

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İLAÇ KAYNAKLI AKUT BÖBREK
YETMEZLİĞİNİN ÖNLENMESİNDE KLİNİK ECZACININ ROLÜ

Uzm. Ecz. Eyüp Can POLAT

Klinik Eczacılık Doktora Programı

DOKTORA TEZİ

ANKARA

2022

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İLAÇ KAYNAKLI AKUT BÖBREK
YETMEZLİĞİNİN ÖNLENMESİNDE KLİNİK ECZACININ ROLÜ

Uzm. Ecz. Eyüp Can POLAT

Klinik Eczacılık Doktora Programı

DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. S. Kutay DEMİRKAN

ANKARA

2022

ONAY SAYFASI
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İLAÇ KAYNAKLI AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİNİN
ÖNLENMESİNDE KLİNİK ECZACININ ROLÜ
Eyüp Can POLAT
Danışman: Prof. Dr. S. Kutay DEMİRKAN

Bu tez çalışması 22.11.2022 tarihinde jürimiz tarafından “Klinik Eczacılık Programı”nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: *Doç. Dr. Aygin EKİNCİOĞLU*
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Üye: *Prof. Dr. Mesut SANCAR*
Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Üye: *Prof. Dr. Şule APİKOĞLU*
Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Üye: *Dr. Öğr. Üyesi Nurcan KUTLUER KARACA*
Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Üye: *Dr. Öğr. Üyesi Nursel SÜRMEİİOĞLU*
Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN
Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında tezimin aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

22.11.2022

Eyüp Can POLAT

i

ⁱ“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** tarafından karar verilir.

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Prof. Dr. Kutay DEMİRKAN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Uzm. Ecz. Eyüp Can POLAT

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez çalışmam sürecinde bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen saygı değer akademik danışmanım Prof. Dr. S. Kutay DEMİRKAN'a,

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Aygin EKİNCİOĞLU'na ve Dr. Öğr. Üyesi Ayçe ÇELİKER'e,

Bu çalışmanın oluşturulmasında ve yürütülmesinde klinik tecrübeleri ile yol gösteren Sayın Uzm. Dr. Alparslan KOÇ'a,

Çalışma süresince bana her konuda kolaylık sağlayan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı doktorları ve hemşirelerine,

Destekleri ile yanımda olan sevgili bölüm ve fakültedeki mesai arkadaşlarıma,
Bugünlere gelmemde büyük emeği olan aileme,
Doktora sürecimde bana sabırla destek olan eşime,
Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Polat, E.C., Yoğun Bakım Ünitesinde İlaç Kaynaklı Akut Böbrek Yetmezliğinin Önlenmesinde Klinik Eczacının Rolü, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Klinik Eczacılık Programı Doktora Tezi, Ankara, 2022. Akut böbrek yetmezliği (ABY), yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) tedavi gören hastalarda sık gözlenen ve hastaların klinik prognozunu olumsuz yönde etkileyen bir tablodur. İlaç kaynaklı ABY tablolarına klinikte sıklıkla rastlanmaktadır. Günümüzde, klinik eczacı tarafından sağlık ekibine verilen danışmanlık hizmeti, ilaç kaynaklı problemlerin çözümüne ve terapötik sonuçların iyileştirilmesine katkı sağlamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda klinik eczacının YBÜ ekibine dahil olmasının ABY insidansı, evreleri ve tedavisi üzerindeki etkilerini göstermek amaçlanmıştır. Çalışma, bir üniversite hastanesi yoğun bakım ünitelerinde müdahale (n=75) (MG) ve kontrol (KG) (n=75) grupları olmak üzere iki hasta grubu ile yürütülmüştür. Klinik eczacı düzenli vizitlere katılarak YBÜ ekibine MG hastalarının tedavileri ile ilgili önerilerde bulunmuştur. KG’de yer alan hastaların tedavilerine ise klinik eczacı tarafından herhangi bir öneri yapılmamıştır. ABY insidansının KG’de MG’ye göre daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Hastaların en yüksek serum kreatinin değeri ile bazal serum kreatinin değerleri arasındaki farkın MG’de daha az olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). YBÜ’ye yatış nedenleri arasında akciğer ödemi ve akut solunum yetmezliğinin ABY ile anlamlı ve pozitif bir ilişkisi olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Bununla birlikte diyabet ve kanser komorbiditelerine sahip olan hastaların ABY açısından riskli hasta gruplarını oluşturduğu görülmüştür ($p<0,05$). Hastalarda antibiyotikler, anestezipler ve kardiyovasküler sistem ilaç gruplarının kullanımıyla akut böbrek yetmezliği arasında anlamlı ve pozitif bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Elde ettiğimiz sonuçlar, klinik eczacının yoğun bakım ekibine dahil olmasının hastalarda ABY insidansının azaltılabileceğini ve terapötik sonuçların iyileştirilebileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut böbrek yetmezliği, klinik eczacı, yoğun bakım ünitesi, ilaç kaynaklı sorunlar

ABSTRACT

Polat, E.C., The Role of the Clinical Pharmacist in the Prevention of Drug-Induced Acute Renal Failure in the Intensive Care Unit, Hacettepe University Graduate School of Health Sciences Clinical Pharmacy Program PhD Thesis, Ankara, 2022.

Acute renal failure (ARF) is a disorder that is commonly seen in patients in the intensive care unit (ICU) and has a detrimental impact on the patients' clinical prognosis. Drug-induced ARF is often occurring in the clinic. Today, the clinical pharmacist's consultation service to the healthcare team aids in the resolution of drug-related issues and the enhancement of therapeutic outcomes. Therefore, the aim of this study was to demonstrate the impact of having a clinical pharmacist on the incidence, stages, and treatment of ARF. The study was conducted in ICUs of a university hospital and two patient groups were included: intervention (n=75) (IG) and control (n=75) (CG) groups. The clinical pharmacist visited patients regularly and provided advice to the ICU team on the treatment of IG, and no intervention for CG. ARF was found to be more common in CG than in IG ($p<0.05$). The difference between the patients' peak serum creatinine and basal serum creatinine values was less in IG ($p<0.05$). Among the causes of ICU admission, pulmonary edema and acute respiratory failure were found to have a significant and positive relationship with ARF ($p<0.05$). Furthermore, it was shown that patients with diabetes and cancer comorbidities were the most vulnerable to developing ARF ($p<0.05$). Antibiotics, anesthetics, and cardiovascular system medication classes were found to have a significant and positive correlation with ARF in patients ($p<0.05$). Our findings demonstrate that if a clinical pharmacist is included in the ICU team, the incidence of ARF in patients can be minimized and therapeutic outcomes can be improved.

Keywords: Acute renal failure, clinical pharmacist, intensive care unit, drug related problems

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	7
2.2. Akut Böbrek Yetmezliğinin Tanımı	13
2.3. Akut Böbrek Yetmezliğinin Epidemiyolojisi	13
2.4. Akut Böbrek Yetmezliğinin Nedenleri ve Patofizyolojisi	14
2.5. Akut Böbrek Yetmezliği Risk Faktörleri	15
2.6. Akut Böbrek Yetmezliği Tanı Kriterleri	20
2.7. Akut Böbrek Yetmezliği Prognozu ve Komplikasyonları	25
2.8. Yoğun Bakım Ünitesinde Akut Böbrek Yetmezliği	26
2.9. İlaç Kaynaklı Akut Böbrek Yetmezliği	26
2.10. Akut Böbrek Yetmezliği Tedavisi	30
2.10.1. Genel Tedavi Prensipleri	30
2.10.2. Akut Böbrek Yetmezliğine Bağlı Olarak Gelişen Komplikasyonların Tedavisi	30
2.10.3. Renal Replasman Tedavisi	34
2.11. Akut Böbrek Yetmezliğinin Önlenmesinde Klinik Eczacının Rolü	36
3. BİREYLER VE YÖNTEM	38

4. BULGULAR	41
4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalara Ait Verilerin Analizi	41
4.2. Akut Böbrek Yetmezliği Gelişen Hastalara Ait Verilerin Analizi	48
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	72
7. KAYNAKLAR	74
8. EKLER	87
9. ÖZGEÇMİŞ	91

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABY:	Akut Böbrek Yetmezliği
ABH:	Akut Böbrek Hasarı
ADEİ:	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
ADQI:	Akut Hastalık Kalite Girişimi (<i>Acute Disease Quality Initiative</i>)
AHD:	Aralıklı Hemodiyaliz
AİN:	Akut İnterstisyel Nefrit
AKIN:	Akut Böbrek Hasarı Ağı (<i>Acute Kidney Injury Network</i>)
ARB:	Anjiyotensin Reseptör Blokörleri
ATN:	Akut Tübüler Nekroz
BUN:	Kan Üre Azotu
COVID-19:	Yeni Koronavirüs Hastalığı
GFH:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KDIGO:	Böbrek Hastalıklarında Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>)
KIM-1:	Böbrek Hasar Molekülü-1
KKY:	Konjestif Kalp Yetmezliği
Kr:	Kreatinin
KVS:	Kardiyovasküler Sistem
MI:	Miyokard İnfarktüsü
NGAL:	Nötrofil-Jelatinaz İlişkili Lipokalin
NSAİİ:	Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar

tGFH:	Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
RIFLE:	Risk, Hasar, Yetersizlik, Böbrek Fonksiyonlarında Kayıp ve Son Dönem Böbrek Hastalığı (<i>Risk, Injury, Failure, Loss of Kidney Function, and End-Stage Kidney Disease</i>)
RAAS:	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
RRT:	Renal Replasman Tedavisi
SDBY:	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
sKr:	Serum Kreatinin
SRRT:	Sürekli Renal Replasman Tedavisi
SVO:	Serebrovasküler Olay
YBÜ:	Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Böbrek anatomisi	5
3.1. Çalışma akış şeması	40

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Çeşitli maddelerin nefron içi transport bölgeleri	7
2.2. sKr değerine göre hesaplama yapan CKD-EPI formülüne ait değişkenler	10
2.3. Sistatin C değerine göre hesaplama yapan CKD-EPI formülüne ait değişkenler	10
2.4. sKr ve sistatin C değerine göre hesaplama yapan CKD-EPI formülüne ait değişkenler	11
2.5. ABY risk faktörleri	16
2.6. ABY tanı kriterleri	24
2.7. Bazı nefrotoksik ilaçlar ve etki mekanizmaları	29
4.1. İlaç kaynaklı sorunların çözümüne yönelik yapılan önerilerin dağılımı	41
4.2. Hastaların demografik verileri	42
4.3. Hastaların YBÜ’de yatış süresi ve mortalite oranları	42
4.4. Hastaların sKr ve BUN/sKr oranına ait istatistiksel analiz sonuçları	43
4.5. Hastaların YBÜ’ye yatış nedenleri	45
4.6. Çalışmada yer alan hastaların komorbid hastalıkları	46
4.7. Hastalarda kullanılan ilaçların gruplara göre dağılımı	48
4.8. ABY gelişen hastalara ait demografik veriler	49
4.9. ABY gelişen hastaların yoğun bakımda yatış süresi, mortalite oranları ve ABY’den kurtulma süresi	49
4.10. Hastaların ABY insidansı ve AKIN, KDIGO ve RIFLE kriterlerine göre ABY evreleri	50
4.11. ABY gelişen hastaların YBÜ’ye yatış nedenleri ile ABY arasındaki ilişki	52
4.12. ABY gelişen hastaların komorbid hastalıkları ile ABY arasındaki ilişki	53
4.13. ABY gelişen hastalarda kullanılan ilaçların gruplara göre dağılımı	55
4.14. Hastalarda kullanılan ilaç grupları ile ABY arasındaki ilişki	56

1. GİRİŞ

Akut böbrek yetmezliği (ABY), böbrek fonksiyonlarında meydana gelen ani azalmaya bağlı olarak kanda azotlu atık ürünlerin birikimi ve sıvı-elektrolit homeostazının bozulması ile seyreden, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında morbidite ve mortalite oranları ile tedavi masraflarının artmasında önemli rol oynayan bir klinik tablodur [1]. Klinikte ABY tablosu, tek bir etiyolojik etkene bağlı olarak veya birden çok etiyolojinin bir araya gelmesiyle ortaya çıkabilmektedir. Renal perfüzyonu bozan durumlar (sepsis ve septik şok, dolaşım şoku, majör kanama, kalp yetmezliği); akut tübüler nekroz (ATN), trombotik mikroangiopati, kristal nefropatisi gibi nefron fonksiyonlarını olumsuz etkileyen patolojiler; majör cerrahi, travma ve üretral obstrüksiyon gibi klinik durumlar ile nefrotoksik ilaç kullanımı hastalarda sıklıkla ABY gelişmesine neden olabilmektedir. Ayrıca ilerlemiş yaş, kronik böbrek hastalığı (KBH) öyküsü, dehidratasyon ve YBÜ’de tedavi görme gibi durumlar hastalarda ABY gelişmesini kolaylaştıran etkenler arasında gösterilmektedir [1, 2].

Klinik pratikte ABY tanı ve evrelemesinde, Akut Böbrek Hasarı Ağı (*Acute Kidney Injury Network, AKIN*), Risk, Hasar, Yetersizlik, Böbrek Fonksiyonlarında Kayıp ve Son Dönem Böbrek Hastalığı (*Risk, Injury, Failure, Loss of Kidney Function, and End-Stage Kidney Disease, RIFLE*) ve Böbrek Hastalıklarında Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (*Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO*) kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterlerde saatler veya günler içerisinde hastaların serum kreatinin (sKr) ve idrar çıkış miktarlarında meydana gelen değişimler göz önünde tutularak ABY tanı ve evrelemesi yapılmaktadır [3]. Bahsi geçen kriterlerin, hastaların sKr ve idrar çıkış miktarındaki değişim için kullandığı eşik değerler ile bu değişimler için belirlediği zaman dilimlerinin birbirinden farklı olması nedeniyle ABY tanı ve evrelemesinde farklı sonuçlar elde edilebilmektedir.

ABY, YBÜ’de tedavi gören hastalarda sık karşılaşılan bir tablodur. YBÜ’de tedavi gören hastaların yaklaşık %50’sinde çeşitli nedenlerle ABY gelişmektedir. Sepsis, majör cerrahi, kalp yetmezliği ve nefrotoksik ilaç kullanımı YBÜ hastalarında ABY’ye en sık neden olan etkenler arasında gösterilmektedir [4]. ABY ve buna bağlı

komplikeasyonlar sebebiyle hastaların YBÜ'de yatış süreleri ve tedavi masrafları artmakta, YBÜ mortalite oranları ise %50'yi aşabilmektedir [5].

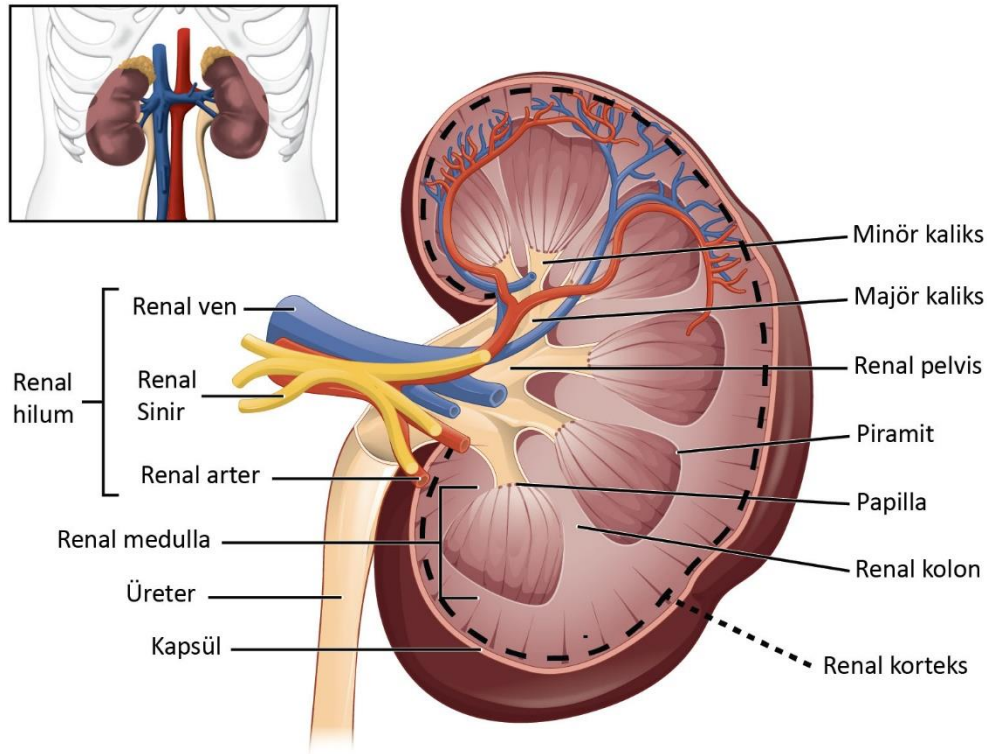
İlaç kaynaklı ABY, klinikte karşılaşılan ABY vakalarının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Hasta popülasyonu ve evreleme kriterlerine bağlı olarak farklılık göstermekle birlikte hastanede yatan hastaların yaklaşık %7'sinde ilaç kaynaklı ABY gelişebilmektedir. YBÜ'de kullanılan her 100 ilaçtan 22'si nefrotoksik etki potansiyeline sahip olduğu için, YBÜ'de tedavi görmekte olan hastalarda ilaç kaynaklı ABY insidansı %25'lere kadar ulaşabilmektedir [6, 7]. Bu nedenle YBÜ'de nefrotoksik ilaç kullanımının mümkünse kısıtlanması eğer kısıtlanması mümkün değilse ABY'ye yönelik koruyucu önlemlerle birlikte uygun doz ve formülasyonda uygulanması ilaç kaynaklı ABY'nin önlenmesi açısından önem arz etmektedir.

İlaç kaynaklı sorunlar; hastaların tedaviye yanıtını olumsuz yönde etkileyebilen, ayrıca hastaların morbidite ve mortalite oranları ile tedavi masraflarının artmasına yol açan klinikte sıklıkla karşılaşılan bir sorundur [8]. Klinik eczacı tarafından farmasötik bakım ilkeleri gözetilerek hasta bakımına yapılan katkılar, ilaç kaynaklı sorunların çözümü konusunda fayda sağlamaktadır. Günümüzde klinik eczacının düzenli hasta takibi yaparak ilaçların endikasyonla uyumu, dozları, yan etkisi/toksitesisi, kan düzeyi takibi, uygulama yolu, etkileşimleri ve geçimsizlikleri gibi ilaçla ilgili konularda hekimlere ve diğer sağlık personellerine danışmanlık hizmeti vermesi ilaçlardan optimum faydalanmayı sağlamaktadır. İlaç kaynaklı ABY, ilaçlara özgü nefrotoksik etkilerin yanı sıra ilaçların hatalı dozda uygulanması, ilaç plazma düzeyinin maksimum terapötik konsantrasyonun üstünde olacak şekilde kullanılması, nefrotoksik ilaçların gereksiz kullanımı, ilaç-ilaç etkileşimlerinin göz ardı edilmesi gibi nedenlerden dolayı ortaya çıkabilmektedir [9]. Yapılan çalışmalarda klinik eczacının sağlık ekibi içerisinde yer almasıyla klinikte gözlenen ABY ve diğer ilaç kaynaklı sorunların gözlenme sıklığının azaldığı gösterilmiştir [10-17]. Bu nedenle YBÜ ekibi içerisinde bir klinik eczacının yer almasının ABY insidansının azaltılmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Ayrıca klinik eczacının YBÜ ekibine dahil olmasıyla hastaların mortalite, YBÜ'de yatış süreleri ve tedavi masraflarında olumlu etkilerin gözlenmesi ve böbrek fonksiyonlarında meydana gelebilecek ilaç kaynaklı

bozulmaların önlenmesi beklenmektedir. Literatürde YBÜ’de tedavi gören hastalarda ortaya çıkan ABY’nin önlenmesi ve ABY’ye bağlı olarak gelişen komplikasyonların yönetiminde klinik eczacının rolünü gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle elde edilen verilere dayanılarak tez çalışmamızda, YBÜ ekibine dahil olan klinik eczacının ABY insidansı, evreleri ve tedavisi; hastaların mortalite ve YBÜ’de yatış süreleri ile böbrek fonksiyonları üzerindeki etkilerini göstermek amaçlanmıştır. Ayrıca çalışmamızda, ilaçlar ve eşlik eden hastalıklar ile ABY arasındaki ilişkinin kurulmasıyla ABY açısından riskli hasta gruplarının belirlenmesi hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

Böbrekler retroperitoneal bölgede konumlanmış, 12. torakal ve 3. lomber vertebralar arasında yer alan, her biri yaklaşık 120-150 g ağırlığında olan kahverengi görünümdeki organlardır [18, 19]. Böbreklerin çevresi retroperitoneal yağ dokusu ile sarılmıştır. Bu doku travmalara karşı böbrekler için koruyucu bir tabaka oluşturmaktadır [19]. Her bir böbreğin orta kısmında "hilum" denilen ve böbrek damarlarının, lenfatiklerinin, sinirlerinin ve renal pelvisin yer aldığı çukur bir bölge bulunmaktadır [20]. Böbreğin boyuna kesiti alındığında renal korteks ve renal medulla olmak üzere iki ana bölge gözlenmektedir. Renal korteks böbreğin en dış kısmında yer alan ve daha koyu renkli görülen alandır. Bu alanda glomerül adı verilen kapiller damarlar yer almaktadır. Glomerüller kapiller damarlar, Bowman kapsülü adı verilen yapının içerisinde yer almaktadır. Renal medulla 12-18 adet koni şeklinde piramitten oluşmaktadır. Piramitlerin tabanı renal korteks ile renal medullanın sınır bölgesinden başlamakta ve böbrek pelvisine doğru uzanan papillada sonlanmaktadır. Piramitlerin minör kalikse açıldığı yere papilla adı verilir. Tübüllerden idrar toplayan minör kaliksler birleşerek majör kaliksleri oluşturmaktadır. Majör kaliksler renal pelvise, renal pelvis ise üretere açılmaktadır (Şekil 2.1) [19, 20].



Şekil 2.1. Böbrek anatomisi [21]

Böbrek kan akımı, kalp debisinin yaklaşık %22'si kadardır. Renal arter hilum bölgesinden böbreğe girdikten sonra interlober arterlere ayrılmaktadır. İnterlober arterler medulla-korteks sınırında yay çizen arkuat arterlere dallanmaktadır. Arkuat arterlerden kortekse doğru dallanan interlobüler arterler ise glomerülleri oluşturan afferent arteriyollere ayrılmaktadır. Afferent arteriyoller glomerüler kapilleri oluşturduktan sonra efferent arteriyoller olarak glomerülü terk etmektedir. Efferent arteriyoller tübüllerini sararak peritübüler kapilleri oluşturmaktadır. Glomerüler ve peritübüler kapiller damarların hidrostatik basınçları birbirinden farklıdır. Glomerüler kapillerdeki yüksek hidrostatik basınç, kanın glomerüller tarafından filtre edilip filtratın Bowman kapsülüne geçişini sağlamaktadır. Peritübüler kapillerdeki düşük hidrostatik basınç ise tübüllerde ilerleyen filtratın içerisindeki absorbe edilmesi gereken maddelerin reabsorpsiyonuna yardımcı olmaktadır. Böbrekler afferent ve efferent arteriyollerin damar direncini ayarlayarak hem glomerüler hem de

peritübüler kapillerin hidrostatik basıncını düzenlemektedir. Böylece vücudun homeostatik ihtiyaçlarına göre glomerüler filtrasyon ve tübüler reabsorpsiyon hızı ayarlanmaktadır. Peritübüler arterlerde dolaşan kan, renal venöz sistemin damarlarına boşalarak böbreği terk etmektedir (sırasıyla; interlobüler ven, arkuat ven, interlober ven ve renal ven) [19, 20].

Böbreğin fonksiyonel en küçük birimi nefrondur. Her böbrekte ortalama 1 milyon nefron bulunmaktadır. Nefron temel olarak glomerüller, proksimal tübül, henle kıvrımı ve distal tübül olmak üzere 4 ana yapıdan oluşmaktadır. Glomerüller, proksimal ve distal tübüller renal kortekste, henle kıvrımı ile toplayıcı kanallar ise renal medullada yer almaktadır [22].

İdrar oluşumu; glomerüllerden filtre edilen ve Bowman kapsülüne geçen sıvının sırasıyla proksimal tübül, henle kıvrımı, distal tübül, toplayıcı kanallar ve kalikslerden geçerek renal pelvise, ardından üretere aktarılmasıyla gerçekleşmektedir [20]. Nefronlarda idrar oluşumunda rol oynayan 3 temel mekanizma bulunmaktadır: filtrasyon, reabsorpsiyon ve sekresyon. Filtrasyon, glomerüllere afferent arteriyol vasıtasıyla gelen kanın filtrasyonu sonucu oluşan sıvının Bowman kapsülüne iletilmesi olayıdır. Kanın şekilli elemanları ve proteinleri bu filtrata geçememektedir. Böbrekler tarafından dakikada 125 mililitre veya günde yaklaşık 180 litre plazma filtre edilmekte ve bu filtratın çoğu geri emilerek günde ortalama 1-1,5 litresi idrar olarak vücuttan atılmaktadır. Reabsorpsiyon, Bowman kapsülünden tübüllere doğru ilerleyen filtratın içerisindeki su ve elektrolit gibi bazı maddelerin bir kısmının geri emilerek kan dolaşımına geçmesidir. Glomerüler filtrattaki sıvının büyük bir kısmı reabsorpsiyon olayı ile yeniden kan dolaşımına kazandırılırken kreatinin (Kr) gibi vücuttan uzaklaştırılması hedeflenen maddeler geri emilmekte ve idrarla vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Sekresyon ise glomerüllerden filtre edilmemiş bazı maddelerin tübülleri çevreleyen efferent arteriyollerden tübül lümenine salgılanması olayıdır. Penisilinler gibi maddeler tübüler sekresyon ile vücuttan uzaklaştırılmaktadır [20]. Suyun, elektrolitlerin ve bazı maddelerin reabsorpsiyona ve sekresyona uğradığı nefron bölgelerine ait veriler Tablo 2.1’de belirtilmiştir.

Tablo 2.1. Çeşitli maddelerin nefron içi transport bölgeleri [23-28]

Maddeler	Proksimal Tübül	Henle Kıvrımı		Distal Tübül	Toplayıcı Kanallar
		İnen Kol	Çıkan Kol		
Su	Reabsorpsiyon	Reabsorpsiyon	-	Reabsorpsiyon	Reabsorpsiyon
Üre	Reabsorpsiyon	Reabsorpsiyon	Sekresyon	-	Reabsorpsiyon
Kreatinin	Sekresyon	-	-	-	-
Glukoz	Reabsorpsiyon	-	-	-	-
Aminoasit	Reabsorpsiyon	-	-	-	-
Sodyum	Reabsorpsiyon	Sekresyon	Reabsorpsiyon	Reabsorpsiyon	Reabsorpsiyon
Klor	Reabsorpsiyon	Sekresyon	Reabsorpsiyon	Reabsorpsiyon	-
Potasyum	Reabsorpsiyon	-	-	Reabsorpsiyon	Sekresyon
Bikarbonat	Reabsorpsiyon	-	-	Reabsorpsiyon	-
Kalsiyum	Reabsorpsiyon	-	Reabsorpsiyon	Reabsorpsiyon	Reabsorpsiyon
Magnezyum	Reabsorpsiyon	-	Reabsorpsiyon	Reabsorpsiyon	-
Fosfor	Reabsorpsiyon	-	Reabsorpsiyon	Reabsorpsiyon	Reabsorpsiyon
Hidrojen iyonu	Sekresyon	-	-	-	Sekresyon

2.1. Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Böbrekler kalp debisinin yaklaşık $\frac{1}{4}$ 'ü ile perfüze edilen oldukça fazla kanlanan organlardır. Her iki böbreğe ulaşan toplam kan akımı 1200 mL/dk'dır. Böbreklere gelen kanın %20'si Bowman kapsülüne filtre edilir ve glomerüler filtrasyon hızı (GFH) normal olan erişkinlerde 1 dakikada Bowman kapsülüne geçen plazma hacmi 125 mL'dir. Klinikte böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde çeşitli testler kullanılmakla birlikte en çok kullanılan test tahmini GFH (tGFH)'dir [29].

GFH'nin belirlenmesinde inülin, krom-51 etilen-diamin-tetra-asetik asit (51 Cr-EDTA) ve teknesyum-99m dietilen triamin pentaasetikasit (99 Tc-DTPA) gibi eksojen maddeler kullanılabilir. Fakat, testlerin özel merkezlerde yapılması, testin yapılabilmesi için gerekli kimyasalların teminindeki zorluklar ve bahsi geçen maddelerin hastalara uygulanması gerekliliği gibi bazı kısıtlamalar, GFH belirlenmesinde bu yöntemlerin kullanılmasını sınırlamaktadır. Bu nedenle klinik pratikte böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için Kr, kan üre azotu (BUN) ve sistatin C gibi belirteçler kullanılmaktadır [22].

Kreatinin, vücutta kas metabolizması sonucu oluşan ve idrarla vücuttan uzaklaştırılan metabolik bir atıktır. Büyük bir kısmı glomerüllerden filtre edilen Kr, tübüllerden reabsorbe olmamakta ve idrardaki miktarının %10-15'lik kısmı tübüllerden salgılanarak itrah edilmektedir. Sağlıklı bireylerde sKr düzeyinin 0,3-1,2 mg/dL aralığında olması beklenmektedir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tübüler sekresyon ile vücuttan uzaklaştırılan Kr miktarında artış olabilmektedir. sKr düzeyi 1,5-2 mg/dL'yi aşarsa Kr'nin tübüler sekresyonu doygunluğa ulaşmakta ve Kr böbreklerden sadece glomerüler filtrasyonla uzaklaştırılmaktadır. Kötü prognoz gösteren böbrek yetmezliğinin ilerleyen döneminde GFH'de meydana gelen azalma sKr düzeyinde agresif bir artışla kendini göstermektedir. Böbrek hastalıkları dışında yaş, ırk, cinsiyet, ilaç kullanımı, nütrisyonel durum gibi faktörler de sKr düzeyi üzerinde etkili olan faktörler arasında yer almaktadır [22, 29].

Klirens; birim zamanda vücuttan uzaklaştırılan madde miktarıdır. Klinik pratikte GFH'nin belirlenmesinde Kr klirensi kullanılmaktadır. İdrarla atılan Kr miktarı 24 saatlik idrar toplanarak analiz edilmektedir. 50 yaş altı sağlıklı bireylerde günlük idrarla atılan Kr miktarının erkeklerde 20-25 mg/kg, kadınlarda ise 15-20 mg/kg arasında olması beklenmektedir [30]. Böbrek fonksiyonlarını belirlemek için hastalardan 24 saat boyunca idrar toplanması çoğu kez mümkün olmamaktadır. Bu nedenle günlük idrarla atılan Kr miktarı yerine rutin pratikte sKr düzeyleri baz alınarak hesaplanan Kr klirensi formülleri kullanılmaktadır. Bu amaçla hazırlanan çeşitli formüller yardımıyla hastaların tGFH hesaplanabilmektedir.

Cockcroft-Gault Formülü (Eşitlik 2.1) hastaların sKr, yaş, kilo ve cinsiyet değişkenlerine göre tGFH hesabı yapan bir formüldür. Kadınlardaki kas kitlesi erkeklere kıyasla %15 daha az olduğu için formülde 0,85 düzeltme katsayısı kullanılmıştır. Formülde hesaplama yapılırken hastaların kilo bilgilerinden faydalanılması, ödemli ve obez hastalarda tGFH hesaplamasında hatalı sonuçlara neden olmaktadır. Bu nedenle bahsi geçen hasta gruplarında tGFH hesaplanırken mümkün olduğunca hastaların ideal kiloları kullanılmalı veya tGFH hesaplanmasında farklı yöntem veya formüller kullanılmalıdır [30, 31].

$$tGFH(mL/dk) = \frac{(140 - Yaş) * Kilo(kg)}{72 * Serum Kreatinin(mg/dL)} * 0,85 (Kadın)$$

(2. 1.)

Böbrek Hastalığında Diyet Modifikasyonu (*Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD) formülü, aynı ismi taşıyan çalışma grubu tarafından hastaların sKr, ırk, yaş ve cinsiyet değişkenleri göz önünde bulundurularak hazırlanmıştır (Eşitlik 2.2). Bahsi geçen tGFH formülünün en önemli avantajı hesaplamada hastaların ırksal farklılığını göz önünde bulundurması nedeniyle farklı ırktaki popülasyonlara uygulanabilmesidir. MDRD formülünün hassasiyeti GFH'si 60 mL/dk'nın üzerinde olan hastalarda azalmaktadır ve GFH'yi olduğundan daha düşük hesaplayabilmektedir. MDRD formülüne göre tGFH aşağıdaki eşitlikle hesaplanmaktadır [29-33].

$$tGFH = 175 * Serum kreatinin (mg/dL) - 1,154 * Yaş - 0,203 * 1,212 (Siyah ırk) * 0,742 (Kadın)$$

(2. 2.)

Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi İşbirliği (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*, CKD-EPI) formülü; yaş, cinsiyet, ırk, sKr ve/veya sistatin C değişkenlerini kullanarak hesaplama yapan, diğer tGFH hesaplama formüllerine göre daha kapsamlı bir hesaplama aracıdır. Yaşlı, obez, diyabetik veya GFH'si 60 mL/dk'nın üzerinde olan hastalarda ve transplant hastalarında diğer hesaplama formüllerine göre daha güvenilir sonuçlar vermektedir [30, 34, 35].

sKr değeri ile hesaplama yapan formül Eşitlik 2.3'te, formüle ait değişkenler ise Tablo 2.2'de yer almaktadır:

$$CKD - EPI (Kreatinin) = A * (Serum Kreatinin/B)^C * 0,993^{Yaş} * 1,159 (Siyah Irk)$$

(2. 3.)

Tablo 2.2. sKr değerine göre hesaplama yapan CKD-EPI formülüne ait değişkenler

Kadın		Erkek	
Serum Kreatinin ≤ 0,7 mg/dL	A= 144	Serum Kreatinin ≤ 0,9 mg/dL	A= 141
	B= 0,7		B= 0,9
	C= -0,329		C= -0,411
Serum Kreatinin > 0,7 mg/dL	A= 144	Serum Kreatinin > 0,9 mg/dL	A= 141
	B= 0,7		B= 0,9
	C= -1,209		C= -1,209

Sistatin C değeri ile hesaplama yapan formül Eşitlik 2.4'te, formüle ait değişkenler ise Tablo 2.3'te yer almaktadır:

$$CKD - EPI (Sistatin C) = 133 * (Sistatin C / 0,8)^A * 0,996^{Yaş} * B$$

(2. 4.)

Tablo 2.3. Sistatin C değerine göre hesaplama yapan CKD-EPI formülüne ait değişkenler

	Kadın	Erkek
Sistatin C ≤ 0,8 mg/L	A = -0,499	A = -0,499
	B = 0,932	B = 1
Sistatin C > 0,8 mg/L	A = -0,499	A = -0,499
	B = 0,932	B = 1

sKr ve sistatin C değeri ile hesaplama yapan formül Eşitlik 2.5'te, formüle ait değişkenler ise Tablo 2.4'te yer almaktadır:

$$CKD - EPI (Kreatinin - Sistatin C) = A * (Serum Kreatinin/B)^C * (Sistatin C / 0,8)^D * 0,995^{Yaş} * 1,08 (Siyah Irk)$$

(2. 5)

Tablo 2.4. sK_r ve sistatin C değerine göre hesaplama yapan CKD-EPI formülüne ait değişkenler

Kadın		
	Serum Kreatinin ≤ 0,7 mg/dL	Serum Kreatinin > 0,7 mg/dL
Sistatin C ≤ 0,8 mg/L	A = 130	A = 130
	B = 0,7	B = 0,7
	C = -0,248	C = -0,601
	D = -0,375	D = -0,375
Sistatin C > 0,8 mg/L	A = 130	A = 130
	B = 0,7	B = 0,7
	C = -0,248	C = -0,601
	D = -0,711	D = -0,711
Erkek		
	Serum Kreatinin ≤ 0,9 mg/dL	Serum Kreatinin > 0,9 mg/dL
Sistatin C ≤ 0,8 mg/L	A = 135	A = 135
	B = 0,9	B = 0,9
	C = -0,207	C = -0,601
	D = -0,375	D = -0,375
Sistatin C > 0,8 mg/L	A = 135	A = 135
	B = 0,9	B = 0,9
	C = -0,207	C = -0,601
	D = -0,711	D = -0,711

Üre; protein katabolizmasının ve üre siklusunun son ürünü olan karaciğerde üretilen azotlu bir moleküldür. Ürenin yaklaşık %85'i böbrekler tarafından itrah edilmektedir. Glomerüler filtrata geçen ürenin yarısı proksimal tübül, henle kıvrımının inen kolu ve toplayıcı tübüllerden reabsorbe edilmekte, kalan yarısı ise idrarla vücuttan uzaklaştırılmaktadır [26, 29]. Birçok laboratuvar kandaki üre miktarı yerine üre molekülü içerisinde yer alan azot miktarını tayin etmektedir. Üre molekülünün yapısında 2 adet azot atomu bulunmaktadır. Bir mol (60 g) ürenin ağırlığının 28 g'ı azottan oluşmaktadır. Bu nedenle ölçülen kan üre azotu (BUN) konsantrasyonunun

2,14 katsayısı ile çarpılmasıyla kandaki üre konsantrasyonu hesaplanabilmektedir [36]. Genel olarak sağlıklı erişkinlerde BUN konsantrasyonunun 10-20 mg/dL aralığında olması beklenmektedir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda BUN düzeyi üre itrahının azalmasına bağlı olarak artmaktadır. Fakat BUN yüksekliği yalnızca böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilişkili değildir. Aşırı protein alımı, dehidratasyon ve gastrointestinal kanama gibi durumlarda BUN düzeyi yükselirken karaciğer fonksiyon bozukluğu ve malnütrisyon gibi durumlarda ise azalmaktadır. Böbrek dışı etkenler ölçülen BUN değerini etkilediğinden dolayı klinikte böbrek fonksiyon bozukluğu taramasında sK_r düzeyi ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir [29, 30]. BUN/sK_r oranı, renal hasarın etiolojisinin belirlenmesinde kullanılabilir. BUN/sK_r oranının 20'den büyük olması hastada prerenal, 10'dan küçük olması ise intrarenal bir patolojiye bağlı olarak böbrek hasarı geliştiğini göstermektedir [29].

Sistatin C çekirdekli hücreler tarafından üretilen protein yapıdaki bir proteaz inhibitörüdür. Glomerüllerden serbestçe filtre edilmekte ve neredeyse tamamı (%99) proksimal tübülde reabsorbe edilerek parçalanmaktadır. İdrara geçen sistatin C miktarı ihmal edilebilecek düzeydedir [29, 37]. Sağlıklı erişkin bireylerde serum sistatin C düzeyinin 0,85-1,12 mg/L aralığında olması beklenmektedir [38]. Böbrek hasarı olan hastalarda serum sistatin C konsantrasyonu yükselmektedir. Sistatin C'nin diğer böbrek fonksiyon testlerine göre en önemli avantajı yaş, kas kitlesi ve beslenme alışkanlıklarından etkilenmemesidir [37]. Böbrek hasarında sK_r'ye göre daha erken yükselmektedir. Bu nedenle sistatin C'nin ABY'nin erken teşhisinde kullanılabileceği tavsiye edilmektedir. Bununla birlikte sistatin C'nin böbrek fonksiyonlarının tahmin edilmesinde sK_r düzeyi ile birlikte kullanılabileceği ifade edilmektedir. Son yıllarda tGFH hesaplamasında sistatin C'nin kullanıldığı formüller geliştirilmeye başlanmıştır [39]. Fakat sistatin C düzeyi ölçümleri sK_r'ye göre daha pahalı olduğu ve tayin yöntemi standardize edilemediği için klinik pratikte kullanımı yaygın değildir [30]. Ayrıca sistatin C'nin ABY tanısındaki değerinin kanıtlanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.2. Akut Böbrek Yetmezliğinin Tanımı

ABY; böbrek fonksiyonlarında meydana gelen ani azalma olarak tanımlanmaktadır. Böbrek fonksiyonlarında oluşan ani kayıplar klinikte azotlu atık ürünlerin kanda birikimi, sıvı-elektrolit ve asit-baz homeostazının bozulması ile kendini göstermektedir. Günümüzde yapılan çalışmalar neticesinde aşikar böbrek yetmezliği gözlenmeyen hastalarda böbrek fonksiyonlarında meydana gelen küçük azalmaların bile önemli klinik sonuçlar doğurduğu ve hastaların morbidite ve mortalite oranlarını artırdığını göstermesi üzerine ABY yerine akut böbrek hasarı (ABH) terimi kullanılmaya başlamıştır. ABH, sadece ABY ile sınırlı kalmayan, yapısal böbrek hasarı ve ekstrarenal patolojileri de kapsayan bir sendrom olarak kabul edilmektedir [1, 3, 40].

2.3. Akut Böbrek Yetmezliğinin Epidemiyolojisi

Dünya genelinde hastaneye başvuran hastaların yaklaşık %10-15'inde çeşitli nedenlere bağlı olarak ABY gelişebilmektedir. Yapılan çalışmalarda Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de ABY insidansının %22-25, Avrupa'da %15-32, Uzak Doğu'da ise %15-20 civarında olduğu bildirilmiştir [41]. ABY insidansını belirlemek amacıyla yapılmış olan çalışmalardan elde edilen sonuçlar; ABY tanısı için kullanılan kritere ve çalışmanın yürütüldüğü kliniğe göre birbirlerinden farklılık göstermektedir. KDIGO kriterlerinin kullanıldığı 154 çalışmada hastanede yatan hastaların %23'ünde ABY geliştiği, YBÜ'de tedavi gören hastalarda ise bu oranın %78'e kadar ulaştığı gösterilmiştir [42]. RIFLE kriterleri kullanılarak YBÜ hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada ABY insidansının %36,1 olduğu tespit edilmiştir [43]. ABY tanısı için AKIN kriterlerinin kullanıldığı YBÜ hastaları ile yürütülmüş başka bir çalışmada ise ABY insidansının %22 olduğu belirtilmiştir [44]. Bunlara ilaveten ABY insidansının iç hastalıkları kliniğinde tedavi gören hastalarda %16 [45], kardiyoloji kliniğinde %30-50 [46], cerrahi kliniğinde %9 [47] ve YBÜ'de %25 [4] olduğu ifade edilmiştir.

2.4. Akut Böbrek Yetmezliğinin Nedenleri ve Patofizyolojisi

ABY'ye neden olan etkenler patofizyolojik mekanizmalarına göre prerenal, intrinsik renal ve postrenal nedenler olmak üzere üç başlık altında incelenmektedir. Prerenal nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan ABY; renal perfüzyonun bozulması sonucu meydana gelmektedir. Yetersiz sıvı alımı, dehidratasyon, hemorajik şok, sepsis ve septik şok, kalp yetmezliği, hipotansiyon gibi klinik durumlar ile anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ), anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB) ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) gibi bazı ilaçlar renal kan akımının azalmasına ve hastalarda ABY gelişmesine neden olabilmektedir [40, 48].

İntrinsik renal hasar; böbrek glomerüllerinin, tübüllerinin, interstisyumunun ve vasküler ağının çeşitli nedenlerle zarar görmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Glomerüler hasarın patogenezinde rol oynayan en önemli patofizyolojik mekanizma immün sistem aktivasyonudur. Poliarteritis nodosa, Wegener sendromu, lupus nefriti gibi immün sistemi etkileyen otoimmün hastalıklar glomerüllerde akut inflamasyon ve yapısal hasar oluşmasına neden olmaktadır. Ayrıca pamidronat, gemitabin gibi bazı ilaçlar da glomerüllerde hasar oluşturarak hastalarda ABY gelişmesine neden olabilmektedir [40].

İntrinsik renal hasara neden olan bir diğer mekanizma tübüler hasardır. İskemiye ve nefrotoksik ajanlara maruziyet sonrasında hastalarda ATN gelişebilmektedir. Hemoraji, sepsis ve kalp yetmezliği gibi renal perfüzyonun azaldığı durumlarda tübüler iskemiye bağlı olarak hastalarda ATN ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca rabdomiyoliz, multipl miyelom, kontrast maddeler ve nefrotoksik ilaçlar tübül hücrelerinde doğrudan hasar oluşturarak hastalarda ABY gelişmesine neden olabilmektedir [49].

İnterstisyel hasar; renal interstisyumun inflamasyonu sonucu ortaya çıkan bir tablodur. Akut interstisyel nefrit (AİN); enfeksiyon, immün sistem hastalıkları ve bazı ilaçların kullanımına bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. İlaç kaynaklı AİN ise kullanılan ilaçların kristalize halde böbreğin interstisyum tabakasında çökmesi ve birikmesine bağlı olarak tetiklenen inflamatuvar yanıt sonucu meydana gelmektedir.

Ayrıca glomerüler hasara neden olan immün sistem hastalıkları da interstisyumda enflamasyona yol açarak AİN'ye neden olabilmektedir [50].

Renal vasküler hastalıklar, hastalarda böbrek fonksiyonlarının bozulmasına neden olan diğer bir intrinsik renal patolojidir. Renal vasküler hastalıklardan vaskülit, skleroderma, malign hipertansiyon, renal arter oklüzyonu, trombotik mikroangiopatiler (TMA) ve dissemine intravasküler koagülasyon glomerül membranında hasara ve glomerüler dolaşımın bozulmasına yol açarak hastalarda ABY gelişmesine neden olabilmektedir [51].

Post-renal böbrek hasarı, böbrek dışı yapılarda meydana gelen obstrüksiyon nedeniyle idrar akışının engellenmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Obstrüksiyon nedeniyle tübüllerin maruz kaldığı artmış hidrostatik retrograd basınç nefron içi dinamikleri değiştirerek GFH'nin düşmesine neden olmaktadır [52]. Nefrolitiazis, nörojenik mesane, prostat hipertrofisi, mesane veya prostat tümörleri gibi klinik durumlar idrar akışını engelleyerek hastalarda ABY gelişmesine neden olmaktadır [40, 48].

2.5. Akut Böbrek Yetmezliği Risk Faktörleri

Birçok etken çeşitli mekanizmalar aracılığıyla hastaların ABY'ye yatkınlığını artırmaktadır. Hastalarda ABY gelişmesine zemin hazırlayan etkenleri değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak ikiye ayırmak mümkündür (Tablo 2.5). Bu etkenler, tek başına ABY'ye neden olabileceği gibi birbirine eşlik eden birden çok etkenin bir araya gelmesiyle de hastalarda ABY gelişebilmektedir. Örneğin; kardiyovasküler cerrahi sonrası gelişen ABY'ye neden olabilecek etkenler; operasyon prosedürü, kolesterol embolizmi, hipovolemi, kardiyojenik şok ve septik şok olarak sıralanabilmektedir [53]. Bu nedenle ABY gelişen hastaların klinik seyrine ait verilerin bir bütün olarak ele alınması; ABY'nin altında yatan esas nedenlerin belirlenmesi ve gerekli durumlarda tedavinin buna yönelik düzenlenmesi açısından önem arz etmektedir.

Tablo 2.5. ABY risk faktörleri [48, 54]

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	Değiştirilebilen Risk Faktörleri
İlerlemiş yaş (>65 yaş)	Anemi
Kronik böbrek hastalığı	Sepsis
Kronik karaciğer hastalığı	Mekanik ventilasyon
Konjestif kalp yetmezliği	Rabdomiyoliz
Diyabet	Hipoalbuminemi
Hipertansiyon	Hiponatremi
Renal operasyon öyküsü	Hiperkolesterolemi
Renal arter stenozu	Nefrotoksik ilaç kullanımı
Periferik arter hastalığı	
Proteinüri ve idrarda yükselmiş albümin/kreatinin oranı	

Hastaların ABY'ye yatkınlığını artıran risk faktörleri arasında yaş önemli bir yere sahiptir. İlerleyen yaş ile birlikte glomerüllerin filtrasyon kapasitesinin ve çevresel faktörlere direncinin azalması, yaşlı bireylerde ABY gelişmesini kolaylaştırmaktadır. Geriatrik dönemde gözlenen kronik hastalıklar ve bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar da hastalarda ABY gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Geriatrik hastalar gibi hastanede yatan pediatrik hastalar da ABY açısından yüksek riskli hasta grubunu oluşturmaktadır. Çeşitli ilaçların böbrekler üzerinde oluşturduğu olumsuz etkilere karşı pediatrik hastalar hassasiyet göstermektedir. Bununla birlikte renal perfüzyonu etkileyen majör cerrahi, sepsis gibi etkenler de pediatrik hastaların ABY'ye olan yatkınlığını artıran etkenler arasında gösterilmektedir [54, 55].

Hastalarda ABY'ye yatkınlığı artıran kronik hastalıklar arasında KBH ayrı bir öneme sahiptir. KBH olan hastalarda mevcut klinik durumlarının değişmesine neden olabilecek etkenlerin varlığında (dehidratasyon, majör cerrahi, nefrotoksik ilaç kullanımı gibi) sıklıkla ABY gelişebilmektedir. Ayrıca KBH'si olan hastalarda ABY gelişmesi, KBH öyküsü olmayan hastalara göre daha kötü prognoz göstermektedir [56].

Sepsisle ilişkili ABY, klinikte sıklıkla gözlenen, hastaların mortalite oranlarında, hastanede yatış süresinde ve tedavi masraflarında artışla sonuçlanan bir tablodur. Sepsisli hastaların yaklaşık %50'sinde ABY gelişebilmektedir [57]. Sepsiste inflamatuvar sitokinlerin üretiminin artması ve lökositlerin aktivasyonu, renal arteriyoller ve kapillerde mikrotrombüs oluşumu ve buna bağlı iskemik hasara neden olabilmektedir. Ayrıca sepsisli hastalarda meydana gelen dolaşım bozukluğu, renal perfüzyonda azalmaya neden olarak ABY gelişimini kolaylaştırmaktadır. Bunlara ilaveten, sepsis tedavisinde kullanılan nefrotoksik ilaçlar da böbrek fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyerek hastalarda ABY'ye neden olabilmektedir [58].

Yüksek kan basıncı böbreklerde hasara neden olan en önemli etkenler arasında yer almaktadır. Hipertansif hastalarda uzun vadede kontrol altına alınmamış olan kan basıncı kronik böbrek yetmezliği (KBY) gelişmesine neden olmaktadır. KBY'nin yanı sıra hipertansiyon, bazı hastalarda kan basıncının yaşamı tehdit edecek seviyelere ulaştığı malign hipertansiyon olgularında ABY gelişmesine yol açabilmektedir. Hastalarda malign hipertansiyon kaynaklı ABY gelişmesinde trombotik mikroanjiopatiler (TMA) ve iskemik durumlar esas rol oynamaktadır. Malign hipertansiyon trombotik mikroanjiopatiye neden olarak glomerüllerde ve peritübüler kapiller damarlarda oklüzyona ve bunun sonucunda iskemi ve endotel hasarına neden olabilmektedir. Ayrıca malign hipertansiyonu olan hastalarda şiddetli vazokonstriksiyona bağlı olarak renal perfüzyon azalmaktadır. Bahsi geçen her iki durum da nefron fonksiyonlarının azalmasına ve hastalarda ABY gelişmesine neden olabilmektedir [59]. Malign hipertansiyonun neden olduğu diğer bir komplikasyon ise hematüri ve sK_r yükselmesi ile karakterize malign nefrosklerozdur. Malign nefrosklerozlu hastalarda kan basıncı yüksekliği renal arterlerde lezyon ve böbrek dokusunda kanama yapmak suretiyle ABY gelişmesine neden olabilmektedir [60].

Diyabet, hastaların ABY'ye yatkınlığını artıran bir diğer risk faktörüdür. Diyabet ile ABY ilişkisini açıklamak için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Yapılan prelinik çalışmalarda diyabetin renal tübüllerde hasar oluşturarak ABY'ye neden olduğu belirtilmiştir. Diyabetli hastalarda akut olarak gelişen diyabetik ketoasidoz ve hiperozmolar hiperglisemik durum gibi hiperglisemik acillerde kan glukoz düzeyinin

ani ve aşırı yükselmesi ve dehidratasyona bağlı olarak meydana gelen renal perfüzyon azalması, hastalarda ABY gelişmesine neden olabilmektedir. Bununla birlikte diyabet kardiyovasküler hastalık (KVH) açısından önemli bir risk faktörüdür. Diyabete sekonder olarak hastalarda gelişebilecek koroner arter hastalığı (KAH) ve kalp yetmezliği gibi KVH'ler renal perfüzyonu bozarak ABY'ye zemin hazırlamaktadır. Ayrıca diyabetik hastalarda gözlenen diyabetik nefropati de hastaların ABY'ye yatkınlığını artıran bir diğer risk faktörüdür. Diyabetik nefropati uzun dönemde hastalarda KBH'ye neden olmaktadır. KBH'nin hastalarda ABY gelişimini kolaylaştıran etken olması, diyabetli hastalarda ABY'ye yatkınlığın dolaylı yoldan artmasına neden olmaktadır. Diyabet kaynaklı ABY'yi açıklamak için öne sürülen son mekanizma ise diyabet tedavisinde kullanılan antidiyabetik ilaçların neden olduğu nefrotoksisitedir [61].

Proteinüri ve idrar albümin/Kr oranı yüksekliği, ABY'ye yatkınlığı artıran risk faktörleri arasında kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda GFH'si 60 mL/dk'nın üzerinde olsa bile proteinüri hastaların, proteinürisi olmayan hastalara göre ABY'ye yatkınlığının daha fazla olduğu ifade edilmiştir. Benzer şekilde hastaların idrar albümin/Kr oranı ile ABY arasında doğrusal bir ilişki olduğu, yükselmiş idrar albümin/Kr oranının hastalarda ABY riskini artırmanın yanı sıra diyaliz ihtiyacı, hastanede kalış süresi ve mortalite oranlarını da artırdığı gösterilmiştir [62].

ABY'nin risk faktörlerinden bir diğeri kronik karaciğer hastalığı (KKH)'dir. KKH olan hastalarda ABY gelişmesine neden olan en önemli etiyoloji hepatorenal sendromdur. KKH hastalarında gelişen portal hipertansiyonun neden olduğu splanik vazodilatasyon sonucu renal perfüzyon azalmakta ve buna yanıt olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktive olmaktadır. RAAS aktivasyonu böbrek efferent arteriyollerindeki vazokonstrüksiyonu şiddetlendirerek renal perfüzyonun daha da azalmasına neden olmaktadır. Bu durum GFH'nin azalması ve dolayısıyla hastalarda ABY gelişmesiyle sonuçlanmaktadır. KKH'da kalbin pompalama fonksiyonu da olumsuz etkilenmektedir. Son dönem KKH hastalarında portal hipertansiyon ve splanik vazodilatasyona yanıt olarak gelişen sempatik sinir sistemi ve RAAS aktivasyonu, kalbin art-yükünün artmasına ve kardiyak debinin azalmasına neden

olmaktadır. Bu durum renal perfüzyonun azalmasına bağlı olarak hastalarda ABY gelişmesiyle sonuçlanmaktadır. Son olarak KKH'nin yol açtığı inflamatuvar süreçler de böbrek tübül ve glomerüllerinde hasar oluşturarak hastalarda ABY'ye neden olabilmektedir [63, 64].

Böbrekler kalp debisinin yaklaşık %20-25'ini alan oldukça fazla kanlanan organlardır. Renal perfüzyonda meydana gelen azalmanın yanı sıra böbrek dokusuna ulaşan oksijen miktarının azalması da ABY'ye neden olabilmektedir. Anemiye bağlı olarak renal oksijenasyonun bozulması hastalarda ABY gelişmesini kolaylaştırıcı etkenler arasında kabul edilmektedir. Bir çalışmada aneminin ABY için bağımsız bir risk faktörü olduğu ayrıca hemogloblin konsantrasyonunun 10,5 mg/dL'nin altında olduğu hastaların ABY açısından daha yüksek riske sahip olduğu ifade edilmiştir [65].

Mekanik ventilasyon (MV), YBÜ'de tedavi gören hastalarda ABY'ye neden olan risk faktörleri arasında kabul edilmektedir. MV desteği alan yoğun bakım hastalarının %29'unda ABY geliştiği tespit edilmiştir [66]. MV ilişkili ABY'nin ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünülen çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Priebe ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada pozitif basınçlı ventilatör (PBV) uygulanan hastalarda intratorasik basıncın artmasına bağlı olarak kalbe venöz dönüşün azaldığı, bunun sonucunda kalbin ön-yükünün, kalp debisinin ve renal kan akımının azaldığı ifade edilmiştir [67]. Ayrıca artan intratorasik basınç, sağ atrium art-yükünün artmasına ve buna bağlı olarak kalp debisinin azalmasına neden olmaktadır [68]. PBV uygulanan hastalarda ABY gelişmesine neden olan bir diğer mekanizma PBV'ye bağlı olarak sempatik sinir sisteminin ve RAAS'ın aktivasyonu ile antidiüretik hormon (ADH) ve atriyal natriüretik peptit (ANP) üretiminin artması sonucu renal perfüzyonun azalmasıdır. Renal perfüzyonun azalması, GFH'nin de azalmasına neden olmakta ve hastalarda ABY gelişmesine zemin hazırlamaktadır [67, 68]. Ayrıca MV'ye bağlı olarak hastalarda meydana gelebilen akciğer hasarı sonucu üretimi artan inflamatuvar sitokinlerin de ABY'ye neden olabileceği ifade edilmiştir [68].

Ateroembolik böbrek hastalığı (AEBH), majör arterlerden ayrılan aterom plağın renal arterleri, arteriyolleri veya glomerüler kapilleri tıkaması sonucu meydana gelen klinik tablodur [69]. Aterosklerotik plaklar lipit bakımından zengin çekirdek ve

çekirdek tabakasını saran ince fibröz yapıdan oluşmaktadır. Aterosklerotik plağın parçalanmasına neden olan miyokard infarktüsü (MI), koroner anjiyografi, koroner bypass cerrahisi gibi durumlar ile hemodinamide değişikliğe yol açan antikoagülan ve antiplatelet ilaç kullanımı, parçalanmış plağın yapısındaki lipit bakımından zengin içeriğin kan dolaşımına geçmesine ve böbrekler gibi uzak organların damarlarına ulaşarak damarlarda oklüzyon oluşmasına neden olmaktadır. Böbrek damarlarında meydana gelen oklüzyon, hastalarda ABY ile sonuçlanmaktadır [70]. Aterosklerotik KVH öyküsü, diyabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara kullanımı ve 55 yaşından büyük olma, AEBH'ye zemin hazırlayan risk faktörleri olarak kabul edilmektedir [69, 71].

2.6. Akut Böbrek Yetmezliği Tanı Kriterleri

ABY ilk kez 1802 yılında William Heberden tarafından "*ischuria renalis*" olarak tanımlanmıştır [72]. Bunu takiben 20. yüzyılın başında ise toksik ajanların, gebeliğin, travmanın ya da cerrahinin neden olduğu ABY'yi tanımlamak amacıyla "Akut Bright's Hastalığı" olarak adlandırılmıştır. 1. Dünya Savaşı devam ederken askerlerde gözlenen böbrek fonksiyon bozukluğunu tanımlamak amacıyla kullanılan "savaş nefriti" terimi 2. Dünya Savaşı sürerken yerini "Crush sendromu"na bırakmıştır [73, 74]. ABY terim olarak ilk kez Homer W. Smith tarafından 1951 yılında yayımlanan "*The kidney-structure and function in health and disease*" isimli kitabında kullanılmıştır. Daha sonra 2004 yılında Akut Hastalık Kalite Girişimi (*Acute Disease Quality Initiative, ADQI*) çalışma grubu tarafından RIFLE tanı kriterleri duyurulana kadar ABY'yi açıklamaya yönelik yaklaşık 60 tanım yapılmış ve bu tanımların hiçbirinde ABY'nin biyokimyasal parametrelerine değinilmemiş, sadece semptomlarından bahsedilmiştir. RIFLE kriterinin açıklanmasından 3 yıl sonra AKIN çalışma grubu tarafından RIFLE kriterine kıyasla ABY tanısı için daha kısa bir zaman diliminde daha düşük sK_{Cr} değişimlerini göz önünde bulundurarak tanı ve evreleme yapan AKIN kriteri yayımlanmıştır. Ardından 2012 yılında KDIGO çalışma grubu, RIFLE ve AKIN kriterlerini birleştirerek hazırladığı KDIGO kriterini açıklamıştır [2].

Böbrek fonksiyonlarında meydana gelen akut değişimleri tanımlamak ve evrelemek amacıyla açıklanan hastaların sK_r değerleri ve çıkardıkları idrar miktarındaki değişimleri göz önünde tutularak ABY; RIFLE kriterinde 5, AKIN ve KDIGO kriterlerinde ise 3 farklı evreye ayrılmaktadır (Tablo 2.6.) [1, 75, 76].

Klinikte ABY tanı ve evrelemesi için kullanılan kriterlerin sahip olduğu bazı dezavantajlar bulunmaktadır. RIFLE kriterinin en önemli dezavantajı, bazal sK_r düzeyi 1,5 kat veya daha fazla yükselen hastalarda ABY geliştiğini kabul etmesi ve sK_r düzeyinde meydana gelen küçük değişiklikleri ABY olarak değerlendirmemesidir. Bu durum özellikle bazal sK_r değeri yüksek olan KBY hastalarında sorun oluşturmaktadır. Bununla birlikte bazı ABY gelişen hastalarda sK_r düzeylerindeki artış, tedavilerinin 2. gününden sonra ortaya çıktığı için AKIN kriterlerinin ABY tanısında kullanılması sK_r düzeyi nispeten daha geç yükselen hastalarda sorun oluşturmakta ve bu hastaların teşhisinde yetersiz kalmaktadır. Bu nedenlerle RIFLE ve AKIN kriterlerinin birleştirilmesiyle hazırlanmış olan KDIGO kriterinin ABY tanısında kullanılması daha uygun görülmektedir. Bahsi geçen her 3 kriterin de hastaların yalnızca sK_r düzeyi ve çıkarılan idrar miktarındaki değişimleri göz önünde tutarak ABY tanı ve evrelemesi yapması, sK_r ve idrar çıkış miktarını etkileyebilecek böbrek dışı klinik durumların varlığında (aşırı sıvı yüklenmesi, masif transfüzyon, yüksek protein alımı, dehidratasyon vb.) hatalı sonuçlar elde edilmesine yol açabilmektedir. Ayrıca nefronlarda meydana gelen hasar belirli bir düzeye ulaşmadıkça veya hasarın erken döneminde hastaların sK_r düzeyleri ve idrar çıkışlarında ABY tanısını karşılayacak düzeyde anlamlı bir değişiklik meydana gelmeyebilmektedir. Bu nedenlerden dolayı hastalarda ABY gelişimini önceden tahmin etmede kullanılabileceği ifade edilen bazı yeni belirteçler öne sürülmüştür.

Nötrofil-jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) ABY'nin erken tanısında kullanılabilecek belirteçler arasında en çok araştırılmış olanıdır. NGAL, lipokalin ailesinde yer alan 25 kDa'lık bir proteindir. Bakteriostatik etkisinin yanı sıra epitel hücre hasarında da üretimi artmaktadır [77]. Böbreklerde meydana gelen iskemik veya toksik hasara cevap olarak üretimi artan NGAL, glomerüler filtrata geçerek proksimal tübülden reabsorpsiyona uğramaktadır. ABY'de NGAL'ın geri emilimi

azalmakta ve idrardaki konsantrasyonu artmaktadır. NGAL'ın etkinliği çeşitli hasta gruplarında araştırılmış olup özellikle sepsisli hastalarda ABY'nin erken tanısında kullanılabileceği ifade edilmiştir. NGAL nefronlarda meydana gelen hasarı takiben 3. saatte yükselmeye başlayarak 6-12. saatte idrarda pik konsantrasyona ulaşmaktadır. Hasarın şiddetine bağlı olarak idrar NGAL düzeyi 5 güne kadar yüksek seyredebilmektedir [78]. Yapılan çalışmalarda, NGAL'ın sadece intrinsik renal hasarda yükseldiği, dehidratasyon gibi prerenal azotemiye yol açan durumlardan etkilenmediği bildirilmiştir [79]. Bu nedenle NGAL'ın ABY etiolojisinin tanımlanmasında sK_r ile birlikte kullanılması tavsiye edilmektedir. NGAL ile sK_r düzeyi yüksekliği hastalarda intrinsik böbrek hasarının, NGAL'ın normal olup sK_r düzeyinin yüksek olması ise hastalarda prerenal böbrek hasarının geliştiğini göstermektedir [80].

Böbrek hasar molekülü-1 (KIM-1), ABY tanısında kullanılabileceği öne sürülen tip-1 transmembranal glikoproteindir. Böbrek hasarının geri döndürülmesine ve tübüler rejenerasyona katkı sağladığı, bu nedenle böbrekte hasar oluşması durumunda idrardaki miktarının arttığı bildirilmiştir [81]. Yapılan deneysel çalışmalarda, iskemi/reperfüzyon hasarı ve ilaç kaynaklı ABY modellerinde idrar KIM-1 düzeyinin arttığı gösterilmiştir [81, 82]. Rutin pratikte ABY tanısındaki değeri konusunda kesin sonuçlar elde edilememiş olmakla birlikte KIM-1'in prelinik çalışmalar ile faz 1 ve faz 2 çalışmalarında nefrotoksisitenin erken belirteci olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir [83].

Kalprotektin 24 kDa ağırlığında protein yapıda bir maddedir. İlk olarak nötrofil granülosit stoplazması içerisinde bulunan ve antimikrobiyal etkilere sahip bir protein olarak tanımlanmıştır. İlerleyen çalışmalarda böbrek hasarı varlığında kalprotektinin inflamatuvar monositlerle etkileşerek inflamatuvar süreçleri tetiklediği bildirilmiştir. İdrar kalprotektin düzeyinin intrinsik renal hasarda daha fazla yükseldiği, bu nedenle prerenal ve intrinsik renal hasarın ayırımında kullanılabileceği ifade edilmiştir. Fakat kalprotektinin ABY tanısında erken belirteç olarak kabul edilebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır [84].

Ek olarak, ABY'nin erken tanısında interlökin-18 (IL-18), karaciğer yağ asidi bağlayıcı protein (L-FABP), insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-7 (IGFBP-7) ve doku metaloproteinaz inhibitörü-2 (TIMP-2) gibi çeşitli biyobelirteçlerin de kullanılabilceği öne sürülmüştür. Ancak, bu biyobelirteçler hakkında yeterli çalışma yapılmamış ve yapılan çalışmalardan çelişkili sonuçlar elde edilmiş olmasından dolayı rutin pratikte kullanılması tavsiye edilmemektedir [84].

Tablo 2.6. ABY tanı kriterleri

	AKIN	RIFLE	KDIGO	İdrar kriteri
	SKr kriteri			
Tanım	48 saat içerisinde bazal sKr'de $\geq 0,3$ mg/dL veya $\geq 50\%$ artış	7 gün içerisinde bazal sKr'de $\geq 50\%$ artış	7 gün içerisinde bazal sKr'de $\geq 0,3$ mg/dL veya $\geq 50\%$ artış	İdrar miktarının >6 saat süresince $< 0,5$ mL/kg/sa olması
RIFLE: R veya Evre 1	Bazal sKr'de $\geq 0,3$ mg/dL veya %150-200 artış	Bazal sKr'de 1,5 kat artış ya da GFH'nin $> 25\%$ azalması	Bazal sKr'de $\geq 0,3$ mg/dL veya 1,5-1,9 kat artış	İdrar miktarının 6-12 saat süresince $< 0,5$ mL/kg/sa olması
RIFLE: I veya Evre 2	Bazal sKr'de %200-300 artış	Bazal sKr'de 2 kat artış ya da GFH'nin $> 50\%$ azalması	Bazal sKr'de 2,0-2,9 kat artış	İdrar miktarının 12-24 saat süresince $< 0,5$ mL/kg/sa olması
RIFLE: F veya Evre 3	Bazal sKr'de $> 300\%$ artış veya bazal sKr değerinin en az 0,5 mg/dL'lik bir artışla 4 mg/dL'nin üzerine çıkması ya da renal replasman tedavisi başlanması	Bazal sKr'de 3 kat artış veya bazal sKr değerinin en az 0,5 mg/dL'lik bir artışla 4 mg/dL'nin üzerine çıkması ya da GFH'nin $> 75\%$ azalması	Bazal sKr'de ≥ 3 kat artış veya bazal sKr değerinin en az 0,5 mg/dL'lik bir artışla 4 mg/dL'nin üzerine çıkması ya da renal replasman tedavisi başlanması	İdrar miktarının >24 saat süresince $< 0,3$ mL/kg/sa olması veya >12 saattir anüri olması
RIFLE: L		>4 hafta böbrek fonksiyonlarının kalıcı kaybı		
RIFLE: E		>3 ay son dönem böbrek yetmezliği		

ABY: Akut böbrek yetmezliği, AKIN: Akut Böbrek Hasarı Ağı, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, KDIGO: Böbrek Hastalıklarında Küresel Sonuçların İyileştirilmesi, RIFLE: Risk, Hasar, Yetersizlik, Böbrek Fonksiyonlarında Kayıp ve Son Dönem Böbrek Hastalığı, sKr: Serum kreatinin

2.7. Akut Böbrek Yetmezliği Prognozu ve Komplikasyonları

Klinikte ABY; başlangıç, oligüri veya anüri, poliüri ve iyileşme dönemleri olmak üzere 4 evre olarak seyretmektedir. Hastalarda ABY'nin başlangıç döneminde herhangi bir belirti gözlenmezken, oligüri veya anüri evresinde ABY'ye bağlı olarak gelişen semptomlar gözlenmeye başlamaktadır. Bu evrede hastaların idrar çıkışındaki azalma sonucu intravasküler sıvı hacmi artmaktadır. Artan sıvı hacmine sekonder olarak hastalarda hipertansiyon, kalp yetmezliği ve pulmoner ödem gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Ayrıca hastalarda elektrolit bozuklukları ve üremi de gözlenmektedir. Poliüri evresinde böbrekler fonksiyonlarını yeniden kazanmaya başlamaktadır. Bu evrede glomerüllerden filtre edilen su, sodyum ve potasyumun miktarı normalden daha fazla olduğu için elektrolit bozuklukları ve sıvı açığı olan hastalarda dehidratasyon gözlenebilmektedir. Bununla birlikte üre ve sK_r düzeylerinde anlamlı bir düşme olmamaktadır. İyileşme fazında ise oluşan idrar hacmi, sK_r ve üre düzeyleri normalleşmeye başlamaktadır. Bu süreç ABY şiddetine bağlı olmakla birlikte bazı hastalarda 3 aya kadar uzayabilmektedir. Eğer 3 aydan daha fazla sürerse bu hastalar KBY hastası olarak kabul edilmektedir [85].

ABY'ye bağlı olarak ortaya çıkan komplikasyonlar hastaların mortalite ve morbidite oranlarında artış ile sonuçlanmaktadır. ABY hastalarında en sık gözlenen komplikasyonların başında elektrolit bozuklukları gelmektedir. Hiperkalemi ve hiperfosfatemi en sık gözlenen elektrolit bozuklukları arasında yer almaktadır. Bununla birlikte renal yoldan asidik ürünlerin atılımının azalması hastalarda metabolik asidoz gelişmesine neden olabilmektedir. Ayrıca ABY'nin özellikle oligürik fazında ortaya çıkan artmış sıvı yükü hastalarda pulmoner ve periferik ödeme yol açmaktadır. Bahsi geçen komplikasyonlar sekonder kardiyovasküler etkilere zemin hazırlayarak hastaların morbidite ve mortalite oranlarının artmasıyla sonuçlanmaktadır. Artmış sıvı yükü hastalarda kalp yetmezliği gelişmesine veya var olan kalp yetmezliğinin daha da kötüleşmesine, elektrolit bozuklukları ve metabolik asidoz ise hastalarda kardiyak arreste kadar varabilen çeşitli kardiyak ritm problemlerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır [86]. Bunlara ek olarak gözlenen metabolik değişiklikler ve kanda miktarı artan üremik toksinler; hastalarda bulantı,

kusma, gastrointestinal sistem (GİS) kanaması, pankreatit, letarji, somnolans ve kognitif bozukluklar gibi çeşitli komplikasyonların ortaya çıkmasıyla sonuçlanmaktadır [87].

2.8. Yoğun Bakım Ünitesinde Akut Böbrek Yetmezliği

ABY, YBÜ'de tedavi gören hastaların %50'sinden fazlasında ortaya çıkabilen ve YBÜ mortalitesinin en az yarısından sorumlu olan klinik bir tablodur. Hastalarda ABY'ye bağlı gelişen komplikasyonlar, hastaların YBÜ'de kalış süresinin uzamasına ve tedavi masraflarının artmasına neden olmaktadır. Ayrıca belirgin elektrolit bozuklukları, aşırı sıvı yüklenmesi gibi ABY'nin ağır seyrettiği hastalarda renal replasman tedavisi (RRT) uygulanması gerekmektedir [5]. Bunlara ek olarak ABY gelişen hastalarda ilaç tedavisi düzenlenirken, ABY'ye bağlı olarak ortaya çıkan farmakokinetik değişiklikler göz önünde bulundurularak uygun ilaç seçimi ve doz ayarı yapılması gerekmektedir.

Sepsis, septik şok, dolaşım şoku, majör operasyonlar ve nefrotoksik ilaç kullanımı gibi durumlar YBÜ'de tedavi gören hastalarda ABY gelişmesine neden olan etkenlerin başında gelmektedir [88]. Bu etkenler, nefron hemodinamisini değiştirmek veya doğrudan nefron bölgelerinin fonksiyonlarını bozmak suretiyle hastalarda ABY gelişmesine neden olmaktadır. Bununla birlikte hastaların sahip olduğu komorbiditeler ve mevcut klinik durumlar, hastalarda ABY gelişme riskini daha da artırmaktadır. Yaşlı, diüretik tedavisi uygulanan, KBY'si olan ve vazopressör/inotropik ajan uygulanan hastalar ABY açısından yüksek riske sahip hasta gruplarını oluşturmaktadır. Bu nedenle bahsi geçen hasta gruplarının YBÜ'de tedavileri süresince ABY açısından yakından takip edilmesi gerekmektedir.

2.9. İlaç Kaynaklı Akut Böbrek Yetmezliği

Klinikte gözlenen ABY'nin nedenleri arasında nefrotoksik ilaç kullanımı önemli bir yer tutmaktadır. Hastanede yatan hastaların yaklaşık %37'sinde ilaç kaynaklı ABY geliştiği ve bu oranın YB hastalarında ise %26'ya kadar ulaştığı ifade edilmiştir [89]. 60 yaş üstü, böbrek hastalığı öyküsü olan, dehidrate ve sepsis tanılı hastalar ile diyabet

ve hipertansiyon öyküsü olan hastalar ilaçların nefrotoksik etkilerine karşı hassasiyet gösteren yüksek riskli hasta gruplarını oluşturmaktadır [90]. İlaçlar çeşitli mekanizmalar aracılığıyla hastalarda ABY'ye neden olmaktadır. Bu mekanizmalar; intraglomerüler hemodinaminin değişmesi, tübüler hücre hasarı, tübüler inflamasyon, kristal nefropatisi, rabdomiyoliz ve trombotik mikroanjiopatilerdir (Tablo 2.7).

İlaç kaynaklı ABY'ye en sık neden olan patofizyolojik mekanizmalar arasında akut tübüler hasar gösterilmektedir [91]. Renal tübüler hücreler, glomerüler filtratı konsantre ve reabsorbe etme fonksiyonlarından dolayı ilaçların toksik etkilerine daha fazla maruz kalmaktadır. İlaçlar, tübüler hücrelerde oksidatif ve mitokondriyal hasar oluşturmak ve tübüler transportta görevli taşıyıcı proteinlerin işlevini bozmak suretiyle hastalarda ABY'ye neden olabilmektedir [92]. Bazı antibiyotikler, antineoplastik ajanlar, kalsinörin inhibitörleri ve kontrast maddeler akut tübüler hasara neden olan ilaçlar arasında yer almaktadır.

Intraglomerüler basınç afferent ve efferent arteriollerin tonusunun otoregülasyonu ile dengede tutulmaktadır. Afferent arteriollerin tonusu prostaglandinler, efferent arteriollerin tonusu ise anjiyotensin-2'nin etkisi altındadır. Bahsi geçen maddelerin üretimini etkileyen ilaçların kullanılması durumunda intraglomerüler basınç değişmekte ve GFH azalabilmektedir. ADEİ, NSAİİ ve kalsinörin inhibitörleri gibi ilaçlar intraglomerüler hemodinamiyi değiştirerek hastalarda ABY'ye neden olabilmektedir [93].

İlaç kaynaklı ABY'nin ortaya çıkmasında rol oynayan bir diğer patofizyolojik mekanizma inflamasyondur. Bazı ilaçlar glomerüllerde, tübüllerde ve tübülleri saran interstisyel alanda immün sistem aracılı inflamatuvar süreçleri tetikleyerek hastalarda ABY'ye neden olabilmektedir. Genel olarak nefritler ilaç tedavisinin başlamasından birkaç gün sonra uygulanan dozdan bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır. Uygulanan ilaç böbreklerde antijenlere bağlanarak ilaç-antijen kompleksi oluşmakta ve bu oluşan kompleks bahsi geçen yapılarda birikerek immün sistem yanıtını başlatmaktadır. Oldukça fazla sayıda ilacın hastalarda nefrite neden olduğu raporlanmıştır. Glomerülonefrit ve AİN en sık gözlenen inflamatuvar böbrek

hastalıkları arasında yer almaktadır. Kronik interstisyel nefrit ise diğer nefrit türlerinin aksine ilaçların yüksek dozda ve uzun süre kullanımı sonucu ortaya çıkabilmektedir [89].

Kristal nefropatisi, bazı ilaçların idrarda çözünmeyen kristaller halinde çökerek nefronun bölümlerinde birikmesi ve idrar akışının kesilmesi ile karakterize bir durumdur. Oluşan kristaller en çok distal tübüllerde birikme eğilimi göstermektedir. İlaç kristallerinin oluşma hızı ve miktarı, ilacın idrardaki konsantrasyonu ve idrar pH'sı ile doğrudan ilişkilidir. Bununla birlikte dehidrate ve altta yatan böbrek hastalığı olan hastalar kristal nefropatisi açısından risk altındadır. Kristal nefropatisine en sık neden olan ilaç grupları arasında antibiyotikler ve antiviral ilaçlar yer almaktadır [94].

Hastalarda ilaç kaynaklı ABY'ye neden olan bir diğer mekanizma trombotik mikroanjiyopatidir. Nadiren gözlenen bu tabloya zemin hazırlayan ilaçlar, dolaşımda bulunan mikrotrombüslerin nefron içi yapıları sarmalayan kapiller damarlara ulaşarak damarlarda oklüzyon ve dolayısıyla infarkt oluşmasına neden olmaktadır. Bu durum etkilenen nefron bölgesinin işlevsiz kalması ve böbrek fonksiyonlarının ani kaybı ile sonuçlanmaktadır [95]. Trombotik mikroanjiopatiler en çok antiagregan ilaç kullanan hastalarda ortaya çıkmaktadır.

Rabdomiyoliz, aşırı kas yıkımı sonucu kas hücreleri içerisinde yer alan myoglobinin kan dolaşımına geçmesiyle ortaya çıkan tablodur. Kanda biriken myoglobin, tübüler hücreler üzerinde doğrudan toksik etki göstererek ve tübüler obstrüksiyon oluşturarak hastalarda ABY'ye neden olmaktadır. Rabdomiyoliz kaynaklı ABY'ye en sık neden olan ilaç grupları arasında statin grubu ilaçlar önemli bir yere sahiptir [96].

Tablo 2.7. Bazı nefrotoksik ilaçlar ve etki mekanizmaları [89, 90, 97]

Nefrotoksik ilaç	Etki mekanizması
Antimikrobiyaller	
Asiklovir, florokinolonlar, sülfonamidler	Akut interstisyel nefrit, kristal nefropatisi
Aminoglikozidler, amfoterisin B, polimiksinler	Tübüler hücre hasarı
Penisilinler, sefalosporinler	Akut interstisyel nefrit, glomerülonefrit
Rifampin, vankomisin	Akut interstisyel nefrit
Kardiyovasküler ilaçlar	
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin-II reseptör blokörleri	İntraglomerüler hemodinaminin değişmesi
Klopidogrel	Trombotik mikroanjiyopati
Statinler	Rabdomyoliz
Kıvrım diüretikleri	Akut interstisyel nefrit
Analjezikler	
Parasetamol	Kronik interstisyel nefrit
Non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar	Akut interstisyel nefrit, intraglomerüler hemodinaminin değişmesi, kronik interstisyel nefrit, glomerülonefrit
Antidepresanlar	
Amitriptilin, doksepin, fluoksetin	Rabdomyoliz
Lityum	Kronik interstisyel nefrit, glomerülonefrit, rabdomyoliz
Diğer ilaçlar	
Allopurinol, fenitoin, karbamazepin, proton pompası inhibitörleri (Lansoprazol, pantoprazol ve omeprazol)	Akut interstisyel nefrit
Difenhidramin, haloperidol	Rabdomyoliz
Foskarnet	Tübüler hücre hasarı, kristal nefropatisi
Kontrast maddeler, sisplatin, zoledronat	Tübüler hücre hasarı
Metotreksat	Kristal nefropatisi
Siklosporin	İntraglomerüler hemodinaminin değişmesi, kronik interstisyel nefrit, trombotik mikroanjiyopati
Takrolimus	İntraglomerüler hemodinaminin değişmesi

2.10. Akut Böbrek Yetmezliği Tedavisi

2.10.1. Genel Tedavi Prensipleri

ABY tedavisinin temelini destekleyici tedavi oluşturmaktadır. Böbrek fonksiyonlarındaki azalmanın ilerlemesinin önüne geçilmesi ve böbrek fonksiyonlarının yeniden kazanılması için hastalara uygun destekleyici tedaviler uygulanmaktadır. Hastaların sıvı dengesinin sağlanması, ortalama arter basıncının idamesi, elektrolit bozukluğunun tedavisi, nefrotoksik etkili ilaçların mümkünse kesilmesi, eğer kullanılması gerekiyorsa uygun doz ayarının yapılması ve gerekli durumlarda hastalara RRT uygulanması destekleyici tedavi yöntemleri arasında yer almaktadır. Bununla birlikte hastalarda ABY gelişmesine neden olan etkene yönelik uygun tedavi girişimleri de uygulanmalıdır. ABY tedavisinde kullanılan spesifik farmakolojik bir ajan bulunmamaktadır [98].

İlaç doz ayarı, ABY gelişmiş olan hastalarda ayrı bir öneme sahiptir. ABY'nin erken döneminde sK_r düzeyindeki yükselme gerçek böbrek fonksiyonlarını yansıtacak düzeylere erişememektedir. Bu dönemde hastaların sK_r düzeyi esas alınarak hesaplanan tGFH'si gerçek GFH'den daha yüksek olabilmektedir. Aksine, iyileşme döneminde ise hastaların GFH artmasına rağmen kanda hala düzeyi yüksek olan K_r, GFH'nin olduğundan daha düşük hesaplanmasına yol açmaktadır. Ayrıca ABY'ye bağlı olarak ortaya çıkan farmakokinetik değişiklikler de ilaç etkisinin değişmesine yol açmaktadır. Bu nedenlerden dolayı ABY hastalarında ilaç dozlarının kan düzeyi takibi ile ayarlanması gerekmektedir. Fakat ilaç kan düzeyi takibi her zaman mümkün olmadığından, ilaç dozlarının hastaların günlük tGFH takibi yapılarak ayarlanması tavsiye edilmektedir [99].

2.10.2. Akut Böbrek Yetmezliğine Bağlı Olarak Gelişen Komplikasyonların Tedavisi

ABY gelişmiş olan hastalarda en sık gözlenen komplikasyonların başında sıvı yüklenmesi gelmektedir. Böbreklerin filtrasyon kapasitesinin azalması sonucu ortaya çıkan aşırı sıvı yükü, ABY hastalarında mortaliteyi artıran faktörler arasında

gösterilmektedir. Ayrıca ABY prognozunu kötüleştirebileceği için sıvı yüklenmesi varsa, hızlıca tedavi edilmelidir. Nonoligürik ve hemodinamik olarak stabil hastalarda diüretik ilaçlar sıvı yükünün tedavisinde etkili ajanlardır. Furosemid, sıvı yükünün tedavisinde en çok kullanılan diüretik ilaçtır. Hastanın klinik durumuna göre oral veya intravenöz (IV) puşe ya da infüzyon yöntemiyle uygulanabilmektedir. Hastaların diüretik tedavileri boyunca idrar çıkışı yakından takip edilmelidir. Diüretik uygulanmasına rağmen idrar çıkışı azalan veya idrar çıkarmayan hastalarda RRT düşünülmelidir. Bununla birlikte oligürik, anürik ve hipervolemiye bağlı pulmoner ödem ve solunum sıkıntısı gelişmiş olan hastaların tedavisinde RRT öncelikli olarak tercih edilmelidir [100].

Sıvı açığı olan ABY hastalarında renal perfüzyonun ve ortalama arter basıncının idamesini sağlamak amacıyla uygun sıvı replasmanı yapılmalıdır. Sıvı replasmanının kristalloid mayilerle yapılması tavsiye edilmektedir. Mortalite üzerinde anlamlı sonuçlar elde edilememiş olmasına rağmen sıvı replasmanı için kristalloid sıvılardan izotonik sodyum klorür çözeltisi kullanılan hastalarda metabolik asidoz riskinin dengeli solüsyonların kullanıldığı hastalara göre daha yüksek olduğu ifade edilmiştir [101]. Tamponlanmış sıvılarla izotonik sodyum klorür çözeltisinin etkilerinin karşılaştırıldığı SPLIT çalışmasında ise ABY hastalarında kullanılan kristalloid sıvı ile metabolik asidoz riski arasında anlamlı bir fark olmadığı ifade edilmiştir [102]. Kristalloid sıvılarla kolloid sıvıların karşılaştırıldığı çalışmalarda mortalite oranının kolloid sıvı uygulanan hastalarda daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Eğer hastalara uygulanan sıvının ozmotik basıncı artırılmak isteniyorsa mayi içerisine albümin çözeltisinin eklenmesi önerilmektedir. Yeterli sıvı replasmanına rağmen ortalama arter basıncı 65 mmHg'nin altında olan hastalara vazopressör tedavinin başlanması gerekmektedir [103].

Elektrolit bozukluğu, ABY hastalarında karşılaşılan diğer bir komplikasyondur. Hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, hipermagnezemi ve hiperürisemi ABY gelişmiş olan hastalarda en çok karşılaşılan elektrolit bozukluklarıdır. Bahsi geçen elektrolit bozuklukları içerisinde ABY hastalarında en sık hiperkalemi gözlenmektedir. Hiperkalemi ABY şiddeti ve süresine bağlı olarak

hastalarda yaşamı tehdit edecek düzeyde risk oluşturan bir komplikasyondur. Hiperkaleminin tedavisi şiddeti, etiyojisi ve klinik belirtilerine göre farklılık göstermektedir. Hiperkalemi gelişen ABY hastalarında öncelikli olarak hiperkalemiye neden olabilecek ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. Eğer böyle bir ilaç kullanımı varsa tedavi sonlandırılmalı veya alternatif bir ilaçla tedaviye devam edilmelidir. Hipervolemik ve nonoligürik hastalarda kıvrım veya tiyazid diüretikleri serum potasyum düzeyinin düşmesine yardımcı olmaktadır. Kardiyak belirti gösteren şiddetli hiperkalemi olan hastalarda kalsiyum içeren insülinli dekstroz çözeltileri hiperkaleminin ve buna bağlı komplikasyonların tedavisinde etkili olmaktadır. İnfüzyon tedavisine yanıt alınamayan hastalarda ve oligürik ya da anürik hastalarda RRT düşünülmelidir [104]. Son olarak tüm hastaların günlük potasyum alımının kısıtlanması gerekmektedir.

Hiperfosfatemide böbreklerden azalmış fosfat atılımına bağlı olarak hastalarda gözlenen bir diğer ABY komplikasyonudur. Genellikle hastalarda hipokalsemi ile birlikte gözlenmektedir. Tedavide fosfat alımının kısıtlanmasına ilaveten serum fosfat konsantrasyonu 5,5 mg/dL'den büyük ve tümör lizis sendromu, rabdomiyoliz gibi intraselüler fosfat salınımının olduğu ABY hastalarında fosfat bağlayıcı reçineler kullanılması gerekmektedir. Fosfat bağlayıcı reçine tercihi hastada hipokalsemi varlığına göre değişebilmektedir. Hastada hipokalsemi varsa kalsiyum asetat veya kalsiyum karbonat gibi fosfat bağlayıcı reçinelerin, eğer hastanın kalsiyum düzeyi normal aralıktaysa sevelamer, lantanyum karbonat gibi reçinelerin kullanılması önerilmektedir. Rutin pratikte genel olarak kalsiyum içermeyen reçineler tercih edilmektedir [105].

Hipokalsemi ABY hastalarında hiperfosfatemide sekonder olarak gelişen bir tablodur. Genellikle fosfat bağlayıcı reçinelerin uygulanmasından sonra düzeltilmektedir. Hipokalsemi belirtileri gösteren hastalara IV yoldan kalsiyum replasmanının yapılması gerekmektedir. Kalsiyum plazmada albümine bağlanarak taşındığı için plazma albümin konsantrasyonu ölçülen kalsiyum düzeylerini doğrudan etkilemektedir. Bu nedenle hypoalbuminemi olan hastalarda serum kalsiyum konsantrasyonunun takibi için düzeltilmiş kalsiyum düzeyi hesaplanmalı veya

hastaların iyonize kalsiyum düzeyleri ölçülmelidir. Ayrıca ABY hastalarında kanda biriken üremik toksinler ve asidemi tablosu kalsiyumun albümine olan afinitesini azaltarak iyonize kalsiyum düzeylerinin artmasına neden olmaktadır. Bu klinik durumların varlığında ise total kalsiyum düzeylerine bakmak önerilen yaklaşımdır [106].

Hipermagnezemi ABY'li hastalarda magnezyum itrahının azalmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Hafif ve orta şiddette hipermagnezemi olan hastaların tedavisinde tercih edilebilecek en uygun yöntem diüretik ilaç (özellikle furosemid) kullanılmasıdır. Hipermagnezemiye bağlı kardiyak belirtileri olan hastalara IV yoldan kalsiyum glukonat veya kalsiyum klorür uygulanması gerekmektedir. Ağır ve semptomatik hipermagnezemi olan ve diüretik tedavisine yanıt vermeyen hastaların ise RRT açısından değerlendirilmesi gerekmektedir [107]. Hipomagnezemi ise ABY hastalarında nadiren gözlenen, genellikle kronik diyaresi olan ve uzun süre proton pompası inhibitörü veya diüretik ilaç kullanımı öyküsü olan hastalarda karşılaşılan bir tablodur. Semptomatik hipomagnezemi olan hastalara hipomagnezeminin şiddetine göre oral veya IV yoldan magnezyum replasmanı yapılması gerekmektedir [108]. Replasman yapılırken hastalar hipermagnezemi açısından yakından takip edilmelidir.

Hiperürisemi, ABY hastalarında nadir gözlenen bir komplikasyondur. Ürik asit atılımının azalmasına bağlı olarak ABY hastalarında genellikle hafif ürik asit yüksekliği gözlenebilmektedir. Bununla birlikte bazı durumlarda hiperürisemi nedeniyle hastalarda ABY gelişebilmektedir. Tümör lizis sendromunda kanser hücrelerinin hızlı ve ani parçalanmasına bağlı olarak açığa çıkan ürik asit kristalleri, renal tübüllerde çökerek hastalarda ABY'ye neden olabilmektedir. Hiperürisemi tedavisinde urat düşürücü tedavinin etkinliği tam olarak kanıtlanmamış olmasına rağmen allopurinol, feboksostat ve rasburikaz gibi ilaçlar kullanılabilir. Ağır vakalarda ise RRT düşünülmelidir [109].

Üremik toksinler ABY hastalarında itrahın azalmasına bağlı olarak kanda birikme eğilimi göstermektedir. Biriken üremik toksinler belirli bir konsantrasyona ulaştıktan sonra hastalarda çeşitli komplikasyonlara yol açabilmektedir. Üremik

toksinlerin kandan uzaklaştırılması için en etkili yöntem RRT'dir. Bulantı, kusma, iştahsızlık, ağızda metalik tat gibi hafif gastrointestinal belirtilere ilave olarak bilinç bozukluğu, asteriks, perikardiyal rub ve ödem semptomları olan hastalarda RRT düşünülmelidir. Ayrıca hastaların protein alımının da kısıtlanması gerekmektedir. Bunlara ek olarak, üremik toksinler hastalarda platelet fonksiyonlarını bozarak kanamaya eğilimi artırmaktadır. Bu durum özellikle son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalara antiplatelet ve antikoagülan tedavi uygulanırken göz önünde tutulmalı ve hastalar kanama açısından takip edilmelidir [110].

Asit-baz bozuklukları ABY gelişen hastalarda gelişen bir diğer komplikasyondur. ABY hastalarında metabolik asidoza daha sık rastlanırken nadiren de olsa metabolik alkaloz vakaları da gözlenebilmektedir. Şiddetli asidozu ($\text{pH} < 7,1$) ve sıvı yüklenmesi olan hastalarda RRT uygulanması tavsiye edilmektedir. Nispeten hafif asidozu olan ve sıvı yüklenmesi olmayan nonoligurik hastalara $\text{pH} > 7,2$ hedefiyle bikarbonat tedavisinin başlanabileceği ifade edilmektedir. Oligurik veya anürik hastalarda hipervolemiye neden olabileceği için bikarbonat tedavisi çok dikkatli uygulanmalıdır. Bununla birlikte bikarbonat tedavisi kalsiyumun albümine olan afinitesini artırdığı için hipokalsemik hastalara bikarbonat tedavisi uygulanırken hastaların hipokalsemi belirtileri açısından yakından takip edilmesi gerekmektedir [111].

2.10.3. Renal Replasman Tedavisi

RRT, SDBY olan hastalarda başvuru ve hastalarda böbrek yetmezliğine bağlı olarak ortaya çıkan komplikasyonların tedavisinde (ödem, hiperkalemi, hipertansiyon, üremi gibi) etkili olan tekniklerdir. Dünya genelinde SDBY hasta sayısı tam olarak bilinmemekle birlikte bu sayının yaklaşık 10 milyon olduğu tahmin edilmektedir. Bahsi geçen hastaların yaklaşık %90'ı ise RRT'ye ihtiyaç duymaktadır [112]. YBÜ'de tedavi gören hastalarda RRT uygulanma oranının KBY hastalarında %1,3 [113], ABY hastalarında ise %4 olduğu ifade edilmiştir [57]. Gelişen RRT tekniklerine rağmen YBÜ'de tedavi gören ve RRT uygulanan ABY hastalarının mortalite oranlarında ve tedavi sonuçlarında anlamlı iyileşmeler kaydedilememektedir [114].

2012 yılında KDIGO tarafından yayımlanan ABH kılavuzunda, yaşamı tehdit eden sıvı, elektrolit ve asit-baz dengesi değişiklikleri olan hastalara acil RRT başlanması tavsiye edilmektedir. Ayrıca daha geniş klinik bağlamda değerlendirildiğinde, RRT ile düzelme potansiyeli bulunan klinik bulguların varlığı ile sK_r ve BUN eşik değerlerinin yanı sıra diğer laboratuvar bulgularının da seyri göz önünde tutularak RRT kararının verilmesi önerilmektedir [115]. Klinik pratikte genel olarak şiddetli hipervolemi, şiddetli hiperkalemi (>6,5 mEq/L), semptomatik üremi (ensefalopati, mental bozukluklar vb.), ağır metabolik asidoz (kan pH<7,1) ve alkol ya da ilaç intoksikasyonları endikasyonlarına sahip olan hastalarda acil RRT başlanması gerektiği kabul edilmektedir. Bununla birlikte serum potasyum düzeyi >5,5 mEq/L olup crush sendromu, tümör lizis sendromu gibi serum potasyumunun hızlı yükselebileceği hastalar, kan pH'sı <7,2 olan ve asidoz riski yüksek olan hastalar ile diüretik tedavisine rağmen hipervolemik seyreden hastalara elektif RRT başlanması önerilmektedir [116].

ABY gelişmiş olan hastalarda aralıklı hemodiyaliz (AHD) veya sürekli renal replasman tedavisi (SRRT) tekniklerinin kullanılması tavsiye edilmektedir. Periton diyalizinin kullanımının ise diğer diyaliz tekniklerine ulaşamadığı durumlar ve pediatrik hastalarla sınırlı tutulması önerilmektedir. RRT modalitesi seçiminde hastanın hemodinamik durumu, mevcut hastalıkları, koagülasyon durumu ve hastanenin mevcut diyaliz ünitesi kapasitesi etkili olmaktadır. Bahsi geçen faktörler arasında RRT modalitesi seçimini etkileyen en önemli faktör hastanın hemodinamik durumudur. Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda AHD yerine SRRT tekniklerinin kullanılması önerilmektedir. SRRT tekniği sıvı ve elektrolit regülasyonunda daha az dalgalanmalara neden olmaktadır. Ayrıca AHD'ye göre serebral ödem riski SRRT tekniğinde daha azdır. SRRT tekniğinin en önemli dezavantajları ise toksinlerin AHD'ye göre daha yavaş uzaklaştırılması, daha uzun süre antikoagülasyon gerekliliği, hastaların mobilizasyonunun kısıtlanması, hipotermi ve tedavi maliyetlerinin yüksekliğidir. AHD ise sıvı, elektrolit ve toksinlerin hızlı uzaklaştırılması gerektiği ve belirli periyodlarla uygulandığı için tanı ve tedavi amaçlı girişimlerin uygulanacağı hastalarda avantaj sağlamaktadır. Hibrit tedavilerin ise AHD

ve SRRT endikasyonlarını karşılayan hastalarda güvenle kullanılabilceği ifade edilmiştir [115].

2.11. Akut Böbrek Yetmezliğinin Önlenmesinde Klinik Eczacının Rolü

İlaç kaynaklı sorunlar, ilaçların hatalı uygulanması, ilaç-ilaç etkileşimleri, yüksek veya düşük dozda uygulanması gibi nedenlerden dolayı ortaya çıkmaktadır. 1960'lı yıllarda ABD'de ilaç kaynaklı sorunların arttığına dair yayımlanan makalelerde hasta bakımında bir eczacıya ihtiyaç duyulduğu bildirilmiş ve bu yayınlar aynı yıllarda ABD'de klinik eczacılık uygulamalarının başlatılmasına neden olmuştur. İlerleyen yıllarda farklı tanımlamalar yapılmış olmakla birlikte en çok kabul gören klinik eczacılık tanımı Amerikan Klinik Eczacılık Derneği tarafından yapılmıştır. Bu tanıma göre klinik eczacılık; eczacının ilaçla ilgili sorunları çözmek, hastanın yaşam kalitesini artırmak, tedavi sonuçlarını iyileştirmek ve hastalıkları önlemek amacıyla sağlık personellerinin yanı sıra hastalara sunduğu hizmetler ve bu hizmetlerin geliştirilmesi, uygulanması ve yerleştirilmesini kapsayan bir sağlık bilimi olarak tanımlanmaktadır [117].

İlaç kaynaklı sorunların ortaya çıkmasına neden olan etkenler arasında azalmış böbrek fonksiyonu ayrı bir öneme sahiptir. ABY gelişen hastalarda böbrek fonksiyonlarındaki azalmaya ve ilaçların farmakokinetik özelliklerinin değişmesine neden olan durumlara (sıvı yüklenmesi, plazma protein konsantrasyonunun azalması, CYP450 enzim inhibisyonu gibi) bağlı olarak ilaç kaynaklı sorunların gözlenme ihtimali de artmaktadır. Bu nedenle, ABY açısından riskli hastaların önceden belirlenmesi ve ABY gelişen hastaların takibinde sağlık ekibi içerisinde bir klinik eczacının yer almasının terapötik sonuçların iyileştirilmesine katkı sağlaması beklenmektedir. Klinik eczacının yer aldığı ABY'nin önlenmesi ve terapötik sonuçların iyileştirilmesine yönelik yapılmış olan çalışmalardan elde edilen sonuçlar, klinik eczacının ABY tedavisindeki faydalarını kanıtlar niteliktedir [11, 16, 118-122].

ABY gelişen hastalarda meydana gelen farmakokinetik değişimler, ilaç itrahinin azalması, böbrek fonksiyonlarının azalması ve bu azalmanın sabit bir seyir göstermemesi ve bazı hastaların RRT'ye ihtiyaç duyması, ABY hastalarında

bireyselleştirilmiş tedavi planının oluşturulmasını ve uygulanmasını gerektirmektedir. Bu sürece klinik eczacı tarafından yapılabilecek katkılar aşağıda yer almaktadır.

- ABY risk faktörlerine sahip olan hastaların belirlenmesi,
- Hastaların bazal böbrek fonksiyonlarının belirlenmesi ve tedavileri süresince böbrek fonksiyonlarının takip edilmesi,
- Hastaların sıvı açığının hesaplanması ve uygun sıvı destek tedavisinin belirlenmesi,
- Hastanın tedavisi için uygun ilacın seçimi ve ilaç dozunun belirlenmesi,
- Gerekli durumlarda terapötik ilaç izleminin yapılması,
- ABY gelişmiş olan hastalarda ilaç tedavisinin yeniden düzenlenmesi ve uygun doz ayarının yapılması,
- ABY gelişmiş olan hastalarda ABY'ye bağlı olarak ortaya çıkan komplikasyonların tedavisi,
- İlaç-ilaç ve ilaç-besin/beslenme solüsyonu etkileşimlerinin tespiti ve yönetimi,
- İlaç advers reaksiyonlarının tespiti ve yönetimi,
- RRT uygulanan hastalarda ilaç tedavisinin yeniden düzenlenmesi ve uygun doz ayarının yapılması.

Klinik eczacı tarafından ABY'nin önlenmesi ve tedavisine yönelik yapılan katkıların, ABY insidansı, mortalite ve morbidite, YBÜ'de yatış süresi, hekimlerin iş yükü ve tedavi masrafları üzerinde olumlu etkiler göstermesi beklenmektedir.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

Bu tez çalışması, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitelerinde 1 Mayıs 2021 ile 31 Temmuz 2022 tarihleri arasında prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın akış şeması Şekil 3.1’de verilmiştir.

Çalışma, müdahale ve kontrol grupları olmak üzere iki hasta grubu ile yürütülmüştür. Araştırmaya YBÜ’ne yeni yatışı yapılmış, hasta veya vasisinden yazılı onam alınmış, 18 yaşından büyük, sepsis veya septik şok tanısı olmayan ve vazopressör desteği almayan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve 1 no’lu YBÜ’ye (yatak sayısı = 6) yatışı yapılmış olan hastalar çalışmanın müdahale grubunu (MG), 2 no’lu YBÜ’ye (yatak sayısı = 6) yatışı yapılmış olan hastalar ise çalışmanın kontrol grubunu (KG) oluşturmuştur. Çalışma gruplarına hasta yatışları rastgele yapılmıştır. Hastalar, tüm yatışları boyunca vizitlere katılan klinik eczacı tarafından takip edilerek hastaların demografik verileri, sK_r değerleri ile diğer laboratuvar bulguları, ilaç ve klinik takiplerine ait veriler ‘Hasta Takip Formu’na (Ek-1) kaydedilmiştir. Klinik eczacı tarafından KG hastalarının tedavilerine herhangi bir öneri yapılmamış olup yalnızca hasta verileri ‘Hasta Takip Formu’na kaydedilmiştir. MG’de yer alan hastaların tedavilerine yönelik klinik eczacı tarafından ilaç seçimi, ilaç dozları, ilaç uygulama yolları, ilaç-endikasyon uyumu, ilaç yan etki yönetimi, ilaç-ilaç etkileşimleri, ilaç-besin/beslenme solüsyonu etkileşimleri, ilaçların enteral beslenme tüpünden uygulanma teknikleri ile ilaç geçimsizliği konularında YBÜ ekibine danışmanlık hizmeti verilmiştir. Ayrıca hastalarda ilaç kaynaklı ABY gelişmesini önlemek ve ABY gelişen hastalarda prognozu iyileştirmek amacıyla klinik eczacı tarafından YBÜ ekibine uygun sözlü bilgilendirme ve öneriler yapılmıştır. Klinik eczacı tarafından güncel tedavi rehberleri, basılı ve elektronik ilaç bilgi kaynakları [*The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* [123], *UpToDate*[®] [124], *Kidney Disease Program* [125], *Medscape* [126] ve *drugs.com* [127]], ilaçlara ait kısa ürün bilgileri ve literatürdeki verilerden faydalanarak YBÜ ekibine optimum tedavi uygulanması için önerilerde bulunulmuştur. Sorumlu hekim, klinik eczacının önerilerini hastaların klinik durumlarını göz önünde bulundurarak değerlendirmiş ve tedavide değişiklik yapıp

yapılmaması konusunda nihai karar sorumlu hekim tarafından verilmiştir. Hastaların tedavilerine hekimin planları ve bilgisi dışında müdahalede bulunulmamıştır. Araştırmanın gerçekleştirilmesi için Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin (26.04.2021 tarih ve 06/32 No'lu karar) alınmıştır (Ek-3).

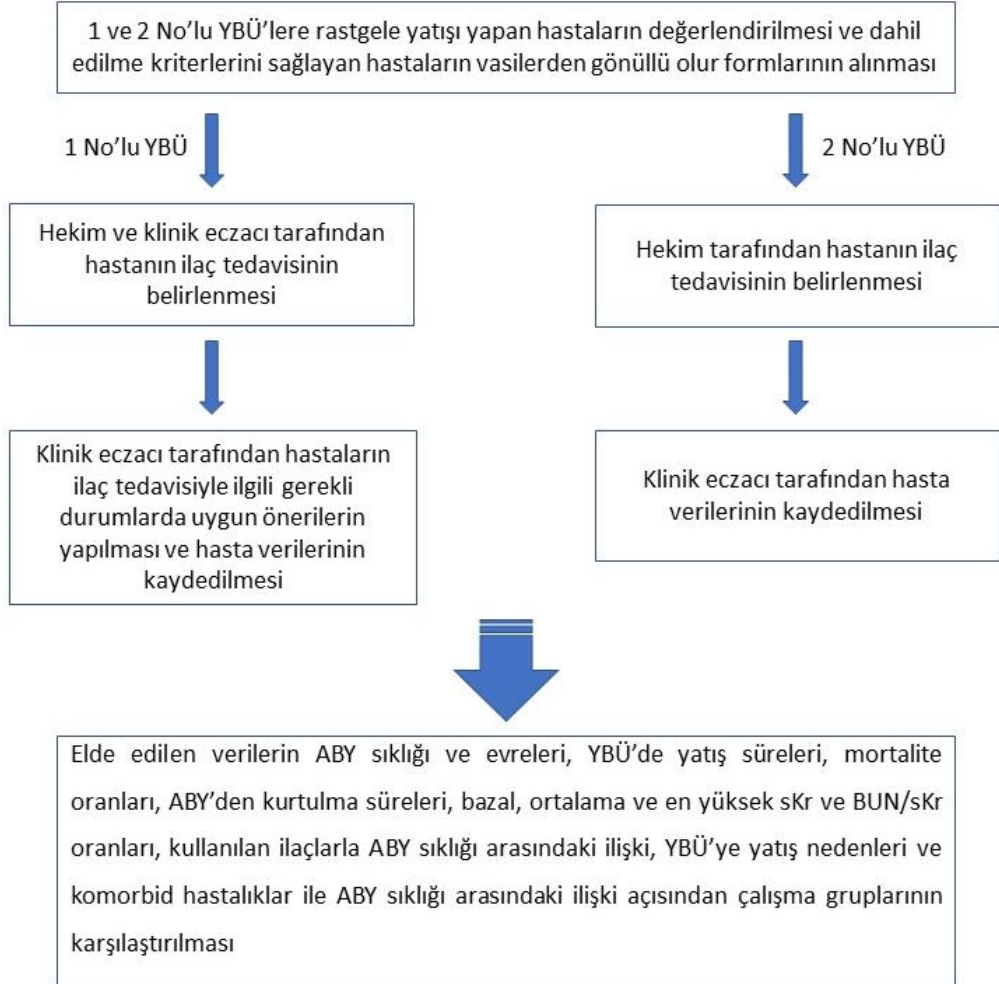
Çalışmaya dahil edilen hastaların, tedavilerinin ilk 8 günündeki sKr değerleri hastaların ABY tanı ve evrelemesini yapmak üzere kullanılmış ve YBÜ'ye yatışlarının ilk günlerindeki sKr değerleri bazal Kr değeri olarak kabul edilmiştir. Hastaların ABY tanı ve evrelemesi, klinik eczacı tarafından AKIN, KDIGO ve RIFLE kriterleri kullanılarak yapılmıştır. Çalışma kapsamında toplanıp, "Hasta Takip Formu'na kaydedilen veriler değerlendirilerek, çalışma ve kontrol gruplarının;

- ABY sıklığı ve evreleri,
- YBÜ'de yatış süreleri,
- ABY'den kurtulma süreleri,
- Mortalite oranları,
- Bazal, ortalama ve en yüksek sKr ve BUN/sKr oranları,
- Kullandığı ilaçlarla ABY sıklığı arasındaki ilişki,
- YBÜ'ye yatış nedenleri ve komorbid hastalıkları ile ABY sıklığı arasındaki ilişki karşılaştırılmıştır.

Literatürde YBÜ'nde ABY insidansının %50 civarında olduğu bildirilmiştir. Bu bilgiden hareketle çalışmamızda ABY insidansının %10 daha düşürülmesi sonucu %40'a çekilmesi hedeflenerek örneklem büyüklüğü hesaplanmıştır. Yapılan örneklem büyüklüğü hesaplamasına göre çalışmanın %95 güç ve %5 tip 1 hata ile anlamlı olduğunu söyleyebilmek için her iki çalışma grubunda da minimum 62 hasta olması gerekmektedir. Örneklem büyüklüğü hesabı G-power v3.1.9.7 programı kullanılarak yapılmıştır.

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizlerinde; tanımlayıcı istatistikler için ortalama±standart sapma (SS) değerleri hesaplanmıştır. MG ve KG'de yer alan hastaların sürekli parametrik olmayan değişkenleri Mann Whitney U testi, kategorik değişkenleri ise Ki-Kare testi ile analiz edilmiştir. Hastaların YBÜ'ye yatış

nedenleri, komorbid hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar ile ABY arasındaki ilişki ikili lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Analizler IBM SPSS v22 yazılımı ile yapılmış olup istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.



Şekil 3.1. Çalışma akış şeması

4. BULGULAR

Bu tez çalışması süresince Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Üniteleri'ne yatışı yapılan, 18 yaş üstü, sepsis veya septik şok tanısı olmayan ve vazopressör ilaç kullanılmayan toplam 150 hastanın verileri değerlendirilmiştir. Çalışmamızda, MG'de yer alan hastaların tedavileri süresince toplam 379 ilaç kaynaklı sorun tespit edilmiş ve bunlardan 74'ünün öneri gerektirmeyen sorunlar olduğu değerlendirilmiştir. Öneri yapılan 305 ilaç kaynaklı sorunlardan 287'si (%94,1) hekimler tarafından kabul edilmiş ve uygulamaya geçirilmiştir. Önerilerin 121'i (%39,7) ilaç doz ayarı hakkında yapılmıştır (Tablo 4.1). Antibiyotikler, en fazla doz ayarı önerisinin yapıldığı ilaç grubunu oluşturmaktadır (n=103, %85,1).

Tablo 4.1. İlaç kaynaklı sorunların çözümüne yönelik yapılan önerilerin dağılımı

Öneri	Kabul oranı, n (%)	Reddedilme oranı, n (%)
İlaç doz ayarı	116 (95,87)	5 (4,13)
İlaç-ilaç etkileşimi	71 (94,67)	4 (5,33)
İlaç seçimi	30 (90,91)	3 (9,09)
İlaç yan etki yönetimi	26 (96,3)	1 (3,70)
Beslenme tüpünden ilaç uygulama	20 (90,91)	2 (9,09)
Tedavinin durdurulması	10 (90,91)	1 (9,09)
İlaç uygulama	8 (80)	2 (20)
İlaç-besin/beslenme solüsyonu etkileşimi	6 (100)	0 (0)

4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalara Ait Verilerin Analizi

Çalışma gruplarında yer alan hastaların demografik verileri incelendiğinde, yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Çalışma gruplarında ise MG'de erkek hasta (n=49, %65,33), KG'de kadın hasta (n=40, %53,33) sayısının daha fazla olduğu göze çarpmaktadır ($p<0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların demografik verileri

Değişkenler	Kontrol grubu (n=75)	Müdahale grubu (n=75)	Toplam (n=150)	p
Yaş (yıl), (ortalama±SS) ^a	70,31±13,51	69,88±18,15	70,09±15,95	0,422
Cinsiyet, n (%) ^b ;				
Kadın	40 (53,33)	26 (34,67)	66 (44)	0,021
Erkek	35 (46,67)	49 (65,33)	84 (56)	

^aMann Whitney U Testi, ^bKiKare Testi

Hastaların YBÜ'de yatış sürelerinin (ortalama±SS) MG'de KG'ye göre daha uzun olduğu gözlenmiştir (sırasıyla 10,27±9,13 ve 9,08±7,5 gün). Hastaların mortalite oranlarının ise KG hastalarında (n=33, %22) MG hastalarına göre (n=25, %16,67) daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Yapılan istatistiksel analizlerde, hastaların YBÜ'de yatış süreleri ve mortalite oranlarında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların YBÜ'de yatış süresi ve mortalite oranları

Değişkenler	Kontrol grubu (n=75)	Müdahale grubu (n=75)	Toplam (n=150)	p
Yatış süresi, (gün) (ortalama±SS) ^a	9,08±7,5	10,27±9,13	9,67±8,35	0,707
Mortalite oranı, n (%) ^b	33 (22)	25 (16,67)	58 (38,67)	0,180

^a Mann-Whitney U Testi, ^b KiKare Testi

Hastaların sK_r ve BUN/sK_r değerlerine ait istatistiksel analiz sonuçları Tablo 4.4'te verilmiştir. Bu verilere göre, MG'de yer alan hastaların YBÜ'ye yatışlarının ilk günlerindeki bazal sK_r değerlerinin KG'ye göre daha yüksek olduğu fakat hastaların çalışma süresince ölçülen en yüksek sK_r değerleri ile ortalama sK_r değerlerinin MG'de KG'ye göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bahsi geçen parametreler üzerine çalışma grupları karşılaştırılarak yapılan istatistiksel analizlerde anlamlı sonuçlar elde

edilememiştir ($p>0,05$). Hastaların en yüksek sKr değerleri ile bazal sKr değerleri arasındaki farkın (ortalama \pm SS) KG'de daha yüksek olduğu ($0,33\pm 0,52$) ve bu farkın MG'yle kıyaslandığında ($0,20\pm 0,43$) istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Hastalara ait BUN/sKr oranları incelendiğinde ise bazal, en yüksek, ortalama BUN/sKr oranları ile en yüksek ve en düşük BUN/sKr oranları arasındaki farkın KG'de daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bunlara ek olarak BUN/sKr oranı 10-20 arasında olan hasta sayısının MG'de KG'ye göre daha fazla olduğu belirlenmiştir (sırasıyla $n=16$, %21,33 ve $n=11$, %14,67). Hastaların BUN/sKr oranlarının istatistiksel analizlerinde anlamlı sonuçlar elde edilememiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.4. Hastaların sKr ve BUN/sKr oranına ait istatistiksel analiz sonuçları

Değişkenler	Kontrol grubu, (n=75) (ortalama \pm SS) ^a	Müdahale grubu, (n=75) (ortalama \pm SS) ^a	p
Bazal sKr (mg/dL)	1,27 \pm 0,77	1,31 \pm 0,85	0,717
En yüksek sKr (mg/dL)	1,59 \pm 1,03	1,45 \pm 0,92	0,433
Ortalama sKr (mg/dL)	1,29 \pm 0,81	1,24 \pm 0,78	0,551
En yüksek ve bazal sKr arasındaki fark	0,33 \pm 0,52	0,20 \pm 0,43	0,019
Bazal BUN/sKr	27,45 \pm 10,90	25,57 \pm 12,07	0,149
En yüksek BUN/sKr	38,73 \pm 17,23	35,27 \pm 15,97	0,115
En yüksek ve en düşük BUN/sKr arasındaki fark	13,29 \pm 12,89	12,83 \pm 12,77	0,906
Ortalama BUN/sKr	31,52 \pm 11,78	30,77 \pm 18,14	0,139

^aMann-Whitney U Testi, BUN: Kan üre azotu, sKr: Serum kreatinin

Çalışma gruplarında yer alan hastaların YBÜ'ye yatış nedenleri incelendiğinde, KG'de en çok yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19) ($n=19$, %22,89), serebrovasküler olay (SVO) ($n=10$, %12,05) ve akut solunum yetmezliği ($n=10$, %12,05); MG'de ise COVID-19 ($n=18$, %20,23), SVO ($n=9$, %10,11), MI ($n=6$, %7,74), pnömoni ($n=6$, %7,74), postoperatif izlem ($n=6$, %7,74) ve genel durum bozukluğu ($n=6$, %7,74) nedeniyle YBÜ'de tedavi gördükleri saptanmıştır (Tablo 4.5). Hastaların YBÜ'ye yatış

nedenlerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Hastaların komorbid hastalıkları arasında her iki grupta da hipertansiyon, diyabet ve KAH tanılarının belirgin yüksekliği göze çarpmaktadır (Tablo 4.6). Bununla birlikte MG'de yer alan hastalarda SVO komorbiditesinin ($n=10$, %6,76) KG'ye göre ($n=3$, %2,44) istatistiksel anlamlılık oluşturacak düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 4.5. Hastaların YBÜ'ye yatış nedenleri

Yatış nedeni	Kontrol grubu (n=75) n (%) ^a	Müdahale grubu (n=75) n (%) ^a	p
COVID-19	19 (22,89)	18 (20,23)	0,85
Serebrovasküler olay	10 (12,05)	9 (10,11)	0,806
Akut solunum yetmezliği	10 (12,05)	5 (5,62)	0,174
Miyokard infarktüsü	8 (9,64)	6 (6,74)	0,575
Postoperatif izlem	4 (4,82)	6 (6,74)	0,513
Pnömoni	4 (4,82)	6 (6,74)	0,513
Genel durum bozukluğu	3 (3,61)	6 (6,74)	0,494
Yüksekten düşme	2 (2,41)	4 (4,49)	0,681
Pulmoner tromboemboli	3 (3,61)	4 (4,49)	1
Akciğer ödemi	4 (4,82)	1 (1,12)	0,367
Trafik kazası	1 (1,21)	4 (4,49)	0,367
Epileptik nöbet	2 (2,41)	3 (3,37)	1
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı atağı	2 (2,41)	2 (2,25)	1
Anafilaksi	3 (3,61)	1 (1,12)	0,620
Kanser	1 (1,21)	3 (3,37)	0,620
Enfeksiyon	3 (3,61)	2 (2,25)	1
Gastrointestinal sistem kanaması	2 (2,41)	2 (2,25)	1
PostCOVID-19	0 (0)	3 (3,37)	0,245
İleus	0 (0)	1 (1,12)	1
Kronik böbrek yetmezliği	1 (1,21)	0 (0)	1
İntoksikasyon	0 (0)	1 (1,12)	1
Hepatik ensefalopati	0 (0)	1 (1,12)	1
PostCOVID-19 aşısı	1 (1,21)	0 (0)	1
Diyabetik ketoasidoz	0 (0)	1 (1,12)	1

^aKiKare Testi, COVID-19: Yeni koronavirüs hastalığı, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Tablo 4.6. Çalışmada yer alan hastaların komorbid hastalıkları

Komorbid hastalık	Kontrol grubu (n=75) n (%) ^a	Müdahale grubu (n=75) n (%) ^a	p
Hipertansiyon	31 (24,80)	35 (23,65)	0,511
Diyabet	20 (16)	19 (12,84)	0,852
Koroner arter hastalığı	15 (12)	15 (10,14)	1
Konjestif kalp yetmezliği	6 (4,80)	8 (5,41)	0,575
Kanser	8 (6,40)	6 (4,05)	0,575
Serebrovasküler olay	3 (2,40)	10 (6,76)	0,042
KOAH	6 (4,80)	7 (4,73)	0,772
Astım	2 (1,60)	8 (5,41)	0,05
Benign prostat hiperplazisi	2 (1,60)	5 (3,38)	0,442
Hipotiroidizm	5 (4)	1 (0,68)	0,209
Parkinson	3 (2,40)	3 (2,03)	1
Kronik böbrek yetmezliği	2 (1,60)	4 (2,70)	0,681
Atriyal fibrilasyon	3 (2,40)	2 (1,35)	1
Depresyon	1 (0,80)	3 (2,03)	0,62
Alzheimer	3 (2,40)	1 (0,68)	0,62
Kalp kapak yetmezliği	0 (0)	3 (2,03)	0,245
Akciğer ödemi	1 (0,80)	2 (1,35)	1
Pnömoni	2 (1,60)	1 (0,68)	1
Epilepsi	0 (0)	2 (1,35)	0,497
Multipl skleroz	2 (1,60)	0 (0)	0,497
Dislipidemi	1 (0,80)	1 (0,68)	1
Osteoporoz	0 (0)	2 (1,35)	0,497
Ameliyat öyküsü	1 (0,80)	1 (0,68)	1
Safra kesesi taşı	0 (0)	2 (1,35)	0,497
Poliomyelit	0 (0)	2 (1,35)	0,497
Genel durum bozukluğu	0 (0)	1 (0,68)	1
Hepatit	0 (0)	1 (0,68)	1
Anksiyete	1 (0,80)	0 (0)	1
Anafilaktik şok öyküsü	1 (0,80)	0 (0)	1
Organ nakli	1 (0,80)	0 (0)	1
Burger hastalığı	1 (0,80)	0 (0)	1
Postpartum	1 (0,80)	0 (0)	1
PostCOVID-19	0 (0)	1 (0,68)	1
PostCOVID-19 aşısı	0 (0)	1 (0,68)	1
Pulmoner tromboemboli	1 (0,80)	0 (0)	1
Pulmoner hipertansiyon	1 (0,80)	0 (0)	1
Tüberküloz	0 (0)	1 (0,68)	1
Romatoid artrit	1 (0,80)	0 (0)	1

^aKiKare Testi, COVID-19: Yeni koronavirüs hastalığı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Çalışmada hasta başına düşen ilaç sayısının (ortalama±SS), KG'de $10,52\pm 4,33$ ve MG'de $10,27\pm 5,12$ olduğu belirlenmiştir. Her iki çalışma grubunda da kullanılan ilaç grupları ve ilaç sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Hem MG hem de KG'de en çok kullanılan ilaç gruplarının antibiyotikler ile kardiyovasküler sistem (KVS) ilaçları olduğu göze çarpmaktadır (Tablo 4.7). İlaç grupları kendi arasında incelendiğinde, antibiyotik grubu ilaçlardan KG'de en çok seftriakson ($n=28$, %17,83) ve meropenem ($n=26$, %16,56), MG'de ise seftriakson ($n=23$, %17,75) ve piperasilin-tazobaktam ($n=23$, %17,75) kullanıldığı belirlenmiştir. Her iki çalışma grubunda da KVS ilaçlarından en çok furosemid (KG; $n=45$, %35,43, MG; $n=43$, %32,09) ve amlodipin (KG; $n=22$, %17,32, MG; $n=26$, %19,40) kullanıldığı saptanmıştır. Bununla birlikte hastalarda en çok kullanılan diğer ilaçların midazolam (KG; $n=33$, %62,26, MG; $n=27$, %60), esomeprazol (KG; $n=66$, %71,74, MG; $n=67$, %75,28), enoksaparin (KG; $n=61$, %74,39, MG; $n=64$, %78,05) ve parasetamol (KG; $n=66$, %72,53, MG; $n=67$, %73,63) olduğu görülmüştür.

Tablo 4.7. Hastalarda kullanılan ilaçların gruplara göre dağılımı

İlaçlar	Kontrol grubu (n=75) n (%) ^a	Müdahale grubu (n=75) n (%) ^a	Toplam (n=150) n (%) ^a	p
Antiviraller	20 (2,43)	11 (1,41)	31 (1,93)	0,100
İmmünmodülatör, immünsupresan ve antineoplastik ilaçlar	43 (5,23)	39 (4,99)	82 (5,11)	0,581
Antibiyotikler	157 (19,10)	146 (18,67)	303 (18,89)	0,361
Hematolojik ilaçlar	82 (9,98)	82 (10,49)	164 (10,22)	0,895
Anestezikler	53 (6,45)	45 (5,75)	98 (6,11)	0,260
Kardiyovasküler sistem ilaçları	127 (15,45)	134 (17,14)	261 (16,27)	0,964
Gastrointestinal sistem ilaçları	92 (11,19)	89 (11,38)	181 (11,28)	0,791
Analjezikler ve kas-iskelet sistemi ilaçları	91 (11,07)	91 (11,64)	182 (11,35)	0,921
Santral sinir sistemi ilaçları (Anestezikler hariç)	56 (6,82)	57 (7,23)	113 (7,04)	0,878
Vitaminler ve mineraller	91 (11,07)	81 (10,36)	172 (10,72)	0,917
Hormonal ilaçlar	6 (0,73)	1 (0,13)	7 (0,44)	0,960
Diğer	4 (0,49)	6 (0,77)	10 (0,62)	0,514
Toplam	822 (51,25)	782 (48,75)	1604 (100)	

^aMann Whitney U Testi

4.2. Akut Böbrek Yetmezliği Gelişen Hastalara Ait Verilerin Analizi

Çalışmaya dahil edilen ve ABY gelişen hastaların yaş ortalamalarının (ortalama±SS) KG'de 73,26±10,76 yıl, MG'de ise 72,22±11,22 yıl olduğu saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Hastaların cinsiyet dağılımı incelendiğinde ise ABY insidansının kadın hastalarda (n=20, %62,5) erkek hastalara (n=12, %37,5) göre istatistiksel anlamlılık oluşturacak düzeyde daha fazla olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. ABY gelişen hastalara ait demografik veriler

Değişkenler	Kontrol grubu (n=23)	Müdahale grubu (n=9)	Toplam (n=32)	p
Yaş (yıl), (ortalama±SS) ^a	73,26±10,76	72,22±11,22	72,97±10,72	0,773
Cinsiyet, n (%) ^b ;				
Kadın	17 (73,91)	3 (33,33)	20 (62,5)	0,049
Erkek	6 (26,09)	6 (66,67)	12 (37,5)	

^aMann Whitney U Testi, ^bKiKare Testi

Çalışmamızda ABY gelişen hastaların YBÜ’de yatış sürelerinin (ortalama±SS) KG’de 11,17±7,45 gün ve MG’de 8,11±4,51 gün olduğu saptanmıştır. Hastaların mortalite oranlarının ise KG’de MG’ye göre daha fazla olduğu gözlenmiştir (sırasıyla n=16, %50 ve n=6, %18,75). Yapılan istatistiksel analizlerde bahsi geçen parametrelerde gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Ayrıca hastaların ABY’den kurtulma sürelerinin KG’de (2,71±1,70 gün) MG’ye (1,33±0,58 gün) kıyasla daha uzun olduğu tespit edilmiş olup, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. ABY gelişen hastaların yoğun bakımda yatış süresi, mortalite oranları ve ABY’den kurtulma süresi

Değişkenler	Kontrol grubu (n=23)	Müdahale grubu (n=9)	Toplam (n=32)	p
Yatış süresi (gün), (ortalama±SS) ^a	11,17±7,45	8,11±4,51	10,31±6,82	0,341
Mortalite oranı, n (%) ^b	16 (50)	6 (18,75)	22 (68,75)	1,00
ABY’den kurtulma süresi (gün), (ortalama±SS) ^a	2,71±1,70	1,33±0,58	2,3±1,57	0,073

^a Mann-Whitney U Testi, ^b KiKare Testi, ABY: Akut böbrek yetmezliği

Çalışmada yer alan toplam 150 hastanın %21,33'ünde (n=32) ABY geliştiği ve ABY gelişen hasta sayısının KG'de (n=23, %30,67) MG'ye (n=9, %12) göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha fazla olduğu saptanmıştır (p<0,05). AKIN, KDIGO ve RIFLE kriterleri arasında ABY tanısı alan hasta sayısının en fazla KDIGO kriterinde en az ise AKIN kriterinde olduğu görülmüştür. Hastaların ABY evreleri incelendiğinde ise AKIN ve KDIGO kriterlerine göre 1. evre, RIFLE kriterine göre R tanısı alan hasta sayısının diğer evrelere göre daha fazla olduğu göze çarpmaktadır. Çalışma gruplarında yer alan ve ABY gelişen hastaların tanı kriterlerine göre ABY evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Hastaların ABY insidansı ve AKIN, KDIGO ve RIFLE kriterlerine göre ABY evreleri

Değişkenler	Kontrol grubu (n=75) n (%) ^a	Müdahale grubu (n=75) n (%) ^a	Toplam (n=150) n (%) ^a	p
ABY insidansı	23 (30,67)	9 (12)	32 (21,33)	0,01
AKIN;				-
Evre 1	7 (77,78)	5 (71,43)	11 (68,75)	
Evre 2	1 (11,11)	2 (28,57)	3 (18,75)	
Evre 3	1 (11,11)	0 (0)	1 (6,25)	
Toplam	9 (100)	7 (100)	16 (100)	
KDIGO;				-
Evre 1	19 (82,61)	7 (77,78)	26 (81,25)	
Evre 2	2 (8,70)	2 (22,22)	4 (12,5)	
Evre 3	2 (8,70)	0 (0)	2 (6,25)	
Toplam	23 (100)	9 (100)	32 (100)	
RIFLE;				-
R	11 (73,33)	1 (25)	12 (63,16)	
I	2 (13,33)	3 (75)	5 (26,32)	
F	2 (13,33)	0 (0)	2 (10,53)	
L	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
E	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Toplam	15 (100)	4 (100)	19 (100)	

^aKiKare Testi, ABY: Akut böbrek yetmezliği, AKIN: Akut Böbrek Hasarı Ağı, KDIGO: Böbrek Hastalıklarında Küresel Sonuçların İyileştirilmesi, RIFLE: Risk, Hasar, Yetersizlik, Böbrek Fonksiyonlarında Kayıp ve Son Dönem Böbrek Hastalığı

Çalışmamızda ABY gelişen hastalarda BUN/sKr oranı ortalamasının (ortalama±SS) KG'de $30,67 \pm 10,70$, MG'de ise $24,18 \pm 8,58$ olduğu saptanmıştır ($p > 0,05$). Buna ek olarak MG'de olup ABY gelişen hastalar arasında BUN/sKr oranı 10'un altında olan herhangi bir hastaya rastlanmazken KG'de 1 (5,21) hastanın BUN/sKr oranının 10'un altında olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda hastaların YBÜ'ye yatış nedenleri ile ABY arasındaki ilişki incelendiğinde akciğer ödemi (OR=362,639, %95 CI 3,760-34972,711; $p=0,011$) veya akut solunum yetmezliği (OR=25,796, %95 CI 1,304-510,347; $p=0,033$) tanılarıyla YBÜ'ye yatışı yapılmış olan hastalarda ABY gelişme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$) (Tablo 4.11).

Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında komorbid hastalık olarak diyabet (OR=13,618, %95 CI 1,484-124,982; $p=0,021$) veya kanser (OR=17,451, %95 CI 1,049-290,183; $p=0,046$) tanısı olan hastaların ABY açısından artmış riske sahip olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$). Konjestif kalp yetmezliği (KKY) ile ABY arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış olmasına rağmen (OR=0,047, %95 CI 0,003-0,821; $p=0,036$) bu ilişkinin negatif yönlü olması klinik açıdan anlam ifade etmemektedir ($p < 0,05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.11. ABY gelişen hastaların YBÜ'ye yatış nedenleri ile ABY arasındaki ilişki

Hastalık	β	OR	OR (%95 CI)		p
			Minimum	Maksimum	
COVID-19	0,624	1,867	0,237	14,718	0,553
Serebrovasküler olay	1,988	7,302	0,707	75,375	0,095
Akut solunum yetmezliği	3,250	25,796	1,304	510,347	0,033
Miyokard infarktüsü	1,700	5,476	0,437	68,613	0,187
Postoperatif izlem	-37,101	0	0	-	0,998
Pnömoni	-0,100	0,905	0,067	12,278	0,940
Yüksekten düşme	2,086	8,053	0,360	180,378	0,188
Pulmoner tromboemboli	0,318	1,374	0,036	51,863	0,864
Akciğer ödemi	5,893	362,639	3,760	34972,711	0,011
Trafik kazası	-17,595	0	0	-	0,999
Epileptik nöbet	0,400	1,492	0,037	59,753	0,832
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı atağı	-17,325	0	0	-	0,999
Anafilaksi	0,559	1,749	0,050	60,784	0,758
Kanser	-40,451	0	0	-	0,999
Enfeksiyon	-21,444	0	0	-	0,999
Gastrointestinal sistem kanaması	-19,931	0	0	-	0,999
İleus	-1,681	0,186	0	-	1,000
Kronik böbrek yetmezliği	21,320	18157340 03,958	0	-	1,000
İntoksikasyon	2,804	16,504	0	-	1,000
Genel durum bozukluğu	1,707	5,511	0,088	345,487	0,419
Hepatik ensefalopati	-2,759	0,063	0	-	1,000
Postpartum	-18,384	0	0	-	1,000
PostCOVID-19	-23,920	0	0	-	0,999
PostCOVID-19 aşısı	-13,414	0	0	-	1,000
Diyabetik ketoasidoz	-24,937	0	0	-	1,000

ABY: Akut böbrek yetmezliği, β : Regresyon katsayısı, COVID-19: Yeni koronavirüs hastalığı, OR: Odds oranı, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Tablo 4.12. ABY gelişen hastaların komorbid hastalıkları ile ABY arasındaki ilişki

Hastalık	β	OR	OR (%95 CI)		p
			Minimum	Maksimum	
Hipertansiyon	0,715	2,044	0,435	9,617	0,365
Diyabet	2,611	13,618	1,484	124,982	0,021
Koroner arter hastalığı	-1,994	0,136	0,019	0,998	0,050
Konjestif kalp yetmezliği	-3,067	0,047	0,003	0,821	0,036
Kanser	2,859	17,451	1,049	290,183	0,046
Serebrovasküler olay	0,333	1,395	0,095	20,447	0,808
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	-4,470	0,011	0	1,138	0,057
Astım	0,902	2,464	0,077	78,684	0,610
Benign prostat hipertrofisi	-1,211	0,298	0,014	6,510	0,442
Hipotiroidizm	3,939	51,342	0,526	5007,073	0,092
Parkinson	2,152	8,605	0,249	297,317	0,234
Kronik böbrek yetmezliği	1,768	5,858	0,137	250,103	0,356
Atriyal fibrilasyon	1,040	2,830	0,016	490,272	0,692
Depresyon	-20,563	0	0	-	0,999
Alzheimer	-19,804	0	0	-	0,999
Kalp kapak yetmezliği	-20,934	0	0	-	1,000
Akciğer ödemi	22,215	444533398 2,936	0	-	0,998
Pnömoni	43,367	6,824E+18	0	-	0,999
Epilepsi	-22,691	0	0	-	0,999
Multipl skleroz	-21,010	0	0	-	0,999
Dislipidemi	-20,077	0	0	-	1,000
Osteoporoz	0,083	1,087	0	-	1,000
Ameliyat öyküsü	24,279	350039558 66,010	0	-	0,999
Safra kesesi taşı	-15,143	0	0	-	1,000
Poliomyelit	3,547	34,717	0	-	1,000
Genel durum bozukluğu	9,299	10923,212	0	-	1,000

Tablo 4.12. (Devam) ABY gelişen hastaların komorbid hastalıkları ile ABY arasındaki ilişkiye ait ikili lojistik regresyon analizi sonuçları

Hepatit	0,718	2,051	0	-	1,000
Anksiyete	21,162	155149452 4,508	0	-	1,000
Anafilaksi	-22,322	0	0	-	1,000
Organ nakli	-23,770	0	0	-	1,000
Burger hastalığı	-	-	-	-	-
PostCOVID-19	-17,131	0	0	-	1,000
PostCOVID-19 aşısı	-	-	-	-	-
Pulmoner tromboemboli	34,492	954618021 707986,600	0	-	0,999
Pulmoner hipertansiyon	22,692	715821172 7,215	0	-	1,000
Tüberküloz	-64,138	0	0	-	0,999
Romatoid artrit	25,291	963220947 92,112	0	-	0,999

β: Regresyon katsayısı, COVID-19: Yeni koronavirüs hastalığı, OR: Odds oranı

Çalışmamızda ABY gelişmiş olan hastalarda hasta başına düşen ilaç sayısının (ortalama±SS) KG'de 12,52±3,95, MG'de ise 11,78±5,22 olduğu bulunmuştur. En çok kullanılan ilaç gruplarının her iki çalışma grubunda da antibiyotikler ve KVS ilaçlarının olduğu gözlenmiştir (p>0,05) (Tablo 4.13). Antibiyotik grubu ilaçlar arasında KG'de en çok meropenem (n=13, %19,40), MG'de piperasilin/tazobaktam (n=4, %25) ve seftriakson (n=4, %25) kullanıldığı saptanmıştır. KVS ilaçları arasında ise her iki grupta da en çok furosemid kullanıldığı belirlenmiştir (KG; n=17, %34,69 MG; n=6, %18,18).

Tablo 4.13. ABY gelişen hastalarda kullanılan ilaçların gruplara göre dağılımı

İlaçlar	Kontrol grubu (n=23) n (%) ^a	Müdahale grubu (n=9) n (%) ^a	Toplam (n=32) n (%) ^a	p
Antiviraller	6 (2,08)	1 (0,93)	7 (1,77)	0,536
İmmünmodülatör, immünsupresan ve antineoplastik ilaçlar	12 (4,16)	5 (4,67)	17 (4,31)	0,837
Antibiyotikler	67 (23,26)	16 (14,95)	83 (21,01)	0,064
Hematolojik ilaçlar	29 (10,07)	13 (12,15)	42 (10,63)	0,837
Anestezikler	26 (9,03)	7 (6,54)	33 (8,35)	0,363
Kardiyovasküler sistem ilaçları	49 (17,01)	33 (30,84)	82 (20,76)	0,433
Gastrointestinal sistem ilaçları	29 (10,07)	11 (10,28)	40 (10,13)	0,837
Analjezikler ve kas-iskelet sistemi ilaçları	17 (5,9)	5 (4,67)	22 (5,57)	0,386
Santral sinir sistemi ilaçları (anestezikler hariç)	20 (6,94)	5 (4,67)	25 (6,33)	0,621
Vitaminler ve mineraller	31 (10,76)	10 (9,35)	41 (10,38)	0,934
Diğer	2 (0,69)	1 (0,93)	3 (0,76)	0,934
Toplam	288 (72,91)	107 (27,09)	395 (100)	

^aMann Whitney U Testi

Kullanılan ilaç gruplarıyla ABY arasındaki ilişki Tablo 4.14'te gösterilmiştir. Yapılan ikili regresyon analizi sonuçlarına göre, çalışmaya dahil edilen hastalarda kullanılan antibiyotikler (OR=1,581; %95 CI 1,124-2,224; p=0,008), anestezikler (OR=1,773; %95 CI 1,062-2,960; p=0,029) ve KVS ilaçlarının (OR=1,474; %95 CI 1,120-1,941; p=0,006) ABY gelişme riskini artırdığı saptanmıştır (p<0,05).

Tablo 4.14. Hastalarda kullanılan ilaç grupları ile ABY arasındaki ilişki

İlaç Grupları	β	OR	OR (%95 CI)		p
			Minimum	Maksimum	
Antiviraller	0,527	1,694	0,396	7,249	0,478
İmmünmodülatör, immünsupresan ve antineoplastik ilaçlar	-0,188	0,829	0,370	1,858	0,648
Antibiyotikler	0,458	1,581	1,124	2,224	0,008
Hematolojik ilaçlar	0,325	1,383	0,786	2,434	0,260
Anestezikler	0,573	1,773	1,062	2,960	0,029
Kardiyovasküler sistem ilaçları	0,388	1,474	1,120	1,941	0,006
Gastrointestinal sistem ilaçları	0,090	1,094	0,502	2,382	0,821
Analjezikler ve kas- iskelet sistemi ilaçları	-0,418	0,659	0,373	1,161	0,149
Santral sinir sistemi ilaçları (anestezikler hariç)	-0,090	0,914	0,598	1,396	0,676
Vitaminler ve mineraller	-0,025	0,975	0,659	1,441	0,898
Diğer ilaçlar	0,417	1,518	0,251	9,581	0,610

β : Regresyon katsayısı, OR: Odds oranı

İlaç grupları, grupta yer alan etkin maddeler bazında incelendiğinde antibiyotikler arasında kolistin (OR=54,336; %95 CI 2,264-1303,846; p=0,014), vankomisin (OR=35,663; %95 CI 2,115-601,229; p=0,013), seftriakson (OR=9,359; %95 CI 1,609-54,423; p=0,013), klaritromisin (OR=6,636, %95 CI 1,178-37,382; p=0,032) ve ampicilin-sulbaktam (OR=39,130; %95 CI 2,128-719,422; p=0,014) kullanımının ABY riskini artırdığı belirlenmiştir. Anestezik ilaçlar arasında ise midazolam kullanılan hastalarda ABY insidansının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (OR=3,250; %95 CI 1,445-7,312; p=0,004). İlaç grupları baz alınarak yapılan ikili lojistik regresyon analizinde analjezik grubu ilaçların ABY riskini istatistiksel olarak anlamlı

düzeyde artırmadığı bulunmasına rağmen deksketoprofen kullanılan hastalarda ABY riskinde anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir (OR=5,215; %95 CI 1,478-18,406; p=0,018). Bununla birlikte çalışmamızda KVS ilaçlarının kullanıldığı hastalarda ABY gelişme riskinin arttığı tespit edilmiş olmasına rağmen KVS ilaçları bireysel olarak incelendiğinde, bu ilaçların tek başına ABY için bir risk faktörü olmadığı görülmektedir.

5. TARTIŞMA

İlaç kaynaklı ABY, YBÜ’de tedavi gören hastalarda sık karşılaşılan bir tablodur. İlaçların spesifik nefrotoksik etkilerinin yanı sıra ilaç uygulamasında ve ilaç tedavisinin takibinde yapılan hatalardan dolayı YBÜ hastalarında sıklıkla ABY gelişebilmektedir. Klinik eczacı tarafından hastaların ilaç tedavisine yönelik hekimlere ve diğer sağlık personellerine yapılacak önerilerle hastalarda ABY insidansının azaltılabileceği ve terapötik sonuçların iyileştirilebileceği öngörülmektedir. Bu nedenlerle, tez çalışmamızda ilaç kaynaklı ABY’nin insidansı ve klinik prognozu üzerine klinik eczacının etkilerinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda, MG’de yer alan hastaların tedavileri süresince klinik eczacı tarafından yapılan önerilerin kabul oranının %94,1 ve önerilerin çoğunluğunun (%39,67) ilaç doz ayarına, özellikle de antibiyotik dozlarına yönelik olduğu saptanmıştır. Chiang ve arkadaşları tarafından YBÜ’de tedavi gören hastalarda karşılaşılan ilaç kaynaklı sorunların tespitine yönelik yapılmış retrospektif çalışmada, klinik eczacı tarafından en çok ilaç doz ayarı (n=218, %55,8) konusunda öneri yapıldığı ve yapılan doz ayarı önerilerinin büyük bir çoğunluğunun antimikrobiyal ilaçlara yönelik olduğu tespit edilmiştir (n=386, %81,3) [128]. Bu benzer sonuçlar, ilaç kaynaklı problemlerin çözümünde klinik eczacının yaptığı katkıların özellikle enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde de faydalı olabileceğini göstermektedir. Ayrıca önerilerimizin hekimler tarafından kabul oranı, YBÜ’de gerçekleştirilmiş diğer çalışmalarda bildirilen kabul oranları (%71-99) ile benzerlik göstermektedir [129].

YBÜ’de tedavi gören hastalarda en sık gözlenen komplikasyonlardan biri ABY’dir. Etiyolojik açıdan incelendiğinde, birçok etkenin YBÜ hastalarında ABY’ye neden olduğu görülmektedir [1]. Bu etkenler arasında nefrotoksik ilaç kullanımına bağlı olarak gelişen ABY tablolarına sıklıkla rastlanmaktadır. Kullanılan nefrotoksik ilaç sayısı ve kullanım süresiyle paralel olarak ilaç kaynaklı ABY insidansı da artış göstermektedir. Yapılan bir çalışmada YBÜ’de tedavi gören hastaların %62’sinde tedavileri süresince en az bir nefrotoksik ilaç kullanıldığı ifade edilmiştir [130]. Nefrotoksik ilaçların uygun sürede, uygun dozda ve nefrotoksik etkilerini önlemeye yönelik girişimlerle birlikte uygulanması, hastalarda ABY insidansını

azaltabilmektedir. Lorenz ve arkadaşları tarafından yapılan klinik eczacının enfeksiyon hastalıkları tedavi ekibine dahil olduğu bir çalışmada, hastaların klinik durumları göz önünde tutularak nefrotoksik antibiyotiklerin kullanım süresi ve kullanım sıklığının azaltılmasıyla ABY insidansının düştüğü gösterilmiştir [11]. ABY açısından riskli hastaları belirlemeyi ve bu hastalarda ABY gelişmesini önlemeyi hedefleyerek klinik eczacının da dahil olduğu sağlık ekibiyle oluşturulan klinik karar destek yazılımlarının ABY insidansı üzerindeki etkilerini göstermeyi amaçlayan çalışmalar, bahsi geçen yazılımların hastaların ABY riski konusunda hekimlere erken uyarı sağlayarak hastalarda ABY insidansını azalttığı tespit edilmiştir [119-122]. Çalışmamızda, ABY insidansının MG'de KG'ye kıyasla daha düşük olduğu gözlenmiştir [sırasıyla 9 hasta (%12) ve 23 hasta (%30,67); $p=0,01$]. Tedavileri konusunda klinik eczacılık hizmetlerinin verildiği MG'de yer alan hastalarda ABY insidansının daha düşük olması, YBÜ ekibine dahil olan klinik eczacı tarafından ilaç seçimi, dozlamı, uygulama yolu, yan etki yönetimi ve ilaç-ilaç etkileşimleri konularında hekimlere sunulan klinik eczacılık hizmetleri ile YBÜ'de tedavi gören hastalarda ABY insidansının düşürülebileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda yer alan hastaların mortalite oranı %38,67 ($n=58$) olarak bulunurken ABY gelişmiş olan hastalarda ise bu oranın %68,75'e ($n=22$) ulaştığı göze çarpmaktadır. Magboul ve arkadaşları tarafından yapılan YBÜ'de tedavi gören 105 hastanın dahil edildiği kesitsel bir çalışmada, hastaların mortalite oranı %62,9 olarak bulunurken ABY gelişmiş olan hastalarda ise bu oranın %87,8 olduğu belirtilmiştir [131]. YBÜ'de tedavi gören 849 hastayla yapılmış gözlemsel prospektif bir çalışmada, genel mortalite oranının %31,8, ABY gelişmiş hastalarda ise %7,2 olarak bulunduğu ifade edilmiştir ($p<0,001$) [132]. Hastaların mortalite oranları hakkında ulaştığımız sonuçlara en yakın değerler Ponce ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada bildirilmiştir. Toplam 564 hastanın katılımının sağlandığı, gözlemsel ve prospektif olarak yapılmış olan bu çalışmada ABY gelişmiş olan hastalarda mortalite oranı %62,5 olarak saptanırken, ABY tanısı olmayan hastalarda ise %16,4 olarak bulunmuştur ($p<0,0001$) [133]. Çalışmamızda hastaların mortalite oranları hakkında ulaştığımız sonuçların literatürdeki çalışmalarla farklılık göstermesi, çalışmaların farklı

coğrafyalarda ve farklı ırklardaki hastalarla yapılmış olması ve hastaların farklı klinik özelliklere sahip olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bununla birlikte çalışmamızda COVID-19 nedeniyle YBÜ’nde tedavi görmüş olan hastaların olması, mortalite oranları hakkında elde ettiğimiz sonuçların literatürdeki çalışmalardan farklılık göstermesine neden olduğu tahmin edilmektedir. Tez çalışmamızda yer alan hasta grupları incelendiğinde, hastaların mortalite oranının MG’de KG’ye göre daha düşük olduğu gözlenmiştir [sırasıyla 25 (%16,67) ve 33 (%22); $p>0,05$]. Çalışmanın geneliyle benzer olarak ABY gelişmiş olan hastalarda da mortalite oranının MG’de KG’ye göre daha az olduğu belirlenmiştir [sırasıyla 6 hasta (%18,75) ve 16 hasta (%50); $p>0,05$]. Netzer ve arkadaşları tarafından klinik eczacının YBÜ ekibine dahil olmadan önceki ve dahil olduktan sonraki hasta verilerinin retrospektif olarak taranmasıyla yapılan çalışmada, klinik eczacılık hizmeti alan hastalarda mortalite oranının 361 (%14,9) almayan hastalara göre 232 (%18,4) daha düşük olduğu ifade edilmiştir ($p<0,05$) [134]. Literatürle uyumlu olarak, tez çalışmamızda da istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte klinik eczacı tarafından tedavileri konusunda önerilerde bulunulan MG hastalarının daha düşük mortalite oranına sahip olması, YBÜ ekibinde klinik eczacının yer almasının hastaların mortalite oranı üzerinde olumlu etkisinin olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların YBÜ’de yatış süresi (ortalama \pm SS) $9,67\pm 8,35$ gün olarak bulunurken ABY gelişen hastalarda bu sürenin $10,31\pm 6,82$ gün olduğu görülmüştür ($p>0,05$). Ponce ve arkadaşları tarafından yapılmış olan çalışmada, hastaların YBÜ’de yatış sürelerinin (ortalama \pm SS) $6,6\pm 2,7$ gün, ABY gelişmiş olan hastalarda ise bu sürenin $12,9\pm 5,6$ gün olduğu belirtilmiştir ($p<0,0001$) [133]. Büttner ve arkadaşları tarafından nöroloji YBÜ’de tedavi görmüş 681 hastaya ait verilerin retrospektif olarak taranmasıyla yapılmış olan çalışmada, hastaların YBÜ’de yatış süresi ortancasının 10 (4,5-16) gün, ABY gelişmiş olan hastalarda ise 11 (5-21) gün olduğu ve ABY’nin artmış YBÜ yatış süresi ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir ($p<0,05$) [135]. Fuhrman ve arkadaşları tarafından retrospektif olarak yürütülen ve toplamda 15724 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada ise ABY hastalarının YBÜ’de ortalama yatış süresinin 9 gün olduğu tespit edilmiştir [136]. Ulaştığımız

sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak, ABY gelişen hastaların YBÜ'de yatış süresinin daha uzun olduğunu göstermektedir.

Literatürde klinik eczacının hastaların YBÜ'de yatış sürelerine olan etkilerini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. MacLaren ve arkadaşları tarafından retrospektif olarak yürütölen ve 200'ün üstünde YBÜ'de toplamda 60 bine yakın hastanın verilerinin dahil edildiği bir çalışmada, toplumdan edinilmış enfeksiyonu, hastaneden edinilmış enfeksiyonu ve sepsisi olan hastalarda klinik eczacılık hizmetlerinin terapötik sonuçlar üzerine etkisi incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, YBÜ ekibinde klinik eczacının olduğu hastanelerde hastaların YBÜ'de yatış sürelerinin olmayanlara göre daha kısa olduğu ifade edilmiştir ($p < 0,05$) [137]. Tromboembolik olay veya enfarktüs nedeniyle YBÜ'de tedavi görmüş, klinik eczacılık hizmeti almış ve almamış olan hastaların klinik ve ekonomik açıdan retrospektif olarak karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, klinik eczacılık hizmeti alan hastalarda YBÜ yatış süresinin almayanlara göre daha kısa olduğu (sırasıyla $6,34 \pm 7,80$ ve $7,28 \pm 8,17$; $p < 0,05$) belirtilmiştir [138]. YBÜ'de tedavi görmüş hastalarla yürütölen diğer retrospektif çalışmalarda ise tedavilerine yönelik klinik eczacı tarafından danışmanlık hizmeti verilen hastaların YBÜ'de yatış süresinin önceki çalışmaların aksine daha yüksek olduğu bildirilmiştir ($p < 0,05$) [134, 139]. Tez alışmamızda, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte MG'de yer alan hastaların YBÜ'de yatış süresinin (ortalama \pm SS) KG'deki hastalara göre (sırasıyla $10,27 \pm 9,13$ gün ve $9,08 \pm 7,5$ gün; $p > 0,05$) daha uzun olduğu tespit edilmiştir. Her ne kadar klinik eczacının yaptığı önerilerle hastaların YBÜ'de yatış süresinin kısılması beklense de literatürdeki çalışmalarda bildirilen farklı sonuçlar ve çalışmamızda ulaştığımız bulgular, klinik eczacının müdahale edemeyeceği hasta ile ilgili faktörlerin hastaların YBÜ'de yatış süreleri üzerinde etkin rol oynadığını göstermektedir. Bununla birlikte ABY gelişen ve MG'de yer alan hastaların YBÜ'de yatış sürelerinin ($8,11 \pm 4,51$) KG'deki hastalara göre daha kısa olmasını ($11,17 \pm 7,45$), klinik eczacı tarafından hastaların ilaç tedavisine yönelik yapılan önerilerin, ABY'li hastalarda hastalığın prognozunu iyileştirmede ve

hastaların YBÜ'de yatış sürelerini kısaltmada olumlu yönde faydalı olduğu şeklinde yorumlamak mümkündür ($p>0,05$).

Çalışmamızda ABY gelişen hastaların böbrek fonksiyonlarını yeniden kazanma sürelerinin (ortalama \pm SS) MG'de $1,33\pm 0,58$ gün, KG'de $2,71\pm 1,70$ gün olduğu görülmüştür ($p=0,073$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da MG'de yer alan hastaların böbrek fonksiyonlarını daha erken geri kazanması, klinik eczacı tarafından yapılan önerilerin ABY gelişmiş olan hastalarda hasarın ilerlemesini önlemede ve hastaların böbrek fonksiyonlarını geri kazanmasında olumlu yönde faydalı olduğunu göstermektedir. Yapılan istatistiksel analizde p değerinin istatistiksel anlamlılığa oldukça yakın olması nedeniyle çalışma popülasyonunda yer alan hasta sayısı artırıldığında anlamlı sonuçlara ulaşılabileceği öngörülmektedir. Literatürde hastaların ABY'den kurtulma sürelerine yönelik yapılmış olan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Magden ve arkadaşları tarafından yapılmış olan nefroloji kliniğinde tedavi gören 159 hastanın dahil edildiği prospektif gözlemsel bir çalışmada, prerenal ABY gelişen hastaların böbrek fonksiyonlarını ABY geliştikten sonraki 7. günde kazandıkları, intrinsik ve postrenal ABY gelişen hastalarda bu sürenin daha uzun olduğu ifade edilmiştir [140]. Çalışmanın yürütüldüğü kliniğin farklı olması, kullanılan ilaç gruplarının farklılığı ve hasta ile ilgili faktörler gibi etkenler, literatürdeki çalışma ile tez çalışmamızın karşılaştırılmasını sınırlamaktadır.

ABY tanı ve evrelemesini yapmada kullanılan RIFLE, AKIN ve KDIGO kriterlerinin doğruluk, duyarlılık ve güvenilirlikleri hakkında çeşitli görüşler öne sürülmüştür. Lopes ve arkadaşları tarafından 662 hasta verisi ile yapılan retrospektif bir çalışmada, AKIN kriterinin ABY'yi teşhis etmede duyarlılığının RIFLE'den daha yüksek olduğu ifade edilmiştir ($p<0,05$) [141]. Bagshaw ve arkadaşlarının YBÜ'de tedavi görmüş 57 hastaya ait verileri retrospektif tarayarak yaptıkları çalışmada, RIFLE ve AKIN kriterlerinin ABY tanı ve evrelemesi yapmada birbirine benzer duyarlılık, sağlamlık ve tahmin etme gücünde olduğu bildirilmiştir [142]. Her üç kriterin de karşılaştırıldığı çalışmalarda ise KDIGO kriterinin ABY tanı ve evrelemesini yapmada daha başarılı olduğu ve daha fazla sayıda hastada ABY'yi teşhis ettiği belirtilirken, AKIN ve RIFLE kriterlerinin birbirine üstünlüğü konusunda ortak bir görüş

sağlanamamıştır [143-150]. Tez çalışmamızda KDIGO kriteri ile ABY tanısı alan hasta sayısının AKIN ve RIFLE kriterlerine göre daha fazla olduğu [sırasıyla 32 (%100), 16 (%50) ve 19 (%53,38); $p>0,05$] tespit edilmiştir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler, literatürden edinilen verilerle benzerlik göstermektedir. Literatürde yer alan çalışmalar ABY evreleri açısından incelendiğinde, çalışma popülasyonu ve çalışmanın yürütüldüğü kliniğe bağlı olarak farklılık göstermekle birlikte yürütülen çalışmaların çoğunda en çok gözlenen ABY evresinin KDIGO ve AKIN kriterleri için evre 1, RIFLE kriteri için ise R evresi olduğu görülmüştür [143, 146, 147]. Bu çalışmalar arasında YBÜ’de tedavi gören hastalarla yürütülmüş olanların bir kısmında hastaların ABY evresinin en çok evre 1 veya R olarak kategorilendirildiği belirtilirken [142, 143, 147], bazı çalışmalarda ise ABY evresi evre 3 veya F olarak belirlenen hasta sayısının diğer evrelerde yer alan hasta sayısından daha yüksek olduğu ifade edilmiştir [145, 151]. Araştırmamızda ise ABY evresi evre 1 veya R olan hasta sayısının diğer evrelerde yer alan hasta sayısından daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 4.10). Araştırmanın geneliyle benzer olarak klinik eczacının tedavileri konusunda önerilerde bulunduğu MG hastaları arasında ABY gelişen 9 hastanın tamamı KDIGO kriteri ile teşhis edilmiş olup bu hastaların ABY evrelerinin en çok evre 1 [(n=7), %77,78] olduğu gözlenmiştir. Sykes ve arkadaşları tarafından yapılan klinik eczacının da yer aldığı bir ekiple geliştirilen ABY için erken uyarı sistemi yazılımının ABY insidansı ve evreleri üzerindeki etkisini göstermeyi amaçlayan bir çalışmada, hastane yazılımında ABY uyarısı olan hastaların tedavilerine yönelik klinik eczacının yaptığı önerilerin ABY insidansını ve şiddetini düşürdüğü ifade edilmiştir [122]. Elde ettiğimiz sonuçlar literatürdeki çalışmayla uyumlu olarak, klinik eczacının YBÜ’ye dahil olmasıyla hastalarda ABY insidansında bir azalma olduğu, ABY gelişen hastalarda ise ABY’nin hafif şiddette (evre 1 veya R) seyrettiğini göstermektedir.

sK_r düzeyleri, YBÜ’de tedavi gören hastalarda morbiditeyi ve mortaliteyi etkileyen faktörler arasında gösterilmektedir [152-155]. Hastaların sK_r düzeylerinde meydana gelen ve ABY tanı kriterlerini karşılayamayacak kadar küçük yükselmeler bile hastalarda mortalite oranlarında artışla sonuçlanabilmektedir. Ayrıca ABY gelişen hastalarda sK_r seviyelerindeki yükselmelerin yavaşlatılması veya durdurulması

hastalığın prognozu açısından önemlidir. Bu nedenle YBÜ hastalarının sK_r düzeylerinin yakından takip edilmesi ve gerekli durumlarda uygun tedavi değişikliklerinin yapılması, hastaların ABY insidansının azaltılmasına, ABY gelişmiş olan hastaların böbrek fonksiyonlarını yeniden kazanma süresinin kısaltılmasına ve terapötik sonuçların iyileştirilmesine katkı sağlamaktadır. Aquino ve arkadaşları tarafından diyabetli hastaların glisemik kontrolü üzerinde klinik eczacının etkilerinin araştırıldığı prospektif müdahale çalışmasında, aynı hastaların klinik eczacı tarafından eğitim verilmeden önceki ve eğitim verildikten sonraki verileri kayıt altına alınmıştır. Çalışmanın sonunda hastaların eğitimden sonraki glisemik değerlerinin yanı sıra sK_r düzeylerinde de anlamlı düşüş olduğu ifade edilmiştir ($p < 0,05$) [156]. Wilson ve arkadaşları tarafından yürütülen ve klinik eczacının diyabetik nefropati prognozu üzerine etkilerinin incelendiği 2 yıllık prospektif kohort çalışmasında, klinik eczacının yer aldığı yapılandırılmış bakım uygulanan hastalarda rutin bakım uygulanan hastalara göre sK_r düzeylerinde iyileşme sağlandığı ($p > 0,05$) ve SDBY ile diyabetik nefropatiye bağlı mortalite oranlarının azaldığı bildirilmiştir ($p < 0,05$) [157]. Alshogran ve arkadaşları tarafından yapılmış randomize kontrollü bir çalışmada, klinik eczacı müdahalesinin hemodiyaliz hastalarının uyuncu ve terapötik sonuçlar üzerine etkisi incelenmiştir. Elde edilen verilere göre, klinik eczacının önerilerde bulunduğu müdahale grubunda kontrol grubuna kıyasla hastaların uyuncunun arttığı, sK_r ve diğer laboratuvar bulgularında iyileşme kaydedildiği ve hastaların hastanede yatış süresinin kıaldığı bildirilmiştir ($p < 0,05$) [158]. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak klinik eczacının tedavileri konusunda önerilerde bulunduğu MG hastalarının sK_r düzeyi ortalamasının ($\text{ortalama} \pm \text{SS}$) KG'ye göre daha düşük seviyelerde olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $1,236 \pm 0,781$ ve $1,293 \pm 0,812$; $p > 0,05$). Bununla birlikte hastaların bazal sK_r düzeylerinde meydana gelen değişim dikkate alınarak ABY tanı ve evrelemesi yapıldığı için hastaların tedavileri süresince sK_r düzeylerinin izlemi klinik öneme sahiptir. Çalışmamızda klinik eczacı tarafından tedavileri konusunda önerilerde bulunulan MG hastalarında en yüksek ve bazal sK_r düzeyleri arasındaki farkın KG hastalarının değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı ve daha düşük olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $0,204 \pm 0,431$ ve $0,332 \pm 0,522$; $p < 0,05$). Ulaştığımız

sonuçlar, klinik eczacılık hizmeti alan hastalarda böbrek fonksiyonlarının korunması ve ABY gelişiminin önlenmesi konularında klinik eczacının etkili rol oynadığını göstermektedir.

Klinikte BUN/sKr oranı, mortalite ve renal hasarın etiyolojisinde prediktif öneme sahiptir. Rachoın ve arkadaşları tarafından yapılan YB hastalarında BUN/sKr oranının prognostik değerinin araştırıldığı retrospektif bir çalışmada, BUN/sKr oranı 20'nin üzerinde olan hastalarda mortalite oranının 20'nin altında olan hastalara göre daha yüksek olduğu ifade edilmiştir ($p < 0,05$) [159]. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak mortalite oranının daha yüksek olduğu KG'de yer alan hastaların BUN/sKr oranı ortalamalarının (ortalama \pm SS) MG'ye göre daha yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla $31,518 \pm 11,783$ ve $30,765 \pm 18,144$; $p > 0,05$). Bu sonuç, her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, KG'de yer alan hastaların yüksek mortalite oranını açıklar niteliktedir (Tablo 4.3). Bununla birlikte BUN/sKr oranının renal hasarın etiyolojisinin belirlenmesinde kullanılabileceği ne sürülmektedir. Genel olarak BUN/sKr oranının eşik değerinin 20:1 olduğu kabul edilmektedir [160]. Prerenal nedenlerle ABY gelişen hastalarda serumdaki üre konsantrasyonu sKr'ye göre daha fazla arttığı için, BUN/sKr oranının 20'nin üzerinde olması beklenirken, intrinsik nedenlerle ABY gelişmiş olan hastalarda sKr düzeyindeki yükselmenin daha baskın olmasından dolayı BUN/sKr değeri 10'un altındaki değerlere düşmektedir. İlaç kaynaklı ABY, prerenal veya intrinsik mekanizmalarla ortaya çıkmakla birlikte klinikte ilaç kaynaklı intrinsik renal hasara daha sık rastlanmaktadır [161]. Çalışmamızda ABY gelişen MG hastaları arasında BUN/sKr oranı 10'un altında olan hasta olmaması ilaç kaynaklı ABY'nin klinik eczacının müdahaleleriyle nlenebildiğini göstermektedir. Ayrıca BUN/sKr oranı 10-20 arasında olan hasta sayısının MG'de KG'ye göre daha fazla olması (sırasıyla $n=16$, %21,33 ve $n=11$, %14,67), sKr ile birlikte değerlendirildiğinde hastalarda böbrek fonksiyonlarını korumada klinik eczacının olumlu etkisi olduğuna işaret etmektedir.

KDIGO tarafından 2012 yılında yayımlanan kılavuzda, hastalarda ABY gelişmesine zemin hazırlayan çok sayıda risk faktörü olduğu bildirilmiştir [1]. Böbrek hastalığı açısından hastaların sahip olduğu risk faktörü sayısı paralel olarak

hastalarda ABY gelişme riski de artmaktadır. YBÜ’de tedaviyi gerektiren sepsis, dolaşım bozukluğu, travma ve enfeksiyon gibi klinik durumlar ve bu durumların tedavisinde kullanılan nefrotoksik etki potansiyeli olan ilaçlar hastalarda ABY gelişmesine veya KBH’si olan hastalarda böbrek fonksiyonlarında akut bozulmalara yol açabilmektedir. Yapılan çalışmalarda hastaların en çok nörolojik hastalıklar, sepsis [162] ve KVS hastalıkları [163] nedeniyle YBÜ’ye yatışlarının yapıldığı belirtilmiştir. Bununla birlikte günümüzde YBÜ’ye yatış nedenleri arasında COVID-19 hastalığı önemli bir yer tutmaktadır. COVID-19 hastalığına bağlı olarak YBÜ yatış oranlarının çalışmaların yapıldığı bölgelere göre farklılık göstermekle birlikte %6-31 arasında olduğu belirlenmiştir [164-166]. Çalışmamıza dahil edilmiş olan hastaların YBÜ yatış nedenleri incelendiğinde literatür verileriyle uyumlu olarak hastaların en çok COVID-19, SVO, akut solunum yetmezliği, MI ve akciğer ödemi nedeniyle YBÜ’ye yatışlarının yapıldığı saptanmıştır (Tablo 4.5). Çalışmamızda bahsi geçen yatış nedenleri arasında akut solunum yetmezliği (OR=25,796, %95 CI 1,304-510,347; p=0,033) ve akciğer ödemi (OR=362,639, %95 CI 3,760-34972,711; p=0,011) nedeniyle YBÜ’ye yatışı yapılmış olan hastaların ABY açısından yüksek riskli hastalar olduğu saptanmıştır. Srisawat ve arkadaşları tarafından yapılmış toplam 4668 hastanın dahil edildiği prospektif kohort çalışmasında, elde ettiğimiz sonuçlarla benzer olarak hastalarda ABY gelişmesine neden olan YBÜ yatış nedenleri arasında sırasıyla enfektif [(n=1198), %48,5], kardiyak [(n=1181), %47,8] ve solunumsal problemlerin [(n=797), %32,3] olduğu gösterilmiştir (p<0,001) [163].

Çalışmamıza dahil edilen hastaların sahip olduğu komorbid hastalıklar incelendiğinde, hastalarda en çok hipertansiyon, diyabet, KVS hastalıkları ve kanser komorbiditelerinin olduğu görülmüştür (Tablo 4.6). Srisawat ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, YBÜ’de tedavi gören hastalarda en sık gözlenen komorbid hastalıkların sırasıyla hipertansiyon [(n=1909), %40,9], diyabet [(n=1115), %24], KVS hastalıkları [(n=809), %17,4] ve kanser [(n=432), %9,3] olduğu bildirilmiştir [163]. Du ve arkadaşları tarafından yapılan ve toplam 24530 hasta ile yürütülen prospektif kohort çalışmasında, YBÜ’de tedavi gören hastalarda en sık gözlenen komorbid hastalıkların hipertansiyon [(n=426), %32,8], KAH [(n=229), %17,7], diyabet [(n=196),

%15,1] ve kanser [(n=147), %11,3] olduğu ifade edilmiştir [167]. Tez çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda yer alan hastaların sahip olduğu komorbid hastalıkların ABY ile ilişkisi incelendiğinde diyabet (OR=13,618, %95 CI 1,484-124,982; p=0,021) ve kanser (OR=17,451, %95 CI 1,049-290,183; p=0,046) komorbiditelerine sahip olan hastaların ABY açısından riskli hasta gruplarını oluşturduğu belirlenmiştir. Ponce ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada, diyabet, KKY ve KBH komorbiditelerinin ABY açısından risk faktörü olduğu ifade edilmiştir (p<0,05) [133]. Magboul ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hipertansiyon, diyabet ve KVS hastalıklarının YBÜ hastalarında ABY riskini artırdığı bildirilmiştir (p<0,05) [131]. Bunlara ek olarak, hastalığın prognozu ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak kanser hastalarında ABY insidansının %54'lere kadar ulaştığı tespit edilmiştir. Bu nedenle kanser türleri de ABY için risk faktörü olarak kabul edilmektedir [168]. Literatürde bildirilen bu sonuçlar, ulaştığımız bulgularla benzerlik göstermektedir. Bununla birlikte çalışmamızda yer alan hastalarda en çok gözlenen komorbiditeler arasında hipertansiyon ve KAH'de olmasına rağmen yapılan regresyon analizinde bahsi geçen komorbiditeler ile ABY arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır (Tablo 4.12). Çalışmamızda, ABY ile KKY (OR=0,047, %95 CI 0,003-0,821; p=0,036) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmasına rağmen bu ilişkinin negatif yönlü olmasının, KKY hastalarının tedavilerinde kullanılan ADEİ, ARB gibi ilaçların hastalara sağladığı faydalı etkilerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

İlaç kaynaklı ABY, YBÜ'de tedavi gören hastalarda sıklıkla karşılaşılan bir tablodur. Ehrmann ve arkadaşları tarafından yürütülen YBÜ hastalarında nefrotoksik ilaç kullanım yükünün belirlenmesini amaçlayan prospektif bir çalışmada, antibiyotikler, diüretikler, radyokontrast maddeler, NSAİ ilaçlar ve ADEİ grubu ilaçların YBÜ'de tedavi gören hastalarda en sık kullanılan nefrotoksik etkili ilaçlar olduğu bildirilmiştir [130]. Aljbouri ve arkadaşları tarafından yürütülen ve klinik eczacının tedavi masraflarının azaltılmasındaki rolünü araştıran çalışmada, YBÜ'de en sık kullanılan ilaç gruplarının antibiyotikler ve KVS ilaçları olduğu ifade edilmiştir [169].

Çalışmamızda yer alan hastalarda literatürle uyumlu olarak en çok antibiyotikler [(n=303), %19,574] ve KVS ilaçlarının [(n=261), %16,86] kullanıldığı saptanmıştır.

Çalışmamızda yer alan hastalarda kullanılan ilaç grupları ile ABY arasındaki ilişkiye yönelik yapılan ikili lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre antibiyotikler (OR=1,581, %95 CI 1,124-2,224; p=0,008), anestezipler (OR=1,773, %95 CI 1,062-2,960; p=0,036) ve KVS ilaçlarının (OR=1,474, %95 CI 1,120-1,941; p=0,006) kullanımının hastalarda ABY riskini artırdığı saptanmıştır. Hinson ve arkadaşları tarafından yürütülen, acil servise başvuran hastaların kullandığı ilaç gruplarının ABY ile ilişkisini inceleyen retrospektif bir çalışmada antibiyotiklerin, diüretiklerin ve ADEİ'nin ABY için bağımsız bir risk faktörü olduğu ifade edilmiştir [12]. Douros ve arkadaşları tarafından yapılmış sörveyans çalışmasında, ilaç kaynaklı ABY'nin en çok antibiyotikler, KVS ilaçları ve NSAİİ kullanılan hastalarda geliştiği tespit edilmiştir [170]. Çalışmamızda antibiyotikler ve KVS ilaçlarının ABY ile olan pozitif ilişkisine dair elde ettiğimiz bulgular literatürdeki çalışmalarla desteklenmektedir. Fakat elde ettiğimiz sonuçlardan farklı olarak, nefrotoksik etkisinden dolayı klinikte kullanımı sonlandırılmış metoksifluran dışındaki anestezipler ilaçların nefrotoksitesisi üzerine yapılmış çok sayıda çalışma olmasına rağmen günümüzde kullanılan anesteziplerin böbrek fonksiyonları üzerinde oluşturabileceği olumsuz etkinin önemsiz düzeyde olduğu, hatta propofol gibi bazı anestezipler ilaçların böbrekleri koruyucu etkilerinin olduğu ifade edilmiştir [171-173]. Anestezipler ilaçların doğrudan nefrotoksik etkisi olmamasına rağmen çalışmamızda ABY ile arasında pozitif ilişkisinin saptanması, literatürde yer alan çalışmaların yürütüldüğü hasta popülasyonu ile tez çalışmamıza dahil edilmiş olan hastaların klinik özelliklerinin farklı olmasından ve YBÜ'de tedavi görmekte olan hastaların ABY açısından sahip oldukları ilave risk faktörlerinin etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda kullanılan ilaçların ABY ile ilişkisi incelendiğinde kolistin (OR=54,336; %95 CI 2,264-1303,846; p=0,014), vankomisin (OR=35,663; %95 CI 2,115-601,229; p=0,013), seftriakson (OR=9,359; %95 CI 1,609-54,423; p=0,013), klaritromisin (OR=6,636, %95 CI 1,178-37,382; p=0,032), ampisilin-sulbaktam (OR=39,130; %95 CI 2,128-719,422; p=0,014), midazolam (OR=3,250; %95

CI 1,445-7,312; $p=0,004$) ve deksketoprofen (OR=5,215; %95 CI 1,478-18,406; $p=0,018$) kullanımıyla ABY arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Heybeli ve arkadaşları tarafından yapılan kolistin nefrotoksik etkisinin araştırıldığı ve her bir çalışma grubunda 133 hastanın yer aldığı retrospektif bir çalışmada, kolistin ve kolistin dışı antibiyotiklerle tedavi edilen hastalarda ABY insidansının sırasıyla 92 (%69,2) ve 39 (%29,3) olduğu bildirilmiştir ($p<0,001$) [174]. Nefrotoksik etkisi bilinen vankomisin ABY ile ilişkisi üzerine yapılmış çalışmalar ise sadece glikopeptid olmayan diğer antibiyotiklerle karşılaştırıldığı çalışmaları sınırlıdır. Hal ve arkadaşları tarafından yapılmış bir sistematik derleme ve meta analizde vankomisine bağlı olarak gözlenen ABY insidansının %5-43 arasında olduğu tespit edilmiştir [175]. Yapılan çalışmalarda vankomisin diğer nefrotoksik etkili ilaçlarla birlikte kullanımı, 14 günden daha uzun süre kullanımı, serum vadi konsantrasyonunun 20 mg/L'nin üzerinde olması ve ABY risk faktörlerinin olduğu hastalarda kullanımının vankomisine bağlı ABY gelişme riskini daha da artırdığı ifade edilmiştir [176, 177]. Bunlara ek olarak, ampisilin-sulbaktam kombinasyonunun ABY ile ilişkisini açıklayan literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Betrosian ve arkadaşları tarafından ventilatör ilişkili *Acinetobacter baumannii* pnömonisi tedavisinde yüksek doz ampisilin-sulbaktam ile kolistin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, ABY insidansının ampisilin-sulbaktam uygulanan hastalarda kolistin uygulanan hastalarla benzer olduğu bildirilmiştir (sırasıyla $n=2$, %15,3 ve $n=5$, %33; $p>0,05$) [178]. Kolistin, vankomisin ve ampisilin-sulbaktam ile ilgili literatürde bildirilen sonuçlar, tez çalışmamızda ulaştığımız sonuçlarla benzerlik göstermektedir. YBÜ'de sıklıkla kullanılan nefrotoksik ilaçlara bağlı ABY gelişimi riski nedeniyle hastaların yakından izlenmesi ve ilaçların uygun şekilde dozlanması önem taşımaktadır.

Klinik pratikte seftriakson ve klaritromisin nefrotoksik etkilerinin olmadığı kabul edilmesine rağmen çalışmamızda her iki ilacın da ABY'ye neden olan ilaçlar arasında olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Literatürde bahsi geçen ilaçların nefrotoksik etkilerine dair çok az sayıda çalışma mevcuttur. Zhang ve arkadaşları tarafından deneysel hayvan çalışmasından elde edilen veriler ile hasta bilgilerinin retrospektif taranmasıyla elde edilen verilerin dahil edildiği bir çalışmada, seftriaksonun

ürolitiazis oluşturarak hastalarda ABY'ye neden olduğu ifade edilmiştir [179]. Russell ve Smith tarafından yayımlanmış olan bir vaka raporunda, klaritromisin kullanılan 65 yaşında bir hastada AİN nedeniyle ABY geliştiği bildirilmiştir [180]. Shah ve arkadaşlarının yayımladığı vaka raporunda ise eş zamanlı nifedipin ve klaritromisin kullanılan bir hastada nifedipin metabolizmasının klaritromisin tarafından inhibisyonuna bağlı olarak ortaya çıkan semptomatik hipotansiyonun, hastanın renal perfüzyonunun azalmasına ve bunun sonucunda hastada ABY gelişmesine neden olduğu raporlanmıştır [181].

Yapılan literatür taramasında midazolamın böbrek fonksiyonları üzerinde olumsuz etkisinin olduğuna dair herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Leite ve arkadaşları tarafından yapılmış olan propofolün ABY'den koruyucu etkisinin araştırıldığı retrospektif bir çalışmada, anestezi ilaç olarak midazolam kullanılan hastalarda ABY insidansının propofole göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla n=470, %67,3 ve n=384, %55; p<0,001) [182]. Buna ek olarak midazolamın hipotansif etkilerinin olduğuna dair literatürde var olan çalışmalar, midazolamın renal perfüzyonu azaltarak ABY gelişmesine neden olabileceğini düşündürmektedir [183, 184].

Literatürde deksketoprofenin ABY ile ilişkisi üzerine yapılmış herhangi bir klinik çalışmaya rastlanılmazken bildirilen bazı vaka raporları bulunmaktadır. Sav ve arkadaşları tarafından yayımlanan raporda, deksketoprofen kullanan 70 yaşında bir erkek hastada deksketoprofenin indüklediği rabdomiyoliz sonucu ABY geliştiği bildirilmiştir [185]. Gurel ve Aygen tarafından yayımlanan 3 hasta verisini içeren vaka raporunda ise deksketoprofenin renal kan akımını azaltarak hastalarda ABY gelişmesine neden olduğu ifade edilmiştir [186].

Bu çalışmalar, ulaştığımız sonuçları desteklese de seftriakson, klaritromisin, midazolam ve deksketoprofen ile ABY arasındaki ilişkinin açıklanabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Yine de, nefrotoksik etki potansiyeli bilinen ilaçların yanı sıra bahsi geçen ilaçların da böbrek hastalığı açısından riskli hasta gruplarında dikkatli kullanılması gerekmektedir.

Bu tez çalışmasının bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Tez çalışmamızda her ne kadar hedeflenen örneklem büyüklüğüne ulaşıldıysa da çalışmaya dahil edilen hasta sayısının bazı istatistiksel analizler için yetersiz kaldığı görülmektedir. Örneklem büyüklüğü hesabı yapılarak hedef hasta sayısına ulaşılmış olsa da, ABY gelişen hasta sayısının kısıtlılığı çalışma sonucunda elde edilen gruplar arası farkların istatistiksel anlamlılık açısından yetersiz kalmasına neden olmuştur. Bu durum çalışmamızın doktora tezi kapsamında belirli bir süre içerisinde yapılmış olmasından ve YBÜ’de yer alan yatak sayısının kısıtlı olmasından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte COVID-19 pandemisi nedeniyle YBÜ hasta profilinin değişmesi ve COVID-19 hastalarının büyük bir çoğunluğunun dışlama kriterlerini karşılamasından dolayı çalışma süresince çalışmaya dahil edilen hasta sayısı daha fazla artırılmamıştır.

Klinik eczacı çalışma süresince yarım zamanlı olarak YBÜ’de danışmanlık hizmeti vermiştir. Bu durum özellikle klinik eczacı tarafından ABY gelişmiş olan hastaların takibinin aksamasına neden olmuş olabilir. Klinik eczacının tam zamanlı olarak YBÜ’de bulunması, ABY gelişmiş hastaların takibinde sürekliliği sağlayarak yapacağı önerilerle hastaların böbrek fonksiyonlarını geri kazanma süresinin kısaltılmasına katkı sağlayacağı öngörülmektedir.

Çalışma gruplarının aynı hekim tarafından takip edilmesi de çalışmanın kısıtlılıkları arasında yer almaktadır. Çalışma süresince klinik eczacı tarafından MG hastalarının tedavilerine yönelik yapılan önerilerin, dolaylı olarak KG hastalarının tedavilerinde de uygulanmış olması olasıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

ABY, YBÜ'de tedavi gören hastalarda sıklıkla gözlenen ve insidansı %50'lere kadar ulaşabilen klinik bir tablodur. ABY ve ABY'ye bağlı komplikasyonlar hastaların mortalite oranları, YBÜ'de yatış süreleri ve tedavi masraflarında artışla sonuçlanmaktadır. YBÜ'de tedavi gören hastaların önemli bir kısmında, gözlenen ABY tablolarından nefrotoksik ilaç kullanımı sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle nefrotoksik ilaçların uygun dozda, uygun sürede, uygun formülasyonda ve böbrekleri koruyucu önlemlerle birlikte uygulanması, YBÜ'de ABY insidansının azaltılması açısından klinik öneme sahiptir.

ABY, terapötik sonuçları etkilemenin yanı sıra neden olduğu fizyolojik değişikliklerden dolayı ilaçların farmakolojik özelliklerinin de değişmesine zemin hazırlamaktadır. İlaç etkisinin değişmesine neden olan bu durum, tedavi başarısızlığı veya ilaç yan etkisi ya da toksik etkisinin ortaya çıkmasıyla sonuçlanmaktadır. Bunun önüne geçmek için ABY hastalarında gözlenen fizyolojik değişikliklerin ilaçlar üzerindeki etkileri göz önünde tutularak tedavide ilgili düzenlemelerin yapılması gerekmektedir.

Klinik eczacının sağlık bakım ekibi içerisinde yer almasıyla ilaç kaynaklı sorunların azaltıldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. İlaç-endikasyon uyumu, ilaç doz ayarı, ilaç-ilaç ve ilaç-besin veya ilaç-beslenme solüsyonu etkileşimleri, ilaç geçimsizliği, ilaç uygulama becerisi, terapötik ilaç izlemi ve ilaç yan etki yönetimi konularında klinik eczacı tarafından sağlık ekibine verilen danışmanlık hizmeti, hastaların tedavilerinden azami fayda görmesini sağlamaktadır. Benzer şekilde klinik eczacının hasta tedavisine yapacağı katkılar neticesinde hastalarda ABY insidansının azaltılabileceği, ABY gelişmiş olan hastalarda ise hastaların böbrek fonksiyonlarını geri kazanma süresinin kısaltılabileceği tahmin edilmektedir. Bu nedenle YBÜ ekibine dahil olan yeterli bilgi ve donanıma sahip klinik eczacı tarafından nefrotoksik ilaçların akılcı ve uygun kullanımı ile diğer ilaçla ilgili konularda sağlık ekibine verilecek danışmanlık hizmetinin, hastalarda ilaç kaynaklı ABY gelişmesinin önlenmesi, böbrek fonksiyonlarının korunması ve mortalite, YBÜ'de kalış süresi gibi diğer terapötik sonuçların iyileştirilmesine katkı sağlaması beklenmektedir.

Bu tez çalışmasında, klinik eczacı tarafından YBÜ hastalarının tedavilerine yönelik yapılan önerilerin ABY'nin önlenmesi ve böbrek fonksiyonlarının korunmasına katkı sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışma kapsamında hastaların YBÜ'ye yatış nedenleri, komorbid hastalıkları ve ilaçları ile ABY arasındaki ilişki kurularak ABY açısından riskli hasta grupları belirlenmiştir.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre, klinik eczacının önerilerinin hastaların YBÜ'de yatış süreleri, mortalite oranları ve ABY gelişmiş olan hastaların böbrek fonksiyonlarını geri kazanma süreleri üzerinde etkisinin olmadığı görülmüştür. Bunlara ek olarak ABY tanı kriterleri arasında ABY'yi teşhis etmede en başarılı olan kriter belirlenememiştir. Bahsi geçen parametrelere klinik eczacının etkilerinin daha sağlıklı olarak gösterilebilmesi için daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği benzer çalışmaların planlanması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, Section 2: AKI Definition. *Kidney International Supplements*. 2012;2(1):19-36.
2. Kellum JA. Diagnostic criteria for acute kidney injury: present and future. *Crit Care Clin*. 2015;31(4):621-32.
3. Makris K, Spanou L. Acute kidney injury: Definition, pathophysiology and clinical phenotypes. *The Clinical Biochemist Reviews*. 2016;37(2):85-98.
4. Maxwell R, Bell CM. Acute kidney injury in the critically ill. *The Surgical Clinics of North America*. 2017;97 6:1399-418.
5. Griffin BR, Liu KD, Teixeira JP. *Critical Care Nephrology: Core Curriculum 2020*. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(3):435-52.
6. Bentley ML, Corwin HL, Dasta J. Drug-induced acute kidney injury in the critically ill adult: Recognition and prevention strategies. *Crit Care Med*. 2010;38(6 Suppl):S169-74.
7. Choudhury D, Ahmed Z. Drug-associated renal dysfunction and injury. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2(2):80-91.
8. Abunahlah N, Elawaisi A, Velibeyoglu FM et al. Drug related problems identified by clinical pharmacist at the Internal Medicine Ward in Turkey. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(2):360-7.
9. Kane-Gill SL, Goldstein SL. Drug-induced acute kidney injury: A focus on risk assessment for prevention. *Critical Care Clinics*. 2015;31(4):675-84.
10. MacTavish P, Quasim T, Shaw M et al. Impact of a pharmacist intervention at an intensive care rehabilitation clinic. *BMJ Open Quality*. 2019;8(3):e000580.
11. Lorenz MA, Moenster RP, Linneman TW. Effect of piperacillin/tazobactam restriction on usage and rates of acute renal failure. *J Med Microbiol*. 2016;65(2):195-9.
12. Hinson JS, Ehmann MR, Al Jalbout N et al. Risk of acute kidney injury associated with medication administration in the emergency department. *J Emerg Med*. 2020;58(3):487-96.
13. Buckley MS, Hartsock NC, Berry AJ et al. Comparison of acute kidney injury risk associated with vancomycin and concomitant piperacillin/tazobactam or cefepime in the intensive care unit. *J Crit Care*. 2018;48:32-8.
14. van Vugt LK, Wagenaar E, van Etten RW. Acute kidney injury, an avoidable problem. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2021;165:D5528.
15. Woolever NL, Schomberg RJ, Cai S et al. Pharmacist-driven MRSA nasal PCR screening and the duration of empirical vancomycin therapy for suspected MRSA respiratory tract infections. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2020;4(5):550-6.

16. Sukkha S, Rattanaivanon W, Chamroenwit B et al. Quality assessment and cost saving of renal dosing recommendation by clinical pharmacists at medical wards in Thailand. *Int J Clin Pharm.* 2020;42(2):610-6.
17. Hawley CE, Triantafylidis LK, Paik JM. The missing piece: Clinical pharmacists enhancing the interprofessional nephrology clinic model. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2019;59(5):727-35.
18. Akpolat T, Utaş C. Böbrek Yetmezliği: Genel Bilgiler. In: Akpolat T, Utaş C, (eds.), *Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı. 1. Türk Nefroloji Derneği.* 2008: 1-22.
19. Altunören O, Aydın G, Güngör Ö. Böbrek Anatomisi. In: Arınsoy T, Güngör Ö, Koçyiğit İ, (eds.), *Böbrek Fizyopatolojisi. Türk Nefroloji Derneği.* 2017: 1-7.
20. Guyton A, Hall J. Böbreklerde idrar Oluşumu: 1. Glomerüler Filtrasyon, Böbrek Kan Akımı ve Kontrolleri. In: Çavuşoğlu H, (ed.), *Tıbbi Fizyoloji. 10. Nobel Tıp Kitapevleri.* 2001: 279-94.
21. Gross Anatomy of the Kidney [Internet]. 2021. Available from: <https://bio.libretexts.org/@go/page/40646>
22. Sungur C, Akpolat T. Böbreklerin Temel Fonksiyonları ve Düzenlenmesi. In: Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G, (eds.), *Nefroloji El Kitabı. 4. Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri.* 2007: 1-15.
23. Ferrè S, Hoenderop JG, Bindels RJ. Sensing mechanisms involved in Ca²⁺ and Mg²⁺ homeostasis. *Kidney Int.* 2012;82(11):1157-66.
24. Blaine J, Weinman EJ, Cunningham R. The regulation of renal phosphate transport. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011;18(2):77-84.
25. Kumar R. Calcium metabolism. *The Principles and Practice of Nephrology.* 1995:964-71.
26. Guyton A, Hall J. Böbreklerde idrar Oluşumu: 2. Glomerüler Filtratın Böbreklerde İşlenmesi. In: Çavuşoğlu H, (ed.), *Tıbbi Fizyoloji. 10. Nobel Tıp Kitapevleri.* 2001: 295-312.
27. Koushanpour E, Kriz W. Mechanism of concentration and dilution of urine. *Renal Physiology.* Springer. 1986: 270-309.
28. Schott HC, Waldridge B, Bayly WM. Chapter 14 - Disorders of the Urinary System. In: Reed SM, Bayly WM, Sellon DC, (eds.), *Equine Internal Medicine (Fourth Edition).* W.B. Saunders. 2018: 888-990.
29. Gounden V, Bhatt H, Jialal I. Renal Function Tests. 2020. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507821/>.
30. Sevinç Ok E, Altun B. Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi. In: Arınsoy T, Güngör Ö, Koçyiğit İ, (eds.), *Böbrek Fizyopatolojisi. Türk Nefroloji Derneği.* 2017: 25-35.

31. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
32. Levey AS, Coresh J, Greene T et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine*. 2006;145(4):247-54.
33. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ et al. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: Accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Annals of Internal Medicine*. 2004;141(12):929-37.
34. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2012;367(1):20-9.
35. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
36. Özcan O, Karakuş A. Acil Biyokimyasal Parametreler. Derman Medical Publishing; 2017.
37. Onopiuk A, Tokarzewicz A, Gorodkiewicz E. Cystatin C: A kidney function biomarker. *Adv Clin Chem*. 2015;68:57-69.
38. Köttgen A, Selvin E, Stevens LA et al. Serum cystatin C in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis*. 2008;51(3):385-94.
39. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J et al. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. *N Engl J Med*. 2021;385(19):1737-49.
40. Awdishu L, Wu S. Acute kidney injury. *Renal/Pulmonary Critical Care*. 2017;7-26.
41. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet*. 2019;394(10212):1949-64.
42. Negi S, Koreeda D, Kobayashi S et al. Acute kidney injury: Epidemiology, outcomes, complications, and therapeutic strategies. *Semin Dial*. 2018;31(5):519-27.
43. Bagshaw SM, George C, Dinu I et al. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(4):1203-10.
44. Thakar CV, Christianson A, Freyberg R et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: A Veterans Administration study. *Crit Care Med*. 2009;37(9):2552-8.
45. Ko S, Venkatesan S, Nand K et al. International statistical classification of diseases and related health problems coding underestimates the incidence and prevalence of acute kidney injury and chronic kidney disease in general medical patients. *Intern Med J*. 2018;48(3):310-5.
46. Mullens W, Damman K, Testani JM et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory – a position statement from the Heart Failure

Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(4):584-603.

47. Mathis MR, Naik BI, Freundlich RE et al. Preoperative risk and the association between hypotension and postoperative acute kidney injury. *Anesthesiology*. 2020;132(3):461-75.

48. Mercado MG, Smith DK, Guard EL. Acute kidney injury: Diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2019;100(11):687-94.

49. Pathophysiology review: Acute tubular necrosis. *Nursing*. 2010;40(4):46-7.

50. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int*. 2010;77(11):956-61.

51. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic microangiopathy and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(2):300-17.

52. Jacob J, Dannenhoffer J, Rutter A. Acute kidney injury. *Prim Care*. 2020;47(4):571-84.

53. Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of acute kidney injury: Core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(1):136-48.

54. Rewa O, Bagshaw SM. Acute kidney injury-epidemiology, outcomes and economics. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(4):193-207.

55. Ball EF, Kara T. Epidemiology and outcome of acute kidney injury in New Zealand children. *J Paediatr Child Health*. 2008;44(11):642-6.

56. Levin A, Stevens PE, Bilous RW et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):1-150.

57. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294(7):813-8.

58. Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ (Clinical research ed)*. 2019;364:k4891-k.

59. Nzerue C, Oluwole K, Adejorin D et al. Malignant hypertension with thrombotic microangiopathy and persistent acute kidney injury (AKI). *Clin Kidney J*. 2014;7(6):586-9.

60. Fujimoto T. Pathology of malignant nephrosclerosis with special reference to the difference between histologic manifestations of pure and exacerbated forms. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 1978;125(2):135-53.

61. Advani A. Acute kidney injury: A bona fide complication of diabetes. *Diabetes*. 2020;69(11):2229-37.

62. Coca SG, Jammalamadaka D, Sint K et al. Preoperative proteinuria predicts acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(2):495-502.

63. Chancharoenthana W, Leelahavanichkul A. Acute kidney injury spectrum in patients with chronic liver disease: Where do we stand? *World J Gastroenterol.* 2019;25(28):3684-703.
64. Regner KR, Singbartl K. Kidney injury in liver disease. *Crit Care Clin.* 2016;32(3):343-55.
65. Han SS, Baek SH, Ahn SY et al. Anemia is a risk factor for acute kidney injury and long-term mortality in critically ill patients. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine.* 2015;237(4):287-95.
66. Lombardi R, Nin N, Lorente JA et al. An assessment of the Acute Kidney Injury Network creatinine-based criteria in patients submitted to mechanical ventilation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(7):1547-55.
67. Priebe HJ, Heimann JC, Hedley-Whyte J. Mechanisms of renal dysfunction during positive end-expiratory pressure ventilation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1981;50(3):643-9.
68. Koynert JL, Murray PT. Mechanical ventilation and lung-kidney interactions. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN.* 2008;3(2):562-70.
69. Modi KS, Rao VK. Atheroembolic renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2001;12(8):1781-7.
70. Kronzon I, Saric M. Cholesterol embolization syndrome. *Circulation.* 2010;122(6):631-41.
71. Parmar MS. Progressive acute kidney injury following myocardial infarction: Cholesterol embolisation. *BMJ Case Rep.* 2009;2009.
72. Eknoyan G. Emergence of the concept of acute renal failure. *Am J Nephrol.* 2002;22(2-3):225-30.
73. Dunn JS, McNee JW. A contribution to the study of war nephritis. *Br Med J.* 1917;2(2971):745-51.
74. Bywaters EG, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. *Br Med J.* 1941;1(4185):427-32.
75. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. 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(4):R204-12.
76. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.
77. Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N et al. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell.* 2002;10(5):1033-43.

78. Mishra J, Mori K, Ma Q et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol.* 2004;24(3):307-15.
79. Parravicini E, Nemerofsky SL, Michelson KA et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a promising biomarker for late onset culture-positive sepsis in very low birth weight infants. *Pediatr Res.* 2010;67(6):636-40.
80. Devarajan P. Emerging biomarkers of acute kidney injury. *Contrib Nephrol.* 2007;156:203-12.
81. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem.* 1998;273(7):4135-42.
82. Amin RP, Vickers AE, Sistare F et al. Identification of putative gene based markers of renal toxicity. *Environ Health Perspect.* 2004;112(4):465-79.
83. Fuchs TC, Frick K, Emde B et al. Evaluation of novel acute urinary rat kidney toxicity biomarker for subacute toxicity studies in preclinical trials. *Toxicol Pathol.* 2012;40(7):1031-48.
84. Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K et al. Biomarkers in acute kidney injury - pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf).* 2017;219(3):554-72.
85. Patschan D, Müller GA. Acute kidney injury. *J Inj Violence Res.* 2015;7(1):19-26.
86. Libório AB, Leite TT, Neves FMdO et al. AKI complications in critically ill patients: Association with mortality rates and RRT. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2015;10(1):21-8.
87. Goyal A, Daneshpajouhnejad P, Hashmi MF et al. Acute Kidney Injury. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441896/>.
88. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: The multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41(8):1411-23.
89. Perazella MA, Rosner MH. Drug-induced acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17(8):1220-33.
90. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician.* 2008;78(6):743-50.
91. Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2008;36(4 Suppl):S216-23.
92. Markowitz GS, Perazella MA. Drug-induced renal failure: A focus on tubulointerstitial disease. *Clin Chim Acta.* 2005;351(1-2):31-47.

93. Perazella MA. Drug-induced nephropathy: An update. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4(4):689-706.
94. Perazella MA. Crystal-induced acute renal failure. *Am J Med.* 1999;106(4):459-65.
95. Pisoni R, Ruggenti P, Remuzzi G. Drug-induced thrombotic microangiopathy. *Drug Safety.* 2001;24(7):491-501.
96. Coco TJ, Klasner AE. Drug-induced rhabdomyolysis. *Curr Opin Pediatr.* 2004;16(2):206-10.
97. Morales-Alvarez MC. Nephrotoxicity of antimicrobials and antibiotics. *Advances in Chronic Kidney Disease.* 2020;27(1):31-7.
98. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, Section 3: Prevention and Treatment of AKI. *Kidney International Supplements.* 2012;2(1):37-68.
99. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ, Jr. et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease-a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International.* 2011;80(11):1122-37.
100. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2009;76(4):422-7.
101. Vanmassenhove J, Kielstein J, Jörres A et al. Management of patients at risk of acute kidney injury. *Lancet.* 2017;389(10084):2139-51.
102. Young P, Bailey M, Beasley R et al. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: The SPLIT randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(16):1701-10.
103. Flood L, Nichol A. Acute kidney injury and the critically ill. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine.* 2021;22(2):121-7.
104. Claire R, Bouchard J. Acid-base and electrolyte abnormalities during renal support for acute kidney injury: Recognition and management. *Blood Purification.* 2012;34(2):186-93.
105. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline update: What's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017;92(1):26-36.
106. Gauci C, Moranne O, Fouqueray B et al. Pitfalls of measuring total blood calcium in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(8):1592-8.
107. Cascella M, Vaqar S. Hypermagnesemia. *StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.* 2021:
108. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS et al. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm.* 2005;62(16):1663-82.

109. Hahn K, Kanbay M, Lanaspa MA et al. Serum uric acid and acute kidney injury: A mini review. *J Adv Res.* 2017;8(5):529-36.
110. Zemaitis MR, Foris LA, Katta S et al. Uremia. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441859/>.
111. Okusa MD, Rosner MH (2022) Overview of the management of acute kidney injury (AKI) in adults. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-acute-kidney-injury-aki-in-adults?search=acute%20kidney%20injury&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H313381695. Accessed 05.08.2022
112. Himmelfarb J, Vanholder R, Mehrotra R et al. The current and future landscape of dialysis. *Nature Reviews Nephrology.* 2020;16(10):573-85.
113. Chan M, Ostermann M. Epidemiology of chronic dialysis patients in the intensive care unit. *Hemodialysis.* IntechOpen. 2013:
114. Negi S, Koreeda D, Kobayashi S et al. Renal replacement therapy for acute kidney injury. *Renal Replacement Therapy.* 2016;2(1):1-7.
115. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, Section 5: Dialysis Interventions for Treatment of AKI. *Kidney International Supplements.* 2012;2(1):89-115.
116. Palevsky PM (2022) Kidney replacement therapy (dialysis) in acute kidney injury in adults: Indications, timing, and dialysis dose. <https://www.uptodate.com/contents/kidney-replacement-therapy-dialysis-in-acute-kidney-injury-in-adults-indications-timing-and-dialysis-dose#H2>. Accessed 09.08.2022
117. ACoC P. The definition of clinical pharmacy. *Pharmacotherapy.* 2008;28(6):816-7.
118. Bassett E, Frantzen L, Zabel K. Evaluation of pharmacist renal doses adjustments and planning for future evaluations of pharmacist services. *Hosp Pharm.* 2021;56(5):416-23.
119. Goldstein SL, Mottes T, Simpson K et al. A sustained quality improvement program reduces nephrotoxic medication-associated acute kidney injury. *Kidney Int.* 2016;90(1):212-21.
120. Smith AP, Millares-Sipin CA, James M et al. Impact of a pharmacist-initiated vancomycin monitoring program. *Consult Pharm.* 2016;31(9):505-10.
121. Stoops C, Stone S, Evans E et al. Baby NINJA (Nephrotoxic Injury Negated by Just-in-Time Action): Reduction of nephrotoxic medication-associated acute kidney injury in the neonatal intensive care unit. *The Journal of Pediatrics.* 2019;215:223-8.e6.
122. Sykes L, Sinha S, Hegarty J et al. Reducing acute kidney injury incidence and progression in a large teaching hospital. *BMJ Open Quality.* 2018;7(4):e000308.

123. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy [Internet]. Antimicrobial Therapy, Inc., Sperryville, ABD. [cited 10.05.2021]. Available from: <https://www.sanfordguide.com/products/digital-subscriptions/mobile-apps/>.
124. UpToDate [Internet]. Wolters Kluwer Health, Massachusetts, ABD. [cited 10.05.2021]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/search>.
125. Kidney Disease Program [Internet]. University of Louisville, Kentucky, ABD. [cited 10.05.2021]. Available from: <https://kdpnet.kdp.louisville.edu/>.
126. Medscape [Internet]. WebMD, New York, ABD. [cited 10.05.2021]. Available from: <https://www.medscape.com/pharmacists>.
127. drugs.com [Internet]. Drugsite Trust, Auckland, New Zealand. [cited 10.05.2021]. Available from: <https://www.drugs.com/>.
128. Chiang LH, Huang YL, Tsai TC. Clinical pharmacy interventions in intensive care unit patients. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46(1):128-33.
129. Ayhan YE, Karakurt S, Sancar M. The effect of the clinical pharmacist in minimizing drug-related problems and related costs in the intensive care unit in Turkey: A non-randomized controlled study. *J Clin Pharm Ther.* 2022.
130. Ehrmann S, Helms J, Joret A et al. Nephrotoxic drug burden among 1001 critically ill patients: Impact on acute kidney injury. *Ann Intensive Care.* 2019;9(1):106.
131. Magboul SM, Osman B, Elnour AA. The incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury in the intensive care unit in Sudan. *Int J Clin Pharm.* 2020;42(6):1447-55.
132. Aylward RE, van der Merwe E, Pazi S et al. Risk factors and outcomes of acute kidney injury in South African critically ill adults: A prospective cohort study. *BMC Nephrology.* 2019;20(1):460-.
133. Ponce D, Zorzenon Cde P, Santos NY et al. Acute kidney injury in intensive care unit patients: A prospective study on incidence, risk factors and mortality. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2011;23(3):321-6.
134. Netzer G, Liu X, Shanholtz C et al. Decreased mortality resulting from a multicomponent intervention in a tertiary care medical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2011;39(2):284-93.
135. Büttner S, Stadler A, Mayer C et al. Incidence, risk factors, and outcome of acute kidney injury in neurocritical care. *Journal of Intensive Care Medicine.* 2020;35(4):338-46.
136. Fuhrman DY, Kane-Gill S, Goldstein SL et al. Acute kidney injury epidemiology, risk factors, and outcomes in critically ill patients 16-25 years of age treated in an adult intensive care unit. *Annals of Intensive Care.* 2018;8(1):26-.
137. MaLaren R, Bond CA, Martin SJ et al. Clinical and economic outcomes of involving pharmacists in the direct care of critically ill patients with infections. *Critical Care Medicine.* 2008;36(12):3184-9.

138. MaClaren R, Bond CA. Effects of pharmacist participation in intensive care units on clinical and economic outcomes of critically ill patients with thromboembolic or infarction-related events. *Pharmacotherapy*. 2009;29(7):761-8.
139. Chiang L-H, Huang Y-L, Tsai T-C. Clinical pharmacy interventions in intensive care unit patients. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2021;46(1):128-33.
140. Magden K, Yildirim I, Kutu M et al. Recovery process in patients followed-up due to acute kidney injury. *Hippokratia*. 2013;17(3):239-42.
141. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S et al. Acute kidney injury in intensive care unit patients: A comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care*. 2008;12(4):R110.
142. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(5):1569-74.
143. Ülger F, Pehlivanlar Küçük M, Küçük AO et al. Evaluation of acute kidney injury (AKI) with RIFLE, AKIN, CK, and KDIGO in critically ill trauma patients. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2018;44(4):597-605.
144. Tsai TY, Chien H, Tsai FC et al. Comparison of RIFLE, AKIN, and KDIGO classifications for assessing prognosis of patients on extracorporeal membrane oxygenation. *J Formos Med Assoc*. 2017;116(11):844-51.
145. Pereira M, Rodrigues N, Godinho I et al. Acute kidney injury in patients with severe sepsis or septic shock: A comparison between the 'Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease' (RIFLE), Acute Kidney Injury Network (AKIN) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) classifications. *Clin Kidney J*. 2017;10(3):332-40.
146. Li Z, Cai L, Liang X et al. Identification and predicting short-term prognosis of early cardiorenal syndrome type 1: KDIGO is superior to RIFLE or AKIN. *PLoS One*. 2014;9(12):e114369.
147. Zhou J, Liu Y, Tang Y et al. A comparison of RIFLE, AKIN, KDIGO, and Cys-C criteria for the definition of acute kidney injury in critically ill patients. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(1):125-32.
148. Pan HC, Chien YS, Jenq CC et al. Acute kidney injury classification for critically ill cirrhotic patients: A comparison of the KDIGO, AKIN, and RIFLE classifications. *Sci Rep*. 2016;6:23022.
149. Er RE, Ulusal Okyay G, Aygencel BKG et al. Comparison between RIFLE, AKIN, and KDIGO: Acute kidney injury definition criteria for prediction of in-hospital mortality in critically ill patients. *Iran J Kidney Dis*. 2020;14(5):365-72.
150. Erdost HA, Ozkardesler S, Akan M et al. Comparison of the RIFLE, AKIN, and KDIGO diagnostic classifications for acute renal injury in patients undergoing liver transplantation. *Transplant Proc*. 2016;48(6):2112-8.

151. Chang C-H, Lin C-Y, Tian Y-C et al. Acute kidney injury classification: Comparison of AKIN and RIFLE criteria. *Shock*. 2010;33(3):247-52.
152. Singbartl K, Kellum JA. AKI in the ICU: Definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney Int*. 2012;81(9):819-25.
153. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Kittanamongkolchai W et al. Prognostic importance of low admission serum creatinine concentration for mortality in hospitalized patients. *Am J Med*. 2017;130(5):545-54.e1.
154. Xie M, Li N, Qiao H et al. Acute kidney injury diagnosed by elevated serum creatinine increases mortality in ICU patients following non-cardiac surgery. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2020;100(42):3285-90.
155. Laszczyńska O, Severo M, Mascarenhas J et al. Serum creatinine trajectories in real-world hospitalized patients: Clinical context and short-term mortality. *J Investig Med*. 2020;68(4):870-81.
156. Aquino JA, Baldoni AO, Di Lorenzo Oliveira C et al. Pharmacotherapeutic empowerment and its effectiveness in glycemic control in patients with diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019;13(1):137-42.
157. Leung WYS, So W-Y, Tong PCY et al. Effects of structured care by a pharmacist-diabetes specialist team in patients with type 2 diabetic nephropathy. *The American Journal of Medicine*. 2005;118(12):1414.e21-.e27.
158. Alshogran OY, Hajjar MH, Muflih SM et al. The role of clinical pharmacist in enhancing hemodialysis patients' adherence and clinical outcomes: A randomized-controlled study. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2022.
159. Rachoin JS, Daher R, Moussallem C et al. The fallacy of the BUN:creatinine ratio in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(6):2248-54.
160. Agrawal M, Swartz R. Acute renal failure. *Am Fam Physician*. 2000;61(7):2077-88.
161. Perazella MA. Drug-induced renal failure: Update on new medications and unique mechanisms of nephrotoxicity. *Am J Med Sci*. 2003;325(6):349-62.
162. Ruiz C, Díaz M, Zapata JM et al. [Characteristics and evolution of patients admitted to a public hospital intensive care unit]. *Rev Med Chil*. 2016;144(10):1297-304.
163. Srisawat N, Kulvichit W, Mahamitra N et al. The epidemiology and characteristics of acute kidney injury in the Southeast Asia intensive care unit: A prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(10):1729-38.
164. Kim SR, Nam SH, Kim YR. Risk factors on the progression to clinical outcomes of COVID-19 patients in South Korea: Using national data. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(23).

165. Kumar A, Arora A, Sharma P et al. Clinical features of COVID-19 and factors associated with severe clinical course: A systematic review and meta-analysis. SSRN [Preprint]. 2020:3566166.
166. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
167. Du B, An YZ, Kang Y et al. Characteristics of critically ill patients in ICUs in Mainland China. *Crit Care Med*. 2013;41(1):84-92.
168. Rosner MH, Perazella MA. Acute kidney injury in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1770-81.
169. Aljbouri TM, Alkhawaldeh MS, Abu-Rumman AEK et al. Impact of clinical pharmacist on cost of drug therapy in the ICU. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2013;21(4):371-4.
170. Douros A, Bronder E, Klimpel A et al. Drug-induced kidney injury: A large case series from the Berlin Case-Control Surveillance Study. *Clin Nephrol*. 2018;89(2018)(1):18-26.
171. Reichle FM, Conzen PF. Halogenated inhalational anaesthetics. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2003;17(1):29-46.
172. Jarnberg P-O. Renal toxicity of anesthetic agents. In: De Broe ME, Porter GA, Bennett WM, Verpooten GA, (eds.), *Clinical Nephrotoxins: Renal Injury from Drugs and Chemicals*. Springer Netherlands: Dordrecht. 1998: 413-8.
173. Motayagheni N, Phan S, Eshraghi C et al. A review of anesthetic effects on renal function: Potential organ protection. *American Journal of Nephrology*. 2017;46(5):380-9.
174. Heybeli C, Canaslan K, Oktan MA et al. Acute kidney injury following colistin treatment in critically-ill patients: May glucocorticoids protect? *Journal of Chemotherapy*. 2021;33(2):85-94.
175. Hal SJv, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013;57(2):734-44.
176. Sinha Ray A, Haikal A, Hammoud KA et al. Vancomycin and the risk of AKI: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(12):2132-40.
177. Gyamlani G, Potukuchi PK, Thomas F et al. Vancomycin-associated acute kidney injury in a large veteran population. *American Journal of Nephrology*. 2019;49(2):133-42.
178. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A et al. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Journal of Infection*. 2008;56(6):432-6.

179. Zhang Y, Ning B, Zhu H et al. Characterizing ceftriaxone-induced urolithiasis and its associated acute kidney injury: An animal study and Chinese clinical systematic review. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(7):1061-9.
180. Russell W, Smith W. Clarithromycin-induced acute interstitial nephritis and minimal change disease. *NDT Plus*. 2009;2(5):382-3.
181. Shah SP, Self TH, Bradsher RWI et al. Clarithromycin-nifedipine-induced acute kidney injury. *The Nurse Practitioner*. 2017;42(9):49-51.
182. Leite TT, Macedo E, da Silva Martins I et al. Renal outcomes in critically ill patients receiving propofol or midazolam. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;10(11):1937-45.
183. Choi YF, Wong TW, Lau CC. Midazolam is more likely to cause hypotension than etomidate in emergency department rapid sequence intubation. *Emergency Medicine Journal*. 2004;21(6):700-2.
184. Modanlou HD, Beharry K. Mechanism of midazolam-induced hypotension: Possible role of prostanoids and Ca²⁺ • 329. *Pediatric Research*. 1997;41(4):57-.
185. Sav T, Unal A, Erden A et al. Single-dose-dexketoprofen-induced acute kidney injury due to massive rhabdomyolysis. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(5):1581-3.
186. Gurel A, Aygen B. Acute renal failure after using dexketoprofen: 3 case reports. *World Journal of Pharmaceutical and Medical Research*. 2018;4(4):6-8.

8. EKLER

EK-1: Hasta Takip Formu

Hasta Adı-Soyadı	Dosya No	Hastane Yatış Tarihi	YBÜ Yatış Tarihi	Doğum Tarihi
Yatış Nedeni				
Komorbid Hastalıkları				
Boy		Kilo		BKİ

İlaçlar	Tarih									

Lab.	Tarih									
	Kreatinin									
GFR										
BUN										

Açı	Tarih									
	Denge (A-Ç)									

No	Öneri	Tarih	Kabul/Red
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			

Kriter	Yatış günü	Bazal-1	2	3	4	5	6	7	8
	AKIN	-							
RIFLE	-								
KDIGO	-								

EK-2: Tez Çalışması İle İlgili Etik Kurul Onayı



T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Tıp Fakültesi Dekanlığı Anabilim Dalların Sekreterliği

Sayı : E-21142744-804.99-77953
Konu : Salih Kutay DEMIRKAN Etik Kurul
Kararı

04.05.2021

Salih Kutay DEMIRKAN

Üniversitemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 26/04/2021 tarihli ve 06 sayılı toplantısında alınan 06/32 sayılı kararı aşağıda belirtilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.
KARAR:06/32

Salih Kutay DEMIRKAN'a ait "Yoğun Bakım Ünitesinde İlaç Kaynaklı Akut Böbrek Yetmezliğinin Önlemesinde Klinik Eczacının Rolü" konulu çalışması görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma görevlisinin değerlendirilmek üzere Etik Kurula sunduğu bilimsel çalışmasının; Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği ile ilgili mevzuat hükümleri bakımından uygun olduğuna mevcut oy birliğiyle karar verilmiştir.

Prof.Dr. Samih DİYARBAKIR
Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Başkanı

Belge Takip Adresi :
https://ebys.ebyu.edu.tr/en/Vision/Validate_Doc.aspx?eD=BSL3Z20KPZ&eS=77953

Adres:Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mühendislik Fakültesi yalnızbağ Yerleşkesi 24100 –
Erzincan
Telefon:444 8 024 – (0446) 226 66 66 Faks:(0446) 226 66 65
e-Posta:rektorkluk@erzincan.edu.tr Web:https://ebyu.edu.tr/tr/
Kep Adresi:erzincanuniv@hs02.kep.tr

Bilgi için: Rıdvan ÇELİK
Unvanı: Bilgisayar İşletmeni



TEZİN TAM BAŞLIĞI: YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İLAÇ KAYNAKLI AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİNİN ÖNLENMESİNDE KLİNİK ECZACININ ROLÜ

ÖĞRENCİNİN ADI-SOYADI: EYÜP CAN POLAT

DOSYANIN TOPLAM SAYFASI: 94

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İLAÇ KAYNAKLI AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİNİN ÖNLENMESİNDE KLİNİK ECZACININ ROLÜ

ORJİNALLIK RAPORU

% 11	% 9	% 4	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 3
2	Eyup Can Polat, Alparslan Koc, Kutay Demirkan. "The role of the clinical pharmacist in the prevention of drug-induced acute kidney injury in the intensive care unit", <i>Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics</i> , 2022 Yayın	% 2
3	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
5	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	F. Waldfahrer. "Management von Risikopatienten", <i>Laryngo-Rhino-Otologie</i> ,	<% 1

9. ÖZGEÇMİŞ