



T.C.

**ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**DAHİLİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ HASTALARINDA DÜŞÜK
BAZAL SERUM KREATİNİN DÜZEYLERİNİN PROGNOSTİK
ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. HAKAN AYDIN

DANIŞMAN

DR. ÖĞR. ÜYESİ AYŞE ŞAHİN TUTAK

ADYAMAN-2018



T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**DAHİLİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ HASTALARINDA DÜŞÜK
BAZAL SERUM KREATİNİN DÜZEYLERİNİN PROGNOSTİK
ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. HAKAN AYDIN

DANIŞMAN

DR. ÖĞR. ÜYESİ AYŞE ŞAHİN TUTAK

ADYAMAN-2018

ONAY SAYFASI

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Şahin TUTAK danışmanlığında Ass. Dr. Hakan AYDIN tarafından yapılan “**Dahili Yoğun Bakım Ünitesi hastalarında düşük bazal serum kreatinin düzeylerinin prognostik önemi**” başlıklı tez çalışması .../.../... tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç hastalıkları Ana Bilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.../.../...

Prof. Dr.

Adıyaman Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Hayatımız boyunca bizleri en iyi Şekilde yetiŐtiren, her Őeyin en iyisine layık olan ailelerimize teşekkür ederim.

Tüm desteğini ve sevgisini her zaman hissettiğim, zor günlerimde her zaman yanımda olan eŐim Aysun AYDIN ile kızım Aylin ve dünyaya gözlerini açmak üzere olan kızıma tüm kalbimle teşekkür ederim.

Tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Şahin Tutak ile yol göstericiliği ve tecrübesi ile bizden desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Yusuf BİLEN'e teŐekkürlerimi sunarım.

Aralık, 2018

Hakan AYDIN

KISALTMALAR

AKIN	:	Acute Kidney Injury Network
APACHE	:	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
DTPA	:	Dietilen triamin panteasetik asit
FOUR	:	Full Outline of UnResponsiveness
GFH	:	Glomeruler filtrasyon hızı
GKS	:	Glaskow Koma Skalası
LODS	:	Logistic Organ Dysfunction Score
MODS	:	Multiple Organ Dysfunction Score
MPM	:	Mortality Probability Models
NKF-DOQI Quality Initiative	:	National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
RIFLE	:	Risk, injury, failure, loss, end stage
SAPS	:	Simplified Acute Physiology Score
Scr	:	Serum kreatinin seviyesi
SOFA	:	Sequential Organ Failure Assessment Score
YBÜ	:	Yoğun Bakım Ünitesi

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ÖZET	ix
SUMMARY	x
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
BÖBREKLER	3
Böbrek Anatomisi	3
Böbreğin komşulukları	4
Böbreğin Vasküler Anatomisi	5
Böbrek Lenfatik Sistem	6
Böbreğin Histolojik Yapısı	7
Nefron	7
Böbreğin Fizyolojisi	10
KREATİNİN, KREATİNİN KLİRENSİ VE GLOMERÜLER FİLTASYON HIZI	12
Kreatinin	12
Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH)	14
Kreatinin Klirensi	17
Kreatinin Düzeyini Etkileyen Faktörler	19
Kreatinin düzeyini etkileyen renal faktörler	22
Akut Böbrek Hasarı	22
Kronik Böbrek Hasarı	24
YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİ	25

Skorlama Sistemleri.....	26
APACHE (Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi) (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)	27
SAPS (Simplified Acute Physiology Score).....	28
MPM (Mortality Prediction/Probability Models).....	29
GKS (Glasgow Koma Skalası)	29
FOUR (Full Outline of UnResponsiveness)	30
MODS (Multiple Organ Dysfunction Score)	31
SOFA (Sequential Organ Failure Assessment).....	32
GEREÇ ve YÖNTEM.....	33
Çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	33
Çalışmadan dışlanma kriterleri.....	33
ARAŞTIRMANIN TİPİ.....	34
ÇALIŞMA YÖNTEMİ	34
VERİLERİN ANALİZİ	35
BULGULAR.....	36
TARTIŞMA.....	48
SONUÇLAR.....	53
KAYNAKLAR	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Böbrek anatomisi.....	5
Şekil 2. Böbreğin Vasküler anatomisi.....	6
Şekil 4. Glomerül ve tübül yapıları	8
Şekil 5. Kreatinin oluşumu.....	13
Şekil 6. Glomerüler Filtrasyon Membranı	14
Şekil 7. APACHE II skarlama sistemi.....	28
Şekil 8. SAPS II skarlama sistemi	29
Şekil 9. SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) skarlamaı	32
Şekil 10. Çalışmaya hastaların dahil edilmesi.....	34
Şekil 11. Hastaların nihai durumu	36
Şekil 12. Hastaların kreatinin kategorilerine göre dağılımı	39
Şekil 13. Albumin gruplarına göre hastaların dağılımı	40
Şekil 14. Kreatinin gruplarına göre mortalite oranları	42
Şekil 15. Cinsiyetlere göre mortalite oranları	46

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Glomerüler filtrasyon hızını etkileyen faktörler	16
Tablo 2. Glomerüler filtrasyon hızı belirteçleri	18
Tablo 3. Düşük serum kreatinin düzeyleri ile ilişkili faktörler	20
Tablo 4. Kreatinin yapımını, atılımını ve serum kreatinin düzeyini etkileyen böbrek dışı faktörler	21
Tablo 5. RIFLE sınıflaması	23
Tablo 6. AKIN Sınıflandırması	23
Tablo 7. NKF-DOQI Sınıflama Sistemine Göre Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri	24
Tablo 8. Prognostik ve organ yetmezliği değerlendiren skollama sistemlerinin karşılaştırılması	26
Tablo 9. GKS (Glasgow Koma Skalası)	30
Tablo 10. FOUR (Full Outline of UnResponsiveness)	30
Tablo 11. MODS (Multiple Organ Dysfunction Score)	31
Tablo 12. Hastaların YBÜ kabulü sırasındaki primer tanıları.....	37
Tablo 13. Hastaların YBÜ kabulü sırasındaki sekonder tanıları.....	38
Tablo 14. Hastaların albümin ve kreatinin değerleri.....	38
Tablo 15. Kreatinin gruplarına göre hastaların yaş, yatış süresi ve cinsiyet dağılımı.....	41
Tablo 16. Kreatinin gruplarına göre hasta tanılarının dağılımı	43
Tablo 17. Kreatinin gruplarına göre erkek hastaların mortalite, yaş ve yatış süreleri.....	44
Tablo 18. Kreatinin gruplarına göre kadın hastaların mortalite, yaş, albumin ve yatış süreleri	45
Tablo 19. Mortalite üzerinde etkili faktörlerin analizi	46
Tablo 20. Erkek hastalarda, mortalite üzerinde etkili faktörlerin analizi	47
Tablo 21. Kadın hastalarda, mortalite üzerinde etkili faktörlerin analizi.....	48

ÖZET

Dahili Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarında Düşük Bazal Serum Kreatinin Düzeylerinin Prognostik Önemi

Sıklıkla glomeruler filtrasyon hızını değerlendirmek için kullanılan serum kreatininin iskelet kası kitlesine göre değişim göstermesi nedeniyle kas kitlesinin bir göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür. Bu nedenle, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edilen hastalarda düşük kreatinin seviyesi ile mortalite arasında bir ilişki olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı dahili yoğun bakıma kabul kreatinin seviyesindeki düşüklük ile mortalite arasındaki ilişkinin gösterilmesidir.

Retrospektif, tek merkezli olan bu çalışma Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahili YBÜ’de gerçekleştirilmiştir. Dahili YBÜ’ye kabul edilen tüm yetişkin hastaların (≥ 18 yaş) tanımlanması için hastane veritabanından araştırma yapıldı. Dahili YBÜ’de 24 saatten fazla kalan hastalar çalışmaya dahil edildi. Analizlerde hastaların yaşı, cinsiyeti, albümin, kreatinin seviyeleri ve hastanede kalış süreleri değerlendirildi. Hastaların kabulü sırasındaki serum kreatinin seviyesi 7 gruba ayrıldı: ≤ 0.4 (grup 1), 0.5-0.6 (grup 2), 0.7-0.8 (grup 3), 0.9-1.0 (grup 4), 1.1-1.2 (grup 5), 1.3-1.4 (grup 6) ve ≥ 1.5 mg/dL (grup 7). Hastaların kabul kreatinin seviyelerinin YBÜ mortalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla, kreatinin seviyesi 0.7-0.8 mg/dl referans olarak kabul edilerek, cox regresyon analizi yapıldı.

Dahili YBÜ’ye kabul edilen 2.359 hastadan 699’u kaybedildi (%29.6). Hastaların kabul kreatinin seviyelerine göre mortalite ilişkisi “U” şeklinde bir dağılım gösterdi, hem düşük hem de yüksek kreatinin seviyelerinde YBÜ mortalitesinin artış gösterdiği görüldü. Düşük kreatinin seviyelerinde (kreatinin ≤ 0.4 mg/dl), mortalite oranı erkeklerde %71.4, kadınlarda %10.7’ydi ($p < 0.001$). Cox regresyon analizinde grup 1 ve grup 2’nin mortaliteyi arttırdığı görüldü (sırasıyla HR: 0.721, %95GA; 0.555-0.936, HR: 0.509, % 95 GA; 0.285-0.909).

Dahili YBÜ'ye kabul edilen hastalarda, kabul kreatininin düşük olması YBÜ mortalitesinin artması ve sağ kalımın azalmasıyla ilişkidir.

Anahtar kelimeler: Serum Kreatinin Seviyesi, Mortalite, Dahili Yoğun Bakım Ünitesi

SUMMARY

Prognostic Importance of Low Baseline Serum Creatinine Levels in Patients Admitted to Medical Intensive Care Unit

Serum creatinine level, which has been universally used to estimate glomerular filtration rate, has also been proposed as a surrogate marker for muscle mass because creatinine generation can be altered in persons with variable skeletal muscle mass. Therefore, it has been suggested that there is a relationship between low creatinine level and mortality among patients admitted to intensive care units (ICU). The objective of this study was to evaluate the association between low serum creatinine level at admission and mortality in medical ICU.

This was a retrospective single-center cohort study conducted at Adıyaman University Medical Faculty Training and Research Hospital, Medical ICU. We searched our hospital database to identify all adult patients (≥ 18 years) admitted to medical ICU. Patients who had stayed longer than 24 hours in medical intensive care unit were included in the study. Age, sex, albumin, creatinine levels, length of stay were included in the analyzes. Admission serum creatinine level was categorized into 7 groups: ≤ 0.4 (group 1), 0.5-0.6 (group 2), 0.7-0.8 (group 3), 0.9-1.0 (group 4), 1.1-1.2 (group 5), 1.3-1.4 (group 6), and ≥ 1.5 mg/dL (group 7). Cox regression analysis was performed to obtain the hazard ratio of in-ICU mortality for the various admission creatinine levels, using creatinine value of 0.7-0.8 mg/dL as the reference group.

Of 2,359 included patients, 699 (29.6%) died in the medical ICU. The association between different categories of admission creatinine value and in-ICU mortality assumed a "U-shaped" distribution, with both low and high creatinine values associated with higher in-ICU mortality. At low creatinine level (creatinine ≤ 0.4 mg/dl), the mortality rate was 71.4% in males and 10.7% in females ($p < 0.001$). In cox regression

analysis, group 1 and group 2 were significantly associated with increased mortality (HR:0.721, 95% CI; 0.555-0.936, HR: 0.509, %95 CI; 0.285-0.909, respectively).

Low admission serum creatinine level is associated with increased in-ICU mortality and lower survival in patients, admitted in medical ICU.

Key words: Serum Creatinine Level, Mortality, Medical Intensive Care Unit



GİRİŞ

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ), insan hayatını ciddi oranda tehdit eden hastalıkların takip ve tedavi edildiği, yaşamsal fonksiyonlarda devamlılığın sağlanması için özel destek birimlerinin bulunduğu özellikli ünitelerdir (1). YBÜ ihtiyacı gün geçtikçe artmaktadır. Yatak sayısındaki azlık ve tedavi maliyetlerinin yüksek olması nedeniyle hasta seçimi önem taşımaktadır (1). Hastanede yatan hastaların yaklaşık %5-10 kadarı YBÜ'de tedavi edilmektedir. YBÜ'de yatan hastalarda yaş, mekanik ventilasyon varlığı, mevcut hastalığın şiddeti ve birçok faktör morbidite ve mortaliteyi etkilemektedir. Dahili YBÜ'de yatan hastalarda mortalite oranı %14 ile %41 aralığında bildirilmektedir (2, 3). YBÜ'de ek hastalıkların varlığı ve hastalarda yeni gelişen çeşitli faktörler prognozu belirlemede önemlidir (4). YBÜ'lerinin doğru kullanımı ve riskli hastalarda prognozunu belirlemek amacıyla çeşitli skora sistemleri kullanılmaktadır (5). Kullanılan çeşitli skora sistemleri sayesinde hastalığın şiddeti ve sağ kalımı değerlendirilebilmektedir (5).

Kreatinin, kreatin ve kreatin fosfatın nonenzimatik dönüşümü sonucu oluşan ve % 95 kısmı kaslarda bulunan endojen bir maddedir (6). Kreatinin rutin olarak plazmada ölçülebilen aminoasit türevi bir yapıya sahiptir (7). Kreatinin küçük molekül ağırlığına sahiptir ve proteinlere bağlanmaz (6). Tübüler reabsorbsiyon olmadan glomerüler filtrasyona uğrar (6). Serum kreatinin düzeyleri renal fonksiyonların ve glomerüler filtrasyon hızının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (8). Serum kreatinin düzeylerindeki yükselme kreatinin sekresyonu ya da üretimindeki değişikliklere bağlı olmasına rağmen, serum seviyelerindeki yükselme ya akut böbrek yetmezliğini ya da kronik böbrek yetmezliğini göstermektedir (9, 10). Yapılan çalışmalarda serum kreatinin düzeylerinin akut böbrek yetmezliği nedeniyle hastanede yatan hastalarda mortalite açısından anlamlı bir gösterge olarak kabul edilebileceği gösterilmiştir (11). Yapılan farklı çalışmalarda ise kas kitlesi ile serum kreatinin seviyeleri arasında güçlü bir korelasyon olduğu ve kas kitlesi ölçümü için de serum kreatinin seviyelerinin kullanılabilirliği gösterilmiştir (12). Azalmış kreatinin düzeyleri yaşlanma, kronik hastalıklar veya diyet kaynaklı olabilmektedir (13). Düşük plazma kreatinin konsantrasyonu iskelet

kas kitlesini ölçmede yararlı bir belirteç olarak kullanılabilir, klinik olarak ise hastaların derin malnütrisyonunda olduğuna işaret etmektedir (14). Bazal kreatinin konsantrasyonunun 0.8 mg/dL' den daha az olan hastalarda mortalitenin yükseldiği ileri sürülmektedir. Düşük bazal serum kreatinin seviyeleri mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak ifade edilmiştir. Gösterilen ilişkiye malnutrisyon ve kas kitlesinin aracılık ettiği belirtilmiştir (14, 15). Ayrıca serum kreatinin düzeyi daha da düşük hastalarda mortalitede artışın en üst seviyeye ilerlediği görülmektedir (16). Yapılan farklı bir çalışmada ise yoğun bakım ünitesinde olmayan, böbrek fonksiyonları normal sınırlarda olan, düşük serum kreatinin düzeyine sahip hastalarda da mortalitede artış olduğu görülmüştür. Bu artışın malnutrisyondan ve diğer sistemik hastalıklardan kaynaklandığı bildirilmiştir (17). Yüksek kreatinin seviyelerinde mortalitenin artması hakkında çok sayıda veri bulunurken, düşük kreatinin düzeyleri hakkında sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Biz yapmış olduğumuz bu çalışmada dahili yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların yatış öncesi yada yatış tarihinden itibaren ilk 24 saat içerisindeki bazal kreatinin düzeylerinin prognozları üzerine olan etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

BÖBREKLER

Böbrek Anatomisi

Torakal 11 ve Lomber 3 vertebralar arasında retroperitoneal bölge yerleşimli bir organdır. Her bir böbrek yaklaşık 12 cm boyutlarındadır. Erkeklerde yaklaşık 150 gr, kadınlarda ise 135 gr ağırlığındadır. Sol böbrek daha uzun ve incedir. Ayrıca orta hatta daha yakındır. Sağ böbrek, karaciğer komşuluğu nedeniyle sola göre aşağı taraftadır(18). Sol böbrek T12-L3 vertebralar arasında iken sağ böbrek L1 ile L3 vertebralar arasındadır. Böbrekler hareketli organlardır ve diafragma hareketlerinden dolayı vertikal düzlemde hareket edebilirler. Her bir böbrekte iki yüz, iki kenar ve iki uç bulunmaktadır. Ön-dış yüz facies anterior, iç-arka yüz facies posterior, dış kenar margo lateralis, iç kenar margo medialis, üst uç extremities superior, alt uç extremities inferior olarak isimlendirilir (18)(Şekil 1).

Korteks ve medulladan oluşan renal parankimde korteks daha açık renkli iken medulla daha koyu renklidir. Medulla, renal piramid olarak isimlendirilen konik segmentlerden oluşmaktadır. Bu piramidlerin en uç noktaları renal papilla olarak adlandırılır. Bu renal papillalar ise renal sinüse toplayıcı sistemin dışında farklı bir kalikse açılmaktadır.

Renal korteks, hem renal piramidlerin etrafını sarar, hem de renal hiluslara doğru da uzanmaktadır. Renal hiluslara doğru olan bu uzantılar sayesinde renal arter ve venler renal parankime ulaşabilmektedir.

Gerota Fasyası ön ve arka yaprakları böbreğin ön ve arka yüzüne doğru uzanır ve alt kısım hariç böbreği tamamen sarar. Alt kısımda ise açık bir alan bulunmaktadır. Bu alanda üreter ve gonadal damarlar bulunmaktadır. Gerota fasyası renal kaynaklı kitle, hematoma, apse ya da sıvı birikimlerini sınırlamaktadır (18).

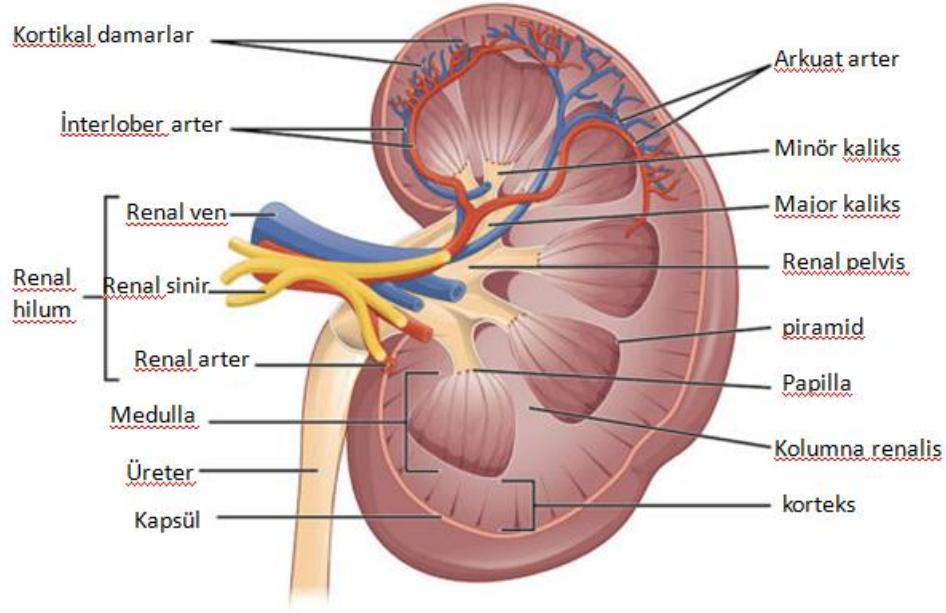
Renal medullayı koni şeklindeki renal piramisler oluşturur. Bu piramislerin diğer bir adı da malpighi piramisleridir. Bu piramislerin taban kısımları renal kortekse doğrudur. Tepe kısımları ise sinüs renalise doğrudur. Renal piramisler sinüs renalis etrafında dizilirler ve her birinin arasında kolumna renalis olarak adlandırılan kortikal uzantılar bulunmaktadır. Renal piramis ve onu saran kortikal bölüme beraber olarak böbrek lobu ismi verilir ve “lobi renalis” olarak adlandırılır. Renal piramislerin tabanından kortekse giren uzantılar pars radiata (stria medullaris, Ferrein uzantıları) olarak adlandırılır.

Renal hilum böbrek içinde bir boşluk olarak devam eder. Bu boşluk sinüs renalis olarak adlandırılır. Bu bölgede renal pelvisin superior kısmı, renal kaliks ve renal damarlar bulunmaktadır (18).

Böbreğin komşulukları

Böbrekler psoas major kasının önündedir. Lateral kenarda m. quadratus lumborum ve m. transversus abdominalis kaslarının aponevrozu bulunmaktadır. Psoas major kasının üzerine ve uzun aksına paralel ve çapraz yer almasından dolayı üst pol, alt pole göre medioposterior yerleşimdedir. Hilusun öne doğru dönmesi sonucu her iki böbrek de lateral kenarda posteriora doğru yönelmiştir. Bu nedenle renal aks ile vücudun aksı arasında yaklaşık 30°'lik fark vardır. Diafragma her iki böbrekte de üst kısımda yaklaşık 1/3 lük kısmı örtmektedir. Sağ böbrek karaciğer komşuluğu nedeniyle bu yapının arkasına doğru uzanır. Bu iki yapı peritoneal bir uzantı ile birbirinden ayrılır. Sağ böbrek hilus ve medial kenarda duodenum ile komşudur. Ayrıca kolonun hepatic fleksura kısmı sağ böbreğin alt ucu ile komşudur.

Sol böbrek orta- üst kısımda pankreas kuyruğu ve splenik damarlar ile komşudur. Sol böbrek pankreas kuyruğunun superior ve inferiorunda periton ile kaplıdır. Bu bölgede superiorde posterior gastrik duvar ile inferiorde ise jejunum ile komşudur. Bu bölgede ise dalaktan bir periton uzantısı ile ayrılmaktadır. Ayrıca her iki böbreğin superomedial kısımlarında adrenal bezler mevcuttur (18)



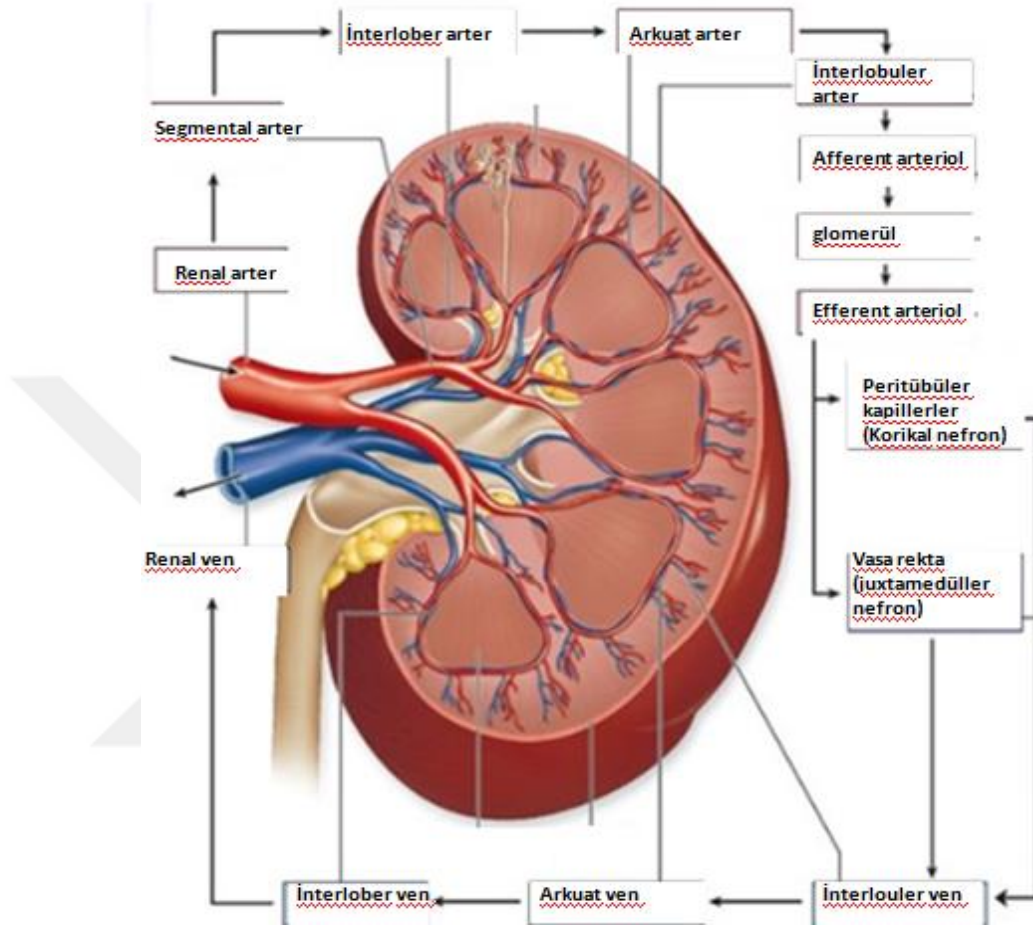
Şekil 1. Böbrek anatomisi

(Leslie SW, Sharma S. *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Renal Artery*. [Updated 2018 Oct 27]. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459158/>)*

Böbreğin Vasküler Anatomisi

Anteriorda renal ven ve posteriorda renal arter olarak renal hilus bölgesinden medialden böbreğe girerler. Hem renal ven hem de renal arter renal pelvisin önünde bulunmaktadır. Renal arter abdominal aortadan köken alırken, renal ven inferior vena kavaya drene olmaktadır. Renal arterler endarterdirlere. Kollateral ve anastomoz yapmazlar. Sağ renal arter aorta abdominalisten daha yukarıda ayrılmaktadır. Ayrıca inferior vena kavanın posterior kısmından geçtiği için daha uzun bir yapıya sahiptir. Renal arter, önce anterior ve posterior dallara, daha sonra ise bu dallardan ayrılan interlobar, arkuat, interlobuler ve afferent arteriollere ayrılır. Afferent arterioller de daha sonra glomerülleri oluşturur. Glomerül içerisinde kapiller ve efferent dallar olarak ayrılır. Ve bu ayrılan dallar böbreğin fonksiyonel ünitesini oluşturan nefron tübüllerinin etrafındaki kapiller ağı yani vasa rectayı oluşturur (18). Postglomerüler kapillerler ise interlobüler, arkuat, interlobar, lobar ve segmental venlere sırası ile dökülür. Venöz damarlar renal hilus içerisinde birleşerek renal veni oluşturmaktadır. Sağ renal ven daha kısadır ve inferior vena kavaya doğrudan açılır. Sol renal ven ise

daha uzun bir yol izleyerek aortu önden çaprazlar. Ardından adrenal, lomber ve gonadal veni de alarak inferior vena kavaya ulaşır (18)(Şekil 2).



Şekil 2. Böbreğin Vasküler anatomisi

(Mimura I, Nangaku M. *The suffocating kidney: tubulointerstitial hypoxia in end-stage renal disease. Nature Reviews Nephrology. 2010;6:667*)

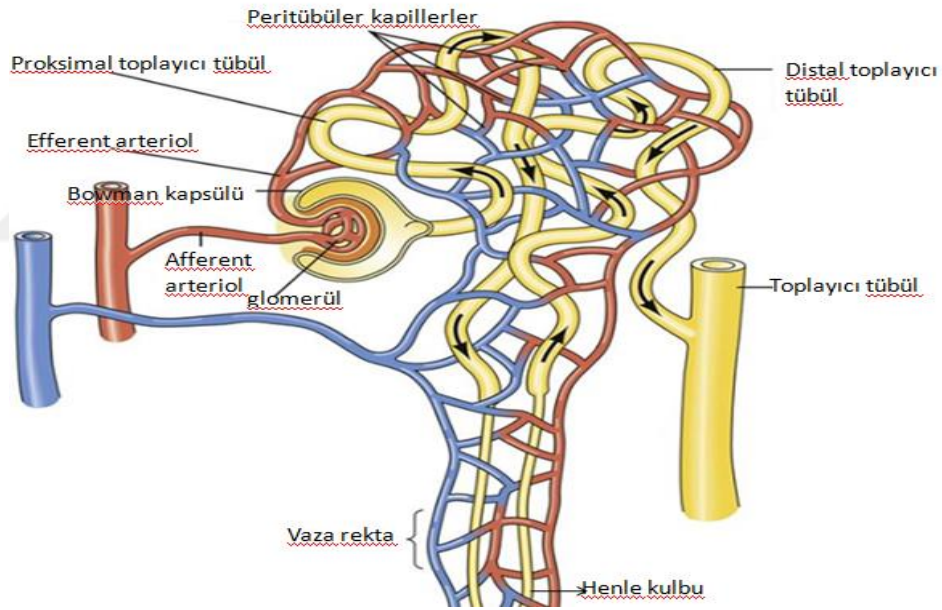
Böbrek Lenfatik Sistem

Böbrekler lenfatik sistem açısından oldukça zengindir. Kan damarlarına paralel bir yol izleyerek renal parankimden çıkar ve renal sinüslerde geniş bir ağ oluşturur. Renal hilusta birkaç adet lenf nodu bulunmaktadır. Metastazlar genellikle bu lenf nodlarına olur. Sol böbreğin renal drenajı sol lateral paraaortik lenf nodlarına dökülür. Sağ böbrekte ise lenfatik drenaj ilk olarak interaortokaval ve sağ parakaval lenf nodlarına olur (18).

Böbreğin Histolojik Yapısı

Böbreğin elastik fibriller açısından fakir, ancak kollajenöz fibriller açısından zengin sağlam bir kapsülü mevcuttur. Medial kenarda hilum adı verilen bölgesi bulunmaktadır. Renal hilus vasküler yapıların, lenfatik ve sinir yapılarının giriş ve çıkış yaptığı bir bölgedir. Renal pelvis diye adlandırılan bölgede ana kaliksler ve her bir kaliksten ayrılan minör kaliksler bulunmaktadır. Minör kaliksler ise renal papillaları çevrelemektedir.

Her bir böbreğin dışta açık renkli olan kısmına korteks, koyu renkli içteki kısmına ise medulla denir. Orta kısımda hilusa açılan kısım ise sinüs renalis olarak adlandırılır. Renal korteks kökenini nefrojenik dokudan alırken, renal medulla ise üreter tomurcuğundan köken alır (18).



Şekil 3. Glomerül ve nefronun yapısı

(*Endothelin Blockade in Diabetic Kidney Disease - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Schematic-representation-of-functional-ET-1-receptors-in-the-kidney-Glomerulus_fig1_277963243 [accessed 12 Dec, 2018]*)

Nefron

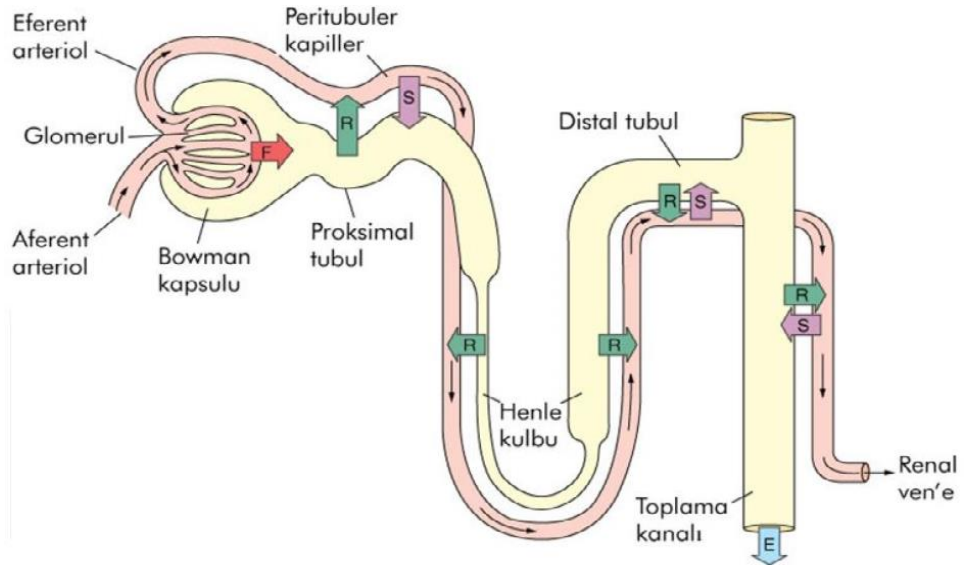
İdrarın oluştuğu temel kısımdır. Her bir böbrekte bir milyonun üzerinde nefron bulunmaktadır. Renal korpuskül, proksimal kıvrımlı tübül, henle kulpu, distal kıvrımlı tübül ve toplayıcı tübüller bir nefronun yapısını oluşturur (18)(Şekil 3).

Renal Korpuskül (Malpighi Cisimciği)

Glomerül ve bowman kapsülü olarak iki bölümden oluşur. İki de kutbu bulunmaktadır. Glomerülü oluşturan kısma damar kutbu, filtre edilen sıvının iletimini sağlayan tübüllerin ilk kısmına ise idrar kutbu denir (18).

Bowman Kapsülü

Bowman kapsülü epitel hücrelerinden oluşan iki yapraktan oluşur. Bu yapraklar visseral ve pariyetal yaprak olarak adlandırılırlar. Visseral yapraklar kılcal damarları sarar. Visseral yaprak hücrelerinde kılcal damarların üzerine oturan sitoplazma uzantıları bulunur. Bu uzantılar sitoplazmalarında mikrotübüller bulunan podosit olarak adlandırılır. Yassı epitel hücrelerinin bulunduğu pariyetal yaprak ile visseral yaprak arasında ise bowman boşluğu bulunur(18).



Şekil 4. Glomerül ve tübül yapıları

(*Endothelin Blockade in Diabetic Kidney Disease - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Schematic-representation-of-functional-ET-1-receptors-in-the-kidney-Glomerulus_fig1_277963243 [accessed 12 Dec, 2018]*)

Glomerül

Kapiller bir ağ yapısındadır. Kapiller endotelial hücreler 40 nm kalınlığa sahiptir. Bu hücreler arasında boyutları 40 ile 100 nm arasında değişen porlar bulunmaktadır. Kapiller damarlar içerisindeki kan ile glomerüler filtrat arasındaki membran sadece plazma geçişine izin vermektedir. Bu bazal membran kalınlığı ise erişkinlerde 300 nm kadardır (19).

Proksimal Tübül

Proksimal tübülün başlangıcını Bowman kapsülü oluşturur. 15 mm çap ve 70 µm dış çapa sahiptir. Tübül içerisi küboid ve kolumnar hücrelerden oluşmaktadır. Bu hücreler tübül reabsorpsiyonu artırmak için birçok mikrovilluslerden oluşmaktadır. Glomerüllerden filtre olan sıvının % 60 ile %80' i proksimal tübülden emilmektedir. Ayrıca Na⁺, Cl⁻, K⁺, glukoz, HCO₃⁻, fosfat, sülfat ve H⁺ büyük çoğunlukla proksimal tübülden geri emilmektedir (19).

Henle Kulbu

İnen, çıkan ince ve kalın bölümleri vardır. Bu bölümlerin geçirgenlikleri farklılık göstermektedir. Glomerül, afferent ve efferent arteriöl ile çıkan kalın kısım birbirine yakındır ve bu kısma “makula densa” denir. Makula densa, jukstaglomerüler hücreler ve lacis hücrelerinden oluşmuştur. Jukstaglomerüler hücreler renin salgılayıcı iken lacis hücreleri eritropoetin salgılamaktadır (19).

Distal Tübül

Glomerül, afferent ve efferent arteriöl ile çıkan kalın kısımdan oluşan makula densadan başlar ve diğer tübüllerle birleşmesiyle toplayıcı kanalları oluşturmaktadır. Bu bölümde Na-K-ATPaz ve karbonik anhidraz enzimleri aktive haldedir (19).

Toplayıcı Kanallar

Toplayıcı kanal korteks seviyesinde sekiz distal tübülün henle kulbuna paralel medullaya inmesiyle oluşmaktadır. Ve toplayıcı kanallar papillaların ucundan renal pelvise açılmaktadır. Kortikal toplayıcı kanallar tübüllerden sonraki kanallardır.

Kortekse komşu medulla kısmından başlar. Papillar kanallar ise toplayıcı kanalların birleşmesiyle oluşur ve renal pelvise açılır (19)(Şekil 4).

Böbreğin Fizyolojisi

Kardiyak debinin yaklaşık %20 kadarı böbreklerden geçmektedir. Geçirgenliği osmotik ve hidrostatik sıvı basınçları arasındaki dengeye bağlı olarak değerlendirilen glomerüler filtrasyon sıvılar için yarı geçirgen bir kapiller ağ şeklindedir (18).

Glomerüler filtrasyon hızı normal erişkinlerde 120 ml/dk' dır ve günlük olarak ortalama 180 lt sıvı glomerüllerden filtre olmaktadır. Ancak %1-2' lik bir kısım idrar olarak atılmaktadır. Glomerüler filtrasyon hızının ölçülmesinde en sık kreatinin klirensi kullanılır. Tc99m ile işaretlenmiş DTPA ve üre gibi maddeler de glomerüler filtrasyon değerini ölçmede kullanılabilir. Kreatinin endojen bir yapıya sahiptir ve kullanımı da kolay olması nedeniyle kreatinin klirensi daha sık kullanılmaktadır.

Böbreklerin en küçük yapısal bölümü nefronlardır. Nefron sayısı her bir böbrekte ortalama bir milyon kadardır. Renal hasara neden olan hastalıklar ve yaşlanma nefron sayısında azalmaya sebep olabilir. Her bir nefron glomerül ve tübüller olarak iki bölüme ayrılır. Glomerüllerde yüksek miktarlarda sıvı filtre olurken, tübüllerde ise idrar oluşumu olmaktadır. Bowman kapsülü epitelyal bir yapıdadır ve glomerülleri çevreler. Glomerüller ise afferent ve efferent arteriollerden oluşan kapiller bir ağıdır. Antidiüretik hormon ve anjiyotensin 2 gibi vazokonstriktör hormon reseptörleri içeren mezengial hücreler mezengial matriksi çevreleyerek glomerüllerin orta kısmında yer alır. Aktin ve miyosin içererek kasılıp gevşeyebilme özelliğine sahip olan mezengial hücreler glomerüler filtrasyonda değişikliğe neden olabilir. Mezengial hücreler fagositik özelliklerinin dışında ayrıca kollajen ve glikoproteinden oluşan hücre dışı matriksi üretir ve şekillendirir (20).

Glomerüllerdeki endotel hücreleri kapiller yapıyı çevreleyen fenestralı bir yapıya sahiptir. Negatif yüke sahip olan glomerüler endotel filtrasyon sırasında mevcut sıvının seçiciliğini de üstlenmektedir. Glomerül yapısındaki bazal membran tip 4 ve 5 kollajen liflerinden zengin glikoprotein yapısına sahiptir. Bu bazal membran plazma proteinlerinin filtrasyonunda önemli rol oynar. Glomerüllerdeki en büyük hücreler visseral epitelyum hücreleri olarak bilinen podositlerdir. Bazal

membran üzerindeki negatif yüklü uzun çıkıntılar da filtrasyona katkıda bulunmaktadır.

Glomerüler yapılardan filtre olan sıvı renal tübüle ulaşır. Tübüllere geçen sıvı ilk olarak temel işlevi filtratın izoozmotik emilimi olan proksimal tübülün ilk kısmı olan proksimal kıvrımlı tübüle ulaşır. Buradan da proksimal düz tübüle ulaşarak medullaya girer. Medullaya giren sıvı buradan henle kulbuna geçer. Proksimal tübüldeki taşınmada en çok Na^+ kullanılır. Glomerülden süzülen filtrat içeriğinde de en çok Na^+ bulunur. Na-K-ATPaz pompası Na^+ ' un taşınmasını sağlarken, Ca , Glukoz ve aminoasitler de Na-K-ATPaz pompasında Na^+ ile beraber taşınır. K ve Fosfat geri emilimi de yine proksimal tübül seviyesinde gerçekleşir. Hidrojen iyonlarıyla değişim olarak bikarbonat da geri emilir. Hidrojen iyonları atılırken, bikarbonat geri emilmiş olur. Amonyum oluşumu da yine proksimal tübülde gerçekleşir ve böbreklerden asit atılımını sağlamaktadır (21).

NaCl ve su geçirgenliği henle kulbunun her bölgesinde farklılık arz etmektedir. Filtratın yaklaşık %15 kısmı ve NaCl ' ün yaklaşık %25' lik kısmı henle kulbundan emilmektedir. Bu nedenle proksimal tübülden gelen filtrat henle kulbundan sonra distal tübüle seyreltilmiş olarak geçer. Aynı zamanda kalsiyum emilimi de büyük oranda henle kulbunda gerçekleşir. Magnezyum emilimi de büyük çoğunlukla henle kulbunun çıkan kolunda gerçekleşir (21).

Henle kulbunun renal medulladan kortekse tekrar geçmesiyle distal tübül oluşur. Distal tübül de tekrar medulla içerisine geçerek toplayıcı kanallara dönüşmektedir. Distal tübüllerin başlangıç kısmı her nefronda afferent ve efferent arteriollerin distal ve proksimal kısımları ile temas halindedir. Bu temas halindeki bölüme makula densa adı verilir. Makula densa ve vasküler yapıların birlikte oluşturduğu ve adına jukstaglomerüler aparat adı verilen yapı renin üretimini sağlar. Renin glomerüllerin ve tübüllerin fonksiyonunda çok önemlidir. Distal tübül suya geçirgen değildir ve NaCl ' ün aktif olarak emilmesinde rol oynar (21).

Kortikal toplayıcı kanallar Na^+ geri emilimini sağlayan mineralokortikoidlere duyarlı bir yapıya sahiptirler. Dehidratasyonda ve aldosteron artışı olduğu durumlarda Na^+ emiliminde artışa sebep olur. Potasyum sekresyonu ise distal tübülün distal kısımlarında ve toplayıcı kanallarda olmaktadır. Bu durumun aksine potasyum emiliminin tamamına yakını proksimal tübülde gerçekleşmektedir.

Bikarbonat emilimi de hidrojen sekresyonuna ters bir etkiyle distal tübülde gerçekleşir. Sekresyona uğrayan hidrojen fosfat ile tamponlanabilir ya da amonyum iyonları olarak da atılabilmektedir (21).

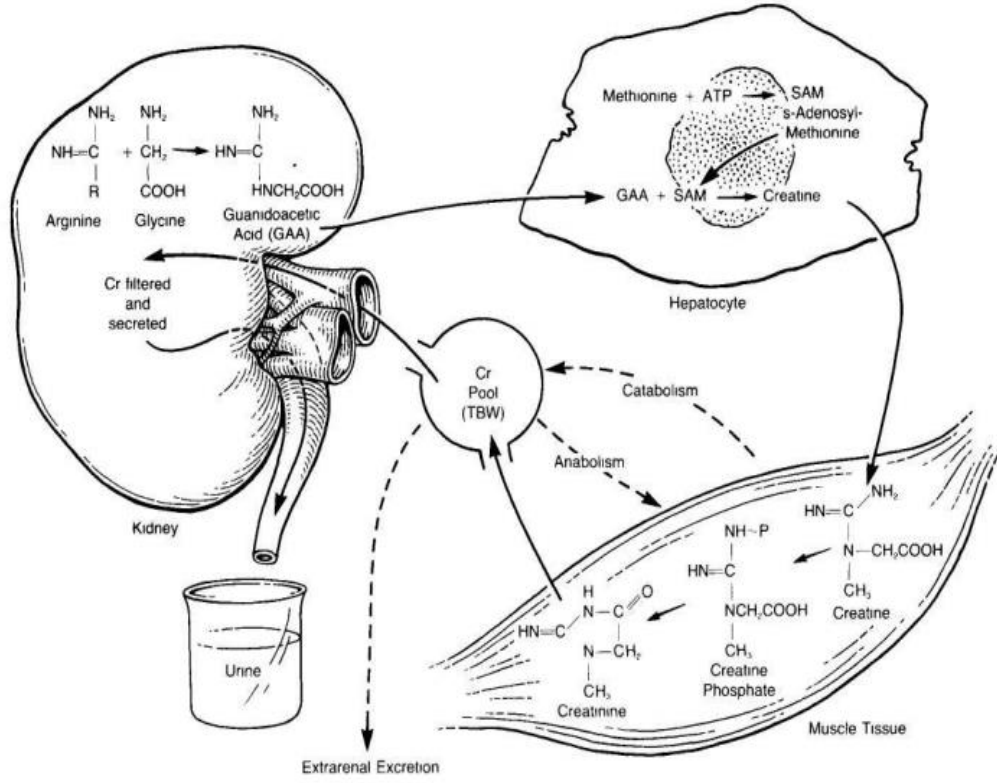
Antidiüretik hormon özellikle toplayıcı kanalları etkilemektedir. Antidiüretik hormon yokluğunda distal tübülden hipotonik sıvı değişmeden atılabilir. Çünkü toplayıcı kanalların antidiüretik hormon olmadan suya karşı geçirgenlikleri çok azdır (18).

Böbrekler idrar oluşumunun dışında, asit baz regülasyonu, elektrolit dengesi, sıvı regülasyonu görevleri de vardır. Ayrıca toksik madde atılımı, hormon metabolizması ve kan basıncı regülasyonunda da etkilidir. Üre, kreatinin, laktat gibi atık maddelerin vücuttan uzaklaştırılma yolu da glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyondur. Çeşitli hormonların elimine edilerek regüle edilmesi de glomerüler filtrasyona bağlıdır. Jukstaglomerüler hücrelerde üretilen renin dışında eritropoetin üretimi de renal korteks hücrelerinde olmaktadır. Ayrıca D vitamini aktivasyonu da böbreklerde gerçekleşmektedir (21).

KREATİNİN, KREATİNİN KLİRENSİ VE GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI

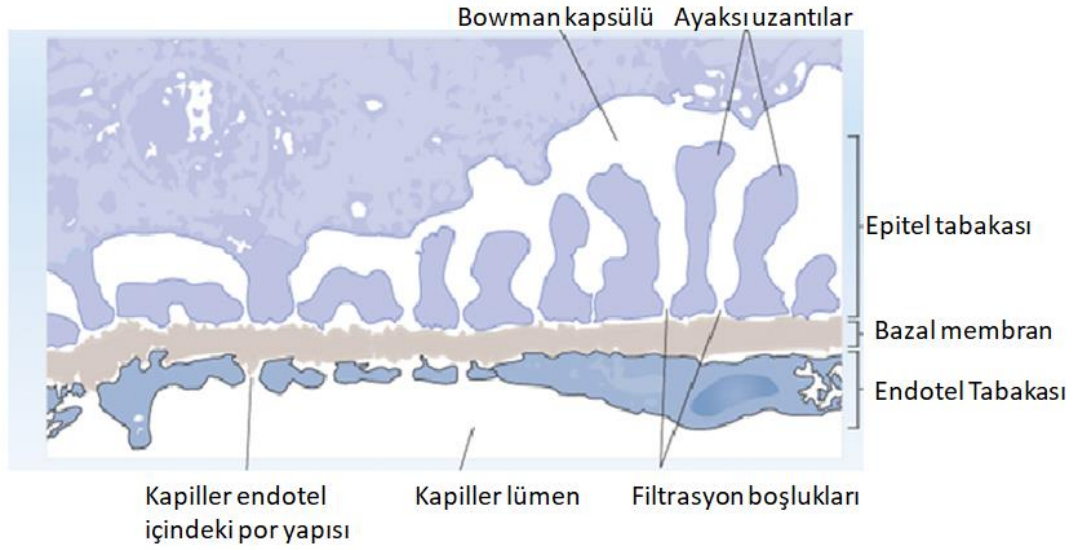
Kreatinin

Kreatinin, kreatin ve kreatin fosfatın bir metaboliti olarak kaslarda bulunmaktadır. Kreatin metabolizması enzimler aracılığı ile karaciğer, pankreas ve böbreklerde gerçekleşir. Arginin ve glisinin transamidasyonu ile guanido asetat oluşur. Daha sonra guanidoasetat S- Adenozil metiyoninin yardımıyla metilasyona uğrayarak kreatin oluşur. Fosfokreatin ise kreatinin kaslar ve beyinde fosforillenmesi ile oluşur. Fosfokreatin yüksek enerjili bir yapıya sahiptir. Fosfokreatin ve kreatin spontan olarak kreatinine dönüşmektedir (**Şekil 5**)(22).



Şekil 5. Kreatinin oluşumu

Kreatin ve fosfokreatin kas kasılmaları sonucu spontan olarak birbirlerine dönüşebilirler. Kaslarda kreatinin kreatinine olan dönüşüm günlük ortalama % 3 kadardır(22). Bu yapım oranı mevcut kas kitlesi ile doğru orantılıdır. Serum kreatinin düzeyleri erkeklerde 0,9-1,3 mg/dL aralığında iken, bu oran kadınlarda 0,7-1,1 mg/dL aralığındadır(23). Kreatinin kanda proteine bağlanmadığı için serbest bir şekilde glomerüler filtrasyona uğrar (10). Tübüler sekresyona sağlıklı kişilerde sadece % 15 civarında uğramaktadır. İleri evre renal yetmezliklerde ise bu oran %40' a kadar çıkabilmektedir (24).



Şekil 6. Glomerüler Filtrasyon Membranı

(Rostgaard J, Qvortrup K. *Electron microscopic demonstrations of filamentous molecular sieve plugs in capillary fenestrae. Microvascular research. 1997;53(1):1-13*)

Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH)

GFH ve böbrek kan akımı miyojenik ilkeye bağlı olarak sürdürülmektedir. Afferent arteriollerin duvar kaslarındaki tonus artışı perfüzyon basıncında artışa neden olur. Bunun sonucu olarak arteriyol duvarındaki kaslarda kasılmalar oluşur. Kas kasılmaları sayesinde basınç artışına rağmen kan akımı stabil kalır ve karşı direnç artışı sağlanmış olur. Makula densa, adenozin, angiotensin 2, prostaglandinler ve nitrik oksit sayesinde glomerüler filtrasyon hızında düzenlenmeler olur. Glomerüler bazal membranda bulunan endotelial hücrelerdeki fenestralar sayesinde makromolekül geçişi rahatlıkla sağlanabilmektedir (25)(Şekil 6).

Negatif yüklü glikozaminoglikanlar ve proteoglikan içeren endotel yüzeyi negatif yüklü maddelerin geçişine izin vermemektedir. Albümin gibi negatif yüke sahip maddeler endotelden geçemez (26).

Glomerüler bazal membran glomerüler yapının orta tabakasını oluşturmaktadır. Yapısında tip 4 kollajen, laminin, agrin, perlecan, nidogen ve entaktin gibi glikoprotein ve proteoglikanlar bulunmaktadır. Bunlar da negatif yüke sahiptir (27). Mevcut epitel hücreleri (podositler) glomerüler kapillerleri sarar. Podositler mikrotübül ve intermediate filamentlerden zengindir. Kasılabilme özelliklerini ise F-aktin filament ve miyozinlerden almaktadır (27). Podositlerin

ayaksı çıkıntıları arası lipitlerden zengin slit diyafram denilen yapılar ile kaplıdır (28). Slit diaframların yapısındaki protein yapılar podositlerin çıkıntıları ile F-aktin filamentler arasındaki bağlantılarda önemli görevleri vardır. Hem slit diyaframlar hem de ayaksı uzantılar glikoproteinlerle örtülüdür. Bu glikoproteinler negatif yapıya sahip oldukları için albümin ve benzeri negatif yüklü moleküllerin filtrasyonuna engel olmaktadır. Glomerüler filtrasyon membranı porlu bir yapı olması nedeniyle düşük molekül ağırlıklı maddeler kolay filtre olurken, daha büyük molekül ağırlıklı maddeler bu membranı geçemez(29). Bu seçiciliğin iki nedeni vardır; ilk olarak slit porların büyüklüğü ve ikinci neden ise elektriksel yük olarak bilinmektedir(30).

GFH, böbreklerdeki en küçük yapı olan nefronlardaki her bir birim zamanda filtre edilen miktarı belirtir. Normal sağlıklı erişkinlerde bu değer 125 ml/dk iken, günlük olarak 150-180 litre olarak hesaplanmaktadır. Günlük filtre edilen yaklaşık 180 litre sıvının sadece %1' lik bir kısmı idrar ile atılmaktadır. Glomerüler filtrasyon çeşitli basınçların birbirleri ile olan dengeleri sonucu gerçekleşmektedir. Değerlendirilen 4 farklı basınç filtrasyon değerini etkilemektedir. Bu basınçlara bakıldığında ilk olarak glomerüler yapıyı oluşturan kapiller yapının içindeki hidrostatik basınç filtrasyona pozitif yönde etki etmektedir. İkinci olarak bowman kapsülünün meydana getirdiği hidrostatik basınç değerlendirilmektedir. Ancak bu basınç filtrasyona negatif yönde bir etki oluşturmaktadır. Üçüncü sırada ise yine filtrasyona negatif yönde etki eden plazma proteinlerinin onkotik basıncı yer almaktadır. Dördüncü ve son olarak bowman kapsülündeki onkotik basınç olarak değerlendirilmektedir. Bu onkotik basınç da glomerüler filtrasyona pozitif yönde katkıda bulunmaktadır. Renal kan akımı, sempatik uyarılar ve arteriyel kan basınçları osmotik ve hidrostatik basınçlarda değişikliğe neden olarak glomerüler filtrasyonda değişikliğe sebep olabilmektedir. Glomerüler filtrasyon basıncının normal değer aralığı yaklaşık 15-25 mm Hg' dır. Miyojenik, tübüler ve glomerüler mekanizmalar ve ayrıca renin-anjiyotensin sistemindeki değişiklikler glomerüler filtrasyonda değişikliğe sebep olabilmektedir (30). Glomerüler filtrasyon hızını etkileyen faktörler **tablo 1'** de belirtilmiştir (31).

Glomerüler filtrasyon yaş ilerledikçe değişiklik gösterebilmektedir. 40 yaşından sonra glomerüler filtrasyon yıllık 1 ml/dk oranında azalma göstermektedir. Çocuklarda glomerüler filtrasyon hızı vücut yüzey alanına göre değişiklik

göstermekte ve vücut yüzey alanına göre hesaplanmaktadır. Fazla yapılan egzersizde sıvı kaybında azalmayı sağlamak için glomerüler filtrasyon azalırken, gebelikte artışlar görülebilmektedir (30).

Tablo 1. Glomerüler filtrasyon hızını etkileyen faktörler

Ana etkileyici faktörler	GFH üzerine etki
Kf*	
Mezengial hücre gevşemesine bağlı glomerüler yüzey alanında artış	Artış
Mezengial hücre kasılmasına bağlı glomerüler yüzey alanında artış	Azalma
Pgcap**	
Renal arterde basınç değişimi	
Afferent dilatasyon	Artış
Afferent konstrüksiyon	Azalma
Efferent daralma	Artış
Efferent dilatasyon	Azalma
PBc***	
İnatrütübüler basınç artışı (örneğin: intratübüler obst.)	Azalma
IIGcap****	
Plazma onkotik basınç değişimi	Azalmış
Artmış Renal kan akımı değişimi	Artış

GFH (Glomerüler Filtrasyon Hızı)

***Kf** (Hidrostatik geçirgenlik yüzey alanı)

****Pgcap** (glomerüler - kapiller hidrostatik basınç)

*****PBc** (Bowman kapsülü hidrostatik basıncı)

******IIGcap** (glomerüler kapiller onkotik basınç)

Kreatinin Klirensi

Klirens, bir dakikalık bir süre içerisinde herhangi bir maddenin kaç ml plazmadan temizlendiğini belirten bir kavramdır. Klirens hesaplamasına bakıldığında;

$$\text{Klirens (ml/dk)}: \frac{\text{idrar konsantrasyonu} \times \text{idrar volümü}}{\text{Plazma konsantrasyonu} \times \text{zaman}}$$

$$\text{Madde Klirens (ml/dk)}: \frac{\text{idrardaki madde konsantrasyonu(mg/dl)} \times 1 \text{ dk'lık idrar (ml/dk)}}{\text{Plazma madde konsantrasyonu(mg/dl)}}$$

Klirens hesaplamalarında elde edilen değerler glomerüler filtrasyon hızının üzerinde tespit edilmektedir. Bunun nedeni ise az da olsa kreatinin tübüler sekresyonuna bağlı olarak görülmektedir. Bu aradaki fark böbrek yetmezliği olan hastalarda daha fazla göze çarpmaktadır. Normal sağlıklı bireylerde vücutta kreatinin yapımı ve atılım miktarı sabit oranlardadır. Genellikle atılım değerleri kadınlarda 15-20 mg/kg iken, bu oran erkeklerde 20-25 mg/kg civarındadır. Yaşa, cinsiyete ve ağırlığa göre hesaplanan kreatinin klirensi tek başına değerlendirilen kreatinin düzeyine göre glomerüler filtrasyon hızını hesaplamada daha değerlidir (32).

GFH ölçümünde farklı maddelerin renal klirensleri kullanılabilir. Bir maddenin renal klirensini glomerüler filtrasyon hızını hesaplamak için kullanılacaksa, o maddenin klirens için ne kadar uygun olduğu değerlendirilmelidir. Bunun için bu maddelerin belirli özelliklerinin olması gerekmektedir. Bu maddeler glomerüllerden serbest bir şekilde filtre olabilmelidir. Ayrıca tübüler reabsorpsiyona ve sekresyona uğramamalıdır. Yalnızca renal eliminasyona uğraması gerekmektedir. Diğer yollarla elimine edilen maddeler sonuçları olumsuz etkileyebilmektedir. Renal fonksiyonlara zarar vermemelidir. Renal metabolizmaya uğramamalıdır. Renal metabolizmaya uğrayan maddeler sonuçlarda yanılmalara neden olabilmektedir. Sabit plazma konsantrasyonu olmalıdır. Plazma proteinlerine bağlanmamalı ve üretim hızı sabit maddeler olmalıdır (33).

İnülin glomerüler filtrasyon hızını hesaplamada altın standart olarak değerlendirilmesine rağmen, pahalı ve yapımındaki zorluklar nedeniyle klinikte

kullanımı zordur. Endojen markerlerin kullanımı daha kolay ve ekonomiktir. Kreatinin, üre, β 2 mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein (RBP), α 1 mikroglobulin ve sistatin C endojen maddeler olup, glomerüler filtrasyonun hesaplanmasında kolaylıkla kullanılabilir (22). Sistatin C ve kreatinin haricindeki maddeler renal fonksiyonların haricinde, karaciğer ve diğer enflamatuvar süreçlerden etkilenebildikleri için duyarlılıkları sınırlıdır (34). Glomerüler filtrasyon hızı belirteçleri **tablo 2'** de belirtilmiştir (22).

Kreatinin klirensinin hesaplanmasında sıklıkla Cockcroft-Gault algoritması kullanılır (30). Bu algoritma;

$$\text{Kreatinin Klirensi} = \frac{(140 - \text{yas}) \times \text{vücut ağırlığı (kg)}}{72 \times \text{Scr}} \times 0,85(\text{kadınlarda})$$

Tablo 2. Glomerüler filtrasyon hızı belirteçleri

	Avantajları	Dezavantajları
EKZOJEN		
İnulin	Altın standart	Zaman alıcı ve yapılması zor. Analiz özgüllüğü zayıf. Ekstrarenal klirens:0,83 ml/dk/10kg
51 Cr-EDTA	İzotopik (basit ölçüm)	Zaman alıcı. 51Cr teknesyumdan daha az bulunur
131 I-İyodoasetat	İzotopik	Daha fazla zaman gerektirir
131 I -Hippurat	İzotopik	% 30 proteine bağlanır
99 m Tc -DTPA	İzotopik	Daha fazla zaman gerektirir. Proteine bağlanır
İyoheksol	İzotopik	Ekstrarenal klirens: 0.87ml/dk/10kg
ENDOJEN		
Kreatinin	Ucuz, kolay	Duyarlılık ve özgüllüğü düşük
Üre	Ucuz, kolay	Duyarlılık ve özgüllüğü düşük
B2 Mikroglobulin	Salgılanmaz, geri emilir	Üretim hızı böbrek dışı faktörlerden etkilenir
Retinol Bağlayıcı Protein	Salgılanmaz, geri emilir	Üretim hızı böbrek dışı faktörlerden etkilenir. Serbest filtrasyonu β 2 mikroglobulinden daha azdır

α 1-Mikroglobulin	Salgılanmaz, geri emilir	Üretim hızı böbrek dışı faktörlerden etkilenir. Serbest filtrasyonu RBP'den daha azdır.
Sistatin C	Salgılanmaz, geri emilir	İmmünolojik ölçüm gerektirir

Kreatinin Düzeyini Etkileyen Faktörler

Serum kreatinin düzeyi renal fonksiyonları değerlendirmede kullanılmaktadır. Ağır yapılan bir egzersiz veya oluşan bir travma kreatinin miktarında anlamlı derecede artışa yol açabilir. Ancak bu kişilerde renal fonksiyon bozukluğu bulunmayabilir. Sporcuların kreatin kullanımı da kreatinin miktarında artışa yol açabilmektedir. Tübüler sekresyonun inhibe edildiği glomerüler filtrasyon hızı düşük olan hastalarda kullanılan çeşitli ilaçlara bağlı olarak da kreatinin miktarında yükselmeler görülebilmektedir. Aksine malnutre ve kas kitlesinde azalma olan bireylerde ise kreatinin miktarında azalmalar görülebilmektedir. Ayrıca gebelikte ve erken dönem diyabetik nefropatisi olan hastalarda da glomerüler filtrasyon hızında azalma ve kan akımındaki artışlara bağlı olarak düşük düzeylerde kreatininle karşılaşılabilir (7, 23, 24). Rabdomiyoliz, devamlı ağır egzersizler, steroid kullanımı, et ağırlıklı diyet yapım artışına neden olurken, malnutrisyon ve kaşeksi nedeniyle oluşan kas kitlesindeki kayıplar ve siroz ise yapım azalmasına neden olmaktadır. Simetidin ve trimetoprim gibi çeşitli ilaçlar ise tübüler sekresyonda azalmaya neden olarak kreatinin düzeyini etkilemektedir. Yapılan değerlendirmeler sonucunda ise keton cisimlerinin, sefalosporin grubu antibiyotiklerin kullanılması, flusitozin, levodopa ve askorbik asit kullanımının da kreatinin düzeylerinde artışa neden olabileceği vurgulanmaktadır (35).

Düşük kas kitlesi kreatinin yapımını da etkilemektedir. Ayrıca kas kitlesi cinsiyet ile de ilişkilidir. Örneğin kadınlarda kas kitlesi daha az olduğu için kreatinin oranları da erkeklere oranla daha az görülmektedir. Ayrıca ileri yaşlarda da kas kitlesindeki azalmalar düşük kreatinin düzeylerine neden olabilmektedir. Etnik yapı da kas kitlesini etkileyebileceği için kreatinin düzeylerinde de değişikliklere neden olabilmektedir. Afrika kökenli bireylerde kas yapısı daha gelişmiş olabileceğinden kreatinin düzeyleri de bu bireylerde normal değerlerden yüksek olabilmektedir (10).

Kreatinin seviyesi ayrıca diyetten de etkilenmektedir. Arginin ve glisin kreatin öncüsüdür. Düşük proteinli diyet kreatinin yapımını kısıtlamaktadır. Bu

nedenle malnutre kişilerde serum kreatinin düzeylerinde anlamlı düşmeler görülmektedir (36). Gebelikte görülebilen yüksek glomerüler filtrasyon hızı nedeniyle düşük serum kreatinin seviyelerine rastlanmaktadır (35).

İleri karaciğer hastalarında kreatin üretimindeki azalmaya bağlı olarak kreatinin düzeylerinde anlamlı düşmeler görülebilmektedir. Bunun sebebi ise karaciğerdeki kreatin sentezindeki azalma olarak bilinmektedir (37).

Kreatinin vücutta tüm sıvılarda dağılmaktadır. Sıvı takviyesi amacıyla fazla miktarda sıvı replasmanı yapılan, özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda kreatinin miktarında azalmalar görülebilmektedir (38). Çeşitli kronik hastalıklar, protein kaybına neden olan intestinal hastalıklar ve nefrotik sendrom kreatinin miktarında azalmalara yol açmaktadır (36). Agümente edilmiş renal klirens de normalden daha fazla solüt atılmasına neden olarak kreatinin seviyelerinde azalmalara neden olmaktadır (36). Ayrıca agümente renal klirens yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda daha sık görülmektedir (39). **Tablo 3'** te serum kreatinin seviyesinde azalmaya yol açan etiyolojik faktörler sunulmuştur (40).

Tablo 3. Düşük serum kreatinin düzeyleri ile ilişkili faktörler

Düşük serum kreatinin düzeyleri ile ilişkili faktörler

Düşük kas kitlesi (kadın cinsiyet, yaşlanma, kronik hastalıklar)

Malnutrisyon

Vejetaryen Diyet

Gebelik

İleri karaciğer hastalıkları

Aşırı sıvı yüklemesi

Aktive edilmiş renal klirens

Ayrıca kreatinin yapımını, atılımını ve serum kreatinin düzeyini etkileyen böbrek dışı faktörler de mevcuttur. Bu faktörler de **tablo 4**' de gösterilmiştir (33).

Tablo 4. Kreatinin yapımını, atılımını ve serum kreatinin düzeyini etkileyen böbrek dışı faktörler

Yapım artışı

Rabdomiyoliz

Sürekli ağır egzersiz

Anabolik steroid kullanımı

Yemekle fazla et alımı

Yapım azalışı

Kas kitlesi kaybı (malnutrisyon, kaşeksi)

Karaciğer Sirozu

Tübüler sekresyonu azaltan ilaçlar

Simetidin

Trimetoprim

**Jaffle kalorimetrik yönteminde
interferans yaparak kreatininin yüksek**

Ölçülmesine neden olan faktörler

Keton cisimleri

Sefalosporinler

Flusitozin

A-Metil dopa

Levodopa

Askorbik asit

Kreatinin düzeyini etkileyen renal faktörler

Akut Böbrek Hasarı

Akut böbrek hasarı renal vazokonstrüksiyon, azalmış glomerüler filtrasyon hızı, azalmış idrar çıkışı ve serum kreatinin seviyesinde artış ile karakterizedir. Akut böbrek hasarında kreatininin artışıyla ilgili büyük tartışmalar mevcuttur. Yirmi ikiden fazla tanımlama yapılmıştır. Genel tanımlama olarak ise kreatinin seviyesinin bazal seviyeden $\geq 0,3$ mg/dl ve üzerinde artış olması ve ilk 48 saat içerisinde renal fonksiyonlarda kayıp varsa akut böbrek hasarından söz edilebileceği kanısına varılmıştır. Önceki yedi gün içerisinde gerçekleşmiş, idrar çıkışında azalma mevcut olan (oligüri; $< 0,5$ ml/kg/saat ve altı saatten uzun sürmesi) hastalar da bu tanımın içine dahil edilebilir (41-43). Akut böbrek hasarının evrelendirilmesinde; evre 1 olarak serum kreatinin düzeyi bazal değerden $> 0,3$ mg/dl artış yada bazal değerden %150-%200 arası artış varsa kabul edilebilir. Evre 2 de ise artış oranı %200-%300 aralığında olduğu zaman, evre 3 ise %300 den daha fazla bazal değerden fark varsa değerlendirilebilmektedir.

Kreatinin ile yapılan kinetik çalışmalar böbrek hasarına bağlı kreatinin seviyelerinde bazal değerlere göre %50 oranında bir artışa ulaşma zamanı 4 saat (normal fonksiyon) ile 27 saat (evre 4 kronik böbrek yetmezliği) arasında değişmektedir (44).

Akut renal hasarlarda serum kreatinin seviyeleri kullanışlı bir prognostik göstergedir. Hospitalize hastalarda kreatinin seviyelerindeki artış kısa dönem mortalite, kronik böbrek hastalıklarına ilerleme seviyesi, son dönem böbrek hastalıklarına ilerlemede hız artışı, uzun dönem mortalite riskini göstermede ve özellikle renal iyileşmeyi gözlemede önemli bir takip aracıdır (45-47).

RIFLE (riskler, yaralanma, yetmezlik, fonksiyon kaybı, son dönem böbrek hastalığı) sınıflaması akut böbrek hasarının standardizasyonu için geliştirilmiş bir sınıflama sistemidir. Serum kreatinin seviyesi ve idrar çıkışı baz alınarak sınıflandırma yapılmaktadır (**Tablo 5**)(48, 49). AKIN sınıflaması ise RIFLE sınıflamasının modifiye versiyonudur. Bu sınıflamada bazal serum kreatinin seviyesi gerekli değildir. 48 saatlik periyotta en az iki serum kreatinin seviyesi gereklidir(**Tablo 6**)(41, 49).

Tablo 5. RIFLE sınıflaması

Sınıf	GFH hızı kriteri	İdrar çıkışı kriteri
Risk (R)	Serum kreatinin değerinde 1,5 kat artma ya da GFH'de azalma > %25	<0,5 ml/kg/saat x 6 saat
Injury (I)	Serum kreatinin değerinde 2 kat artma ya da GFH'de azalma > %50	<0,5 ml/kg/saat x 12 saat
Failure (F)	Serum kreatinin değerinde 3 kat artış ya da GFH'de %75 azalma ya da serum kreatinin >4 mg/dl	<0,3 ml/kg/saat x 24 saat ya da anüri x 12 saat
Loss (L)	Persistan akut böbrek yetmezliği böbrek fonksiyonlarının total kaybı >4 hafta	
End Stage (E)	Son dönem böbrek yetmezliği >3 ay	

Tablo 6. AKIN Sınıflandırması

Sınıflandırma	Serum kreatinin artışına göre	İdrar çıkışına göre
Evre 1	sKr'de > 0,3mg/dl artış ya da %150 <sKr <%200 artış	İdrar < 0,5ml/kg/saat (6 saat süreyle)
Evre 2	%200 <sKr <%300 artış	İdrar < 0,5ml/kg/saat (12 saat süreyle)
Evre 3	%300<sKr artış ya da sKr > 4mg/dl olması (>0,5 mg/dl akut artış)	İdrar < 0,3ml/kg/saat (24 saat süreyle) ya da anüri > 12 saat

Akut böbrek hasarı ile ilgili insidanslar değişkendir. Cerrahi girişim geçiren hastalarda %1 oranında serum kreatinin seviyelerinde en az 3 mg/dl artış veya otuz günlük periyotta diyaliz ihtiyacı olan akut böbrek hasarı görülebilmektedir (50). Septik şok nedeniyle takip edilen hastalarda ise bu oran %64,4 olarak bulunmuştur (51). Kardiyak cerrahi sonrası ise bu oran %5-%10 aralığındadır (52). Yoğun bakımda yatan hastalar değerlendirildiğinde bu oran %5,7 bulunmuştur (53).

Kronik Böbrek Hasarı

Kronik böbrek hastalığı için bağımsız iki kriter tanımlanmıştır. Birincisi glomerüler filtrasyon hızında artış olsun ya da olmasın 3 aydan uzun süredir yapısal ya da fonksiyonel böbrek anormallikleri, açık patolojik anormallikler, kan ve idrar değerlerindeki anormallikler olarak değerlendirilmektedir. İkinci kriter ise üç aydan uzun süren, böbrekte zarar olsun yada olmasın $GFH < 60 \text{ ml/dakika/1.73 m}^2$ olmasıdır (54, 55).

Ulusal Böbrek Vakfı-Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi (NKF-DOQI) tarafından önerilen ve klinisyenler arasında ortak dili oluşturan sınıflama sistemi kullanılmaktadır (56, 57)(**Tablo 7**).

Tablo 7. NKF-DOQI Sınıflama Sistemine Göre Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri

Evre	Tanım	GFH (ml/dk/1,73m²)
0	Risk faktörü var	≥ 90
1	Böbrek hasarı var, GFH normal	≥ 90
2	Böbrek hasarı ve GFH hafif derecede azalma	60-89
3	GFH' ında orta derecede azalma	30-59
4	GFH'ında ciddi derecede azalma	15-29
5	Böbrek Yetmezliği (Diyaliz/Transplantasyon)	< 15

**GFH, glomerüler filtrasyon hızı*

Hastalığın şiddetini tahmin etmek ve tedaviye verilen yanıtların değerlendirilmesi için serum kreatinin düzeyi bakılarak GFH' nin hesaplanması gerekmektedir. Ancak GFH'nin tahmininde serum kreatinin düzeylerinin yararlı

bilgiler verip, vermeyeceği tartışmalıdır. İleri evre kronik böbrek hastalarında serum kreatininin artan bir kısmı glomerüler filtrasyon yerine, tübüler sekresyona uğrar ve yüksek GFH ölçümüne neden olur. Kronik renal hastalıklarda serum kreatininin ekstra renal sekresyonunda da artış görülmektedir. Bakteriyel parçalanma ile intestinal sistemde de kreatinin üretimi olabilmektedir. Ancak bu miktar çok olmadığı için göz ardı edilebilir. Kronik renal hasarlarda idrar kreatinin atılımı azalırken, kötü renal fonksiyonlara bağlı olarak tübüler sekresyonda artış olur. Bu nedenle ileri evre böbrek yetmezliklerinde serum kreatinin düzeyi GFH'yi yansıtmayabilir (58).

Kronik böbrek hastalıkları sıklığı değerlendirildiğinde dünyada kronik böbrek hastalığı sıklığı %10-%16 aralığındadır. Yani dünyada 500 milyondan fazla insan çeşitli evrelerde kronik böbrek hastalıklarına sahiptir. Türkiye'de ise bu oran %15,7 bulunmuştur. Bu oran ise 7,3 milyon kişiyi işaret etmektedir. Yani her 6-7 yetişkinden birinde farklı seviyelerde kronik böbrek hastalığı bulunmaktadır (59).

YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİ

YBÜ' nin iki temel fonksiyonu vardır. İlk olarak hayatı tehdit eden akut ya da müdahale edilmediği takdirde hayatı geri dönüşümsüz olarak tehdit eden acil durum riski olan hastaların bakımı ve izlemi iken, ikinci fonksiyonu ise organlara destek sistemleri sağlamanın yanı sıra organ fonksiyon bozukluğu olan hastalarda organların yaşamsal fonksiyonlarının monitorizasyonunu sağlamaktır (4).

Yoğun bakım hastalarında hastalığın ve hastalıktan dolayı oluşan hasarların daha fazla olması mortalite oranlarında da artışa neden olmaktadır. Yoğun bakım hastalarında tedavi sürecinde sık değerlendirme gerektirmesi ve tedavi değişikliği gerektirebilecek yoğun süreç en önemli sorundur (4).

Yoğun bakım hastalarında ileri yaş, ek hastalıkların varlığı (hematolojik, renal, hepatik yetmezlikler, kardiyak patolojiler), hastane kaynaklı enfeksiyonlar, hastada gelişen sepsis ya da septik şok durumları, yoğun bakımda kalış süreleri, mekanik ventilasyonun olması, ventilatör ilişkili akciğer enfeksiyonları, hipoalbuminemi, yetersiz ve yanlış antibiyotik kullanımı kötü prognostik faktörler olarak değerlendirilmektedir. Mortalite ve morbidite hakkında fikir verebilecek,

prognozun tahmin edilmesinde yararlı olabilecek çeşitli skorlama sistemleri oluşturulmuştur (4).

Skorlama Sistemi

Yoğun bakım hastalarının prognozlarının önceden belirlenebilmesi, hastalığın ciddiyetinin değerlendirilmesi amacıyla çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir (5). YBÜ'ye kabul edilen hastalarda sonuçları öncelikli olarak etkileyen faktörler değerlendirildiğinde; hastanın mevcut fizyolojik rezervi, hastalığın ciddiyeti ve tedaviye verdiği yanıtlar ön plana çıkmaktadır. APACHE I (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), APACHE II, SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) gibi skorlama sistemleri fizyolojik rezerv belirlemek için kullanılırken, SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score), MODS (Multiple Organ Dysfunction Score), LODS (Logistic Organ Dysfunction Score) gibi skorlama sistemleri ise organ sistem disfonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılmaktadır. (5). (Tablo7).

Tablo 8. Prognostik ve organ yetmezliği değerlendiren skorlama sistemlerinin karşılaştırılması

Prognostik (APACHE II*, SAPS II**, MPM***)	Organ Yetmezliği (MODS****, LODS*****, SOFA*****)
---	--

Amaç	Mortalite beklentisini değerlendirir	Morbiditeyi tanımlar
Uygulama kolaylığı	Karmaşık	Basit
Zamanlama	Yatışta ya da ilk 24 saat içinde	Tekrar ölçülebilir
Hastalık süreci	Organ fonksiyonunu değerlendirmez	Organ disfonksiyonunu belirler

*APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

**SAPS II: Simplified Acute Physiology Score

***MPM: Mortality Prediction Model

****MODS: Multiple Organ Dysfunction Score

*****LODS: Logistic Organ Dysfunction Score

*****SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score.

APACHE (Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi) (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)

APACHE I sisteminde akut hastalığın düzelmesi; önceden var olan hastalığa, hastanın mevcut rezervine ve akut hastalığın ciddiyetine bağlıdır (60). APACHE skorlama sistemi 1981 yılında geliştirilmeye başlanmış ve hastalar hastalıklarının ciddiyetine göre sınıflandırılmıştır. Akut hastalığın fizyolojik skorlaması ve kronik sağlık durumunun belirlenmesi şeklinde iki farklı bölüme ayrılmıştır (60). 1985 yılında APACHE skorlama sisteminde revizyon yapılmış ve APACHE II geliştirilmiştir. Ve dünyada şu an en sık kullanılan skorlama sistemi olarak bilinmektedir. APACHE II skorlama sisteminde 12 fizyolojik değişken 34 farklı skorlama parametresi üzerinden değerlendirilmektedir. Akut fizyolojik skor, yaş ve kronik sağlık skoru olmak üzere üç ana bölümden oluşmaktadır (61). Bu skorlama sisteminde standart hemodinamik veriler ve laboratuvar testleri hesaplanmaktadır. Rektal ısı, ortalama arter basıncı, kalp hızı, solunum sayısı, PO₂, arteriyel pH, serum Na⁺, Serum K⁻, serum kreatinin düzeyi, hematokrit, beyaz küre değeri ve nörolojik puan değerlendirilir. Nörolojik puan hastanın Glasgow Koma Skalası puanınının 15' den çıkarılması ile bulunur (61). Skorlama sonrası elde edilen puana göre, cerrahi girişimin varlığı ile beraber mortalite oranı hesaplanır. En kötü skor genellikle ilk 24 saatte elde edilen değerlerdir ve skor aralığı 0 ile 71 arasındadır (61)(Şekil 7).

APACHE III skorlama sistemi ise 1991 yılında geliştirilmiş ve 1998 yılında revize edilmiştir (62). APACHE II sisteminde kullanılan primer hastalık tanıları genişletilmiş ve hastanın nereden geldiği de eklenmiştir. APACHE III sisteminde istatistiksel olarak daha güçlü veriler elde edilebilmektedir. APACHE IV ise yüz bin hasta ile 104 YBÜ' de 45 hastanede 2002-2003 yıllarında geliştirilmiştir. Farklı değişkenler ve istatistiksel metotlar içermektedir (63).

Fizyolojik değişkenler	Yüksek değerler					Düşük değerler				Puan
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Isı (rektal °C)	≥ 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9	
Ortalama arter basıncı (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69	40-54	≤ 49	
Kalp hızı (atım/dakika)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39	
Solunum hızı (/dakika) (spontan/mekanik)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5	
Oksijenasyon										
FiO ₂ ≥ 0.5 ise alveolar arterial gradient DO ₂	≥ 500	350-499	200-349		< 200					
FiO ₂ < 0.5 ise PaO ₂					> 70	61-70		55-60	< 55	
Arteriyel pH (tercih)	≥ 7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15	
Sendüzyon HCO ₃ (mEq/L)	≥ 52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	< 15	
Sodyum (mEq/L)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 110	
Potasyum (mEq/L)	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		< 2.5	
Serum kreatinin (mg/dL)	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		< 0.6			
Akut renal yetmezlik ⇒ x 2										
Hematokrit (%)	≥ 60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20	
Lökosit (/mm ³ x 1000)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1	
Glasgow koma skoru (GKS)										
Puan= 15-Gerçek GKS										
A. Toplam akut fizyoloji skoru (yukarıdaki 12 puanlamanın toplamı)										
B. Yaş puanı (yıl): < 44= 0 puan, 45-54= 2 puan, 55-64= 3 puan, 65-74= 5 puan, ≥ 75= 6 puan										
C. Kronik sağlık puanları: Geçmişte ciddi organ sistem yetmezliği ya da immünsüpresyon varsa*										
a) Opere edilmemiş ya da acil opere edilmiş hasta= 5 puan, b) Elektif postoperatif hasta= 2 puan										
Toplam APACHE II Skoru= A + B + C										

Şekil 7. APACHE II skorum sistemi

SAPS (Simplified Acute Physiology Score)

14 farklı parametre 0-4 puan aralığında puanlandırılır ve bu puana yaş için 0-4 arasında puan eklenerek toplam puan elde edilir. APACHE skorum sisteminden farklı olarak bu skorum sisteminde kronik sağlık skoru değerlendirmeye alınmamıştır (64). SAPS II skorum sisteminde 17 değişken parametre değerlendirilmektedir. 12 fizyolojik değişkene ek olarak yaş, yoğun bakıma kabul tipi ve altta yatan hastalıklarla ilgili üç farklı parametreden oluşmaktadır (65). SAPS III skorum sisteminde ise hastaların yoğun bakıma giriş nedeni ve kronik sağlık durumuna ek olarak yoğun bakıma gelmeden önceki yeri, kalış süresi, geçirilmiş cerrahi, mevcut cerrahi alan, yoğun bakıma girişte enfeksiyon varlığı değerlendirilmektedir (66)(Şekil 8).

Geliş özelliği	Kronik hastalık	Glasgow koma skoru			
Cerrahi-planlanmış	0	Yok	0	14-15	0
Medikal	6	Metastatik karsinom	9	11-13	5
Cerrahi-acil	8	Hematolojik malignite	10	9-10	7
		AIDS	17	6-8	13
				< 6	26
Yaş		Sistolik kan basıncı (mmHg)		Kalp atım hızı/dakika	
< 40	0	< 70	13	< 40	11
40-59	7	70-99	5	40-69	2
60-69	12	100-199	0	70-119	0
70-74	15	≥ 200	2	120-159	4
75-79	16			≥ 160	7
≥ 80	18				
Vücut ısısı °C		* PaO₂/FiO₂ (mmHg)		İdrar çıkışı L/24 saat	
< 39	0	< 100	11	≥ 1	0
≥ 39	3	100-199	9	0.5-0.999	4
		≥ 200	6	< 0.5	11
Serum üre/BUN (mg/dL)		Lökosit sayısı/mm³		Potasyum (mEq/L)	
< 28	0	< 1000	12	3	3
28-83	6	1000-19.000	0	3-4.9	0
≥ 84	10	≥ 20.000	3	≥ 5	3
Sodyum (mEq/L)		HCO₃ (mEq/L)		Bilirubin (mg/dL)	
≥ 145	1	≥ 20	0	< 4	0
125-144	0	15-19	3	4-5.9	4
< 125	5	< 15	6	≥ 6	9

* Mekanik ventilasyon uygulanıyorsa.

Şekil 8. SAPS II skora sistemi

MPM (Mortality Probability Models)

Hastaların mortalite olasılıklarının hesaplanması amacıyla geliştirilmiştir. Prognozda en etkili belirleyicilerin seçilmesine göre hesaplama yapılır. Hastanın yoğun bakıma kabul edildiği anda, 24. ve 48. saatlerde değerlendirme yapılır (67). MPM II skora sisteminde ayrıca 72. saatte de değerlendirme yapılmaktadır. Yedi farklı parametre değerlendirilmektedir. Bu parametreler; bilinç düzeyi, yoğun bakıma yatışın acil yada elektif oluşu, malignite varlığı, enfeksiyon ihtimali, geçirilmiş kardiyak arrest, yaş ve sistolik kan basıncı şeklindedir (68).

GKS (Glasgow Koma Skalası)

Kafa travması ya da beyinde akut hasara neden olabilen durumlarda beyin fonksiyonlarının hızlı bir şekilde değerlendirilmesini sağlar. Toplam puan 15 olarak belirlenmiştir (69). GKS **tablo 9'** da belirtilmiştir.

Tablo 9.GKS (Glasgow Koma Skalası)

Sözel Cevap		Göz Açma		Motor Cevap	
Oryante (anlaşılır anlamlı cümle)	5	Kendiliğinden	4	Emirlere uyar	6
Konfüze (anlaşılmaz cümle)	4	Sesli uyarma	3	Ağrıyı lokalize eder	5
Anlamsız kelimeler	3	Ağrılı uyarma	2	Fleksiyonda geri çekme	4
Sadece ses çıkarıyor	2	Yanıtız	1	Fleksör yanıt	3
Yanıtız	1			Ekstansör yanıt	2
				Yanıtız	1

FOUR (Full Outline of UnResponsiveness)

FOUR skalası GKS' dan farklı olarak beyin sapı refleksleri ve göz hareketleri gibi nörolojik muayene için ayrıntılı bilgiler verir (70)(**Tablo 10**).

Tablo 10. FOUR (Full Outline of UnResponsiveness)

Göz cevabı	Beyin sapı refleksleri
4-Açık/açılır, emirle takip/göz kırpma	4-Pupil ve kornea refleksi var
3-Açık ancak takip yok	3-Bir pupil dilate ve fikse
2-Kapalı, yüksek sesli uyarıyla açılır	2-Pupil ya da kornea refleksi yok
1-Kapalı, ağrılı uyarılarla açılır	1-Pupil ve kornea refleksi yok
0-Ağrılı uyarılarla açılmaz	0-Pupil, kornea ve öğürme refleksi yok
Motor cevap	Solunum
4-Komutla el hareketi	4-Entübe değil, düzenli solunum
3-Ağrıyı lokalize eder	3-Entübe değil, Cheyne-Stokes
2-Ağrıya fleksiyon cevabı	2-Entübe değil, düzensiz solunum
1-Ağrıya ekstansiyon cevabı	1-Ventilatör hızından yüksek hızda
0-Ağrılı uyarılara cevapsız/yok/jeneralize	0-Ventilatör hızında solunum ya da apne

MODS (Multiple Organ Dysfunction Score)

Fonksiyon kaybı olan organların sayısı ve yoğun bakım hastalarındaki mortalite arasındaki ilişki beraber değerlendirilerek geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemi ile hepatik, renal, solunum, kardiyovasküler sistem, hematolojik sistem ve santral sinir sistemi değerlendirilir. 0-4 aralığında puanlama yapılır ve toplam puan 24 olarak belirlenmiştir. Bu skor 20' ye ulaştığında mortalite oranı da % 100' e ulaştığı söylenebilir (71)(**Tablo 11**).

Tablo 11. MODS (Multiple Organ Dysfunction Score)

Değişken	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan	4 puan
PaO ₂ : FiO ₂ (mmHg)	> 300	226-300	151-225	76-150	≤ 75
Serum kreatinin (mg/dL)	≤ 1.1	1.2-2.3	2.4-4	4.1-5.7	> 5.7
Serum bilirubin (mg/dL)	≤ 1.2	21-60	61-120	121-240	> 240
Basınç ayarlı kalp hızı:	≤ 10	1.3-3.5	3.6-7.0	7.1-14	> 14
Kalp hızı X (SVB*/OAB**)	0-10	10.1-15	15.1-20	20.1-30	30.1-300
Trombosit sayısı (µL)	> 120	81-120	51-80	21-50	≤ 20
Glasgow koma skoru***	15	13-14	10-12	7-9	≤ 6

*SVB: Santral venöz basınç

**OAB: Ortalama arter basıncı.

*** Sedasyon yokken

SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Avrupa yoğun bakım derneği tarafından sepsise bağlı organ yetmezliklerinin derecesini tanımlamak için geliştirilmiştir. Hepatik, koagülasyon, renal, santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve solunum skorlamaları yapılır. 1-4 aralığında 6 parametre ile toplam 24 puan olarak hesaplanır. SOFA skorunda oran 3 ve üzeri ise yetmezlik olarak tanımlanır (72)(Şekil 9).

	1*	2	3	4
Solunum				
PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	≤ 400 MV var/yok	≤ 300 MV var/yok	≤ 200 ve MV var	≤ 100 ve MV var
Kardiyovasküler				
Hipotansiyon	OAB < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 ve dobutamin**	Dopamin > 5 ya da adrenalin ≤ 0.1 ya da noradrenalin ≤ 0.1**	Dopamin ≥ 15 ya da adrenalin > 0.1 ya da noradrenalin > 0.1**
Karaciğer				
Bilirubin mg/dL	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	> 12
Koagülasyon				
Trombosit 10 ³ /mm ³	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Böbrek				
Kreatinin mg/dL ya da idrar debisi	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 Debi ≤ 500 mL/gün	> 5 Debi ≤ 200 mL/gün
Nörolojik				
GKS	13-14	10-12	6-9	< 6

* Bu sınırın ötesindeki değerler 0 puan alır.
** En az 1 saat µg/kg/dakika dozunda verilmiş olmalı.
MV: Mekanik ventilasyon, OAB: Ortalama arter basıncı, GKS: Glasgow koma skoru.

Şekil 9. SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) skorlaması

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız; 1 Ocak 2013 ile 30 Nisan 2017 tarihleri arasında, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Ana Bilim Dalı'na bağlı olan Dahili Yoğun Bakım Ünitesi'ne kabul edilen hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Çalışma için Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu tarafından 20.06.2017 tarih ve 2017/5-8 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı. Çalışmamız Helsinki bildirisine uyumlu bir şekilde gerçekleştirildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. 1 Ocak 2013 ile 30 Nisan 2017 arası, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahili Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatışı olan ve 24 saatten fazla yoğun bakım ünitesinde kalan, 18 yaşından büyük tüm yetişkin hastalar
2. 1 Ocak 2013 ile 30 Nisan 2017 arası Dahili Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatışın ilk 24 saatindeki rutin tetkiklerinde serum kreatinin düzeyleri mevcut olan hastalar
3. Çalışma periyodu süresince birden fazla yoğun bakım yatışı olan hastalardan sadece ilk yatışları çalışmaya dahil edildi

Çalışmadan dışlanma kriterleri

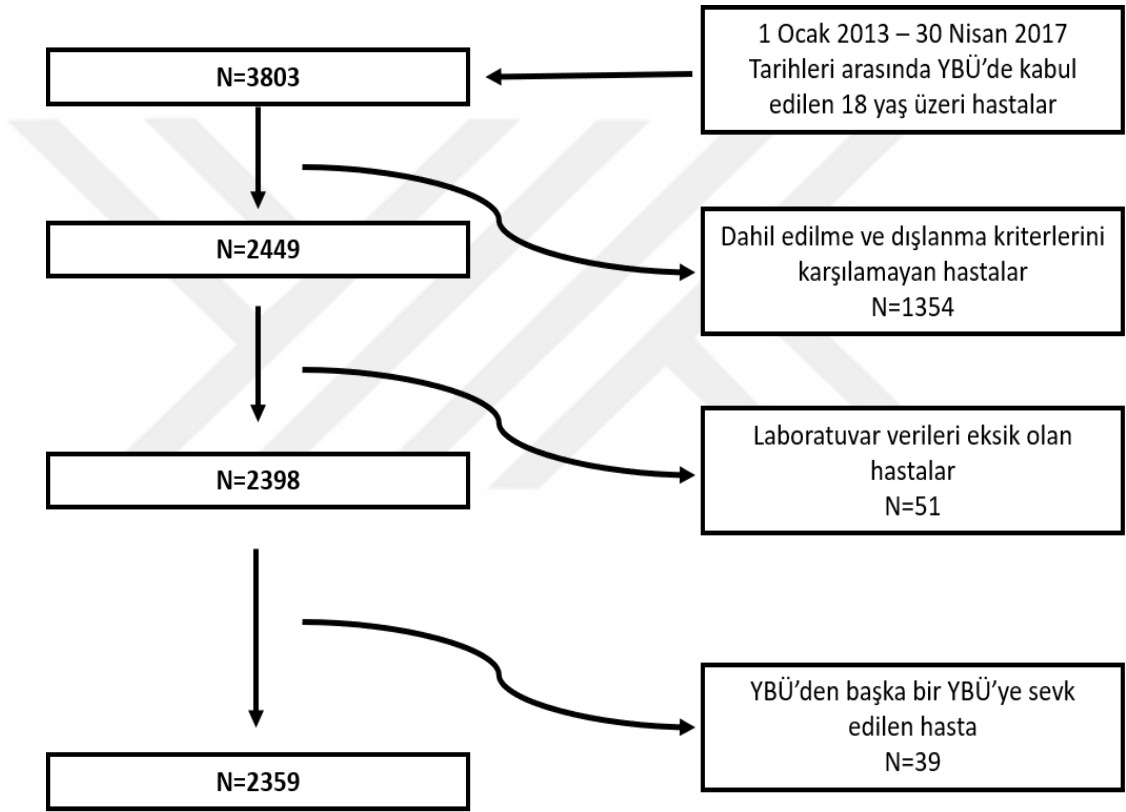
1. 18 yaşından küçük olan hastalar
2. Dahili Yoğun Bakım Ünitesinde 24 saatten daha az yatış süresi olan hastalar
3. Dahili Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatışın ilk 24 saatindeki rutin tetkiklerinde serum kreatinin düzeyleri mevcut olmayan hastalar
4. Gebe olan hastalar
5. Uluslararası Hastalık Sınıflandırması 9. Revizyon (International Classification of Diseases, 9th revision)'a göre son dönem böbrek yetmezliği olan veya glomeruler filtrasyon hızı (eGFR) $<15 \text{ mL/dk/1.73m}^2$ olan hastalar
6. Hemodializ veya Peritoneal Dializ programında olan hastalar

ARAŞTIRMANIN TİPİ

Araştırma kesitsel, retrospektif, tanımlayıcı tipte epidemiyolojik bir çalışmadır.

ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Laboratuvar parametreleri hastanemizin KARMED® veritabanından alındı.



Şekil 10. Çalışmaya hastaların dahil edilmesi

Hastaların demografik özellikler içerisinde yaş, cinsiyet verileri analizlere dahil edildi. YBÜ’ne kabul edilme nedeni olan primer tanılar ve varsa diğer tanılar kaydedildi. Hastaların YBÜ yatış süresi ve YBÜ çıkış durumu (yatan hasta kliniklerine nakil, taburcu veya ölüm) değerlendirildi. Laboratuvar değerleri içerisinde albümin ve kreatinin değerleri kullanıldı.

Hastalar serum kreatinin seviyelerine göre 7 gruba ayrıldı (73):

1. Grup 1; Kreatinin ≤ 0.4 mg/dL
2. Grup 2; $0.4 < \text{Kreatinin} \leq 0.6$ mg/dL
3. Grup 3; $0.6 < \text{Kreatinin} \leq 0.8$ mg/dL
4. Grup 4; $0.8 < \text{Kreatinin} \leq 1.0$ mg/dL
5. Grup 5; $1.0 < \text{Kreatinin} \leq 1.2$ mg/dL
6. Grup 6; $1.2 < \text{Kreatinin} \leq 1.4$ mg/dL
7. Grup 7; Kreatinin >1.4 mg/dL

Hastaların demografik verileri, hospitalizasyon süresi, mortalite oranları, albumin seviyeleri oluşturulan kreatinin grupları arasında karşılaştırıldı.

Hastalar albumin seviyelerine göre 3 gruba ayrıldı (74):

1. Hipoalbuminemi < 3.5 g/dL
2. $3.5 \leq \text{Normoalbuminemi} \leq 5$ g/dL
3. Hiperalbuminemi > 5 g/dL

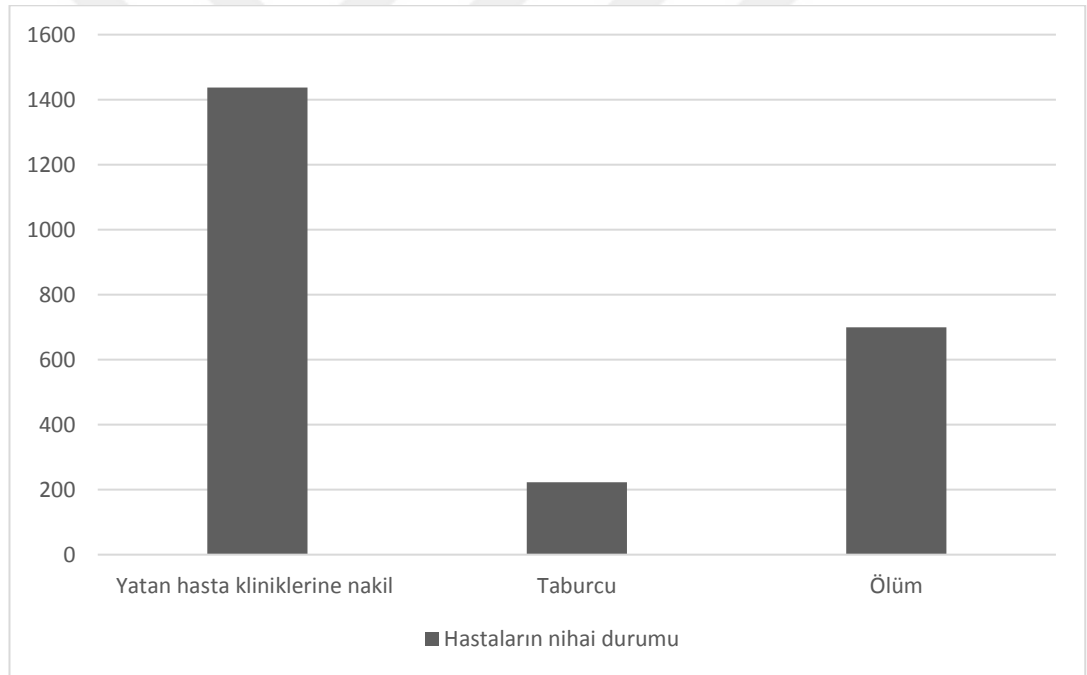
VERİLERİN ANALİZİ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 (IBM® Inc, Chicago, ABD) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, ortanca şeklinde özetlenmiştir. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov–Smirnov, Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelenmiştir. Hastaların yaşı, albümin, kreatinin seviyeleri, hospitalizasyon sürelerinin normal dağılım göstermediği görüldü. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler iki grup arasında Mann Whitney U testi, üç ve daha fazla grup Kruskal Wallis Testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Ordinal verilerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi kullanılmıştır. Sağ kalım analizlerinde Cox regresyon analizi tercih edildi. Regresyon modeline erkek cinsiyet, yaş, albümin seviyeleri, kreatinin seviyeleri dahil edildi. Kreatinin gruplarından 0.8-1.0 mg/dl değerleri referans olarak kabul edildi. Oluşturulan regresyon model uyumunun anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.001$). Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı 66.7 ± 19.5 yıldır (median 73 yıl, 18-99 yaş aralığında). Çalışmaya dahil edilen hastaların %50.8'i erkek (n=1199), %49.2'si (n=1160) kadındır. Hastaların YBÜ ortalama kalış süresi 8.0 ± 10.2 gündür (median 5 gün, 1-139 gün aralığında). Hastaların çoğu (%69, n= 1628) YBÜ'de 1 hafta veya daha az kalırken, %31'i (n= 731) daha uzun süre kalmıştı.

Hastaların %29.6'sı (n=699) kaybedilmişti. Bununla birlikte sağ kalan hastaların son durumu %60.9'unda (n=1437) yatan hasta kliniklerine nakil, %9.5'inde (n=223) servise çıktıktan sonra aynı gün taburcu şeklindeydi.



Şekil 11. Hastaların nihai durumu

Hastaların YBÜ'ye kabul edilme nedenleri içerisinde en sık kardiyovasküler sistem (%30.5, n=720), pulmoner sistem (%18.7, n=441), nörolojik sistem (%17.8, n=419) ve gastrointestinal sistem (%14.5, n=343) hastalıkları yer almaktaydı.

Tablo 12. Hastaların YBÜ kabulü sırasındaki primer tanıları

Tanı	N (%)
Kardiyovasküler sistem	720 (30.5)
Pulmoner sistem	441 (18.7)
Nörolojik	419 (17.8)
Gastrointestinal sistem	343 (14.5)
Muskuloskeletal	85 (3.6)
Toksikasyon	61 (2.6)
Nefrolojik	53 (2.2)
Psikiyatrik	40 (1.7)
Kulak hastalıkları	32 (1.4)
Onkolojik	29 (1.2)
Kan hastalıkları	21 (0.9)
Genitoüriner sistem	22 (0.9)
Endokrinolojik	19 (0.8)
Travma	12 (0.5)
Metabolik	11 (0.5)
Dermatolojik	9 (0.4)
Allerji	2 (0.1)
Diğer	40 (1.7)

Hastaların %14.2'si (n=335) YBÜ'ye kabul edilmesi sırasında sekonder tanıya sahipti. Hastaların YBÜ'ye kabul edilme nedenleri içerisinde en sık sekonder nedenler arasında kardiyovasküler sistem (%57.4, n=194), nörolojik sistem (%13.3, n=45), pulmoner sistem (%12.4, n=42) ve gastrointestinal sistem (%4.1, n=14) hastalıkları yer almaktaydı.

Tablo 13. Hastaların YBÜ kabulü sırasındaki sekonder tanıları

Tanı	N (%)
Kardiyovasküler sistem	194 (57.4)
Nörolojik	45 (13.3)
Pulmoner sistem	42 (12.4)
Gastrointestinal sistem	14 (4.1)
Psikiyatrik	11 (3.2)
Nefrolojik	8 (2.4)
Onkolojik	5 (1.5)
Muskuloskeletal	3 (0.9)
Kulak hastalıkları	3 (0.9)
Genitoüriner sistem	3 (0.9)
Travma	3 (0.9)
Kan hastalıkları	2 (0.6)
Metabolik	2 (0.6)

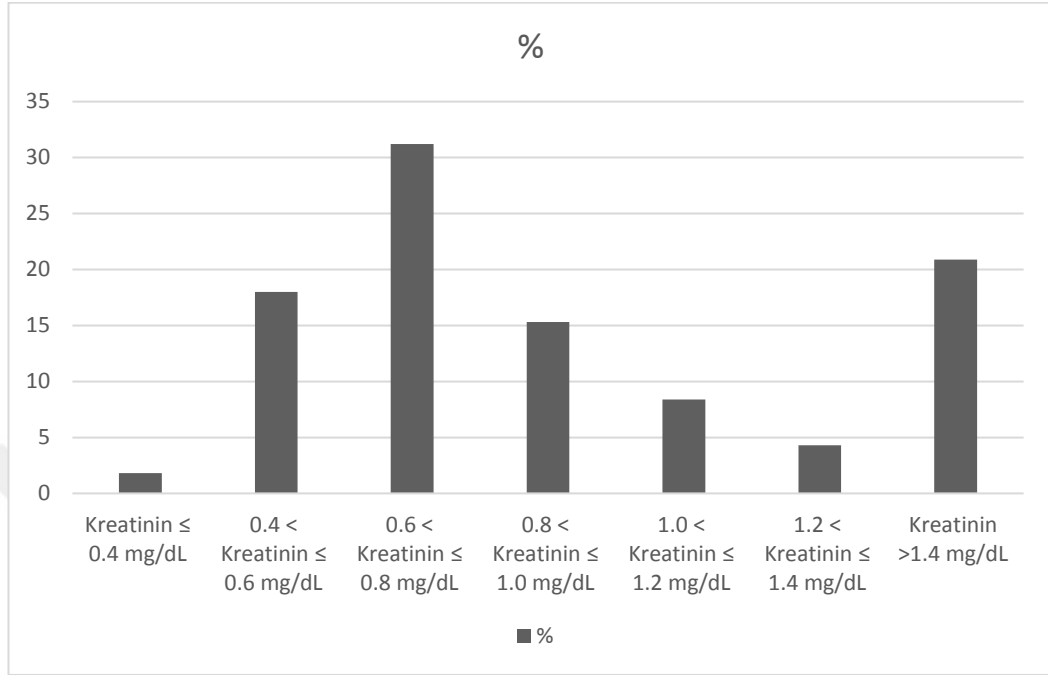
Hastaların ortalama albümin seviyesi 2.7 ± 0.5 g/dL, ortalama kreatinin seviyesi 1.3 ± 1.3 mg/dL'di. Erkeklerin kreatinin seviyesi kadınlardan daha yüksekti (1.4 ± 1.4 & 1.2 ± 1.2 , $p=0.003$). Ancak albümin seviyeleri açısından cinsiyetler arasında farklılık izlenmedi (2.7 ± 0.5 & 2.7 ± 0.5 , $p=0.0322$).

Tablo 14. Hastaların albümin ve kreatinin değerleri

	Ort \pm SS	Median	Min-max
Albumin (g/dL)	2.7 ± 0.5	2.7	0.4-5.1
Kreatinin (mg/dL)	1.3 ± 1.3	0.8	0.1-9.9

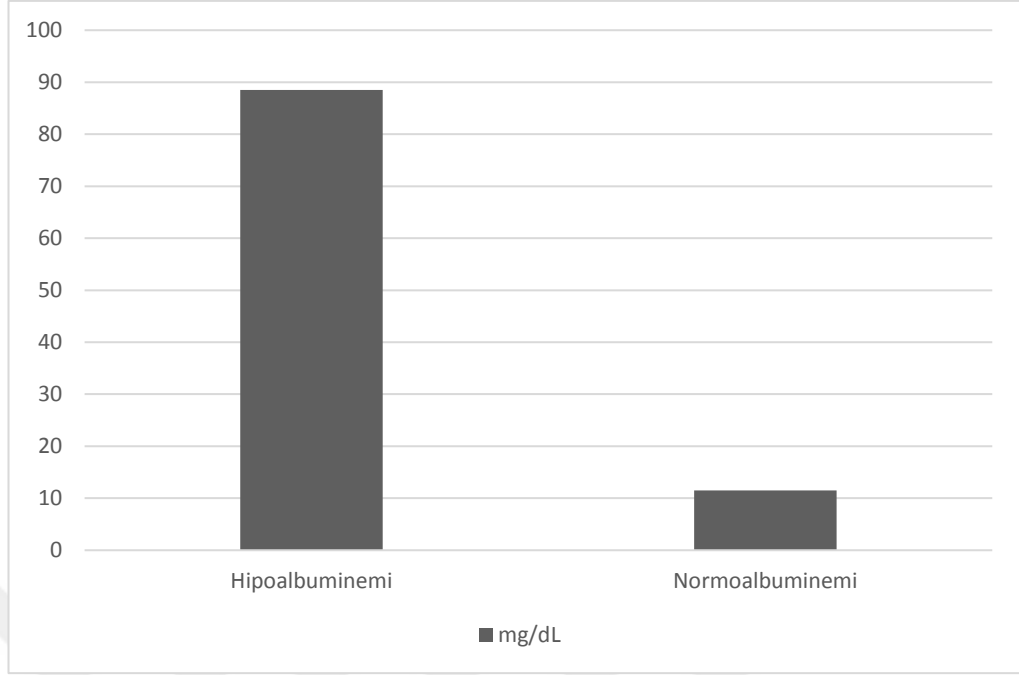
Hastaların %1.8'inde (n=42) Kreatinin ≤ 0.4 mg/dL, %18'inde (n=424) $0.4 < \text{Kreatinin} \leq 0.6$ mg/dL, %31.2'sinde (n=737) $0.6 < \text{Kreatinin} \leq 0.8$ mg/dL, %15.3'ünde (n=362) $0.8 < \text{Kreatinin} \leq 1.0$ mg/dL, %8.4'ünde (n=198) $1.0 < \text{Kreatinin}$

Kreatinin ≤ 1.2 mg/dL, %4.3'ünde (n=101) $1.2 < \text{Kreatinin} \leq 1.4$ mg/dL, %20.9'unda (n=495) Kreatinin >1.4 mg/dL idi.



Şekil 12. Hastaların kreatinin kategorilerine göre dağılımı

Hastaların %88.5'inde (n=2088) hipoalbuminemi, %11.5'inde (n=271) normoalbuminemi varken, hiperalbuminemisi olan hasta yoktu.



Şekil 13. Albumin gruplarına göre hastaların dağılımı

Hipoalbuminemisi olan hastaların %32.3'ünde (n=669) mortalite izlenirken, normoalbuminemisi olan hastaların sadece %9.6'ında (n=26) mortalite izlenmişti. Hipoalbuminemi grubunda mortalite daha yüksekti ($p<0.001$).

Kreatinin grupları arasında yaş açısından farklılık olduğu görüldü ($p<0.001$). Grup 1 ve 2'nin yaş ortalaması grup 4, grup 5, grup 6 ve grup 7'den daha düşüktü ($p<0.05$). Grup 3'ün yaş ortalaması grup 4, grup 5, grup 6 ve grup 7'den daha küçüktü ($p<0.05$). Grup 4'ün yaş ortalaması grup 1, grup 2 ve grup 3'ten büyüktü ($p<0.05$). Grup 5'in yaş ortalaması grup 1, grup 2 ve grup 3'ten büyüktü ($p<0.05$). Grup 6'nın yaş ortalaması grup 1, grup 2 ve grup 3'ten büyüktü ($p<0.05$). Grup 7'nin yaş ortalaması grup 1, grup 2 ve grup 3'ten büyüktü ($p<0.05$).

Kreatinin grupları içerisinde cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0.001$). Grup 1 ($p=0.022$) ve grup 2'de ($p<0.001$) kadın hastaların oranı erkek hastalardan daha fazlaydı. Grup 3 ($p=0.958$) ve grup 7'de ($p=0.234$) cinsiyet dağılımı benzerdi. Grup 4 ($p<0.001$), grup 5 ($p=0.047$) ve grup 6'da ($p=0.003$) erkek hastaların oranı daha fazlaydı.

Hospitalizasyon süresinin kreatinin grupları arasında farklılık gösterdiği görüldü ($p<0.001$). Grup 1’de hospitalizasyon süresi grup 3’ten fazla ($p<0.05$), grup 2’nin grup 3 ve grup 4’ten fazla ($p<0.05$), grup 3’ün grup 2 ve grup 7’den az ($p<0.05$), grup 4’ün grup 2’den azdı.

Albumin seviyesi kreatinin grupları arasında farklılık gösteriyordu. Grup 2’in albümin seviyesi grup 3’ten az, grup 7’den fazla($p<0.05$), grup 3’ün albümin seviyesi grup 6 ve 7’den fazla ($p<0.05$), grup 4’ün albümin seviyesi grup 7’den fazla ($p<0.05$), grup 5’in albümin seviyesi grup 7’den fazla ($p<0.05$), grup 6’nın albümin seviyesi grup 3’ten azdı ($p<0.05$).

Tablo 15. Kreatinin gruplarına göre hastaların yaş, yatış süresi ve cinsiyet dağılımı

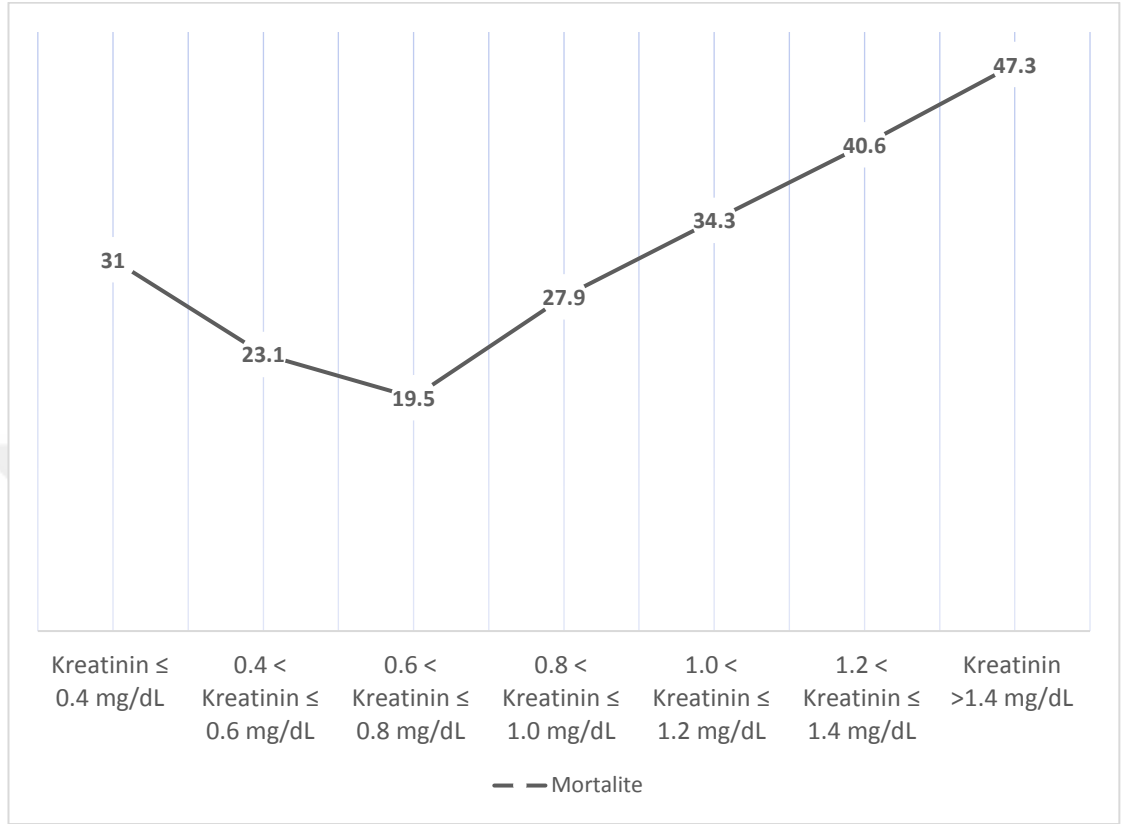
Kreatinin seviyesi	Kreatinin seviyeleri							p
	Grup 1 Kr ≤ 0.4	Grup 2 0.4-0.6	Grup 3 0.6-0.8	Grup 4 0.8-1.0	Grup 5 1.0-1.2	Grup 6 1.2-1.4	Grup 7 Kr >1.4	
Yaş^a	56 ± 24	61 ± 21	62 ± 21	69 ± 18	73 ± 15	73 ± 14	71 ± 13	<0.001
Cinsiyet^b								
Erkek	14 (33.3)	145 (34.2)	374 (50.7)	226 (62.4)	114 (57.6)	66 (65.3)	260 (52.5)	<0.001
Yatış süresi^a	18.7 ± 23.5	9.6 ± 11.3	6.4 ± 7.3	7.4 ± 8.6	7.3 ± 8.7	7.8 ± 7.1	9.1 ± 12.2	<0.001
Albumin^a	2.7 ± 0.5	2.7 ± 0.5	2.8 ± 0.5	2.8 ± 0.6	2.7 ± 0.5	2.6 ± 0.5	2.5 ± 0.5	<0.001
Mortalite^b	13 (31.0)	98 (23.1)	144 (19.5)	101 (27.9)	68 (34.3)	41 (40.6)	234 (47.3)	<0.001

^aKruskal Wallis testi

^bKi-kare testi

Kreatinin grupları arasında mortalite oranlarının değişim gösterdiği görüldü. Kreatinin düzeylerine göre mortalite grafiği “U” şeklideydi. Düşük kreatinin seviyelerinde yüksek olan mortalite, normal kreatinin değerlerinde azalma gösterip, yüksek kreatinin seviyelerinde tekrar artmaktaydı. Mortalite sıklıkları grup 7’de

%47.3, grup 6'da %40.6, grup 5'te %34.3, grup 1'de %31, grup 4'te %27.9, grup 2'de %23.1, grup 3'te %19.5'ti.



Şekil 14. Kreatinin gruplarına göre mortalite oranları

Kreatin gruplarına göre primer tanı sıklıklarının değişim gösterdiği görüldü ($p < 0.001$). Grup 1 ($p < 0.001$), grup 2 ($p = 0.008$), grup 3 ($p < 0.001$) ve grup 7'de ($p < 0.001$) primer tanılar açısından anlamlı farklılık izlenirken, grup 4, 5 ve 6'da izlenmedi. Grup 1'de en sık pulmoner hastalıklar izlenirken (%35.7), diğer gruplarda en sık kardiyovasküler sistem hastalıkları görüldü.

Tablo 16. Kreatinin gruplarına göre hasta tanılarının dağılımı

Kreatinin seviyesi	Kreatinin seviyeleri							Total hasta sayısı
	Grup 1 Kr ≤ 0.4 (n=42)	Grup 2 0.4-0.6 (n=424)	Grup 3 0.6-0.8 (n=737)	Grup 4 0.8-1.0 (n=362)	Grup 5 1.0-1.2 (n=198)	Grup 6 1.2-1.4 (n=101)	Grup 7 Kr >1.4 (n=495)	
Kardiyovasküler	8 (19.0)	108 (25.5)	201 (27.3)	97 (26.8)	71 (35.9)	36 (35.6)	199 (40.2)	720
Pulmoner	15 (35.7)	73 (17.2)	142 (19.3)	81 (22.4)	34 (17.2)	17 (16.8)	79 (16.0)	441
Nörolojik	5 (11.9)	82 (19.3)	117 (15.9)	69 (19.1)	40 (20.2)	17 (16.8)	89 (18.0)	419
Gastrointestinal	5 (11.9)	65 (15.3)	113 (15.3)	56 (15.5)	27 (13.6)	17 (16.8)	60 (12.1)	343
Muskuloskeletal	1 (2.4)	24 (5.7)	31 (4.2)	10 (2.8)	5 (2.5)	2 (2.0)	12 (2.4)	85
Toksikasyon	2 (4.8)	14 (3.3)	34 (4.6)	9 (2.5)	2 (1.0)	0	0	61
Nefrolojik	0	2 (0.5)	11 (1.5)	8 (2.2)	2 (1.0)	3 (3.0)	27 (5.5)	53
Psikiyatrik	1 (2.4)	10 (2.4)	18 (2.4)	5 (1.4)	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (0.4)	40
Kulak hastalıkları	0	7 (1.7)	11 (1.5)	4 (1.1)	3 (1.5)	1 (1.0)	6 (1.2)	32
Onkolojik	1 (2.4)	8 (1.9)	10 (1.4)	5 (1.4)	0	2 (2.0)	3 (0.6)	29
Kan hastalıkları	0	7 (1.7)	6 (0.8)	4 (1.1)	1 (0.5)	1 (1.0)	2 (0.4)	21
Genitoüriner	1 (2.4)	3 (0.7)	5 (0.7)	5 (1.4)	3 (1.5)	1 (1.0)	4 (0.8)	22
Endokrinolojik	0	5 (1.2)	6 (0.8)	2 (0.6)	1 (0.5)	0	5 (1.0)	19
Travma	0	1 (0.2)	11 (1.5)	0	0	0	0	12
Metabolik	3 (7.1)	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.5)	0	1 (0.2)	11
Dermatolojik	0	2 (0.5)	4 (0.5)	1 (0.3)	0	0	2 (0.4)	9
Allerji	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)	2
Diğer	0	12 (2.8)	15 (2.0)	5 (1.4)	2 (1.0)	3 (3.0)	3 (0.6)	40
p	<0.001	0.008	<0.001	0.811	0.130	0.920	<0.001	

^aKi-kare testi

Kreatinin gruplarına göre erkek hastaların yaşı değişim göstermekteydi ($p<0.001$). Grup 2'nin yaş ortalaması grup 5,6 ve 7'den küçük ($p<0.05$), grup 3'ün yaş ortalaması grup 5, 6 ve 7'den küçüktü ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında anlamlı

farklılık izlenmedi. Erkek hastaların yatış süresi kreatinin grupları arasında farklılık göstermekteydi ($p<0.001$). Grup 1'in yatış süresi grup 3, 4, 5 ve 6'dan fazla ($p<0.05$), grup 2'nin yatış süresi grup 3'ten fazlaydı ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Erkek hastaların albümin seviyesi kreatinin grupları arasında farklılık göstermekteydi ($p<0.001$). Grup 2'nin albümin seviyesi grup 7'den fazla ($p<0.05$), grup 3'ün albümin seviyesi grup 7'den fazla ($p<0.05$), grup 4'ün albümin seviyesi grup 7'den fazla ($p<0.05$), grup 5'in albümin seviyesi grup 7'den fazlaydı ($p<0.05$). Erkek hastalarda, kreatinin grupları arasında mortalite açısından farklılık izlendi ($p<0.001$). Grup 1'in mortalitesi %71.4, grup 7'nin %49.2, grup 6'nın %45.5, grup 5'in %32.5, grup 4'ün %25.7, grup 2'nin %23.4, grup 3'ün %20.1'di.

Tablo 17. Kreatinin gruplarına göre erkek hastaların mortalite, yaş ve yatış süreleri

Kreatinin seviyesi	Kreatinin seviyeleri							p
	Grup 1 Kr ≤ 0.4	Grup 2 0.4-0.6	Grup 3 0.6-0.8	Grup 4 0.8-1.0	Grup 5 1.0-1.2	Grup 6 1.2-1.4	Grup 7 Kr >1.4	
Yaş^a	51 ± 23	60 ± 19	62 ± 19	66 ± 19	70 ± 16	73 ± 14	71 ± 13	<0.001
Yatış süresi^a	31 ± 23	10 ± 12	6 ± 6	7 ± 9	7 ± 9	7 ± 6	8 ± 11	<0.001
Albumin^a	2.4 ± 0.4	2.6 ± 0.4	2.7 ± 0.5	2.8 ± 0.6	2.8 ± 0.5	2.7 ± 0.5	2.4 ± 0.4	<0.001
Mortalite^b	10 (71.4)	34 (23.4)	75 (20.1)	58 (25.7)	37 (32.5)	30 (45.5)	128 (49.2)	<0.001

^aKruskal Wallis testi

^bKi-kare testi

Kreatinin gruplarına göre kadın hastaların yaşı değişim göstermekteydi ($p<0.001$). Grup 1'in yaş ortalaması grup 5'ten az ($p<0.05$), grup 2'nin yaş ortalaması grup 4, 5, 6 ve 7'den az ($p<0.05$), grup 3'ün yaş ortalaması grup 4, 5, 6 ve 7'den az, grup 5'in yaş ortalaması grup 7'den fazlaydı ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Kadın hastaların yatış süresi kreatinin grupları arasında farklılık göstermekteydi ($p<0.001$). Grup 2'nin yatış süresi grup 3'ten fazla

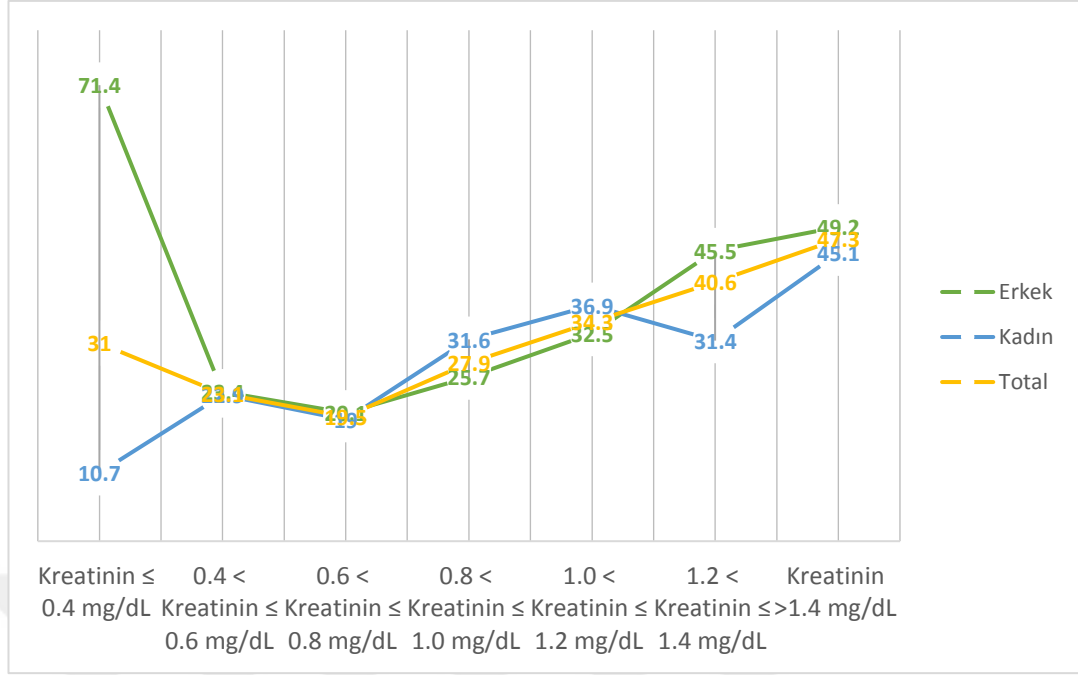
($p < 0.05$), grup 3'ün yatış süresi grup 7'den azdı ($p < 0.05$). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Kadın hastaların albümin seviyesi kreatinin grupları arasında farklılık göstermekteydi ($p < 0.001$). Grup 2'nin albümin seviyesi grup 3'ten az, grup 7'den fazla, grup 3'ün albümin seviyesi grup 4, 6 ve 7'den fazlaydı ($p < 0.05$). Kadın hastalarda, kreatinin grupları arasında mortalite açısından farklılık izlendi ($p < 0.001$). Grup 7'nin mortalitesi %45.1, grup 5'in %36.9, grup 4'ün %31.6, grup 6'nın %31.4, grup 2'nin %22.9, grup 3'ün %19.0, grup 1'in %10.7'ydi.

Tablo 18. Kreatinin gruplarına göre kadın hastaların mortalite, yaş, albumin ve yatış süreleri

Kreatinin seviyesi	Kreatinin seviyeleri							p
	Grup 1 Kr ≤ 0.4	Grup 2 0.4-0.6	Grup 3 0.6-0.8	Grup 4 0.8-1.0	Grup 5 1.0-1.2	Grup 6 1.2-1.4	Grup 7 Kr >1.4	
Yaş^a	58 ± 25	62 ± 22	62 ± 23	74 ± 15	77 ± 12	73 ± 16	72 ± 13	<0.001
Yatış süresi^a	12 ± 21	8 ± 10	6 ± 8	7 ± 6	7 ± 7	8 ± 8	9 ± 13	<0.001
Albumin^a	2.9 ± 0.5	2.7 ± 0.5	2.9 ± 0.5	2.7 ± 0.5	2.7 ± 0.6	2.5 ± 0.4	2.6 ± 0.5	<0.001
Mortalite^b	3 (10.7)	64 (22.9)	69 (19.0)	43 (31.6)	31 (36.9)	11 (31.4)	106 (45.1)	<0.001

^aKruskal Wallis testi

^bKi-kare testi



Şekil 15. Cinsiyetlere göre mortalite oranları

Sağ kalım üzerinde etkili olan faktörler arasından, hypoalbuminemi, yaş, cinsiyet ve kreatinin seviyeleri dahil edildiğinde oluşturulan modelin anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.001$, $X^2 = 85.7$). Oluşturulan regresyon modelinde hypoalbuminemi ve cinsiyetin sağ kalım üzerinde belirleyici olmadığı görüldü. En düşük mortalite oranı grup 3'te izlendiği için regresyon modelinde referans olarak kabul edildi. Buna göre grup 1, grup 2 ve grup 7'nin sağkalımı azalttığı, grup 4'ün sağ kalım üzerinde etkisi olmadığı, grup 5 ve 6'nın sağ kalımı artırdığı görüldü.

Tablo 19. Mortalite üzerinde etkili faktörlerin analizi

Değişken	B	p	HR	%95 GA	
Hipoalbuminemi	-0.283	0.163	0.754	0.507-1.121	
Yaş	0.009	0.002	1.009	1.003-1.015	
Erkek cinsiyet	-0.055	0.480	0.946	0.812-1.103	
Kreatinin					
Grup 1	≤ 0.4 mg/dL	-0.328	0.014	0.721	0.555-0.936
Grup 2	0.4-0.6 mg/dL	-0.676	0.023	0.509	0.285-0.909
Grup 4	0.8-1.0 mg/dL	0.146	0.266	1.157	0.895-1.496

Grup 5	1.0-1.2 mg/dL	0.343	0.021	1.409	1.053-1.886
Grup 6	1.2-1.4 mg/dL	0.442	0.013	1.556	1.097-2.205
Grup 7	>1.4 mg/dl	-0.451	<0.001	0.305	0.275-0.643

* Cox Regresyon analizi

** B; beta, HR; hazard ratio, GA; güven aralığı

Sadece erkek hastalar analiz edildiğinde, grup 1 ve grup 7'nin sağ kalımı azalttığı, grup 6'nın sağ kalımı arttırdığı görüldü. Grup 2, 4 ve 5'in sağ kalım üzerine etkisi olmadığı görüldü.

Tablo 20. Erkek hastalarda, mortalite üzerinde etkili faktörlerin analizi

Değişken	B	p	HR	%95 GA	
Hipoalbuminemi	0.108	0.690	1.114	0.656-1.892	
Yaş	0.011	0.004	1.011	1.003-1.019	
Kreatinin					
Grup 1	≤ 0.4 mg/dL	-0.487	0.021	0.614	0.406-0.929
Grup 2	0.4-0.6 mg/dL	-0.513	0.145	0.598	0.300-1.195
Grup 4	0.8-1.0 mg/dL	-0.007	0.967	0.993	0.700-1.407
Grup 5	1.0-1.2 mg/dL	0.214	0.292	1.239	0.831-1.845
Grup 6	1.2-1.4 mg/dL	0.528	0.015	1.695	1.107-2.597
Grup 7	>1.4 mg/dl	-0.474	0.001	0.607	0.357-0.870

* Cox Regresyon analizi

** B; beta, HR; hazard ratio, GA; güven aralığı

Sadece kadın hastalar analiz edildiğinde, grup 2 ve grup 7'nin sağ kalımı azalttığı, grup 5'in sağ kalımı arttırdığı görüldü. Grup 1, 4 ve 6'nın sağ kalım üzerine etkisi olmadığı görüldü.

Tablo 21. Kadın hastalarda, mortalite üzerinde etkili faktörlerin analizi

Değişken		B	p	HR	%95 GA
Hipoalbuminemi		-0.592	0.057	0.553	0.301-1.017
Yaş		0.006	0.180	1.006	0.997-1.014
Kreatinin					
Grup 1	≤ 0.4 mg/dL	-0.254	0.151	0.775	0.548-1.098
Grup 2	0.4-0.6 mg/dL	-1.212	0.042	0.298	0.093-0.956
Grup 4	0.8-1.0 mg/dL	0.302	0.125	1.352	0.919-1.989
Grup 5	1.0-1.2 mg/dL	0.477	0.029	1.611	1.049-2.475
Grup 6	1.2-1.4 mg/dL	0.121	0.710	1.129	0.596-2.141
Grup 7	>1.4 mg/dl	-0.426	0.007	0.530	0.123-0.786

* Cox Regresyon analizi

** B; beta, HR; hazard ratio, GA; güven aralığı

TARTIŞMA

Serum kreatinin seviyesi yüksekliği sıklıkla akut veya kronik böbrek hastalığı ile ilişkilendirilmektedir. Glomeruler filtrasyon hızının göstergesi olan serum kreatinin seviyelerinin artmasının mortalitede etkili olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Kreatinin yüksekliğinin YBÜ hastalarında mortaliteyi arttırdığı hakkında çok sayıda kanıta dayalı veri bulunmaktadır (8, 9, 75-77). Bununla birlikte kreatinin seviyelerinin düşük olmasının hastaların kliniğindeki etkisi hakkında sınırlı sayıda veri bulunmaktadır.

Kreatin ve kreatin fosfatın non-enzimatik yollarla oluşturduğu kreatininin %95'i kaslarda bulunmaktadır (6). Kreatinin üretimi kas kitlesi az olanlarda daha düşük seyretmektedir. Serum kreatinin seviyelerinin kas kitlesi ile korelasyon göstermesi, kreatinin aynı zamanda iskelet kası ölçümleri için aday haline getirmiştir (12). Serum kreatinin seviyelerinin düşük olması bazı klinik durumlarda protein enerji eksikliğini göstermektedir (10). Bu nedenle serum kreatinin seviyelerinin düşük olmasının YBÜ'de takip edilen hastalarda mortaliteyle ilişkili olabileceği düşünülebilir. Düşük serum kreatinin seviyelerinin YBÜ mortalitesi üzerindeki

etkisini değerlendiren çalışmalar olmasına rağmen, bu konu hakkındaki veriler sınırlıdır (14, 40).

Çalıřmamızda dūřuk serum kreatinin seviyelerinin YBÜ’de hospitalize edilen hastaların mortalitesi üzerindeki etkisinin deęerlendirilmesi amaçlandı.

İlk dikkat çeken bulgumuz kreatinin seviyelerine göre hastalar ayrıldıęında mortalitenin “U” řeklinde bir eęri izmesiydi. Dūřuk kreatinin seviyelerinde %31 olan YBÜ mortalitesi, kreatinin seviyeleri normal olduęunda en dūřuk seviyeye geriledi, sonrasında kreatinin seviyeleri artıř gösterdikçe mortalitenin lineer bir řekilde artıř gösterdięi görüldü. Ek olarak kadın hastalarda kreatinin seviyeleri dūřukken, %10 seviyelerinde olan mortalitenin, erkek hastalarda %70’lere yükseldięi görüldü. Dūřuk kreatinin düzeylerinin mortaliteyi arttırdıęı dięer çalıřmalar tarafından da gösterilmiřtir.

Thongprayoon ve ark’ı (73) tarafından 2017 yılında yapılan çalışmada 2011-2013 yılları arasında nc basamak bir hastanede hospitalize edilen yetişkin hastalar değerlendirilmiştir. Hastalar kreatinin seviyeleri çalışmamızda aynı şekilde yedi gruba ayrılmıştır. Kreatinin seviyelerinin hastane içi mortalite üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 73.994 hastanın hastane içi mortalitesi %1.3 bildirilmiştir. Çalışmamıza benzer şekilde hastane içi mortalite kreatinin seviyelerine göre “U” şekilli bir grafik çizmiştir. Dūřuk kreatinin seviyesinde (<0.4 mg/dl) mortalite %20.1, normal kreatinin seviyesinde (0.6-0.8 mg/dl) %7.8, yüksek kreatinin seviyelerinde (>1.4 mg/dl) mortalite tekrar artarak %28’e ulaşmıştır. Cinsiyetlere göre ayrıldığında, erkek hastalarda en dūřuk mortalite 0.9-1.0 mg/dl değerlerinde izlenmiş, kreatinin değeri 0.4 mg/dl altında olan hastalarda ve 1.4mg/dl üzerinde olan hastalarda mortalitenin artış gösterdiği görülmüştür. Kadınlarda ise en dūřuk mortalite 0.5-0.8 mg/dl arasında izlenmiş, benzer şekilde kreatinin değeri 0.4 mg/dl altında olan ve 1.4mg/dl üzerinde olan hastalarda mortalitenin yükseldiği görülmüştür. 0.9-1.0 mg/dl referans olarak kabul edildiğinde kreatinin değerinin 0.4 mg/dl altında olması erkeklerde mortaliteyi 4.12 ila 4.27 kat, kadınlarda 2.46-2.77 kat arttırdığı görülmüştür. Benzer şekilde erkek hastalarda bir yıllık mortalite en dūřuk kreatinin grubunda %30.4, kadınlarda ise %20.1 ifade edilmiştir. Bulgularımız bu sonuçlara yakın benzerlik göstermekteydi. Ancak bu çalışmada YBÜ hastalarına

değil, diğerkliniklerdeki yatan hastalar değerdendirildiği için mortalite oranları daha düşük izlenmiştir. Cinsiyetler arasındaki farklılıkta erkeklerin kas kitlesinin kadınlardan fazla olması etkili olabilir (40).

Cartin-Ceba ve ark'ı (14) tarafından 2007 yılında yapılan çalışmada YBÜ'de takip edilen 11.291 hastada kreatinin seviyeleri ile mortalite ilişkisi değerdendirilmiştir. Çalışmada, bulgularımıza benzer şekilde mortalitenin "U" şeklinde dağılım gösterdiği izlenmiştir. Aynı dağılım paterni yoğun bakımda kalış süresi için de izlenmiştir. Kreatinin seviyesi 0.6 ve altında olmasının mortaliteyi 2.59 kat arttırdığı görülmüştür. Düşük kreatinin seviyelerinin mortalite üzerindeki etkisinin vücut kitle indeksinden bağımsız olduğu görülmüştür. Mortalite oranları düşük kreatinin seviyesinde %20 seviyesinde seyrederken, normal kreatinin seviyelerinde %5'e kadar azalıp, kreatinin seviyeleri 1.4'ün üzerinde tekrar yükselmeye başlamış ve %20 seviyesine çıkmıştır. Bu çalışmada çalışmamızdan farklı olarak sadece dahili YBÜ hastaları değil tüm YBÜ hastaları dahil edilmiştir.

Udy ve ark'ı (78) tarafından 2016 yılında Avusturalya ve Yeni Zelanda'da yapılan çalışmada 172 YBÜ ve toplamda 1.045.718 hasta değerdendirilmiştir. Çalışmada başvuru kreatinin seviyesi yerine ilk 24 saatlik YBÜ yatışında ölçülen pik kreatinin konsantrasyonu değerdendirilmiştir. Serum kreatinin seviyesi 0.79-0.89 mg/dl arasında olan hastalar referans olarak kabul edildiğinde kreatinin seviyesi 0.68 mg/dl altında olan hastalarda YBÜ mortalitesinin 1.02 kat artış gösterdiği, kreatinin seviyesi 0.34 mg/dl altında olanlarda ise mortalitenin 4.11 kat artış gösterdiği ifade edilmiştir. Benzer şekilde kreatinin seviyelerine göre mortalite oranları "U" şekilli bir grafik çizmiştir.

Serum kreatinin seviyesinin üretim azalması (kas kitlesinin azalması, yaşlanma, kadın cinsiyet), gebelik, kronik karaciğerk hastalığı, artmış renal klirens ve gebelik gibi durumlarda izlenen klirens artışında azaldığı bilinmektedir. Bu nedenler içerisinde kas kitlesinin azalması kritik hastalarda prognostik önemi nedeniyle ön plana çıkmaktadır (79). Weijs ve ark'ı (80) retrospektif çalışmalarında L3 vertebra seviyesindeki iskelet kası alanının mekanik ventilasyon altındaki hastalarda sağ kalımla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte vücut kitle indeksinin mortalite üzerinde belirleyici olmadığı görülmüştür. Özellikle malnütre hastalarda

kas kitlesinin az olması nedeniyle serum kreatinin seviyelerinin azaldığı bilinmektedir (40). Kaslar protein, mineral ve diğer aracı metabolitler için büyük bir dinamik rezervuar görevi üstlenmektedir, bu depo inflamatuvar yanıtla ilişkili diğer dokuların ihtiyacını karşılamak için kullanılabilir. İskelet kaslarının kaybı ve protein rezervuarının tükenmesi doku iyileşmesinin ve immün yanıtların bozulmasına neden olmaktadır (81). Glukoz metabolizmasının %75'inden fazlası iskelet kasları tarafından gerçekleştirildiği için kasların atrofisi glukoz toleransını ve insülin sinyalini etkilemektedir (82). Nutrisyonel durumu kötü olan, kas kitlesi düşük olan hastalarda hastanede kalış süresinin arttığı, sağ kalım oranlarının azaldığı bildirilmiştir (83). Benzer şekilde yaşlılarda sarkopeni, yaşla ilişkili iskelet kas kitlesi ve fonksiyonlarında yaşla ilişkili kaybın morbidite ve mortaliteyle ilişkili olduğu ifade edilmiştir (84). YBÜ hastalarında katabolik durumun ön plandan olması nedeniyle malnutrisyon ve kas kitlesi kaybı yaygındır. Kritik hastalıkla ilişkili hiperkatabolik durum sadece yeterli nutrisyonel destek ile düzeltilememektedir (85). SIRS veya sepsis durumunda inflamatuvar sitokinler kas kitlesi regülasyonunu etkilemektedir. TNF-alfa, IL-1 ve IL-6 ve endotoksin infüzyonlarının neden olduğu kas kaybı sonucunda protein katabolizmasının artması, protein sentezinin inhibisyonu, kas hücresi farklılaşmasının inhibe olması ve aminoasit uptake'inin azalması ile sonuçlanmaktadır (86).

Kreatinin seviyelerinin yanı sıra mortalitede albümin seviyelerinin de etkili olduğu görüldü. Çalışmamızda hipalbuminemi olan hastalarda %32.3 olan mortalite oranı normoalbuminemi olanlarda sadece %9.6'ydı. Albumin seviyeleri ile mortalite ilişkisini doğrulayan çok sayıda çalışma bulunmaktadır (87, 88). Kreatinin yanında albüminin de nutrisyonun göstergeleri arasındadır. Ancak intravasküler volüm değişiklikleri, akut enfeksiyon, inflamasyon, karaciğer fonksiyonları ve protein kaybı nedenleri gibi çok sayıda neden albümin seviyelerini değiştirmektedir (89).

Çalışmamızda YBÜ mortalitesi %29.7 bulunmuştur. Ancak çalışmamıza YBÜ'de 24 saatten fazla kalan hastalar dahil edilmiştir. Bu nedenle mortalite oranlarının normalden daha yüksek olduğu söylenebilir. Diğer taraftan YBÜ'de hospitalize edilen hastaların yaşlı olması, komorbid hastalıklarının olması dahili YBÜ mortalite oranlarını arttırmaktadır. Ünal ve ark'ı (90) tarafından 2015 yılında

ülkemizde yapılan çalışmada dahili YBÜ mortalitesi %52.3 bildirilmiştir. Uysal ve ark'ı (91) tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada ise YBÜ mortalitesi %43 bildirilmiştir. Capuzzo ve ark'ı (92) tarafından Avrupa'da yapılan çok merkezli çalışmada ise mortalite %19.1 bildirilmiştir. YBÜ mortalitesinin çalışmalar arasında farklılık göstermesinde ülkelerin gelişmişlik düzeyi, hastanelerin gelişmişlik düzeyi, ara bakım ünitelerinin bulunması, YBÜ hasta kabul kriterlerinin farklı olması, mortalite oranlarının farklı zaman dilimlerinde bildirilmesi sebep olabilir.

Düşük kreatinin seviyelerinin mortaliteyi arttırdığı özellikle kronik renal replasman tedavisi (hemodiyaliz, periton diyalizi) alan hastalarda değerlendirilmiştir (93-95). Hemodiyaliz tedavisi altındaki son dönem böbrek yetmezliği hastalarında, diyaliz öncesi serum kreatinin seviyeleri kas kitlesi ve diyetle alınan protein miktarıyla orantılıdır. Bu nedenle mortalite artışı kas kitlesinin düşük olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda ise mortalite artışı ile düşük serum kreatinin seviyeleri arasındaki ilişkinin kronik böbrek hastalığının dışında da devam ettiği izlenmiştir.

Walther ve ark (96), Kalantar-Zadeh ve ark'ı (97) hemodiyaliz hastalarında yüksek kreatinin seviyelerinde sağ kalımı daha uzun bulurken, düşük kreatinin seviyelerinde daha düşük göstermiştir. Yaklaşık 1 milyon hastanın değerlendirildiği çalışmada, Tonelli ve ark'ı (98) kreatinin, GFH ve proteinüri ölçümü olan hastalarda, $GFH \geq 105 \text{ml/dk/1.73m}^2$ olup serum kreatinin seviyeleri düşük olan hastalarda mortalite oranlarının arttığını ifade etmişlerdir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Birincisi çalışmamız retrospektif çalışma dizaynında olup, bu dizaynın içerdiği tüm kısıtlılıkları içermekteydi. İkincisi, YBÜ hastaları yatış tanılarının oldukça çeşitlilik göstermesi, ICD tanı kodlarının her zaman uygun belirtilmemesi nedeniyle hastaların YBÜ kabul tanıları açısından heterojen olduğu söylenebilir. Ek olarak hastalara uygulanan tedaviler farklılık göstermekteydi. YBÜ'de sıvı resusitasyonu sık yapılan tedaviler arasındadır. Ancak sıvı resusitasyonu kreatinin seviyelerini değiştirebilmektedir. Bu nedenle çalışmaların bazılarında ilk 24 saat içerisindeki pik kreatinin seviyesi değerlendirilmiştir. Çalışmamızda ise yine bu nedenle hastaların YBÜ'ye kabulü sırasındaki kreatinin değerleri dikkate alınmıştır. Diğer taraftan kreatinin

seviyelerinde azalma SIRS gibi kritik hastalıkların bir kısmında görülen renal fonksiyonların artması ile de ilişkilendirilebilir. YBÜ mortalitesi üzerinde etkisi olan nedenler içerisinde çok sayıda faktör yer almaktadır. Ancak çalışmamızda mortalite üzerinde etkisi olan diğer parametreler değerlendirilmemiştir. Bu faktörler içerisinde kreatinin seviyelerini etkileyecek tedavi uygulamaları ve hasta tanılarının yer aldığını düşünmekteyiz. Ancak bu nedenler çalışmamızda değerlendirilmemiştir. Bu nedenle sonuçlarımız dikkatli yorumlanmalıdır.

SONUÇ

Çalışmamızda düşük serum kreatinin seviyesi ile YBÜ'ye kabul edilen hastalarda mortalitenin yükselme eğiliminde olduğu görüldü. Düşük kreatinin seviyesinde izlenen mortalite oranlarının normal kreatinin seviyelerinde azalma gösterdiği, kreatinin seviyeleri normalin üzerine çıktığında tekrar yükselerek "U" şeklinde bir mortalite grafiğine neden olduğu görüldü. Akut veya kronik böbrek hasarı ile ilişkilendirilen kreatinin seviyesinde yükselmenin mortalite üzerindeki etkisinin iyi bilinmesine rağmen, düşük kreatinin seviyelerinin mortalite üzerindeki etkisi net olarak bilinmemektedir. Çalışmamız düşük kreatinin seviyelerinin YBÜ hastalarında mortalite üzerinde etkili olduğu hakkındaki verileri genişletmiştir.

YBÜ'de izlenen hastaların mortalitesinin azaltılmasında mortalitesi yüksek seyredecek hastaların önceden bilinmesi veya tahmin edilmesi önemlidir. Bazal serum kreatinin seviyeleri kas kitlesini göstermesi ve malnutrisyona işaret etmesi nedeniyle mortalitenin habercisidir. Bu nedenle serum kreatinin seviyeleri düşük olan hastalarda mortalitenin yüksek olacağı öngörülmelidir. Hastalarda mortalite tahmini için geliştirilen sistemlere kreatinin seviyelerinin de eklenmesi mortalite tahminini geliştirecektir.

KAYNAKLAR

1. Walter KL, Siegler M, Hall JB. How decisions are made to admit patients to medical intensive care units (MICUs): a survey of MICU directors at academic medical centers across the United States. *Critical care medicine*. 2008;36(2):414-20.
2. Quach S, Hennessy DA, Faris P, Fong A, Quan H, Doig C. A comparison between the APACHE II and Charlson Index Score for predicting hospital mortality in critically ill patients. *BMC health services research*. 2009;9(1):129.
3. Hartl WH, Wolf H, Schneider CP, Küchenhoff H, Jauch K-W. Acute and long-term survival in chronically critically ill surgical patients: a retrospective observational study. *Critical Care*. 2007;11(3):R55.
4. Groeger JS. CLinical critical care medicine. *Annals of Internal Medicine*. 2007;147(10):744.
5. Vincent J-L, Moreno R. Clinical review: scoring systems in the critically ill. *Critical care*. 2010;14(2):207.
6. Andrews R, Greenhaff P, Curtis S, Perry A, Cowley AJ. The effect of dietary creatine supplementation on skeletal muscle metabolism in congestive heart failure. *European heart journal*. 1998;19(4):617-22.
7. Hagemann P, Kahn SN. Significance of low concentrations of creatinine in serum from hospital patients. *Clinical chemistry*. 1988;34(11):2311-2.
8. Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, Almenoff P, Render ML. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Critical care medicine*. 2009;37(9):2552-8.
9. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrology, dialysis,*

transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2008;23(5):1569-74.

10. Park J, Mehrotra R, Rhee CM, Molnar MZ, Lukowsky LR, Patel SS, et al. Serum creatinine level, a surrogate of muscle mass, predicts mortality in peritoneal dialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2013;28(8):2146-55.

11. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Akhoundi A, Ahmed AH, Kashani KB. Actual versus ideal body weight for acute kidney injury diagnosis and classification in critically ill patients. *BMC nephrology*. 2014;15:176.

12. Schutte JE, Longhurst JC, Gaffney FA, Bastian BC, Blomqvist CG. Total plasma creatinine: an accurate measure of total striated muscle mass. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*. 1981;51(3):762-6.

13. Combe C, Chauveau P, Laville M, Fouque D, Azar R, Cano N, et al. Influence of nutritional factors and hemodialysis adequacy on the survival of 1,610 French patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2001;37(1 Suppl 2):S81-8.

14. Cartin-Ceba R, Afessa B, Gajic O. Low baseline serum creatinine concentration predicts mortality in critically ill patients independent of body mass index. *Critical care medicine*. 2007;35(10):2420-3.

15. Tonelli M, Klarenbach SW, Lloyd AM, James MT, Bello AK, Manns BJ, et al. Higher estimated glomerular filtration rates may be associated with increased risk of adverse outcomes, especially with concomitant proteinuria. *Kidney international*. 2011;80(12):1306-14.

16. Udy AA, Scheinkestel C, Pilcher D, Bailey M. The association between low admission peak plasma creatinine concentration and in-hospital mortality in patients admitted to intensive care in Australia and New Zealand. *Critical care medicine*. 2016;44(1):73-82.

17. Choi HM, Hyun YY, Lee KB, Kim H. High estimated glomerular filtration rate is associated with coronary artery calcification in middle-aged Korean men

without chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;30(6):996-1001.

18. Lote CJ. *Principles of Renal Physiology*. 5 ed. London: Springer; 2012, p:164-167.

19. NEWMAN D.J. PCP. Renal function and nitrogen metabolites In: Burtis C.A AER, editor. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 3 ed. Tokyo: W.B. Saunders 1999. p. 1204-70.

20. Guyton AC. Blood pressure control--special role of the kidneys and body fluids. *Science (New York, NY)*. 1991;252(5014):1813-6.

21. Guyton AC. Philadelphia: W.B. Saunders Company; In *Textbook of Medical Physiology*, Chapter; The kidneys and body fluids. 1991, p660-69.

22. Apple FS, Benson P, Abraham PA, Rosano TG, Halstenson CE. Assessment of renal function by inulin clearance: comparison with creatinine clearance as determined by enzymatic methods. *Clinical chemistry*. 1989;35(2):312-4.

23. Aono T, Matsubayashi K, Kawamoto A, Kimura S, Doi Y, Ozawa T. [Normal ranges of blood urea nitrogen and serum creatinine levels in the community-dwelling elderly subjects aged 70 years or over--correlation between age and renal function]. *Nihon Ronen Igakkai zasshi Japanese journal of geriatrics*. 1994;31(3):232-6.

24. Reiser IW, Porush JG. Evaluation of renal function. In Massry SG, Glasscock RJ, ed. *Textbook of Nephrology*, 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1793-1802.

25. Rostgaard J, Qvortrup K. Electron microscopic demonstrations of filamentous molecular sieve plugs in capillary fenestrae. *Microvascular research*. 1997;53(1):1-13.

26. Jeansson M, Haraldsson B. Morphological and functional evidence for an important role of the endothelial cell glycocalyx in the glomerular barrier. *American journal of physiology Renal physiology*. 2006;290(1):F111-6.

27. Miner JH. Renal basement membrane components. *Kidney international*. 1999;56(6):2016-24.

28. Rodewald R, Karnovsky MJ. Porous substructure of the glomerular slit diaphragm in the rat and mouse. *The Journal of cell biology*. 1974;60(2):423-33.

29. Cheng H, Harris RC. The glomerulus—a view from the outside—the podocyte. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2010;42(9):1380-7.
30. Akpolat T, Danacı M. Böbrek hastalıklarında tanı yöntemleri. İn: Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G, editörler. *Nefoloji el kitabı*. 3üncü baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 1996;22-45
31. Stickle D, Cole B, Hock K, Hruska KA, Scott MG. Correlation of plasma concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. *Clinical chemistry*. 1998;44(6):1334-8.
32. Anderson S GA, Coffman T. *Primer on Kidney Diseases*. 3 ed. San Diego: CA: Academic Press; 2001. p. 42-6.
33. Swan SK. The search continues—an ideal marker of GFR. *Clinical Chemistry*; 1997. p. 913-4.
34. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney international*. 1995;47(1):312-8.
35. Swan SK. The Search Continues—An Ideal Marker of GFR. *Clinical chemistry*. 1997;43(6):913-4.
36. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MA, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney international*. 2015;87(1):62-73.
37. Assy N, Mejrisky Y, Gorenberg M, Hussein O, Schlesinger S. The changes in renal function after a single dose of intravenous furosemide in patients with compensated liver cirrhosis. *BMC gastroenterology*. 2006;6(1):39.
38. Lieu C, Anderson R. Serum creatinine: Why lower may not be better. *Critical care medicine*. 2007;35(10):2458-9.
39. Sime FB, Udy AA, Roberts JA. Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for beta-lactam dose optimization. *Current opinion in pharmacology*. 2015;24:1-6.
40. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Kashani K. Serum creatinine level, a surrogate of muscle mass, predicts mortality in critically ill patients. *Journal of thoracic disease*. 2016;8(5):E305.

41. 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. *Critical care*. 2007;11(2):R31.
42. Lewington A, Kanagasundaram S. Renal association clinical practice guidelines on acute kidney injury. *Nephron Clinical Practice*. 2011;118(Suppl. 1):c349-c90.
43. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney international supplements*. 2012;2(1):1-138.
44. Waikar SS, Bonventre JV. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(3):672-9.
45. Macedo E, Bouchard J, Mehta RL. Renal recovery following acute kidney injury. *Current opinion in critical care*. 2008;14(6):660-5.
46. Ponte B, Felipe C, Muriel A, Tenorio MT, Liaño F. Long-term functional evolution after an acute kidney injury: a 10-year study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008;23(12):3859-66.
47. Coca SG, Peixoto AJ, Garg AX, Krumholz HM, Parikh CR. The prognostic importance of a small acute decrement in kidney function in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2007;50(5):712-20.
48. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care*. 2004;8(4):R204.
49. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clinical Kidney Journal*. 2013;6(1):8-14.
50. Kheterpal S, Tremper KK, Heung M, Rosenberg AL, Englesbe M, Shanks AM, et al. Development and Validation of an Acute Kidney Injury Risk Index for Patients Undergoing General SurgeryResults from a National Data Set. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2009;110(3):505-15.

51. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, Arabi Y, Dodek P, Wood G, et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive care medicine*. 2009;35(5):871-81.
52. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent Association between Acute Renal Failure and Mortality following Cardiac Surgery. *The American journal of medicine*. 1998;104(4):343-8.
53. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *Jama*. 2005;294(7):813-8.
54. Levey A, Atkins R, Coresh J, Cohen E, Collins A, Eckardt K-U, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives—a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney international*. 2007;72(3):247-59.
55. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international*. 2005;67(6):2089-100.
56. Krol GD. Chronic kidney disease staging and progression. In: Kalantar-Zadeh K, editor. *Chronic kidney disease (CKD): Clinical practice recommendations for primary care physicians and healthcare providers — A collaborative approach*. 6 ed 2011. p. 4.
57. Imai E, Yasuda Y, Matsuo S. A decade after the KDOQI CKD guidelines: a perspective from Japan. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2012;60(5):729-30.
58. MacGregor MS, Taal MW. Renal Association Clinical Practice Guideline on detection, monitoring and management of patients with CKD. *Nephron Clinical Practice*. 2011;118(Suppl. 1):c71-c100.
59. TÜRKİYE BÖBREK HASTALIKLARI ÖNLEME VE KONTROL PROGRAMI. Ankara: Anıl Reklam Matbaa Ltd. Şti; 2014-2017.

60. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Critical care medicine*. 1981;9(8):591-7.
61. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine*. 1985;13(10):818-29.
62. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, et al. The APACHE III prognostic system: risk prediction of hospital mortality for critically III hospitalized adults. *Chest*. 1991;100(6):1619-36.
63. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Critical care medicine*. 2006;34(5):1297-310.
64. Le JG, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D, et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Critical care medicine*. 1984;12(11):975-7.
65. Le Gall J-R, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama*. 1993;270(24):2957-63.
66. Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med*. 2005;31(10):1345-55.
67. Lemeshow S, Teres D, Pastides H, Avrunin JS, Steingrub JS. A method for predicting survival and mortality of ICU patients using objectively derived weights. *Critical care medicine*. 1985;13(7):519-25.
68. Lemeshow S, Teres D, Klar J, Avrunin JS, Gehlbach SH, Rapoport J. Mortality Probability Models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients. *Jama*. 1993;270(20):2478-86.
69. Bhagwanjee S, Paruk F, Moodley J, Muckart DJ. Intensive care unit morbidity and mortality from eclampsia: an evaluation of the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score and the Glasgow Coma Scale score. *Critical care medicine*. 2000;28(1):120-4.

70. Iyer VN, Mandrekar JN, Danielson RD, Zubkov AY, Elmer JL, Wijidicks EF, editors. Validity of the FOUR score coma scale in the medical intensive care unit. Mayo Clinic proceedings; 2009: Elsevier.
71. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Critical care medicine*. 1995;23(10):1638-52.
72. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Springer; 1996.
73. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Kittanamongkolchai W, Harrison AM, Kashani K. Prognostic Importance of Low Admission Serum Creatinine Concentration for Mortality in Hospitalized Patients. *Am J Med*. 2017;130(5):545-54.e1.
74. Mutlu EA, Keshavarzian A, Mutlu GM. Hyperalbuminemia and elevated transaminases associated with high-protein diet. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2006;41(6):759-60.
75. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int*. 2008;73(5):538-46.
76. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Harrison AM, Kittanamongkolchai W, Ungprasert P, Srivali N, et al. The comparison of the commonly used surrogates for baseline renal function in acute kidney injury diagnosis and staging. *BMC nephrology*. 2016;17:6.
77. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Srivali N, Ungprasert P, Kittanamongkolchai W, Kashani K. The impact of fluid balance on diagnosis, staging and prediction of mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Journal of nephrology*. 2016;29(2):221-7.
78. Udy AA, Scheinkestel C, Pilcher D, Bailey M. The Association Between Low Admission Peak Plasma Creatinine Concentration and In-Hospital Mortality in Patients Admitted to Intensive Care in Australia and New Zealand. *Critical care medicine*. 2016;44(1):73-82.
79. Baxmann AC, Ahmed MS, Marques NC, Menon VB, Pereira AB, Kirsztajn GM, et al. Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary

creatinine and serum cystatin C. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN. 2008;3(2):348-54.

80. Weijs PJ, Looijaard WG, Dekker IM, Stapel SN, Girbes AR, Oudemans-van Straaten HM, et al. Low skeletal muscle area is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients. *Critical care (London, England)*. 2014;18(2):R12.

81. Lightfoot A, McArdle A, Griffiths RD. Muscle in defense. *Critical care medicine*. 2009;37(10 Suppl):S384-90.

82. DeFronzo RA, Jacot E, Jequier E, Maeder E, Wahren J, Felber JP. The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose. Results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. *Diabetes*. 1981;30(12):1000-7.

83. Mogensen KM, Robinson MK, Casey JD, Gunasekera NS, Moromizato T, Rawn JD, et al. Nutritional Status and Mortality in the Critically Ill. *Critical care medicine*. 2015;43(12):2605-15.

84. Park SW, Goodpaster BH, Lee JS, Kuller LH, Boudreau R, de Rekeneire N, et al. Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(11):1993-7.

85. Gamrin L, Essen P, Forsberg AM, Hultman E, Wernerman J. A descriptive study of skeletal muscle metabolism in critically ill patients: free amino acids, energy-rich phosphates, protein, nucleic acids, fat, water, and electrolytes. *Critical care medicine*. 1996;24(4):575-83.

86. Miller SC, Ito H, Blau HM, Torti FM. Tumor necrosis factor inhibits human myogenesis in vitro. *Molecular and cellular biology*. 1988;8(6):2295-301.

87. Pan SW, Kao HK, Yu WK, Lien TC, Chen YW, Wang JH, et al. Synergistic impact of low serum albumin on intensive care unit admission and high blood urea nitrogen during intensive care unit stay on post-intensive care unit mortality in critically ill elderly patients requiring mechanical ventilation. *Geriatrics & gerontology international*. 2013;13(1):107-15.

88. Vincent J-L, Dubois M-J, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in Acute Illness: Is There a Rationale for Intervention?: A Meta-Analysis of Cohort Studies and Controlled Trials. *Annals of Surgery*. 2003;237(3):319-34.

89. Kuzuya M, Izawa S, Enoki H, Okada K, Iguchi A. Is serum albumin a good marker for malnutrition in the physically impaired elderly? *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland). 2007;26(1):84-90.
90. Unal AU, Kostek O, Takir M, Caklili O, Uzunlulu M, Oguz A. Prognosis of patients in a medical intensive care unit. *Northern Clinics of Istanbul*. 2015;2(3):189-95.
91. Uysal N, Gündoğdu N, Börekçi Ş, Dikensoy Ö, Bayram N, Uyar M, et al. Prognosis of Patients in a Medical Intensive Care Unit of a Tertiary Care Centre. *Yoğun Bakım Derg*. 2010;1:1-5.
92. Capuzzo M, Volta CA, Tassinati T, Moreno RP, Valentin A, Guidet B, et al. Hospital mortality of adults admitted to Intensive Care Units in hospitals with and without Intermediate Care Units: a multicentre European cohort study. *Critical Care*. 2014;18(5):551.
93. Kakiya R, Shoji T, Tsujimoto Y, Tatsumi N, Hatsuda S, Shinohara K, et al. Body fat mass and lean mass as predictors of survival in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006;70(3):549-56.
94. Gamba G, Mejía JL, Saldívar S, Peña JC, Correa-Rotter R. Death Risk in CAPD Patients. *Nephron*. 1993;65(1):23-7.
95. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1990;15(5):458-82.
96. Walther CP, Carter CW, Low CL, Williams P, Rifkin DE, Steiner RW, et al. Interdialytic creatinine change versus predialysis creatinine as indicators of nutritional status in maintenance hemodialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(2):771-6.
97. Kalantar-Zadeh K, Streja E, Kovesdy CP, Oreopoulos A, Noori N, Jing J, et al. The obesity paradox and mortality associated with surrogates of body size and muscle mass in patients receiving hemodialysis. *Mayo Clinic proceedings*. 2010;85(11):991-1001.

98. Tonelli M, Klarenbach SW, Lloyd AM, James MT, Bello AK, Manns BJ, et al. Higher estimated glomerular filtration rates may be associated with increased risk of adverse outcomes, especially with concomitant proteinuria. *Kidney Int.* 2011;80(12):1306-14.

