



Pınar Karagöz,
Arzu Kefi,
Pınar Erbay Dünder,
Serpil Canan,
Melek Çivi

Yoğun Bakım Hastalarında RIFLE Sınıflaması ile Akut Böbrek Hasarı İnsidansı ve Risk Faktörleri

Acute Kidney Injury Incidence According to The RIFLE Criteria and Risk Factors in Critically Ill Patients

Geliş Tarihi/Received : 08.07.2014
Kabul Tarihi/Accepted : 20.02.2015

Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Journal of the Turkish Society of Intensive Care, published by Galenos Publishing.
ISSN: 2146-6416

Pınar Karagöz, Arzu Kefi, Serpil Canan, Melek Çivi,
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Pınar Erbay Dünder,
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Arzu Kefi (✉),
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

E-posta: arzukefi@yahoo.com
Tel.: +90 505 525 03 66

ÖZET *Amaç:* Çalışmamızda yoğun bakım hastalarında RIFLE sınıflamasıyla akut böbrek yetmezliği gelişme insidansı, böbrek yetmezliği açısından komorbid durumlar, yatış öncesi ve sonrasındaki kritik durumları, varsa genetik yatkınlıkları, ilaç kullanımı, yatış günü skorları gibi risk faktörleri ve mortalite ile olan ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım ünitesine 1 Mart 2012-31 Mart 2013 tarihleri arasında yatan 200 hasta prospektif olarak incelendi. Bilinen kronik böbrek yetmezliği olan, daha önce diyaliz tedavisi almış olan, 18 yaş altı, yoğun bakım ünitesinde 48 saatten az kalmış hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), yatış nedenleri, operasyon öyküsü, sigara kullanımı, aldığı medikasyonlar, yoğun bakımda yatış süresi, mekanik ventilasyon süresi, yatış günü SOFA ve APACHE II skoru değeri, yatış süresindeki en kötü RIFLE değeri, çıkış şekli kaydedildi. Serum kreatinin değerinde anlamlı yükselik saptanmayan, GFR ve idrar çıkışında anlamlı azalma olmayan hastalar RIFLE dışı olarak kabul edildi.

Bulgular: RIFLE sınıflaması ile anlamlı ilişki bulunan veriler; yaş, VKİ, yatış nedeni, sigara kullanımı, kronik hastalık varlığı ve süresi, analjezik, antibiyotik, diüretik kullanımı, kanama ve hipotansiyon varlığı, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, giriş SOFA ve APACHE II skoru idi. Cinsiyet, operasyon varlığı ve tipi, kronik hastalık tipi, glukokortikoid kullanımı, HES kullanımı, radyokontrast madde kullanımı, böbrek taşı varlığı, ailede böbrek hastalığı öyküsü varlığı; RIFLE sınıflaması ile istatistiksel olarak ilişkili bulunmadı. Artmış RIFLE sınıfı mortalite ile ilişkili bulundu.

Sonuç: Böbrek hasarı/yetersizliği ile ilişkili faktörlerin bilinmesinin ve günlük değerlendirmelerde RIFLE sınıflamasının kullanılmasının böbrek hasarı konusunda farkındalığı artırıp; mortalite ve morbiditenin azaltılmasına katkıda bulunacağı görüşüne varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım ünitesi, akut böbrek hasarı, RIFLE, mortalite, morbidite

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

SUMMARY *Objective:* In our study, it was aimed to investigate the relationship between RIFLE classification and the risk factors such as acute renal failure incidence, kidney failure in terms of comorbid conditions, critical conditions before and after hospitalization, if any, genetic predispositions, drug use, scores on administration day to the hospital and mortality in intensive care unit patients.

Material and Method: A total of 200 patients hospitalized in anesthesiology and reanimation intensive care unit (ICU) between March 1, 2012 and March 31, 2013 were prospectively evaluated. The patients with a history of established chronic renal failure or hemodialysis, under 18 years of age and the patients hospitalized in ICU less than 48 hours were excluded. Data of the patients regarding age, gender, body mass index (BMI), diagnosis at the hospitalization, history of any operation, smoking status, medications, durations of ICU stay and mechanical ventilation, SOFA and APACHE II scores on the 1st day, the worst RIFLE score during the hospitalization, medical status at the end were recorded. The patients whom creatinine levels were not increased significantly and/or GFR and urine output were not decreased were accepted as out of RIFLE. *Results:* Age, BMI, diagnosis at the hospitalization, smoking status, presence and duration of chronic disease, analgesia, antibiotic and diuretic usages, presences bleeding and hypotension episodes, mechanical ventilation and total ICU hospitalization durations, SOFA and APACHE II scores on the 1st day were found to be significantly related to RIFLE classification. Gender, history and type of operation, type of chronic disease, glucocorticoids, HES, radioccontrast drug administration, renal stone disease, familial renal disease history were not found significantly related. Increased RIFLE scores were found to be related with increased mortality.

Conclusion: We concluded that recognizing the factors leading to renal injury/failure and usage of RIFLE classification in daily care of patients are important to decrease mortality and morbidity of ICU patients by increasing the awareness.

Key Words: Intensive care unit, acute renal injury, RIFLE, mortality, morbidity

Conflicts of Interest: The authors reported no conflict of interest related to this article.

Giriş

Akut böbrek yetersizliği (ABY), azotlu atıkların vücuttan atılmasını engelleyen, vücudun sıvı ve elektrolit dengesini bozan, böbrek fonksiyonlarının akut değişikliğidir. Hastanede yatan tüm hastalarda ABY insidans, morbidite ve mortalite oranları göz önüne alındığında ciddi bir sorun oluşturmaktadır (1,2). Yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan hastalarda ise ABY daha yüksek insidans ve daha yüksek mortalite oranlarıyla seyreden bir sorundur (1-4). Hipovolemi, şok, sepsis, travma, nefrotoksik ilaçlar, radyokontrast madde kullanımı, renal vasküler hastalık, kanser ve hepatik hastalık yoğun bakım ünitelerinde akut böbrek yetmezliğine neden olan risk faktörleridir (5).

Yoğun bakımda ABY gelişme insidansı ve mortalite oranlarıyla ilgili ciddi farklılıklar olması konuyla ilgili bir konsensus gerekliliğini doğurmuştur (1,6). 2004 yılında "Acute Dialysis Quality Initiative Group" tarafından ortak bir uzlaşa ile RIFLE sınıflaması tanımlanmıştır (7). RIFLE sınıflamasının böbrek fonksiyonlarındaki erken değişikliklere duyarlı olduğu ve böbrek fonksiyonlarının düzelmesi, renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı, hastanede kalış süresi, mortalite ve morbidite konularında yol gösterici olduğu bildirilmiştir (2).

Çalışmamızda, anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım ünitesinde, 1 Mart 2012-31 Mart 2013 tarihleri arasında yatan 18 yaş üstü, kronik böbrek yetmezliği olmayan, diyaliz uygulanmamış olan 200 hastayı RIFLE sınıflamasına göre prospektif olarak değerlendirdik. RIFLE sınıflamasıyla akut böbrek yetmezliği gelişme insidansını, böbrek yetmezliği açısından komorbid durumu, yatış öncesi ve sonrasındaki risk faktörleri, varsa genetik yatkınlıkları, ilaç kullanımı, yatış günü skorları ve mortalite ile olan ilişkilerini araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Prospektif klinik çalışma olarak planlanan ve yerel etik kurul onayı alınan araştırma; hasta/hasta yakını onamları alınarak gerçekleştirildi. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi'ne 1 Mart 2012-31 Mart 2013 tarihleri arasında yatışı yapılan 200 hasta prospektif olarak incelendi. Bilinen kronik böbrek

yetmezliği olan, daha önce diyaliz tedavisi almış olan, 18 yaş altı hastalar, 48 saatten az süre yatışı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Yoğun bakım ünitesine yatış gününde hastaların yaşı, cinsiyeti, Vücut kitle indeksi (VKİ), yatış nedeni, operasyon varlığı, sigara anamnezi, kronik hastalık öyküsü, genetik yatkınlık, SOFA ve APACHE II skorları kaydedildi. Yatış süresince böbrek hasarı yapabilecek ilaç kullanımı, radyokontrast madde uygulanması, kanama, hipotansiyon, invaziv mekanik ventilasyon uygulanması ve süresi, Renal replasman tedavisi (RRT) uygulanması, RIFLE değeri kaydedildi (Tablo 1). Hastanın taburculuk gününde yoğun bakımda yatış süresi ve çıkış şekli not edildi. Hidroksietil starch (HES) maksimum 20 ml/kg/gün olacak şekilde uygulanmıştır. HES kullanılan tüm hastalar, kullanılan miktardan bağımsız olarak değerlendirilmiştir. Nefrotoksik antibiyotikler mg/kg olarak önerilen parçalı dozlarda kullanılmış ve akut böbrek yetmezliği gelişen hastalarda kreatin klirensine göre doz ayarlaması yapılmıştır.

Hastaların yoğun bakımda kaldıkları süre içerisinde en yüksek RIFLE değeri kaydedildi. Hastaların dahil oldukları RIFLE sınıfı kreatinin değeri ya da idrar çıkışının en kötü değerine göre elde edildi. Yatışı süresince bazal kreatinin değerinde yükselme, idrar çıkışında azalma saptanmayan hastalar RIFLE sınıfı dışı olarak kabul edildi.

Veri analizi SPSS 15.0 programında Celal Bayar Üniversitesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı tarafından yapılmıştır. Kategorik verilerde Ki-kare testi, sürekli değişkenlerde Student's t testi kullanılmıştır. Üç grupta ortalamaların karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları karşılanmadığında Kruskal Wallis Varyans analizi uygulanmıştır. Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan değişkenler ile böbrek hasarı ve mortalite değişkenleri arasında çok değişkenli analiz yapılmıştır. Çok değişkenli analizde Lojistik Regresyon Modeli kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen 70'i (%35) kadın, 130'u (%65) erkek olmak üzere toplam 200 hastaya ait demografik veriler Tablo 2'de gösterilmektedir.

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

Tablo 2. Hastalara ait demografik veriler			
		Hasta sayısı (n)	%
Cinsiyet	Kadın	70	35
	Erkek	130	65
Yaş	52±19		
VKİ	25,4±5,0		
Yatış nedeni	Travma	47	23,5
	Akut solunum yetmezliği	31	15,5
	Postoperatif solunum yetmezliği	22	11
	Post KPR	15	7,5
	İntoksikasyon	36	18
	Kanama bozukluğu	16	8
	Dolaşım yetmezliği	17	8,5
	Diğer	16	8
Operasyon	Acil	49	24,5
	Elektif	13	6,5
Sigara kullanımı	Evet	82	41
	Hayır	87	43,5
	Bıraktı	21	10,5
Ailede böbrek hastalığı	Var	9	4,5
ACE inhibitörü kullanımı	Var	21	10,5
Radyokontrast kullanımı	Var	50	25
Antibiyotik kullanımı	Var	16	8
Böbrek taşı varlığı	Var	14	7
Glukokortikoid kullanımı	Var	26	13
Gelişte hipotansiyon, kanama varlığı	Var	57	28,5
Kronik hastalık varlığı	Var	108	54
Kronik hastalık şekli	DM	12	6
	HT	15	7,5
	Kanser	8	4
	Dolaşım yetmezliği	49	24,5
	Diğer	24	12
Kronik hastalık yılı	1-5	57	28,5
	6-10	24	12
	11 üstü	27	13
RRT	Var	16	8
RRT ortalama gün sayısı	5±7		
Nefrotoksik antibiyotik kullanımı	Var	58	29
Nefrotoksik antibiyotik ortalama gün sayısı	12±15		
Diüetik kullanımı	Var	78	39
Diüetik ortalama gün sayısı	8,9±6,4		
Mekanik ventilasyon ihtiyacı	Var	121	60,5
Mekanik ventilasyon ortalama gün sayısı	7±15,2		
Geliş SOFA Skoru	5±3,8		
Geliş APACHE II Skoru	12±8,5		

Tablo 2'nin devamı. Hastalara ait demografik veriler			
Yoğun bakımda kalış süresi	8±17		
HES kullanımı	Var	69	34,5
RIFLE Sınıflaması	Yok	106	53
	Risk	25	12,5
	Hasar+Yetmezlik	69	34,5
Çıkış şekli	Sağ	134	67
	Ölüm	66	33
VKİ: Vücut kitle indeksi, HES: Hidroksietil starch, RRT: Renal replasman tedavisi			

Kadın hastaların 33'ü (%47,1) risk, 26'sı (%37,7) hasar+yetmezlik grubuna, erkek hastaların 14'ü (%10,8) risk, 43'ü (%32,1) hasar+yetmezlik grubuna girdi. Cinsiyet ve RIFLE sınıflaması arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hastaların yaşları 18-39 yaş, 40-64 yaş, 65 yaş üstü olmak üzere kategorize edilerek böbrek hasarı açısından karşılaştırıldığında yaş artışının, hasar+yetmezlik oranını anlamlı derecede arttırdığı saptandı ($p<0,05$). Hastalarımızın ortalama VKİ değeri 25,4±5,0 idi. Hastalarımızın normal, kilolu, obez+morbid obez grubuna göre dağılımlarının, RIFLE sınıflaması ile karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$) (Tablo 3).

Hastaların yoğun bakım ünitesine yatış nedenleri ile RIFLE sınıflamasının karşılaştırılması yapıldığında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Çalışmamızdaki hastalar yatış nedenlerine göre gruplandırıldığında; Post KPR ve dolaşım yetmezliğinin yüksek böbrek hasarı ile ilişkili olduğu görüldü (Tablo 3).

Operasyon geçiren 62 hastanın operasyon tipi ile böbrek hasarı ilişkisi Pearson Chi-Square testine göre karşılaştırıldığında, operasyon varlığı ve tipi arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Aynı şekilde operasyonun acil veya elektif şartlar altında yapılmasıyla RIFLE sınıflaması karşılaştırıldığında da anlamlı fark görülmedi (Tablo 3).

Sigara kullanımı açısından çalışmamıza dahil edilen hastalar ve böbrek hasarı değerlendirildiğinde sigarayı bırakan hasta grubunda anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4).

İstatistiksel açıdan kronik hastalık varlığı ve süresi böbrek hasarı ile ilişkili ($p<0,05$) iken, kronik hastalık tipi ile anlamlı bir ilişki saptanmadı. Fakat HT ve dolaşım bozukluğu olan hasta gruplarının böbrek hasarı oranının yüksek olduğu görüldü (Tablo 4).

Hastalarımızın yoğun bakım ünitesine kabulü sırasında kullanmakta oldukları böbrek hasarına neden olabilecek medikasyon öykülerini değerlendirdiğimizde; analjezik kullanımı, antibiyotik kullanımı, ACE inhibitörü kullanımı varlığı istatistiksel açıdan böbrek hasarı ile ilişkili bulunmuş, radyokontrast ve glukokortikoid kullanımı öyküsü böbrek hasarı ile ilişkili bulunmamıştır ($p<0,05$) (Tablo 4).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yatışları süresince yapılan tedavilerinde böbrek hasarı yapabilecek

medikasyonlara bakıldığında; HES kullanımı ve böbrek hasarı ilişkisi açısından değerlendirilmelerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Çalışmadaki hasta gruplarında diüretik ve nefrotoksik antibiyotik kullanımı varlığı böbrek hasarı ile istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0,05$) bulunurken, diüretik ve nefrotoksik antibiyotik ortalama kullanım gün sayıları böbrek hasarı ile ilişkili bulunmadı (Tablo 4). Böbrek taşı olan ve ailede böbrek hastalığı öyküsü olan hastaların RIFLE sınıflaması ile karşılaştırılması anlamlı bulunmadı (Tablo 4).

Ortalama mekanik ventilatörde kalış gün sayısı, hipotansiyon ve kanama varlığı böbrek hasarı varlığı ile ilişkili bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4).

Mortalite ve morbidite tahmininde değerli olan yatış günü SOFA, yatış günü APACHE II, ortalama yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri açısından hastaların değerlendirilmesinde; yatış günü SOFA skoru değeri, yatış günü APACHE II skoru değeri ve ortalama yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri açısından hastalar değerlendirildiğinde böbrek hasarı ile ilişkisi anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4).

Çalışmamıza dahil edilen hastalar cinsiyet, yaş, yatış nedeni, operasyon tipi, sigara kullanımı açısından değerlendirildi ve mortalite oranları belirlendi. Hastalar arasında yapılan karşılaştırmada cinsiyet açısından anlamlı fark gözlenmedi. Yaş, yatış nedeni, operasyon tipi ve sigara kullanımı ile mortalite oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$). Mortalite oranının 65 yaş üstü hastalarda, post KPR ve dolaşım yetmezliği ile yatan hastalarda, kraniyum cerrahisi sonrasında yüksek olduğu görüldü. İstatistiksel açıdan mortalite oranı kronik hastalık varlığı ve süresi ile ilişkili ($p<0,05$) iken; kronik hastalığın tipi ile mortalite oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmadı. İstatistiksel açıdan mortalite oranı ve HES, diüretik, nefrotoksik antibiyotik kullanımı olan hasta gruplarının arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p<0,05$). Radyokontrast madde kullanımı öyküsü bulunan hasta grubunun istatistiksel açıdan mortalite ile ilişkisi bulunmadı.

Yoğun bakım ünitesine kabulü sırasında akut böbrek hasarı olan hastaların mortalite oranının, hasar sınıflaması artışına göre belirgin olarak artmakta olduğu dikkati çekmektedir ($p<0,05$). Hastaların yatışı süresince hesaplanan en yüksek

RIFLE sınıflaması değeri ve mortalite oranı arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Yatışı esnasında kanama veya hipotansiyon gibi perfüzyon bozukluğu yapabilecek nedenlere sahip hastaların mortalite oranı ile istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$).

Mortalite ile tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan değişkenlerle kurulan lojistik regresyon modelinde; kanama, RIFLE sınıfı, mekanik ventilasyon süresi, gelişte böbrek hasarı ve yoğun bakımda kalış süresi anlamlı değişkenler olarak modelde kalmıştır. Bu değişkenlerden kanama varlığı 8,5 kat (17,0-42,5), RIFLE sınıfı 47,7 kat (6,5-348,3), mekanik ventilasyonda kalınan her bir gün 1,3 kat (1,1-1,6) mortalite riskini arttırmaktadır. Gelişte böbrek hasarının varlığı ve yoğun bakımda kalınan her bir gün ise mortalite riski üzerinde koruyucu faktörler olarak belirlenmiştir. Mortalite riski açısından en büyük risk taşıyan değişkenin RIFLE sınıflaması olduğu görülmektedir (Tablo 5).

Çalışmamızda böbrek hasarı olmayan hastalar ile RIFLE sınıflamasına göre risk, hasar, yetmezliği olan hastalar arasında bir lojistik regresyon modeli kurulmuştur. Analiz sonucunda

sigara kullanımı 2,68 kat (1,005-7,170), gelişte böbrek hasarının varlığı 64,30 kat (6,168-670,315) böbrek hasarı olmayanlara göre risk-yetmezlik-hasar riskini arttırmaktadır. En büyük riskin yoğun bakıma gelişte böbrek hasarının varlığı olduğu görülmektedir (Tablo 6).

Çalışmamızda RIFLE sınıflamasına göre risk taşıyan ve hasar-yetmezliği olan hastalarla lojistik model kurulmuştur. Buna göre kronik hastalık varlığı 15,48 kat (1,56-153,7) risk sınıfındakilere göre hasar ve yetmezlik riskini arttırmaktadır. Modelde anlamlı değişken olan gelişte böbrek hasarının varlığı ise risk sınıfındaki hastalara göre hasar ve yetmezlik riskini azalttığı gözlenmiştir (Tablo 7).

Tartışma

Yoğun bakımda ABY gelişen hastaların prognozuna etki eden yaş, cinsiyet, uzamış hastanede kalış süresi, hipotansiyon, yatış öncesi komorbid durum, yatış günü APACHE II, SOFA skorları, sepsis, sigara kullanımı, diyaliz ihtiyacı, genetik yatkınlık, geçirilmiş operasyon, kullanılan

Tablo 3. RIFLE sınıflaması ve cinsiyet, yaş, Vücut kitle indeksi, yatış nedeni, operasyon öyküsü açısından hasta gruplarının karşılaştırılması					
		RIFLE Dışı	Risk	Hasar+Yetmezlik	p Değeri
Cinsiyet	Kadın	33	11	26	$p>0,05$
	Erkek	73	14	43	
Yaş	18-39 yaş	51	4	11	$p<0,05$
	40-64 yaş	42	12	22	
	65 yaş üstü	13	9	36	
VKİ	Normal	62	10	31	$p<0,05$
	Kilolu	31	12	23	
	Obez+morbid obez	13	3	15	
Yatış nedeni	Travma	33	2	12	$p<0,05$
	Akut solunum yetmezliği	10	9	12	
	Postop solunum yetmezliği	14	1	7	
	Post KPR	2	0	13	
	İntoksikasyon	33	2	1	
	Kanama bozukluğu	8	3	5	
	Dolaşım yetmezliği	1	3	13	
	Diğer	5	5	6	
Operasyon	Acil	26	5	18	$p>0,05$
	Elektif	10	0	3	
Operasyon tipi	Batın cerrahisi	12	1	12	$p>0,05$
	İntrakraniyal cerrahi	7	2	4	
	Travma	7	1	1	
	Büyük damar cerrahisi	2	0	0	
	Diğer	10	1	4	

VKİ: Vücut kitle indeksi

ilaç, radyokontrast kullanımı gibi faktörlerin ABY gelişimi ve prognozu üzerine etkileri çalışmamızın temelini oluşturmuştur. Görülme sıklığı ve yüksek mortalite oranı nedeniyle hastalarda bu faktörlerin de göz önünde bulundurulmasının tedavide yol gösterici olabileceği düşünüldü.

Hastaların cinsiyet ve RIFLE sınıflaması oranı karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Müller ve ark.'nın ratlarda seksüel farklılığın renal iskemi ve reperfüzyon hasarı ile ilişkisini araştırdıkları çalışmada, cinsiyetin renal iskemi açısından kadınlar için koruyucu olduğu gösterilmiştir (8). Bu sonucun hormonal farklılıktan kaynaklandığı öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızla uyuşmayan bu bulgunun, hipoperfüzyon hasarı gibi tek tip mekanizmanın değerlendirilmesine bağlı olabileceğini

düşündürdü. Bizim çalışma grubumuzda ise; birçok farklı faktörün bulunması ve farklı mekanizmalar ile böbrek hasarı gelişmesinin, cinsiyet faktörü ile böbrek hasarı arasında anlamlı ilişki gözlenmemesine neden olduğu düşünüldü.

Yaş ve RIFLE sınıflaması arasında yapılan karşılaştırmada, yaş artışının, hasar+yetmezlik oranını anlamlı derecede arttırdığını saptadık ($p<0,05$). Mehta ve ark.'nın, 605 hasta içeren çalışmalarında lojistik regresyon analizi sonucu yaş, erkek cinsiyet ve ABY arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir (9).

Mendonça ve ark.'nın yaptıkları 1449 hastayı kapsayan çok merkezli çalışmada kronik kalp yetmezliği, kardiyovasküler yetmezlik, siroz, solunum yetmezliği ve ileri yaş ile ABY arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (10). Fiaccadori ve ark.'nın

Tablo 4. RIFLE sınıflaması ile sigara kullanımı, kronik hastalık varlığı (süresi ve tipi), böbrek hasarı yapabilecek medikasyon öyküsü, böbrek taşı, ailede böbrek hastalığı varlığı, kanama, hipotansiyon varlığı, mekanik ventilatör tedavisi, SOFA, APACHE II skorlamaları, yoğun bakımda kalış süreleri açısından hasta gruplarının karşılaştırılması

		RIFLE Dışı	Risk	Hasar+Yetmezlik	p Değeri
Sigara kullanımı	Evet	56	8	18	p<0,05
	Bıraktı	11	6	14	
Kronik hastalık	Var	41	16	51	p<0,05
Kronik hastalık süresi	1-5 yıl	25	8	26	p<0,05
	6-10 yıl	10	6	10	
	11 yıl üstü	9	3	16	
Kronik hastalık tipi	DM	5	2	5	p>0,05
	HT	4	2	9	
	Kanser	4	1	3	
	Dolaşım bozukluğu	14	5	30	
	Diğer	12	7	5	
Analjezik kullanımı	Var	22	5	26	p<0,05
Antibiyotik kullanımı	Var	11	2	19	p<0,05
Glukokortikoid kullanımı	Var	13	2	11	p>0,05
HES kullanımı	Var	32	6	31	p>0,05
ACE inhibitörü kullanımı	Var	7	2	12	p<0,05
Radyokontrast kullanımı	Var	24	5	21	p>0,05
Diüretik kullanımı	Var	14	15	49	p<0,05
Diüretik kullanım süresi (gün)		7,1±6,0	8,5±4,7	9,5±6,9	p>0,05
Nefrotoksik antibiyotik kullanımı	Var	15	10	33	p<0,05
Nefrotoksik antibiyotik kullanım süresi (gün)		14,6±8,2	9,9±7,7	19,4±3,2	p>0,05
Böbrek taşı	Var	6	2	6	p>0,05
Ailede böbrek hastalığı	Var	7	1	1	p>0,05
Kanama, Hipotansiyon varlığı	Var	19	8	30	p<0,05
Mekanik ventilasyon süresi (gün)		9,3±13,4	7,2±5,2	15,3±17,7	p<0,05
Geliş SOFA		3,5±2,7	5,7±2,8	7,6±4,1	p<0,05
Geliş APACHE II		8,4±5,6	15,2±6,3	20,3±7,5	p<0,05
Yoğun bakımda kalış süresi (gün)		11,3±14	11,5±10,5	19,8±21,7	p<0,05

HES: Hidroksietil starch

gastrointestinal sistem kanamasının komplikasyonu olarak akut böbrek yetmezliğini değerlendirdikleri 514 hastayı kapsayan çalışmada, 139 hastanın hipotansiyon yaşadığı ve bu hastalarda akut böbrek hasarı oranının yüksek olduğu görülmüştür (11). Bizim çalışmamızda da konjestif kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok, kanama, hipovolemi varlığında perfüzyonun yetersiz olduğu hastalarda böbrek hasarı daha yüksek insidanda saptanmıştır.

Çalışmamızda sigarayı bırakan hastalarda böbrek hasarı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu anlamlı ilişki, bu grupta yaş ortalamalarının yüksek olmasından kaynaklanmış olabilir. Bleyer ve ark.'nın çalışmasında, sigara kullanım süresinin artması ile serum kreatinin düzeyi artışı arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu görülmüştür (12). Çalışmacılar tarafından, sigara kullanımının damar hasarı, kardiyak hastalık, sistolik hipertansiyon gibi hastalıklarla sık beraberliği işaret edilmiştir. Bu nedenle böbrek hasarının diğer nedenlerden etkilenme olasılığının yüksek olduğu belirtilmiştir.

Böbrek hasarının, obez ve morbid obez hasta grubunda anlamlı yüksek olduğu görüldü. Serra ve ark.'nın çalışmasında obez hastalardan ve kontrol gruplarından alınan böbrek biyopsileri sonuçları değerlendirilmiştir. Obez hastalardan alınan biyopsi sonuçlarında, glomerüler hasar yüksek oranda görülmüştür. İstatistiksel olarak obezite ile böbrek hasarı arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (13).

Tablo 5. Mortalite ile ilişkili faktörler, lojistik regresyon analizi indirgenmiş son model				
Değişken	Beta değeri	p değeri	OR	%95 G A
Kanama varlığı	2,15	0,01	8,5	17-42,5
RIFLE sınıfı	3,80	0,00	47,7	6,5-348,3
Mekanik ventilasyon süresi	0,28	0,00	1,3	1,1-1,6
Gelişte böbrek hasarı varlığı	-2,83	0,02	0,06	0,01-0,61
Yoğun bakımda kalış süresi	-0,23	0,00	0,8	0,7-0,9

Tablo 6. RIFLE dışı ile risk, hasar ve yetmezlik arasındaki ilişkili faktörlerin lojistik regresyon analizi				
Değişken	Beta değeri	p değeri	OR	%95 G A
Sigara kullanımı	0,99	0,05	2,68	1,00-7,17
Gelişte böbrek hasarı	0,00	0,00	64,3	6,17-670,31

Tablo 7. Risk sınıflaması ile hasar+yetezlik sınıflaması arasındaki ilişkili faktörlerin lojistik regresyon analizi				
Değişken	Beta değeri	p değeri	OR	%95 G A
Kronik hastalık varlığı	2,74	0,02	15,48	1,56-153,7
Gelişte böbrek hasarı	-1,37	0,04	0,25	0,07-0,95

Böbrek hasarı ile operasyon öyküsü varlığı ve operasyon tipi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmamıştır. Fakat acil cerrahi geçiren hastalar ve batın cerrahisi geçiren hastalarda böbrek hasarı oranının diğerlerine göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Godet ve ark.'nın 475 olguluk çalışmasında, torakoabdominal ve torasik cerrahi sonrası böbrek yetmezliği gelişme insidansı araştırılmıştır (14). Olguların %25'inde akut böbrek yetmezliği gelişirken %8'inde diyaliz ihtiyacı olmuştur. Böbrek hasarı gelişen hastaların mortalite oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yapılan analizlerde yaş, HT, cinsiyet, koroner arter hastalığı, operasyon öncesi böbrek hasarı varlığı, acil operasyon, operasyon süresi, kanama varlığı, verilen kırmızı kan ürünü sayısı gibi etkenlerin akut böbrek yetmezliği gelişimine anlamlı ölçüde katkıda bulunduğu öne sürülmüştür.

Çalışmamızda, istatistiksel açıdan hasta grupları arasında kronik hastalık varlığı ve süresi böbrek hasarı ile ilişkiliyken, kronik hastalık tipi ile anlamlı bir ilişki saptanmadı. Fakat HT ve dolaşım bozukluğu olan hasta gruplarının böbrek hasarı oranının yüksek olduğu görüldü. Bleyer ve ark.'nın çalışmasında, nondiyabetik hastalar değerlendirilmiştir (12). Hastalar yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, sistolik ve diastolik kan basınçları, hipertansiyon öyküleri, HDL ve LDL kolesterol, bazal serum kreatinin değerleri, ultrason ile internal ve kommon karotid arter kalınlıkları ölçümü, aterosklerotik hastalık varlığı yönünden karşılaştırılmıştır. Hipertansiyon, sigara kullanımı, yaş, ağırlık, bazal serum kreatinin, sistolik kan basıncı, sigara paket/yıl kullanım sayısı, karotid arter intima kalınlığı ile böbrek hasarı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Çalışmamızda istatistiksel açıdan anlamlı olmamasına rağmen vasküler hastalıkların böbrek hasarı ile birlikteliğinin yüksek olması bu çalışmanın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

Akut böbrek hasarı gelişimi açısından, yoğun bakım ünitesine yatış esnasında hastaların ilaç kullanımı önemli bir faktördür. Diüretik, radyokontrast maddeler, antibiyotiklerden kolimisin, amfoterisin B, netilmisin gibi birçok ilaç böbrek hasarı gelişimi yönünden incelenmiştir. Kullanım süresi, miktarı, hastaların sağlık durumu gibi faktörlerin böbrek hasarı gelişiminde etkili olduğu bilinen gerçeklerdir. Çalışmamızdaki hastaları ilaç kullanımı ve böbrek hasarı gelişimi açısından değerlendirdiğimizde; diüretik, analjezik, ACE inhibitörü ve antibiyotik kullanımı ile böbrek hasarı gelişimi arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Ancak glukokortikoid ve radyokontrast madde kullanımının böbrek hasarı gelişimi açısından anlamlı olmadığı saptandı. Handa SP (15), çeşitli nedenlere bağlı olarak ilaç kullanan ve sekonder interstisyel nefrit gelişmiş olan 10 olgunun laboratuvar bulguları ve biyopsi sonuçlarını değerlendirmiştir. Steroid kullanımının böbrekte akut interstisyel nefrit, akut proliferatif glomerülofrit, fokal nekrotizan glomerülofrit gibi hipersensitivite reaksiyonuna yol açtığı, penisilin ve sefalosporin gibi ilaçların böbrekte

Ig G, Ig M aracılığıyla hipersensitivite reaksiyonuna neden olduğu, NSAİİ ve radyokontrast maddelerin T lenfositler aracılığı ile böbrekte nefrotik sendrom benzeri reaksiyonlara neden olduğunu göstermiştir. Çalışmamıza dahil edilen 200 hastadan 26'sında glukokortikoid kullanımı ve 50'sinde radyokontrast madde kullanımı bulunmaktadır. Glukokortikoid kullanan hastalarda böbrek hasarı gelişimi açısından anlamlı fark gözlenmemesi hasta sayısının az olmasından kaynaklanabilir. Yine, radyokontrast uygulanımı öncesinde hastaların hidrasyonunun sağlanması ve N - asetil sistein infüzyonunun rutin olarak kullanılması bu grupta anlamlı fark gözlenmemesini açıklayabilir. Bununla birlikte antibiyotik ve analjezik kullanımının böbrek hasarını arttırdığı, bizim çalışmamızın sonuçlarıyla da desteklenmektedir.

Perfüzyon bozukluğuna neden olan hipotansiyon, kanama gibi prerenal nedenlerin böbrek hasarını tetiklediği birçok yayında belirtilmektedir. Aynı zamanda damar içi volümü replase etmede etkili şekilde kullanılan HES solüsyonlarının akut böbrek yetmezliği ile ilişkili olabileceği de öne sürülmüştür (16-18). Çalışmamızda HES kullanımı varlığı ile böbrek hasarı arasında anlamlı ilişki saptanmaz iken mortalite ile ilişkili bulundu. Müller ve ark.'nın 6 S çalışmasında HES veya Ringer solüsyonunun randomize olarak verildiği ciddi sepsis olgularında HES verilen grupta daha fazla akut böbrek hasarı ve renal replasman tedavisi gereksinimi saptanmıştır (19). Ciddi sepsisli homojen bu grupta HES verilen olgularda mortalite artışının kısmen akut böbrek hasarına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Bizim çalışmamızda da HES ile mortalite arasında benzer ilişki vardır. Ancak HES ile akut böbrek yetmezliği arasında belirgin bir ilişki saptanmamıştır. Bu farklılık çalışma grubumuzun sadece ciddi sepsisli hastalardan değil heterojen bir gruptan oluşmasından kaynaklanabilir. Myburgh ve ark.'nın Heterojen 7000 yoğun bakım hastasında HES veya %0,9 NaCl kullanımını araştırdıkları çalışmasında (Crystalloid versus Hydroxyethyl Starch Trial: CHEST) mortalitede fark saptanmaz iken HES grubunda renal hasar daha fazla gözlenmiştir (18). Bizim bulgularımızın tersi olan bu sonuç hasta sayımızın az olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda hastaların genetik açıdan böbrek hasarına yatkınlığı ve var olan böbrek patolojileri ayrıntılı olarak sorgulandı. Ailesinde (anne, baba, kardeş) böbrek hastalığı olan hastalar ve böbrek taşı varlığı olan hastaların akut böbrek hasarı ile ilişkisi saptanmadı. Oysa taş varlığı daha uzun sürelerde kronik böbrek hastalığı ile ilişkili olabilmektedir. Rule ve ark.'nın yapmış oldukları bir çalışmada; böbrek taşı öyküsü olan hastaların izlemlerinde kreatinin düzeyi artışı, GFR azalması, proteinüri gibi bulgularda artış olduğu gözlenmiştir (20). Böbrek taşının kronik böbrek hastalığına neden olabileceği öne sürülmüştür.

Birçok çalışmada mekanik ventilasyonun sistemler üzerine olan etkileri araştırmıştır. Kardiyak output azalması,

buna bağlı çeşitli organlarda kan akımının azalması, akciğerde hasarlanma gibi komplikasyonlara neden olduğu bilinmektedir. Çalışmamızdaki hastaları mekanik ventilatörde kalış süresi ve yoğun bakımda kalış süreleri ile böbrek hasarı açısından karşılaştırdık. Mekanik ventilatörde kalış süresi ile böbrek yetmezliği arasında anlamlı ilişki olduğunu gördük. Van den Akker ve ark. MEDLINE ve EMBASE data verilerini kullanılarak 31 çalışmanın sonuçlarını derlemiştir (21). İnvaziv mekanik ventilasyonun, AKI sınıflamasına göre böbrek hasarı üzerine etkili olduğu öne sürülmüştür.

Chertow ve ark.'nın çalışmasında akut böbrek yetmezliğinin hastanede kalış, mortalite, maliyet yönünden etkileri araştırılmıştır (22). Her 0,5 mg/dl kreatinin düzeyi artışının yoğun bakımda kalış gününü yaklaşık 3,5 gün arttırdığını göstermiştir. Bizim çalışmamızda da yoğun bakımda kalış süresi arttıkça böbrek hasarı ve yetmezliği riski artmaktadır. Çünkü bu süreçte hasar oluşturan medikasyonlara uzamış maruziyet söz konusu olmaktadır.

Mortalite ile olan korelasyonu birçok çalışmada belirtilen, SOFA ve APACHE II skorlama sistemleri yoğun bakım ünitesine yatış gününde tüm hastalarımızda hesaplandı. Çalışmamızdaki hastaların SOFA ve APACHE II skorlarının böbrek hasarı ile ilişkili olduğu görüldü. Clec'h ve ark.'nın yaptıkları çok merkezli çalışmada da benzer şekilde, böbrek hasarı açısından SOFA ve APACHE II skorlarının istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulunmuştur (23). İstatistiksel olarak sigarayı bırakan hasta grubu ve mortalite arasında anlamlı ilişki görülse de bu gruptaki hastaların yaş ortalamalarının ileri olması nedeni ile yaş faktörünün sonucu etkilediği düşünüldü.

Çalışmamızda hasta grupları ve mortalite oranının lojistik regresyon analizi yapılarak %95 güven aralığında kanama varlığı, mekanik ventilatör tedavisi süresi, RIFLE sınıflaması, gelişte böbrek hasarı varlığı, yoğun bakım ünitesinde kalış süresinin istatistiksel açıdan mortalite ile ilişkili olduğu görüldü. Kurulan modelde gelişte böbrek hasarı varlığı ve yoğun bakımda kalış süresi ile mortalite arasında koruyucu bir ilişki olduğu sonucu çıkmaktadır. Bu durum yoğun bakım ünitesine yatan hastaların ciddiyeti ne kadar fazla ise mortaliteye gidişin o kadar çabuk olduğunu düşündürdü.

Hastaların RIFLE sınıflaması ile mortalite oranı karşılaştırıldığında, böbrek hasarı derecesindeki artışın mortalite oranını arttırdığı saptandı. Aynı sonuç Ricci ve ark. tarafından, mortalite oranını RIFLE sınıflamasıyla karşılaştıran 13 çalışmanın analiziyle de elde edilmiştir (24).

RIFLE sınıflaması böbrek fonksiyonu ile ilgili değerli bilgiler vermektedir. Ancak böbrek hasarı dinamik bir süreç olduğundan, sınıflamanın zamandan bağımsız olarak hastanın en yüksek değerlerine göre yapılması dinamik etkinliğini düşürmektedir. Bu nedenle bazı hastaların yetmezlikle kabul edilip hiç böbrek hasarı olmadan taburcu edilmeleri, ya da hiç böbrek hasarı olmadan yatış süresince yetmezliğe gitmeleri

mümkün olup, her iki durumda da hastalar yetmezlik sınıfında değerlendirilmektedir.

Yatış süresince gelişen böbrek hasarını ayrıntılı değerlendirmek amacı ile iki farklı lojistik regresyon analizi yapıldı. Öncelikle böbrek hasarı olmayan hastalarla RIFLE sınıflamasına göre risk, hasar, yetmezliği olan hastalar arasında bir lojistik regresyon modeli kuruldu. Analiz sonucunda sigara kullanımını 2,68 kat (1,005-7,170), gelişte böbrek hasarının varlığı 64,30 kat (6,168-670,315) böbrek hasarı olmayanlara göre risk-hasar-yetmezlik riskini arttırmaktadır. En büyük riskin yoğun bakıma gelişte böbrek hasarının varlığı olduğu görülmektedir. İkinci modelde böbrek hasarı olmayan 106 hasta değerlendirmeden çıkarılarak Risk grubuna giren 25 hasta ve hasar ve yetmezlik grubuna giren 69 hastaya lojistik model kuruldu. Buna göre kronik hastalık varlığı 15,48 kat (1,56-153,7) risk sınıfındakilere göre hasar ve yetmezlik riskini arttırmaktadır. Modelde anlamlı değişken olan gelişte böbrek hasarının varlığı ise risk sınıfındaki hastalara göre hasar ve yetmezlik riskini azalttığı gözlenmiştir. Böbrek hasarı ile gelen hastalarda prerenal nedenlerin ön planda olabileceği ve yeterli destek ile prerenal böbrek hasarının geri dönüşünün daha mümkün olduğu düşünüldü. Ayrıca yatış sırasında böbrek hasarı varlığının, farkındalığı arttırdığı ve koruyucu önlemlerin alınmasında titizlikle davranılmasını sağladığı düşünüldü.

Sonuç

Akut böbrek yetmezliği kritik hastalar açısından önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaktadır. GFR, kreatinin düzeyi ve idrar debisindeki değişimler baz alınarak oluşturulan RIFLE sınıflamasını kullanarak yaptığımız çalışmada; yoğun bakım ünitemize yatışı olan 200 hastanın prospektif değerlendirmesi yapıldı. Çalışmamızda ABY insidansını risk grubu için (25) %12,5; injury (hasar)+failure (yetmezlik) grubu için (69) %34,5 olarak bulduk ve bu grupların mortalite ile anlamlı ilişkisini saptadık.

Yatış günü, yatış süresince ve çıkış günü kaydettiğimiz verilerle yaptığımız istatistiksel karşılaştırmalarda yaş, VKİ, yatış nedeni, sigara kullanımı, kronik hastalık anamnezi, analjezik, antibiyotik, diüretik kullanımı, mekanik ventilasyon uygulanması, yoğun bakımda kalış süresi, yatış günü SOFA ve APACHE II skorlarının böbrek hasarı açısından anlamlı faktörler olduğu görüldü. Böbrek hasarı ile ilişkili faktörlerin bilinmesinin ve günlük değerlendirmelerde RIFLE sınıflamasının kullanılmasının; böbrek fonksiyonlarındaki değişimi erken evrede farketmeye olanak sağlayarak, mortalite ve morbiditenin azaltılmasına katkıda bulunacağı görüşüne varılmıştır.

Kaynaklar

- Singh TB, Rathore SS, Choudhury TA, Shukla VK, Singh DK, Prakash J. Hospital-acquired acute kidney injury in medical, surgical, and intensive care unit: A comparative study. *Indian J Nephrol* 2013;23:24-9.
- Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006;10:73.
- Liano F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. *Kidney Int Suppl* 1998;66:16-24.
- Case J, Khan S, Khalid R, Khan A. Epidemiology of Acute Kidney Injury in the Intensive Care Unit. *Crit Care Res Pract* 2013;2013:479730.
- Debellis RJ, Cawley, Smith BS, Cross JE. (çeviri:Tunçel YE). Böbrek ve karaciğer yetersizliğine ilaç dozlaması: yoğun bakım hastasına farmakokinetik yaklaşım. In: Irwin RS, Rippe JM, editors (çeviri editörleri: Tulunay M, Cuhruk H, Denker Ç). *Yoğun Bakım Tıbbi*. 6th ed. Ankara, CN: Güneş Tıp Kitabevleri; 2014.p.951-985.
- Bellomo R, Kellum J, Ronco C. Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Med* 2001;27:1685-8.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta R, 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. *Crit Care* 2004;8:204-12.
- Müller V, Losonczy G, Heemann U, Vannay A, Fekete A, Reusz G, et al. Sexual dimorphism in renal ischemia-reperfusion injury in rats: possible role of endothelin *Kidney International* 2002;62:1364-71.
- Mehta RL, Pascual MT, Gruta CG, Zhuang S, Chertow GM. Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1350-7.
- de Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 2000;26:915-21.
- Fiaccadori E, Maggiore U, Clima B, Melfa L, Rotelli C, Borghetti A. Incidence, risk factors, and prognosis of gastrointestinal hemorrhage complicating acute renal failure *Kidney International* 2001;59:1510-9.
- Bleyer AJ, Shemanski RL, Burke LG, Hansen JK, Richard G. Tobacco, hypertension, and vascular disease: Risk factors for renal functional decline in an older population *Kidney International* 2000;57:2072-9.
- Serra A, Romero R, Lopez D, Navarro M, Esteve A, Perez N, et al. Renal injury in the extremely obese patients with normal renal function. *International Society of Nephrology* 2008;73:947-55.
- Godet G, Fleron MH, Vicaut ED, et al. Risk Factors for Acute Postoperative Renal Failure in Thoracic or Thoracoabdominal Aortic Surgery: A Prospective Study *International Anesthesia Research Society. Anesth Analg* 1997;85:1227-32.
- Handa SP Drug-induced acute interstitial nephritis: report of 10 cases Saint John Regional hospital. *CMAJ* 1986;135:1278-81.
- Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367:124-34.

17. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-39.
18. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012;367:1901-11.
19. Müller RB, Haase N, Lange T, Wetterslev J, Perner A. Acute kidney injury with hydroxyethyl starch 130/0.42 in severe sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;59:329-36.
20. Rule AD, Bergstraglh JE, Melton JL, Xujian Li, Weaver LA, Lieske CJ. Kidney Stones and the Risk for Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:804-11.
21. van den Akker JP, Egal M, Groeneveld AB. Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2013;17:98.
22. Chertow MG, Burdick E, Honour M, Bonventre VJ, Bates WD. Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3365-70.
23. Clec'h C, Gonzalez F, Lautrette A, Nguile-Makao M, Garrouste-Orgeas M. Multiple-center evaluation of mortality associated with acute kidney injury in critically ill patients: a competing risks analysis. *Critical Care* 2011;15:128.
24. Ricci Z, Cruz D, and Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney International* 2008;73:538-46.