



T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**SİTOKİN FİLTRESİ İLE SÜREKLİ VENÖVENÖZ
HEMODİYAFİLTRASYONUN SEPSİSTE ETKİNLİĞİ**

DR. MEHTAP YILDIRIM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

SİVAS

2018



T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**SİTOKİN FİLTRESİ İLE SÜREKLİ VENÖVENÖZ
HEMODİYAFİLTRASYONUN SEPSİSTE ETKİNLİĞİ**

DR. MEHTAP YILDIRIM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

PROF. DR. İCLAL ÖZDEMİR KOL

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

SİVAS

2018

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Üye:



Üye:

Üye:

Bu tez, / / 2018 tarih ve.....sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

.../.../2018

DEKAN V.

Prof. Dr. İlhan ÇETİN



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/ 1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir.

TEŞEKKÜR

Hekimlik öğretisinin en önemli basamaklarından biri olan, asistanlık eğitimim süresince her fırsatta bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım ve tezimin her aşamasında sabrı ve anlayışı ile bana sürekli destek olan tez danışmanım Prof. Dr. İclal ÖZDEMİR KOL'a, uzmanlık eğitimime sayısız katkısı olan hocam Prof. Dr. M. Caner MİMAROĞLU' na, bölümümüzün değerli öğretim üyeleri olan Prof. Dr. Sinan GÜRSOY, Prof. Dr. Kenan KAYGUSUZ, Doç. Dr. Ahmet Cemil İSBİR ve Dr. Onur AVCI'ya, beraber yıllarca pek çok şey paylaştığım tüm saygıdeğer hekim arkadaşlarıma, tezim ile ilgili istatistik çalışmalarında bana yardımını esirgemeyen Dr. Ziyet ÇINAR'a, tezimin tüm aşamalarında desteklerini esirgemeyen Anestezi ve Reanimasyon Yoğunbakım Ünitesi sorumlu hemşiresi Zuhul GÜLSOY'a, tez yazım aşamasının her anında yanımda olan meslektaşım ve öncelikle dostum Ezgi TURAN ATA'ya, hasta numunelerinin çalışılmasında yardımcı olan başta Prof.Dr.Zahir BAKICI olmak üzere tüm mikrobiyoloji laboratuvar çalışanlarına, eğitimim süresince birlikte zevkle çalıştığım tüm anestezi teknisyeni, hemşire ve personel arkadaşlarıma, başta eşim Akif YILDIRIM olmak üzere sevgisi ile hayatımı aydınlatan sıkıntıları unutturan oğlum İbrahim Yiğit YILDIRIM'a, maddi manevi desteğini esirgemeyen ablam Reyhan ALTUN'a ve desteklerinden ötürü tüm aileme teşekkür ederim.

MEHTAP YILDIRIM

ÖZET

Sitokin Filtresi ile Sürekli Venövenöz Hemodiyafiltrasyonun Sepsiste Etkinliği

Dr.Mehtap Yıldırım, Cumhuriyet Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Sivas, 2018

Giriş ve Amaç: Sepsis “ enfeksiyona karşı disregüle konak yanıtına bağlı hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu ” şeklinde tanımlanmıştır (1). Sepsiste, çok çeşitli inflamatuvar sitokinler ve biyolojik olarak aktif mediyatörler salgılanmaktadır ve organ yetersizliklerinin gelişmesinde bu maddelerin aktif rol oynadıkları düşünülmektedir (2,3).

Sürekli renal replasman tedavisi biyoyumluluğu yüksek membranlarla, yüksek akım gücüne sahip, difüzyon ve konveksiyonun birlikte veya ayrı ayrı kullanılmasıyla yapılmaktadır (4,5).

Bu prospektif randomize, çift kör ve kontrollü çalışmada sepsis tanısı alan akut böbrek hasarı gelişen hastalarda sürekli venö-venöz hemodiyafiltrasyon (CVVHDF) için kullanılan EMİC 2 filtresinin AV600S filtresi ile karşılaştırılarak sepsisteki etkinliğini, akut böbrek hasarı nedeniyle seviyesi yükselen toksinlerin eliminasyonu ve sepsisteki inflamatuvar mediatörler üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Araştırma Sivas C.Ü. Sağlık Hizmetleri Araştırma ve Uygulama Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi'nde tedavi gören, sepsis tanısı alan ve kreatinin değeri 2,0 mg/dL üzerinde olan hemodiyafiltrasyon uygulanan 38 hastadan oluştu. Ancak tedavi sırasında derin hipotansiyon gelişen 2 hasta, diyaliz setinde kan pıhtılaştığı için diyalizi sonlandırılan 1 hasta ve tedavi sırasında exitus olan 1 hasta çalışmadan çıkarıldı.

Hastaların CVVHDF başlanmadan önce APACHEE2 ve SOFA skorları hesaplandı. Hematokrit, beyaz küre, kan basıncı, kalp atım hızı ve ateş değerleri ölçülerek kaydedildi. Ayrıca Prokalsitonin (PCT), Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), İnterleukin 6 (IL-6), İnterleukin 1 (İL-1) kan değerleri de işlem öncesi, 8., 16.ve 24. saatlerde kaydedildi.

Bulgular: AV600S filtrelili ile EMİC2 filtrelili gruplar karşılaştırıldığında; EMİC 2 filtrelili grupta TNF- α değeri düşük, vücut ısısı ise normal sınırlar arasında bulunmuştur. Gruplar arasında APACHEE-2, SOFA, IL-1 beta, IL-6, PCT, hematokrit, sistolik, diyastolik, ortalama kan basıncı ve kalp hızı ölçümleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Sonuç: Sınırlı sayıdaki akut böbrek hasarı gelişen sepsis tanısı alan hastalarda EMİC 2 ve AV 600S filtreleri ile yapılan CVVHDF de , filtrelerin inflamatuvar sitokinlerin eliminasyonu üzerinde TNF- α sitokini dışında anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: sepsis, akut böbrek hasarı, inflamatuvar sitokinler, sürekli venövenöz hemodiyafiltrasyon

ABSTRACT

The Efficacy of Continuous Venovenous Hemodiafiltration with Cytokine Filter on Sepsis

Mehtap Yıldırım MD. , Cumhuriyet University Anesthesiology and Reanimation Department, Sivas, 2018

Introduction and Aim: Sepsis is defined as “Life threatening organ dysfunction due to dysregulated host response to infection (1).” In sepsis, numerous inflammatory cytokines, arachidonic acid metabolites, vasoactive substances, thrombogenic agents and other biologically active mediators are released and it is believed that, these substances are thought to play a critical role in the development of organ insufficiency (2,3).

Continuous renal replacement therapy is made with high biocompatibility membranes that have high current power by using diffusion and convection together or seperately (4,5).

In this prospective randomised, double-blinded and controlled study; we aimed to compare EMIC 2 and AV600S filters used for continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF) in termes of the effects on sepsis, elimination of toxins that are elevated due to acute renal injury and the effects on inflammatory mediators in severe sepsis.

Material and Method: 38 patients who were diagnosed with severe sepsis and who had creatinine level higher than 2.0 mg / dL, were treated with hemodiafiltration in Anesthesia and Reanimation Intensive Care Unit of C.U. Health Services Research and Application Hospital are included in this research. But 2 patients that have severe hypotension during the therapy, 1 patient whose dialysis was ended because of coagulation on dialysis set and 1 patient who is exitus during therapy were excluded from the study.

APACHEE2 and SOFA scores of the patients were calculated before CVVHDF starts. Hematocrit, white blood cell, blood pressure, heart rate and body

temperature values were measured and recorded. Procalcitonin (PCT), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin 6 (IL-6), interleukin 1 (IL-1) values on blood were also recorded before the process and on 8th, 16th and 24th hours of the process.

Findings: When AV600S filtered and EMIC2 filtered groups are compared; TNF- α values are low and body temperature is normal in EMIC 2 filtered group. There is no significant difference between the groups in terms of the measurements about APACHEE-2, SOFA, IL-1 beta, IL-6, PCT, hematocrit, systolic diastolic and mean blood pressures and heart rate.

Result: We think that the filters don't cause a significant change on elimination of inflammatory cytokines, except TNF- α , on limited numbers of patients that have sepsis with acute renal injury are taking CVVHDF with EMIC 2 and AV 600S.

Keywords: sepsis, acute renal injury, inflammatory cytokine, continuous venovenous hemodiafiltration

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	Error! Bookmark not defined.
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
GRAFİKLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sepsis.....	3
2.1.1. Sepsis Patogenezi ve Patofizyolojisi	5
2.1.2. Sepsiste Endotel Disfonksiyonu	8
2.1.3. Sepsiste Organ Yetmezliği	8
2.1.4. Sepsiste Böbrekler	9
2.1.5. Sepsis Tedavisi	9
2.2. Akut Böbrek Yetmezliği	13
2.2.1. Akut Böbrek Hasarı Epidemiyolojisi	13
2.2.2. Akut Böbrek Hasarının Tipleri.....	14
2.2.3. Sepsiste Akut Böbrek Hasarının Patogenezi	16
2.2.4. Akut Böbrek Hasarında Klinik Seyir	17
2.2.5. Yoğun Bakım Ünitelerinde ABH'ye Yaklaşım	18
2.2.6. SRRT Endikasyonları.....	19
2.2.7. SRRT Uygulamalarında Temel Özellikler	20
2.2.8. SRRT Uygulamalarında Vasküler Yol.....	20
2.2.9. Renal Replasman Tedavisinin Fizyolojisi.....	20
2.2.9.1. Sıvı Çekilmesi.....	20
2.2.9.2. Solut Çekilmesi.....	21
2.2.10. Renal Replasman Tedavisi Prensipleri.....	22

2.2.10.1. Aralıklı Hemodiyaliz	24
2.2.10.2. Sürekli Venovenöz Hemofiltrasyon (CVVHF)	25
2.2.10.3. Sürekli Venovenöz Hemodiyaliz (CVVHD)	25
2.2.10.4. Sürekli Venovenöz Hemodiyafiltrasyon(CVVHDF).....	26
2.2.10.5. Sürekli Yavaş Ultrafiltrasyon	26
2.2.11. SRRT Uygulamalarında Antikoagülasyon.....	26
2.2.12. SRRT Uygulamalarında Doz Seçimi	27
2.3. RIFLE Kriterleri	27
2.4. Akın Kriterleri	28
2.5. Hemofiltrasyon Cihazı	29
2.5.1. Sitokin Filtresi (Emic 2).....	29
2.5.2. Ultraflux AV600S Filtresi.....	30
2.6. İnflamatuvar Sitokinler.....	31
2.6.1. Prokalsitonin.....	33
2.6.2. İL-6.....	33
2.6.3. Tümör Nekrozis Faktör Alfa	34
2.6.4. İnterlökin-1 Beta	34
2.7. Sofa Skoru	34
2.8. Apachee 2 Skoru	36
3. MATERYAL METOD	38
3.1. İstatistiksel Yöntem.....	39
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA	58
7. KAYNAKLAR	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

CVVHDF:	Sürekli Venö Venöz Hemodiyafiltrasyon
PCT:	Prokalsitonin
TNF Alfa:	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
İL-6:	İnterleukin 6
İL-1:	İnterleukin 1
İL-10:	İnterleukin 10
ABH:	Akut Börek Hasarı
RRT:	Renal Replasman Tedavisi
SRRT:	Sürekli Renal Replasman Tedavisi
IHD:	İntermittan Hemodiyaliz
CVVH:	Sürekli venovenöz hemofiltrasyon
kDa:	Kilodalton
ESICM:	European Society of Intensive Care Medicine
SCCM:	Society of Critical Care Medicine
SOFA:	Sepsis-Related Organ Failure Assessment
qSOFA Skoru:	Quick-Sepsis Related Organ Failure Assessment
GKS:	Glaskow Koma Skoru
BK:	Beyaz Küre
°C:	Santigrad derece
dk:	dakika
ml:	mililitre
kg:	kilogram
mg:	miligram

dL:	desilitre
PaO2 :	Kısmi Oksijen Basıncı
FiO2:	Fraction of Inspired Oxygen
mmHg:	Milimetre civa
µL:	mikrolitre
INR:	International Normalized Ratio
Aptt:	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
sn:	Saniye
CRP:	C Reaktif Protein
%:	Yüzde
SKB:	Sistolik Kan Basıncı
DKB:	Diyastolik Kan Basıncı
OKB:	Ortalama Kan Basıncı
LBP:	Lipopolisakkarit Bağlayan Protein
DIC:	Dissemine intravasküler koagülasyon
GM-CSF:	Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
TLR:	Toll Like Reseptör
LPS:	Lipopolisakkarit
NF-κB:	Nükleer Faktör Kappa
NO:	Nitrik Oksit
PAF:	Platelet Aktive Edici Faktör
Mmol:	Milimol
CD14 :	Cluster of Differentiation 14
L:	Litre
CVP:	Santral Venöz Basıncı
mCg:	mikrogram

Hgb:	Hemoglobin
PLT:	Platelet
İ.V:	İntravenöz
TDP:	Taze Donmuş Plazma
KŞ:	Kan Şekeri
SPSS :	Statistical Packace For Social Scienses
DMAH:	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
pH :	Kan asit oranı
µmol:	mikromol
ATN:	Akut Tübüler Nekroz
pg/ml:	pikogram/mililitre
ng/ml:	nanogram/mililitre
GFR:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
BUN:	Kan Üre Nitrojeni
EKG:	Elektrokardiografi
m²:	metrekare
U/kg:	Ünite/kilogram
ACT:	aktive koagülasyon zamanı
ASA:	American Society of Anesthesiologists

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Kliniğimizdeki Hemodiyafiltrasyon Cihazı.....	29
Şekil 2.2. EMİC 2 filtesi	30
Şekil 2.3. AV600 S Filtresi	31



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 4.1. Her İki Grupta Ölçülen IL-1 Beta Değerlerinin Zamana Göre Değişimi	42
Grafik 4.2. Her İki Grupta Ölçülen PCT Değerlerinin Zamana Göre Değişimi	43
Grafik 4.3. Her İki Grupta Ölçülen TNF Alfa Değerlerinin Zamana Göre Değişimi	45
Grafik 4.4. Her İki Grupta Ölçülen IL-6 Değerlerinin Zamana Göre Değişimi	46
Grafik 4.5. Her İki Grupta Ölçülen HCT Değerlerinin Zamana Göre Değişimi	47
Grafik 4.6. Her İki Grupta Ölçülen WBC Değerlerinin Zamana Göre Değişimi	48
Grafik 4.7. Her İki Grupta Ölçülen SKB Değerlerinin Zamana Göre Değişimi	49
Grafik 4.8. Her İki Grupta Ölçülen DKB Değerlerinin Zamana Göre Değişimi.....	50
Grafik 4.9. Her İki Grupta Ölçülen OKB Değerlerinin Zamana Göre Değişimi.....	51
Grafik 4.10. Her İki Grupta Ölçülen Ateş Değerlerinin Zamana Göre Değişimi.....	53
Grafik 4.11. Her İki Grupta Ölçülen KAH Değerlerinin Zamana Göre Değişimi....	54
Grafik 4.12. Her İki Grupta Hesaplanan APACHEE 2 Skorunun Zamana Göre Değişimi	55
Grafik 4.13. Her İki Grupta Hesaplanan SOFA Skorunun Zamana Göre Değişimi.	56

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.2. AKIN Kriterleri (78)	28
Tablo 2.3. SOFA Skoru Tablosu (108)	36
Tablo 4.1. IL 1 Beta Değerinin Saatlere Göre Değişimi	41
Tablo 4.2. PCT Değerinin Saatlere Göre Değişimi	43
Tablo 4.3. TNF Alfa Değerinin Saatlere Göre Değişimi.....	44
Tablo 4.4. IL 6 Değerinin Saatlere Göre Değişimi	46
Tablo 4.7. SKB Değerinin Saatlere Göre Değişimi	49
Tablo 4.11. Kalp Atım Hızı Değerinin Saatlere Göre Değişimi	54
Tablo 4.12. APACHEE 2 Skorunun Saatlere Göre Değişimi	55
Tablo 4.13. SOFA Skorunun Saatlere Göre Değişimi	56



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis enfeksiyona karşı disregüle konak yanıtına bağlı hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu şeklinde tanımlanmış olup sepsis olgularının tanısı için yeni kriterlerde “kanıtlanmış enfeksiyonun yanında yaşamı tehdit eden organ yetmezliği” kriter olarak belirtilmektedir (1).

Sepsis, sıklıkla akut tübüler nekroza bağlı akut böbrek hasarı (ABH) ile birlikte (6). Patogeneizde hipovolemi, hipotansiyon, renal vazokonstriksiyon ve toksik ilaçlar (özellikle aminoglikozidler) rol alır. Sistemik hipotansiyon böbrek hasarına neden olma açısından en çok suçlanan faktörlerin başındadır. Direkt renal vazokonstriksiyon, TNF- α gibi sitokinlerin salınımı da diğer faktörler arasında sayılabilir. Böbrek yetmezliği gelişen sepsis tanısı alan hastalarda mortalite artmaktadır. Buna neden olan faktörler arasında hemodiyaliz sırasında, lökosit-diyaliz membran etkileşimleri sonucu proinflamatuvar mediyatörlerin salınması olduğu düşünülmektedir. Biyolojik olarak uyumlu membranların kullanımı ile bu etkileşimler önlenerek renal fonksiyonların düzelmesi ve hastanın yaşam süresinin uzatılması mümkün olabilmektedir (7).

ABH tanısı alan hastaların tedavisi başlangıç olarak destek tedavisi şeklinde uygulanır. Bu planlama ciddi renal hasarı olan hastalarda renal replasman tedavisi (RRT) anlamına gelir . Akut böbrek hasarı tanılı hastalarda RRT başlanması, üremi ve renal yetmezliğe eşlik eden diğer ölümcül komplikasyonların önlenmesinde önemli bir rol oynar (8).

Renal replasman tedavisi başlama zamanı ve tedavi rejimindeki değişiklikler klinik sonuçları etkilemektedir . Sürekli renal replasman tedavisi (SRRT) 12-24 saat boyunca diyaliz (difüzyon yoluyla solüt atılımı), filtrasyon (konveksiyon yoluyla solüt ve su atılımı) veya hemodiyafiltrasyon tedavilerinin sürekli olarak uygulanması anlamına gelir. SRRT,Intermittent Hemodiyalize (IHD) göre solüt ve sıvı atılımı daha yavaş olduğu ve hemodinamik parametreler daha az etkilendiği için hastalar tarafından daha iyi tolere edilir (9). CVVHDF, IHD için uygun olmayan hastalarda diyalize bağlı oluşabilecek büyük çaplı metabolik ve hacimsel değişimin en aza indirilmesini hedefleyen, hastanın hemodinamisini bozmadan, güvenli ve yeterli bir

solüt klerensi ile gün içine yayılmış daha düşük hızda diyaliz ve ultrafiltrasyona imkan sunan bir tedavidir (10).

Sürekli venovenöz hemofiltrasyon(CVVH), yoğun bakımda RRT'ler içinde en sık kullanılanıdır. Diyaliz ile arasındaki en önemli fark, yarıgeçirgen bir zar boyunca basınç farkının olması ve transmembran basınç farkının bulunmasıdır (11).

CVVHDF,CVVH diyaliz devresinin eklenmesi ile tanımlanan işlemdir. Bu yöntem hem hemodiyalizin hem de CVVH'nin avantajlarına sahiptir. Diyaliz ile karşılaştırıldığında, hemodinamik bozukluğa neden olmadan ve CVVH'nin filtrasyon hızları elde edilerek solüt klirens oranları ve biyokimyasal kontrol sağlar (11).

EMİC 2 polisülfon yapıda, üst düzey biyoyumluluğa sahip, orta büyüklükteki moleküllerin (40 kDa) süzülmesinde etkin, düşük kan akımında dahi yüksek etkinlik gösteren bir CVVHDF filtresidir. AV600S filtresi ise albümin gibi proteinleri ve diğer büyük moleküller ve hücrel kan bileşenlerini muhafaza eden süzülme eşiği~30 kDa olan bir CVVHDF filtresidir. (12). TNF- α 'nın moleköl ağırlığı 17 kDa, İL-6 'nın 26 kDa, İL-1 beta'nın 28 kDa ve PCT 'nin 13kDa 'dır (13).

Biz EMİC 2 filtresinin AV600S filtresine göre sepsiste artan inflamatuvar sitokinleri daha fazla elimine edeceğini hipotez ettik.

Bu prospektif randomize, çift kör ve kontrollü çalışmada sepsis tanısı alan ABH gelişen hastalarda CVVHDF için kullanılan EMİC 2 filtresinin AV600S filtresi ile karşılatırılarak sepsisteki etkinliğini, ABH nedeniyle seviyesi yükselen toksinlerin eliminasyonu ve sepsisteki inflamatuvar mediatörler üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsis

1990'lerden beri yüksek mortalitesi nedeniyle klinik araştırmaların ve konsensus toplantılarının odak noktalarından olan sepsis için tartışmalı terminoloji ve tanımlamalar son yıllarda netleştirilmeye çalışılmıştır. İlki 2004 yılında yayınlanan ve 2008 ve 2012'de revize edilen Surviving Sepsis Campaign Kılavuzlarının sonuncusu, Temmuz 2016'ya kadar yapılan literatür taramaları ışığında, European Intensive Care Medicine ve Critical Care Medicine dernekleri tarafından Ocak 2017'de yayınlandı (14,15).

2016 yılında ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) ve SCCM (Society of Critical Care Medicine) tarafından düzenlenen Sepsis-3 isimli toplantıda tanımlamalar tekrar gözden geçirildi. Bu toplantılar sonucunda "Sepsis" tanımı "**enfeksiyona karşı disregüle konak yanıtına bağlı organ disfonksiyonu**" şeklinde değiştirildi (1).

Sepsis olgularının tanısı için yeni kriterlerde "**kanıtlanmış enfeksiyonun yanında yaşamı tehdit eden organ yetmezliği**" kriter olarak belirtilmektedir. Bu organ işlev bozukluğu "Sepsis-Related Organ Failure Assessment" (SOFA) skorunda 2 puan ve daha fazla artış olması ile karakterizedir. **qSOFA Skoru (Quick-Sepsis Related Organ Failure Assessment)** 2 ve üzeri sepsis akla getirmelidir.

Hipotansiyon ≤ 100 mmHg -> 1 puan

GKS ≤ 13 -> 1 puan

Takipne ≥ 22 /dk -> 1 puan

2016 sepsis kılavuzunda yer alan tanımlar:

Sepsis: Enfeksiyona uygunsuz konak yanıtının neden olduğu hayatı tehdit edici organ yetmezliği.

Septik şok: Sepsisin dolaşım yetmezliği ve hücresel/metabolik bozukluk ile seyreden, yüksek mortalite riski ile birliktelik gösteren alt grubu olarak değiştirildi (1).

Genel belirteçler

Ateş ($> 38.3^{\circ}\text{C}$)

Hipotermi (santral ısı $< 36^{\circ}\text{C}$)

Nabız $> 90/\text{dk}$

Takipne

Bilinç değişikliği

Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi ($> 20 \text{ ml/kg}$ 24 saat üzerinde)

Hiperglisemi (plazma glukoz $> 140 \text{ mg/dL}$) diyabet yokluğunda (1).

Organ disfonksiyon belirteçleri

Arteriyel hipoksemi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$)

Akut oligüri ($< 0,5 \text{ ml/kg/saat}$)

Kreatinin artışı ($> 0,5 \text{ mg/dl}$)

Koagülasyon bozukluğu ($\text{INR} > 1,5$ - $\text{Aptt} > 60 \text{ sn}$)

Trombositopeni ($< 100,000 /\mu\text{L}$)

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

İleus

İnflamatuvar belirteçler

Lökositoz ($\text{BK} > 12.000$)

Lökopeni ($\text{BK} < 4000$)

$\%10'$ dan fazla immatür form (Normal BK)

Yüksek CRP

Yüksek prokalsitonin

Doku perfüzyon belirteçleri

Hiperlaktatemi

Kapiller dolumda azalma

Hemodinamik belirteçler

Arteriyel hipotansiyon (SKB < 90 mmHg, OAB<70 mmHg, SKB'de 40 mmHg dan fazla azalma) (1).

2.1.1. Sepsis Patogenezi ve Patofizyolojisi

Sepsis fizyopatolojisinde, mikrobiyal patojenler ve inflamatuvar yanıt, triadında ise sistemik inflamasyon, koagülasyon ve bozulmuş fibrinoliz yer almaktadır. Yapılan araştırmalar dokularda oluşan enfeksiyon ve travmatik hasar sonucu vücutta hümmoral sistemin aktive olduğunu ve çeşitli sitokinlerin salındığını göstermiştir (16,17). Sonuç, sistemik inflamatuvar yanıt, hemostatik değişiklikler ve organ hasarının ortaya çıkmasıdır(16-18).

Mikroorganizmaların bazı antijenik yapıları ve toksinleri inflamasyonu başlatır. Mikrobiyal patojenler içinde gram (-) hücre duvarı komponentleri (endotoksinler), sepsisi tetikleyen moleküllerin başında gelmektedir. Bunun dışında bakterilere ait por oluşturan toksinler, peptidoglikanlar, lipoteikoik asit, gram (+)' lerin superantijenleri, lipopeptitler, flagellin ve viral RNA da sepsisi tetikleyebilmektedir (19) .

Lipopolisakkarid yapısındaki endotoksinin lipid A bölümü toksisiteden sorumludur. Ayrıca gram pozitif bakterilerin hücre duvarı yapısal komponentleri (peptidoglikan ve teikoik asitler), kapsül antijenleri ve ekzotoksinler (S. aureus'un toksik şok sendromu toksinleri (TSST), S.pyogenes'in pirojenik toksinleri, P. aeruginosa'nın ekzotoksin A'sı), mantarların hücre duvarı antijenleri, viral veya paraziter antijenler inflamasyona neden olabilir. Bu antijenik yapı ve toksinler dolaşımdaki mononukleer fagositik hücreleri CD14 reseptörüne bağlanarak uyarırlar. Monositlerden tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin 1 (IL-1 beta), IL-6, IL-8 ve trombositleri aktive eden faktör (PAF) salınır. IL-1 BETA beta ve IL-6, T hücrelerini aktive ederek, γ -interferon, IL-2, IL-4, granulosit-monosit-koloni-stimulan faktörlerin (GM-CSF) salgılanmasını sağlarlar (17,18).

Bu sitokinlerden en önemli olanları TNF- α , IL-1 beta, IL-6 ve IL10 'dur (18,20). Son yıllarda, sepsis patogenezinde endotel hücrelerinin anahtar rol oynadığı gösterilmiştir (21,22). Bu sitokinler lokal enfeksiyonun yenilmesinde çok yararlı olurken, büyük miktarlarda sentezlenerek dolaşıma karışmaları yaygın

endotel hücre hasarı sonucunu doğurur. Endotelin zedelenmesi hemodinamik değişiklikler ve organ yetersizliği ile sonuçlanır. TNF lökosit yüzeyindeki adhezyon moleküllerini aktive ederek nötrofillerin endotel hücrelerine yapışmasına neden olur. Aktive olmuş nötrofillerin degranülasyonu sonucu açığa çıkan proteazlar ve toksik oksijen radikalleri endotel hücrelerinin zedelenmesini kolaylaştırır. Ayrıca endotoksinin direkt etkisi veya sitokinlerin uyarımı ile tromboksan, prostoglandin ve lökotrienler gibi araşidonik asit metabolitlerinin salınması kapiller permeabilite artışına neden olur. Endotel hasarı, kapiller permeabilite artışı, kanın mikrosirkülasyonda göllenmesi, dolaşımdaki kan volümünün azalması şok ve organ yetersizliği ile sonuçlanır(23).

Endotoksin ayrıca kompleman sistemini de aktive eder. Açığa çıkan C3a ve C5a bazofil ve mast hücrelerini uyararak, histamin başta olmak üzere çoğu hipotansiyona neden olan vazoaktif bazı mediatörlerin salgılanmasına neden olur (18). C5a ayrıca nötrofillerin aktivasyonunu ve endotel hücrelere yapışmasını sağlar. Endotel hücresi tarafından salgılanan, daha önce endotel deprese eden faktör olarak bilinen nitrik oksit (NO) sepsisteki yaygın vazodilatasyondan sorumludur. Endotoksin etkisi ile aktive olan sistemlerden biri de koagülasyon sistemidir. Sepsiste hücrelerden salınan sitokinlerin çoğu trombin yapımını uyarmakta, başlangıçta ekstrinsik yol ve daha sonra faktör XII aktivasyonu ile intrinsik koagülasyon sistemi aktive olmaktadır. Mikrovasküler yatakta fibrin trombüsleri oluşarak, organ yetersizliğine katkıda bulunur. Pıhtılaşma proteinlerinin tüketimi kanamaya yol açmakta, hastalarda hem kanama, hem trombüs gelişimi birlikte görülmektedir. Diğer taraftan fibrin, plazmin tarafından parçalanarak fibrinolizise neden olmaktadır. Dissemine intravasküler koagülasyon (DİC) olarak tanımlanan bu tablo sepsisteki kötü prognozun en önemli nedenlerinden biridir (17,18).

Lipopolisakkarid (LPS)'in septik süreci başlatabilmesi için konakçı hücrelerinde LPS-bağlayıcı protein (LBP) ve CD14 opsonik reseptörün varlığı gerekir. CD14 bulunduğu yere göre mCD14 (hücre membranında) veya sCD14 (dolaşımda) diye ikiye ayrılır. Hücre yüzeyinde CD14 reseptörü olmayan dendritik hücreler, fibroblastlar, düz kas hücreleri gibi hücreler sCD14 ile etkileşime girerek LPS ile uyarılır. sCD14 sağlıklı bireylerin serumlarında da vardır. Ancak sepsiste

düzeyleri belirgin olarak artar. Deneysel modellerde CD14'e karşı geliştirilen antikörlerin septik şok mortalitesini azalttığı gösterilmiştir. CD14'ün keşfi ile konakçının LPS'ye olan yanıtı daha iyi anlaşılmış olsa da mCD14'ün hücre içine bir uzanımı yoktur. Dolayısıyla LPS-LBP kompleksinin hangi yolla hücreleri aktive ettiğini açıklamak mümkün olmamıştır. Bu belirsizlik "Toll-like" reseptörler (TLR)'in keşfi ile ortadan kalkmıştır. Yapılan son çalışmalarda, memeli hücresinde en az 13 adet TLR bulunduğu, ekstrasellüler, transmembranöz ve intrasitoplazmik olmak üzere üç kısımdan oluştuğu tespit edilmiştir. Farklı TLR stimulusları ile hücrelerde farklı yanıtlar oluşabilmektedir (18).

Bakteriyel ve fungal kaynaklı birçok proteine karşı reseptörler tanımlanmıştır. Endotel hücreleri başlıca, TLR-4 ve daha az olarak da TLR-2 eksprese etmekte, TLR-2 ve TLR-4 LPS ile; TLR-2 Gr(+) bakteri, mantar ve mikrobakteri ile gelişen cevaba aracılık etmektedir. TLR'lerdeki bu çeşitlilik aslında belli bir enfeksiyöz etkene karşı değişik olguların farklı yanıtlar vermesini de açıklayabilir (17).

TLR, sitokin ve diğer medyatörlerin sentez ve salınımına öncülük eden sinyal yollarını indüklemektedir. TLR'lerin aktivasyonu TNF- α ve IL-1 BETA gibi önemli enflamatuvar mediyatorlerin salınımını sağlamakla birlikte, mikrobiyal öldürme mekanizmalarının arttırılmasına da sebep olmaktadır (24). Sitozol enzimlerini özellikle 1 kappaB kinaz enzimi ki bu enzim "Nuklear Faktor kappa-B" yi (NF-KB) aktive etmektedir. NF-KB inflamatuvar mediatorlerin gen ekspresyonunda gerekli olan redoks duyarlı bir transkripsiyon faktörüdür. Böylece sitokin sentezi için kopyalama başlamış olmaktadır (18).

Endotel hücresi tarafından salgılanan, daha önce endotel deprese eden faktör olarak bilinen nitrik oksit (NO) sepsisteki yaygın vazodilatasyondan sorumludur (25).

Sepsiste endotel ve alveol epitelinde gerçekleşen NF-KB aktivasyonun mortaliteyle ilişkisi gösterilmiştir (26). Yapılan araştırmalarda dokularda oluşan infeksiyon sonucu vücutta humoral sistemin aktive olduğu ve çeşitli sitokinlerin salındığı gösterilmiştir. Sepsiste de bir nevi, sitokin fırtınası" oluşmaktadır (27).

Sepsiste sitokinler koagülasyonu tetikleyici bir etki gösterir. Özellikle IL-1 BETA ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler güçlü bir şekilde koagülasyonu tetikler. IL10 monositlerden doku faktörü salınımını inhibe ederek koagülasyonu düzenler. Sepsiste koagülasyonu tetikleyici diğer etkenler antitrombin, protein C ve doku faktörü gibi doğal olarak vücutta var olan antikoagülanların azalmasıdır. Bu doğal antikoagülanlar pıhtılaşmayı baskılamaları yanında antiinflamatuvar özellikleri ile de dikkati çeker (25).

2.1.2. Sepsiste Endotel Disfonksiyonu

Sepsiste hedef organ damar endotelidir ve hemen hemen bütün mediyatörler damarlar üzerine etkilidir. Endotoksin, TNF-a, IL-1 beta, PAF, lökotrienler, tromboksan A2 ve nitrik oksit (NO) endotel permeabilitesini artırır. Kompleman sisteminin aktivasyonu da endotel hasarı yapar. Komplemanın aktivasyonu, damar permeabilitesini direkt veya nötrofilleri aktive ederek indirekt yolla bozar. Ayrıca degranülasyon esnasında nötrofillerden açığa çıkan toksik oksijen radikalleri ve lizozomal enzimler de endotel permeabilitesini artırır. Damar permeabilitesinin artması ve endotel hasarı, ekstrasvazasyon ve mikrotrombüslerin oluşumunu kolaylaştırır. Bir anatomik yerde yeterli endotel hasarı oluşunca, orada organ perfüzyonu bozulur ve organ yetersizliği gelişir (17,21,28). Sepsistekoagülasyonu tetikletici diğer etkenler antitrombin, Protein C doku faktörü gibi doğal olarak vücutta var olan antikoagülanların azalmasıdır. Bu doğal antikoagülanlar pıhtılaşmayı baskılamayı yanında antiinflamatuvar özellikleri ile de dikkat çeker (29).

2.1.3. Sepsiste Organ Yetmezliği

Hastaların yoğun bakıma ilk geldiklerindeki organ disfonksiyonlarının şiddeti ve yoğun bakımdaki izleminde organ yetersizliği sayısı ile mortalite arasında yakın bir ilişki vardır. Eğer dört veya beş organ yetersizliği varsa, yapılan tedavinin türüne ve yoğunluğuna bakılmaksızın mortalite %90'ın üzerindedir. Organ yetersizliğinin patogenezinde birçok faktör etkilidir ve tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Yukarıda da belirtildiği gibi fibrin birikimine bağlı olarak mikrovasküler oklüzyon, doku eksüdasının birikimi ile oksijenizasyonun daha da bozulması ve trombosit aktive edici faktör (PAF), histaminler ve prostanoidler gibi

vazoaktif ajanların mikrovasküler homeostazisi bozması temel etkenler olarak görülebilir. Özellikle nötrofillerden salınan lizozomal enzimler ve serbest oksijen radikalleri dokuyu doğrudan hasara uğratar. Değişik etkilerle tetiklenen indüklenebilir nitrik oksit sentaz enzimi nitrik oksit yapımını aşırı derecede artırır. Aşırı nitrik oksit salınımı hem vasküler instabiliteye hem de miyokard depresyonuna neden olur. Sepsiste ortaya çıkan oksijen açığı ile sağ kalım doğrudan ilişkilidir. Dokuya oksijen sunumunu artıran her türlü girişim sağ kalımı da olumlu yönde etkiler. Bazen oksijen sunumu normal olsa da hücrelerin oksijeni kullanmalarında sorun olabilir. Bu aşamada artık mitokondriler oksijen kullanamaz hale gelmiştir (17,19, 30).

2.1.4. Sepsiste Böbrekler

Sepsis, sıklıkla akut tübüler nekroza bağlı ABH ile birlikte (6). Patogenezde hipovolemi, hipotansiyon renal vazokonstriksiyon ve toksik ilaçlar (özellikle aminoglikozidler) rol alır. Sistemik hipotansiyon böbrek hasarına neden olma açısından en çok suçlanan faktörlerin başındadır. Direkt renal vazokonstriksiyon, TNF- α gibi sitokinlerin salınımı da diğer faktörler arasında sayılabilir. Böbrek hasarı gelişen sepsisli hastalarda mortalite artmaktadır. Buna neden olan faktörler arasında hemodiyaliz sırasında, lökosit-diyaliz membran etkileşimleri sonucu proinflamatuvar mediyatörlerin salınması olduğu düşünülmektedir. Biyolojik olarak uyumlu membranların kullanımı ile bu etkileşimler önlenerek renal fonksiyonların düzelmesi ve hastanın yaşam süresinin uzatılması mümkün olabilmektedir (7). Bakteriyel endokardit, ventriküler şant enfeksiyonu, piyojenik organ enfeksiyonları ve vücudun herhangi bir yerinden enfeksiyon odağı varlığında, glomerüler orijinli böbrek yetmezliği gelişebilir (31,32).

2.1.5. Sepsis Tedavisi

2018'de yayınlanan sepsis kılavuzu güncellemesinde kılavuz bileşenleri aslında değişmedi. Ancak resüsitasyona başlanması için hedef süre 1 saate indirildi

İlk 1 saatte yapılması gerekenler:

-Laktat düzeyinin ölçülmesi(>2 mmol/l ise tekrar ölç)

-Antibiyotik vermeden önce kan kültürünün alınması ve geniş spektrumlu antibiyotik verilmesi

-Hipotansiyon veya ≥ 4 mmol/l laktat için hızlıca 30 ml/kg kristalloid başlanması

-Hasta sıvı resüsitasyonu süresince veya resüsitasyon sonrasında hipotansif ise ≥ 65 mmHg OKB değerine ulaşmak amacıyla vazopressör verilmesi (33).

Hemodinamik durumun değerlendirilmesi:

- Kalp hızı
- Kan basıncı
- Arteriyel O₂ sat
- Solunum hızı
- Ateş
- İdrar çıkışı ve
- Mümkün olan noninvaziv/invaziv diğer parametreler ile.

Vazopressör ihtiyacı olan septik şok hastasında, 65 mmHg OKB başlangıç hedef öneriliyor.

Doku hipoperfüzyonu göstergesi olarak, ***Laktat'ın yüksek olduğu hastalarda***, resüsitasyonun laktat'ı normal seviyeye getirmeye yönelik sürdürülmesi öneriliyor.

Birçok hasta, 30 mL/kg'dan daha fazla sıvıya ihtiyaç duymaktadır.Sonraki sıvıların hemodinamik ölçümlere göre ayarlanması öneriliyor.

Sıvı yanıtılığının değerlendirilmesi için artık CVP tek başına önerilmiyor. Çünkü CVP normal sınırlardayken, sıvı yanıtını göstermedeki yeterliliği kısıtlıdır (1).

Antimikrobiyaller:

Enfekte olmayan kaynaklı ciddi inflamatuvar durumu olan hastalarda (ciddi pankreatit, yanık gibi) devamlı sistemik antimikrobiyal profilaksi önerilmiyor.

Prokalsitonin:

Sepsis hastalarında, antimikrobiyal tedavinin süresinin kısaltılmasını desteklemek için Prokalsitonin düzeyi ölçümü kullanılabilir.

Vazoaktif ilaçlar:

- İlk seçenek vazopressör **Nöradrenalin**.
- **OKB 65 mmHg hedefine ulaşmak için 35-90 mCg/dk'ya dek titre et.**
- OKB'ı hedenlenen düzeye çıkarmak amacıyla nöradrenaline **epinefrin** eklenmesi önerilir.
- **OKB 65 mmHg hedefine ulaşmak için 20-50 mCg/dk'ya dek titre et.**
- Nöradrenalin'e alternatif olarak dopamin kullanılması sadece seçilmiş hastalarda tavsiye edilir (taşı-aritmi riski düşük olan ve mutlak/rölatif bradikardisi olan hastalar)
- Renal doz dopamin önerilmiyor.
- Yeterli sıvı yüklemesi + vazopressör ilaca rağmen inatçı hipotansiyon var ise, Dobutamin kullanılması tavsiye edilir (1).

Nöradrenalin:

- Vazokonstrüktör etki ile OKB'ı yükseltir.
- Dopamin ile karşılaştırıldığında kalp hızı ve Strok volümde çok az artış olur.

Dopamin:

- Strok volüm ve kalp hızında artışa bağlı olarak OKB ve kardiyak output'u arttırır.
- Nöradrenalin, dopamin'den daha güçlüdür ve septik şoktaki hastada hipotansiyonu düzeltmede daha etkili olabilir.
- Dopamin, özellikle sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha yararlı olabilir. Ancak, nöradrenalinden daha fazla taşikardiye yol açar ve daha aritmojeniktir. Ayrıca hipotalamo-pitüiter aks yanıtını da etkileyerek immunsupresif etki ortaya çıkarabilir (1).

Dobutamin:

- Bazı hastalar, O₂ sunumunu arttırmaya yönelik inotropik tedaviden, doku perfüzyonunun düzelmesi ile fayda görür.
- Sol ventrikül dolumu ve OKB'ı uygun olan düşük kardiyak output'lu hastada dobutamin birinci tercih inotropik ajandır.

Steroidler:

- Septik şok hastalarının tedavisinde, yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopressör tedavi, hemodinamik stabiliteyi sağlayabiliyor ise **İV hidrokortizon kullanılmaması** önerilir.

- Eğer bu hedefe ulaşılamıyorsa, **200 mg/gün İV hidrokortizon** önerilir (1).

Kan ürünleri:

- Miyokardiyal iskemi, ciddi hipoksemi, akut kanama gibi nedenlerin **olmadığı** erişkinde; Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu **ancak < 7,0 g/dL olunca** önerilir.
- Kanama veya invaziv girişim planı **yok ise**, pıhtılaşma anormalliklerinin düzeltilmesi için TDP **kullanılmaması** önerilir.

- **Belirgin kanama yok ise PLT < 10 bin, kanama riski var ise PLT < 20bin** sınırlarında profilaktif PLT transfüzyonu önerilir.

Aktif kanama, cerrahi veya invaziv girişimler için daha yüksek düzeyler (**PLT: 50bin**) tavsiye edilir (1).

Glukoz kontrolü:

- Ardışık iki kan şekeri (KŞ) düzeyinin > 180 mg/dL olduğunda, insülin dozunun ayarlandığı protokollü yaklaşım önerilir.

▪ İnsülin infüzyonu alan hastada, KŞ değeri ve insülin infüzyon hızı stabil hale gelene dek, kan KŞ değerlerinin her 1-2 saatte bir, sonrasında infüzyon alanlarda 4 saatte bir takip edilmesi önerilir.

- Glukometre ile KŞ ölçümü yerine, kan gazı ölçümü tavsiye edilir.

- Kapiller kandan bakılan hasta başı KŞ düzeyi, kan gazı veya plazma KŞ düzeylerini doğru ölçemeyebilirler, dikkatle değerlendirilmelidir (1).

Bikarbonat tedavisi:

- pH >7,15 olan, hipoperfüzyonun neden olduğu laktik asidemili hastada; hemodinamiyi düzeltmek ve vazopressör ihtiyacını azaltmak için sodyum bikarbonat(NAHCO₃) tedavisi tavsiye edilmez (1).

Venöz Tromboemboli Profilaksisi:

- Bu ajanların kullanımına kontrendikasyon yok ise önerilir (Daha ziyade DMAH – enoksaparin)

Stres ülseri profilaksisi:

- Proton pompa inhibitörü veya H₂ reseptör antagonistleri önerilir.
- GİS kanama için risk faktörü bulunmayan hastalarda ise önerilmez (1).

2.2. Akut Böbrek Yetmezliği

Böbrekler, kanı artık maddelerden arındırma, kan basıncının düzenlenmesine yardımcı olma ve vücuttaki su ve tuz dengesini düzenleme görevlerini yerine getiren organlardır. ABH önceden normal olan böbrek fonksiyonlarının saatler veya günler içerisinde bozulması, bir başka deyişle GFR' da akut azalma sonucu kanda üre ve kreatinin gibi metabolitlerin birikimi ile karakterize klinik tablodur. Böbrek fonksiyon kaybının süre ve şiddetine bağlı olarak tabloya sıvı elektrolit bozuklukları, metabolik asidoz, ve birçok organ sistemini etkileyen bozukluklar eşlik eder (34,35).

Yoğun bakımda yatan hastaların yaklaşık %35' de akut böbrek yetersizliği (ABH) görülmektedir. Yoğun bakımdaki hastalarda görülen ABH' nin %50' sinden fazlasında en önemli neden sepsis ve septik şoktur (36,37). Bu nedenle yoğun bakım ünitesine yatan tüm hastaların %15-20' sinde ABH ile karşılaşılır (36,37). Septik akut böbrek hasarının mortalitesi hasarın şiddetine göre % 20,9 ile % 56,8 arasında değişmektedir (36,38).

2.2.1. Akut Böbrek Hasarı Epidemiyolojisi

ABH'nin gelişme sıklığı kayıt sistemlerinin ilerlemesine rağmen iyi bilinmemektedir. Tanımlama kriterleri uzmanlara göre farklılıklar göstermekte olup

sınıflama konusunda ortaya konmuş bir fikir birliği henüz yoktur. Bununla beraber, hastanede yatan yoğun bakım hastalarının %20-25'inde tüm hastaların ise %5'inde ABH geliştiği düşünülmektedir. Akut böbrek yetmezliğinin tanımı üzerindeki belirsizliklerden dolayı epidemiyoloji ile ilgili bilgilere ulaşmak güçtür. Gerçek insidansı saptamak, çalışmalardaki yöntem farklılıkları, ABH'nin tanımı ve popülasyon farklılıkları nedeniyle güçtür. Yapılmış çalışmaların büyük çoğunluğu hastane merkezli olup, her çalışma için konulan ABH tanı kriterleri farklılık gösterir. Toplumsal veya hastane kaynaklı çalışmalarda ABH tanısı için genellikle serum kreatinin değerleri baz alınmaktadır. Gelişmiş ülkelerde yapılan toplumsal veya hastane kaynaklı çalışmalarda ortalama insidans yaklaşık 200/milyon kişi/yıl, diyaliz ihtiyacı ise yaklaşık 50/milyon kişi/yıl olarak bulunmuştur (39,40,41).

Çalışmalarda ABH tayini için kreatinin seviyesinin baz alınması, normal kreatinin seviyelerinde de böbrek fonksiyon bozukluğu olabileceğinden, yetersiz kalmaktadır. İskoçya'nın Grampian bölgesinde Khan ve arkadaşları, 500 000'den fazla denek ile yaptıkları çalışmada ABH insidansının ortalama (serum kreatinin >300 µmol/L) milyon kişide 620 olduğunu, yaşa bağlı insidansın yaş ile artacak şekilde milyonda 30-4266 arasında olduğunu bildirmişlerdir (42). Çok büyük sayıda popülasyonlar üzerinde yapılan diğer çalışmalarda da buna yakın oranlar bulunmuştur. Liano ve arkadaşları, 14 yaş üstü 4,2 milyon kişilik popülasyonda yaptıkları prospektif çalışmada, ABH sıklığını milyonda 209 olarak saptayıp, en sık nedenleri sırasıyla akut tübüler nekroz (%45), prerenal (%21), kronik zeminde akut gelişim (%12.7) ve obstrüktif ABH (%10) olarak bildirmiştir (43).

2.2.2. Akut Böbrek Hasarının Tipleri

Akut böbrek hasarının birçok nedeni olmakla birlikte tanı ve tedavide kolaylık sağlaması açısından, idrarın oluşum aşamaları göz önünde bulundurulduğunda etyolojik açıdan başlıca üç gruba ayrılabilir:

Prerenal Akut Böbrek Hasarı

Renal/İntrensek Akut Böbrek Hasarı

Postrenal Akut Böbrek Hasarı

Prerenal Akut Böbrek Hasarı

Akut böbrek hasarının en sık nedenidir. ABH'nin yaklaşık % 50-70' inden sorumludur. Böbrek kan akımındaki bozulma damar içi volüm kaybı, dolaşan volümdeki azalma veya böbrek kan akımını bozan ajanlara bağlı olarak gelişmektedir. Sistemik kan basıncının 70 mmHg düzeyinin altına düştüğü değerlerde glomerüler filtrasyon durur. Perfüzyon normale döndüğünde renal fonksiyonlar tamamen düzelir (44,45).

Prerenal Akut Böbrek Hasarının Nedenleri:

1. Hipovolemi: Prerenal böbrek yetmezliği nedenlerinden hipovolemiye yol açanlar; Hemoraji, Yanık, Dehidratasyon, Gastrointestinal sıvı kaybı; kusma, cerrahi drenaj, diyare

Renal sıvı kaybı; diüretikler, adrenal yetersizlik, üçüncü boşluğa sıvı kaybı; pankreatit, peritonit, travma, yanık, hipoalbüminemidir.

2. Düşük kardiyak debi: Kardiyak debide azalmaya yol açarak prerenal böbrek, yetmezliğine neden olan durumlar; miyokardiyal disfonksiyon; miyokardit, valvüler ve perikardiyal hastalıklar, ciddi kor pulmonale, pulmoner emboli, aritmi, periferik vazodilatasyon; sepsis, antihipertansif ilaçlar, vazodilatörler, anafilaksi, hiperkapni, hipoksiyodir.

3. Ciddi renal vazokonstriksiyon; Böbrek damarlarında vazokonstriksiyona yol açarak prerenal böbrek yetmezliği yapan nedenler; sepsis, hiperkalsemi, hepatorenal sendrom

İlaçlar; siklosporin, amfoterisin B, norepinefrin (44-46).

Renal (intrensek) Akut Böbrek Yetmezliği

Renal (intrensek) akut böbrek yetmezliğinde glomerül, tubuller, interstisyum ve vasküler yapılar gibi böbrek parankiminde hasar vardır. En sık sebep ilaçlar ve enfeksiyon iken; hastanede yatan hastalarda en sık sebep toksik ve iskemik olaylardır. Tüm akut böbrek yetersizliklerinin yaklaşık % 25' inden intrarenal faktörler sorumludur. Renal ABH'lerin % 90'dan fazlasını, iskemik veya nefrotoksik ATN (Akut Tübüler Nekroz) oluşturur. Bunun dışında büyük damar ve glomerüller

mikrodamar patolojileri ve tübülointersitisyel hastalıklar da renal (intrinsek) ABH'ye yol açabilir (44,46).

Postrenal Akut Böbrek Yetmezliği

Tüm akut böbrek yetmezliklerinin yaklaşık % 5' inden sorumludur (44). İdrar oluştuktan ve böbrek pelvisine veya mesaneye geldikten sonra üriner obstrüksiyona bağlı olarak retansiyona uğrarsa postrenal akut böbrek yetersizliği söz konusu olur. En sık neden mesane boynu obstrüksiyonudur ve genellikle prostat hastalıkları (hipertrofi, neoplazi, prostatit), nörojenik mesane ve antikolinergik tedavi sonucu ortaya çıkar. Üreter obstrüksiyonu intralüminal (taş, pıhtı, renal papilla), duvar infiltrasyonu (neoplazi) ya da eksternal basıya (retroperitoneal fibrozis, neoplazi, abse, cerrahi ligasyon) bağlı olabilir.

Saatler ve günler içerisinde devam eden glomerüler filtrasyon obstrüksiyonun gerisinde intra lüminal basıncın artmasına neden olur. Proksimal üreter renal pelvis ve kaliksler giderek distansiyona uğrar ve sonuçta GFR düşer. Obstrüksiyonun erken döneminde böbrek kan akımı artarken, zaman içinde arteriolar vazokonstrüksiyon oluşumu sonrasında renal kan akımının azalması ile GFR daha fazla düşer (44,45).

2.2.3. Sepsiste Akut Böbrek Hasarının Patogenezi

Septik ABH histopatolojisi üzerine bir sistematik derlemede, hastaların %22'sinde ATN saptandığı, ancak esas yaygın histopatolojik bulgunun spesifik olmayan tübülointerstisyel renal değişiklikler olduğu bildirilmiştir(14) .Septik akut böbrek hasarı gelişen hastalarda yapılan otopsi çalışmalarında ATN gelişme oranı %5, sepsisteki hastalarda biyopsi ile yapılan çalışmalarda ise %0 olarak bildirilmiştir . Genel olarak, septik ABH'nin histopatolojik bulgularının tamamen normal bulgular ile şiddetli ATN arasında değişebildiği ve ATN'nin sık olmadığı kanısına varılmıştır (47). Sepsiste, çok çeşitli enflamatuvar sitokinler, araşidonik asit metabolitleri, vazoaktif maddeler, trombojenik ajanlar ve diğer biyolojik olarak aktif mediyatörler salgılanmaktadır ve organ yetersizliklerinin gelişmesinde bu maddelerin aktif rol oynadıkları düşünülmektedir (2,3). Böbreklerin sitokinlerin oluşturduğu hasara çok duyarlı oldukları düşünülmektedir. Mesela, TNF-a nötralizasyonu, LPS ilişkili böbrek yetersizliği gelişimini önleyebilmektedir (48).

Endotoksin, glomerüler mezenkimal hücrelerden TNF salınımını uyarır. Böbrekteki TNF nin, TNFR1 reseptörüne doğrudan bağlanmasıyla LPS ilişkili ABH olduğu fare sepsis modelinde gösterilmiştir (49). Sepsis ilişkili ABH ve TNF arasındaki bu bağlantının ortaya konması, sepsis sırasındaki böbrek hasarından, toksik immünolojik mekanizmaların hemodinamik faktörlerden daha önemli rol oynadığını düşündürmektedir. TNF ve LPS, glomerüler endotelial hücrelerde apoptotik hücre ölümünü zaman ve konsantrasyona bağımlı olarak etkilemektedir. Septik böbreklerde bu apoptotik aktivasyonun çok erken olduğu düşünülmektedir. Koagülasyon sisteminin aktivasyonunun da fibrin birikimi ile renal hasara neden olabileceği düşünülmektedir (36,50).

2.2.4. Akut Böbrek Hasarında Klinik Seyir

ABH; su, sodyum ve potasyumun renal ekskresyonunu, divalan katyon homeostazını, üriner asidifikasyon mekanizmasında bozulmaya ve ek olarak üremik toksinlerin birikmesine neden olur. Klinik durumun ağırlığı genellikle renal hasar ve katabolik durum ile paralellik göstermektedir. Nonoligürik-nonkatabolik hastalarda günlük ortalama BUN artışı 10-20 mg/dl ve kreatinin artışı 0.5-1.0 mg/dl kadardır. Oligürik katabolik hastalarda ise günlük BUN artışı 20-100 mg/dl ve kreatinin artışı 2-3 mg/dl kadar olabilir. Dolayısıyla ile oligürik-katabolik hastalarda komplikasyon riski daha yüksek ve prognoz daha kötüdür (42). Neredeyse tüm hastalarda intravasküler volüm artışı mevcuttur. Kan basıncı genellikle ılımlı yükselir. Aşırı yüksek kan basıncı, ATN dışı ABH sebeplerini akla getirmelidir. Aşırı hipotonik sıvı yüklenmesi hiponatremiyi tetikler. Hiperkalemi sık bir komplikasyondur. Oligoanürik hastalarda K günde 0.5 mmol/L artar. Tanı sırasında belirgin hiperpotasemi saptanması doku yıkımını düşündürür (rabdomyoliz, hemoliz, tümör lizis). Hafif hiperkalemi (<6.0 mmol/L) genellikle asemptomatik seyrederek. Daha ağır hiperkalemide ise EKG değişiklikleri ve aritmiler görülebilir. Ayrıca paresteziler, hiporefleksi, assendan flask paralizi ve solunum yetmezliğine sebep olabilir. Hipokalemi ise daha nadir olup, aminoglikozid, sisplatin, amfoterisin-B gibi ilaçlara bağlı gelişen nonoligürik ATN'de görülebilir (42).

Hafif hiperfosfatemi (5-10 mg/dl) sık görülen bir bulgudur. Rabdomyoliz, hemoliz, tümör lizis olgularında daha ağır seyrederek (10-20 mg/dl). Kalsiyum-fosfor

çarpımı 70'den büyük olgularda metastatik kalsifikasyonlar ve buna bağlı hipokalsemi gelişebilir. Hipokalseminin diğer sebepleri ise, kemiklerin parathormona direnci, D vitamini oluşumunun azalması ve nekrotik dokularda kalsiyumun sekestrasyonudur. Hafif hipermagnezemi de sık bir bulgudur. Ancak, nonoligürik sisplatin ve amfoterisin B'ye bağlı ATN olgularında hipomagnezemi de ortaya çıkabilir (42).

2.2.5. Yoğun Bakım Ünitelerinde ABH'ye Yaklaşım

Yoğun bakım ünitesinde gözlemlenen ABH' ların nedenleri de diğer ABH olayları gibi prerenal, renal ve postrenal olarak üç ana başlıkta değerlendirilebilir (50).

1) Prerenal ABH: Hipovolemi ile kendini gösteren patolojiler, hipotansiyon, selektif renal hipoperfüzyon yaratan durumlar, sepsis, nonsteroid antiinflamatuvar ve renin anjiotensin aldosteron blokajı yapan ilaç kullanımına bağlı gelişen ABH vakaları yoğun bakımlarda sık saptanan prerenal ABH sebepleridir.

2) Renal kaynaklı ABH: Yoğunbakım ünitesinde sıklıkla karşılaşılan şekli akut tübüler nekrozdur. Akut tübüler nekroz iskemik kökenli veya nefrotoksik ilaç ilişkili olabilir. Renal kaynaklı ABH durumları arasında glomerular ve vasküler hastalıklar da önemli yer tutar.

3) Postrenal ABH: Bilateral ya da soliter üreteral obstruksiyonlar ve alt üriner sistem obstruksiyonları (mesane boynu veya üretra) postrenal ABH yaratan önemli durumlar arasındadır.

ABH sıklıkla azotemi ve oligüri ile kendini göstermektedir. Ancak idrar çıkımının azalması tanısal açıdan özgüllüğü düşük olmakla birlikte, yeterli idrar çıkımı da güvenilir bir renal fonksiyon göstergesi olarak kabul edilemez. Yoğunbakım ünitesinde idrar çıkışı azalmış olan hastanın öncelikle hikayesinde yakında geçirilmiş hastalık, hipotansiyon, ateş, hemoraji, altta yatan renal, kardiak veya karaciğer hastalığı, nefrotoksik ajanlar, kontrast madde kullanımı ve üriner semptomlar açısından araştırılmalıdır. Obstruktif nefropati açısından mesaneye kateterizasyonu rezidü volüm kontrolü, böbrek ve mesanenin ultrasonografi ile değerlendirilmesi gerekmektedir (51).

Aralıklı hemodiyaliz tedavileri, hemodinamik bozukluğu artırarak böbrek fonksiyonlarının düzelmesini geciktirebilir (52). Periton diyalizi bu anlamda avantajlı görünmekle beraber, ağır katabolik hastalarda düşük etkinlik nedeniyle çoğu zaman yeterli olmamaktadır ve solunum yetmezliğini artırma riski taşımaktadır (53).

Kritik hastalarda SRRT hemodinamik bozukluğu daha fazla arttırmadan yeterli diyaliz yapılabilmesine ve sıvı elektrolit dengesizliklerinin düzeltilmesine yardımcı olmaktadır. Yapılan çalışmalarda daha az hemodinamik instabil hastalarda da, SRRT ile sıvı dengesi daha iyi düzenlenebildiği gösterilmiştir (54,55).

2009 yılında, PICARD grubunun yapmış olduğu bir çalışmada, SRRT ile aralıklı diyaliz yöntemleri karşılaştırılmış; SRRT ile aşırı sıvı yükü olan ABH hastalarında sıvı yükünün daha efektif giderilebildiği gösterilmiştir (56). Yapılan çalışmalarda vazopressör bağımlı SRRT tedavisi alan yoğun bakım hastalarında, ileride kronik dializ ihtiyacı olma ihtimali, aralıklı diyaliz alan hastalardan daha düşük bulunmuştur (57).

2.2.6. SRRT Endikasyonları

- Ağır asidoz ($\text{pH} < 7,0$),
- Ağır üremi (nöropati, miyopati, ensefolopati veya perikarditin eşlik ettiği),
- Hipervolemi (oligüri ve anürinin olduğu pulmoner ödem),
- Hiperkalemi ($> 6,5$ mmol/l, EKG değişikliği var veya yok),
- İntoksikasyon (salisilat, kontrast madde, büyük molekül ağırlıklı proteinlere bağlanmayan),
- Rabdomyoliz,
- Diğer ciddi elektrolit bozuklukları (genellikle diğer elektrolit bozuklukları ile birlikte olan hipernatremi, hiponatremi),
- Sepsis olarak belirtilmektedir (58-60).

Akut böbrek yetmezlikli hemodinamik instabil hastalarda, metabolik düzensizliği ve sıvı dengesizliğini gidermek amacıyla aralıklı hemodiyalizden daha çok SRRT tercih edilir (58,59). Birçok bilim adamı tarafından hemodinamik instabil

hastalarda, aralıklı hemodiyaliz yerine, sürekli renal replasman tedavilerinin kullanılması gerektiği kabul edilmektedir (61).

2.2.7. SRRT Uygulamalarında Temel Özellikler

SRRT biyoyumluluğu yüksek membranlarla, yüksek akım gücüne sahip, difüzyon ve konveksiyonun birlikte veya ayrı ayrı kullanılmasıyla yapılmaktadır. Difüzyon sıvı ortamda konsantrasyon farkından dolayı solütlerin membrandan geçişidir. Aralıklı hemodiyalizde ve periton diyalizinde solüt temizlenmesi difüzyon yöntemiyle olmaktadır. Konveksiyon, membranın iki tarafında oluşturulan basınç farkı nedeniyle solütlerin sıvı ile sürüklenerek taşınması işlemine denir. Sıvının konveksiyonla taşınmasına ultrafiltrasyon denir. Ultrafiltrasyon solütlerin değil, fazla sıvının uzaklaştırılmasını sağlamaktadır. Bu sırada fizyolojik sıvı replasmanı yapılmasıyla hemofiltrasyon yapılmış olur (4,5).

2.2.8. SRRT Uygulamalarında Vasküler Yol

SRRT uygulanacak hastalarda venöz kateterizasyon için seçilecek kateter, çift lümenli 12- 14 French boyutunda olmalıdır. Kateter uygulanacak yer seçiminde ilk seçenek, sağ internal juguler vendir. Bunu sırasıyla femoral ven ve sol internal juguler ven izlemektedir. En son tercih, stenoz, tromboz ve arteriyovenöz fistül oluşabilmesi gibi nedenlerle subklavian vendir (59).

2.2.9. Renal Replasman Tedavisinin Fizyolojisi

2.2.9.1. Sıvı Çekilmesi

Kan, taze donmuş plazma, parenteral ve enteral beslenme ürünleri verilmesi gerektiğinden, yoğun bakım hastalarında yüksek miktarda günlük sıvı infüzyon gereksinimi olmaktadır ve bu sıvıların kısıtlanması mümkün olmamaktadır. Akut böbrek yetmezliği ve beraberinde septik şok tablosu olan hastalar ciddi sıvı desteğine ihtiyaç duyarlar ve bu sıvı tedavisi de sıvı yükünün artmasına yol açar. Plazma sıvısının vücut dışındaki bir devre ile yarı geçirgen bir zardan hidrostatik basınç etkisi ile geçmesi ve daha sonra toplam vücut sıvısından uzaklaştırılması sonucu ultrafiltrasyon gerçekleşir. Vücut dışı renal replasman tedavileri esas olarak ultrafiltrasyon için kullanılırlar. Ultrafiltre edilen sıvının osmolaritesi plazma sıvısının osmolaritesi ile benzerdir; bu nedenle, "izole ultrafiltrasyon" işlemi solut

konsantrasyonu değişmeden kanın dehidrate edilmesi ve hematokritin artması olarak tanımlanır (58,62,63).

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

Volüm yükü kavramının tanımının yapılabilmesi için hangi klinik parametrelerin (vücut ağırlığı/kuru vücut ağırlığı, ortalama arteriyel basınç, santral venöz basınç, wedge basınç, mikst venöz satürasyon, biyoempedans) ve monitörizasyon yönteminin (santral venöz kateter, Swan-Ganz kateteri, transözofageal ekokardiyografi) kullanılacağı konusu halen tartışma konusudur. Ancak, klinik olarak sıvı yükü fazla olan hastalarda çekilmesi gereken sıvı miktarının doğru hesaplanması önemlidir. Bu tür hastalarda yavaş ve sürekli ultrafiltrasyonun en önemli özelliği, interstisyel sıvının dehidrate olan kan dolaşımını yavaş yavaş ve sabit miktarda tekrar doldurabilmesidir. Bu olay hidrostatik ve ozmotik kuvvetler etkisinde gerçekleşir ve yüksek miktarda plazma sıvısının uzaklaştırılmasına olanak sağlar. Hipovolemi ve hipotansiyon riski düşüktür. Çocuklarda ise öncelikli olan sıvı yükünün düzeltilmesidir (58,62).

İntrakraniyal basınç artma riski olan veya artmış hastalarda (travmatik beyin hasarı, ensefalit, meningoensefalit veya akut karaciğer yetersizliği) ABH durumunda aralıklı hemodiyaliz yerine SRRT tercih edilir. SRRT'nin aralıklı RRT'ye bağlı gelişen intrakraniyal basınç artışını önlediği gösterilmiştir (58,62).

2.2.9.2. Solut Çekilmesi

Solut çekilme fizyolojisi diyalizin en önemli konularından biridir ve RRT'nin güvenliği, tolere edilebilirliği ve sonuçlarından sorumludur. Solut çekilmesi geniş bir

kavramdır ve genellikle belirli miktarda bir solutun uzaklaştırılması olarak tanımlanır. Bu solut normalde böbrek tarafından kandan uzaklaştırılan tüm solütleri temsil etmelidir (58).

Renal replasman tedavisi sırasında "tek-solüt kontrol" tedavi etkinliğinin kabaca tahmin edilmesine olanak verir. Belirtilen koşullarda,üre ABH olan tüm hastalarda birikmesinden ve serum düzeyi ölçüm kolaylığından dolayı genellikle eksik bir belirleyicidir. Bunun yanı sıra, üre protein metabolizmasının son ürünüdür ve vücutta birikmesi durumunda diyaliz gereksinimi olduğunu düşündürür ve uzaklaştırılması tedavi etkinliğini gösterir. Küçük bir moleküldür , proteine bağlanmaz ve dağılım hacmi toplam vücut sıvısı ile aynıdır. Kreatinin de benzer özelliklere sahiptir ve belirleyici olarak sıklıkla kullanılabilen diğer bir moleküldür.

Klirens, belirli bir zaman diliminde bir solütten temizlenen kan hacmi olarak tanımlanır. Klirens, kompartmanlar arasındaki geçişe, geçiş yöntemine (difüzyon veya konveksiyon) ; molekül büyüklüğüne, ve devrenin çalışma özelliklerine (kan akım hızı, diyalizat akım hızı, ultrafiltrasyon hızı, hemodiyaliz cihazının tipi ve boyutu) bağlıdır .Tüm klinik durumlarda hangi tekniğin kullanılması gerektiğine dair bir fikir birliği yoktur(58,62).

2.2.10. Renal Replasman Tedavisi Prensipleri

En sık kullanılan RRT tipleri aşağıdadır (62).

- Aralıklı hemodiyaliz (IHD)

- Sürekli RRT

Sürekli venövenöz hemofiltrasyon (CVVH)

Sürekli venövenöz hemodiyaliz,(CVVHD)

Sürekli venövenöz hemodiyafiltrasyon (CVVHDF)

Sürekli yavaş ultrafiltrasyon (SCUF)

Sürekli arteriyovenöz hemofiltrasyon (CAVHF)

Sürekli arteriyovenöz hemodiyaliz(CAVHD)

1960'lı yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlanan IHD, uzun yıllar boyunca yoğun bakım ünitelerindeki ABH'nin tedavisinde tek tedavi seçeneğiydi.

Standart IHD yöntemi ile ilgili en önemli sorun, ciddi hemodinamik instabilite durumlarında kullanılamamasıdır. Bu nedenle, 1977 yılında ilk kez Kramer ve ark. tarafından SRRT geliştirilmiştir. Hipotansif hastaların sürekli RRT'yi daha iyi tolere etmesi, sıvı ve beslenme desteğinin sürekli yapılabilmesi , volüm yükü ve açığı döngülerinin önlenmesi bu yöntemin sepsis, şok ve çoklu organ yetmezliği olan hastalarda öncelikli tercih olmasına yol açmıştır. SRRT'nin en sık kullanılanı CVVH yöntemidir(23).

Diyaliz, solut ve plazma sıvısının yarıgeçirgen bir zardan (normal filtre boyutu 0.5-2.2 m²) konsantrasyon gradiyentine karşı klirensi olarak tanımlanır. Filtrasyon ise yangeçirgen bir zardan basınç gradiyentine karşı gerçekleşir(23).

Hemofiltrasyon cihazıyla diyalizat ve ultrafiltrat atılır ve yerine, uygun miktarda ve içerikteki replasman sıvısı konularak temizlenen kan ile birlikte hastaya geri dönmesi sağlanır. Pasif difüzyonda plazmadan konsantrasyon gradiyentine bağlı olarak diyalizat sıvısına solut geçişi sağlanmaktadır. Ultrafiltrasyonda(konvektif transport) ise, plazmanın ultrafiltrasyonu sırasında hemofiltre membranından solut geçişi olmaktadır. Küçük ve orta molekül ağırlıklı solütler (<5000 dalton) aynı yönde sıvı ile birlikte uzaklaştırılmaktadır. Bazı SRRT şekillerinde (sürekli arteriyovenöz veya venovenöz hemofiltrasyon) solütlerin uzaklaştırılması sadece konvektif transport ile gerçekleşmektedir. Bu sistemlerde diyalizat sıvısı yer almaz (64).

Konveksiyon: Küçük su molekülleri hidrostatik veya ozmotik bir kuvvetle yarı geçirgen membrandan geçerken birlikte porlardan kolayca geçen solütleri de sürüklerler (solvent drag). Büyük solütler ise porlardan geçemediği için yer değiştirmezler. Hemodiyalizde bu membran sayesinde; kan ile zıt yönde giden diyaliz solüsyonu birbirinden ayrılır ve bu esnada difüzyon gerçekleşir. Böylece kanda yüksek konsantrasyonda bulunan solütler (üre, kreatinin vs) ve elektrolitler (potasyum, fosfor vs) diyalizata geçer. Diyaliz solüsyonunun içeriği, diyaliz sonrası plazmayı normal değerlerde kalacak şekilde ayarlanmıştır. Diyaliz solüsyonundaki sodyum miktarı fizyolojik değerlerde, ancak potasyum miktarı değişkendir. Üre, kreatinin ve fosfor içermemektedir. Bu sayede diyaliz için gerekli konsantrasyon gradienti oluşur. Bu sırada vücuttaki fazla su da uzaklaştırılmış olur.

Adsorbsiyon, Renal replasman tedavisinde önemli olan bir başka mekanizma da, bazı maddelerin kullanılan filtre membrana yapışarak (adsorbsiyon) ortamdaki uzaklaştırılmasıdır. Kullanılan polisülfon veya poliakrilonitril yapısındaki membranların bu yolla TNF gibi enflamasyon yapıcı maddeleri ortamdaki uzaklaştırabildiği ileri sürülmektedir (65).

Hemodiyaliz: Bir sıvıdan diğerine (kan veya diyalizat) konsantrasyon gradiyentine bağlı olarak solütlerin pasif difüzyonunu sağlayan bir diyaliz yöntemidir. Hemodiyaliz sırasında üre, kreatinin, potasyum gibi maddeler kandan diyalizata, kalsiyum ve bikarbonat gibi maddeler ise diyalizattan kana geçerler. Diyaliz işlemi ile bazı maddelerin plazma konsantrasyonlarında değişiklikler olur. Standart hemodiyalizde solut uzaklaştırılması hızlıdır. Sürekli olarak yenilenen kan akımı ve diyalizat sayesinde kompartmanlar arasında yüksek konsantrasyon farkı oluşur ve difüzyon oranı artırılır. Standart hemodiyalizde, transmembran basınç gradiyenti artırıldığında sıvı uzaklaştırılması için de kullanılır. Küçük solütler (üre ve elektrolitler vs) ultrafiltrasyon sırasında sıvı içinde plazma ile aynı konsantrasyonlarda uzaklaştırılır (64,66).

Hemofiltrasyon (HF): Bir hemofilter membranından hidrostatik basınç gradiyenti kullanılarak plazma suyunun filtre (konveksiyon transportu) olması işlemidir. İşlem sırasında ayrıca küçük ve orta molekül ağırlıklı solütlerin su ile konvektif transportu sağlanır. Sıvı replasmanı, dilusyona bağlı olarak, solütlerin(üre,kreatinin gibi) plazma konsantrasyonunu düşürebilir (64,66).

Hemodiyafiltrasyon (HDF): Hemodiyaliz ve hemofiltrasyonda kullanılan mekanizmaların birleştirilmesi sonucunda geliştirilmiş bir yöntemdir. Solut kaybı başlıca difüzyon ile, daha az oranda hemofiltrasyonla olmaktadır (66).

2.2.10.1. Aralıklı Hemodiyaliz

Difüzyonun esas alındığı diyaliz, konsantrasyon gradiyenti ile gerçekleşir ve solütlerin yangeçirgen zarı geçmesi sağlanır. Kan ve diyalizat arasındaki konsantrasyon gradiyenti, molekül ağırlığı, proteine bağlanma, elektrik yükü, solut boyutu ve membran özelliği solut klirensini belirleyen faktörlerdir (11).

Filtrelerin çoğu 5000 Da'dan daha düşük ağırlıklı moleküllerin geçişine ve 20000 Da molekül ağırlığına kadar partiküllerin azalan difüzyonuna olanak sağlar.

Bu yarı geçirgen özellik üre, kreatinin gibi moleküllerin diyaliz sıvısına geçmesine ve albümin ve immünglobülinlerin geri alınmasına olanak sağlar. Diyaliz sırasında düzeltici tampon ve elektrolit solüsyonlarına gereksinim vardır. Membranın her iki tarafında artmış kan ve diyalizat akım hızları (genellikle 500 ml/dk) ile diyaliz işlemi küçük moleküllerin temizlenmesinde, asit-baz dengesizliğinin düzeltilmesinde ve büyük hacimlerde sıvının çekilmesinde etkin olur. Sodyum, kalsiyum ve magnezyumun replasmanı diyaliz sıvısı ile yapılırken, bikarbonat replasmanı, laktat olarak yapılır, laktat ise daha sonra vücutta bikarbonata çevrilir. Hemodinamik bozukluğa neden olması ve makinanın çalıştırılması için teknik personele ihtiyaç duyulması dezavantajlarıdır. Diyalize düşük akım hızlarında başlanması, daha sonra hastanın toleransına göre hızının artırılması ile hemodinamik bozulma önenebilir (11).

2.2.10.2. Sürekli Venovenöz Hemofiltrasyon (CVVHF)

Sürekli venovenöz hemofiltrasyon, yoğun bakımda RRT'ler içinde en sık kullanılanıdır. Diyaliz ile arasındaki en önemli fark, yarıgeçirgen bir zar boyunca basınç farkının olması ve transmembran basınç farkının (TMP) bulunmasıdır {TMP = (Filtre basıncı + Venöz dönüş basıncı)/2 - Atık basıncı}. Bu da filtrenin kan dolaşımı tarafındaki pozitif hidrostatik basınç ve/veya diyalizat tarafındaki negatif basınç ile sağlanır (11).

Transmembran basınç farkının yanı sıra, kan akımı, diyalizat akımı ve membran özellikleri de membrandaki ultrafiltrasyon hızını belirler. Konveksiyon, membran boyunca ultrafiltratı takip eden solütlerin klirensi olarak kullanılan bir terimdir. Bundan dolayı konveksiyon, ultrafiltrasyon hızı, membran özellikleri ve molekül büyüklüğü ile belirlenir. Hemofiltrasyon düşük ve orta ağırlıklı moleküllerin uzaklaştırılmasını sağlar. Hemokonsantrasyondan dolayı, %20'den daha fazla filtrasyon fraksiyonu önerilmez. Çok miktarda büyük molekülün olması filtrenin daha kısa ömürlü olmasına neden olur. Sürekli venovenöz hemofiltrasyon ile 100-300 ml/dk'lık filtrasyon hızları elde edilebilir (11).

2.2.10.3. Sürekli Venovenöz Hemodiyaliz (CVVHD)

Difüzyon ile madde atılımı mekanizmasının ön plana çıktığı bu yöntemde, bir pompa kanı membranın bir tarafından dolaştırırken, başka bir pompa diyaliz sıvısını

kanın hareket yönünün aksi yönünde dolaştırır. Böylece, kan ve diyaliz sıvısı yarı geçirgen bir membran yoluyla temas eder. Kanda erimiş haldeki maddeler iki ortam arasındaki konsantrasyon farkı ile hareket ederler. Bu şekilde, suda çözülmüş haldeki küçük moleküllü maddelerin atılımı artırılır. Sürekli yavaş diyaliz yapması nedeniyle ani sıvı, elektrolit, asit-baz ve üre değişimini ve bundan doğabilecek komplikasyonları önler; kanın dengeli bir şekilde temizlenmesini mümkün kılar. Uygun sıvı dengesini korur. Bundan dolayı, diyalize bağlı diyaliz dengesizlik sendromu görülmez (66).

2.2.10.4. Sürekli Venovenöz Hemodiyafiltrasyon(CVVHDF)

Sürekli venovenöz hemofütrasyona diyaliz devresinin eklenmesi ile tanımlanan işlemdir. Bu yöntem hem hemodiyalizin hem de CVVH'nin avantajlarına sahiptir. Diyaliz ile karşılaştırıldığında, hemodina-mik bozukluğa neden olmadan ve CVVH'nin filtrasyon hızları elde edilerek solut klirens oranları ve biyokimyasal kontrol sağlar (11).

2.2.10.5. Sürekli Yavaş Ultrafiltrasyon

Bu yöntem, esas olarak solut klirens gereksinimi az olduğunda sıvı çekilmesi için kullanılır. Yavaş ultrafiltrasyon yapması nedeniyle hemodinamiyi bozamaz ve hipotansiyona yol açmaz. Dolayısıyla, hipotansiyonun böbrek ve kalp üzerinde oluşturabileceği olumsuz etkileri en aza indirir (11).

2.2.11. SRRT Uygulamalarında Antikoagülasyon

SRRT uygulanan hastalarda filtrasyon sisteminde pıhtılaşma oluşması nedeniyle işlem kesintiye uğrayabilir. İşlemin beklenenden önce sonlanması maliyet ve iş gücü ihtiyacını artırdığı gibi hasta için de olumsuz sonuçlara sebep olmaktadır. Uygulanan antikoagülan kadar kateterlerin özellikleri de pıhtılaşmayı artırabilmektedir. Çoklu organ yetmezliği olan hastalarda farklı nedenlerle artabilecek kanama riski antikoagülasyon uygulamalarını sınırlandırmaktadır. Kanama riski yüksek, trombositopenisi olan hastalarda antikoagülan verilmeden de SRRT yapılabilmektedir (67).

Yüksek molekül ağırlıklı standart heparin renal replasman tedavileri sırasında en çok kullanılan antikoagülandır. Uygulamanın pratik olması, ucuzluğu ve antidotun

mevcut olması heparinin standart antikoagülan olmasını sağlamıştır. Genellikle başlangıç 40 U/kg bolus infüzyonu takiben 5-15 U/kg/saat hızında infüzyonla verilmektedir (68,69).Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve aktive koagülasyon zamanı (ACT) takibi ile heparinizasyon takip edilmektedir. ACT yatak başında takip imkanı vermesine rağmen aPTT daha hassas bir testtir (70). aPTT normalin 1,5-2 katı, ACT 180-200 sn. olacak şekilde doz ayarlaması yapılmaktadır. Heparinle kaplanmış hemofiltrasyon setleri kullanımda bulunmaktadır. Bu setlerin heparin ihtiyacını azaltma potansiyeli vardır (71). Düşük moleküler ağırlıklı heparinler standart heparine alternatif olarak kullanılabilir, fakat doz standardizasyonu yoktur ve antifaktör Xa aktivitesinin çoğu merkezde rutin bakılmaması nedeniyle sık tercih edilmemektedir (72).

Sitrat, kullanımı giderek artan bir antikoagülandır. Kalsiyumu bağlayarak etkinlik gösterir. Sitratla antikoagülasyon bir tür reyonel antikoagülasyondur.Sitrat uygulaması sırasında serum kalsiyum takibinin dikkatli yapılması gerekmektedir (73). Sodyum-sitrat şeklinde kullanılması nedeniyle sodyum yüklenmesi riski vardır. Bu dezavantaj hipotonik diyalizat ve replasman sıvıları kullanılarak çözülebilir. Sitrat karaciğerde bikarbonata metabolize edildiği için metabolik alkaloz gelişebilir. Replasman sıvısının ve/veya diyalizat sıvısının bikarbonat miktarının ayarlanması gerekir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda metabolik asidoz gelişebileceği için kullanılmamalıdır (74).

2.2.12. SRRT Uygulamalarında Doz Seçimi

Uluslararası ultrafiltrasyon akım hızı ml/kg/saat olarak belirtilmiştir ve bu formül SRRT dozu olarak adlandırılır. Optimal SRRT dozu hastanın klinik durumuna göre değişir. Bu klinik durumları; septik tablonun eşlik etmediği akut böbrek yetmezliği ve sepsis veya septik şokun eşlik ettiği akut böbrek yetmezliği olmak üzere kabaca ikiye ayırabiliriz. Günümüzde, non-septik ABH hastaları için önerilen SRRT dozu 25/ml/kg/saat kabul edilmektedir. Septik ABH hastalarında ise, 35 ml/kg/saat' lik doz kullanılmaktadır (75).

2.3. RIFLE Kriterleri

2002 yılında nefroloji ve yoğun bakım alanında uluslararası uzmanlardan oluşan bir panel olan Akut Diyaliz Kalite İnsiyatifi grubu (ADQI) tarafından ABH

nin objektif bir tanımını oluşturmak için RIFLE sınıflandırma sistemini yayınlanmıştır (76). RIFLE kriterleri renal disfonksiyonu mevcut bozukluk derecesine göre sınıflamaktadır. Üç şiddet derecesi; Risk (R=risk), Injury (I=hasarlanma), Failure (F=yetmezlik) ve iki sonuç sınıfı; Loss (L=böbrek fonksiyonlarının uzun süreli kaybı), End Stage Renal Failure (E=son dönem böbrek yetmezliği) mevcuttur.

Tablo 2.1. RIFLE Kriterleri (76)

Risk	Serum kreatininin 1,5-2 kat artış	İdrar çıkışı <0,5mL/kg/sa x 6 saat	Yüksek Duyarlılık
Hasar	Serum kreatininin 2-3 kat artış veya GFH'de > %50 azalma	İdrar çıkışı <0,5 mL/kg/sa x 12 saat	
Yetersizlik	Serum kreatininin ≥ 3 kat artış veya GFH' de >%75 azalma veya serum kreatininin ≥ 4 mg/dL (akut $\geq 0,5$ mg/dL artış)	İdrar çıkışı <0,3 mL/kg/sax24 saat veya anüri 12 saat	
Kayıp	Kalıcı akut böbrek yetersizliği Böbrek fonksiyonlarında tam kayıp (>4 hafta)		Yüksek Özgüllük
SDBY	Son dönem böbrek yetersizliği		

Ancak RIFLE kriterleri kreatinin için bir zaman bileşeni içermediğinden, dinamik bir sürecin analizine izin vermemekteydi. Bunun üzerine 2007 yılında Acute Kidney Injury Network (AKIN) tarafından ABH kriterleri yenilendi (77).

2.4. Akın Kriterleri

Tablo 2.2. AKIN Kriterleri (78)

	Serum Kreatinin kriteri	İdrar Çıkışı Kriteri
Evre I	Serum kreatinininde 1,5-2 kat artış veya $\geq 0,3$ mg/dL artış	İdrar çıkışı < 0,5 mL/kg/sa x 6 saat
Evre II	Serum Kreatinininde 2-3 kat artış	İdrar çıkışı < 0,5 mL/kg/sa x 12 saat
Evre III	Serum kreatinininde >3 kat artış veya ≥ 4 mg/dL üzerinde artış (0,5 mg/dL akut artış)	İdrar çıkışı < 0,3 mL/kg/sa x 24 saat veya anüri 12 saat

2012'de ise KDIGO tarafından akut böbrek hasarı; aşağıdaki 3 durumdan herhangi birinin gerçekleşmesi olarak tekrar tanımlandı (65).

- Serum kreatinininde 48 saat içinde $\geq 0,3$ mg/dl artış;

- Son 7 gün içinde bakılmış veya bakıldığı farzedilen bazal kreatinin değerinde $\geq 1,5$ kat artış;
- İdrar miktarının 6 saat boyunca $< 0,5$ ml/kg/saat olması.

2.5. Hemofiltrasyon Cihazı



Şekil 2.1. Kliniğimizdeki Hemodiyafiltrasyon Cihazı

2.5.1. Sitokin Filtresi (Emic 2)

Heparin ve bölgesel sitrat antikoagülasyonu için uygundur. Polisulfon yapıdadır (12).

- Uzun filtre ömrü vardır.
- Biyouyumluluk üst düzeydedir.
- Kan sızıntı riski minimaldir.
- Hasta gereksinimlerini karşılamak için farklı filtre yüzey alanları mevcuttur.

- Orta büyüklükteki moleküllerin süzülmesinde etkindir.Yaklaşık eşik 40 kDa'dur.
- Filtre yüzeyi glomerüler bazal membranı taklit eder.
- Albumin seviyelerini büyük ölçüde korur.
- Düşük kan akımında dahi yüksek etkinlik gösterir (12).



Şekil 2.2. EMİC 2 filtesi

2.5.2. Ultraflux AV600S Filtresi

Yüzey alanı 1,4 m²,dolum hacmi 100 ml'dir.

Yaklaşık eşik 30 kDa dur.

Albumin gibi plazma proteinleri, diğer büyük moleküller ve hücresel kan bileşenleri muhafaza edilir (12).



Şekil 2.3. AV600 S Filtresi

Orta yüksek akım diyaliz filtrelerinde geçirgenlik sınırı yaklaşık 20 kDa dur.Yüksek kesim filtrelerde(HCO) geçirgenliği yaklaşık 50 kDa olan özel bir hemodiyaliz filtresidir.Bu özelliği nedeniyle büyük moleküllerin(sitokinler gibi) eliminasyonunda etkili olduğu düşünülmektedir (79).

HCO diyalizi için olası endikasyonlar ;

- **Multipl miyelom** (cast nefropati, miyelom böbreklerinde akut böbrek yetmezliği)
- **Rabdomiyoliz**
- **Sepsis** , ciddi yanıklar (80).

2.6. İnflamatuvar Sitokinler

Aktive olmuş lenfosit ve makrofajlar başta olmak üzere birçok hücreden sentezlenen ve diğer hücrelerin fonksiyonlarının regülasyonunda rol oynayan hormon benzeri peptid yapıdaki maddelere sitokin denir. Sitokinlerin infeksiyon hastalıklarında, hücreler arası etkileşimde, hücre farklılaşması, aktivasyonu ve doku onarımında etkileri bulunmaktadır (81). Sitokinler, genelde otokrin (bir hücre tarafından salgılanan sitokinin aynı hücre üzerine etkisi) veya parakrin (belli bir hücre tarafından salgılanan sitokinin yakındaki hücreye etkisi) etkiye sahip hücresel regülatör proteinlerdir. Uyarı sonucu sentezlenir, depo edilmezler. Sentez ve salınımları kısa süreli ve geçicidir (82). İmmun sistemin ilk basamağını sitokinler

oluşturmaktadırlar. Toksik maddeler ve mikrobiyal ürünler gibi yabancı ajanlar immün sistemi uyararak sitokin salınımına sebep olmaktadır (83).

Aktif monosit ve makrofajlardan sentezlenip salınan sitokinlere monokin; aktive T lenfositler tarafından sentezlenip salınan sitokinlere lenfokin ve lökositler arasında etkileşimi sağlayan sitokinlere de interlökin adı verilir. İnterlökinlerin asıl hedefi T ve B lenfositler olabileceği gibi fibroblast ve endotel hücreleri de olabilir (81). İnterlökinler lökositlerde üretildikten sonra, lökosit fonksiyonlarını düzenleyerek, lökositler arası iletişimde rol oynarlar (84). Sitokinler lenfoid hücrelerin ve diğer bazı hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmalarını sağlama, immün yanıtı kuvvetlendirme ya da baskılama, inflamasyona katılan hücreleri aktive etme ve migrasyonu gibi etkiler gösterirler. Ateş, akut faz yanıtı, antiviral etkinlik, kemotaksis yaptıkları etkilerden bazılarıdır (85).

Sitokinler fonksiyonlarına göre dört gruba ayrılmaktadır:

1) Doğal immünite mediatörleri olan sitokinler;

- a) Tip 1 interferonlar
- b) TNF (Tümör nekroz faktör)
- c) İnterlökin-1 (IL-1 BETA)
- d) İnterlökin-6 (IL-6)
- e) Kemokinler

2) Lenfosit aktivasyonu, çoğalma ve farklılaşmasını düzenleyen sitokinler;

- a) İnterlökin-2 (IL-2)
- b) İnterlökin-4 (IL-4)
- c) Transforming Growth faktör (TGF)

3) İnflamasyonda düzenleyici rol oynayan sitokinler;

- a) İnterferon-gama (IFN- γ)
- b) Lenfotoksin (Nötrofil aktivatörü)
- c) İnterlökin-12 (IL-1 BETA2)

d) İnterlökin-10 (IL-1 BETA0)

4) Hematopoezi uyaran sitokinler;

a) Stem cell faktör (SCF)

b) İnterlökin-3 (IL-3)

c) Monosit-makrofaj koloni stimüle eden faktör (M-CSF)

d) Granülosit koloni stimüle eden faktör (G-CSF)

e) İnterlökin-7 (IL-7)

f) İnterlökin-9 (IL-9)

g) İnterlökin-11 (IL-1 BETA) (86).

2.6.1. Prokalsitonin

Kalsitoninin öncül hormonu olan bir peptiddir, monosit ve hepatositlerden yapılır. Enfeksiyonun başlamasından sonraki iki saat içinde dolaşımda konsantrasyonu artmaya başlar. PCT'nin avantajı serum düzeyinin CRP'ye göre daha hızlı artmasıdır. PCT bakteri endotoksini ile temastan dört saat sonra serumda artmaya başlar, altı-sekizinci saatlerde tepe yapar ve serum düzeyi en az 24 saat yüksek olarak kalır. Enfeksiyonun erken döneminde dolaşımdaki konsantrasyonunun artması nedeniyle erken tanıda CRP'den daha değerli bir belirteçtir (87,88).

2.6.2. İL-6

İL-6 enfeksiyonda serumda çok erken ortaya çıkan bir belirteçtir. Hem B hem T hücreleri tarafından yapılır. Vücudun enfeksiyona karşı yanıtının düzenlenmesinde pek çok rolü mevcuttur. Bakteriyel ürünlerle temastan sonra İL-6 düzeyi hızlı ve ciddi bir artışa geçer. İL-6, akut faz reaktanlarını(CRP gibi) yapması için hepatositleri uyarır (89,90). Bu nedenle enfeksiyonun erken evresinde CRP'den daha duyarlıdır. Enfeksiyonun erken döneminde CRP'nin duyarlılığı %60'ken,İL-6'nın duyarlılığı %89 dur.Ancak İL-6'nın negatif tahmin değeri (%91) CRP'den (%75) daha yüksektir (57-60). İL-6'nın yarı ömrü çok kısadır, enfeksiyon tedavisine başlandıktan sonra 24 saatte enfeksiyon devam etse bile dolaşımdaki konsantrasyonu saptanamayacak kadar düşer (91-93).

2.6.3. Tümör Nekrozis Faktör Alfa

İnflamatuvar yanıt sürecinde sitokinler; kemokinler ve büyüme faktör kaskadının aktivasyonunu başlatır ve bu nedenle prototipik proinflamatuvar sitokin olarak kabul görmektedir. Elde edilen kanıtlar makrofaj sayısı, TNF- alfa üretim seviyesi ile inflamasyonda ve nöropatik hayvan modellerinde ısı hiperaljezi gelişmesi arasında güçlü korelasyon olduğunu göstermektedir (94,95). Tümör dokusunda TNF- alfa sentezlenmekte ve salınmaktadır. Tümör bölgesinde innerve olan nosiseptörleri etkileyerek ağrı ve ısı hipersensitivitesi oluşmasını sağlar. Bu sebepten ağrılı hastalardaki refraktör ağrının anti-TNF-alfa ile tedavisi mümkün olabilmektedir (87,88). Son yayınlarda TNF-alfa ile nöropatik ağrının gelişmesi arasında güçlü bağlantılar bulunmaktadır (95,96). Hayvan modellerinde TNF-alfa enjeksiyonu sonrasında mekanik ve termal hipersensitivite olduğu görülmektedir (97,98). Dorsal kök nöronlarında TNF-alfa tarafından nöronal deşarj oluşturulmaktadır ve böylelikle hasarlanmış nöronlara komşu olan hasarsız afferent nöronlarda TNF-alfa' ya karşı artmış sensitivite oluşmaktadır. TNF- alfa hücre membranında TNF reseptör 1 ve TNF reseptör 2' ye bağlanır. Her iki reseptör subtipide primer afferent nosiseptörler tarafından ortaya çıkartılır (91,97).

2.6.4. İnterlökin-1 Beta

İnflamasyon İL-1 β salınımını tetikleyen TNF- alfa salınımının başlangıcıyla oluşan hipernosisepsiyonu artırır (99,100). İL-1 β otoinflamatuvar hastalıklardaki rolünden dolayı İL-1 ailesinin en çok çalışandır (92). İL-1 doğal immun cevapla yakın ilişkilidir (101). İL-1 ailesi 2 major proteinden oluşmaktadır. Bunlar inflamasyonda, immun yanıtta ve hemopoeziste birçok değişik etkisi olan İL-1alfa ve İL-1 betadır. Bunların salınan formları aynı reseptöre bağlanarak aynı etkiyi göstermektedirler ancak hücre üretimiyle bölümlenmelerinde farklılık vardır (93). Ağrı durumunda İL-1 β ' nin major hücre kaynakları sempatik ve duyu nöronları, makrofajlar ve glial hücrelerdir (102,103).

2.7. Sofa Skoru

SOFA, organ fonksiyon bozukluğu, organ yetmezliği, mortalite ve morbidite değerlendirilmesinde kullanılan bir skorlama sistemidir (104). İçeriğinde nörolojik, kardiyovasküler, hematolojik, pulmoner, hepatik ve renal sistem değerlendirmeleri

mevcuttur (105). Organ bozuklukları yoğun bakımlardaki mortalite ve morbiditeyle doğrudan ilişkili olduğu için daha yaygın olarak yoğun bakımlarda kullanılmaktadır (104). Skor sıfır ile 24 arasında bir değer alır. Yoğun bakımda yatan hastaların 24 saat içindeki en kötü değerleri skorlamaya katılır ve tekrarlayan değerlendirmeler yapılır. Skorlamadaki parametreler yoğun bakımda bulunan hastalarda zaten takip edilen değerlerdir. Yapılan farklı çalışmalarda farklı skor değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir ve incelemeler farklı sıklıklarda yapılmıştır (104,106). Bazı çalışmalarda SOFA skoru gidişatına göre tedavi düzenlenmesi yapıldığında sağkalım üzerine olumlu katkısı olabileceği görülmüştür (107). Tekrarlayan SOFA değerlendirmeleri arasındaki fark da (Δ SOFA) tedavi yanıtı ve prognoz tahmini açısından faydalı bulunmuştur (104,105,108-110). Seymour CW ve 5 arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise Δ SOFA skoru 2 ve üzerinde olan hastalarda ölüm riskinin 2-25 kat arttığı bulunmuştur, bu sebeple Δ SOFA ≥ 2 olan skorlar organ fonksiyon bozukluğunu temsil etmektedir (108-110).

Skorlamanın yapılabilmesi için mutlaka laboratuvar testlerine ihtiyaç vardır, bu nedenle hesaplanması vakit alabilir. Yine aynı sebeple ilk başvuru anında hesaplanamayacağından tanı ve tedavide gecikmelere sebep olabilir. Kardiyovasküler parametreler verilen tedavilerden etkileneceği için yanıltıcı olabilir. İlk başvuruda hesaplanan SOFA skoru kronik organ yetmezliği varlığı bilinmeyen hastalarda yanlış sonuç verebilir. Yoğun bakım dışındaki hastalarda verilere hızlı ulaşılabilmesi, bilgilerin kaybolması gibi nedenlerle SOFA hesaplamasında zorluklarla karşılaşmaktadır (110). Tüm bunlara rağmen SOFA skoru organ bozuklukları, organ yetmezlikleri ve sistemik inflamasyonun değerlendirilmesinde kullanışlı olan bir parametredir (106,111).

Tablo 2.3. SOFA Skoru Tablosu (108)

SOFA SKORU	0	1	2	3	4
Solunum PaO₂/FiO₂	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Koagülasyon Trombosit 10³/mm³	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Karaciğer Bilirubin mg/dl	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
Bilirubin mol/l	<20	20-32	33-101	102-204	>204
Merkezi Sinir Sistemi Glaskow Koma Skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6
Kardiyovasküler Hipotansiyon	Yok	OAB<70 mmHg	Dopamin≤5 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*
Renal Kreatinin mg/dl	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	>5,0
Kreatinin µmol/l	<110	110-170	171-299	300-440	>440
İdrar çıkışı ml/gün				<500	<200

*En az 1 saat pg/kg/dk dozunda verilmiş olmalı

2.8. Apache 2 Skoru

Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE) puanlama sisteminin ilk kez 1981'de kullanıma girmesi ile skora sistemleri gündeme gelmiştir. Bir grup uzman tarafından hasta sağlığı açısından önemli bulunan çok sayıda değişkenin uygun şekilde bir araya getirilmesiyle hastalık şiddetinin tespitine yarayan APACHEE puanlama sistemi subjektif bir yöntem olarak oluşturulmuştur. Kullanıma ait zorluklar olmasına rağmen yoğun bakım üniteleri için hastalık şiddeti tayininde kullanılan ilk nicel yöntemdir (112).

Fizyolojik ölçümlerdeki değişiklikleri kullanarak hastalık ciddiyetini tanımlayan APACHE II Skoru, 1985 yılında Knaus ve arkadaşları tarafından düzenlenmiştir (113). APACHE II; yani akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirilmesi, APACHE I'in basitleştirilmiş şekli olup, 12 fizyolojik parametrenin değerlendirilmesi temeline dayanmaktadır (114,115).

APACHE 2 SKORU

Fizyolojik Değişkenler	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Isı(Rektal)	≥41	39-40,9			36-38,4	38,5-38,9			≤29,9
OAB(mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109				≤49
Kalp Hızı(Atım/dk)	≥180	140-179	110-139		70-109				≤39
Solumun hızı(/dk)	≥50	35-49			12-24	25-34	10-11		≤5
Oksijenizasyon DO2*	≥500	350-499	200-349		<200				
PaO2**					>70	61-70		55-60	<55
Arteriyel pH	≥7,7	7,6-7,69			7,33-7,49	7,5-7,59		7,15-7,24	<7,15
Yenöz HCO3 (mEq/l)	≥52	41-51,9			22-31,9	32-40,9		15-17,9	<15
Sodyum (mEq/l)	≥180	160-179	155-159		130-149	150-154		111-119	<110
Potasyum (mEq/l)	≥7	6-6,9			3,5-5,4	5,5-5,9	3-3,4		<2,5
Serum Kreatinin (mg/dl)	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4				
Hct (%)	≥60				30-45,9	46-49,9			<20
Lökosit (mm ³ x1000)	≥40		20-39,9		3-14,9	15-19,9			<1

*FiO2 ≥ 0,5 ise Alveolar Arterial Gradient DO2

**FiO2 < 0,5 ise PaO2

A. Toplam Akut Fizyoloji skoru(yukarıdaki 12 puanlamanın toplamı)

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

C. Kronik Sağlık Puanları: Geçmişte ciddi organ yetmezliği ya da immünüpresyon varsa

a) Operate edilmemiş ya da acil opere edilmiş hasta...5 puan

b) Elektif postoperatif hasta...2 puan

Toplam APACHE-2 Skoru= A+B+C

Tablo 2.4. APACHEE II Skoru Tablosu (116).

3. MATERYAL METOD

Çalışma için, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 12.04.2016 tarih ve 2016-04 sayılı kararı ile onay alındı. Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden (CÜBAP) destek alındı.

Araştırma, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Araştırma ve Uygulama Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Ünitesi'nde yapıldı.

Araştırma Sivas C.Ü. Sağlık Hizmetleri Araştırma ve Uygulama Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi'nde tedavi gören, sepsis tanısı alan ve kreatinin değeri 2,0 mg/dL üzerinde olan hemodiyafiltrasyon uygulanan 38 hastadan oluştu. Ancak tedavi sırasında derin hipotansiyon gelişen 2 hasta, diyaliz setinde kan pıhtılaşığı için diyalizi sonlandırılan 1 hasta ve tedavi sırasında exitus olan 1 hasta çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmadan çıkarılma kriterleri

- 1- Hemodiyafiltrasyon başlanan ancak takiplerinde hipotansiyon gelişmesi
- 2- Diyaliz setinde pıhtılaşma olması nedeniyle 24 saat diyalizi tamamlanamaması
- 3- Çalışma sırasında hastanın exitus olması

Çalışmaya alınmama kriterleri

- 1.Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar
- 2.Son dönem kanser hastası olarak belirlendi.

Hasta yakınlarına yapılacak çalışma ve işlem ile ilgili ayrıntılı bilgi verildi ve tüm hastalar için yazılı aydınlatılmış onam belgesi düzenlendi. Hasta yakınlarından onam alındı. Çalışmaya alınacak tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, yatış tarihi ve yoğun bakıma yatış tanısı kaydedildi.

Hastaların CVVHDF başlanmadan önce APACHEE2 ve SOFA skorları hesaplandı. Hematokrit (Hct), Beyaz küre (Wbc), kan basıncı, kalp atım hızı (Drager Infinity Delta monitör) ve ateş (Covidien Genius 2) değerleri ölçülerek kaydedildi. Ayrıca CÜBAP desteği ile çalışılmış olan Prokalsitonin (PCT), Tümör nekrozis

faktör alfa (Tnf- α), İnterleukin 6 (IL-6), İnterleukin 1(İL-1) kan değerleri de işlem öncesi ölçülerek kaydedildi.

CVVHDF uygulama esnasında 8., 16.ve 24. saatte PCT, Hct, Wbc, TNF- α , IL-6,İL-1 kan değerleri ve hastaların hemodinamik parametreleri (kan basıncı, kalp atım hızı ve ateş ölçümleri) ile hemodiyafiltrasyonun 24.saatinde APACHEE 2 ve SOFA skorları hesaplanarak kaydedildi.

Çalışmaya aldığımız hastalar 2 gruba ayrıldı. İlk grup hemodiyafiltrasyon cihazı (Fresenius Medical Care , Bad Hamburg , Germany) , filtre kan akım hızı 200ml/dk, hemofiltrasyon solüsyonu(Multibic Fresenius 2mmol/L, potasyumlu) kullanılarak, diyalizat akım hızı 30ml/kg/saat olarak ayarlandı, filtre olarak Polysulfone yapıda AV600S (Fresenius Medical Care, Bad Hamburg, Almanya) 1,4 m² yüzey alanı,100 ml dolum hacmi olan filtre kullanıldı. İkinci grupta aynı şekilde hemodiyafiltrasyon cihazı (Fresenius Medical Care , Bad Hamburg , Germany), filtre kan akım hızı 200ml/dk, filtre olarak polysulfone yapıda EMİC2 (Fresenius Medical Care, Bad Hamburg, Almanya) 1.8 m² yüzey alanı, 130ml dolum hacmi oln filtre , hemofiltrasyon solüsyonu (Multibic Fresenius 2mmol/L, potasyumlu) kullanılarak, diyalizat akım hızı 2000 ml/st olarak ayarlandı. Antikoagülasyon 10IU/kg/saat heparin ile yapıldı. Diyalizat ısısı 36.5 °C olarak ayarlandı.

CVVHDF öncesi ve sonrası kan örnekleri hemen 10 dakika boyunca 4 °C'de santrifüj edildi ve kullanılıncaya kadar -72 ° C'de saklandı.

TNF-Alfa, IL-1 Beta, IL-6 biyomarkerleri (DİAsource, Belçika) mikrotiterplate (mikrotitrasyon plakası) üzerinde gerçekleştirilen bir katı faz Enzim Amplifiye Edilmiş Duyarlılık İmmünoassay yöntemi ile TNF-Alfa, IL-1 Beta, IL-6 'nın farklı epitoplarına karşı yönlendirilmiş monoklonal antikorlar (MAbs) kullanılarak yapıldı. PCT biyomarkeri (Getein 1100 İmmunofluorescence Quantitative Analyzer) cihazı kullanılarak immunofluorometrik test yöntemi ile çalışıldı.

3.1. İstatistiksel Yöntem

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 22.0 programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde Kolmogorof Simirnov testi ile normalite testi yapıldıktan sonra parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde iki ortalama arasındaki farkın

önemlilik testi, tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, bonferroni testi parametrik varsayımlar yerine getirilemediğinde Man Whitney U testi, Friedman testi , Wilcoxon testi ve Khi-kare testi kullanılmış ve yanılma düzeyi 0.05 olarak alınmıştır. Bu çalışmada $\alpha=0.05$, $\beta=0.20$, $1-\beta=0.80$ olarak alındığında her bir gruba 17 birey alınmasına karar verildi ve testin gücü 0.80970 bulundu.



4. BULGULAR

Çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra hasta bilgilendirilmiş onamı alınan, 18-90 yaş arası, ASA fiziksel durum sınıflaması III-IV olan, 17 AV600S ve 17 EMİC 2 filtre kullanılarak CVVHDF yapılan toplam 34 hasta üzerinden gerçekleştirildi.

AV600S grubundaki bireylerin yaşları 72.76 ± 15.93 , EMİC 2 grubundaki bireylerin yaşları 75.76 ± 8.25 olarak bulunmuştur. Yaş yönünden gruplar karşılaştırıldığında fark önemsiz bulunmuştur ($p=0.496$, $p>0.05$).

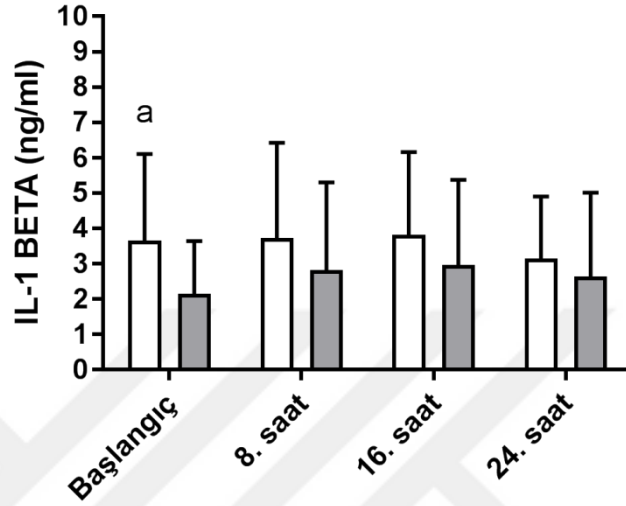
AV600S grubundaki bireylerin %58.8'i erkek, %41.2'si kadın, EMİC 2 grubundaki bireylerin %52.92'u erkek, %47.1'i kadındı. Cinsiyet yönünden gruplar karşılaştırıldığında fark önemsiz bulunmuştur ($p=0.730$, $p>0.05$).

Tablo 4.1. IL 1 Beta Değerinin Saatlere Göre Değişimi

Saat	Grup AV600S N=17	Grup EMİC2 N=17	p
0.Saat	$3,66^a \pm 2,45$	$2,14 \pm 1,50$	0,04
8.Saat	$3,72 \pm 2,70$	$2,82 \pm 2,48$	0,26
16.Saat	$3,81 \pm 2,35$	$2,96 \pm 2,41$	0,13
24.Saat	$3,15 \pm 1,75$	$2,63 \pm 2,38$	0,23
p	0,85	0,50	

^a $P<0.05$; Grup EMİC 2 başlangıç ile karşılaştırıldığında

- Grup AV600S
- Grup EMİC 2



^aP<0.05 ; Grup EMİC 2 başlangıç ile karşılaştırıldığında

Grafik 4.1. Her İki Grupta Ölçülen IL-1 Beta Değerlerinin Zamana Göre Değişimi

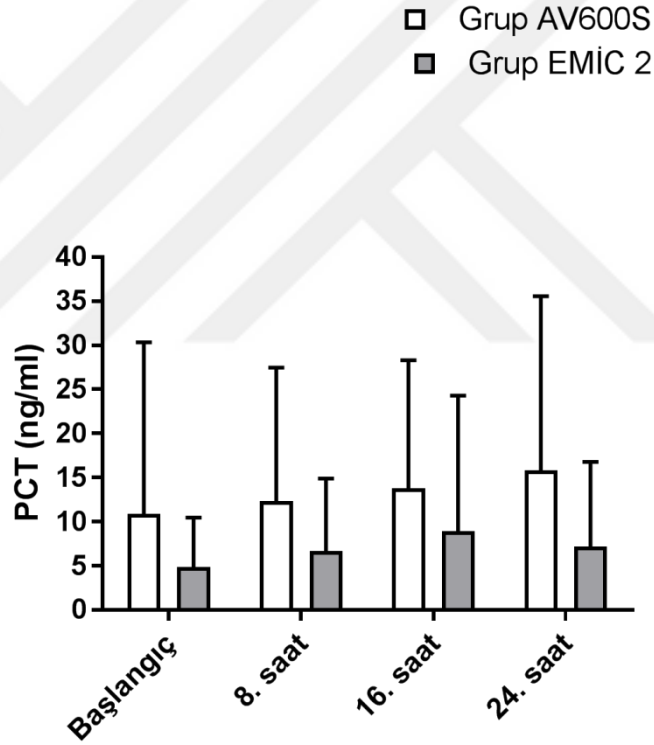
Her iki gruptaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen IL-1 Beta değerleri karşılaştırıldığında başlangıç (0. Saat) değerleri arasındaki fark önemli bulunmuştur ($p<0.05$). 8.saat, 16.saat ve 24. Saatte ölçülen IL-1 değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

AV600S grubunda grup içi değişik zamanlarda ölçülen IL-1 Beta değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

EMİC 2 grubunda grup içi değişik zamanlarda ölçülen IL-1 Beta değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 4.2. PCT Değerinin Saatlere Göre Değişimi

Saat	Grup AV600S N=17	Grup EMİC2 N=17	p
0.Saat	10,90 ± 19,43	4,83 ± 5,65	0,23
8.Saat	12,35 ± 15,12	6,69 ± 8,21	0,73
16.Saat	13,80 ± 14,50	8,91 ± 15,36	0,38
24.Saat	15,83 ± 19,73	7,16 ± 9,60	0,20
p	0,18	0,95	



Grafik 4.2. Her İki Grupta Ölçülen PCT Değerlerinin Zamana Göre Değişimi

Her iki gruptaki bireyler başlangıç (0.saat) , 8.saat, 16.saat ve 24. saatlerde ölçülen PCT değerleri yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

AV600S grubunda grup içi değişik zamanlarda ölçülen PCT değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

EMİC 2 grubunda grup içi değişik zamanlarda ölçülen PCT değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 4.3. TNF Alfa Değerinin Saatlere Göre Değişimi

Saat	Grup AV600S N=17	Grup EMİC2 N=17	P
0.Saat	21,80 ^a ± 12,85	21,76 ^c ± 9,89	0,78
8.Saat	22,14 ^b ± 12,10	15,70 ± 6,80	0,08
16.Saat	29,75 ^d ± 16,36	17,83 ± 8,16	0,02
24.Saat	29,31 ^e ± 18,47	18,44 ± 6,91	0,02
p	0,007	0,002	

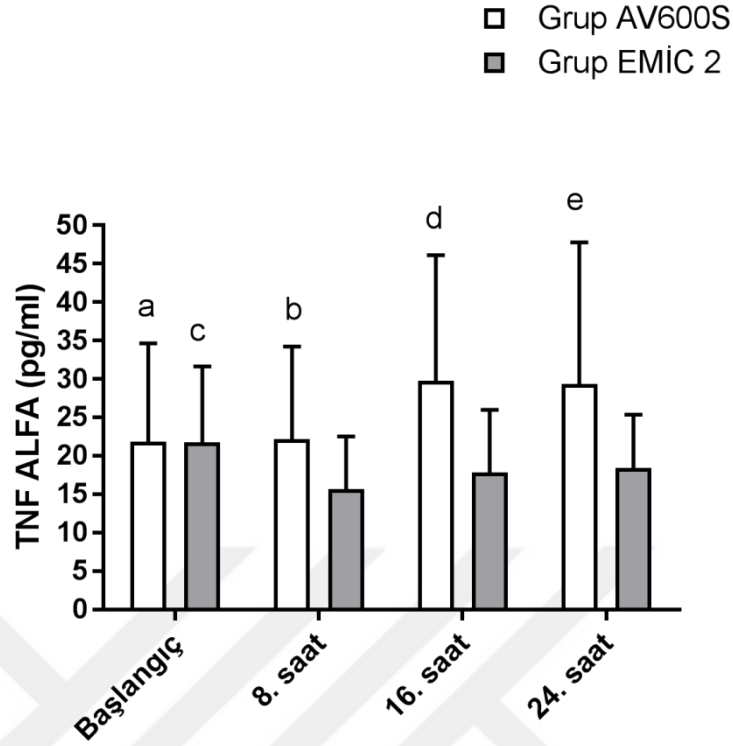
^a $P<0.05$; 16. ve 24.saat Grup AV600S ile karşılaştırıldığında

^b $P<0.05$; 16. ve 24.saat Grup AV600S ile karşılaştırıldığında

^c $P<0.05$; 8.,16.,24. saat Grup EMIC 2 ile karşılaştırıldığında

^d $P<0.05$; 16.saat Grup EMIC 2 ile karşılaştırıldığında

^e $P<0.05$; 24.saat Grup EMIC 2 ile karşılaştırıldığında



^aP<0.05; 16. ve 24.saat Grup AV600S ile karşılaştırıldığında

^bP<0.05; 16. ve 24.saat Grup AV600S ile karşılaştırıldığında

^cP<0.05; 8.,16.,24. saat Grup EMİC 2 ile karşılaştırıldığında

^dP<0.05; 16.saat Grup EMİC 2 ile karşılaştırıldığında

^eP<0.05; 24.saat Grup EMİC 2 ile karşılaştırıldığında

Grafik 4.3. Her İki Grupta Ölçülen TNF Alfa Değerlerinin Zamana Göre Değişimi

Her iki gruptaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen TNF-Alfa değerleri karşılaştırıldığında başlangıç (0.saat) ve 8.saatte ölçülen değerler açısından gruplar arasındaki fark önemsiz bulunurken ($p>0.05$), 16.saat ve 24.saatlerde gruplar arası fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Tabloda da belirtildiği gibi EMİC2 grubunda ölçümler daha düşük bulunmuştur.

AV600S grubunda değişik zamanlarda ölçülen TNF-Alfa değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Ölçümler ikişerli karşılaştırıldığında başlangıç (0.saat) ile 16.saat ve 24.saat, 8.saat ile 16.saat ve 24.saat arası fark önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

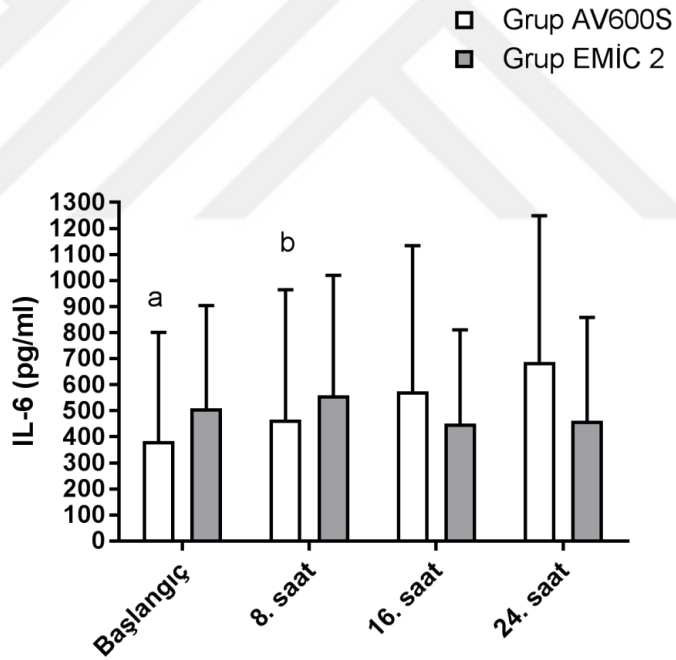
EMİC 2 grubunda değişik zamanlarda ölçülen TNF-Alfa değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Ölçümler ikişerli karşılaştırıldığında başlangıç (0.saat) ile 8.saat, 16.saat ve 24.saat arası fark önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4.4. IL 6 Değerinin Saatlere Göre Değişimi

Saat	Grup AV600S N=17	Grup EMİC2 N=17	p
0.Saat	383,59 ^a ± 417,06	509,21 ± 394,93	0,19
8.Saat	465,39 ^b ± 499,37	559,74 ± 460,68	0,22
16.Saat	574,34 ± 559,55	450,97 ± 359,73	0,95
24.Saat	686,91 ± 562,03	462,15 ± 396,02	0,20
P	0,01	0,37	

^a $P<0.05$; 16. ve 24.saat Grup AV600S ile karşılaştırıldığında

^b $P<0.05$; 16. ve 24.saat Grup AV600S ile karşılaştırıldığında



^a $P<0.05$; 16. ve 24.saat Grup AV600S ile karşılaştırıldığında

^b $P<0.05$; 16. ve 24.saat Grup AV600S ile karşılaştırıldığında

Grafik 4.4. Her İki Grupta Ölçülen IL-6 Değerlerinin Zamana Göre Değişimi

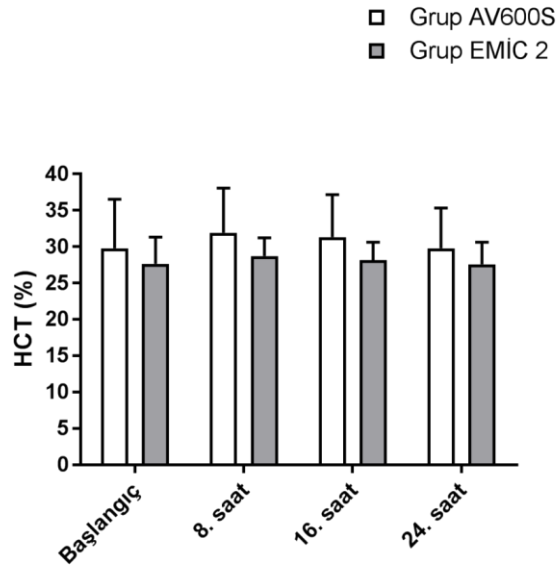
Her iki gruptaki bireyler başlangıç (0.saat) , 8.saat, 16.saat ve 24. saatlerde ölçülen IL-6 değerleri yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

AV600S grubunda grup içi değişik zamanlarda ölçülen IL-6 değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Ölçümler ikişerli karşılaştırıldığında başlangıç (0.saat) ile 16.saat ve 24.saat, 8.saat ile 16.saat ve 24.saat arası fark önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

EMİC 2 grubunda grup içi değişik zamanlarda ölçülen IL-6 değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 4.5. HCT Değerinin Saatlere Göre Değişimi

Saat	Grup AV600S N=17	Grup EMİC2 N=17	p
0.Saat	29,77 ± 6,73	27,64 ± 3,67	0,51
8.Saat	31,90 ± 6,14	28,70 ± 2,53	0,21
16.Saat	31,31 ± 5,83	28,14 ± 2,46	0,13
24.Saat	29,77 ± 5,54	27,59 ± 3,04	0,57
P	0,07	0,36	



Grafik 4.5. Her İki Grupta Ölçülen HCT Değerlerinin Zamana Göre Değişimi

Her iki gruptaki bireyler başlangıç (0.saat) , 8.saat, 16.saat ve 24. saatlerde ölçülen HCT değerleri yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

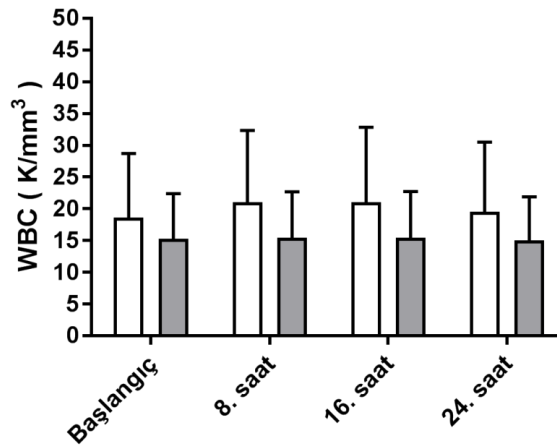
AV600S grubunda değişik zamanlarda ölçülen HCT değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

EMİC 2 grubunda değişik zamanlarda ölçülen HCT değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 4.6. WBC Değerinin Saatlere Göre Değişimi

Saat	Grup AV600S N=17	Grup EMİC2 N=17	p
0.Saat	18,62 ± 10,10	15,27 ± 7,11	0,36
8.Saat	21,06 ± 11,29	15,47 ± 7,22	0,14
16.Saat	21,07 ± 11,80	15,45 ± 7,27	0,22
24.Saat	19,53 ± 11,01	15,02 ± 6,88	0,23
P	0,41	0,90	

□ Grup AV600S
■ Grup EMİC 2



Grafik 4.6. Her İki Grupta Ölçülen WBC Değerlerinin Zamana Göre Değişimi

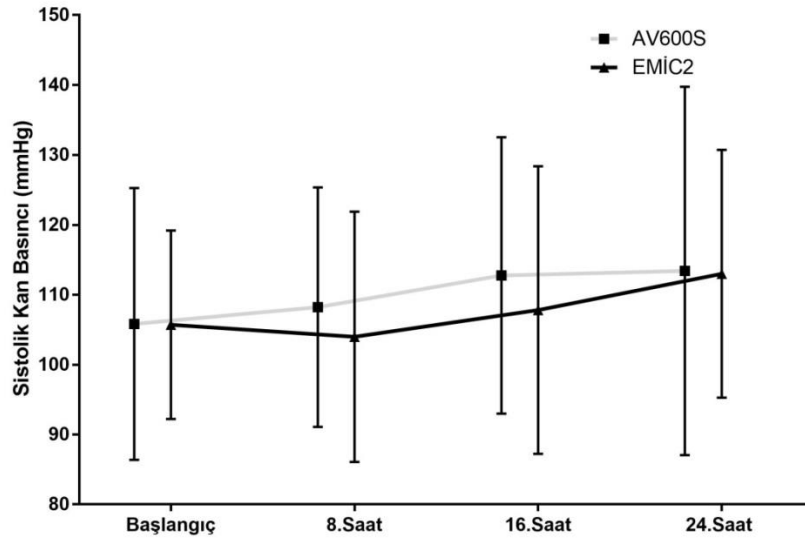
Her iki gruptaki bireyler başlangıç (0.saat) , 8.saat, 16.saat ve 24. saatlerde ölçülen WBC değerleri yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

AV600S grubunda değişik zamanlarda ölçülen WBC değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

EMİC 2 grubunda değişik zamanlarda ölçülen WBC değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 4.7. SKB Değerinin Saatlere Göre Değişimi

Saat	Grup AV600S N=17	Grup EMİC2 N=17	p
0.Saat	105,82 ± 19,43	105,70 ± 13,48	0,98
8.Saat	108,23 ± 17,14	104,00 ± 17,90	0,48
16.Saat	112,76 ± 19,76	107,82 ± 20,56	0,48
24.Saat	113,41 ± 26,34	113,00 ± 17,70	0,95
P	0,40	0,38	



Grafik 4.7. Her İki Grupta Ölçülen SKB Değerlerinin Zamana Göre Değişimi

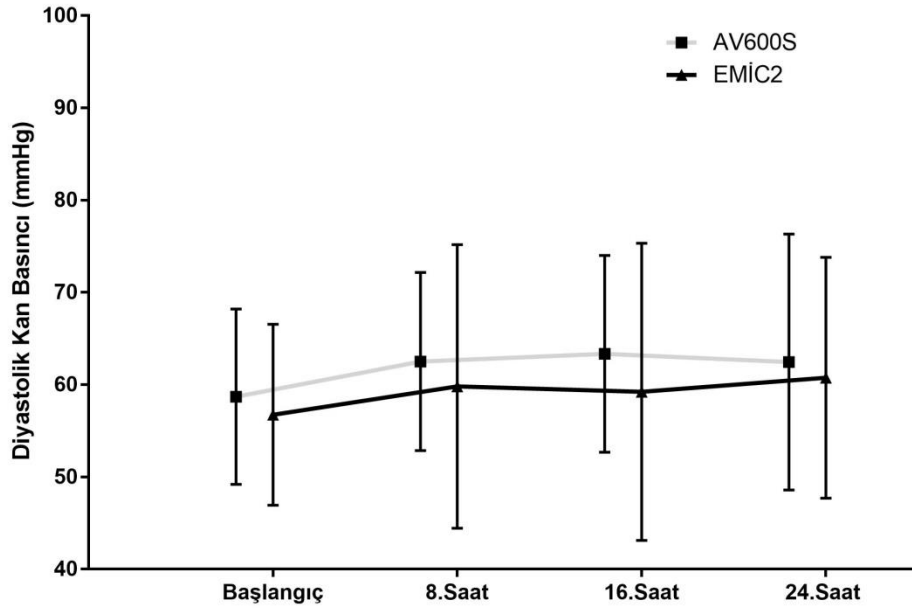
Her iki gruptaki bireyler başlangıç (0.saat) , 8.saat, 16.saat ve 24. saatlerde ölçülen SKB değerleri yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

AV600S grubunda grup içi değişik zamanlarda ölçülen SKB değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

EMİC 2 grubunda grup içi değişik zamanlarda ölçülen SKB değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 4.8. DKB Değerinin Saatlere Göre Değişimi

Saat	Grup AV600S N=17	Grup EMİC2 N=17	p
0.Saat	58,70 ± 9,50	56,76 ± 9,82	0,56
8.Saat	62,52 ± 9,65	59,82 ± 15,35	0,54
16.Saat	63,35 ± 10,68	59,23 ± 16,10	0,38
24.Saat	62,47 ± 13,87	60,76 ± 13,04	0,71
P	0,47	0,52	



Grafik 4.8. Her İki Grupta Ölçülen DKB Değerlerinin Zamana Göre Değişimi

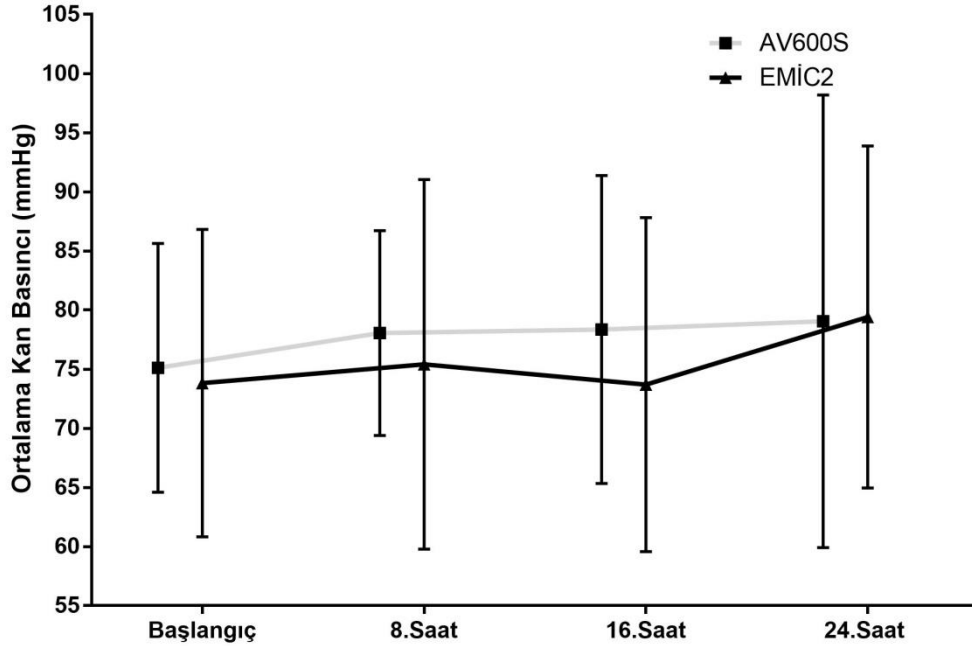
Her iki gruptaki bireyler başlangıç (0.saat) , 8.saat, 16.saat ve 24. saatlerde ölçülen DKB değerleri yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

AV600S grubunda değişik zamanlarda ölçülen DKB değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

EMİC 2 grubunda değişik zamanlarda ölçülen DKB değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 4.9. OKB Değerinin Saatlere Göre Değişimi

Saat	Grup AV600S N=17	Grup EMİC2 N=17	P
0.Saat	75,11 ± 10,52	73,82 ± 13,00	0,75
8.Saat	78,05 ± 8,66	75,41 ± 15,62	0,54
16.Saat	78,35 ± 13,02	73,70 ± 14,13	0,32
24.Saat	79,05 ± 19,13	79,41 ± 14,45	0,95
P	0,71	0,24	



Grafik 4.9. Her İki Grupta Ölçülen OKB Değerlerinin Zamana Göre Değişimi

Her iki gruptaki bireyler başlangıç (0.saat) , 8.saat, 16.saat ve 24. saatlerde ölçülen OKB değerleri yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

AV600S grubunda değişik zamanlarda ölçülen OKB değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

EMİC 2 grubunda değişik zamanlarda ölçülen OKB değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 4.10. Ateş Değerinin Saatlere Göre Değişimi

Saat	Grup AV600S N=17	Grup EMİC2 N=17	p
0.Saat	36,79 ^a ± 0,94	37,04 ^b ± 1,17	0,50
8.Saat	35,77 ± 0,76	35,85 ^c ± 1,17	0,82
16.Saat	35,52 ^d ± 0,85	36,12 ± 0,79	0,04
24.Saat	35,44 ^e ± 0,80	36,37 ± 1,12	0,009
P	0,001	0,001	

^a $P<0.05$; 8.,16.24. saat Grup AV600S ile karşılaştırıldığında

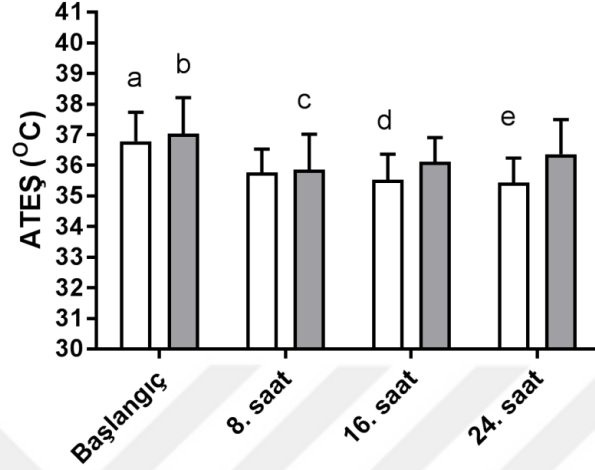
^b $P<0.05$; 8.,16.24. saat Grup EMİC 2 ile karşılaştırıldığında

^c $P<0.05$; 24.saat Grup EMİC 2 ile karşılaştırıldığında

^d $P<0.05$; 16.saat Grup EMİC 2 ile karşılaştırıldığında

^e $P<0.05$; 24.saat Grup EMİC 2 ile karşılaştırıldığında

□ Grup AV600S
■ Grup EMİC 2



^aP<0.05; 8.,16.24. saat Grup AV600S ile karşılaştırıldığında
^bP<0.05; 8.,16.24. saat Grup EMİC 2 ile karşılaştırıldığında
^cP<0.05; 24.saat Grup EMİC 2 ile karşılaştırıldığında
^dP<0.05; 16.saat Grup EMİC 2 ile karşılaştırıldığında
^eP<0.05; 24.saat Grup EMİC 2 ile karşılaştırıldığında

Grafik 4.10. Her İki Grupta Ölçülen Ateş Değerlerinin Zamana Göre Değişimi

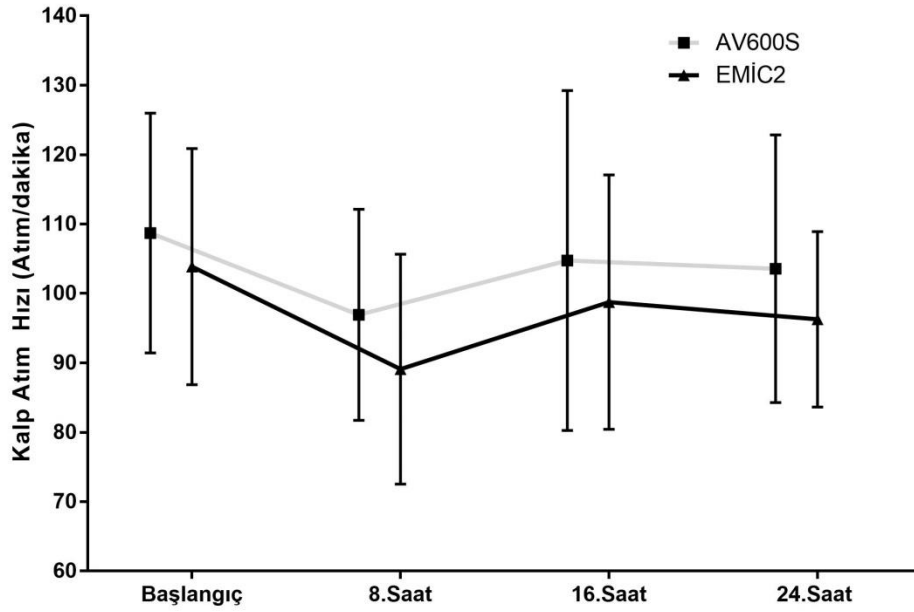
Her iki gruptaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen ateş değerleri karşılaştırıldığında başlangıç (0.saat) ve 8.saatte ölçülen değerler açısından gruplar arasındaki fark önemsiz bulunurken ($p>0.05$), 16.saat ve 24.saatlerde gruplar arası fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

AV600S grubunda grup içi değişik zamanlarda ölçülen ateş değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Ölçümler ikişerli karşılaştırıldığında başlangıç (0.saat) ile 8.saat, 16.saat ve 24.saat arası fark önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

EMİC 2 grubunda grup içi değişik zamanlarda ölçülen ateş değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Ölçümler ikişerli karşılaştırıldığında başlangıç (0.saat) ile 8.saat, 16.saat ve 24.saat arası ve 8.saat ile 24.saat arası fark önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4.11. Kalp Atım Hızı Değerinin Saatlere Göre Değişimi

Saat	Grup AV600S N=17	Grup EMİC2 N=17	p
0.Saat	108,70 ± 17,28	103,88 ± 17,00	0,41
8.Saat	96,94 ± 15,20	89,11 ± 16,56	0,16
16.Saat	104,76 ± 24,49	98,76 ± 18,32	0,42
24.Saat	103,58 ± 19,30	96,29 ± 12,64	0,20
P	0,07	0,09	



Grafik 4.11. Her İki Grupta Ölçülen KAH Değerlerinin Zamana Göre Değişimi

Her iki gruptaki bireyler başlangıç (0.saat) , 8.saat, 16.saat ve 24. saatlerde ölçülen KAH değerleri yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

AV600S grubunda grup içi değişik zamanlarda ölçülen KAH değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

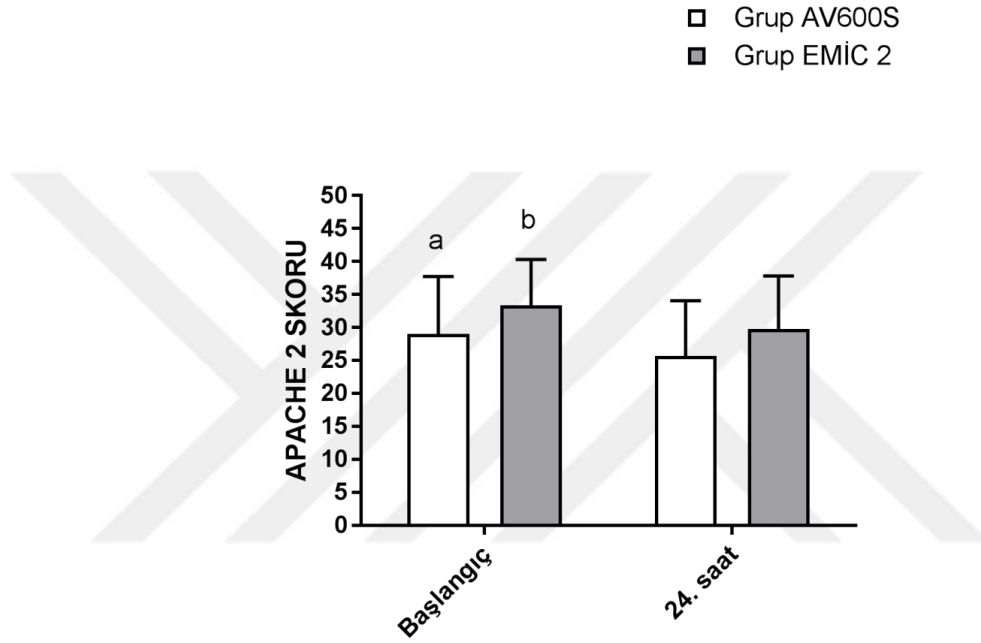
EMİC 2 grubunda grup içi değişik zamanlarda ölçülen KAH değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 4.12. APACHEE 2 Skorunun Saatlere Göre Değişimi

Saat	Grup AV600S N=17	Grup EMİC2 N=17	p
0.Saat	29,00 ^a ± 8,73	33,35 ^b ± 6,97	0,15
24.Saat	25,70 ± 8,35	29,76 ± 8,04	0,17
P	0,002	0,014	

^aP<0.05; 24.saat Grup AV600S ile karşılaştırıldığında

^bP<0.05; 24.saat Grup EMİC 2 ile karşılaştırıldığında



^aP<0.05; 24.saat Grup AV600S ile karşılaştırıldığında

^bP<0.05; 24.saat Grup EMİC 2 ile karşılaştırıldığında

Grafik 4.12. Her İki Grupta Hesaplanan APACHEE 2 Skorunun Zamana Göre Değişimi

Her iki gruptaki bireyler başlangıç (0.saat) ve 24. saatlerde hesaplanan APACHE 2 değerleri yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

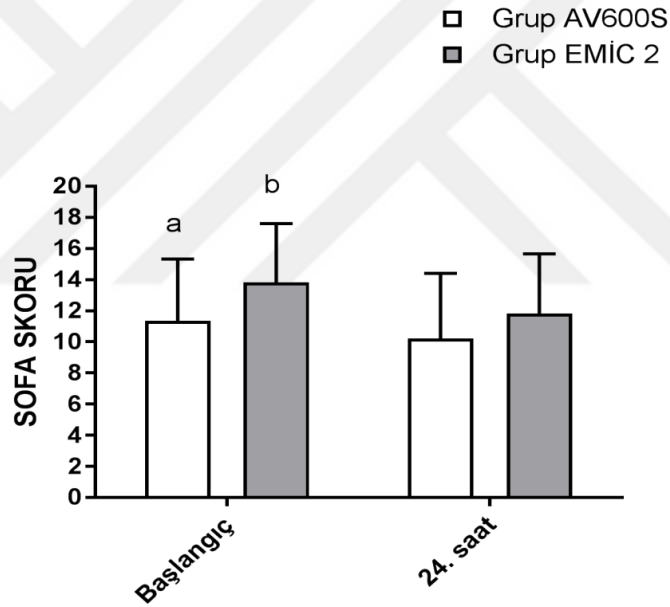
AV600S grubunda grup içi değişik zamanlarda hesaplanan APACHE 2 değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

EMİC 2 grubunda grup içi değişik zamanlarda hesaplanan APACHE 2 değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4.13. SOFA Skorunun Saatlere Göre Değişimi

Saat	Grup AV600S N=17	Grup EMİC2 N=17	p
0.Saat	11,35 ^a ± 3,98	13,82 ^b ± 3,76	0,08
24.Saat	10,23 ± 4,17	11,82 ± 3,84	0,25
P	0,003	0,002	

^a $P<0.05$; 24.saat Grup AV600S ile karşılaştırıldığında
^b $P<0.05$; 24.saat Grup EMİC 2 ile karşılaştırıldığında



^a $P<0.05$; 24.saat Grup AV600S ile karşılaştırıldığında

Grafik 4.13. Her İki Grupta Hesaplanan SOFA Skorunun Zamana Göre Değişimi

Her iki gruptaki bireyler başlangıç (0.saat) ve 24. saatlerde hesaplanan SOFA değerleri yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

AV600S grubunda grup içi değişik zamanlarda hesaplanan SOFA değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

EMİC 2 grubunda grup içi değişik zamanlarda hesaplanan SOFA değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$).



5. TARTIŞMA

Literatürde yüksek kesim filtrelerle orta akım filtrelerin karşılaştırıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunması üzerine çalışmamızda EMIC 2 filtresi ve AV600S filtresini hemodinamik parametreler ve sitokin düzeyleri açısından karşılaştırdık. Bu çalışmamızda sürekli venövenöz hemodiyafiltrasyonda EMIC 2 filtresi AV600S ile uygulanana göre daha fazla TNF- α değerinde düşüşe yol açtı.

Akut böbrek yetmezliği (ABH) saatler, günler ya da haftalar içerisinde gelişen, glomerül filtrasyon hızındaki (GFH) azalma sonucu böbreğin fonksiyonlarında görülen hızlı kaybın oluşturduğu klinik bir tablodur (39,42).

Yoğun bakımda yatan hastaların yaklaşık %35' de akut böbrek yetersizliği (ABH) görülmektedir. Yoğun bakımdaki hastalarda görülen ABH' nin %50' sinden fazlasında en önemli neden sepsis ve septik şoktur. Bu nedenle yoğun bakım ünitesine yatan tüm hastaların %15-20' sinde ABH ile karşılaşılır (36,37). Septik akut böbrek hasarının mortalitesi hasarın şiddetine göre % 20,9 ile % 56,8 arasında değişmektedir (36,38).

Faber ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada renal replasman tedavisi uygulanması için böbrek dışı endikasyonlar olarak, sepsis, enflamatuvar mediatörlerin uzaklaştırılması, kardiyopulmoner baypas, akut böbrek hasarında biriken suda çözünen ilaçların ve toksinlerin uzaklaştırılması ve akut kalp yetersizliği olan hastalarda destek tedavisi için de uygulanabileceğini belirtmişlerdir (11). Bizim çalışmamız sepsis tanısı almış olup akut böbrek yetmezliği gelişen (kreatinin değeri 2mg/dL üzerinde) 34 hasta üzerinde yapılmıştır.

Yoğun bakım hastaları hemodinamik açıdan çoğunlukla instabildir. Hemodinamik instabilite hemodiyaliz uygulaması için sorun teşkil etmektedir. Ancak RRT ile hemodinamik instabil hastalarda dahi tedavi yapılabildiği bildirilmiştir (77,117).

Bell ve ark. larının 2642 hastada yaptıkları bir çalışmada sepsis, multiorgan yetmezliği ve kardiyak sorunlar gibi nedenlerle oluşan hemodinamik bozukluklar, artmış katabolizma, vazopressör ilaçlar ve mekanik ventilasyonun kritik hastalarda böbrek yetmezliği yönetimini oldukça zorlaştırdığını, klasik aralıklı hemodiyaliz

tedavilerinin bu hasta grubunda hemodinamik bozukluğu artırarak böbrek fonksiyonlarının düzelmesini geciktirebileceğini belirtmişlerdir (52).

Ayrıca Gedmintas ve ark. yayınladıkları bir çalışmada uzatılmış günlük diafiltrasyon ile hemodinamik değişiklik olmadığını yayınlamışlardır (118). Kadri ve ark. yaptıkları septik hastalarda yüksek hacimli hemodiyafiltrasyonun inflamatuvar yanıtı etkilerini araştırdıkları çalışmada SRRT tedavisinin hemodinamik parametrelere olumsuz etkisi olmadığını tespit etmişlerdir (119). Bizim çalışmamızda hemodinamik veriler SRRT başlangıcından itibaren 24 saat boyunca ölçülmüştür. Benzer şekilde yapılan tüm tedavilerde hemodinamik parametreler (sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı ve nabız) stabil seyretmiştir. Çalışmamızda AV600S ile EMiC 2 filtesi kullanılarak yapılan SRRT tedavisinde her iki grupta da hemodinamik parametreler stabil seyretmiş olup gruplar arasında bazal, 8.saat, 16.saat, 24.saat ölçümleri arasında fark bulunmamıştır.

Yoğun bakımda takip edilen hastalarda ABH gelişimi, septik tablo ile ilişkisi birçok çalışmada ortaya konmuştur (36,37). Sepsis zemininde ABH gelişimi sıkça görülen durum olmakla beraber ABH li hastalar ilerleyen dönemlerde yoğun bakım takiplerinde ve ek patolojiler sonrası özellikle mekanik ventilasyon tedavisi gereksinimi doğduğundan sepsis tablosuna girebilirler (54).

Yoğun bakım hastalarında sepsis gelişimini tanımlayabilmek için birçok biyomarker kullanılmaktadır. Sıklıkla tercih edilenler arasında TNF- α , IL-1 BETA, IL-6, IL-1 BETA0 gibi sayılabilir (17,18,20). Konvansiyonel hemodiyalizde kullanılan filtreler ile bu septik biyomarkerlerin eliminasyonu mümkün olmamaktadır. Kullanılan bu filtrelerin 5000 dalton üstündeki solüt yükü ve diğer maddeleri elimine etmesi olası değildir (65). Ancak RRT de kullanılan filtreler ile 30000-50000 dalton arasında solütlerin ve diğer maddelerin eliminasyonu sağlamaktadır (120).

Hladik ve arkadaşlarının tarafından 40 yanık hastası üzerinde yaptığı çalışmada SRRT'nin inflamatuvar mediyatörler için eliminasyon kapasitesi kullanılan membrana bağlı olarak değişmekle beraber 30,000- 50,000 dalton aralığında molekül ağırlığı olan mediatörleri temizleyebildiğini ve bunun özellikle SVVHDF uygulaması ile daha belirgin olduğu yayınlamışlardır (121).

Kade ve arkadaşlarının sepsis ve akut böbrek hasarı olan hastalarda yüksek kesim hemofiltreler kullanılarak yapılan sürekli venö venöz hemodiyafiltrasyon sırasında prokalsitonin, CRP ve seçilmiş sitokinlerin eliminasyonunu araştırdıkları çalışmada hemodiyafiltrasyon başlangıcında ve 24. saatte CRP, PCT, TNF –alfa, İL-1 Beta, İL-6, İL-12 ve İL-17 çalışılmış. PCT, CRP ve sitokin değerlerinde anlamlı düşme tespit etmişler, PCT değerindeki düşmenin CRP değerindeki azalmadan daha anlamlı olduğu sonucuna varmışlardır (122). Bizim çalışmamızda TNF- Alfa sonucunda benzer şekilde 16. ve 24. Saatlerde EMİC 2 grubunda anlamlı düşme olduğunu tespit ettik.

Bizim çalışmamızda PCT ölçümleri değerlendirildiğinde gruplar arası ve grup içi karşılaştırmalarda anlamlı bir fark gözlenmedi.

Eichhorn ve arkadaşlarının Ultraflux AV1000S'ye karşı Ultraflux EMiC2 kullanılarak seçilmiş plazma sitokinlerinin sürekli veno-venöz hemodiyaliz ile temizlenmesini araştırdıkları Standart filtrelere (CVVHD-HCO) karşı yüksek hassasiyetli sürekli veno-venöz hemodiyaliz kullanan akut böbrek yetmezliği olan 30 sepsis olgusunda interlökin (IL) -6, IL-8, IL-1 BETA0 ve tümör nekrozis faktör-alfa eliminasyonunu değerlendirdikleri çalışmada ortalama plazma sitokin konsantrasyonlarının, tedavi modaliteleri için fark edilebilir farklar olmaksızın tüm sitokinler için zamanla azaldığını tespit etmişlerdir. CVVHD-HCO, plazma sitokin düzeylerini farklı şekilde azaltmadan, CVVHD-STD ile karşılaştırıldığında IL-6 ve IL-8'in daha iyi çıkarılmasını sağladığı sonucuna varmışlardır (123).

Hoi ve arkadaşlarının akut böbrek hasarı gelişmiş septik şoklu hastalarda EMİC 2 filtre kullanılarak yapılmış hemodiyafiltrasyonda inflamatuvar sitokinlerin eliminasyonunu araştırdıkları olgu serisinde; IL6, IL 10, TNF Alfa, CRP değerlerindeki değişiklik anlamlı bulunmamakla beraber EMİC 2 filtrenin etkinliğini değerlendirebilmek için daha geniş kapsamlı hasta çalışmaları gereksinimine vurgu yapmışlardır (124).

Atan ve arkadaşlarının standart hemofiltrasyona karşı yüksek kesimli filtrelerle yapılan hemodifiltrasyonun plazma sitokinlerine etkisini araştırdıkları çalışmada; standart filtre ve yüksek kesim filtre ile yapılan hemodiyafiltrasyonun plazma IL-6, TNF-alfa, IL-8, IL-1 BETA beta, RANTES, IL-1 BETA sonrası

seviyeleri ölçülmüş,72 saatlik tedavide, her iki tedavi sırasında IL-6 azaldığı, diğer sitokinlerin hiçbiri zamanla değişmediği ayrıca 72 saatlik tedavi periyodu boyunca her bir sitokin için plazma seviyelerindeki grup farklılıkları arasında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Bütün bu sonuçlarla beraber çalışmanın akut böbrek hasarı olan kritik hastalarda sitokinleri azaltmak için CVVH-HCO kullanımını desteklemediği sonucuna varmışlardır (125).

Balgobin ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitesinde akut böbrek hasarı olan hastalarda sürekli veno-venöz yüksek kesim (EMİC2) hemodiyaliz ile sürekli veno-venöz hemodiyafiltrasyonun karşılaştırıldığı çalışmada ; CVVHDF öncesi ve sonrasında ölçülen pro- (TNF-a, IL-1a, IL-1 BETA β , IL-2, IL-6, IL-8) ve anti- (IL-4, IL-1 BETA0) enflamatuar sitokinlerin ortalama seviyelerinde önemli bir değişiklik olmadığını bulmuşlardır (126).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde farklı iki filtre kullanılarak yapılan CVVHDF öncesi ve sonrası ölçülen IL-1 BETA Beta, IL-6 değerlerinde her iki grup karşılaştırmasında ve grup içi değerlerde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Peng ve ark'nın 2010 yılında yaptıkları sürekli venövenöz hemofiltrasyonun septik hastalarda monosit human lokosit antijeni ve plazma sitokinlerine etkisi adlı çalışmada; hemofiltrasyon öncesi ve hemofiltrasyon sonrası hesaplanan APACHEE 2 skorunda anlamlı bir fark bulunamamıştır (127).

Gjzari ve ark'nın yaptıkları kritik akut böbrek yetmezliği hastalarının tedavisinde sürekli venövenöz hemofiltrasyon ve erken tanı kriterleri çalışmasında, yaşayan ve ölen hastaların APACHEE 2 skoru tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında anlamlı bulunmamıştır (128).

6.SONUÇ

Sepsis tanısı alan akut böbrek hasarı gelişen hastalarda sürekli venö-venöz hemodiyafiltrasyon (CVVHDF) için kullanılan EMİC 2 filtresinin AV600S filtresi ile karşılaştırılarak sepsisteki etkinliğini, akut böbrek hasarı nedeniyle seviyesi yükselen toksinlerin eliminasyonu ve sepsisteki inflamatuvar mediatörler üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladığımız çalışmada gruplar arasında APACHEE-2, SOFA, IL-1 beta, IL-6, PCT, hematokrit değerleri ve hemodinamik parametreler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Sınırlı sayıdaki akut böbrek hasarı gelişen sepsisli hastalarda EMİC 2 ve AV600S filtreleri ile yapılan CVVHDF de , filtrelerin inflamatuvar sitokinlerin eliminasyonu üzerinde TNF- α sitokini dışında anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı kanaatine vardık.Bu konuda daha fazla olgu üzerinde ileri çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock :2016
2. Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, et al. Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Crit Care Med.* 2003 May;31(5):1560-7.
3. Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med.*
4. Naka T, Jones D, Baldwin I, et al. Myoglobin clearance by super high-flux hemofiltration in a case of severe rhabdomyolysis: a case report. *Crit Care* 2005;9:R90–5.
5. McCunn M, Reynolds H, Reuter J, et al. Continuous renal replacement therapy in patients following traumatic injury. *Int J Artif Organs* 2006; 29: 166–86.
6. Harris, R.L., Musher, D.M., Bloom, K., ve diğ., Manifestations of sepsis. *Archives of internal medicine*, 1987. 147(11): 1895-1906.
7. Hakim, R.M., Wingard, R.L., veParker, R.A., Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *New England Journal of Medicine*, 1994. 331(20): 1338-1342.
8. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, et al. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: A populationbased study. *Crit Care* 2005; 9: 700-9.
9. Bellomo R, Parkin G, Love J, et al. A prospective comparative study of continuous arteriovenous hemodiafiltration and continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 4004

10. Yaqub MS, Molitoris BA. Acute Kidney Injury. In: Lerma E, Berns JS, Nissenson A (eds). Current Diagnosis & Treatment Nephrology & Hypertension. 1st edition. United States of America. McGrawHill Companies; 2009, p 89-98
11. Faber P, Klein AA. Acute kidney injury and renal replacement therapy in the intensive care unit. Nurs Crit Care 2009;14:207-12
12. <https://www.freseniusmedicalcare.com.tr/tr/saglik-calisanlarina-yoenelik/akut-tedaviler/srrt-ve-plazmaferez-filtreleri/>
13. Kurt-Jones E. A., Cao L., Sandor F., Rogers A. B., Whary M. T., Nambiar P. R., Cerny A., Bowen G., Yan J., Takaishi S., Chi A. L., Reed G., Houghton J., Fox J. G., Wang T. C. (2007) Trefoil family factor 2 is expressed in murine gastric and immune cells and controls both gastrointestinal inflammation and systemic immune responses. Infect. Immun. 75, 471–480
14. De Backer D, Dorman T. Surviving Sepsis Guidelines. JAMA. January 2017. doi: 10.1001/jama.2017.0059
15. Howell MD, Davis AM. Management of Sepsis and Septic Shock. JAMA. January 2017. doi: 10.1001/jama.2017.0131
16. Hotchkiss RS, Karl IE. The Pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med 2003;348/2:138-150.
17. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. Ann Intern Med 1991;115:457
18. Cohen, J., The immunopathogenesis of sepsis. Nature, 2002. 420(6917): 885-891
19. KARAALI, R. ve diğ. TABAK, F., Sepsis Patogenezi
20. Dinarello CA. Cytokines as endogenous pyrogens. J Infect Di. 1999;179(2):294-304.
21. Vincent JL. Microvascular endothelial dysfunction: a renewed appreciation of sepsis pathophysiology Crit Care 2001; 5: 1-5
22. Peters K, Unger RE, Brunner J, Kirkpatrick CJ. Molecular Basis of endothelial dysfunction in sepsis. Cardiovascular research 2003; 60: 4957

23. Bougnoux, M.-E., Kac, G., Aegerter, P., ve diğ., Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive care medicine*, 2008. 34(2): 292-299.
24. Medzhitov, R., Toll-like receptors and innate immunity. *Nature Reviews Immunology*, 2001. 1(2): 135-145.
25. Daniel G. Remick, M.D. *Pathophysiology of Sepsis*. The American Journal of Pathology, Boston, 2007:170/5;1435-1445.
26. Böhrer, H., Qiu, F., Zimmermann, T., ve diğ., Role of NFkappaB in the mortality of sepsis. *Journal of Clinical Investigation*, 1997. 100(5): 972.
27. Pfeffer, K., Biological functions of tumor necrosis factor cytokines and their receptors. *Cytokine & growth factor reviews*, 2003. 14(3): 185-191
28. Cinel, I. ve diğ. Opal, S.M., *Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer*. *Critical care medicine*, 2009. 37(1): 291-304.
29. Cavaillon, J.-m., Adib-Conquy, M., Fitting, C., ve diğ., Cytokine cascade in sepsis. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 2003. 35(9): 535-544
30. Reinhart, K., Bloos, F., ve Brunkhorst, F., *Pathophysiology of sepsis and multiple organ dysfunction*. *Textbook of Critical Care*. Eds: Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM. Fifth edition. Elsevier-Saunders, Philadelphia, 2005: 1249-1258.
31. Lynn, W., *sepsis Infectious Diseases 2004*, London: Mosby. 613-627.
32. Munford, R., *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6. Sepsis, ed. G. Mandell, Bennet JE, Dolin R. 67. 2005, Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone. 906-926
33. *The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update*. Levy, M.M., Evans, L.E. & Rhodes, A. *Intensive Care Med* (2018). <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5085-0>)
34. Abernethy VE, Lieberthal W. Acute renal failure in the critically ill patient. *Crit Care Clin* 2002;18:203-22.

35. Lameire N, Biesen WV, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005;365:417-30
36. Wan L, Bagshaw SM, Langerberg C, Saotome T, May C, Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? *Crit Care Med* 2008;36(Suppl):S198-203.
37. Uchino S, Kellum JA, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005 Aug 17;294(7):813-8.
38. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med*. 2007 Aug;35(8):1837-43; quiz 1852
39. Doherty C. Epidemiology of acute renal failure In Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG, van Ypersele C. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. New York: Oxford University Press, 2005:1435-1443.
40. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units-causes, outcome and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* 1996;24(2):192-198.
41. Hou SH, Bushinsky DA, et al. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983;74(2):243-248.
42. Lameire N, Biesen VW, Vanholder R. Epidemiology, Clinical evaluation, and prevention of acute renal failure. In Feehally J, Floege J, Johnson RJ (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*. Philadelphia: Mosby, 2007: 979-1000.
43. Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure : a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996;50:811- 818.
44. Brady HR, Singer GG. Acute renal failure. *Lancet* 1995;346:1533-40.
45. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996;334:1448-60.

46. Tanrıverdi MH, Karadağ F. Acute Kidney Failure. *Konuralp Tıp Dergisi* 2010;2(1):46-52
47. Langenberg C, Bagshaw SM, May CN, Bellomo R. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Crit Care*. 2008;12(2):R38. Epub 2008 Mar 6.
48. Knotek M, Rogachev B, Wang W, Ecder T, et al. Endotoxemic renal failure in mice: Role of tumor necrosis factor independent of inducible nitric oxide synthase. *Kidney Int*. 2001 Jun;59(6):2243-9. 07 Oct;35(10):2408-16.
49. Cunningham PN, Dyanov HM, Park P, Wang J, Newell KA, Quigg RJ. Acute renal failure in endotoxemia is caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney. *J Immunol*. 2002 Jun 1;168(11):5817-23.
50. Irwin RS, Rippe MJ. *Manual of intensive care medicine*, Fourth Edition, USA:Lippincott Williams and Wilkins, 2006 48
51. Koluman B, Dericci Ü, YBÜ' de ABY ve tedavi yöntemleri, *Genel Tıp Derg* 2009;19(4) :197-202
52. Bell M, SWING, Granath F, et al. Martling CR. Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent haemodialysis after acute renal failure. *Intensive Care Med* 2007; 33: 773-80.
53. Abdeen O, Mehta RL. Dialysis modalities in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2002; 18: 223-47.
54. Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A, et al: Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a metaanalysis. *Crit Care Med* 2008, 36: 610-617.
55. Ronco C, Bagshaw SM, Gibney RT, et al: Outcome of intermittent and continuous therapies in acute kidney injury: what do they mean? *Int J Artif Organs* 2008, 31: 213-220.

56. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, et al: Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009, 76: 422-427, Epub 2009 May 13.
57. Prowle JR, Bellomo R: Continuous renal replacement therapy: recent advances and future research. *Nat Rev Nephrol* 2010, 9: 521-529.
58. John S, Eckhardt KU. Renal replacement strategies in the ICU. *Chest* 2007;132: 1379–88.
59. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012(Suppl 2):1–138.
60. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* 2012;380:756–66.
61. Honore PM, Joannes-Boyau O, Boer W, et al: Continuous Haemofiltration in 2009: what's new for clinicians regarding pathophysiology, technique to be privileged and dose to be recommended. In-depth review. *Blood Purif* 2009, 28: 135-143.
62. Ronco C, Ricci Z. Renal replacement therapies: physiological review. *Intensive Care Med* 2008;34:2139-46.
63. Ronco C, Bellomo R, Ricci Z. Continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl 5):67-72.
64. John S, Eckardt KU. Renal replacement therapy in the treatment of acute renal failure-intermittent and continuous. *Semin Dial* 2006;19:455-64
65. Kellum JA, Song M, Venkataraman R. Hemoadsorption removes tumor necrosis factor, interleukin-6, and interleukin-10, reduces nuclear factor-kappaB DNA binding, and improves short-term survival in lethal endotoxemia
66. Akman B. Yoğun bakım hastalarında uygulanan diyaliz yöntemleri. *Anestezi Dergisi* 2003;11:161-6

67. Uchino S, Fealy N, Baldwin I, et al. Continuous venovenous hemofiltration without anticoagulation. *ASAIO Journal* 2004; 50: 76-80.
68. Kishen R, Blakeley S, Bray K, for the Council of the Intensive Care Society. Standards and recommendations for the provision of renal replacement therapy on intensive care units in the United Kingdom. London, UK: The Intensive Care Society; 2012.
69. Amanzadeh J, Reilly RF. Anticoagulation and continuous renal replacement therapy. *Semin Dial* 2006; 19: 311–6.
70. Schetz M. Anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Cur Opin Anaesthesiology* 2001; 14: 143-9.
71. Tong SD, Hsu LC. Non-thrombogenic hemofiltration system for acute renal failure treatment. *ASAIO J* 1992; 38: 702-6.
72. Reeves JH, Cumming AR, Gallagher L, et al. A controlled trial of lowmolecular-weight heparin (dalteparin) versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis with filtration. *Crit Care Med* 1999; 27:2224-8.
73. Bihorac A, Ross EA. Continious venovenous hemofiltration with citrate-based replacement fluid: Efficacy, safety, and impact on nutrition. *Am J Kidney Dis* 2005;46: 908-19.
74. Davenport A. Is there a role for continuous renal replacement therapies in patients with liver ad renal failure? *Kidney Int* 1999; 56: 562-6.
75. Wendon KA, Harrison PM, Keays R, et al. Arterial-venous pH difference and tissue hypoxia in patients with fulminant hepatic failure. *Crit Care Med* 1991; 19:1362-4.
76. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, the ADQI workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care* 2004;8(4):204-12

77. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care* 2007;11(2):31.
78. Srisawat N, Hoste EE, Kellum JA. Modern classification of acute kidney injury. *Blood purification*. 2010;29(3):300-307
79. Haase M, Bellomo R, Morger S ve diğ. Septik akut böbrek yetmezliğinde yüksek kesme noktası membranları: Sistematik bir derleme. *Int J Artif Organları* (2007) 30: 1031-1041.)
80. Heyne N, Denecke B, Guthoff M ve diğ. Ekstrakorporeal hafif zincir eliminasyonu: kemoterapiye paralel olarak yüksek kesmeli (HCO) hemodiyaliz, diyalize bağlı akut böbrek hasarı olan multipl miyelom hastalarında yüksek oranda renal toparlanma sağlar. *Ann Hematol* (2012) 91: 729-735.)
81. Cytokines. In: Parslaw TG, Stites OP, Terr AI, Imoden JB(Eds.). *Lange Medical Immunology*. 10th Ed. New York: Lange Medical Books/ McGraw Hill; 148-167.
82. Kelso A. Cytokines: Principles and prospects. *Immunol Cell Biol*;76(4): 300-7,1998.
83. Mandell, Douglas, Bennett. *Principles and Practise of Infectious Diseases*. Adaptive İmmunity: Antibodies and Immunodeficiencies, 33-41,1988.
84. Aydın F, Oguz R,Çarin MN. Sitokinler. *Sendrom*, 95-101, 1997. 63
85. Kılıçturgay K. Sitokin Kavramına Analitik Yaklaşım. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji*, 329-335, 2000.
86. Bilgehan H. *Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi*. Barış Yayınları; İzmir, 81-92, 1999.
87. Yu Z, Liu J, Sun Q, Qiu Y, Han S, Guo X. The accuracy of the procalcitonin test for the diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis. *Scand J Infect Dis*. 2010; 42: 723-733.

88. Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, Mantadakis E, Falagas ME. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2011; 37: 747-762.
89. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol.* 2010; 37: 421-438.
90. Ng PC, Lam HS. Biomarkers for late-onset neonatal sepsis: cytokines and beyond. *Clin Perinatol.* 2010; 37: 599-610.
91. Verboon-Maciolek MA, Thijsen SF, Hemels MA, Menses M, van Loon AM, Krediet TG, Gerards LJ, Fler A, Voorbij HA, Rijkers GT. Inflammatory mediators for the diagnosis and treatment of sepsis in early infancy. *Pediatr Res.* 2006; 59: 457-461.
92. Procianoy RS, Silveira RC. The role of sample collection timing on interleukin-6 levels in early-onset neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J).* 2004; 80: 407-410.
93. Schultz C, Temming P, Bucsky P, Göpel W, Strunk T, Härtel C. Immature anti-inflammatory response in neonates. *Clin Exp Immunol.* 2004; 135: 130-136.
94. Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics.* 1998; 102: E41.
95. Irwin AD, Carrol ED. Procalcitonin. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2011; 96: 228-233.
96. Turner D, Hammerman C, Rudensky B, Schlesinger Y, Goia C, Schimmel MS. Procalcitonin in preterm infants during the first few days of life: introducing an age related nomogram. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006; 91: 283-286.
97. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, Pacifico L. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem.* 2003; 49: 60-68.

98. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, Pacifico L. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis.* 1998; 26: 664-672. 59
99. Resch B, Gusenleitner W, Müller WD. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. *Acta Paediatr.* 2003; 92: 243-245.
100. Ng PC, Cheng SH, Chui KM, Fok TF, Wong MY, Wong W, Wong RP, Cheung KL. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997; 77: 221-227.
101. Silveira RC, Procianoy RS. Evaluation of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1beta for early diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr.* 1999; 88: 647-650.
102. Schultz C, Strunk T, Temming P, Matzke N, Härtel C. Reduced IL-10 production and -receptor expression in neonatal T lymphocytes. *Acta Paediatr.* 2007; 96: 1122-1125.
103. Ng PC, Li K, Wong RP, Chui K, Wong E, Li G, Fok TF. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine responses in preterm infants with systemic infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003; 88: 209-213. 60
104. Ferreira, F. L., Bota, D. P., Bross, A., Mélot, C., & Vincent, J. L. (2001). Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *Jama*, 286(14), 1754-1758.
105. Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonça, A., Bruining, H., ... & Thijs, L. G. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive care medicine*, 22(7), 707-710.
106. Moreno, R., Vincent, J. L., Matos, R., Mendonca, A., Cantraine, F., Thijs, L., ... & Willatts, S. (1999). The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. *Intensive care medicine*, 25(7), 686-696.

107. Goldhill, D. R., & Sumner, A. (1998). Outcome of intensive care patients in a group of British intensive care units. *Critical care medicine*, 26(8), 1337-1345.
108. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., ... & Hotchkiss, R. S. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *Jama*, 315(8), 801-810.
109. Shankar-Hari, M., Phillips, G. S., Levy, M. L., Seymour, C. W., Liu, V. X., Deutschman, C. S., ... & Singer, M. (2016). Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8), 775-787.
110. Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J., Brunkhorst, F. M., Rea, T. D., Scherag, A., & Deutschman, C. S. (2016). Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8), 762-774.
111. Vincent, J. L., De Mendonca, A., Cantraine, F., Moreno, R., Takala, J., Suter, P. M., ... & Blecher, S. (1998). Working Group on "Sepsis-Related Problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med*, 26(11), 1793-1800.
112. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*, 1981; 9(8): 591-7.
113. Koenig A, Muehlsuer RC. TNF and IL-1 stimulate bone resorption in vivo as measured by 3-H tetracycline excretion from prelabeled mice. *J Bone Miner Res* 1988;3:621
114. Mrosovsky N, Monoly LA, Conn CA: Anorexic effects of IL-1 in the rat. *AM J Physiol* 1989;257:315.
115. Arend WP, Dayer JM. Cytokines and Growth factors. *Arthritis and Allied Conditions*, Philadelphia, PA, USA 1993;227-47

116. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985 Oct;13(10):818-829.
117. James H.W,David A.P,Richard B.J. The inflammatory response to injury in children. *Current Opinion in Pediatrics* . USA 2010;22;315- 320
118. Gedmintas A, Crilly J, Richards B, Comadira GP, Creamer J, Lind J, Foster M Haemodynamic stability is maintained during extended Daily diafiltration in critically ill septic patients. *Crit Care Resusc*. 2010 Sep;12(3):203-8
119. Tamme K, Maddison L, Kruusat R, Ehrlich HE, Viirelaid M, Kern H, Starkopf J. Effects of high volume haemodiafiltration on inflammatory response profile and microcirculation in patients with septic shock. *BioMed Research International*. 2015; 125615. doi: 10.1155/2015/125615.
120. Kellum JA, Mehta RL, Angus DC, Palevsky P, Ronco C; ADQI Workgroup. The first international consensus conference on continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 2002;62:1855-63.
121. Hladik M, Tymonova J, Zaoral T, Kadlcik M, Adamkova M. Treatment by Continuous Renal Replacement Therapy in Patients with Burn Injuries. *Acta Chir Plast* 2001;43:21-5
122. Kade G, Literacki S, Rzeszotarska A, Niemczyk S, Lubas A, Poland, *Blood Purification*, 2018; 46:153-159 DOI:10.1159/000488929
123. Eichorn T, Hartmann J, Hasar S, Linsberger I, König F , Valicek G, Miestinger G., Hörmann C, Weber V, Basel, *Blood Purification* 2017;44 (4):260-266 DOI:10.1159/000478965
124. Hoi-Ping S , King-Chung C, Wing-Wa Y ,Tak Mao C, *Indian Journal of Critical Care Med* . 2017 Kasım; 21 (11): 751-757. doi: 10.4103 / ijccm.IJCCM_338_17
125. Atan R , Peck L , Visvanathan K , Skinner N , Eastwood G , Bellomo R , Storr M , Goehl H, *The International Journal of Artificial Organs* 10 Nov 2016, 39(9):479-486

126. Balgobin S, Morena M, Brunot V, Besnard N, Daubin D, Platon L, Larcher R, Amigues L, Landreau L, Bargnoux G, Dupuy A, Cristol J.-P, Klouche K, France, *Blood Purif* 2018;46:248–256 doi.org/10.1159/000489082
127. Peng Z.,Pai P.,Hong-Bao Liu.,Rong Li.,Han-Min W.,Chen h., 2010,China, *Cytokine* 50 (2010) 186–191
128. Gjyzari A.,Muzi L.,Morabito S.; Italy, *BANTAO Journal* 2007; 5 (2) : 58–60

