



**T.C.**  
**SAğLIK BAKANLIğI**  
**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL EğTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**  
**ANESTEZİYOLOğI VE REANİMASYON KLİNİğİ**

**TOTAL DİZ ARTROPLASTİLERİNDE GENEL VEYA SPİNAL**  
**ANESTEZİ YÖNTEMİNİN eGFR DEğERİNE ETKİSİ**

**Dr. Ruslan BAYRAMOV**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL -2019**





**T.C.**  
**SAğLIK BAKANLIğI**  
**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL EğTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**  
**ANESTEZİYOLOğI VE REANİMASYON KLİNİğİ**

**TOTAL DİZ ARTROPLASTİLERİNDE GENEL VEYA SPİNAL**  
**ANESTEZİ YÖNTEMİNİN eGFR DEğERİNE ETKİSİ**

**Dr. Ruslan BAYRAMOV**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Fatma Yeşim ABUT**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL -2019**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince en iyi Şekilde yetiŐebilmemiz için emek harcayan değerli hocam Profesör Dr. Veysel ERDEN'e ve değerli tez hocam Doçent Dr. Fatma YeŐim ABUT'a, saygıdeğer hocam Doçent Dr. Murat Halioglu'na mesleğimi öğrenme ve geliŐtirme safhalarında emekleri olan kliniğimizdeki uzmanlarıma, asistanlık eğitimim esnasında beraber çalıŐtıđım, hayatı büyük bir aile gibi paylaŐtıđım değerli asistan arkadaşlarıma, beraber çalıŐtıđımız anestezi teknisyeni, hemŐire ve personellere, sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde büyük emeği geçen aileme, her zaman yanımda ve desteğim olan eŐime teşekkür ederim.

İSTANBUL/2019

Ruslan BAYRAMOV

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	iii
ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT .....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
3. MATERYAL ve METOD .....	26
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....	34
SONUÇLAR .....	39
KAYNAKLAR .....	40

## KISALTMALAR

<b>AVP</b>	Arginin vazopresin
<b>ATP</b>	Adenozin trifosfat
<b>CCr</b>	Kreatinin klirensi
<b>sCr</b>	Serum kreatinini
<b>FF</b>	Filtrasyon fraksiyonu
<b>eGFR</b>	Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
<b>ABH</b>	Akut böbrek hasarı
<b>AKI</b>	Akut kidney injury
<b>RIFLE</b>	Risk, Hasar, Yetersizlik, Böbrek fonksiyon kaybı, Son dönem böbrek yetmezliği
<b>AKIN</b>	Akut Kidney Injury Network
<b>KDIGO</b>	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
<b>RBF</b>	Böbrek kan akımı
<b>RPP</b>	Böbrek perfuzyon basıncı
<b>CKD-EPI</b>	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
<b>MDRD</b>	Modification of Diet in Renal Disease

## ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ

**Şekil-1:** Nefron yapisi

**Tablo-1** Tarihçede önemli olan bazı GFR formüller

**Tablo-2** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) AKI sınıflandırılması

**Tablo-3** Genel bilgiler ve Demografik veriler

**Tablo-4** Grupların demografik verileri

**Tablo-4** Gruplar arası hastaların cinsiyet, BMI, komorbidite dağılımı

**Tablo-5** Komorbidite dağılımları

**Tablo-6** Perioperatif hidrasyon ve diürez değeri karşılaştırılması

**Tablo-7** Üre değerinin karşılaştırılması

**Tablo-8** Kreatinin değerinin karşılaştırılması

**Tablo-9** eGFR değerinin karşılaştırılması

## ÖZET

**Amaç:** Regional anestezi yönteminin böbrek fonksiyonlarında daha az bozulmaya neden olduğu yönünde genel kanı mevcut olduğu halde bu konuda yapılmış çalışmalar da çok azdır. ‘‘Total diz artroplastilerinde genel veya spinal anestezi yönteminin eGFR değerine etkisi ‘’ çalışmadaki amacımız anestezi yönteminin böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

**Materyal ve Metod:** Bu çalışmada İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun (18.01.2019 tarihinde karar no:1638) onayıyla 2017-2018 tarihleri arasında Ortopedi ve Travmatoloji kliniği tarafından diz artroplastisi uygulanan 560 hastanın kayıtları incelenmiştir. 485’ine spinal ve 75’ ine genel anestezi uygulanmış olan bu hastalardan çalışma kriterlere uygun 40-75 yaş arası ASA I-II grubuna dahil 153 hastanın verileri hasta kayıtları ve anestezi takip formlarından geriye dönük olarak (retrospektif) incelenmiştir. Kronik böbrek yetmezliği olanlar, eGFR değeri 60’ın altında olanlar, 75 yaş üzeri hastalar, kayıtlarında eksiklik olan hastalar çalışma dışında tutulmuştur.

Hastaya uygulanan anestezi yontemi, intraoperatif verilen sıvı miktarı ve intraoperatif diürez değerleri anestezi takip formundan, her iki hasta grubunun preoperatif, postoperatif 1. gün ve postoperatif 3. gün üre, kreatinin ve e-GFR değerleri dosyalarından temin edilerek kaydedilmiştir. Hastanemizde eGFR değeri CKD-EPI formül ile hesaplanmaktadır. Kaydedilen veriler istatistik paket programıyla bilgisayar ortamına aktarılarak SPSS22.0 programıyla analiz edilmiştir.

**Bulgular:** Genel anestezi ve spinal anestezi grubunda hastalara verilen intravenöz sıvı miktarı anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p > 0.05$ ). Genel anestezi ve spinal



anestezi grubunda perioperatif dönemde diürez değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p > 0.05$ ). Genel anestezi grubunda 1.gün eGFR değeri preoperatif döneme göre anlamlı düşüş göstermiştir ( $p < 0.05$ ). Genel anestezi grubunda 3.gün eGFR değeri preoperatif döneme göre anlamlı değişim göstermemiştir ( $p > 0.05$ ). Spinal anestezi grubunda 1.gün ve 3.gün eGFR değeri preoperatif döneme göre anlamlı değişim göstermemiştir ( $p > 0.05$ ). Genel anestezi grubunda 1.gün eGFR düşüşü spinal anestezi grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ( $p < 0.05$ ). 3.gün eGFR düşüş miktarı iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p > 0.05$ ). Genel anestezi ve spinal anestezi grubunda preoperatif, 1.gün, 3.gün eGFR değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p > 0.05$ ).

**Sonuç:** Diz artroplastisi operasyonlarında genel anestezi yapılan hastalarda spinal anestezi yapılan hastalarla karşılaştırıldığında postoperatif 1. gün eGFR değeri azalmakta ve serum kreatinin düzeyi yükselmektedir. Bu bulgular postoperatif 3.gün normal düzeylerine gerilemektedir. Bu nedenle diz artroplastisi gibi ekstremiteleri ilgilendiren girişimlerde regional anestezinin genel anesteziden daha uygun olabileceğini düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** GFR, eGFR, rejyonel anestezi, genel anestezi, kreatinin klirensi

## ABSTRACT

**Aim:** Popular opinion suggests that that regional anesthesia is a method causing less deterioration in renal functions, notwithstanding there are few studies on the subject. This research is aimed to evaluate the effect of general or spinal anesthesia on eGFR during total knee arthroplasties.

**Materials and Methods:** The records of 560 patients who underwent knee arthroplasty by the Clinic of Orthopedics and Traumatology between 2017-2018 were reviewed following the approval obtained from Istanbul's Research and Training Hospital Ethics Committee (decision no. 1638 from 18.01.2019). The records consisted of 485 spinal and 75 general anesthesia cases. The data of 153 patients included in the ASA I-II group of 40-75 years old individuals who underwent knee arthroplasty as per the study's criteria were retrospectively reviewed based on patients' records and anesthesia follow-up forms. In our hospital, the eGFR value is calculated using the CKD-EPI formula. Patients with a chronic renal failure, patients with an eGFR value less than 60, patients over 75 years old and patients with insufficient data records were excluded from the study.

The method of anesthesia, the amount of intraoperative fluid and intraoperative diuresis values were obtained from the anesthesia follow-up forms as well as the files inclusive of urea, creatinine and e-GFR values of both patient groups for the preoperative, postoperative 1st day and postoperative 3rd day. The recorded results were evaluated by the statistical computer package program as well as analyzed with SPSS22.0 program.

**Results:** The amount of IV fluid did not differ significantly between general and spinal anesthesia groups ( $p > 0.05$ ). There was no significant difference in periop diuresis between general and spinal anesthesia groups ( $p > 0.05$ ). In the general anesthesia group, eGFR value decreased during the first day compared to the preop period ( $p < 0.05$ ). In the general anesthesia group, eGFR value did not change significantly during the third day compared to the preoperative period ( $p > 0.05$ ). In the spinal anesthesia group, eGFR levels did not change significantly during the first and the third days ( $p > 0.05$ ). The decrease in the eGFR value was significantly higher in the general anesthesia group than the spinal anesthesia group on the first day ( $p < 0.05$ ). On the third day, the amount of eGFR decrease did not differ significantly between the two groups ( $p > 0.05$ ). There was no significant difference in eGFR values during the preop, the 1st and the 3rd day in both general and spinal anesthesia groups ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** The eGFR value of patients undergoing a general anesthesia during knee arthroplasty operations decreases and the serum creatinine level increases on the first postoperative day in comparison with the patients who underwent spinal anesthesia. These results regress to normal levels on the third postoperative day. Therefore, we consider that regional anesthesia may be more appropriate compared to general anesthesia in the interventions related to extremities such as knee arthroplasty.

**Key words:** GFR, eGFR, regional anesthesia, general anesthesia, creatinine clearance

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Peri-operatif akut böbrek hasarı, hastane içi tüm akut böbrek hasarı vakalarının %30-40'ını oluşturur (1). Serum kreatinininde nispeten önemsiz artışlar klinik olarak anlamlı morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilir. Anestezik ilaçların böbrek fonksiyonları üzerine etkisi çok çeşitli araştırmalarla ortaya konmuştur. Ancak anestezi yönteminin böbrek fonksiyonları üzerindeki etkilerini araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (2). Regional anestezi yönteminin böbrek fonksiyonlarında daha az bozulmaya neden olduğu yönünde genel kanı mevcut olduğu halde bu konuda yapılmış çalışmalar da çok azdır. “Total diz artroplastilerinde genel veya spinal anestezi yönteminin eGFR değerine etkisi” çalışmadaki amacımız anestezi yönteminin böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. RENAL FİZYOLOJİ

Böbrekler, glomerül ve tübüllerden oluşan yaklaşık  $2 \times 10^6$  nefron içerirler. Nefronlar, fonksiyonel üniteler olup sıvı ve elektrolit alımındaki geniş dalgalanmalara rağmen iç ortamı denge halinde tutmak, intravasküler volümü, ozmolaliteyi, asit-baz ve elektrolit dengesini regüle etmek, metabolizma ve ilaçların son ürünlerini atmak amacıyla bir araya gelmişlerdir.

İdrar, glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorbsiyon ve sekresyonun kombinasyonu ile oluşur. Nefron, yukarıdaki fonksiyonlarına ilave olarak, aynı zamanda sıvı dengesi (renin, prostoglandinler, kininler), kemik metabolizması (1,25 dihidroksikolekalsiferol) ve hematopoez (eritropoetin) de rol alan hormonlardan da sorumludur.

Nefron fonksiyon görebilmesi için böbreğin vasküler yapısı ile bütünleşmiştir. Glomerül (renal korpuskül), 5 farklı komponent içerir; kapiller endotel, glomerül bazal membran, viseral epitel (birlikte filtrasyon bariyerini oluştururlar), pariyetal epitel (Bowman kapsülü) ve mezenjiyum (interstisiyel hücreler) (3,4,5). Glomerüler yumak, kapiller halkaların sıkıca birbirine sarıldığı bir dizi olup, afferent arteriol tarafından kanlanır ve efferent arteriole drene olur. Bowman aralığı, kapsülün viseral ve pariyetal kapsülü arasında yer almakta olup, glomerülün üriner tarafındaki proksimal tübülün lümeni ile devam eder ve pariyetal endotel proksimal tübülün kuboidal hücreleri ile birleşir (6).

## Glomerüler Ultrafiltratın Oluşumu

Plazma ve tübüler sıvı arasında filtrasyon bariyeri yer almaktadır. Bu bariyerde bir molekül sırasıyla endotelial pencereler, glomerüler bazal membranı ve epitelyal yarığı geçmektedir. Kapiller endotel, hücrelerin geçişini kısıtlar, fakat bazal membran plazma proteinlerini filtre eder. Üç tabakanın tümü diğer negatif yüklü proteinlerin geçişini engelleyen negatif yüklü glikoproteinler içerir. Bu sayede, filtrasyon bariyeri hem boyut, hem de sarj (yük) seçicidir (4). Etkin yarıçapları 1.8 nm'den küçük olan moleküller (su, sodyum, üre, glukoz, inulin) serbest olarak filtre edilir (7,8). 1.8 nm'den büyük moleküller ise filtre edilmez. 1.8-3.6 nm arasındaki moleküllerin filtrasyonu elektrik yüklerine bağlıdır. Katyonlar filtre edilirken, anyonlar edilemezler.

Glomerüler ultrafiltrasyon filtrasyon bariyeri boyunca sıvı akışını regüle eden Starling kuvvetlerinin dengesi ile kontrol edilir. Buna göre, Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), filtrasyon bariyerinin permeabilitesine ve sıvıyı Bowman aralığına iten hidrostatik kuvvetler ile sıvıyı damar içinde tutmaya çalışan ozmotik kuvvetlerin net farkına bağlıdır.

$$GFR = K_{uf} [(P_{gc} - P_{bs}) - (\pi_{gc} - \pi_{bs})]$$

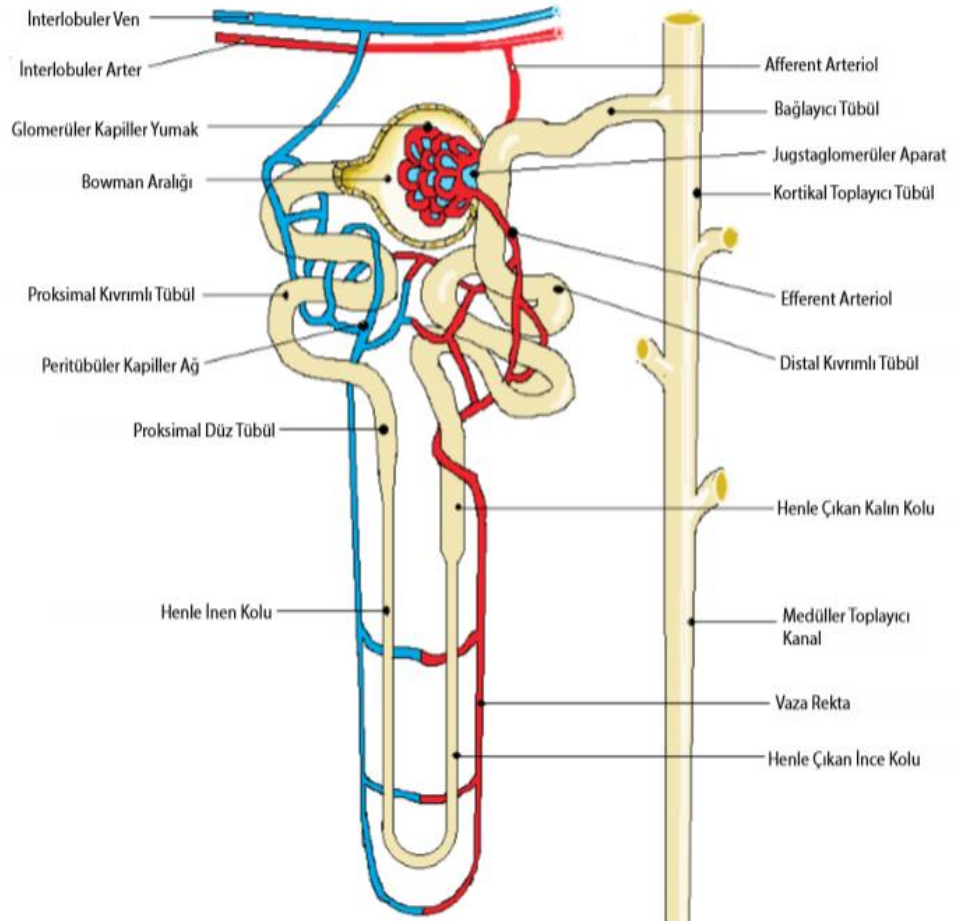
uf = ultrafiltrasyon, gc = glomerüler kapiller ve bs = Bowman alanı

Ultrafiltrasyon katsayısı  $K_{uf}$ , kapiller permeabilite ve glomerüler yüzey alanı ile ilişkilidir. Renal arteriyel basınç glomerüler kapillerdeki ( $P_{gc}$ ) hidrostatik basıncı düzenler. Afferent arteriyoller kan akımı, glomerüler kapillerdeki plazma onkotik basıncını belirler: örneğin hızlı kan akımı ozmotik olarak etkin molekülleri temizler ve glomerüler kapillerdeki plazma onkotik basıncı azalır, veya bu durumun tersi de geçerlidir.

### 2.1.1. Jukstaglomerüler Aparat

Jukstaglomerüler aparat damarsal ve tübüler yapının integrasyonunu sağlar. İnce asendan kolun modifiye kısmı makula densa, afferent ve efferent arteriyoller arasındaki vasküler polden glomerüle yapışıktır. Makula densanın hücreleri sodyum klorürün (NaCl) tübüler konsantrasyonunu algılayan kemoreseptörlerdir. Afferent ve efferent arteriyollerde renin üreten modifiye düz kas hücreleri (granüler hücreler) bulunur. Renin, eferent ve aferent arteriyel tonus ve GFR' yi modüle eden anjiyotensinin değişimini katalize eder.

Ayrıca arteriyoller, sempatik sinir lifleri ile innerve edilir ve intraluminal kan basıncındaki değişikliklere cevap veren baroreseptörler içerir.



**Şekil-1:** Nefron yapısı

### **2.1.2. Afferent ve Efferent Arterioller Kontrol Mekanizmaları**

GFR'un primer belirleyicisi glomerüler filtrasyon basıncıdır ve sadece arter perfüzyon basıncındaki düşüklüklere değil, fakat aynı zamanda afferent ve efferent arteriyoller tonus arasındaki dengeye de bağlıdır. Düşük afferent arterioller basınç veya düşük kan akımı olduğunda düşük katekolamin seviyeleri, anjiyotensin ve arginin vazopressin (AVP) glomerüler filtrasyon basıncını sürdürmek için orantılı olarak efferent arteriyoller konstriksiyonu stimüle eder. Sonuç olarak filtrasyon fraksiyonu ( FF ) artışı sağlanır.

$$FF = \text{GFR} / \text{Renal plazma akımı}$$

### **2.1.3. Tübüloglomerüler Feedback**

Tübüloglomerüler feedback renal otheregölasyonda primer mekanizmadır. GFR arttığında distal tübüler NaCl atılımı artar (6).

Kloriddeki artış makula densa tarafından algılanır ve bu da komşu afferent arteriyolden renin salınımını tetikler. Anjiyotensin salınır ve arterioller konstriksiyon meydana gelerek GFR düşer.

Ayrıca akut renal yetmezlikte poliüriyi önleyen kompensatuar mekanizma vardır (akut renal başarı). İnce çıkan loop iskemiye uğradığında NaCl reabsorpsiyonu sona erer, tübülün idrarı konsantre etme yeteği kaybolur ve teorik olarak, sonuçta inatçı poliüri oluşur. Thureau ve Boylan (9)' a göre artmış NaCl'nin makula densaya gidişi anjiyotensin aracılı arteriyoller konstriksiyonu tetikler, bu da GFR' yi azaltır, oligüriyi indükler, intravasküler volümü korur ve organizmayı dehidratasyona karşı korur ve bu durum da akut renal başarı olarak isimlendirilir.



#### **2.1.4. Renal Otoregölasyon**

Otoregölasyon, böbreğin arteriyel kan basıncındaki geniş dalgalanmalardan bağımsız olarak solüt ve su yükünü idame ettirmesidir. Tübüler su reabsorbsiyonu üriner akım hızını belirler ve tamamiyle peritübüler kapillerlerdeki hidrostatik basınç ile ilişkilidir. Uyarılmış veya istenmeden oluşan hipotansiyon, arteriyel kan basıncının normale getirilmesiyle düzelebilen üriner akım hızında azalma ile sonuçlanır.

Renal otoregölasyonun temel mekanizması halen tanımlanamamıştır. Preglomerüler kan basıncı düştüğünde renal vasküler rezistans azalır ve renal kan akımı idame edilir. Artmış kan basıncına cevap olarak arteriyoller konstriksiyon oluşur. Jukstaglomerüler aparat yoluyla oluşan tübüloglomerüler feedback de rol oynayabilir (8). Otoregölasyon sınırları içinde arteriyel kan basıncı arttığında sodyum klorürün makula densadaki hücrelere gidişi artar, bu da afferent arteriyolar konstriksiyonu indükler ve renal kan akımı (RBF) ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azalır (10). Arteriyel kan basıncı düştüğünde ise bu durumun tersi oluşur.

Çoğu anestezi ajanı tarafından bozulmasa da otoregölasyon sepsiste (10), akut renal yetmezlikte (11) ve olasılıkla kardiyopulmoner bypass (12) esnasında azalır. Bu durumlarda renal kan akımı hipotansiyon boyunca dikkate değer şekilde azalır. Bu durum renal perfüzyon basıncının vazokonstriktör tedavi dahi olsa normale getirildiğinde düzelir.

#### **2.1.5. Tübül**

Tübül, 4 ayrı bölümden oluşur, proksimal tübül, Henle kulpu, distal tübül, toplayıcı kısım. Henle kulpu da kendi içinde pars rekta (proksimal tübülün düz kısmı), ince kolun inen ve çıkan segmentleri, kalın çıkan kol olmak üzere ayrılır. Her

distal tübül de korteks, dış medulla, papillarda renal pelvise girmeden önce i medulla yolunu izleyen bir toplayıcı kanala drene olur.

Nefronlar kortikal ve jukstamedller nefron olmak üzere sınıflandırılırlar. Kortikal nefronlar renal korteksin dış ve orta kısmında yerleşik, oldukça fazla sayıda, renal kan akımının yaklaşık %85'ini alan ve kısa Henle kulpu içeren nefronlardır. Bunların efferent arteriolleri peritubuler kapiller pleksusa drene olur. Jukstamedller nefronlar i renal kortekste yerleşik, renal kan akımının %10'unu alan, büyük glomerll ve uzun Henle kulpundan oluşur ve i medullanın derinlerine doğru dalan tarzda yerleşiktir.

#### **2.1.6. Tübüler Reabsorbsiyon ve Sekresyon**

Tübül, su ve NaCl reabsorbsiyonu açısından büyük bir kapasiteye sahiptir. Her gün, 180 L proteinsiz glomerüler ultrafiltrat oluşur ve suyun %99'u ve sodyumun %99'u reabsorbe edilir. Diğer filtre edilen bileşiklerin tamamı yakın reabsorbe edilir, fakat glukoz gibi bazı maddeler yüksek oranda tübüler reabsorbsiyona uğrar. Plazma glukozu tübüler maksimum seviyeyi geçerse (375mg/dl), glukoz reabsorbe edilemez ve glukozuri meydana gelir.

Çok önemli endojen ve eksojen solütler kapiller kandan tübüler lümene doğru sekrete edilir. Tübülün çoğunlukla metabolik aktif komponenti proksimal tübül, kalın asendan Henle kulpu ve distal tübülün ilk kısmıdır. Aslında tüm solütlerin transportu sodyum transportu ile ilişkilidir.

Soltleri hücrenin içine veya dışına aynı yönde hareket ettiren aktif transport sistemleri symporter sistem olarak isimlendirilmekte iken, zıt yönde hareket sağlayan sistem ise antiporter sistem olarak isimlendirilir. Soltler aktif veya pasif

mekanizmalarla transporte edilir, fakat su ise daima ozmotik gradiyent boyunca pasif difüze olur.

### **2.1.7. Proksimal tübül**

Proksimal tübülün ilk kısmı filtre edilen glüköz, laktat ve amino asitlerin %100'ünü ve bir miktar fosfatı sodyum symporter sistemi vasıtasıyla reabsorbe eder (4). Organik anyonlar ve bikarbonatın proksimal tübülün ilk kısmında absorpsiyonu akım yönünde rölatif olarak yüksek olan klorid konsantrasyonun kloridin pasif girişini tetiklemesi sonucu oluşur. Henlenin kalın çıkan kulbu özellikle su geçirmez, böylece lüminal ozmolalite ilerleyici olarak 150 mOsm/kg'dan daha aşağı azalır.

Tübüler sıvı, kana rölatif olarak daha pozitif yüklü hale gelir, bu durumda sodyumun tübüler sıvıdan hücreye olan hareketini daha da artırır. Filtre edilen su, klorid ve potasyumun yaklaşık üçte ikisi proksimal tübülden reabsorbe edilir, sodyum absorpsiyonundan fazlasıyla etkilenir (4). Proksimal tübül aynı zamanda birçok endojen anyonun (safra tuzları, urat) ve ilaçları (diüretikler, probenesid, simetidid) önemli bir sekresyon bölgesidir. Organik iyonlar protein transport sistemi için birbirleriyle yarışır. Kronik renal yetmezlikte, organik asitler birikirler ve sekretör proteinler için furosemid gibi ilaçlarla yarışır, bu nedenden dolayı loop diüretiklerine direnç oluşur.

### **2.1.8. Henlenin kalın asendan kulbu**

Sadece desendan kulp suya geçirgendir. Suyu geçirgen olmayan kalın asendan kulpta, sodyum aktif olarak reabsorbe edilir, fakat su kalır. Böbreğin dilüsyon segmenti olarak adlandırılan bu segmentinde, tübüler sıvının ozmolalitesi 150mOsm/kg suyun altına düşer. Bu sistemin blokajı Henlenin kalın asendan

kulpunda NaCl reabsorbsiyonunun inhibisyonunda loop diüretiklerinin major etki mekanizmasıdır.

### **2.1.9. Medüller kalın asendan kulpta O<sub>2</sub> dengesi**

Renal arterio-venöz O<sub>2</sub> farkı (Aa-AvO<sub>2</sub>) sadece 1,5 ml/dL'dir. Medülla renal kan akımının sadece %6'sını alır ve ortalama oksijen basıncı (PO<sub>2</sub>) 8 mmHg'dır. Bu nedenle, göreceli olarak total renal kan akımının yeterli olmasına rağmen medullada ciddi hipoksi gelişebilir, metabolik olarak aktif medüller kalın asendan Henle kulpu özellikle duyarlıdır (13).

Medüller kalın asendan Henle kulpu nefrotoksik hasar için potansiyel bir bölgedir. Derin jukstamedüler zonda endojen prostoglandinler ve nitrik oksit vazodilatasyonu uyarır. Net etkisi mümkün olduğunca fazla kanı medüllaya yonledirmektir. Prostoglandin sentezini inhibe eden non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar gibi bazı ilaçlar, bu kompensatuar mekanizmayı bozar ve sonuçta medüller iskemi gelişir.

Stres (ağrı, travma, hemoraji, hipoperfüzyon, sepsis, konjestif kalp yetmezliği) sempatoadrenal sistemi aktive eder ve renal kortikal konstriksiyon ve potansiyel tübüler iskemi ile sonuçlanır. Böbrek rölatif olarak B<sub>2</sub> reseptörlerden yoksundur, bu nedenle epinefrinin salınımı genelde alfa reseptör veya anjiotensin aktivasyonu ile vazokonstriksiyona neden olur.

Hemodinamik nedene bağlı renal hasarda, başlangıçta renal hipoperfüzyona cevap olarak kalın asendan kolda aktif NaCl absorpsiyonu artar. Bu absorpsiyon, azalmış oksijen sunumu karşısında oksijen tüketimini artırır. Devam eden sempatoadrenal cevaplar ve renal kortikal vazokonstriksiyon kan akımının medüllaya kompensatuar redüstriksiyonu sağlayabilir. Sonuç olarak, adenozin trifosfat (ATP)

depoları boşalır ve aktif NaCl reabsorbsiyonu sona erer. Tübüler sıvıdaki NaCl konsantrasyonundaki artış distal tübülde bulunan makula densaya ulaşır ve anjiotensin salınımı ve arterioler konstriksiyon ile sonuçlanır. Kuramsal olarak glomerül filtrasyon hızındaki nihai azalış Henlenin kalın asendan kulpunda oksijen tüketimi ve solüt reabsorbsiyonundaki azalma ile renal oksijen dengesi üzerine yarar sağlar (13).

Bu hipotez renal tübüllere iskemik veya nefrotoksik etkilerin loop diüretikleri veya dopaminerjik ajanlarla azaltılabileceği anlamını taşımaktadır. Bu ajanlar kalın asendan kolda aktif sodyum reabsorbsiyonu inhibe ederek oksijen tüketiminin azaltır ve tübüler oksijen dengesini iyileştirir.

## **2.2. RENAL FONKSİYON TESTLERİ**

Renal hemodinamik fonksiyon RBF (böbrek kan akım), RPP (böbrek perfuzyon basıncı), akımın intrarenal dağılımı, Filtrasyon Fraksiyonu ve renal vasküler rezistans ile tanımlanır. Glomerüler fonksiyon GFR ile, tübüler fonksiyonlar ise idrar konsantrasyon yeteneği, su ve sodyum tutulumu ile takip edilir. Pratik olarak, renal fonksiyon testleri, klirens teknikleri ve tübüler fonksiyon testleri ile değerlendirilir.

### **2.2.1. Renal Klirens Teknikleri**

Renal fonksiyon Fick prensibi temel alındığı klirens teknikleri (14) ile indirekt değerlendirilir. Böbrek tarafından atılan x maddesinin, arteriyel bölgeden gelen miktarı ile venöz dönüşteki miktarının farkıdır.

$$\text{Ekskresyon}_x = \text{Gelen}_x - \text{Dönem}_x$$

Dolayısıyla

$$\text{Gelen}_x = \text{Dönem}_x + \text{Eksresyon}_x$$

Klirens (C) dakikada mililitre cinsinden birim zamanda X maddesinin plazmadan temizlenen gerçek volümü olarak tanımlanır.

$$P_{a_x} \times C = U_x \times V$$

X maddesinin miktarı arteriyel plazma konsantrasyonu ( $P_{a_x}$ )

X maddesinin üriner konsantrasyonu ( $U_x$ )

mililitre cinsinden dakikadaki idrar akım hızıdır ( $V$ ).

Renal arterdeki ve plazmadaki konsantrasyonun aynı olduğu varsayılırsa X maddesinin klirensi idrar örneği, kol venöz kanı örneği ve idrar akım hızı ölçülerek hesaplanabilir.

$$C_x = (U \times V) / P_{a_x}$$

### **2.2.2. İnulin Klirensi**

İnulin, inert oligofruktoz yapıda bir şeker olup, glomerüllerden tamamıyla filtre edilir ve renal tübüllerden sekrete ve reabsorbe edilemez. Dakikada inülinin temizlenen plazmanın mililitre cinsinden volümü GFR (ml/dk)'nı gösterir. Genel olarak kabul edilen inülin klirensi ( $C_{in}$ ) GFR'in tam olarak değerlendirilmesini sağlar.

$$GFR = C_{in} = (U_{in} \times V) / P_{in}$$

Bununla birlikte inülin klirensi GFR ölçümünde altın standarttır. Ölçümünün oldukça zahmetli ve dikkat gerektirir olması nedeniyle klinikte nadir olarak kullanılır. İnülin klirensinin normal değerleri 110-140 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> erkeklerde ve 95-125 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> kadınlarda dır.

### **2.2.3. Filtrasyon Fraksiyonu**

FF, glomerüller tarafından filtre edilen RPF (böbrek plazma akımı)nın fraksiyonudur.

$$FF = GFR / RPF$$

Normalde GFR 125ml/dk ve RPF 660ml/dk dır, buradan FF yaklaşık olarak 125/660 veya yaklaşık 0,2 olarak bulunur. FF'daki değişikler periglomerüler arteriyoller tonustaki değişiklikleri yansıtır. FF'deki artış GFR'nin RPF'ye göre rölatif olarak arttığını gösterir. Bu artış efferent arterioller konstriksiyon veya afferent arteriyoller dilatasyon ile sağlanabilir ve azalmış RPF karşısında glomerüler filtrasyon basıncını sürdürür.

#### **2.2.4. Kreatinin Klirensi**

Kreatinin, kreatin fosfat mekanizmasının endojen son ürünü olup normalde oldukça üniform hızda kasta üretilir ve böbrekler tarafından inüline benzer yolla işlenir. Bu nedenle, kreatinin klirensi (CCr) GFR'ni basit ve pahalı olmayan yatak başı tespitine imkan verir. Zamanlaması dikkatli yapılarak toplanan idrarın orta kısmında tek kan örneği alınır.

$$GFR = C_{Cr} = (U_{Cr} \times V) / P_{Cr}$$

Kreatin klirensinin uzun süreli idrar toplaması gerekliliği (12-24saat) hasta başı kullanımını sınırlamaktadır. Tahmini kreatinin klirensi kan örneğinin alınma zamanına da bağlıdır, bu nedenle idrar toplanması esnasında serum kreatinin değeri hızla değişirse yanlış sonuç elde edilebilir.

Kreatin klirensinin normal aralığında önemli farklılıklar olabilir. Tobias ve arkadaşları sağlıklı bir bireylerde 5 yıllık bir periyotda kreatin klirensinde 88-148 ml/dk arasında ve kreatinin klirensinde ise 0,9-1,5mg/dl arasında değişkenlik olabileceğini bildirmişlerdir (15).

Normal kreatin klirensi vücut yüzey alanı ve vücut ağırlığı ile alakalıdır, bu nedenle bu değer kaşeksi ve ödemi olan hastalarda oldukça fazla değişebilir. Kreatin

üretimi hızı kas kitlesi, fizik aktivite, protein alımı ve katabolizma ile değişebilir. Serum kreatinin klirensi ölçümünde en sık kullanılan yöntem Jaffe reaksiyonu olup, kreatinin kompleksinin alkalik pikrat ile kırmızı renk alması esasına dayanır.

İnulin aksine, kreatininin %20'si proksimal tübülden sekrete edilir, bu şekilde kreatinin klirensi GFR' nı olduğundan daha yüksek gösterebilir ve kreatinin inulin klirensine oranı 1.2/1' dir. GFR düştükçe, kreatinin tübüler sekresyonu artar. GFR 40ml/dk/1.73m<sup>2</sup> den daha düşük olduğunda kreatinin-inulin klirens oranı 1.8/1 ile 2.5/1 gibi yüksek olabilir (16).

Renal fonksiyonu normal olan hastalarda, Jaffe reaksiyonunun GFR değerinin olduğundan daha düşük göstermesi, tübüler kreatinin sekresyonunun ise bu değeri olduğundan daha yüksek göstermesi ile dengelenir ve kreatinin klirensi GFR'nin geçerli göstergesidir. Bununla birlikte, trimetoprim, H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri ve salisilatlar gibi yaygın olarak kullanılan bazı ilaçlar kreatinin tübüler sekresyonunu bloke ederler ve serum kreatininini artırarak kreatinin klirensini düşürürler.

Bütün bu nedenlerden dolayı izole kreatinin klirensi tahmini düşük dereceli renal disfonksiyonda tanısal olmayabilir. Bununla birlikte, kreatinin klirensinin seri değerlendirmeleri renal fonksiyon ve prognozdeki değişikliklerin klinik rehberi olarak kullanışlıdır. Kreatinin klirensindeki değişkenlik GFR düştükçe azalır, gerçekten de değişkenliğin kaybı renal fonksiyondaki bozulmanın ipucudur. Eğer GFR hızla düşerse, kreatinin klirensi doktoru daha erken uyarır ve serum kreatinine göre daha uyarıcıdır, çünkü bu kreatinin atılım hızını gösterir.

### **2.2.5. Serum Kreatinin**

Serum kreatininini kararlı renal fonksiyonun kullanışlı bir belirteçidir, fakat GFR hızla değiştiğinde güvenilir değildir (17). Serum kreatinin konsantrasyonu



distribusyonu volümüne (total vucut suyu), kreatinin üretim hızına (kas kitlesi ve katabolizma hızı) ve kreatinin atım hızına (GFR) bağlıdır. Perioperatif sıvı uygulaması total vucut suyunu arttırır ve serum kreatininini dilüe eder, bu da renal disfonksiyonun yanlış değerlendirilmesine neden olur. Kas kitlesi çok az olduğu kaşektik hastalarda, kreatinin üretimi düşük olmasından dolayı, GFR'deki belirgin düşüklük olmasına karşın serum kreatinin seviyesi normalden düşük olabilir. Serum kreatinin konsantrasyonunun 0,9 ml/dl'ni altında olduğu bazı hastalarda, kreatinin klirensi 25 ml/dk'dan daha az olabilir (18). Serum kreatininini ve GFR arasındaki ilişki terstir ve eksponansiyeldir. Serum kreatininindeki 2 kat artış GFR'nin yarıya düştüğü anlamına gelir. Serum kreatinininin 0,8mg/dl den 1,6 mg/dl ye yükselmesi dikkat çekmeyebilir, fakat bu durum GFR'ın %50 azaldığını gösterir. 4 ten 8 mg/dl ye çıkış gibi daha yüksek artışlar GFR'da yine %50 azalma gözlenir, fakat renal yetmezlik aşikar hale gelir. Geçici olumsuz renal bir olaydan sonra GFR tam olarak düzeline kadar birkaç gün süre ile kreatinin klirensi yükselebilir (19). Oligurik akut renal yetmezlikte, serum kreatininini direkt olarak kreatinin üretim hızı ile orantılıdır. Kreatinin klirensi güvenilirliği düşüktür, fakat serum kreatininindeki geniş değişkenlik ile birlikte.

#### **2.2.6. Üre**

Üre karaciğerdeki protein katabolizmasının son ürünü olan 60 dalton ağırlığında bir moleküldür. Glomerüllerden serbestçe filtre olur, proksimal ve distal tübülden pasif reabsorbsiyona uğrar. Temel atılımı böbrekler tarafından yapıldığından serum düzeyi GFR için ana göstergelerden biri olmakla birlikte, kullanımını kısıtlayan iki ana faktör; üre yapım hızının ve tübüler absorbsiyon oranının GFR'dan bağımsız değişkenliğidir. Protein katabolizması sürecini

yansıttığından, kan üre düzeyi aşırı beslenme, gastrointestinal kanama sonrası artar. Tersine malnütrisyon, enfeksiyon, malignite gibi katabolik durum veya karaciğer hastalığında azalır. Serum düzeyi sabit değildir, yüksek protein içerikli diyet sonrasında ise artar. Filtre edilen ürenin yaklaşık %40–50’ si çoğu proksimal tübülden olmak üzere reabsorbe edilir. Dolayısıyla başta gerçek veya efektif volüm azalması olmak üzere proksimal sodyum ve su reabsorbsiyonu arttıran her türlü uyarı kan üre düzeyini arttıracaktır. Bu durum GFR ve serum kreatininde pek değişiklik olmadan üre konsantrasyonunun arttığı, dolayısıyla üre/kreatinin oranının yükselmesi ile tanısız olarak desteklenen böbrek perfüzyon defektinin göstergesidir. Normal koşullarda, ürenin uğradığı tübüler reabsorbsiyon, üre ile hesaplanan GFR’nın gerçekten daha düşük bulunmasına sebep olacaktır. Bu hatanın, klinik pratikte yararlı olabileceği bir alan bulunmaktadır (6).

Ağır böbrek hastalığı varlığında (GFR < 20ml/min/1.73m<sup>2</sup>, veya kreatinin > 2.5 mg/dl) kreatininin artan tübüler sekresyonuna bağlı yanılısama ile, ürenin tübüler reabsorbsiyonuna bağlı yanılısama oransız olarak benzer ve zıt yönde olduğundan, bu iki parametrenin klirensinin ortalaması, bu hastalarda daha gerçekçi bir GFR’yı ortaya koyabilir.

### **2.2.7. Sistatin C**

Sistatin C, sistein proteaz inhibitör ailesinden, vücuttaki tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilen, 13 kilodalton ağırlığında ve 122 aminoasitten oluşan bir proteindir. Glomerüllerden serbestçe filtre olur, bunun %99’u proksimal tübülde katabolize edilir. Dolayısıyla idrarda çok az miktarda intakt halde sistatin C bulunur. Tübüler sekresyon ve böbrek dışı atılımının olduğuna dair veriler vardır Birçok çalışmada özellikle böbrek fonksiyonları henüz hafif derecede bozulduğunda, serum

sistatin C düzeyinin serum kreatininine göre daha erken yükseldiği gösterilmiştir. Sistatin C ölçümü için standardizasyon çalışmaları sürmektedir. Kreatinin ölçümüne göre oldukça pahalıdır. Bu nedenle kullanımı henüz yaygın ve rutin değildir (20,21,22).

**Diğer filtrasyon belirteçleri**

$\beta_2$ -Mikroglobulin ( $\beta_2M$ ) ve  $\beta$ -trace protein ( $\beta TP$ ) protein yapıda moleküller olup filtrasyon belirteçleri olarak çalışılmışlardır. Sistatin C'ye benzer şekilde glomerüllerden serbestçe filtre olduktan sonra büyük oranda proksimal tübülde metabolize olurlar. Çalışma sonuçlarında genellikle kreatininden daha iyi, sistatin C ye benzer sonuçlar mevcuttur, malignite ve inflamasyondan etkilenirler. Günümüzde pratik kullanımda yer almamaktadırlar (20).

### **2.3. eGFR**

Bahsi geçen endojen belirteçlerin tümü bazı demografik verilerden veya GFR dışı değişkenlerden etkilenebilir. Pratik hayatta yaygın olarak kullanılmakta, hatta bazı laboratuvarlar kan sonuçları ile birlikte tahmini (estimated) GFR değerlerine sonuç kısmında yer vermektedirler (21).

#### **2.3.1. Modification of Diet in Renal Disease Formülü**

Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) çalışma grubu asıl olarak beyaz, ortalama yaşı 51 olan, diyabeti olmayan ve ortalama GFR'sı, 40 ml/dk olan kişilerden oluşturulmuştur. Orijinal baskısında; kreatinin, yaş, ırk, cinsiyete ek olarak albumin ve BUN düzeyleri de formülde yer almaktadır. Daha sonraki çalışmalarda diğer ırklar, diyabetik hastalar, nakilli hastalar gibi farklı gruplar da dahil edilerek genişletilmiş, formülde ise bazı sadeleşmeler yapılmış, albumin ve BUN

çıkarılmıştır. Kreatinin ölçümlerinin standardizasyonunun yenilenmesi sonrası da formülde güncelleme yapılmıştır

(<https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/GFR>).

$GFR \text{ (ml/dk/1.73 m}^2) = 175 \times \text{serum kreatinin (mg/dl)} - 1.154 \times \text{yaş} - 203 \times 0.742$   
(kadınlarda)  $\times 1.210$  (siyahlarda)

Farklı ırklarda denenmiş olması MDRD formülünün güçlü yanıdır, bazı kaynaklarda Cockcroft-Gault formülüne göre GFR'yı tahmin etmede daha başarılı olduğu yazılmaktadır. Ancak  $GFR > 60$  ml/dk olanlarda hassasiyeti azdır, GFR'yı olduğundan daha düşük tahmin etmektedir (23).

### **2.3.2. Cockcroft-Gault Formülü**

Cockcroft-Gault formülü ilk olarak yetmişli yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Formülde kreatinine ek olarak yaş, cinsiyet ve kilo verisi yer alır. Ek olarak kadınlarda %15 daha düşük kas kitlesi öngörüsüne dayanarak, kadınlar için 0.85 çarpımı ile düzeltme yapılır. Kişinin kendi vücut kitle indeksi aralığındaki normaller ile kıyaslama yapılması isteniyorsa da 1.73 m<sup>2</sup> ye göre düzeltme sonuca eklenir.

$GFR \text{ (ml/dk/1.73 m}^2) = (140 - \text{yaş}) \times \text{yağsız kilo} / 72 \times \text{serum kreatinin (mg/dl)}$

Bu formülün de bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Formülde tahmini kas kitlesi için kullanılan parametrelerden biri kilodur. Dolayısıyla obez veya ödemli kişilerde sonuç gerçek değerine göre yanlış yüksek olarak bulunacaktır. Mümkün olduğunca kişinin yağsız, ödemsiz tahmini ideal ağırlığına yakın kilosunun kullanılması gerekmektedir, ancak bu tahminin doğru şekilde yapılması zordur. Her iki formülün de normal veya normale yakın GFR'sı olan popülasyondaki dağılımların genişliği ve formül

çalışmalarında kullanılan vakaların özellikleri nedeniyle GFR >60 ml/dk olgularında hassasiyeti düşüktür. Bir metaanalizde formülasyonların GFR'yı ortalama 8.3 ml/dk daha düşük ölçtüğü saptanmıştır. Böbrek nakilli ve stabil fonksiyonlu hastalarda yapılan bir çalışmada, Tc-DTPA referans alınarak yapılan karşılaştırmada; tutarlılık oranları ölçülen GFR için %91, MDRD için %83, Cocroft-Gault için %56 olarak bulunmuştur. Çalışmaların çoğu, kan kreatinin düzeyi için daha eski ölçüm yöntemlerine dayanmaktadır, yeni ölçümlerle düzeltilmemiştir, bu durum ilaç dozu ayarlamaları ve sonraki verilerin kıyaslanması için de sorun oluşturmaktadır.

Formüllerde kreatinin kullanılması; tübüler sekresyona bağlı olarak kreatinin klirensinin GFR'ya göre daha yüksek olması sebebiyle GFR'nın yüksek tahminine sebep olacaktır. Normal koşullarda bu %15 civarındadır ancak GFR düştükçe oran artmaktadır. Her iki formülün de hamile ve çocuklardaki güvenilirliği test edilmemiştir. Ancak formülasyonlar, böbrek fonksiyonunu değerlendirmede sadece kan düzeyi bakmaya göre oldukça etkin ve pratik çözümler olduğundan günümüzde pek çok laboratuvar artık rutin sonuçlarına eGFR sonucu da eklemektedir. Bahsedilen sınırlamalar nedeni ile bu sonuç >60 ml/dk ise, numerik değer olmadan sadece bu şekilde verilmesi önerilmektedir.

### **2.3.3. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)**

#### **Formülü**

2009 yılında geliştirilen bu formül, normal popülasyon verilerinin yoğun olarak dahil edilmesi, ek olarak diyabetli, organ nakilli gibi hasta verilerinin de katılması ile diğer iki formülün bir anlamda eksiklerini de kapsamayı hedeflemiş geniş bir çalışmanın ürünüdür. Yaş, cinsiyet ve ırk verilerini kullanır. Kreatinin ve sistatin C ile ayrı olarak veya ikisinin kombine kullanıldığı varyasyonları mevcuttur.

Özellikle GFR >60 ml/dk olanlarda MDRD' ye üstün olduğu gösterilmiştir. Hatta yaşlı, obez, diyabetik veya transplant hastası gibi özel gruplarda da daha doğru bir GFR sonucu sağladığını gösteren çalışmalar vardır. MDRD formülünün ise düşük GFR ve düşük VKİ gruplarında (VKİ<20 kg/m<sup>2</sup>) daha doğru olduğu, CKD-EPI formülünün bu hastalarda değeri bir miktar daha yüksek çıkardığı da veriler arasındadır. 16000 den fazla katılımcının olduğu bir grupta MDRD ve CKD-EPI formülasyonları karşılaştırılmıştır. Kronik böbrek hastalığı insidansı MDRD formülü ile %13 iken, CKD-EPI ile %11.5 olarak bulunmuştur. Diğer bazı ek çalışmalarda da bu yeniden yapılan sınıflamanın klinik yansımaları paylaşılmıştır. 1.1 milyon erişkini içeren bu kohort sonuçlarına göre, MDRD'ye göre GFR 45-59 ml/dk arasında olanların %35 i CKD-EPI ile GFR 60-89 ml/dk bandında yer almıştır. Bu yeniden sınıflanan grubun mortalitesi, her iki yöntemle de GFR 45-59 ml/ dk arasında kalan gruba kıyaslandığında belirgin olarak daha düşük bulunmuştur (9.9'a kıyasla 34.5 ay/1000 hasta yılında). Bu sonuçlara dayanarak CKD-EPI modeli ile aslında belirlenenden daha düşük bir kronik böbrek hastalığı prevalansının olduğu ve bunun da klinik sonuçları ile daha iyi korelasyon gösterdiği saptanmıştır (24). 2012 KDIGO klavuzu tüm erişkinlerde bu formülün kullanımını önermiştir (25).

**Tablo-1** Tarihçede önemli olan bazı GFR formüller aşağıda verilmiştir.

Yıl	Araştırmacı	N	Gençler	>70 yaş	Sağlıklı	KBY
1973	Jelliffe	15	Evet	Hayır	Hayır	Evet
1974	Kampmann	368	Evet	Evet	Hayır	Evet
1976	Rowe	884	Evet	Evet	Evet	Hayır
1976	Corkcroft	249	Evet	Evet	Hayır	Evet
1987	Keller	386	Evet	Evet	Evet	Hayır
1993	Walser	85	Evet	Evet	Hayır	Evet
1995	Nankivell	146	Evet	Hayır	Hayır	Evet
1997	Baracskay	41	Hayır	Evet	Evet	Hayır
1999	MDRD	1070	Evet	Hayır	Hayır	Evet
2007	Lund-Malmö	436	Evet	Evet	Evet	Evet
2009	CKD-EPI	8254	Evet	Evet	Evet	Evet
2010	DAF	907	Evet	Evet	Evet	Evet
2011	Gregori-Macias	250	Evet	Evet	Evet	Evet
2012	BIS	610	Hayır	Evet	Evet	Evet

Musso CG, Alvarez-Gregori J, Jauregui J, Macias-Nunez JF. Glomerular filtration rate Equations: a comprehensive Review. Int Urol Nephrol’ den kısaltılarak alınmıştır (26).

#### **2.4. AKUT BÖBREK HASARININ TANIMLANMASI (ABH)**

İlk ABH'yi belirleme girişimleri, 17. yüzyıla kadar uzanmaktadır. Akut böbrek yetmezliği terimi, modern tıpta ilk kez 1951'de ortaya çıkmıştır (27).

O zamandan beri, araştırmacılar ve klinisyenler tarafından birçok tanım kullanımı ve netlik eksikliği nedeniyle araştırmaların kendi aralarında karşılaştırılabilirliği sağlanamadı. Farklı sınıflandırma sistemleri üzerine yapılan bir inceleme, 35'den fazla akut böbrek yetmezliği tanımını tespit etti (28). ABH için ilk fikir birliği kriterlerinin yayınlanması 2004 yılında yayınlandı. RIFLE sistemi (risk, hasar, yetersizlik, böbrek fonksiyon kaybı, son dönem böbrek yetmezliği) olarak adlandırıldı ve ABH tanımlamak için serum kreatinin veya idrar çıkışı kullanıldı (29).

2004 yılında ABH terimi, eski akut böbrek yetmezliğinin yerine geçti. Terimlerin değişmesi, işlev kaybı ve başarısızlığın, böbreğin yapısal ve fizyolojik bir yaralanmasından önce geldiğini vurguladı. Daha sonra, 2007 yılında, Akut Böbrek Hasarları Ağı (AKIN) RIFLE kriterlerinin değiştirildiğini açıkladı (30). AKIN kriterleri RIFLE kriterlerinden gelişmesine rağmen, serum kreatinin konsantrasyonlarındaki küçük değişikliklerin bile artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu anlayışı büyük bir ilerlemeydi (31,32). AKIN kriterleri, bazal serum kreatinin bilgisi olmadan bile, ABH'nin tanımlanmasına izin verdi. Ameliyat sonrası ABH ile ilgili yapılan birkaç çalışma, iki yöntemin prediktif değerini karşılaştırmaya çalıştı (33,34). Her iki sınıflandırma da ABH'nin sonucunu farklı hassasiyet ve özelliklerle öngörüyor. Karşılaştırma ayrıca, ABH'nin teşhisi sadece o zamanki serum kreatinin değişikliğine dayandığında, doğru bazal kreatinin seviye seçme ihtiyacını da vurguladı. (34).



2012 yılında ABH'nin klinik uygulama rehberi Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçların Geliştirilmesi (KDIGO) Vakfı tarafından önerildi. Kılavuz, kapsamlı ABH tanımlaması, risk değerlendirmesi, tanı, önleme, tedavi ve renal replasman tedavisinin içermektedir. Grup, ABH'nin tanımlanmasında mevcut RIFLE ve AKIN kriterlerini kabul etmiş ve ABH'nin basit, pratik kriterlerini önermiştir. Kidney Disease: Improving Global Outcomes KDIGO kriterleri (35), serum kreatinininin hem göreceli hem de mutlak değişimini içerir ve ABH tanısı için kısa (48 saat) ve uzatılmış (7 gün) bir zaman çerçevesi kabul eder. Serum kreatinin kullanılarak ABH tanımını standartlaştırma çabalarının devam etmesine rağmen, bu metotların birçok eksikliği mevcuttur. Serum kreatininindeki artışı ABH boyunca geç kalmaktadır, öyle ki tanı standart laboratuvar yöntemleri kullanılarak yapıldığında hastalık ilerlemiş olmaktadır. Ek olarak, serum kreatinin düzeyi, kişisel stres yanıtı, hatta her nefronun kapasitesi aşırı sıvı yüklenme, beslenme, steroidler ve kas travması nedeniyle etkilenebilir (36). Son zamanlarda, biyobelirteçlerin ABH'ri erken tespit etmede, etiyolojiyi tanımlamasında, sonucu tahmin etmesinde ve spesifik tedavileri uyarlamasında yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Biyobelirteçler, böbrek fonksiyonlarını veya özellikle böbreğin farklı biyolojik fonksiyonlarını ilişkilendiren hasarı bildiren moleküllerdir (37). Örneğin, idrardaki N-asetil  $\beta$ -glukozaminidaz, proksimal tübüldeki lizozomal hasarın doğrudan bir belirteci iken, idrardaki sistatin C, hasarlı proksimal tübüller tarafından azaltılmış reabsorbsiyonun bir göstergesidir (38). Diğer gelecek vaat eden biyobelirteçler böbrek hasarı molekülü 1, mikroalbumin, nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin, interlökin 18 ve karaciğer yağ asidi bağlayıcı proteindir (38,39). Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yapılan umut verici bir çalışma, iki yeni biyolojik belirteç olan insülin benzeri büyüme faktörü

bağlayıcı protein 7 ve metaloproteinaz-2'nin doku inhibitörünün birlikte kullanılmasının ABH'ri saptamanın duyarlı ve hızlı bir yolu olduğunu göstermiştir (40). Kardiyak cerrahi sonrası ABH'nin tespiti için, insülin benzeri faktör 7 ve doku inhibitörü metaloproteinaz-2 de kullanılabilir (41). Bu biyobelirteçler klinik uygulamada henüz kullanılmamaktadır.

## **2.5. AKUT BÖBREK HASARI OLUŞUMUNDAKİ TEMEL MEKANİZMALAR**

ABH nedenleri geleneksel olarak uygun bir sınıflandırma sağlayan prerenal, renal (intiristik) ve postrenal olarak bölünmüştür, ancak hastalık bu tanımlara her zaman kesin olarak uymamaktadır. Örneğin, derin ve uzun ömürlü olması durumunda prerenal ABH sonunda içsel AKI'ye (ikincil ABH) yol açacaktır (36,42).

İntristik ABHsınıfalandırılması, böbreğin ana yapılarına bölündüğünde daha iyi anlaşılır: aşağıdakileri içerir: 1) böbrek damarlarının zarar görmesi: malign hipertansiyon ve hemolitik uraemik sendromu gibi embolik olaylardan ve vaskülitlerden; 2) böbrek interstitiumuna hasar veren alerjik reaksiyonlar, lösemi, lenfoma ve bakteriyel enfeksiyonlardan kaynaklanan; 3) tübüler hasar, eksojen toksinler (kontrast boya, antibiyotik) ve endojen toksinler (miyoglobin, hemoglobin) (42). ABH için hasta popülasyonunda en yaygın tetikleyici sepsistir (43). Major cerrahi ve dekompanse kalp yetmezliği de bu popülasyonda ABH'nin yaygın nedenlerindedir. Böbrekler değişen arteriyel basınç ve hacim durumu karşısında bile GFR'yi koruyabilir. Azalan ortalama arter basıncı (MAP) bir dizi sistemik ve lokal süreç başlatır. Sempatik sistem aktive olur, antidiüretik hormon salgınır ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi anjiyotensin II aktivitesini artırır (36). Net sonuç su tutma, arttırılmış sodyum emilimi ve GFR'nin korunmasıdır. Daha

sonra, eğer hipoperfüzyon düzeltilmezse, anjiyotensin II sonunda hem afferent hem de efferent arteriyollerin vazokonstriksiyonuna neden olur ve sonuç olarak GFR'yi azaltır. Bu mekanizmalar sadece MAP 75-80 mmHg otoregülatör eşiğinin üzerinde tutulduğu sürece çalışırlar. Eğer MAP azalır ise otoregülatör etkinliği aniden düşebilir (42). ABH'nin mekanizmaları hakkında daha geniş ve daha karmaşık bir anlayış ortaya çıkmaktadır. Basit iskemi modeli, sepsis ve büyük cerrahi ile ilişkili ABH'yi açıklayamaz. Sepsiste hemodinamik hiperdinamik bir durum hakimdir ve global böbrek kan akımı değişmeden kalabilir (43). Azalan perfüzyon, majör cerrahi ile ilişkili ABH'nin tek nedeni değildir, çünkü renal arterin kısmi tıkanması iyi tolere edilir. Mevcut kanıtlar, tübüllere zarar veren sistemik inflamasyonun, iskeminin başlangıç faktörü olup olmadığına bakılmaksızın sepsis kaynaklı ABH'nin nedeni olduğunu göstermektedir.

**Tablo-2** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney

Injury Work Group:KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney

Injury.Kidney INT Suppl 2012;2:1-138'den alındı (35).

<b>RIFLE 7 days</b>	<b>AKIN 48 h</b>	<b>KDIGO</b>
<b>Risk</b> Increased sCr $\times$ 1.5 or GFR decrease $>25\%$ or urine output $<0.5 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ for 6h	<b>Stage 1</b> Increased sCr $\times$ 1.5–2 or sCr increase $\geq 0.3 \text{ mg dl}^{-1}$ or urine output $<0.5 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ for $>6 \text{ h}$	<b>Stage 1</b> Increased sCr $\times$ 1.5–1.9 that is known or presumed to have occurred within the preceding 7 days or sCr increase $\geq 0.3 \text{ mg dl}^{-1}$ within 48 h or urine output $<0.5 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ for 6–12 h
<b>Injury</b> Increased sCr $\times$ 2 or GFR decrease $>50\%$ or urine output $<0.5 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ for 12 h	<b>Stage 2</b> Increased sCr $\times$ 2–3 or urine output $<0.5 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ for $>12 \text{ h}$	<b>Stage 2</b> Increased sCr $\times$ 2–2.9 or urine output $<0.5 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ for $\geq 12 \text{ h}$
<b>Failure</b> Increased sCr $\times$ 3 or GFR decrease 75% or sCr $\geq 4 \text{ mg dl}^{-1}$ when sCr is in acute increase ( $\geq 0.5 \text{ mg dl}^{-1}$ ) or urine output $<0.3 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ for 24 h or anuria for 12 h	<b>Stage 3</b> Increased sCr $\times$ 3 or more or sCr $\geq 4 \text{ mg dl}^{-1}$ when sCr is in acute increase ( $\geq 0.5 \text{ mg dl}^{-1}$ ) or urine output $<0.3 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ for $>24 \text{ h}$ or anuria for 12 h	<b>Stage 3</b> Increased sCr $\times$ 3 or sCr $\geq 4 \text{ mg dl}^{-1}$ or initiation of RRT or GFR decrease to $<35 \text{ ml min}^{-1} (1.73 \text{ m})^{-2}$ in patients $<18 \text{ yr old}$ or urine output $<0.3 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ for $\geq 24 \text{ h}$ or anuria for $\geq 12 \text{ h}$

### 3. MATERYAL ve METOD

Total diz artroplastilerinde genel anestezi veya spinal anestezi yönteminin e GFR değerine etkisini araştırdığımız bu çalışma için İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (18.01.2019 tarihinde karar no:1638) onay alındıktan sonra 2017-2018 tarihleri arasında Ortopedi ve Travmatoloji kliniği tarafından diz artroplastisi uygulanan 560 hastanın kayıtları incelenmişdir. Bu kayıtlardan 485'i spinal, 75'i genel anestezi uygulanan hastalara aittir. Bu hastalardan çalışma kriterlere uygun 40-75 yaş arası ASA I-II grubuna dahil 153 hastanın verileri hasta kayıtları ve anestezi takip formlarından geriye dönük olarak (retrospektif) incelenmişdir. Kronik böbrek yetmezliği olanlar, e-GFR değeri 60'ın altında olanlar, 75 yaş üzeri hastalar, kayıtlarında eksiklik olan hastalar çalışma dışında tutulmuştur

Çalışmaya dahil edilen hastalar, genel ve spinal anestezi uygulanan grup olarak iki gruba ayrılmıştır. Genel anestezi alan hastalar Grup genel, spinal anestezi alan hastalar ise Grup spinal olarak adlandırılmışdır. Her iki gruba da hastanemizdeki genel anestezi ve spinal anestezi protokolleri; genel anestezi için propofol 2-3mg/kg, rokuronyum 0.6 mg/kg,remifentanyl bolus ve infüzyonu, O<sub>2</sub>/Hava karışımı ve sevoflurane, spinal anestezi için L3-L4 veya L4-L5 intraspinoz aralıktan intratekal 12,5-15 mg %0,5 bupivacaine heavy, uygulanmıştır.

Monitorize edilen hastalara, sistolik kan basıncı değerleri, başlangıç kan basıncı değerine göre intraoperatif  $\pm$ %20 olacak ve ortalama arter basıncı (OAB) 60 mmHg 'dan az olmayacak şekilde, gereğinde 5-10 mg efedrin uygulanmışdır. Hastaya uygulanan anestezi yontemi, intraoperatif verilen sıvı miktarı ve

intraoperatif diürez değerleri anestezi takip formundan, her iki hasta grubunun preoperatif, postoperatif 1. gün ve postoperatif 3. gün üre, kreatinin ve e-GFR değerleri dosyalarından temin edilerek kaydedilmişdir. Hastanemizde eGFR değeri CKD-EPI ile hesaplanmaktadır. Kaydedilen veriler istatistik paket programıyla bilgisayar ortamına aktararak SPSS22.0 programıyla analiz edilmiştir.

### **3.1. İstatistiksel yöntem:**

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçölmüştür. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney u test, bağımlı nicel verilerin analizinde Wilcoxon testi kullanılmıştır. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test uygulanmıştır. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

#### 4. BULGULAR

Hastaların demografik verileri ve genel bilgileri tablo 3'te verilmiştir.

**Tablo-3 Genel bilgiler ve Demografik veriler**

	Min-Mak	Medyan	Ort.±S.S./n-(%)
Yaş	51,0 - 80,0	68,0	67,5 ± 7,2
Cinsiyet	Kadın		131 (85,6%)
	Erkek		22 (14,4%)
BMI	17,65 - 53,3	32,3	33,1 ± 5,7
Komorbidite	(-)		30 (19,6%)
	(+)		123 (80,4%)
<b>Üre</b>			
Preop	15,0 - 91,0	37,0	39,1 ± 12,1
1.Gün	12,4 - 90,0	32,0	34,0 ± 11,2
3.Gün	14,0 - 74,0	31,0	33,2 ± 11,4
<b>Kreatinin</b>			
Preop	0,42 - 1,39	0,71	0,76 ± 0,20
1.Gün	0,49 - 1,71	0,74	0,79 ± 0,22
3.Gün	0,31 - 1,54	0,74	0,79 ± 0,23
<b>eGFR</b>			
Preop	40,8 - 112,6	87,5	83,0 ± 16,3
1.Gün	34,0 - 108,3	84,3	80,9 ± 17,2
3.Gün	33,5 - 124,4	86,2	81,0 ± 18,3
IV Sıvı Miktarı	1000 - 3000	2000	2060 ± 344
Periop Diürez	100 - 1500	400	384 ± 183
Kristalloid			134 (87,6%)
Kristalloid+Kolloid			19 (12,4%)
Genel Anestezi			64 (41,8%)
Spinal Anestezi			89 (58,2%)

Genel anestezi ve spinal anestezi grubunda hastaların yaşları, cinsiyet, BMI, komorbidite dağılımı arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ). (Tablo 4)

Hastaların komorbiditeleri tablo 5’te gösterilmiştir.

**Tablo-4 Grupların demografik verileri**

	Genel Anestezi		Spinal Anestezi		P
	Ort.±S.S./n(%)	Medyan	Ort.±S.S./n(%)	Medyan	
Yaş	66,4 ± 6,8	65,5	68,5 ± 7,3	69,0	0,054 <sup>m</sup>
Cinsiyet	Kadın	53 (82,8%)	78 (87,6%)		0,401 <sup>x²</sup>
	Erkek	11 (17,2%)	11 (12,4%)		
BMI	34,1 ± 5,7	33,3	32,3 ± 5,6	31,4	0,053 <sup>m</sup>
Komorbidite	(-)	13 (20,3%)	17 (19,1%)		0,852 <sup>x²</sup>
	(+)	51 (79,7%)	72 (80,9%)		

<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>x²</sup> Ki-kare test

**Tablo-5 Komorbidite dağılımları**

Komorbidite	Genel anestezi n(%)	Spinal anestezi n(%)
Hipertansiyon	46 (71,8%)	63 (70,7%)
Diyabetes Mellitus	13 (20,3%)	32 (35,9%)
İskemik kalp hastalığı	2 (3,21%)	4 (4,4%)
Konjestif kalp yetersizliği	6 (9,3%)	1 (1,1%)
KOAH, Astım	4 (6,2%)	7 (7,8%)
Hipotiroidi	7 (10,9%)	7 (7,8%)

Genel anestezi ve spinal anestezi grubunda intravenöz sıvı miktarı ve kristalloid, kristalloid + kolloid kullanımı arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p > 0.05$ ).

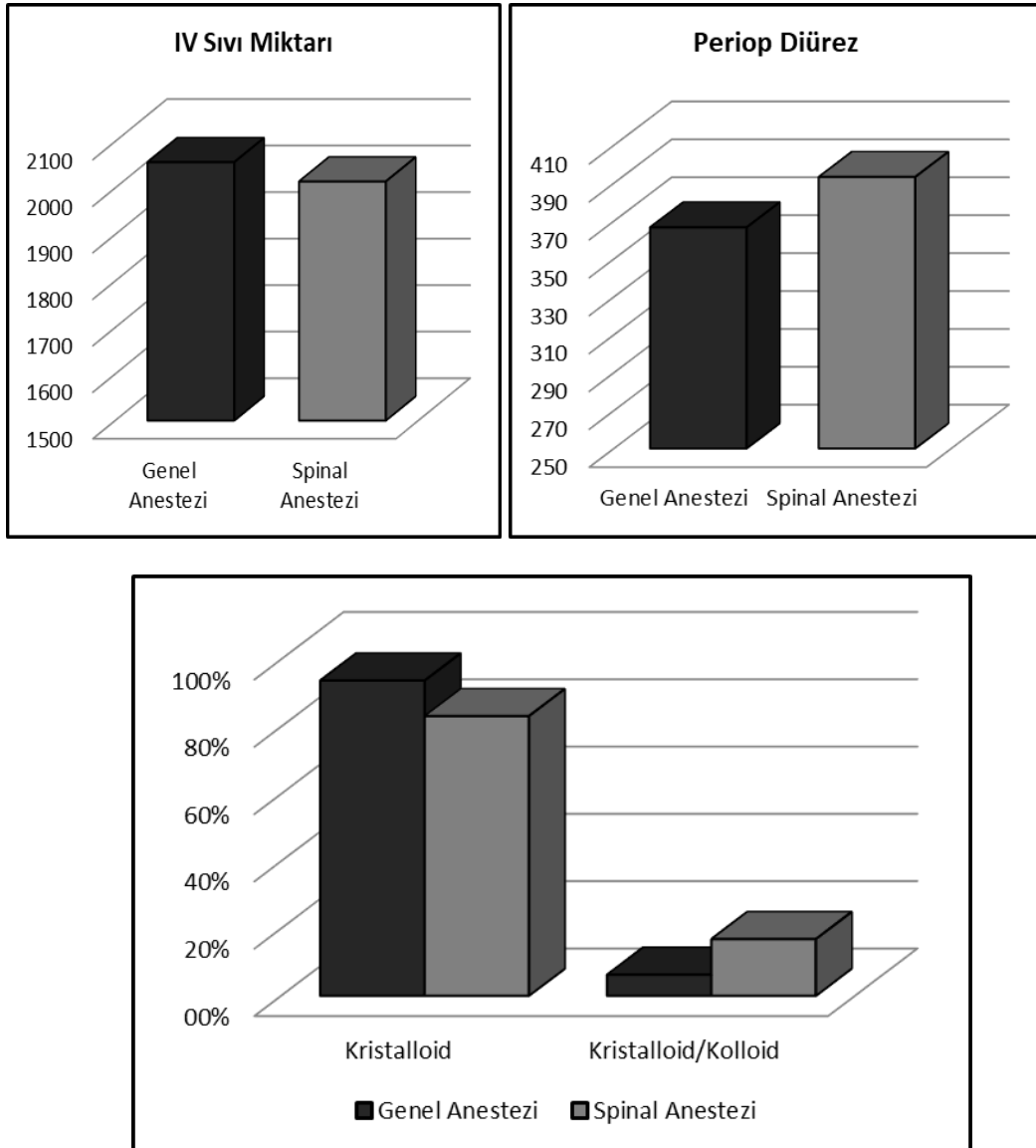
Genel anestezi ve spinal anestezi grubunda perioperatif diürez değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p > 0.05$ ) . (Tablo 6)



**Tablo-6**

	Genel Anestezi		Spinal Anestezi		p
	Ort.±S.S./n(%)	Medyan	Ort.±S.S./n(%)	Medyan	
IV Sıvı Miktarı	2125 ± 333	2000	2014 ± 346	2000	0,333 <sup>m</sup>
Periop Diürez	370 ± 107	400	393 ± 222	300	0,335 <sup>m</sup>
Kristalloid	60 (93,7%)		74 (83,1%)		0,087 <sup>x²</sup>
Kristalloid+Kolloid	4 (6,3%)		15 (16,9%)		

<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>x²</sup> Ki-kare test



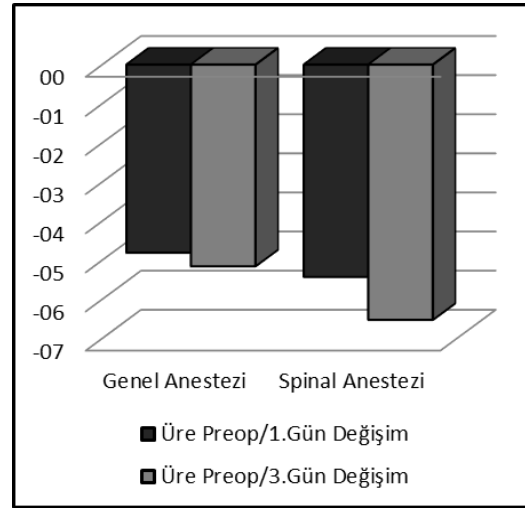
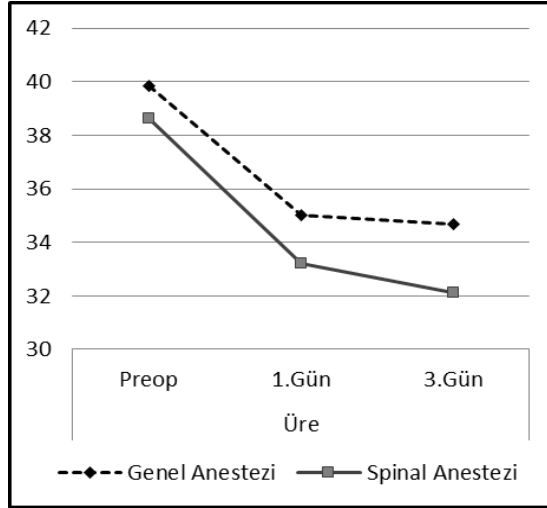
Genel anestezi ve spinal anestezi grubunda preop, 1.gün ve 3.gün üre değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p > 0.05$ ) . (Tablo 7)

Genel anestezi grubunda 1.gün ve 3.gün üre değeri preop döneme göre anlamlı düşüş göstermiştir ( $p < 0.05$ ). Spinal anestezi grubunda 1.gün ve 3.gün üre değeri preop döneme göre anlamlı düşüş göstermiştir ( $p < 0.05$ ). 1.gün ve 3.gün üre düşüş miktarı iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p > 0.05$ ). (Tablo 7)

**Tablo-7**

Üre	Genel Anestezi		Spinal Anestezi		p
	Ort.±S.S.	Medyan	Ort.±S.S.	Medyan	
Preop	39,8 ± 13,2	37,5	38,6 ± 11,4	36,9	0,764 <sup>m</sup>
1.Gün	35,0 ± 11,7	32,7	33,2 ± 10,8	31,2	0,279 <sup>m</sup>
3.Gün	34,7 ± 11,4	33,5	32,1 ± 11,4	30,0	0,082 <sup>m</sup>
Preop/1.Gün Değişim	-4,8 ± 11,1	-4,3	-5,4 ± 9,2	-4,8	0,495 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	<b>0,001</b> <sup>w</sup>		<b>0,000</b> <sup>w</sup>		
Preop/3.Gün Değişim	-5,2 ± 11,4	-4,5	-6,5 ± 9,8	-7,8	0,175 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	<b>0,000</b> <sup>w</sup>		<b>0,000</b> <sup>w</sup>		

<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>w</sup> Wilcoxon test



Genel anestezi ve spinal anestezi grubunda preop kreatinin değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p > 0.05$ ) . Genel anestezi grubunda 1.gün kreatinin değeri spinal anestezi grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0.05$ ). Genel anestezi ve spinal

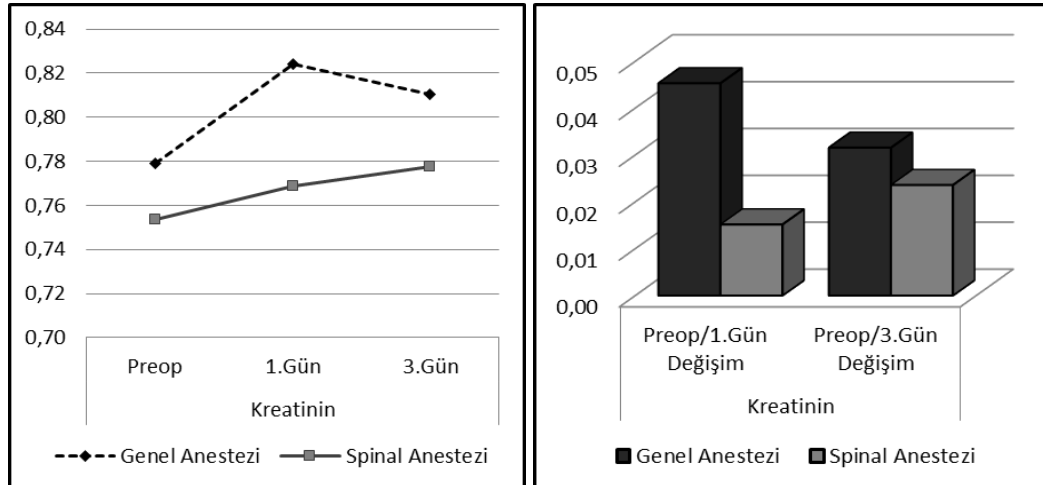
anestezi grupları arasında 3.gün kreatinin preoperatif değerle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p > 0.05$ ). (Tablo 8)

Genel anestezi grubunda 1.gün kreatinin değeri preop döneme göre anlamlı artış göstermiştir ( $p < 0.05$ ). Genel anestezi grubunda 3.gün kreatinin değeri preop döneme göre anlamlı değişim göstermemiştir ( $p > 0.05$ ). Spinal anestezi grubunda 1.gün ve 3.gün kreatinin değeri preop döneme göre anlamlı değişim göstermemiştir ( $p > 0.05$ ). 1.gün, 3.gün kreatinin değişim miktarı iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p > 0.05$ ). (Tablo 8)

**Tablo-8**

	Genel Anestezi		Spinal Anestezi		P
	Ort.±S.S.	Medyan	Ort.±S.S.	Medyan	
<b>Kreatinin</b>					
Preop	0,78 ± 0,20	0,75	0,75 ± 0,20	0,69	0,310 <sup>m</sup>
1.Gün	0,82 ± 0,22	0,79	0,77 ± 0,21	0,71	<b>0,049</b> <sup>m</sup>
3.Gün	0,81 ± 0,22	0,78	0,78 ± 0,23	0,72	0,118 <sup>m</sup>
Preop/1.Gün Değişim	0,05 ± 0,12	0,05	0,02 ± 0,15	0,02	0,116 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	<b>0,003</b> <sup>w</sup>		0,192 <sup>w</sup>		
Preop/3.Gün Değişim	0,03 ± 0,15	0,02	0,02 ± 0,16	0,00	0,448 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	0,117 <sup>w</sup>		0,253 <sup>w</sup>		

<sup>m</sup>Mann-whitney u test / <sup>w</sup>Wilcoxon test



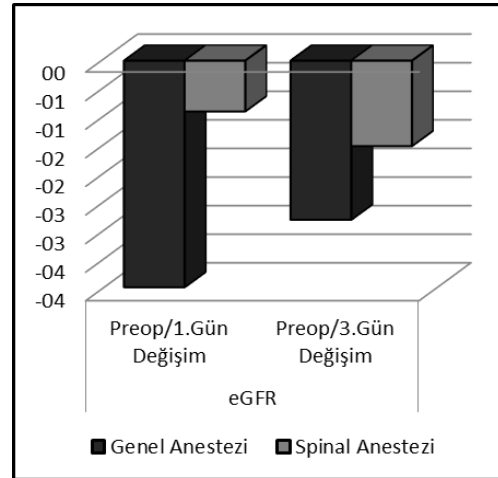
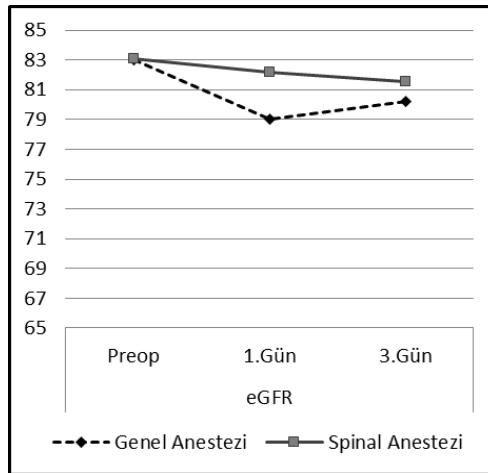
Genel anestezi grubunda 1.gün eGFR değeri preop döneme göre anlamlı düşüş göstermiştir ( $p < 0.05$ ). Genel anestezi grubunda 3.gün eGFR değeri preop döneme göre anlamlı değişim göstermemiştir ( $p > 0.05$ ). Spinal anestezi grubunda 1.gün ve 3.gün eGFR değeri preop döneme göre anlamlı değişim göstermemiştir ( $p > 0.05$ ). Genel anestezi grubunda 1.gün eGFR düşüşü spinal anestezi grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0.05$ ). 3.gün eGFR düşüş miktarı iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p > 0.05$ ). (Tablo 9)

Genel anestezi ve spinal anestezi grubunda preop, 1.gün, 3.gün eGFR değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p > 0.05$ ). (Tablo 9)

**Tablo-9**

	Genel Anestezi		Spinal Anestezi		P
	Ort.±S.S.	Medyan	Ort.±S.S.	Medyan	
<b>eGFR</b>					
Preop	83,0 ± 16,4	86,5	83,1 ± 16,3	88,7	0,735 <sup>m</sup>
1.Gün	79,0 ± 17,9	82,5	82,2 ± 16,7	85,5	0,257 <sup>m</sup>
3.Gün	80,2 ± 18,6	84,3	81,6 ± 18,2	87,3	0,446 <sup>m</sup>
Preop/1.Gün Değişim	-4,0 ± 10,1	-3,1	-0,9 ± 11,7	-1,2	<b>0,049</b> <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p		<b>0,002</b> <sup>w</sup>		0,227 <sup>w</sup>	
Preop/3.Gün Değişim	-2,8 ± 13,0	-2,2	-1,5 ± 12,4	0,0	0,383 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p		0,127 <sup>w</sup>		0,363 <sup>w</sup>	

<sup>m</sup>Mann-whitney u test / <sup>w</sup>Wilcoxon test



## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Cerrahi süreçlerin ve anestezide kullanılan ilaçların böbrek fonksiyonlarına etkileri uzun yıllardır araştırma konusu olmuştur. (44) Anestezi ilaçlarının direk toksik etkiden daha çok böbrek dolaşımı ve damarları üzerinden dolaylı olarak, böbrek kan akımını azaltmak suretiyle glomerül filtrasyonunu azalttığı düşünülmektedir. (45,46) 1963 te Mazze anestezi öncesi hidrasyonun sağlanmasıyla renal sirkülatuar değişikliklerin azaltılabileceğini ileri sürmüştür (47). Price ve arkadaşları siklopropanın plazma noradrenalin konsantrasyonunu yükselttiğini, ancak halothan ve tiopentonun yükseltmediğini belirtmişlerdir (48).

Operasyonun kendisi veya anestezi ilaçları intrarenal vazokonstruksiyona neden olmakta sonuçta idrar çıkışı azalmakta , GFR düşmekte ve elektrolit bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Bu faktörlerin uzaklaştırılmasıyla genellikle böbrek fonksiyonları hızla geri döner. Ancak sepsis, sarılık, gebelik gibi nedenler bu düzelmenin gecikmesine veya kalıcı olarak bozulmasına neden olabilir.

Akut böbrek yetersizliğinin hastanede yatan hastalarda %2-18 oranında görüldüğü bildirilmiştir (35,49). Akut Böbrek Hasarı (ABH) özellikle kronik böbrek yetersizliğine neden olabileceğinden hastane mortalitesi ve morbiditesinde artışa neden olur (50,51). ABH açısından başlıca risk faktörleri olarak yüksek serum kreatinin düzeyi, diyabetes mellitus, KOAH, kalp hastalığı, hepatobiliyer hastalıklar, metabolik sendrom, sigara, kanama bozuklukları, kronik steroid kullanımı, kanser, yüksek riskli cerrahi sayılabilir (51,52,53,54).

Bizim hastalarımızda komorbidite olarak genel anestezi grubu Hipertansiyon 71.8%, Diyabetes Mellitus 20.3%, İskemik kalp hastalığı 3,21%, Kongestif kalp yetmezliği

9.3%, KOAH, Astım 6.2%, Hipotiroidi 10.9%; spinal anestezi grubu Hipertansiyon 70.7%, Diyabetes Mellitus 35.9%, İskemik kalp hastalığı 4.4%, Konjestif kalp yetmezliği 1.1%, KOAH, Astım 7.8%, Hipotiroidi 7.8% mevcuttu.

Obezitenin ABH için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (55). Bizim hastaların ortalama VKİ genel grup 34,2 spinal grup 32,3 idi.

ABH riskini azaltacak ortalama arter basıncı değerleri ile ilgili değişik sınırlarda belirtilmiştir (56,57). Ichai ve ark ortalama arter basıncının 60 la 70 mmHg arasında tutulmasını önermektedir. Bu eşik hipertansif hastalarda ise 70 den fazla olmalıdır (58-66). Çalışmamızda ortalama arter basıncı 60 ve üzerinde tutulmuştur.

Anestezi ilaçlarının özellikle hemodinamik stabilizasyon sağlayarak ABH gelişimine engel olduğu düşünülür (67). Ancak günümüzde bazı anestezi ilaçlarının, antiinflamatuvar, antiapoptik etkileri olduğu da bilinmektedir (68,69). Özellikle propofolun lipid yapısından ötürü hücre membranını stabilize ettiği ve sitoprotektif etkileri olduğu bildirilmiştir (70). İnhalasyon anesteziğinden sevofluranın özellikle serum florid konsantrasyonu 50 mikromol/litreyi aştığı dozlarda ve compaund A oluşumuyla böbrekler üzerinde istenmeyen etkiler oluşturabileceği düşünülmüştür. Ancak klinik kullanımda anlamlı değildir (71,72). Çalışmamızda genel anestezi grubunda olgularda propofol indüksiyonu sonrası sevofluran uygulanmıştır. Spinal anestezi grubumuzda ise bupivakain kullanılmıştır. Bupivakainin özellikle epidural kullanımının renal kan akımını etkilemediği gösterilmiştir. Özellikle renal transplant hastalarında önerilmektedir (73).

Preoperatif dönemde hastaların hidrasyonunu sağlanması ABH gelişimini önlemektedir. Ancak kullanılacak solüsyonun seçimi konusunda kimi kısıtlamalar mevcuttur. İntraoperatif dönemde böbreğin korunması için özellikle dengeli elektrolit

solüsyonlarının kullanılması önerilmektedir. İzotonik salinin hiperkloremiye neden olarak böbrek perfüzyonunu bozduğu bilinmektedir (74-78)

Kolloidlerin ABH gelişimindeki rolü son yıllarda araştırılmış, bilhassa yoğun bakım hastalarında HES solüsyonları ile ABH arasındaki ilişki ortaya konmuştur. Bu nedenle kolloidlerin kullanımı önerilmemektedir (79,80).

Kliniğimizde yaptığımız tarama sonucu hastaların preop ve peroperatif hidrasyonunun sağlanması amacıyla dengeli kristaloid solüsyonu ortalama 2000 ml olarak kullanıldığı, spinal anestezi grubunda 15 (16,9%) hastaya, genel anestezi grubunda ise 4 (6,3%) hastaya kolloid (gelofusine 500 ml Braun ) verildiği görülmüştür. Bizim çalışma grubumuzda ortopedi kliniğinin rutin tedavisinde ilk 24 saat 2000 ml, sonraki üç gün oral sıvı alımına ilave olarak 1000 ml kristaloid sıvı verilerek hastaların postoperatif hidrasyonu sağlanmaktadır.

Anestezi altındaki hastalarda intraoperatif idrar miktarı hastanın hidrasyonu ve postoperatif ABH gelişimi açısından güvenilir bir parametre değildir (81,82).

Hastalarımızın her iki grubuna da operayon sırasında yaklaşık aynı miktarda sıvı verilmiş ve aynı miktarda idrar çıkışı olmuştur. Her iki grupta da hastaların saatlik idrar çıkışları 0.6 ml/kg/sa in üzerindedir.

Genellikle postoperatif ABH değerlendirmesinde çeşitli yayınlarda serum kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması kullanılmaktadır. ABH kriterlerine ilişkin temel soru perioperatif dönem için önemlidir. Birçok merkezde hastanın preoperatif serum kreatinin konsantrasyonu bakılmamaktadır. Serum kreatinin konsantrasyonları masif sıvı uygulaması ve sıvı kayması sonrasında hemodilüsyonun bir sonucu olarak daha düşük olarak ölçülebilir. Bu postoperatif ve preoperatif değerlerin karşılaştırılması, ABH'nın yetersiz teşhisine ve dolayısıyla tedaviyi geciktirmeye neden olabilir. Asıl

sorun, ABH tedavisi için kriterin ne kadar güvenilir olduğudur. Aşağıda tartışıldığı gibi, son çalışmalar idrar çıkışının cerrahi sırasında önemli ölçüde azaltılabileceğini ve perioperatif böbrek fonksiyonları ile ilişkili olmadığını göstermektedir. Zira intraoperatif dönemde idrar çıkışındaki azalma ağrı nedenli antidiüretik hormon artışına, intraabdominal basınca, cerrahi strese, konjestif kalp yetersizliğine, interstisyel ödeme bağlı olabilir (83,84,85).

KDIGO kriterlerine göre biz de akut böbrek yetersizliği açısından değerlendirdiğimiz hastalarımızda serum kreatinin düzeyini 72 saat süresince izleyebildik. Operasyon sonrası hastalarımızın üriner enfeksiyon riski açısından ilk 24 saat içinde idrar sondaları çıkarıldığından idrar outputunun uzun süreli takibini yapamadık. Çalışmamızın kısıtlamalarından biri de bu oldu. Ancak serum kreatinin değerlerinde ilk 24 saat içinde hafif bir yükselme gördüysek de bu değer 3.gün normale döndü. Bu nedenle hastalarımızda serum kreatinin yüksekliğinin geri dönüşlü ve klinik olarak anlamlı olmadığını düşündük. Goren ve Matot kreatininin postoperatif dönemde sıvı transfüzyonu ve shiftine bağlı olarak azalacağını öngörseler de bizim hastalarımızdaki kreatinin yüksekliğinin sebebi uzun süreli açlık (metabolik stres) ve operasyon stresine (psikolojik stres) bağlı artmış katabolizma ile erken mobilizasyon olabilir (37). Uzun süreli ( 7 gün ve 30 gün ) kreatinin düzeyinin takip edilmesi postoperatif böbrek hasarının mortalite ve morbiditeye etkisini görmek açısından daha yararlı olacaktır.

Saied ve arkadaşları yaptıkları çalışmada regional anestezinin (nöroaksiyel teknikler, sinir blokları) postoperatif komplikasyon sıklığını genel olarak azalttığını, hastanede kalış süresini kısalttığını ancak mortaliteyi değiştirmedığını göstermişlerdir. Bu çalışmada genel anesteziyle nöroaksiyel ve regional teknikler karşılaştırıldığında



renal komplikasyonlar açısından anlamlı fark bulunamamıştır (86). GFR nin 24 saatlik idrar toplanması ile klasik olarak ölçümü her zaman daha doğru ve esastır. Ancak GFR ölçümlerinde 24 saatlik idrar toplama zorunluluğunun olması GFR yi serum kreatininden faydalanarak yaş, cinsiyet ve ırka göre düzeltilmiş formüllerle yaklaşık bir değer hesaplanmasına neden olmuştur. eGFR ( estimated glomerular filtration rate) denen bu değerle ilgili özellikle kronik böbrek yetersizliğini değerlendirmekte yetersiz kaldığına dair araştırmalar mevcuttur (87). Bir çalışmada hesaplanan GFR değerleri 30-59 ml/dakika olarak bulunan hastaların %20-25 inde ölçülen GFR lerini 60 ml/dakika nın üzerinde olduğu gösterilmiştir (88). Bizim çalışma grubumuz ASA 1-2 postoperatif hastalar olduğundan bizim ölçümlerimiz preoperatif ve postoperatif 1. gün ve 3. gün 24 saatlik idrar toplanan hastalar değildir. Bu retrospektif çalışmamızda elimizdeki yegane veri boy, kilo ve yaşa göre CKD-EPI formülüyle hesaplanmış eGFR değeri idi. Ayrıca çalışmamıza eGFR değeri 60ml/dakika ve üzerindeki hastaları dahil ettik.

Sonuç olarak, diz artroplastisi operasyonlarında genel anestezi yapılan hastalarda spinal anestezi yapılan hastalarla karşılaştırıldığında postoperatif 1. gün eGFR değeri azalmakta ve serum kreatinin düzeyi yükselmektedir. Bu bulgular postoperatif 3.gün normal düzeylerine gerilemektedir. Bu nedenle diz artroplastisi gibi ekstremiteleri ilgilendiren girişimlerde regional anestezinin genel anesteziden daha uygun olabileceğini düşünüyoruz.

## SONUÇLAR

1. Hastanemizde diz protezi operasyonu yapılan hastalarımızda %80,4'de komorbidite mevcuttur, başlıca sebepler hipertansiyon, diyabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, koah, hipotiroididir.
2. Hastanemizde spinal ve genel anestezi uygulanan diz protezi hastalarımıza aynı miktarda sıvı verilmekte ve idrar çıkış miktarları intraoperatif dönemde benzer düzeyde seyretmektedir.
3. Genel antestezi ile opere olan hastalarda spinal anestezi yapılanlara göre 1 gün eGFR değeri azalmış, 3 gün normale dönmüştür.
4. Genel antestezi ile opere olan hastalarda spinal anestezi yapılanlara göre 1 gün kreatinin değeri yükselmiş olup, 3 gün normale dönmüştür.
5. Diz artroplastisi gibi ekstremitede yapılan operasyonlarda böbrek fonksiyon açısından rejyonel anestezi tercih edilebilir.

## KAYNAKLAR

1. McKinlay J, Tyson E, Forni LG. Renal complications of anaesthesia. *Anaesthesia* 2018; 73 (Suppl.1),85-94.
2. Mangat KS, Mehra A, Yunas I, Nightingale P, Porter K. Is estimated per-operative glomerular filtration rate associated with post-operative mortality in fractured neck of femur patients. *International Journal of the Care of Injured* 2008; 39, 1141-1146.
3. Tisher CC, Madsen KM: Anatomy of the kidney. In Brenner BM(ed): Brenner & Rector's The Kidney, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 3-67 .
4. Stanton BA, Koeppen BM: Elements of renal fuction. In Berne RM, Levy MN (eds): *Physiology*, 4 th ed. St Louis, CV Mosby, 1998 pp 677-698.
5. Guyton AC. Chapter 16. In: *Textbook of Medical Physiology*, 8th ed, Saunders, Philadelphia 1991.
6. Ronald DM, Lee AF, Roger AJ, John JS: Miller Anestezi, Renal fizyooji, 2010, pp 777-810.
7. Gong R, Dworkin LD, Brenner BM, et al (eds): The renal circulations and glomerular ultrafiltration. In Brenner BM (ed): Brenner & Rector's The Kidney, 8th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2008, pp 91-129.
8. Koeppen BM, Stan, Aukland K, Oien AH: renal autoregulation: Models combining tubuloglomerular feedback and myogenic response. *Am J Physiol* 1987; 252:F768-F783.
9. Thureau K, Boylan JW: Acute renal success: The unexpected logic of oliguria in acute renal failure. *Am J Med* 1976; 61:308-315.
10. Desjars PH, Pinaud M, Bugnon D, et al: Norepinephrine has no deleterious renal effects in human septic shock. *Crit Care Med* 1989; 17:426-429.

11. Kelleher SP, Robinette JB, Miller F, et al: Effect of hemorrhagic reduction in blood pressure on recovery from acute renal failure. *Kidney Int* 1987;31:725-730.
12. Mackay JH, Feerick AE, Woodson LC, et al: Increasing organ blood flow during cardiopulmonary bypass in pigs: comparison of dopamine and perfusion pressure. *Crit Care Med* 1995; 23:1090-1098.
13. Brezis M, Rosen S: Hypoxia of the renal medulla— its implications for disease. *N Engl J Med* 1995; 332:647-655.
14. Kasiske BL, Keane WF: Laboratory assessment of renal disease: Clearance, urinalysis and renal biopsy. In Brenner BM(ed): *Brenner and Rector's The Kidney*, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp1129-1170.
15. Tobias GJ, McLaughlin RF, Hopper J: Endogenous creatinine clearance: A valuable clinical test of glomerular filtration and a prognostic guide in chronic renal disease. *N Engl J Med* 1962; 266:317-323.
16. Kim KE, Onesti G, Ramirez O, et al: Creatinine clearance in renal disease A reappraisal. *BMJ* 1969; 4:11-14.
17. Moran SM, Myers BD: Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. *Kidney Int* 1985; 27:928-937.
18. Doolan PD, Alpen EL, Theil GB: Aclinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. *Am J Med* 1962; 32:65-81.
19. Myers BD, Miller DC, Mehigan JT, et al: Nature of the renal injury following total renal ischemia in man. *J Clin Invest* 1984; 73:329-341.
20. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:221

21. Okuno S, Ishimura E, Kohno K et al. Serum beta2-microglobulin level is a significant predictor of mortality in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Feb; 24(2):571-7.
22. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012; 367:20.
23. Choi JS, Kim CS, Bae EH, et al. Predicting outcomes after myocardial infarction by using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation in comparison with the Modification of Diet in Renal Disease study equation: results from the Korea Acute Myocardial Infarction Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:3868.
24. Matsushita K, Tonelli M, Lloyd A, et al. Clinical risk implications of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation for estimated GFR. *Am J Kidney Dis* 2012; 60:241.
25. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3.
26. Musso CG, Alvarez-Gregori J, Jauregui J, Macias-Nunez JF. Glomerular filtration rate Equations: a comprehensive Review. *Int Urol Nephrol*. 2016 Jul;48(7):1105-10.
27. Oliver J, MacDowell M, Tracy A: The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury. Renal ischemia, nephrotoxic damage and the ischemic episode. *J Clin Invest* 1951;30:1305–1439.
28. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 509.
29. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information

- technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: R204–12.
30. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.
  31. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3365–70.
  32. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1597–605 .
  33. Bang J-Y, Lee JB, Yoon Y, Seo H-S, Song J-G, Hwang GS. Acute kidney injury after infrarenal abdominal aortic aneurysm surgery: a comparison of AKIN and RIFLE criteria for risk prediction. *Br J Anaesth* 2014; 113: 993–1021.
  34. Englberger L, Suri RM, Li Z, et al. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care* 2011; 15: R16
  35. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:1–138.
  36. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* 2012; 380: 756–66.
  37. Goren O, Matot I. Perioperative Acute Kidney Injury. *BJA* 2015;115(S2):ii3-ii14.
  38. Charlton JR, Portilla D, Okusa MD. A basic science view of acute kidney injury biomarkers. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1301–11.
  39. Kokkoris S, Pipili C, Grapsa E, Kyprianou T, Nanas S. Novel biomarkers of acute kidney injury in the general adult ICU: a review. *Ren Fail* 2013; 35: 579–91.

40. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care* 2013; 17: R25
41. Meersch M, Schmidt C, Van Aken H, et al. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery. *PLoS ONE* 2014; 9: e93460.
42. Sharfuddin AA, Weisbord SD, Palevsky PM, Molitoris BA. Acute kidney injury. In: Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Yu ASL, Brenner BM, eds. *Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia, USA: Elsevier, 2012; 1044–99.
43. Prowle JR, Bellomo R. Sepsis-associated acute kidney injury: macrohemodynamic and microhemodynamic alterations in the renal circulation. *Semin Nephrol* 2015; 35: 64–74.
44. Debodo, R. C. Antidiuretic action of morphine and its mechanism. *J. Pharmacol, exp. Ther* 1944; 82, 74.
45. Habif DV, Papper EM, Fitzpatrick HF, Lowrance P, Smythe C McC, and Bradley SE. Renal and hepatic blood flow, glomerular filtration rate, and urinary output of electrolytes during cyclopropane, ether and thiopental anesthesia, operation and immediate postoperative period. *Surgery* 1951; 30, 241.
46. Blackmore, W. P., Erwin, K. W., Wiegand, O. F., and Lipsey, R. Renal and cardiovascular effects of halothane. *Anesthesiology* 1960; 21, 489.
47. Mazze, R. I., Schwartz, F. D., Slocum, H. C, and Barry, K. G. Renal function during anaesthesia and surgery. *Anesthesiology* 1963; 24, 279
48. Price, H. L., Linde, H. W., Jones, R. E., Black, G. W., and Price, M. L. Sympatho-adrenal responses to general anesthesia in man and their relation to hemodynamics. *Anesthesiology* 1959; 20, 563.
49. Lewington AJP, Cerda J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int* 2013; 84: 457-67.

50. Biteker M, Dayan A, Tekkeşin AI, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of perioperative acute kidney injury in noncardiac and nonvascular surgery. *Am J Surg* 2014;207:53-9.
51. Kim M, Brady JE, Li G. Variations in the risk of acute kidney injury across intraabdominal surgery procedures. *Anesth Analg* 2014; 119:1121-1132.
52. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, et al.: A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16(1): 162–168 .
53. Kristovic D, Horvatic I, Husedzinovic I, et al.: Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors analysis and comparison of prediction models. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015; 21(3): 366–373.
54. Kheterpal S, Tremper KK, Heung M et al. Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery: results from a national data set. *Anesthesiology* 2009;110:505-15.
55. Suneja M, Kumar AB. Obesity and perioperative acute kidney injury: a focused review. *J Crit Care* 2014 ;29:694.e1-6.
56. Walsh M, Kurz A, Turan A, et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2013;119:507
57. Sun LY, Wijeyesundera DN, Tait GA, Beattie WS. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery—prevention is better than cure. *Anesthesiology* 2015;123:515-23.
58. Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B, Armando F, Canet E, Clec'h C, Constantin JM, Darmon M, Duranteau J, Gaillot T, Garnier A, Jacob L, Joannes-Boyau O, Juillard L, Journois D, Lautrette A, Muller L, Legrand M, Lerolle N, Rimmelé T, Eric Rondeau, Fabienne Tamion, Yannick Walrave, Lionel Velly, Ann. *Acute kidney*



- injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies) *Intensive Care* 2016; 6:48.
59. Poukkanen M, Wilkman E, Vaara ST, et al. Hemodynamic variables and progression of acute kidney injury in critically ill patients with severe Ichaï et al. *Ann. Intensive Care* 2016; 6:48
  60. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al. High versus Low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370:1583–93.
  61. Bourgoïn A, Leone M, Delmas A, Garnier F, Albanese J, Martin C. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med.* 2005;33:780–6.
  62. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med.* 2000;28:2729–32.
  63. Dunser MW, Takala J, Ulmer H, et al. Arterial blood pressure during early sepsis and outcome. *Intensive Care Med.* 2009;35:1225–33.
  64. Benchekroune S, Karpati PC, Berton C, et al. Diastolic arterial blood pressure: a reliable early predictor of survival in human septic shock. *J Trauma.* 2008;64:1188–95.
  65. Legrand M, Dupuis C, Simon C, et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care.* 2013;17:R278.
  66. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology.* 2013;119:507–15.
  67. Burchardi H, Kaczmarczyk G. The effect of anaesthesia on renal function. *Eur J Anaest* 1994;11:163-168.

68. Fukazawa K, Lee HT. Volatile anesthetics and AKI: Risks, mechanisms, and a potential therapeutic window. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:884-892.
69. Andrews DT, Royse C, Royse AG. The mitochondrial permeability transition pore and its role in anaesthesia triggered cellular protection during ischaemia-reperfusion injury. *Anaesth Intensive Care* 2012;40:46-70.
70. Sellbrant I, Brattwall M, Jildenstal P, Warren Stomberg M, Forsberg S, Jacobsson JG. Anaesthetics and analgesics; neurocognitive effects, organ protection and cancer reoccurrence an update. *Int J Surg* 2016;34:41-46.
71. Conzen PF, Nuscheler M, Melotte A, et al. Renal function and serum fluoride concentrations in patients with stable renal insufficiency after anesthesia with sevoflurane or enflurane. *Anesth Analg* 1995;81:569-575.
72. Julier K, da Silva R, Garcia C, et al. Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double blinded, placebo controlled, multicenter study. *Anesthesiology* 2003; 98:1315-27.
73. Suleiman MY, Passannante AN, Onder RL, Green Helms WF, Perretta SG. Alteration of renal blood flow during epidural anesthesia in normal subjects. *Anesth Analg* 1997;84:1076-1080.
74. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and Plasma-Lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg* 2012; 256: 18–24.
75. Yunus NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 2012; 308: 1566–72 .

76. Nadeem A, Salahuddin N, El Hazmi A, et al. Chloride-liberal fluids are associated with acute kidney injury after liver transplantation. *Crit Care* 2014; 18: 625 .
77. McCluskey SA, Karkouti K, Wijeyesundera D, Minkovich L, Tait G, Beattie WS. Hyperchloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: a propensity-matched cohort study. *Anesth Analg* 2013; 117: 412–21.
78. Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, et al. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann Surg* 2012; 255: 821–9 .
79. Annane D, Siami S, Jaber S, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA*. 2013;310:1809–17.
80. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012;367:1901–11.
81. Matot I, Dery E, Bulgov Y, Cohen B, Paz J, Neshar N. Fluid management during video-assisted thoracoscopic surgery for lung resection: a randomized, controlled trial of effects on urinary output and postoperative renal function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146: 461–6 .
82. Matot I, Paskaleva R, Eid L, et al. Effect of the volume of fluids administered on intraoperative oliguria in laparoscopic bariatric surgery: a randomized controlled trial. *Arch Surg* 2012; 147: 228–34 .
83. Importance of intraoperative oliguria during major abdominal surgery: findings of the Restrictive versus Liberal Fluid Therapy in Major Abdominal Surgery trial. Myles PS, McIlroy DR, Bellomo R, Wallace S. *Br J Anaesth*. 2019 Jun;122(6):726-733.

84. Norberg A, Hahn RG, Li H, et al. Anesthesiology 2010; 113: 470–81 29. Population volume kinetics predicts retention of 0.9% saline infused in awake and isoflurane-anesthetized volunteers. Anesthesiology 2007; 107: 24–32.
85. Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G. Classifying AKI by urine output versus creatinin level. J Am Soc Nephrol 2015;26:2231-8.
86. Saied NN, Helwani MA, Weavind LM, Shi Y, Shotwell MS, Pandharipande PP. Effect of anaesthesia type on postoperative mortality and morbidities: a matched analysis of the NSQIP database. Br J of Anaesth. 2017;118:105-11.
87. Berns JS. Clinical decision making in a patient with Stage 5 CDD-is e GFR good enough? Clin J Am Soc Nephrol 2015;10: 2065-72.
88. Levey A, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009;150:604-12.