

Sepsis ve akut böbrek yetersizliği

Sepsis and acute renal failure

Seda Banu Akıncı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Yoğun bakım ünitesine yatan tüm hastaların %15-20'sinde karşılaşılan septik akut böbrek yetersizliğinde, renal hasarın şiddetine göre %20.9 ile %56.8 arasında mortalite bildirilmektedir. Bu nedenle, septik akut böbrek hasarının erken tanınması, risk faktörlerinin ve patogenezinin iyi anlaşılması çok önemlidir. Sepsiste tedavi yaklaşımları, erken hedefe yönelik tedavi, abdominal kompartman sendromu gelişirse hızlıca tedavisi, metabolik kontrol (sıkı insülin tedavisi) ve uzak organ koruması (düşük tidal volümle ventilasyon) gibi genel sepsis tedavi yaklaşımlarıdır. Bunlar yanı sıra halen değişik ajanlarla böbrek koruma yöntemleri üzerinde çalışılmaktadır. Ancak, bu ajanlar klinik uygulamada henüz yer bulamamışlardır.

Anahtar sözcükler: Böbrek yetersizliği, akut/fizyopatoloji; sepsis.

Mortality of septic acute renal failure, which has an incidence of 15-20% among all intensive care unit patients, has been reported to be 20.9% to 56.8% depending on the severity of renal injury. Therefore, early recognition of septic acute renal injury, clear understanding of risk factors and pathogenesis are of paramount importance. Therapeutic interventions for sepsis include therapeutic interventions such as early goal-directed therapy, prompt treatment of abdominal compartment syndrome if it develops, metabolic control (intensive insulin therapy), and remote organ protection (low tidal volume ventilation). Besides, multiple agents are currently under investigation for renal protection, but these agents have not been incorporated into clinical practice yet.

Key words: Kidney failure, acute/physiopathology; sepsis.

Yazışma (Correspondence): Dr. Seda Banu Akıncı. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, 06100 Sıhhiye, Ankara. Tel: 0312 - 305 12 64 e-posta: sedabanu@hacettepe.edu.tr

Yoğun bakım hastalarının yaklaşık %35'inde akut böbrek yetersizliği (ABY) görülür. Yoğun bakım hastalarındaki ABY'nin %50'sinden fazlasında en önemli neden sepsis ve septik şoktur.^[1,2] Dolayısıyla, yoğun bakım ünitesine yatan tüm hastaların %15-20'sinde septik akut böbrek yetersizliği ile karşılaşılır.^[1,2] Septik akut böbrek hasarının mortalitesi hasarın şiddetine göre %20.9 ile %56.8 arasında değişmektedir.^[1-3] Bu nedenle, yoğun bakım hastalarında bu kadar büyük bir sorun olan akut böbrek hasarının tanınması, patogenezinin iyi anlaşılması çok önemlidir.

Tanım

Akut böbrek yetersizliği için son zamanlara kadar çok değişik tanımlar kullanılmakta idi. Bu durumun tanımı ve sınıflaması için ortak bir dil oluşturulması amacıyla RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease:

risk, hasar, yetersizlik, böbrek fonksiyon kaybı, son dönem böbrek hastalığı) ve AKIN (Acute Kidney Injury Network: Akut Böbrek Hasarı Ağı) sınıflamaları geliştirilmiştir.^[4-6] Bu sınıflamalar başka bir bölümde ayrıntılı olarak anlatıldığı için, bu derlemede üstünde durulmayıp, septik ABY'ye özgün çalışmalar üzerinde durulacaktır. AKIN sınıflamasına göre ABY, 48 saat içinde serum kreatininde ≥ 0.3 mgr/dl veya $\geq 50\%$ artış veya oligüri (6 saatten uzun süre < 0.5 ml/kg/saat idrar çıkışı) olarak tanımlanmıştır (Tablo 1).

Risk faktörleri

Sepsis tanısından sonra ABY gelişimi, ileri yaş, şiddetli hastalık, daha çok mekanik ventilasyon ihtiyacı, daha çok vazoaktif destek ihtiyacı ile ilişkilendirilmiştir.^[5,7,8] Avustralya-Yeni Zelanda erişkin yoğun bakım ünitelerinde 120123 hasta incelenmiş, septik ABY hastalarında, sepsiste olup böbrek

Tablo 1. Akut böbrek yetersizliği AKIN sınıflaması

Evre	Serum kreatinin	İdrar çıkışı
1	Serum kreatininde ≥ 0.3 mgr/dl veya bazal değerin %150-200'üne (1.5-2 kat) kadar artma	Altı saatten uzun süre < 0.5 ml/kg/saat
2	Serum kreatininde bazal değerin %200-300'üne ($> 2-3$ kat) kadar artma	On iki saatten uzun süre < 0.5 ml/kg/saat
3 ^a	Serum kreatininde bazal değerin %300'üne (> 3 kat) kadar artma (veya en az 0.5 mgr/dl artış ile serum kreatininin ≥ 4 mgr/dl olması)	On iki saat anüri veya 24 saat < 0.3 ml/kg/saat

^aRenal replasman tedavisi alan hastalar, replasman tedavisi başladığında hangi evrede olursa olsun evre 3 kabul edilirler.

yetersizliğinde olmayan veya septik olmayan ABY hastaları ile karşılaştırıldığında, eşlik eden hastalıkların daha çok, APACHE II skorunun daha yüksek, kan basıncının daha düşük, kalp hızının daha yüksek, parsiyel oksijen basıncı/inspire edilen fraksiyone oksijen oranı ile ölçülen akciğer fonksiyonlarının daha kötü olduğu; bu hastaların daha asidemik oldukları, daha yüksek beyaz küre sayılarına sahip oldukları saptanmıştır.^[9] Ayrıca, septik ABY evreleri sepsis dışı ABY evrelerine göre daha yüksek bulunmuş; septik ABY tablosundaki hastaların, sepsis dışı ABY olanlara göre yoğun bakım ve hastanede yatış süreleri daha uzun, mortalite oranları daha yüksek bulunmuştur.^[9] Genel olarak Septik ABY, ileri yaş, daha çok eşlik eden hastalık, cerrahi dışı hastalık, hastalık şiddetinin ağır seyretmesi, hemodinamik parametrelerde daha çok bozulma, daha çok mekanik ventilatör desteği, enflamasyon ve daha fazla hematoloji ve asit-baz bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir.^[7,9-13] İleri yaşta, yüksek vücut kütle indeksi olan, hipertansiyonu, kronik böbrek yetersizliği, hematolojik kanseri olan hastalar, cerrahi bir nedenle yoğun bakım ünitesine yatırılanlar, fizyolojik parametrelerinde daha çok bozulma olanlar, enfeksiyon kaynağı primer intraabdominal veya genitoüriner sistem olan ve pozitif kan kültürü olan hastalar, erken septik ABY açısından risk taşırlar.^[14]

Patofizyoloji

İnsanlardaki septik akut böbrek hasarının anlaşılması, tekrarlayan böbrek biyopsilerinin alınması etik olmadığından ve var olan histopatolojik bilginin yönlendirici olmaması nedeniyle, hayvan çalışmalarından elde edilen bilgilere ve dolaylı değerlendirmelerden yaptığımız çıkarımlara dayanır.^[1] Ne yazık ki, hayvanlarda kullanılan iskemi-reperfüzyon ve ilaca bağlı hasar modelleri septik akut böbrek hasarını tümüyle yansıtmaz.^[1,15]

Septik ABY histopatolojisi üzerine bir sistematik derlemede, hastaların %22'sinde akut tübüler nekroz (ATN) saptandığı, ama esas yaygın histopatolojik bulgunun spesifik olmayan tübülointersitiyel renal değişiklikler olduğu bildirilmiştir.^[16] Septik akut böbrek yetersizlikli hastalarda yapılan otopsi çalışmalarında ATN oranı %5, sepsisteki hastalarda biyopsi ile yapılan çalışmalarda ise %0 olarak bildirilmiştir.^[16-19] Farklı çalışmalarda ABY tanımının değişkenlik göstermesi, incelemenin biyopsi veya otopsi materyali olması; hipovolemik, şokta olan veya yüksek doz furosemid kullanan hastaların dahil edilmesi, bu derlemede çalışmaların ortak değerlendirilmesindeki zorluklar olarak belirtilmiştir.^[16] Genel olarak, septik ABY histopatolojik bulgularının tamamen normal bulgular ile şiddetli ATN arasında değişebildiği ve, genel düşüncenin aksine, ATN'nin sık olmadığı kanısına varılmıştır.^[16]

Septik ABY patofizyolojisinde en tartışmalı noktalardan biri, renal kan akımının nasıl değiştiğidir. Hipodinamik şokta ABY'nin, uzamış ağır hipoperfüzyon ve renal iskemi sonucu olduğu düşünülmüştür. Fakat, bazı hayvan modellerinde, ağır sepsis ve septik şokta sistemik vazodilatasyonla birlikte böbrek kan akımının ve medüller kan akımının arttığı gösterilmiştir. Hatta, Brenner ve ark.^[20] ABY'li sekiz yoğun bakım hastasına perkütan olarak termodilüzyon renal kan akımı kateteri yerleştirmişler ve toplam böbrek kan akımı normal olmasına rağmen septik ABY oluşabildiğini göstermişlerdir.^[1] Deneysel septik ABY modelleri üzerine yapılan sistemik bir derlemede, böbrek kan akımının en önemli belirleyicisinin kardiyak debisi olduğu ortaya konmuştur. Yüksek kardiyak debili sepsiste korunmuş veya artmış böbrek kan akımı görülürken, düşük kardiyak debili sepsiste böbrek kan akımı azalmaktadır. Koyunlarda *Escherichia*

coli infüzyonu yapılarak oluşturulan deneysel ağır sepsis veya septik şok modelinde, böbrek kan akımının arttığı ve böbrek vasküler direncinin azaldığı gösterilmiştir. Bahsi geçen hiperdinamik sepsis modelinde, glomerül filtrasyon hızı belirgin olarak azalmış, serum kreatinini üç kat artmış ve kreatinin klirensi azalmıştır. İyileşme döneminde ise, kardiyak debi düşmüş, renal vasküler direnç artmış ve böbrek kan akımı azalmıştır.^[21] Bu gözlemler, sepsisin ilk 24-48 saatinde, renal vasküler aktivitenin (vazodilatasyon) glomerül filtrasyon basıncı kaybında önemli olabileceğini düşündürmektedir. Septik ABY, hiperemik bir böbrek yetersizliği olarak düşünülebilir. Öne sürülen mekanizma, aferent arteriolün dilate olması, buna karşın eferent arteriolün daha çok dilate olması sonucu böbrek kan akımında belirgin artışa rağmen glomerül içindeki basıncın düşmesidir.^[1] İnsandaki septik ABY tablosunda bu mekanizmanın ne kadar geçerli olduğu henüz kesinlik kazanmamıştır.^[1]

Hiperdinamik sepsiste, global böbrek kan akımının korunmuş ya da artmış olmasına rağmen, kan akımının kortekse yönelmiş olması mümkündür. Hiperdinamik septik tablonun oluşturulduğu koyunlarda, lazer Doppler akım ölçümü ile medüller ve kortikal kan akımlarının değişmediği ve noradrenalin uygulanması ile her iki akımın da arttığı gösterilmiştir.^[22] Manyetik rezonans spektroskopisi tekniği ile gene koyunlarda septik şok modelinde adenozin trifosfatın korunduğu gösterilmiştir.^[23,24] Bu gözlemler, sepsiste glomerül filtrasyon hızının bozulmasının iskemi veya biyoenerjetik yetmezliğe bağlı olmadığını desteklemektedir. Bu nedenle, septik ABY'de immünolojik ve toksik faktörler tartışılmaktadır.^[1]

Sepsiste, çok çeşitli enflamatuvar sitokinler, arakidonik asit metabolitleri, vazoaaktif maddeler, trombojenik ajanlar ve diğer biyolojik olarak aktif mediyatörler salgılanmaktadır ve organ yetersizliklerinin gelişmesinde bu maddelerin aktif rol oynadıkları düşünülmektedir.^[25,26]

Böbreklerin sitokinlere bağlı hasara çok duyarlı oldukları düşünülmektedir.^[1] Örneğin, tümör nekrosis faktör- α (TNF- α) nötralizasyonu, lipopolisakkarit (LPS) ilişkili böbrek yetersizliği gelişimini önleyebilmektedir.^[27] Endotoksin, glomerüler mezankimal hücrelerden TNF salınımını uyarır.^[28] TNF'nin böbrekteki TNFR1 reseptörüne doğrudan bağlanmasıyla LPS ilişkili ABY olduğu fare sepsis modelinde gösterilmiştir.^[29] TNF ve sepsis ilişkili ABY arasındaki bu bağlantının ortaya konması, sepsis sırasında-

ki böbrek hasarından, toksik immünolojik mekanizmaların hemodinamik faktörlerden daha önemli rol oynadığını düşündürmektedir.^[1]

TNF gibi immün aracılı uyaranlar nedeniyle, renal hücre apoptozunun septik ABY'de rolü de çalışılmıştır. Yüksek doz TNF böbrek proksimal tübüler hücre kültürlerine eklendiğinde, Fas mesajcı RNA'nın ve Fas-ilişkili ölüm bölgesi proteininin ekspresyonu ve DNA parçalanması artmaktadır.^[30] TNF ve LPS, glomerüler endotelial hücrelerde apoptotik hücre ölümünü zaman ve konsantrasyona bağımlı olarak etkilemektedir.^[31] Septik böbreklerde bu apoptotik aktivasyonun çok erken olduğu düşünülmektedir.^[1]

Septik ABY patofizyolojisinde bir başka ilginç nokta, organlar arasındaki iletişimidir.^[1] Akut respiratuvar distres sendromunda (ARDS) düşük tidal hacimli ventilasyon uygulaması böbrek hasarını azaltmaktadır.^[1,32] Hasarlayıcı ventilasyon yöntemleri ile havalandırılan tavşanların plazmalarına renal hücreler inkübe edildiğinde apoptoz gözlenmesi, organlar arası bu ilişkinin Fas-ligand aracılı olabileceğini düşündürmektedir.^[32] Yüksek tidal hacimle ventile edilen ARDS hastalarında da, plazma Fas-ligand seviyeleri ile serum kreatinini arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.^[1,32]

Koagülasyon sisteminin aktivasyonunun da fibrin birikimi ile renal hasar yapabileceği düşünülmektedir.^[1,33]

Septik ABY patofizyolojisi hakkındaki tartışmalar, hemodinamik mekanizmalardan immünolojik/toksik/enflamatuvar mekanizmalara, iskemi vazokonstriksiyondan, hiperemi vazodilatasyona, akut tübüler nekrozdan akut tübüler apoptoza doğru değişmektedir. Bu nedenle, patofizyoloji daha iyi anlaşıldıkça tedavi yaklaşımları da değişim gösterebilecektir.

Klinik seyir ve prognoz

Enfeksiyon hastalıkları yoğun bakım ünitesinde izlenen 315 septik hastanın %31.4'ünde ABY saptanmış, bu hastaların %26.2'sinin evre 1, %20.2'sinin evre 2, %53.6'sının evre 3 olduğu bildirilmiştir.^[5] Mortalite oranları ise böbrek fonksiyonları normal olanlarda %12.5 iken, evre 1 ABY olanlarda %34.6, evre 2 ABY olanlarda %45, evre 3 ABY olanlarda %64.1 olarak saptanmıştır. AKIN ölçütlerinin septik ABY için uygun bir tanımlama olduğu ve ölüm riski açısından da sınıflandırmalarda yararlı olabileceği düşünülmektedir.^[5]

Septik ABY prognozunda en önemli parametrelerden biri de antimikrobiyal tedaviye başlanmasına kadar geçen süredir. Septik ABY erken gelişirse (hipotansiyonun başladığı ilk 24 saat içinde), ağır evrede seyrederse ve antimikrobiyal tedavi gecikirse prognoz kötü seyretmektedir.^[14] Septik şokta ABY, yoğun bakımda ve hastanede ölüm oranlarını artırmaktadır.^[14]

Septik ABY'de idrar bulguları

Septik ABY'de idrar biyokimyası ve mikroskopisi üzerine yapılan sistematik bir derlemede, değişik deneysel sepsis modellerinin kullanıldığı 27 çalışma incelenmiştir.^[34] İdrar sodyumunun <10-20 mmol/l değerleri prerenal ABY, >40 mmol/l değerleri ATN olarak yorumlanır. Septik ABY deneysel modellerinde idrar sodyumu genellikle >40 mmol/l olarak bulunsa da, bir çalışmada 16. saatte <20 mmol/l, 24. saatte >20 mmol/l olarak bildirilmiştir. Zamana ve kolloid kullanılmasına bağlı olarak idrar sodyumu değişebilmektedir. Fraksiyone sodyum ekskresyonu çalışmaların %52'sinde başlangıca göre azalmakta (<%1), %24'ünde değişmemekte, %24'ünde ise artmaktadır (>%2). İdrar osmolaritesinin 500 mosm/l üzerindeki değerleri prerenal ABY, <300-500 mosm/l değerleri ATN için tipiktir. Tüm endotoksin modellerinde idrar osmolaritesi azalırken, çekal ligasyon-ponksiyon çalışmalarının %22'sinde erken dönemde geçici olarak artmıştır. Pek çok çalışma da, özellikle düşük molekül ağırlıklı proteinler (<30 kD) olmak üzere, idrarda protein ekskresyonu tanımlamıştır. Histopatoloji çalışmalarında, ya normal histoloji ya da elektron mikroskopisi ile hafif ultrayapısal değişiklikler bildirilmiştir. İdrar mikroskopisinde, verilen endotoksin miktarı ile korelasyon gösteren bozukluklar bildirilmiştir. Yüksek doz endotoksin alan hayvanlarda, mikroskopide bolca renal tübüler hücreler, hiyalin, epitelyum ve mikst hücre silindirleri ve kalsiyum oksalat kristalürisi gözlenmiştir.

Septik ABY'de idrarda enzim ve metabolitler de çalışılmıştır. İdrarda lizozim ekskresyonunun arttığı, alkalın fosfataz ve laktat dehidrogenazın bulunduğu ve prostaglandin F1, kallikrein ve tromboksan B2'nin salgılandığı gösterilmiştir. Deneysel sepsis modellerinde, ABY açısından tanı, sınıflama ve öngörü için hangi testlerin kullanılacağı hakkında kesin sonuçlara varılamamıştır.^[34]

Septik ABY hastalarında idrar biyokimyası ve mikroskopisi üzerine bir derlemede de, idrar sodyu-

mu, fraksiyone sodyum ekskresyonu, idrar/plazma kreatinin oranı, idrar osmolaritesi, idrar/plazma osmolarite oranı, serum üre/kreatinin oranının çalışmalar arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. İdrar mikroskopisinde epitel hücre silindirleri ve renal tübüler hücreler görülebildiği gibi, normal idrar çökeltisi sonuçları da bildirilmiştir. Septik ABY'de idrar biyokimyası, indeksler ve mikroskopinin kullanımının çok yararlı olmayacağı sonucuna varılmıştır.^[35]

Septik ABY hastalarında üriner belirteçler incelendiğinde ise, bazı belirteçlerin sepsiste ABY gelişiminde erken dönemde değerli olabileceği düşünülmüştür.^[36] Septik ABY'de idrarda çalışılan belirteçler Tablo 2'de görülmektedir. PAF, IL-18 ve NHE-3 septik ABY'de henüz belirgin böbrek yetersizliği olmadan artmaktadır. HRTE-1, β 2-mikroglobulin, NAG, ALP, KIM-1 ve NHE-3 prerenal azoteminin ATN'den ayrılmasında yardımcı olabilir. Düşük ağırlıklı moleküller (β 2-m, α 1-M, ABP, vb.) ve enzimler (γ -GT, ALP, NAG, α/π -GST) de ABY hastalarında erken dönemlerde belirgin ABY olmadan yükselen belirteçlerdir. Bu belirteçlerin erken yükselmesi, destekleyici ve girişimsel tedavilerin yapılabilmesi ve ABY'nin geri döndürülebilmesi için zaman kazanılması anlamına gelebilir. Sistatin C, α 1-mikroglobulin ve IL-18 renal replasman tedavisi ihtiyacını ve mortaliteyi öngörebilir. IL-18 septik ABY'de septik olmayan ABY hastalarına göre daha yüksek oranda salgılanmaktadır. Tablo 2'de gösterilmeyen, septik ABY'de spesifik olarak çalışılmamış, fakat böbrek yetersizliğine özgün idrar belirteçleri de bulunmaktadır. Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), sistein zengin protein 61 (Cyr 61), perforin ve granzim B, CXCR-3-bağlayıcı kemokin, üriner endotelin, üriner SSAT, iskemik ve nefrotoksik ABY'de çalışılmış olan ve septik ABY'de araştırılması gereken belirteçlerdir.^[36]

Korunma stratejileri ve tedavi

Akut böbrek yetersizliği geliştikten sonra renal replasman tedavileri gündeme gelir. Bu kısım başka bir bölümde ayrıntılı anlatılacağı için, bu derlemede sepsise özel ABY'den korunma ve tedavi yöntemleri anlatılacaktır.

Sepsiste, septik şok bulguları belirgin olmadan böbrek hasarı oluşmuş olabileceği için, etkin bir korunma stratejisi uygulamak zordur. Yine de, değişik fizyolojik mekanizmalara dayandırılarak böbrek koruyucu yöntemler öne sürülmüştür.

Septik ABY patofizyolojisinin öncelikle azalmış böbrek kan akımı olduğu varsayımına dayanarak, kardiyak debi ve böbrek kan akımını normalin üstüne çıkarmayı hedefleyen yöntemler sonuç vermemiştir.^[37]

Sepsiste sıvı ve hemodinamik yönetimin önemi, son yıllarda erken hedefe yönelik tedavinin sağkalım üzerine olumlu etkisi gösterildiğinden Sepsiste Sağ-

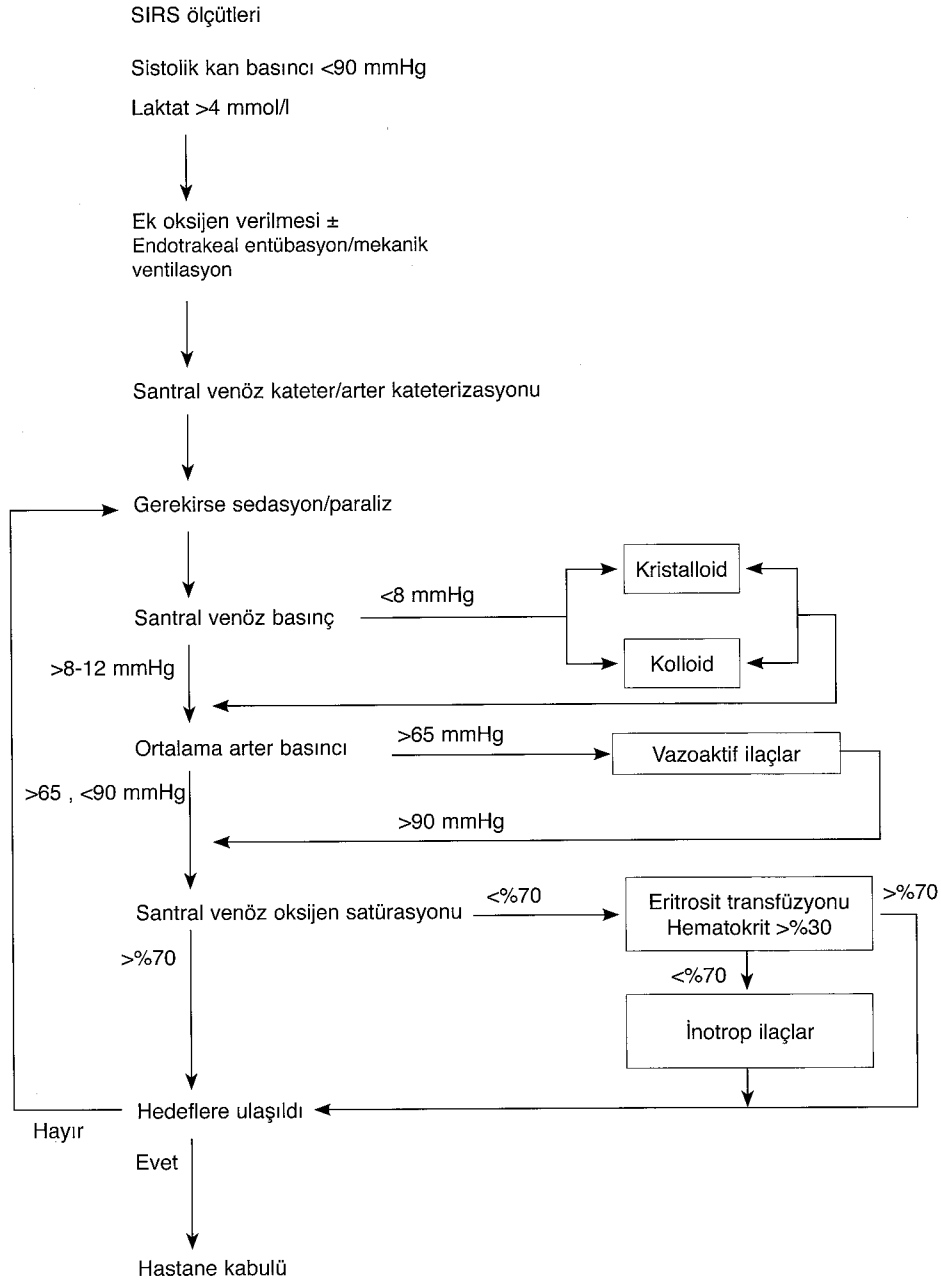
kalım Kampanyası'nca da benimsenmiş ve kılavuzlarda yerini almıştır.^[38,39]

Septik şokta erken dönemde (ilk 6 saatte) santral venöz oksijen saturasyonu, santral venöz basınç ve ortalama arter basıncı izlenerek yapılan erken hedefe yönelik tedavi mortaliteyi azaltmaktadır (Şekil 1).^[38-40] Santral venöz oksijenizasyon imkanı olmadığında, sepsisteki sistolik kan basıncı ≤ 90

Tablo 2. Septik akut böbrek yetersizliği hastalarında üriner belirteçler

Belirteç	Nefron segmenti	Kökene	Normal değeri	Ortalama konsantrasyon	Bildirilen en yüksek konsantrasyon	Fark edilme zamanı
Düşük molekül ağırlıklı proteinler						
α_1 -Mikroglobulin (α_1 -M)	Proksimal tübül	Plazma	Ölçülemez	34.5 gr**	45.1 gr**	Bilinmiyor
β_2 -Mikroglobulin (β_2 -M)	Proksimal tübül	Plazma	16-760 μ gr/l	12 100 μ gr/l	100540 μ gr/l	Bilinmiyor
Retinol bağlayıcı protein (RBP)	Proksimal tübül	Plazma	250 μ gr/l	1209-2270 μ gr/l	2700 μ gr/l	24 saat
Adenozindeaminaz bağlayıcı protein (ADP)	Proksimal tübül	Fırçamsı yüzey	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	24 saat
Sistatin C	Proksimal tübül	Plazma	Ölçülemez	1.7 gr**	4.1 gr**	Bilinmiyor
Tübüler enzimler						
Proksimal renal tübül epitel antijeni (HRTE-1)	Proksimal tübül	Fırçamsı yüzey	0.1-1 μ gr/ml	0.6-1.67 μ gr/ml	12 μ gr/ml	Bilinmiyor
α -Glutasyon S-transferaz (α -GST)	Proksimal tübül	Sitoplazma	7 μ gr/l	40.6 μ gr/l	140 μ gr/l	12 saat
π -Glutasyon S-transferaz (π -GST)	Distal tübül	Sitoplazma	6 μ gr/l	51 μ gr/l	143 μ gr/l	12 saat
γ -Glutasyon S-transferaz (γ -GST)	Proksimal tübül	Fırçamsı yüzey	33 mmol/l	113 mmol/l	232 mmol/l	12 saat
Alanin aminopeptidaz (AAP)	Proksimal tübül	Fırçamsı yüzey	Ölçülemez	453 μ mol*	Bilinmiyor	12 saat
Laktat dehidrogenaz (LDH)	Proksimal/distal tübül	Sitoplazma	17 mmol/l	38 mmol/l	58 mmol/l	12 saat
N-asetil- β -glukozaminidaz (NAG)	Proksimal/distal tübül	Lizozom	0.07-5.6 U/gr*	13.7-48.6 U/gr*	875.5 U/gr*	12 saat
Alkalın fosfataz (ALP)	Proksimal tübül	Fırçamsı yüzey	0.08-3.02 U/gr*	2.2-3.2 U/gr*	156.2 U/gr*	12 saat
Sitokinler						
İnterlökin-18 (IL-18)	Proksimal tübül	Proksimal tübül/plazma	16 pg/mgr*	63-644 pg/mgr*	2500 pg/mgr*	Bilinmiyor
İnterlökin-8 (IL-8)	Glomerül	Plazma	5.9 pg/mgr*	788.6 pg/mgr*	788.6 pg/mgr*	24 saat
İnterlökin-6 (IL-6)	Glomerül	Plazma	2.7 pg/mgr*	143.7 pg/mgr*	143.7 pg/mgr*	24 saat
İnterlökin-1 (IL-1)	Glomerül	Plazma	2.9 pg/mgr*	50 pg/mgr*	168.1 pg/mgr*	24 saat
Platelet aktive edici faktör (PAF)	Glomerül	Plazma	20.5 pg/mgr*	404.3 pg/mgr*	412.7 pg/mgr*	24 saat
Tümör nekrosis faktör- α (TNF- α)	Glomerül	Plazma	2.5 pg/mgr*	49.4 pg/mgr*	125.7 pg/mgr*	24 saat
Böbrek hasar molekülü-1 (KIM-1)	Proksimal tübül	Apikal membran	Ölçülemez	0.76 ng/ml	2.99 ng/ml	12 saat
Na/H değiştiricisi izoform 3 (NHE)	Proksimal tübül/Henle kıvrımı	Apikal membran	Ölçülemez	0.12-0.78&	1.52&	24 saat

*Belirtecin ünitesi/mgr idrar kreatinin/ıdrar litres şeklinde standart; **Belirtecin ünitesi/mol idrar kreatinin/ıdrar litres şeklinde standart; & İdrar kreatinin için standart yoğunluk üniteleri.



Şekil 1. Sepsiste erken hedefe yönelik tedavi protokolü.

mmHg olan hastalarda bir protokol ile santral venöz basıncın 8-12 mmHg, ortalama arter basıncının ≥ 65 mmHg ve idrar çıkışının ≥ 0.5 ml/kg/saat tutulmasının, mortaliteyi, yoğun bakım ünitesinde ve ventilatörde kalış süresini azalttığı gösterilmiştir. Böyle bir protokol ABY oranını standart tedaviye göre %55.2'den %38.9'a kadar düşürmüştür.^[40] Sepsiste böbreklerin erken agresif sıvı tedavisinden yarar gördükleri düşünülmektedir.^[37]

Verilecek sıvının seçimi, zamanlaması ve miktarı ABY açısından özellikle önem taşımaktadır. Akut böbrek yetersizliği gelişimi açısından en çok suçla-

nan sıvılar kolloidler, hidroksetil nişasta (HES) ve jelatindir.^[41] Septik şoktaki hastalarda Ringer laktat ile HES (%10'luk 200/0.5) karşılaştırıldığında, kümülatif HES dozuna bağlı olarak ABY tablosunun ortaya çıktığı ve renal replasman ihtiyacının arttığı gösterilmiştir.^[42] HES solüsyonlarının içeriği zaman içinde geliştirilmiştir. Yeni geliştirilen HES solüsyonlarının sepsis hastalarında böbrek fonksiyonlarına ve ABY gelişimine etkisi çok güncel bir çalışma ve tartışma konusudur.^[43]

Sepsiste sıvı tek başına yeterli olmadığında, perfüzyonun sağlanabilmesi için vazopresör desteğe

ihtiyaç duyulmaktadır. Hangi vazopresör ajanın kullanılacağı ise başka bir tartışma konusudur.^[44,45] Yapılan meta-analizler ve klinik çalışmalarda, renal koruma amaçlı dopamin kullanımının böbrek fonksiyonlarına, kreatinin klirensine, diyaliz sıklığına ve sağkalıma yararı olmadığı gösterilmiş, bunun yanı sıra bağışıklık, endokrin ve solunum sistemlerine potansiyel olumsuz etkilerine dikkat çekilmiştir.^[44,46,47] Noradrenalinin sanılan aksine böbrek kan akımını artırdığı ortaya konmuştur.^[48] Vazopressinin de septik şokta idrar çıkışını ve kreatinin klirensini artırdığı, vazopresör ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir.^[49,50]

Kritik hastada ABY'nin hızla gelişebildiği bir başka durum da abdominal kompartman sendromudur (AKS). Bu, intraabdominal basınç artışı ve sonucunda birçok organda fizyolojik bozulma ile seyreden karmaşık bir patolojik durumdur. Zamanında tanı ve cerrahi tedaviye rağmen %43 ile %73 arasında mortalite riski vardır. Tanı ölçütlerine ve çalışılan hasta gruplarına bağlı olarak intraabdominal hipertansiyon (İAH) ve AKS sıklığı %18 ile %81 arasında değişmektedir. Dünya Abdominal Kompartman Sendromu Derneği'nin tanımına göre, intraabdominal basıncın (İAB) normal değeri 7 mmHg'nın altındadır; 12 mmHg'nın üzerindeki değerler intraabdominal hipertansiyona neden olur. Daha fazla artışlar ise AKS'ye neden olabilir. Abdominal kompartman sendromu, İAB'nin 20 mmHg ve üzerinde olduğu, yeni organ disfonksiyonu veya yetersizliği ile seyreden durumdur.^[51,52] Abdominal kompartman sendromu hızlıca tedavi edilmelidir, aksi takdirde ABY gelişebilir.

Septik ABY gelişiminin önlenmesinde ortaya konan tedavi yaklaşımları, metabolik kontrolü ve uzak organ korumasını da içerir. Metabolik kontrolde en çok üstünde durulan konu, sıkı insülin tedavisi ile glukoz kontrolüdür. Yapılan bir çalışmada, septik hastalarda sıkı insülin tedavisi ile renal replasman gerektiren ABY oranı %8.2'den %4.8'e düşmüş, yüksek kreatinin ve yüksek kan üre nitrojeni olan hasta sayısı ve mortalite azalmıştır.^[53] Aynı grubun takip eden çalışmalarında, sıkı glukoz kontrolünün mortaliteye olan etkisi tekrar gösterilemezken, ABY'yi azalttığı kesinleşmiştir.^[54] İnsülinin sepsiste antiinflamatuvar ve tübül epitelyum hücreleri üzerindeki antiapoptotik etkileri ile ABY'yi önlediği düşünülmektedir.^[55]

Akut erişkin respiratuvar distres sendromunda düşük tidal hacim kullanılmasının böbrekleri hasardan koruduğu gösterilmiştir.^[32] Hasar verici ventila-

tör stratejileri uygulanan tavşanların plazmalarına renal hücreler inkübe edildiğinde, hücrelerde apoptoz gözlenmiştir. Düşük tidal hacimli ventilasyon uygulamasının ABY'den koruyucu olabileceği düşünülmektedir.^[32]

Böbrekleri ABY'den koruyabileceği öne sürülen pek çok farmakolojik ilaç denenmiştir. Üstünde en çok çalışma yapılan ilaçlar kıvrım diüretikleridir. Sıvı yükünden kurtulmayı sağlayabilse de, diüretiklerin ne zaman, nasıl kullanılacakları, kullanılıp kullanılmayacakları konusunda kesin kanıtlar ve fikir birliği yoktur.^[37,56] Fenoldopaminin profilaktik olarak kullanıldığında sepsis hastalarında ABY gelişimini önleyebildiği tekmerkezli, çift-kör bir çalışmada gösterilmiş ve ümit vaat eden bir ilaç olduğu öne sürülmüştür.^[57] Halen değişik ajanlarla (NGAL, büyüme faktörleri, kemik morfojenik protein-, eritropoietin) böbrek koruma yöntemleri üzerinde çalışılmaktadır; fakat, bu ajanlar klinik uygulamada henüz yer bulamamışlardır.^[37] Septik ABY'de klinik uygulamada Sepsiste Sağkalım Kılavuzu ölçütleri kullanılmaktadır.^[39]

Ocak 2008'de yayımlanan, uzmanların mevcut kanıtları değerlendirerek oluşturdukları Sepsiste Sağkalım Kampanyası'nın son kılavuzunda, sepsis tedavisinde ilk resüsitasyon, sıvı, vazopresör, inotropik tedavi, glukoz kontrolü, renal replasman tedavileri, aktive protein C, mekanik ventilasyona ait öneriler aşağıdaki özetlenmiştir. (Tavsiyelerin gücü ve kanıtların kalitesi GRADE ölçütü kullanılarak değerlendirilmiş ve kılavuzların sonunda parantez içinde yazılmıştır.)^[39] Güçlü öneriler (1) ile, zayıf öneriler (2) ile belirtilmiştir.

İlk resüsitasyon (İlk 6 saat)

- Yükselmiş serum laktat düzeyi (>4 mmol/l) veya hipotansiyonu olan hastalarda hemen resüsitasyona başlayın; yoğun bakım ünitesine kabulü geciktirmeyin (1C).
- Resüsitasyonun hedefi (1C):
 - Santral venöz basınç 8-12 mmHg (mekanik ventilasyondaki veya önceden var olan düşük ventriküler komplianslı hastalarda 12-15 mmHg).
 - Ortalama arter basıncı ≥ 65 mmHg.
 - İdrar çıkışı >0.5 ml/kg/saat.
 - Santral venöz (superior vena kava) oksijen saturasyonu ≥ 70 veya mikst venöz oksijen saturasyonu ≥ 65 .
- Eğer venöz oksijen saturasyonu hedefine ulaşılmazsa (2C):

- Daha fazla sıvı düşünün.
- Eğer gerekliyse hematokrit >30 olana kadar eritrosit transfüzyonu ve/veya
- Maksimum 20 $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{dk}$ dobutamin infüzyonu uygulayın.

Sıvı tedavisi

- Sıvı resüsitasyonunda kolloid veya kristalloidler kullanılabilir (1B).
- Hedef santral venöz basınç ≥ 8 mmHg (eğer mekanik ventilatörde ise ≥ 12 mmHg) (1C).
- Hemodinamik düzelmeye neden olan bir sıvı tedavi tekniği kullanın (1D).
- 1000 ml kristalloid veya 300-500 ml kolloid sıvı tedavisini 30 dk'dan uzun sürede verin. Sepsise bağlı doku hipoperfüzyonunda daha kısa sürede, daha fazla hacimlere ihtiyaç olabilir (1D).
- Eğer kardiyak dolun basınçları eşzamanlı hemodinamik düzelmeye olmadan artarsa sıvı uygulamasını azaltın (1D).

Vazopresörler

- Ortalama arter basıncını ≥ 65 mmHg'de tutun (1C).
- Santral olarak uygulanan norepinefrin ve/veya dopamin ilk seçilecek vazopresörlerdir (1C).
- Epinefrin, fenilefrin veya vazopressin septik şokta ilk tercih olarak kullanılmamalıdır (2C).
Vazopressin 0.03 ünite/dk, norepinefrinin tek başına etkisine eş etki beklentisi ile, norepinefrine daha sonra eklenebilir.
- Septik şokta düşük kan basıncını norepinefrin veya dopamine yanıt vermiyorsa ilk seçenek olarak epinefrin kullanın (2B).
- Renal koruma amaçlı düşük doz dopamin kullanmayın (1A).
- Vazopresör ihtiyacı olan hastalarda en erken zamanda arteriyel kateter yerleştirin (1D).

İnotropik tedavi

- Kardiyak dolun basınçları artmış ve düşük kardiyak debisi olan miyokardiyal disfonksiyonlu hastalarda dobutamin kullanın (1C).
- Kardiyak indeksi, önceden tanımlanmış normalin üzerindeki bir hedefe artırmayın (1B).

Rekombinant insan aktive protein C (rhAPC)

- Eğer kontrendikasyon yoksa, yüksek ölüm

riski olduğu düşünülen (tipik olarak APACHE II ≥ 25 veya çoklu organ yetersizliği) sepsise bağlı organ disfonksiyonu olan erişkin hastalarda rhAPC düşünün (2B, cerrahi hastaları için 2C).

- Ciddi sepsiste olup ölüm riski düşük erişkin hastalarda (Örn., APACHE II ≈ 20 veya tek organ yetersizliği) rhAPC vermeyin (1A).

Sepsise bağlı akut akciğer hasarında (AAH)/ARDS mekanik ventilasyon

- AAH/ARDS'li hastalarda (tahmini) vücut ağırlığına göre 6 ml/kg tidal volümü hedefleyin (1B).
- Başlangıçta plato basınç üst sınırı olarak ≤ 30 cm H_2O 'yu hedefleyin. Plato basıncını değerlendirirken göğüs duvarı kompliansını göz önünde bulundurun (1C).
- Plato basıncını ve tidal volümü düşük düzeye çekmek için, eğer gerekirse PaCO_2 'nin normal değerlerin üzerine çıkmasına müsaade edin (1C).
- Ekspirasyon sonunda yaygın akciğer kollapsını engellemek için PEEP verilmelidir (1C).
- Hastaya zarar verecek düzeyde FiO_2 veya plato basıncına ihtiyaç duyan ARDS'li hastalarda, pozisyon değişikliği risk oluşturmayacaksa, yüzüstü pozisyonunu düşünün (2C).
- Kontrendike değilse, mekanik ventilatördeki hastaları yarı uzanmış pozisyonda takip edin.

Kan şekeri kontrolü

- Ağır sepsisteki hastalarda yoğun bakımda stabilizasyon sağlandıktan sonra, hiperglisemi kontrolü için intravenöz insülin kullanın (1B).
- Kan glukozunu, insülin dozunun ayarlaması için geçerli bir protokol kullanarak ≈ 8.3 mmol/l'de (150 mgr/dl) tutmaya çalışın (2C).
- Hastaya glukoz kalori kaynağı sağlayın ve intravenöz insülin alan hastada her 1-2 saatte bir (stabil olunca 4 saatte) kan glukoz düzeyini takip edin (1C).
- *Point of care* testi ile elde edilen düşük glukoz düzeylerine dikkat edin; çünkü, bu teknikler arteriyel kan veya plazma glukoz düzeylerini olduğundan daha yüksek gösterebilir (1B).

Renal replasman

- Aralıklı hemodiyaliz ve devamlı venovenöz hemofiltrasyon eşdeğer kabul edilir (2B).

- Devamlı venovenöz hemofiltrasyon hemodiyamik olarak stabil olmayan septik hastalarda daha kolay uygulama sağlar (2D).

Kaynaklar

1. Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, Saotome T, May C, Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? *Crit Care Med* 2008;36(4 Suppl):S198-203.
2. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813-8.
3. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007;35:1837-43.
4. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative 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:R204-12.
5. Lopes JA, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira A, Neves J, et al. Acute kidney injury in patients with sepsis: a contemporary analysis. *Int J Infect Dis* 2009;13:176-81.
6. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
7. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:431-9.
8. Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC, Benoit DD, Decruyenaere JM, Colardyn FA. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1022-30.
9. Bagshaw SM, George C, Bellomo R; ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care* 2008;12:R47.
10. Lopes JA, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira A, Neves J, et al. Acute renal failure in patients with sepsis. *Crit Care* 2007;11:411.
11. Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, Loirat P, Landais P. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:293-9.
12. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U, et al. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock-a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:904-9.
13. Yegenaga I, Hoste E, Van Biesen W, Vanholder R, Benoit D, Kantarcı G, et al. Clinical characteristics of patients developing ARF due to sepsis/systemic inflammatory response syndrome: results of a prospective study. *Am J Kidney Dis* 2004;43:817-24.
14. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, Arabi Y, Dodek P, Wood G, et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 2009;35:871-81.
15. Heyman SN, Lieberthal W, Rogiers P, Bonventre JV. Animal models of acute tubular necrosis. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:526-34.
16. Langenberg C, Bagshaw SM, May CN, Bellomo R. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Crit Care* 2008;12:R38.
17. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP, Matuschak GM, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 1999;27:1230-51.
18. Rosenberg IK, Gupta SL, Lucas CE, Khan AA, Rosenberg BF. Renal insufficiency after trauma and sepsis. A prospective functional and ultrastructural analysis. *Arch Surg* 1971;103:175-83.
19. Zappacosta AR, Ashby BL. Gram-negative sepsis with acute renal failure. Occurrence from acute glomerulonephritis. *JAMA* 1977;238:1389-90.
20. Brenner M, Schaer GL, Mallory DL, Suffredini AF, Parrillo JE. Detection of renal blood flow abnormalities in septic and critically ill patients using a newly designed indwelling thermodilution renal vein catheter. *Chest* 1990;98:170-9.
21. Langenberg C, Wan L, Egi M, May CN, Bellomo R. Renal blood flow and function during recovery from experimental septic acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2007;33:1614-8.
22. Di Giantomasso D, Morimatsu H, May CN, Bellomo R. Intrarenal blood flow distribution in hyperdynamic septic shock: Effect of norepinephrine. *Crit Care Med* 2003;31:2509-13.
23. May C, Wan L, Williams J, Wellard MR, Pell G, Langenberg C, et al. A technique for the simultaneous measurement of renal ATP, blood flow and pH in a large animal model of septic shock. *Crit Care Resusc* 2007;9:30-3.
24. May C, Wan L, Williams J, Wellard MR, Pell G, Jackson G, et al. A technique for the measurement of renal ATP in a large animal model of septic shock. *Int J Artif Organs* 2005;28:16-21.
25. Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, Cook DJ, Rubenfeld G, Foster D, 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;31:1560-7.
26. Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med* 2007;35:2408-16.
 27. Knotek M, Rogachev B, Wang W, Eceder T, Melnikov V, Gengaro PE, et al. Endotoxemic renal failure in mice: Role of tumor necrosis factor independent of inducible nitric oxide synthase. *Kidney Int* 2001;59:2243-9.
 28. Baud L, Oudinet JP, Bens M, Noe L, Peraldi MN, Rondeau E, et al. Production of tumor necrosis factor by rat mesangial cells in response to bacterial lipopolysaccharide. *Kidney Int* 1989;35:1111-8.
 29. 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;168:5817-23.
 30. Jo SK, Cha DR, Cho WY, Kim HK, Chang KH, Yun SY, et al. Inflammatory cytokines and lipopolysaccharide induce Fas-mediated apoptosis in renal tubular cells. *Nephron* 2002;91:406-15.
 31. Messmer UK, Briner VA, Pfeilschifter J. Tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide induce apoptotic cell death in bovine glomerular endothelial cells. *Kidney Int* 1999;55:2322-37.
 32. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, de Perrot M, Fischer S, Edwards V, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2003;289:2104-12.
 33. Carraway MS, Welty-Wolf KE, Miller DL, Ortel TL, Idell S, Ghio AJ, et al. Blockade of tissue factor: treatment for organ injury in established sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1200-9.
 34. Bagshaw SM, Langenberg C, Wan L, May CN, Bellomo R. A systematic review of urinary findings in experimental septic acute renal failure. *Crit Care Med* 2007;35:1592-8.
 35. Bagshaw SM, Langenberg C, Bellomo R. Urinary biochemistry and microscopy in septic acute renal failure: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2006;48:695-705.
 36. Bagshaw SM, Langenberg C, Haase M, Wan L, May CN, Bellomo R. Urinary biomarkers in septic acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2007;33:1285-96.
 37. Ronco C, Kellum JA, Bellomo R, House AA. Potential interventions in sepsis-related acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:531-44.
 38. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
 39. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
 40. Lin SM, Huang CD, Lin HC, Liu CY, Wang CH, Kuo HP. A modified goal-directed protocol improves clinical outcomes in intensive care unit patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Shock* 2006;26:551-7.
 41. Schick MA, Isbary TJ, Schlegel N, Brugger J, Waschke J, Muellenbach R, et al. The impact of crystalloid and colloid infusion on the kidney in rodent sepsis. *Intensive Care Med* 2010;36:541-8.
 42. 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.
 43. Wiedermann CJ. Systematic review of randomized clinical trials on the use of hydroxyethyl starch for fluid management in sepsis. *BMC Emerg Med* 2008;8:1-8.
 44. Vincent JL, Biston P, Devriendt J, Brasseur A, De Backer D. Dopamine versus norepinephrine: is one better? *Minerva Anestesiol* 2009;75:333-7.
 45. Lee RW, Di Giantomasso D, May C, Bellomo R. Vasoactive drugs and the kidney. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004;18:53-74.
 46. Schenarts PJ, Sagraves SG, Bard MR, Toschlog EA, Goettler CE, Newell MA, et al. Low-dose dopamine: a physiologically based review. *Curr Surg* 2006;63:219-25.
 47. Karthik S, Lisbon A. Low-dose dopamine in the intensive care unit. *Semin Dial* 2006;19:465-71.
 48. Di Giantomasso D, Morimatsu H, May CN, Bellomo R. Increasing renal blood flow: low-dose dopamine or medium-dose norepinephrine. *Chest* 2004;125:2260-7.
 49. Di Giantomasso D, Morimatsu H, Bellomo R, May CN. Effect of low-dose vasopressin infusion on vital organ blood flow in the conscious normal and septic sheep. *Anaesth Intensive Care* 2006;34:427-33.
 50. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002;96:576-82.
 51. Johnson JM, Chang PK, Gagliardi RJ, Schwartz RW. Abdominal compartment syndrome. *J Surg Educ* 2007;64:208-11.
 52. Lui F, Sangosanya A, Kaplan LJ. Abdominal compartment syndrome: clinical aspects and monitoring. *Crit Care Clin* 2007;23:415-33.
 53. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
 54. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.
 55. Allen DA, Harwood S, Varaganam M, Raftery MJ,

- Yaqoob MM. High glucose-induced oxidative stress causes apoptosis in proximal tubular epithelial cells and is mediated by multiple caspases. *FASEB J* 2003; 17:908-10.
56. Bagshaw SM, Bellomo R, Kellum JA. Oliguria, volume overload, and loop diuretics. *Crit Care Med* 2008; 36(4 Suppl):S172-8.
57. Morelli A, Ricci Z, Bellomo R, Ronco C, Rocco M, Conti G, et al. Prophylactic fenoldopam for renal protection in sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Crit Care Med* 2005; 33:2451-6.