

Derleme

Akut Böbrek Yetmezliği

Melike Betül ÖĞÜTMEN *

ÖZET

Akut böbrek yetmezliği (ABY) kardiyovasküler cerrahiden sonra gelişen majör komplikasyonlardan biridir, sıklıkla yüksek morbidite ve mortalite riski taşır. Komplikasyonları tayin eden kriterlere bağlı olarak, kardiyovasküler cerrahiden sonra gelişen ABY riski % 5-31 oranlarında değişmektedir; ayrıca bunlar arasında diyaliz gerektiren ABY yaklaşık % 1 oranında görülmektedir⁽³⁾. ABY son zamanlarda “Akut Böbrek Hasarı” olarak da adlandırılmaktadır.

ABY, RIFLE sınıflandırması, akut böbrek yetmezliğinin nedenleri, belirtileri, teşhis yöntemleri ve erken yetmezlik belirteçleri, konuları genel olarak ele alınacaktır. Ayrıca özellikle kardiyovasküler cerrahiden sonra gelişen ABY'nin nedenleri, risk değerlendirmesi, tedavi yöntemleri, belirteçlerin nasıl kullanıldıkları ve ABY'yi engellemek amacıyla kullanılan farmakolojik yaklaşımlar literatürde yapılan çalışmalar örnek verilerek ele alınacaktır.

Anahtar kelimeler: akut böbrek yetmezliği, akut böbrek hasarı, RIFLE sınıflaması

SUMMARY

Acute Renal Failure Seen After Cardiovascular Surgery

Acute renal failure is one of the major complications seen after cardiovascular surgery and frequently has a high morbidity and mortality risks. Depending on the criteria determining the complications, risk of acute renal failure after cardiovascular surgery is changing between 5-31 %, besides the incidence of acute renal failure requiring dialysis is 1 %. Recently acute renal failure is referred to acute renal injury. In this review the subjects such as acute renal failure, RIFLE classification, causes, diagnostic methods and early stage markers for acute renal failure will be discussed generally. Especially causes of acute renal failure seen after cardiovascular surgery, risk evaluation, treatment methods, usage of markers and pharmacological approaches to prevent the development of acute renal failure will also be discussed by giving references to the studies on these subjects in the literature.

Key words: acute renal failure, acute kidney injury, RIFLE classification

GİRİŞ

Akut böbrek yetmezliği (ABY), genel tanımıyla, azotlu atıkların (üre) vücuttan atılmasını engelleyecek ve vücudun sıvı ve elektrolit dengesini bozacak kadar böbrek fonksiyonlarında meydana gelen ani değişim olarak tanımlanmaktadır. ABY böbrek fonksiyonlarının ani kaybı ile idrar atımının başarısızlığıyla sonuçlanan ve buna bağlı olarak kan üre azotu (BUN: Blood urea nitrogen) ve serum kreatinin miktarının artmasıdır. ABY tanısı için kullanılan bu tanımlar kalitatif olup, henüz kantitatif bir tanım bulunamamıştır⁽¹⁾.

Alındığı tarih: 18.02.2011

Kabul tarihi: 07.05.2011

* Dr. Siyami Ersek Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bölümü

Yazışma adresi: Melike Betül Öğütmen, Dr. Siyami Ersek Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bölümü, İstanbul

e-mail: betulogutmen@gmail.com

ABY serum kreatinin konsantrasyonunda başlangıç noktasından 0,5 mg dL⁻¹ veya daha fazla artış ya da hesaplanan kreatinin klirens değerinden %50 düşüş ile açıklanmaktadır. Erişkin bir bireyde metabolitlerin atılabilmesi için gereken günlük idrar miktarı en az 400 mL olmalıdır. Bu nedenle, erişkin bir bireyde günlük idrar miktarının aniden 400 mL'nin altına düşmesi ve aynı zamanda kandaki üre miktarının devamlı olarak yükselmesi durumu ABY olarak adlandırılabilir^(1,2).

ABY böbreğin glomerüler filtrasyon hızındaki (GFH) ani düşme, aynı zamanda serum kreatinin ve kan üre azotunun artması olarak tanımlanır. Ancak, ABY için evrensel bir tanım bulunamamıştır ve hâlâ tartışılan bir konudur^(2,4). Tüm bunlar ABY için risk, hasar, yetmezlik faktörlerinin genel bir sınıflandırmaya oturtulması gerekliliğini doğurmuştur ve bu amaçla RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of function, and End-stage

renal disease) sınıflandırması kullanılmaktadır ⁽⁵⁾.

RIFLE Sınıflandırması

Akut böbrek yetmezliğinin evrensel olarak tanımlanmasını engelleyen durumlar arasında ABY şiddetindeki farklılıklar (örn. hastanın hastane dışı bakımının yeterli olması ya da hastaneye yatma gerekliliği ya da yoğun bakım ünitesinde olması gibi durumlar); ABY'nin insidansı ve prognozunda meydana gelen dikkat çekici farklılıklar sayılabilir. Bu nedenler, ABY'nin evrensel bir tanımının konulmasını engellediği gibi aynı zamanda korunma yollarının ve tedavilerinin ortaya konulabilmesini de engellemektedir.

Tüm bu sayılan nedenlerden dolayı, "Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)" nezaretinde bilirkişilerden oluşmuş bir panel düzenlenmiş ve ABY için "RIFLE" sınıflandırması yapılmıştır ⁽⁵⁾. RIFLE kriterleri böbreğin risk durumunu (R: Risk), böbrek hasarını (I: Injury) ve de böbrek yetmezliğinin gerçekleşip gerçekleşmediğinin diagnostik olarak belirlemede avantaj sağlayan bir sınıflandırmadır. Ayrıca, renal fonksiyon kaybı (L: Loss of renal function) ve böbrek hastalığının son dönemini (E: end-stage kidney disease) belirlemektedir.

RIFLE kriterlerine göre ABY riski (R:Risk) serum kreatinin seviyesinde meydana gelen % 50 artış ve buna bağlı olarak GFH'de meydana gelen % 25'lik düşüş ya da idrar atılımının 6 saatten uzun sürede saatte 0.5 mL kg⁻¹ düzeyinin altına düşmesi ile tanımlanır. Böbrek hasarı (I: Injury) serum kreatinin seviyesinin 2 katına çıkması ve idrar atılımının 12 saatten fazla süre boyunca, saatte 0.5 mL kg⁻¹'dan daha düşük olmasıyla tanımlanmaktadır. Böbrek yetmezliği (F: Failure) ise serum kreatinin seviyesinde meydana gelen 3 kat yükselme, GFH'de meydana gelen % 75 azalma ya da 24 saatten fazla süre idrar atılımının saatte 0,3 mL kg⁻¹'dan az olması ya da 12 saatten fazla süren anüri ile tanımlanmaktadır ⁽⁵⁾.

RIFLE kriterlerine göre renal fonksiyon kaybı (L: Loss of renal function) hastanın 4 haftadan uzun süre renal replasman tedavisi görmesi olarak tanımlanmıştır. RIFLE kriterlerine göre, renal fonksiyonların tümüyle kaybı ise (E: End-stage renal disease) olarak tanımlanmış ve bu sınıflandırmada tedavi ile iyileşmeyecek hastalar belirtilmiştir.

RIFLE sınıflandırması ABY sendromunun kavramsal olarak anlaşılmasını sağlamış ve birçok klinik çalışma ile başarılı olduğu test edilmiştir. Ancak, ileriki zamanlarda yapılacak yeni çalışmalar ve ABY tedavi ve tanısında meydana gelen yeni değişimlerle RIFLE kriterlerinin geliştirilmesi sağlanmalıdır ⁽⁵⁾.

Akut Böbrek Yetmezliğinin Nedenleri

Genel olarak ABY nedenleri pre-renal, renal ve post-renal olmak üzere 3 ayrı grupta incelenebilir.

Pre-renal faktörler filtrasyon hasarına neden olan renal hipoperfüzyon ile ilişkilendirilir ⁽⁶⁾. Bu nedenler böbreğin yeterince kanlanması engellendiği durumlardır. Pre-renal faktörler ABY nedenlerinin en büyük bölümünü, yaklaşık % 60-70'ini oluşturmaktadır. Pre-renal faktörlerin iyileştirilememesi durumunda pre-renal ABY, iskemik akut tübül nekroza neden olur. Düşen perfüzyon basıncı, aferent arteriyoller daralma, eferent arteriyoller genişleme, glomerüller hidrostatik basıncın düşmesine neden olur ⁽⁷⁾. Ayrıca renal perfüzyon basıncının düşmesine neden olan faktörler arasında hipovolemiye neden olan kusmalar, kanamalar, fazla diüretik kullanımı, geniş yanıklar, glukozüri, peritonit, akut pankreatit, kardiyovasküler yetersizlik, hipotansiyon, sepsisler, kanın pompalama gücünün yetersiz olduğu durumlar sayılabilir.

Renal ABY nedenleri ise böbrek dokusunun nefrotoksik nedenler ya da böbrek hastalıkları nedeniyle hasara uğramasıdır. Bunlar arasında glomerulonefrit, travma, ateroskleroz, küçük ve büyük damarların iltihaplanması, nefrotoksinler, ağır metaller, antibiyotikler, anestezipler bulunmaktadır.

ABY'nin post-renal nedenleri ile genellikle pre-renal nedenlerden daha az karşılaşılır, bununla beraber tedavi edilebilirler ⁽¹⁾. Bunlar intra-renal (tübül) ve ekstra-renal olarak iki grupta incelenebilir. Çözülmeyen kristal maddelerin veya proteinlerin tübüllerde çökmesi intratübül iyon hızının düşmesine neden olur. Buna karşılık, ekstrarenal toplayıcı sistemde (renal pelvis, üreter, üretra) meydana gelen obstrüksiyonlar post-renal ABY gelişimine neden olur. Post-renal nedenler arasında ise üretral obstrüksiyon, prostat hipertrofisi, üretra ağzını tıkayan mesane tümörü, mesane boynu darlığı ya da bilateral böbrek ve üreter taşları, ameliyat sırasında üreterin kesilmesi veya

bağlanması, retroperitoneal fibrozis sayılabilir.

Kritik hastalıklar, büyük cerrahi girişimler de ABY nedenleri arasındadır; örneğin, travma yanıklar, sepsis kanser, kalp hastalıkları ve karaciğer yetmezliği sayılabilir. Geçen birkaç yılda yapılan çalışmalar yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) hastalarda ABY ile sıklıkla karşılaşıldığını göstermiştir⁽⁷⁻¹¹⁾.

ABY bilindiği üzere çoklu organ yetmezliği ile ilişkilidir. Çoklu organ yetmezliği 2 ayrı yönden ele alınabilir. 1) İlk hasarın böbrekte meydana gelmesi (renal sebepler) akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. Meydana gelen ABY sonucu oluşan fizyolojik düzensizlikler daha sonra diğer organ fonksiyon bozukluklarına neden olarak çoklu organ yetmezliğine neden olur. 2) Herhangi bir organda meydana gelen hasar (örn. kardiyovasküler hastalıklar) fizyolojik düzensizliğe neden olarak renal disfonksiyona ve böylece akut böbrek yetmezliğine, aynı zamanda diğer organ hasarlarına neden olabilir. Bu olay günümüzde organ “cross-talk” olarak adlandırılır⁽⁸⁾.

Kardiyovasküler Cerrahiden Sonra Gelişen Akut Böbrek Yetmezliğinin Nedenleri

ABY'nin pre-renal nedenleri arasında böbreğin yeterince kanlanmasının engellendiği durumlar, yani renal iskemi bulunmaktadır. Renal iskemi cerrahi sırasında daha yaygın olarak görülmektedir. Dolayısıyla cerrahi gerektiren kardiyovasküler hastalık ABY'nin pre-renal nedenlerinden biridir. Özellikle ciddi kardiyovasküler hastalığı olan ve kardiyovasküler cerrahi geçiren hastalar yüksek ABY gelişme riskine sahiptirler. Genellikle araştırmalar göstermiştir ki, kardiyovasküler cerrahiden sonra meydana gelen ABY'nin nedeni renal perfüzyon ve azalmış renal rezervlerdir. Kardiyovasküler cerrahiden sonra gelişen ABY Chertow ve ark.⁽¹²⁾ tarafından 2 hipotezle açıklanmıştır. Bunlardan birincisi yetersiz kardiyak performans, renal arterlerde meydana gelen ateroskleroz ve uzun süreli hipoksemi ile ilişkilendirilmiş nedeni bilinmeyen renal iskemidir. İkinci hipotez ise renal fonksiyon rezervlerinin azalmasıdır. Yapılan çalışma sonucu bulguları ilk hipotezlerini desteklemiş ve kardiyak cerrahiden sonra gelişen diyaliz gerektiren ABY nedenini renal iskemiye sebep olan durumlar olarak açıklamışlardır. Bu durumlar arasında azalmış ejeksiyon fraksiyonu, periferik vasküler hastalıklar,

yetersiz kardiyak performansı gösteren klinik belirtiler ve böbrek fonksiyon düzeylerinin azalması yer alır⁽¹²⁾.

Akut Böbrek Yetmezliğinin Semptomları ve Teşhisinde İzlenilecek Yollar

ABY'nin tanısındaki belirtilerden ilki serum kreatinin seviyesindeki artıştır. Aynı zamanda kan üre azotundaki artış da ABY semptomları arasında ilk dikkat edilmesi gereken unsurlar arasındadır. Serum kreatinin seviyesi ile kan üre nitrojeni normal oranı yaklaşık 15:1'dir. Glomerüler filtrasyon hızının tamamının kaybedildiği durumlarda kan üre nitrojeninde 10-15 mg dL⁻¹ ve serum kreatinin seviyesinde 1.0-1.5 mg dL⁻¹'ye varan değerlerde artış görülmektedir. Ancak, serum kreatinin ve kan üre nitrojeni arasındaki oranı etkileyen birçok faktör vardır ve bu faktörler hassas bir sonuca ulaşılmasını engellemektedir. Ayrıca ABY tanısının konulmasında serum kreatinin seviyesindeki artışın izlenmesi BUN seviyesindeki artışın izlenmesinden daha iyi bir belirteçtir⁽¹³⁾.

Günlük glomerüler filtrasyon hızının değerlendirilmesi ve serum kreatinin seviyelerinin ölçülmesi daha önce de belirtildiği gibi ABY tanısında önemli bir parametre olarak kullanılmaktadır. Bu metodun bazı sınırlamaları vardır, örneğin standardize edilmiş bir seviyenin olmaması, duyarlılığının ve belirleyiciliğinin az olması ve özellikle kritik hastalarda (yoğun bakım ünitesindeki hastalar) kreatinin seviyesinin sürekli değişmesi nedeniyle tanıma geç kalınmış olunması bu dezavantajlar arasında sayılabilir⁽¹⁴⁾.

Serum kreatinin ölçümünde karşılaşılan sorunları engellemek için bazı yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden biri zamana bağlı idrar toplanması (1-2 saat boyunca) ve değerlendirmesi; aynı zamanda bu metod devam ederken kan serum kreatinin seviyesinin belirlenmesidir.

ABY gelişimini gösteren bir diğer semptom idrar atımında meydana gelen azalmadır. Oligüri varlığı (<400 mL 24 st⁻¹) veya anüri varlığı (idrar atımının olmaması) ABY varlığını gösteren belirtilerdir⁽¹⁴⁾. Hiperkalemi, asidemi, hipokalsemi, fosfat fazlalığı, magnezyum fazlalığı, anemi varlığını ortaya koyan laboratuvar testleri ile ayrıca değişen zihinsel durum, bulantı, iştahsızlık, perikardit gibi klinik bulgular

Tablo 1. Cleveland Klinik Kurumu akut böbrek yetmezliği skor sistemi.

| Risk faktörleri | Skor |
|--|------|
| Kadın (Cinsiyet) | 1 |
| Konjestif kalp yetmezliği | 1 |
| Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu | 1 |
| Preoperatif intra-aortik balon pompası kullanımı | 2 |
| Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) | 1 |
| İnsülin gerektiren diyabet | 1 |
| Kardiyak cerrahi geçmişi | 1 |
| Acil cerrahi geçirilmesi | 2 |
| Yalnızca valf cerrahisi geçirilmesi (referans: KABG) | 1 |
| KOA+valf cerrahisi (referans: KABGa) | 2 |
| Diğer kardiyak cerrahi girişimleri | 2 |
| Preoperatif kreatininin 1,2 ila 2,1 mg dL ⁻¹ olması | 2 |
| Preoperatif kreatininin >2.1 mg dL ⁻¹ olması | 5 |

a: KABG: Koroner arter baypas greft

b: Minimum skor = 0; maksimum skor:17

ABY tanısının konulmasında izlenebilecek yollar-
dandır ⁽¹³⁾.

ABY tanısı konulurken zorluk çekilen noktalardan biri artmış serum kreatinin ya da kan üre azot seviyesinin böbrek yetmezliğinin kronik ya da akut olup olmadığı konusunda bilgi vermemesidir. Bu durumda yapılması gereken hastanın önceki kayıtlarının gözden geçirilmesidir. Önceki kayıtların bulunmaması halinde ise akut ve kronik böbrek yetmezliğini belirleyen bazı kriterlere bakılması uygundur. Serum kalsiyum, fosfor düzeyleri, hemogram, idrar sedimeti gibi. ABY tanısında en önemli faktörlerden biri böbreğin filtrasyon kapasitesi düşmeden önce (GFH düşmeden önce) böbrekte meydana gelen hasarın saptanabilmesidir. Bu nedenle erken yetmezlik belirteçleri (markırları) adı verilen biyobelirteçler kullanılmaktadır. Önerilen belirteçler arasında plazmada bulunanlar nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) ve sistatin C, idrarda bulunanlar ise nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), KIM-1, IL-18, sistatin C, α 1-mikroglobulin, Fetuin-A, Gro- α , ve meprin sayılabilir. Özellikle böbrek hasar molekül-3 ve nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) seviyeleri böbrek hasarının oluşumundan 2 saat sonra, IL-18 seviyesi ise 12 saat sonra idrarda yükselir ve ABY'nin erken tespit edilmesini sağlar ⁽¹⁵⁻²¹⁾. Bu belirteçlere verilebilecek bir diğer örnek ise Sistatin C'dir. Serum Sistatin C 13-kD büyüklüğünde endojen sistein proteinazi "housekeeping" bir proteindir. Sistatin C'ye dayalı bulgular, serum kreatininin seviyesinde meydana gelen değişikliklerin monitarizasyonu ile karşılaştırıldığında 1-2 gün daha önce ABY gelişimi riskinin

belirlenmesini sağlamaktadır ^(22,23).

Erken Yükselen Yetmezlik Belirteçleri

ABY insidansı hastaneye yatanlar ve yoğun bakım ünitesinde olan hastalarda % 5-30 arasında değişmektedir. Aynı zamanda bu insidans azımsanmayacak şekilde artış göstermektedir ve bununla ilişkili olarak morbidite ve mortalite hızı da tüm klinik tedbirlere rağmen artmaktadır. Bunların yanında ABY ile ilgili karara varılmış bir tanımın olmaması patofizyolojisi hakkında genel bir bilgiye sahip olunamamasına, aynı zamanda uygulanacak önlemlerin ve tedavi yöntemlerinin tam olarak belirlenememesine neden olur. Neyse ki, fonksiyonel genomik ve proteomik gibi yenilikçi teknolojiler ABY için birçok yeni belirteçlerin bulunmasını kolaylaştırmıştır. Bu belirteçler arasında plazmada bulunanlar nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) ve sistatin C, idrarda bulunanlar ise nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), KIM-1, IL-18, sistatin C, α 1 mikroglobulin, Fetuin-A, Gro- α 'dır. Yenilikçi teknolojiler yardımıyla bulunan belirteçlerin ABY tanısında ve tahmininde büyük kolaylıklar sağlayacağı düşünülmektedir. Belirteçlerin ABY tanı ve tahmininin yanı sıra birçok farklı amaç için de kullanılabilmesi öngörülmüştür. Hasarın böbreğin neresinde olduğunun bulunması, böbrek hasarının süresinin ve tipinin belirlenmesi (akut ya da kronik olup olmaması gibi), ABY alt tiplerinin bulunması (renal, pre-renal ya da post-renal olup olmaması), ABY etiolojisinin tanımlanması (iskemi, sepsis, toksin kaynaklı), ABY'nin diğer böbrek hastalıklarından ayırt edilmesi, risk değerlendirmesi ve hastalığın prognozu, tedaviye verilen yanıtların değerlendirilmesi gibi amaçlarla bu biyobelirteçler kullanılabilir ⁽¹⁵⁻²¹⁾.

ABY tanı ve teşhisinde kullanılacak belirteçlerin bazı karakterlere sahip olması beklenmektedir. İstenilen özellikler, noninvaziv olmaları ve klinik olarak kolaylıkla uygulanabilmeleri (kan ya da idrardan ölçülmesi gibi), güvenilir ve hızlı analize uygun olmaları, erken tanıyı gerçekleştirmek için hassaslıklarının yüksek olması, alıcı işletim karakteristik eğrisinde (ROC: receiver-operating characteristics) güçlü belirteç özellikleri göstermeleridir.

Elbette bu belirteçlerin bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Bu dezavantajlar standardize edilmiş analizlerin bulunmaması, yeterli validasyonların ya-

pılmamış olması ve farklı ABY için biyobelirteçlerin özelleştirilememiş olmasıdır. Ancak, bu belirteçlerle ilgili çalışmalar devam etmekte ABY tanısı için gelecek vaat etmektedir.

Kardiyovasküler Cerrahiden Sonra Gelişen Akut Böbrek Yetmezliği: Erken Yetmezlik Belirteçleri

Yapılan bir prospektif çalışmada kardiyopulmoner baypas uygulanmış çocuk hastaların yaklaşık % 28'inde ABY (Akut böbrek yetmezliği serum kreatinin seviyesindeki % 50 artış ile tanımlanmıştır) geliştiği görülmüştür. Bu hastalarda ABY tanısı, serum kreatinin seviyesindeki artış ile izlendiğinde, ancak cerrahiden 1-3 gün sonra konulabilmiştir. Tam aksine, aynı çalışmada ABY belirteçlerinden olan NGAL'in (nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin) "Western blot" ve ELİSA teknikleriyle değerlendirilmesi ile cerrahiden 2-6 saat sonra idrar ve plazmada 10 kat arttığı gözlenmiş ve bu hastalarda ABY geliştiği görülmüştür^(15,21). Bu çalışmada kardiyak cerrahi sonrası çocuklarda gelişen ABY tanısının koyulması açısından NGAL'in hassas, özellikli ve erken tanı koyabilmeyi sağlayacak bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Bir diğer prospektif çalışmada bu kez kardiyak cerrahi geçirmiş yetişkin hastalarda da NGAL ABY belirteci olarak araştırılmıştır. Bu çalışmada yine kardiyak cerrahiden sonra ABY gelişimi serum kreatinin seviyesindeki artışa dayanarak incelendiğinde, ancak 3 gün sonra ABY gelişimi tanısı konulabilmiştir. Aksine, cerrahiden 1-3 saat sonra NGAL seviyesinde artış saptanmış ve bu hastalarda ABY gelişimi gözlenmiştir⁽²¹⁾.

Böbrek hasar molekülü (KIM-1: Kidney Injury Molecule) diğer bir ABY belirteçidir. Yapılan kohort çalışmada kardiyopulmoner baypas uygulanan 103 hastanın % 31'inde ABY (serum kreatinin seviyesinde 0,3 mg mL⁻¹'lik artış ile tanımlanmıştır) gelişimi gözlenmiştir. Bu hastalarda idrar KIM-1 düzeyi cerrahiden 2 saat sonra % 40, 24 saat sonra ise % 100 artış göstermiştir. Daha küçük bir grupta yapılan olgu-kontrol çalışmasında ise kardiyak cerrahi geçirmiş 40 çocuk incelenmiş, bunların 20'sinde ABY (serum kreatinin seviyesindeki % 50'lik artışla tanımlanmıştır) gelişimi gözlenmiştir. Bu hastalarda idrar KIM-1 düzeyinde artış görülmüştür^(18,19). Direkt proteomik teknolojileri ABY belirteçlerinin ve tedavi edici ajanlarının keşfinde büyük rol oynamaktadır. Kardiyopulmoner baypas uygulanan ve daha sonra ABY gelişen hasta-

lardan idrar belirteçleri Nguyen ve ark.⁽²⁰⁾ tarafından SELDI-TOF-MS (Surface enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry; kütle spektrometrisi) teknolojisiyle gözlemlenmiştir. Kontrol ve ABY grupları başlangıç anında belirteç seviyeleri açısından bir fark göstermezken, 2 saat sonra ABY grubunda kontrol grubuna göre biyobelirteç seviyeleri anlamlı derecede artmıştır. Bu çalışmada dikkat edilmesi gereken durum ise serum kreatinin seviyesinin kardiyak cerrahiden sonra 2-3 güne kadar artış göstermemiş olmasıdır.

Sonuç olarak, ABY'de en yeni gelişmelerden biri idrar ve plazmada bulunan erken yükselen yetmezlik belirteçleridir. Bunlar arasında plazmada bulunan NGAL ve sitatin C ve idrarda bulunan NGAL, KIM-1, IL-18, sistatin C, α 1-mikroglobülin, Fetuin A, Gro- α sayılabilir. Bu belirteçler üzerinde gelecekte yapılacak çalışmaların ABY tanı ve tedavisinde büyük katkı sağlayacakları düşünülmektedir.

Kardiyak Cerrahide Akut Böbrek Yetmezliği: Risk Değerlendirmesi

ABY kardiyovasküler cerrahiden sonra gelişen ana komplikasyonlardan biridir. ABY komplikasyonunu tanımlayan kriterlere göre kardiyovasküler cerrahiden sonra ABY gelişme riski % 5 - % 31 oranları aralığında görülmektedir.

Yoğun bakım ünitesinde kritik hastalarla yapılan bir çalışmada cerrahi girişim için başvuran hastalardan cerrahi girişimden sonra gelişen ABY'nin en çok kardiyovasküler cerrahi geçiren hastalarda olduğunu göstermiştir. McClough ve ark.⁽⁸⁾, koroner bakım biriminde yaptıkları prospektif bir çalışmada başlangıç renal fonksiyon bozukluklarının kardiyak cerrahiden sonra hastaların morbidite ve mortalite risklerini nasıl etkilediklerini araştırmıştır. Bu çalışmaya göre ileri yaş, Afrika-Amerikan ırkı, diyabet varlığı, hipertansiyon, koroner hastalık geçmişi ve kalp yetmezliği risk faktörleri arasında belirtilmiştir⁽⁸⁾.

Loef ve ark.⁽²⁴⁾ tarafından yapılan bir çalışmada, kardiyak cerrahi geçirmiş hastaların ABY ile ilişkili olarak hastane içi ve uzun dönem mortaliteleri incelenmiştir. Kardiyopulmoner baypas geçirmiş 843 hastanın % 17.2'sinde postoperatif renal fonksiyon hasarı (Cerrahiden sonra serum kreatinin seviyesin-

deki % 25 artış ile tanımlanmıştır) saptanmıştır. Bu hastaların hastane içi mortalitesi % 14.5 olarak bulunmuştur. Hastane içi mortalite riski hastanın yeniden cerrahi girişim geçirmesi, postoperatif serebral inme geçirmesi, ameliyat süresi, yaş ve diyabet ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda, bu çalışmada hastaneden renal fonksiyon kaybı ile taburcu olmuş hastalarda uzun süreli takipte mortalite riskinin yükseldiği gözlemlenmiştir. Bu çalışma kardiyak cerrahi geçiren hastalarda ABY'nin mortalite ve morbiditede yüksek etkili olan komplikasyonlardan biri olduğunu göstermektedir ⁽²⁴⁾.

Dolayısıyla yapılan çalışmalar kardiyak cerrahiden sonra gelişen ABY'nin yüksek mortalite ve morbidite ile sonuçlanan bir komplikasyon olduğunu, bu nedenle de bu konu hakkında risk değerlendirmesi yapılması gerekliliğini ortaya koymuştur. ABY risk faktörlerinin belirli sistemlere oturtulması ve belirlenmesi, cerrahiden sonra ABY gelişme riski olan hastaların hem kendi riskinin farkına varması açısından hem de hekimin tedbir alması açısından çok önemlidir. Böylece, gelecekte uygulanacak tedavi yöntemleri yüksek risk grupları için önceden tasarlanarak hastaların cerrahi sonrası ABY nedenli morbidite ve mortalite riskleri aza indirilmiş olur. Kardiyak cerrahiden sonra ABY risk değerlendirmesi diğer cerrahi girişimlerden sonra gelişen akut böbrek yetmezliğine göre daha çok çalışılmış bir konudur. Conlon ve ark. ⁽²⁵⁾ tarafından 1999 yılında yapılan bir çalışmada, 1995-1997 yılları arasında koroner arter baypas greft uygulanmış 2843 hastadan 2672'sinde ABY gelişme risk faktörleri araştırılmıştır. Koroner arter baypas geçirmiş hastaların % 7.9'unda ABY görülmüş, % 0.7'sinde ise diyaliz gerektiren ABY gelişmiştir. İleri yaş, cerrahi öncesi artmış serum kreatinin seviyesi, kardiyopulmoner baypas süresi, diyabet varlığı, azalmış kardiyak ejeksiyon fraksiyonu ve kilo artışı kardiyovasküler cerrahiden sonra ABY gelişimini istatistiksel olarak anlamlı derecede etkileyen risk faktörleri arasında bulunmuştur ⁽²⁵⁾. Renal perioperatif risk değerlendirmesi adına yapılan çalışmaların en önemlilerinden biri Chertow ve ark. ⁽¹²⁾ tarafından yapılan çalışmadır. Bu çalışma prospektif kohort bir çalışma olup, 23 ülkede 54 merkezden toplanan verilerle yapılmıştır. Çalışmaya koroner arter baypas ameliyatı ve/veya valvüler kalp ameliyatı geçirmiş 43 642 hasta alınmıştır ve ABY gelişme risk oranı % 1.1 (% 0.9 - % 1.3) olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada operatif ölüm

riski diyaliz gerektiren hastalarda % 63.7 bu komplikasyonun gelişmediği hastalarda ise % 4.3 olarak bildirilmiştir. Renal risk değerlendirmesi preoperatif ve intraoperatif olmak üzere birçok açıdan ele alınmıştır. Bu çalışmada yaşın artmasının ABY riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İleri yaş ABY risk faktörleri arasında bulunmuştur. İleri yaşın yanında kardiyomegali, serebral vasküler hastalık, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, digoksin kullanımı, diüretik kullanımı, diyabet, intravenöz nitrogliserin kullanımı, sol ana koroner arter stenozu, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu, periferik vasküler hastalık, pre-opertaif intra-operatif aortik balon pompasının kullanımı, önceden kalp cerrahisi geçirme öyküsü, son 7 gün içerisinde miyokart infarktüsü geçirme öyküsü, istirahat ajinası, istiharete ST-segment depresyonu ile ilişkili olarak ABY'nin kardiyak cerrahiden sonra anlamlı artış gösterdiği bildirilmiştir ⁽¹²⁾.

Kardiyovasküler cerrahiden sonra ABY risk faktörlerini belirlemek için son zamanlarda yapılan en önemli çalışmalardan biri de Thakar ve ark. ⁽²⁶⁾ tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada Cleveland Klinik Kurumunda açık kalp ameliyatı geçirmiş 33217 hastada (1993-2002) ABY risk değerlendirmesi ve buna bağlı klinik bir skor belirlenmesi yapılmıştır. Bu çalışmada oluşturulan klinik skor değerlendirmesi Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre kardiyak cerrahiden sonra diyaliz gerektiren ABY risk faktörleri arasında hastanın serum kreatinin seviyelerinin 1,2 mg dL⁻¹'den yüksek olması, diyabet geçmişi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, daha önce kardiyak cerrahi geçirmiş olması ve kardiyovasküler hastalık belirteçlerine sahip olması ve kadın olması durumları bulunmaktadır. Bunların yanında, her risk faktörüne bir numara verilerek ABY risk faktörleri için klinik bir risk skoru oluşturulmuştur ⁽²⁶⁾. Sonuç olarak, kardiyak cerrahiden sonra gelişen ABY perioperatif risk değerlendirmesi hem hastanın kendi riskini bilmesi hem de hekimin tedbir alması açısından çok önemlidir.

Kardiyak Cerrahiden Sonra Gelişen ABY Teşhisi ve Engellenmesi

Kardiyak cerrahiden sonra gelişen ABY'nin teşhisinde ilk izlenecek yol kardiyak cerrahiden sonra ABY gelişme riski olan hastaların önemli risk faktörleri ve skorlama sistemleri çalışmalarını göz önünde bulundurularak değerlendirilmeleri ve gerekli önlemlerin

alınmasıdır.

İkinci olarak kardiyak cerrahiden sonra böbreğe giden kanın azalması gibi faktörler en iyi şekilde tanımlanmalı ve doğrulanmalıdır. Örneğin, kardiyak cerrahiden sonra meydana gelen hacim azalması ve konjestif kalp yetmezliğinin tedavisi kardiyak verimini ve renal perfüzyonu artırır. Kardiyak cerrahiden önce kardiyak verimini dengelemek için hemodinamik monitizasyon ve iyonotropik ajanların kullanımı gerekli olabilir. Bunların yanında hastanın kullandığı (Steroid Olmayan Antiinflatuar İlaçlar (NSAID: Non-steroid anti-inflammatory drugs), diğer nefrotoksik ilaçlar gibi bazı ilaçların kullanımının kesilmesi önerilmektedir. Şimdiye kadar söz edilenler kardiyak cerrahiden sonra ABY gelişme riski olan hastalarda renal perfüzyon optimizasyonunu sağlamak ve nefrotoksin kullanımını engellemek için kullanılacak genel önerilerdir (27,28). Kardiyak cerrahiden sonra gelişen ABY'nin engellenmesi amacıyla yeni farmakolojik çalışmalar vardır.

Kardiyak Cerrahiden Sonra Gelişen Akut Böbrek Yetmezliği: Farmakolojik Girişimler

Günümüzde kardiyak cerrahiden sonra gelişen ABY'yi önlemek amacıyla birçok ilaç üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bu amaç için kullanılan ilaçları renal kan akışını artıran ilaçlar, natriüresi artıran ilaçlar ve enflamasyonu bloke eden ilaçlar olarak gruplayabiliriz. Renal akış hızını artıran ilaçlar arasında dopamin, fenoldopam, teofilin sayılabilir. Düşük dozlardaki dopamin kullanımı dopamin reseptörlerini (DA-1 ve DA-2) uyararak renal kan akışının artmasına ve proksimal tübüldeki sodyum emiliminin inhibisyonuna neden olur. Ancak, yapılan çalışmalar dopamin kullanımının kardiyak cerrahiden sonra gelişen ABY için herhangi bir koruyucu etki göstermediğini göstermiştir (29). Seçici bir dopamin agonisti olan fenoldopam renal akış hızını artıran bir diğer ilaçtır. Küçük randomize olmuş veya kontrollü olmayan bazı çalışmalarda fenoldopamin kardiyak cerrahi geçirmiş hastalarda böbrek bozukluklarını azalttığı bildirilmiştir. Ancak fenoldopam kullanımının majör komplikasyonlarından biri enjeksiyonundan sonra sistemik hipotansiyona neden olmasıdır. Fenoldopam kullanımının ABY gelişme riskini engellemediği çalışmalarla gösterilmiştir (30). Teofilin adenosin antagonisti olup A1-adenosin reseptörleri tarafından artmış vazokons-

triksiyonu inhibe eder. Ancak, yapılan bir çalışmada bu ilacın aortokoroner baypas geçirmiş hastalarda serum kreatinin seviyesinde ya da glomerüler filtrasyon hızında herhangi bir değişikliğe neden olmadığı belirtilmiştir (31).

Natriürezisi artırarak kardiyak cerrahiden sonra gelişen ABY'yi tedavi etmeyi amaçlayan ilaçlar arasında atrial natriüretik peptit, diüretikler ve mannitol sayılabilir. Atrial natriüretik peptit glomeruler filtrasyon hızını artırarak natriürezisi artırır ve sodyum geri emilimini inhibe eder. Sward ve ark. (32) son yıllarda yaptığı bir çalışmada rekombinant insan atrial natriüretik peptit (rhANP) kardiyak cerrahi geçirmiş hastalarda ABY'yi tedavi etmek amacıyla kullanılmıştır. Bu çalışmada kardiyak cerrahi sırasında ve sonrasında rhANP alan hastalarda tedaviye başladıktan 21 gün sonra diyaliz insidansında düşüş gözlenmiştir. Natriüretik peptitlerin kullanımının yanı sıra diüretikler de tübül obstrüksiyonunu engelleyerek ve oksijen tüketimini azaltarak ABY'nin ciddiyetini indirgeyebilirler. Mannitol de birçok etkisiyle ABY'nin tedavisinde kullanılabilen öngörülen ilaçlar arasındadır. Mannitol tübüler obstrüksiyonu azaltarak ozmotik diürez oluşturur ve serbest radikallerin oluşumunu engeller. Ayrıca, kardiyopulmoner baypas yapılırken idrar atımının korunmasını, doku ödemlerinin oluşmasını ve serbest radikal oluşumunu engelleyeceği düşünülerek mannitol başlangıç solüsyonuna eklenir (32).

Enflamasyonu bloke eden ilaçlar arasında ise pentoksifilin, dekzametazon ve N-asetilsistein sayılabilir. Çalışmalar pentoksifilin ve dekzametazonun kardiyak cerrahiden sonra gelişen ABY için tedavi edici etkilerinin bulunmadığını göstermiştir (33,34). N-asetilsistein kardiyak cerrahi geçiren hastalarda enflamasyonu bloke etmek için kullanılmaktadır ve bu özelliği çalışmalarla da belirtilmiştir. Bu durum kardiyak cerrahiden sonra ABY'nin tedavisinde de N-asetilsisteinin kullanılıp kullanılmayacağı konusunda merak uyandırmıştır. Ancak, bu konu üzerinde çok fazla çalışma yapılmamıştır. Ristikankere ve ark. (35), orta düzeyde renal yetmezliği olan ve kardiyak cerrahiden sonra ABY gelişme riski olan hastalarda N-asetilsistein tedavisini araştırmışlardır. Bu prospektif, randomize çift kör çalışmada N-asetilsistein ve plasebo gruplarında ABY gelişiminde hiçbir fark olmadığı bulunmuştur. N-asetilsisteinin kardiyak cerrahi geçiren hastalarda ABY gelişimini engellemeyeceği ortaya

konulmuştur. Bu çalışmada renal fonksiyonlar plazma kreatinin, sistatin C ve NAG (idrar N-asetil-β-D-glukozaminidaz, kreatinin oranlarına bakılarak karar verilmiştir⁽³⁵⁾).

Renal kan akışını artıran, natriüresi artıran ve enflamasyonu bloke eden ilaçlar haricinde kardiyovasküler cerrahiden sonra gelişen ABY'yi tedavi amacıyla kullanılan diğer yöntemler klonidin, diltiazem kullanımı ve profilaktik hemodiyalizdir. ABY riskine sahip 48 hastada yapılan bir çalışmada kardiyak cerrahiden önce klonidin tedavisinin renal fonksiyonları iyileştirdiği görülmüştür⁽³⁶⁾. Randomize plasebo-kontrollü bir çalışmada kardiyak cerrahi geçirmiş 60 hastada postoperatif olarak verilmiş diltiazemin (2 µg kg⁻¹ dk⁻¹) renal fonksiyonlardaki etkisine bakılmıştır. Bu çalışmada diltiazemin idrar atımını uyardığı, α-GST ve β-NAG atımını azalttığı ve tübüler sağlamlığı koruduğu belirtilmiştir⁽³⁷⁾.

Kardiyak cerrahiden sonra gelişen ABY'yi engellemek için kullanılan tüm bu ilaçlar hâlâ çalışma aşamasındadır. Bu ilaçların ve yöntemlerin değerlendirilebilmesi için daha büyük çapta klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda, henüz kardiyak cerrahiden sonra gelişen ABY'yi engelleyecek ya da tedavi edecek bir ilaç bulunamamıştır.

KAYNAKLAR

1. **Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P.** Acute renal failure: definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs-The second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8:204-12. <http://dx.doi.org/10.1186/cc2872> PMID:15312219 PMCID:522841
2. **Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R.** Acute renal failure. *Lancet* 2005; 365:417-430. PMID:15680458
3. **Anderson RJ, Barry DW.** Clinical and laboratory diagnosis of acute renal failure. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004;18(1):1-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpa.2003.09.009>
4. **Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lamaire M.** Developing a classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:509-14. <http://dx.doi.org/10.1097/00075198-200212000-00005> PMID:12454534
5. **Biesen van W, Vanholder R, Lameire N.** Defining acute renal failure: RIFLE and Beyond. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1314-9. <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.02070606> PMID:17699363
6. **Badr KF, Ichikawa I.** Pre-renal failure: a deleterious shift from renal compensation to decompensation. *N Engl J Med* 1998;319:623-9.
7. **De Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, et al.** Acute renal failure in the ICU:risk factors and outcome evaluated by the SOFA Score. *Intensive Care Med* 2000; 26:915-21. <http://dx.doi.org/10.1007/s001340051281>
8. **McClough PA, Soman SS, Shah SS, et al.** Risks associated with renal dysfunction in patients in the coronary care unit. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:679-684. [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00774-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00774-9)
9. **Vivino G, Antonelli M, Moro ML, et al.** Risk factors for acute renal failure in trauma patients. *Intensive Care Med* 1998;24(8):808-14. <http://dx.doi.org/10.1007/s001340050670> PMID:9757925
10. **Rosner HM and Okusa MD.** Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:19-32. <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.00240605> PMID:17699187
11. **Dimow V, Usmani A, Noor S, Kumar A.** Who is at risk for developing acute renal failure after surgery? *Cleve Clin J Med* 2006;73:12-13. http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.73.Electronic_Suppl_1.S12 PMID:17016941
12. **Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, et al.** Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997;18:95(4):878-84.
13. **Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R.** Acute renal failure. *Lancet* 2005;365:417-30. PMID:15680458
14. **Klahr S, Miller SB.** Acute oliguria. *N Engl J Med* 1998;338:671-5. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199803053381007> PMID:9486997
15. **Wagner G, Jan M, Kim M, et al.** Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006;105:485-91. <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-200609000-00011> PMID:16931980
16. **Zhou H, Hewitt SM, Yuen PS, Star RA.** Acute kidney injury biomarkers: Needs, present status, and future promise. *Nephrol Self Assess Program* 2006;5(2):63-71. PMID:19096722 PMCID:2603572
17. **Devarajan P, Williams LM.** Proteomics for biomarker discovery in acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2007;27(6):637-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2007.09.005> PMID:18061846 PMCID:2174578
18. **Liangos O, Han WK, Wald R, et al.** Urinary kidney injury molecule-1level is an early and sensitive marker of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *J Am Soc Nephrol* 2006;290:F512-29.
19. **Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al.** Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31. <http://dx.doi.org/10.1186/cc5713> PMID:17331245 PMCID:2206446

20. **Nguyen MT, Ross GF, Dent CL, et al.** Early prediction of acute renal injury using urinary proteomics. *Am J Nephrol* 2005;25:318-26.
<http://dx.doi.org/10.1159/000086476>
PMid:15961952
21. **Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al.** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker for acute renal injury following cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231-8.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)74811-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)74811-X)
22. **Rickli H, Benou K, Ammann P et al.** Time course of serial cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int* 2006;69:399-405.
PMid:16408133
23. **Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, et al.** Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30(9):2051-8.
<http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200209000-00016>
PMid:12352040
24. **Loef BG, Epema AH, Smilde TD, et al.** Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:195-200.
<http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2003100875>
PMid:15563558
25. **Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, et al.** Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1158-62.
<http://dx.doi.org/10.1093/ndt/14.5.1158>
26. **Thakar VC, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP.** A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:162-8.
<http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2004040331>
PMid:15563569
27. **Ulusoy H, Kaynar K, Ulusoy S.** Preoperatif renal risk değerlendirilmesi. *Journal of the Turkish Society of Nephrology* 2003;12(2):84-7.
28. **Rosner HM and Okusa MD.** Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:19-32.
<http://dx.doi.org/10.2215/CJN.00240605>
PMid:17699187
29. **Tang AT, el-Gamel A, Keevil B, et al.** The effect of renal dose dopamine on renal tubular function following cardiac surgery: assessed by measuring retinal binding protein (RBP). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:717-21.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1010-7940\(99\)00081-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1010-7940(99)00081-0)
30. **Caimmi PP, Pagani L, Micalizzi E, et al.** Fenoldopam for renal protection in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003;17:491-4.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1053-0770\(03\)00155-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1053-0770(03)00155-1)
31. **Kramer BK, Preuner J, Ebenburger A, et al.** Lack of renoprotective effect of theophylline during aortocoronary bypass surgery. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:910-5.
<http://dx.doi.org/10.1093/ndt/17.5.910>
32. **Sward K, Valsson F, Odencrants P, Samuelsson O, Ricksten SE.** Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure. A randomized placebo controlled trial. *Crit Care Med* 2004;32:1310-5.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000128560.57111.CD>
33. **Loef BG, Henning RH, Epema AH, et al.** Effect of dexamethasone on perioperative renal function impairment during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2004;93:793-8.
<http://dx.doi.org/10.1093/bja/ae266>
PMid:15377582
34. **Boldt J, Brosch C, Piper SN, Suttner S, Lehmann A, Werling C.** Influence of prophylactic use of pentoxifylline on postoperative organ function in elderly cardiac surgery patients. *Crit Care Med* 2001;29:952-8.
<http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200105000-00008>
PMid:11378603
35. **Ristikankare A, Kuitunen T, Kuitunen L et al.** Lack of renoprotective effect of i.v. N-acetylcysteine in patients with chronic renal failure undergoing cardiac surgery. *Br J Anesth* 2006;97(5):611-6.
<http://dx.doi.org/10.1093/bja/ael224>
PMid:16914459
36. **Kulka PJ, Tryba M, Zenz M.** Preoperative alpha2-adrenergic receptor agonists prevent the deterioration of renal function after cardiac surgery: Results of a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 1996;24:947-52.
<http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199606000-00012>
PMid:8681596
37. **Piper SN, Kumle B, Maleck WH, et al.** Diltiazem may preserve renal tubular integrity after cardiac surgery. *Can J Anesth* 2003;50(3):285-92.
<http://dx.doi.org/10.1007/BF03017799>
PMid:12620953