH:** Glomerül filtrasyon hızı
12. **AKIN:** Acute Kidney Injury Network
13. **NGAL:** Neutrophil gelatinase-associated lipo-calin
14. **ATN :** Akut tübüler nekroz
15. **SRRT:** Sürekli renal replasman tedavi
16. **IHD:** Aralıklı klasik hemodiyaliz
17. **ARRT:** Aralıklı renal replasman tedavi
18. **CVVH:** Sürekli venövenöz hemofiltrasyon
19. **CVVHD:** Sürekli venövenöz hemodiyaliz,
20. **CVVHDF:** Sürekli venövenöz hemodiyafiltrasyon
21. **SCUF:** Sürekli yavaş ultrafiltrasyon
22. **CAVHF:** Sürekli arteriyovenöz hemofiltrasyon
23. **CAVHD:** Sürekli arteriyovenöz hemodiyaliz
24. **SVVHDF:** Sürekli venovenöz hemodiyafiltrasyon
25. **AVVHDF:** Sürekli veno-venöz hemodiyafiltrasyon
26. **ORT:** Ortalama
27. **SD:** Standart sapması
28. **BE:** Baz açığı
29. **ACT:** Aktive pıhtılaşma zamanı
30. **RIFLE:** Risk, Injury(hasar), Failure(yetersizlik), Loss(kayıp) End stage(son dönem)

11. ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1. Sepsis Patogenezi	15
Şekil 2. Sitokinlerin biyolojik etki mekanizmaları	16
Şekil 3: IL-6 Pleotropik etkileri.	22
Şekil 4. İnsan kalsitonin hormon prekürsörlerinin Şematik görüntüsü	27
Şekil 5.Arteryal kan kazı analizinde kan ph değerinin zamana göre değişimi	64
Şekil 6. Arteryal kan kazı analizinde baz ağığının zamana göre değişimi	65

12. TABLOLAR

	sayfa
Tablo 1. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun klinik özellikleri	10
Tablo 2. Sepsisin klinik parametreleri	13
Tablo 3. RIFLE sınıflaması	31
Tablo 4. aki sınıflaması	32
Tablo 5. RIFLE ve AKIN sınıflamasının kıyaslanması.	33
Tablo 6. Renal replasman tedavisi endikasyonları	41
Tablo 7. SVVHDF ve AVVHDF cinsiyetlere göre dağılımı	60
Tablo 8. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası RIFLE kriterlerine göre dağılımı	60
Tablo 9. APACHE II, hemoglobin ve hemotokrit ortalaması ve standart sapmalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırılması	61
Tablo 10. Hastaların hemodinamik verilerinin incelenmesi.	62
Tablo 11. Serum sodyum, potasyum, kreatin ve üre ortalaması ve standart sapması.	63
Tablo 12. Serum laktat, PKT, TNF- α ve IL-1' in tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalaması ve standart sapması	66