

Yoğun bakımdaki kritik hastalarda akut böbrek hasarında renal replasman tedavisi kararı ve zamanlaması *

İskender Kara¹, Fatma Yıldırım², Melda Türkoğlu³, Gülbin Aygencel³

¹Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Konya

²Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara

³Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

İskender Kara orcid.org/ 0000-0002-2753-3670

Fatma Yıldırım orcid.org/ 0000-0003-3715-3097

Melda Türkoğlu orcid.org/ 0000-0001-8340-6038

Gülbin Aygencel orcid.org/ 0000-0002-8856-5019

Öz

Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) takip edilen kritik hastalarda gelişen akut böbrek hasarı (ABH) önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu hastalarda yapılan renal replasman tedavilerinin (RRT) başlatılmasında hangi kriterlerin kullanılacağı ve tedavinin ne zaman başlatılacağı soruları net olarak cevaplanmamış değildir. Bu derlemede YBÜ'de RRT başlangıcını belirleyen faktörler incelendi. Ayrıca hastaların üre-kreatinin seviyeleri, idrar çıkışı-sıvı yükü, YBÜ yatışı ile RRT başlangıcı arasında geçen süre, prognostik faktörler ve bazı belirteçlere göre başlatılan erken ve geç RRT çalışmaları incelendi. Sonuçta YBÜ'de kritik hastalarda RRT başlangıcını belirleyen kriterler ve bu kriterlerin eşik değerlerinin kişiselleştirilmesi gerektiği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Renal replasman tedavileri, zamanlama, yoğun bakım ünitesi, akut böbrek yetmezliği

Abstract

Acute kidney injury (AKI) developing in intensive care units (ICU) is an important cause of morbidity and mortality. The answers to the questions of which criteria are to be used in the initiation of and when to start renal replacement therapies (RRT) in those patients are not clear yet. In this review, urea and creatinine levels, urinary output and fluid load, duration between ICU admission and initiation of RRT, prognostic scores, and some RRT studies that were started early or late according to some markers were evaluated. In conclusion, the criteria to be used in the initiation of RRT in ICUs and the threshold levels of those criteria should be individualized.

Key words: Renal replacement therapy, timing, intensive care unit, acute renal injury

Genel Tıp Derg 2019;29(1):32-42

Alınan: 06.11.2018 / 29.11.2018 / Yayınlanma: 18.03.2019

Yazışma adresi: İskender Kara, Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Konya

E-posta: driskenderkara@gmail.com

Giriş

Akut böbrek hasarı (ABH), yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) sık görülebilen, ciddi bir morbidite ve mortalite nedenidir. Sağlık kaynaklarının kullanımı üzerinde önemli etkilere sahiptir (1,2). YBÜ'de ABH prevalansı %1-25 arasında değişmektedir (3-6) ve hastaların %4-6'sının renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı olmaktadır. RRT ihtiyacı olan hastalarda mortalite %50-60'lara çıkabilmektedir (4,7-9).

Böbrek yetmezliği için RRT ilk defa 1861 yılında tanımlanmıştır. RRT, ekstrakorporeal bir sistem ile böbrek fonksiyonlarının bir kısmının veya tamamının üstlenilmesi veya desteklenmesi olarak tanımlanır (10). RRT uygulama-

masında amaç, böbrek yetmezliği ile ilişkili yaşamı tehdit eden metabolik asidoz, hiperkalemi, üremi, sıvı yüklenmesi gibi patolojileri önlemek ve böbreğe iyileşmesi için zaman tanımaktır. **Tablo 1**'de YBÜ'deki kritik hastalarda uygulanan RRT'nin en sık endikasyonları belirtilmiştir (11,12). Kronik böbrek yetmezliğinde RRT başlanması için kriterler belli olmasına rağmen, ABH'da başlangıç kriterleri net değildir ve çeşitli çalışmalarda değişik kriterler tanımlanmıştır (10,13). Kanada'da 32 merkezde 180 hekim ile yapılan bir anket çalışmasında ABH'da RRT başlanmasında başlıca endikasyonların serum potasyum yüksekliği ve pulmoner ödem olduğu görülmüştür. Ayrıca klinisyenler arasında RRT zamanlamasında hem klinik hem laboratuvar değerleri açısından geniş varyasyonlar ol-

duğu tespit edilmiştir (14). **Tablo 2**'de ABH olan hastaların incelendiği değişik çalışmalarda kullanılan RRT başlama kriterleri ve eşik değerleri özetlenmiştir (8,10,15).

Renal replasman tedavisi YBÜ'deki kritik hastalarda yaygın olarak kullanılmasına rağmen başlangıç zamanı, dozu, süresi ve modaliteleri hakkında çeşitli tartışmalar mevcuttur. YBÜ'de klinisyenlerin RRT başlama kararını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Teorik olarak, RRT'nin erken uygulanması ile üremi kontrolü, asit-baz ve elektrolit dengesi, sıcaklık regülasyonu ve volüm durumunda düzelme sağlanarak klinik sonucun daha olumlu olabileceği düşünölmektedir. Ancak bu konuda büyük randomize kontrollü çalışmaların olmamasının yanı sıra, erken veya geç RRT başlangıcı için kullanılan kriterler de net değildir. Çoğunlukla gözlemsel çalışmaların sonuçlarına göre ABH olan kritik hastalarda erken RRT yapılmasının sağkalıma olumlu etkisi olduğu düşünölmektedir (10,16). **Tablo 3**'te YBÜ'de kritik hastalarda RRT başlangıç kararını etkileyen faktörler özetlenmiştir (17). Klinisyenlerin, özel ve geniş çaplı bir kateter ile damar yolu açılması zorunluluğu, enfeksiyon ve antikoagölasyon gibi işlemler ile ilgili risklerden dolayı RRT'yi geciktirme eğilimleri olabilir. Bu nedenlerle erken RRT'nin faydaları ile potansiyel zararları arasındaki dengeyi kurmak zor olabilmektedir. Ayrıca RRT'de görölebilen çeşitli komplikasyonlar da zamanlama kararında etkili olabilmektedir (18) (**Tablo 4**). Kısacası günümüz RRT uygulamalarında optimal RRT başlama zamanı ile ilgili soruların net bir cevabı yoktur (19-22).

Tablo 1. Yoğun Bakım Ünitelerinde En Sık Renal Replasman Tedavisi Endikasyonları (11,12).

Renal nedenler
Üremi komplikasyonları (nöropati, miyopati, ensefalopati, perikardit, kanama vb),
Aşırı volüm yükü (sıvı çıkme, pulmoner ödem, oligüri, anüri, diüretik direnci vb),
Elektrolit bozuklukları (dirençli hiperkalemi, sodyum anormallikleri vb)
Asit baz dengesizlikleri (arteriyel CO2 normal veya düşük iken metabolik asidoz vb)
İntoksikasyonlar (diyaliz ile uzaklaştırılabilir ilaç ve toksinler)
Renal dışı nedenler
Sıvı ve beslenme yönetiminin sağlanması
İnflamatuar mediatörlerin uzaklaştırılması (Sepsiste IL-6, IL-8, TNF-uzaklaştırılması?)
Hipotermi sağlanması

Tablo 2. Yoğun Bakım Ünitelerinde Renal Replasman Tedavisi Başlangıcı için En Sık Kullanılan Kriterler ve Eşik Değerleri.

	Ricci ve ark.(15)	Leite ve ark.(8)	Drummond ve ark.(10)
Üre	Serum üre > 36 mmol/l (100 mg/dl)	Üremik semptomlar ile birlikte azotemi (BUN>150 mg/dL)	Klinik kötöleşme ile beraber Üremi >30 mmol/L (85 mg/dL)
Potasyum	K > 6 mEq/l ve/veya EKG anormallikleri	Medikal tedaviye dirençli hiperkalemi (K > 5,5 mEq/L)	Medikal tedaviye dirençli hiperkalemi (K > 6,5 mEq/L)
pH	Serum pH ≤ 7,15	Arteriyel pH < 7,2 ve Serum bikarbonat < 16 mEq/L	Serum pH < 7,1
İdrar Çıkışı	İdrar çıkışı <200 ml/12 saat veya anüri	İdrar çıkışı < 100 ml/12 saat veya Diüretik dirençli oligoanüri	İdrar çıkışı < 200 ml/12 saat
Sıvı Dengesi	ABH mevcudiyetinde diüretik dirençli organ ödemi (pulmoner ödem vb).		Klinik olarak organlarda ödem olması (özellikle akciğerlerde)
Üremik Komplikasyonlar	Ensefalopati, Perikardit, Kanama		Ensefalopati, Perikardit, Nöropati/miyopati
Magnezyum	Mg > 4 mmol/l ve/veya anüri/derin tendon refleksi kaybı		
Diğerleri			Hipertermi Diyaliz ile uzaklaştırılabilen toksinlerle oluşan ilaç aşırı dozları Na < 115 mEq/L veya Na > 160 mEq/L

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, RRT: Renal Replasman Tedavisi, ABH: Akut böbrek hasarı, BUN: Kan üre azotu, Mg: Magnezyum, Na: Sodyum, K: Potasyum.

Tablo 3. Yoğun Bakım Ünitelerinde Renal Replasman Tedavisi Başlangıcını Etkileyen Faktörler (17).

Hastaya bağlı faktörler
Renal fonksiyonlar ve renal rezerv
Komorbid durumlar ve fizyolojik rezerv
Primer tanı, hastalığın şiddeti
ABH şiddeti ve trendi
Hekim kararı
Tedavinin hedefi
Başlangıç için relatif endikasyon ve klinik eşikler

Lokal pratikler
Gereksiz olabilecek prosedürler
Renal fonksiyonların geri dönüşümünün mümkün olduğu hastalar
RRT prosedürü ile ilgili riskler
Kateter yerleştirme ile ilgili komplikasyonlar
Uygulama sırasında hipotansiyon veya kardiyak yan etkiler
RRT başlangıcından sonra renal hasarın uzaması korkusu
RRT uygulamasını etkileyen faktörler
Vasküler yolun kullanılabilirliği
Personel ve ekipman
Başlama için kararın zamanı (gündüz veya gece gibi)
Tedavi eden hekim kararı
Lojistik faktörler (ülke, YBÜ tipi, maliyet vb)

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, RRT: Renal Replasman Tedavisi, ABH: Akut böbrek hasarı.

Tablo 4. Renal Replasman Tedavisi Komplikasyonları (18).

RRT'ye bağlı olanlar
Hemodinamik bozukluklar
Hipotansiyon
Aritmiler
Elektrolit bozuklukları
Hipofosfate mi
Hipotasemi
Hipokalsemi
Diğer
Allerjik reaksiyonlar
Nöbet
Çeşitli hemorajiler
Katetere bağlı olanlar
Kateter yerinde hemoraji
Kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu
Kateter kaynaklı trombus oluşumu
Vasküler yol erişimi sırasında oluşan komplikasyonlar
Hemotoraks
Pnömotoraks
Hava embolisi
Kateter yerleştirirken arter ponksiyonu

RRT: Renal Replasman Tedavisi.

Tablo 5. Yoğun Bakım Ünitelerinde Renal Replasman Tedavisinin Başlangıç Zamanına İlişkin Çalışmalar (Erken vs Geç).

Üre ve kreatinin değerlerine göre RRT zamanlaması						
Çalışmalar	Özellikler	Hasta sayısı	Erken vs Geç RRT Kriterleri	Bakılan Mortalite	Erken vs Geç RRT	P

Bagshaw ve ark. ²	2009, Prospektif, 23 ülke, 54 YBÜ, medikal ve cerrahi YBÜ	1238	BUN ≤68 mg/dl vs >68 mg/dl Kreatinin ≤309 µmol/l (3,5mg/dl) vs >309 µmol/l	Hastane	%63 vs %61 %71 vs %53	0.48 <0.001
Wu ve ark. ²³	2007, Retrospektif, cerrahi YBÜ	80	BUN <80 mg/dl vs ≥80 mg/dl	Hastane	%57 vs %85	0.020
Carl ve ark. ²⁴	2010, Retrospektif, medikal YBÜ	147	BUN <100 mg/dl vs ≥100 mg/dl	28 günlük	%52 vs %68	<0.05
Tsai ve ark. ²⁵	2005, Retrospektif, Genel YBÜ	98	BUN ≤80 mg/dl vs BUN >80 mg/dl	Hastane	%63 vs %97	<0.05
Gettings ve ark. ²⁶	1999, Retrospektif, travma YBÜ	100	BUN <60 mg/dl vs ≥60 mg/dl	Hastane	%61 vs %80	0.041
Liu ve ark. ²⁷	2006, Prospektif, medikal-cerrahi YBÜ	243	BUN ≤76 mg/dl vs >76 mg/dl	28 günlük hastane	%35 vs %41	0.09
Osterman ve ark. ²⁸	2009, Retrospektif, 10 yıl, 22 YBÜ, medikal ve cerrahi YBÜ	1847	BUN ≤ 27.1 mmol/L (76 mg/dl) vs >27.1 mmol/L Kreatinin ≤ 309mmol/l vs >309mmol/l (3,5mg/dl) pH≥7.2 vs <7.2	Hastane	%54 vs %54.2 %59.2 vs %47.6 %57 vs %74.1	1.000 <0.0001 <0.0001
İdrar çıkışı ve sıvı yüklenmesine göre zamanlama						
Çalışmalar	Özellikler	Hasta sayısı	Erken vs Geç RRT Kriterleri	Bakılan Mortalite	Erken vs Geç RRT	P
Osterman ve ark. ²⁸	2009, Retrospektif, 22 YBÜ, karışık YBÜ	1847	İdrar çıkışı ≥400 ml/24 saat vs idrar çıkışı <400 ml/24 saat	YBÜ	%47.4 vs %59.9	0.0001
Bouchard ve ark. ³²	2009, prospektif 5 hastane, genel YBÜ	618	RRT ilk gününde vücut ağırlığı normal vs RRT ilk gününde vücut ağırlığı %10 fazla	YBÜ	%8.8 vs %14.2	0.001
Demirkılıç ve ark. ³⁴	2004, Retrospektif, Kardiyak cerrahi YBÜ	61	İdrar çıkışı <100 ml/8 saat (İlave 50 mg furosemide cevap yok) İdrar çıkışına bakılmaksızın Kreatinin >5 mg/dl veya Potasyum >5,5 mEq/L	YBÜ	%18 vs %48 %23.5 vs %56	0.014 0.016
Manche ve ark. ³⁵	2008, Retrospektif, Kardiyak cerrahi YBÜ	71	Tek doz furosemid veya sıvı yüklenmesine cevap vermeyen oligüri (idrar çıkışı <0,5 ml/kg/sa) vs Destek tedaviler yetersizse	YBÜ	%25 vs %87	0.0001
Sugahara ve ark. ³⁶	2004, Rando-mize kontrollü çalışma, Kardiyak cerrahi YBÜ	28	İdrar <30 ml/sa (3 sa) veya idrar <750 ml/gün vs idrar <20 ml/sa (2 sa) veya idrar <500 ml/gün		%14 vs %86	0.01
Ji ve ark. ³⁷	2011, Retrospektif, Kardiyak cerrahi YBÜ	58	İdrar çıkışı <0,5 ml/kg/sa (<12 saat) vs idrar çıkışı <0,5 ml/kg/sa (>12 saat)	Hastane	%8.8 vs %37.5	0.02

Elahi ve ark. ³⁸	2004, Retrospektif, Kardiyak cerrahi YBÜ	64	İdrar çıkışı <100 ml/8 saat vs Üre ≥30 mmol/L veya kreatinin ≥ 250 µmol/L veya Potasyum >6 mmol/L	Hastane	%22 vs %43	<0.05
İyem ve ark. ³⁹	2009, Retrospektif, Koroner YBÜ	185	İdrar çıkışı ≤ 0,5 ml/kg/sa ve Preoperatif üre ve kreatinine göre %50 artış vs idrar çıkışı ≤0,5 ml/kg/sa (48 sa) ve Preoperatif üre ve kreatinine göre %50'den fazla artış	Hastane	%5.2 vs % 6.6	>0.05
Bouman ve ark. ⁴⁰	2002, Prospektif, 2 hastane, genel YBÜ	106	İdrar çıkışı <30 ml/h(12 saat) veya kreatin klirensi <20 ml/min vs üre > 40 mmol/L, potassium >6,5 mmol/L veya şiddetli pulmoner ödem	28 günlük	%29 vs %25	0.80
YBÜ/Hastane yatışı ile RRT başlangıcı arasında geçen süre veya ABH'nın biyokimyasal tanısı ile RRT başlama-sı arasında geçen süreye göre zamanlama						
Çalışma	Özellikler	Hasta sayısı	Erken ve Geç RRT Zamanlaması	Mortalite	Erken vs Geç RRT	p
Bagshaw ve ark. ²	2009, Prospektif, 23 ülke, 54 medikal ve cerrahi YBÜ	1238	YBÜ yatış-RRT başlama periyodu <2 gün vs YBÜ yatış-RRT başlama periyodu 2-5 gün	YBÜ	%59 vs %62.3	<0.001
			Geç grup, YBÜ yatış-RRT başlama periyodu >5 gün	Hastane	%72.8	
Leite ve ark. ⁴	2013, Retrospektif, 2 hastane, 4 YBÜ	150	AKIN 3 ve tanıdan sonraki ilk 24 saatte RRT vs Geç grup AKIN 3 ve 24 saatten sonra başlatılan RRT	Hastane	%51.5 vs %77.9	0.001
Payen ve ark. ³¹	2008, Retrospektif, 24 ülke, 198 YBÜ	1120 septik hasta	AKIN 3 ve tanıdan sonraki ilk 24 saatte RRT vs Geç grup AKIN 3 ve 24 saatten sonra başlatılan RRT			
Barbar ve ark. ⁴¹	2014, Rando-mize kontrollü çalışma,	864 Septik hasta	YBÜ yatış-RRT başlama süresi < 2 gün vs YBÜ yatış-RRT başlama süresi ≥2 gün			
Piccini ve ark. ⁴²	2004, Retrospektif,	80 Sepsis hastası	RIFLE-Failure ve tanıdan sonraki ilk 48 saatte RRT vs RIFLE-Failure ve 48 saatten sonra başlatılan RRT			
Vaara ve ark. ⁴³	2014, 17 YBÜ	239	klasik endikasyonlar olmadan preemptive RRT vs Klasik grup bir veya daha fazla endikasyon varsa 1-Klasik acil grup 12 saatten erken RRT başlananlar 2- Klasik gecikmiş grup 12 saatten sonra RRT başlananlar	90 günlük	%29.5 vs %48.5	<0.05
					%38.9 vs %68.2	0.05

Zarbock ve ark. ⁴⁴	2016, Genel YBÜ	231	KDIGO evre 2 AKI olan hastalar ilk 8 saatte RRT başlananlar vs KDIGO evre 3 AKI olan 12 saatte RRT başlananlar	90 günlük	%39.3 vs %54.7	0.03
Wald ve ark. ⁴⁵	2015, Prospektif 12 merkez,	100	12 saat içinde vs >12 saat	YBÜ	%27 vs %31	0.69
AKIN/RIFLE sınıflandırmasına göre zamanlama						
Shiao ve ark. ⁴⁶	2009, Retrospektif Cerrahi ve travma YBÜ	98	RIFLE yok ve risk vs RIFLE injury ve failure	Hastane	%43 vs %75	0.002
Chou ve ark. ⁴⁷	2011, Retrospektif, Cerrahi YBÜ	370 septik hasta	RIFLE yok ve risk vs RIFLE injury ve failure	Hastane	%70.8 vs %69.7	0.98
Diğerleri ve Profilaktik RRT:						
Kleinknecht ve ark. ⁴⁹	1971	500	Profilaktik diyaliz	Tüm nedenlere bağlı	%29 vs %42	<0.05
Conger JD ve ark. ⁵⁰	1975	18 travma hastası	Profilaktik grup ortalama BUN 50 mg/dl vs ortalama BUN 120 mg/dl,	Hastane	% 37.5 vs %80	<0.05
Prognostik skorlar ve Organ yetmezlik sayısına göre zamanlama						
Cappi ve ark. ⁵²	2006, medikal ve cerrahi YBÜ	111	RRT yapılan hastalarda başlangıçta artmış SOFA	YBÜ	OR 1.7; 95% CI: 1.2-2.6	0.013
Shum ve ark. ⁵³	2013, Retrospektif	120	Septik ABH ve organ yetmezliğinde (SOFA) VS (RIFLE-Risk) (RIFLE-Hasar ve Yetmezlik) sürekli RRT	28 gün, 3-6 aylık	-	>0.05
Osterman ve ark. ²⁸	2009, Retrospektif, 22 medikal ve cerrahi YBÜ	1847	SOFA ≤12 vs >12	YBÜ	%45.0 vs %68.7	0.0001
Yeni Biyobelirteçler ve zamanlama						
Cruz ve ark. ⁵⁷	2010, Prospektif, medikal cerrahi YBÜ	301	Plazma NGAL RRT	YBÜ	AUC: 0,68 [0,59 – 0,77]	0.554
Periana-gayam ve ark. ⁵⁸	2009, Prospektif 2 YBÜ	200	Serum cystatin C RRT ihtiyacı ve hastane mortalitesini öngörmekte	-	OR, 1,87; 95% CI, 1,36 to 2,59	-

Yoğun bakımdaki kritik hastalarda RRT başlangıç kararı için kullanılan parametreler aşağıda gösterildiği gibi yedi başlık altında toplanabilir. RRT başlangıcında farklı parametrelerin kullanıldığı çalışmaların sonuçları Tablo 5'de sunulmuştur.

1- Üre ve Kreatinin Düzeyine Göre RRT Zamanlaması

Yoğun bakım ünitelerinde erken ve geç RRT kararında serum üre ve kreatinin değerleri sıklıkla kullanılmaktadır. Hastanın volüm yükü, önceden mevcut kronik böbrek hasarı, beslenme durumu veya kas kitlesi gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak serum üre ve kreatinin değerleri farklılıklar gösterebilmektedir. Bu nedenlerle RRT başlatmak için bu geleneksel parametrelerin tek başına kullanımları yeterli gözükmemektedir. Ancak RRT başlama zamanını araştıran birçok çalışmada bu parametreler kullanılmıştır.

Şimdiye kadar yapılmış birçok çalışmada üre ve kreatinin için çok farklı eşik değerler kullanılmıştır. Bu derlemede incelenen çalışmalarda BUN değerlerine göre erken başlatılan RRT'lerde hastane mortalite oranları genelde anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (23-25). Yüksek BUN değerlerinde başlatılan RRT ile mortalite arasında anlamlı ilişkinin altta yatan hastalığın şiddetinden kaynaklanabileceği de ayrıca akılda tutulmalıdır. Benzer şekilde BUN değerine göre erken sürekli renal replasman tedavisi (SRRT) başlanması ile sağkalımın anlamlı olarak daha iyi olduğu bildirilmektedir. Gettings ve arkadaşları travma sonrası ABH olan ve SRRT yapılan 100 erişkin hastayı inceledikleri çalışmalarında erken ve geç RRT ayırımı için BUN değeri sınırı 60 mg/dl olarak alınmış ve erken SRRT ile sağkalımın anlamlı olarak daha iyi olduğu bulunmuştur (26). SRRT hastalarında yapılan bir diğer çalışmada Wu ve arkadaşları, majör cerrahi sonrası ortaya çıkan akciğer yetmezliğine bağlı gelişmiş ABH hastalarını incelemiştir. BUN için sınır değeri 80 mg/dl olarak alınırken, geç grupta YBÜ mortalitesi daha yüksek ve renal iyileşme oranları daha düşük bulunmuştur. Ayrıca SRRT kullanımının YBÜ sağkalımında daha etkili olduğu ileri sürülmüştür (23). RRT zamanlamasını BUN değerlerine göre yapan başka bir çalışmada sepsis hastalarında 28 günlük mortalitede olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (24).

Fakat Liu ve arkadaşlarına göre BUN değerlerine göre yapılan RRT zamanlaması ile 28 günlük mortalitede fark saptanmamıştır (27). Başka iki önemli çalışmada BUN değerine göre zamanlamada mortalite farkı bulunmazken, kreatinine göre gecikmiş RRT ile daha düşük mortalite bildirilmiştir (2,28). Düşük kreatinin düzeylerinin altında yatan sebep olarak hipervolemi öne sürülmüş ve sonuçta mortaliteyi olumsuz etkilediği bildirilmiştir. Ayrıca yüksek kreatinin değerlerinin daha önce mevcut olan kronik böbrek hastalığı veya kronik böbrek yetmezliği ile ilgili olabileceği ve akut yetmezliğe göre daha iyi bir seyir gösterebileceği düşünülmektedir. Serum kreatininini yüksek olan hastaların kısmen daha iyi bir beslenme durumuna ve kas kitlesine sahip olmaları da bir etken olabilir. Farklı YBÜ'lerde ve farklı hasta gruplarının incelendiği bu çalışmalara dayanarak tek başına kreatinin değerleri ile RRT zamanlama kararını net bir şekilde söylemek mümkün gözükmemektedir.

2-İdrar Çıkışı ve Sıvı Yüklenmesine Göre RRT Zamanlaması

İdrar çıkışı hastanın sıvı durumu, antidiüretik hormon düzeyleri, obstrüksiyon varlığı ve diüretik kullanımı gibi çok fazla faktörden etkilenmesine rağmen RRT başlama zamanlamasında sıklıkla dikkate alınan bir parametre olmuştur. Bazı çalışmalar, renal disfonksiyon geliştiğinde serum kreatinin değişimleri gözlenmeden önce genellikle idrar çıkışında bir düşüş meydana geldiğini bildirmektedir (1). Yapılan birçok çalışma sıvı dengesi ile klinik prognoz arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Bazı çalışmalarda pozitif sıvı dengesi artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (29-31). Bouchard ve arkadaşları, RRT'nin ilk gününde vücut ağırlığı % 1-20 arası fazla olan YBÜ hastalarının mortalitesinin, bu dönemde kilo fazlası olmayanlara kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir. Sıvı yükü ve YBÜ mortalitesi arasında doğrudan bir korelasyon olduğunu göstererek vücut ağırlığının % 10'u kadar sıvı birikimi olmadan RRT'ye başlanması önerilmiştir (32). Başka bir çalışmada ise konservatif strateji ile sağlanan düşük sıvı dengesi ile liberal sıvı tedavilerine göre akciğerlerde gaz değişimi daha iyi bulunmuştur. Böylece YBÜ'de ve ventilatörde kalış sürelerinde kısalma bulunmuş; fakat RRT ve mortalite arasında bir ilişki tespit edilmemiştir (33). Bagshaw ve arkadaşları çalışmalarında 234 hastanın RRT başlama özelliklerini ve mortalite farklarını incelemiştir. İdrar çıkışının 82 ml/24 saatten az olması, sıvı dengesinin 3.0 L/24 saatten fazla olması, sıvı yükünün %5'ten fazla olması mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Birden fazla faktörün bir arada bulunması durumunda mortalitenin daha da arttığı bildirilmiştir (9).

İdrar çıkışını dikkate alarak RRT zamanlaması yapan çalışmalarda çok farklı tanımlamalar yapılmıştır. Çoğunlukla erken başlatılan RRT ile mortalitede azalma bulunmuştur (32,34-38). Bu çalışmalar genelde kardiyak cerrahi sonrası hastalarda yapılmıştır. Demirkılıç ve arkadaşları, kardiyak cerrahi sonrası ABH olan hastalarında erken ve geç SRRT'yi karşılaştırmıştır. Erken grup ardışık olarak 8 saatlik idrar çıkışının 100 ml'den az olması (ilave olarak 50 mg furosemide cevap yok), geç grup ise idrar çıkışına bakılmaksızın kreatinin değerinin 5 mg/dl'den yüksek olması veya potasyum düzeyinin 5.5 mEq/Lden yüksek olması olarak tanımlanmıştır. Geç grupta, YBÜ yatış süresi daha uzun, YBÜ ve hastane mortalite oranları daha yüksek tespit edilmiştir (34). Ji ve arkadaşları, idrar çıkışı <0.5 ml/kg/saat altına düşen hastaların erken grubunda 12 saat içinde, geç grupta ise 12 saatten sonra SRRT başlatmıştır.

Geç grupta hastane mortalitesi belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca RRT süreleri, YBÜ yatış süreleri, mekanik ventilatör destek süreleri ve diyalizden idrar çıkışının tekrar 1 ml/kg/saat üstüne çıkması için geçen süre geç grupta daha yüksek tespit edilmiştir (37). Sugahara ve arkadaşlarının çalışmalarında erken grupta idrar çıkışı < 30 ml/saat ve geç grupta ise idrar çıkışı < 20 ml/saat olduğunda RRT başlatılmıştır. Sonuçta RRT zamanlamasında kriter olarak serum kreatinin yerine idrar miktarının kullanılması önerilmiştir (36). Osterman ve arkadaşları çalışmalarında RRT'nin başlangıcında oligo/anüri ile beraber asidoz ve ilave organ disfonksiyonunun sağkalımı azalttığını göstermiştir (28).

İyem ve arkadaşları idrar çıkışının 0.5 ml/kg/saatten az olması ve operasyon öncesi üre-kreatinin değerlerine göre %50 artış varken başlanan RRT'yi erken; 48 saatte idrar çıkışının 0.5 ml/kg/saatten az olması ve operasyon öncesi üre kreatinin değerlerine göre %50 den fazla artış olduğunda başlanan RRT'yi ise geç olarak tanımlamıştır. Önceki çalışmaların aksine gruplar arasında hastane mortalitesi açısından fark saptanmamıştır (39). Bouman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada masif sıvı tedavisi, inotropik destek ve yüksek doz intravenöz diüretik tedavilerine rağmen oligürik olan 106 hastayı üç gruba ayırarak incelemiştir. Gruplara erken yüksek volüm HF, erken düşük volüm HF ve geç düşük volüm HF uygulanmıştır. Daha sonra idrar çıkışı 12 saatte 30 ml/saatten az olan ve kreatin klirensi 20 ml/dk'nın altında olan hastalar erken grup olarak tanımlanmıştır. Sonuçta erken ve geç RRT grupları arasında 28 günlük mortalite açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir (40).

3-Yoğun Bakım/Hastane yatışı ile Renal Replasman Tedavisi Arasındaki Süre veya Akut Böbrek Hasarının Biyokimyasal Tanısı ile RRT Başlangıcı Arasında Geçen Süreye Göre Zamanlama

Pek çok çalışmada RRT zamanlamasında YBÜ/hastane yatışı ile RRT başlangıcı arasında geçen süre veya ABH'nın biyokimyasal tanısı ile RRT'ye başlama arasında geçen süre araştırılmıştır. Bu çalışmalarda erken RRT kararı için RİFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, and End-Stage Renal Failure) ve AKİN (Acute Kidney Injury Network) sınıflandırmalarının değişik evreleri esas alınmıştır.

Barbar ve arkadaşları, RİFLE sınıflamasına göre 'yetmezlik' olan hastalarda, bu tanıdan sonraki ilk 48 saatte RRT

uygulananları erken grup, sonra alınanları ise geç grup olarak sınıflandırmıştır. Erken grupta 90 günlük mortalitede %10'luk bir azalma bildirilmiştir (41). Leite ve arkadaşları, AKİN evre 3 olan kritik hastalarda başlatılan erken ve geç RRT'yi incelemişlerdir. AKİN evre 3 olduktan sonra 24 saat içinde başlanan RRT erken grup olarak tanımlanmıştır. Erken grupta mortalite düşük, mekanik ventilatör süresi, RRT süresi ve YBÜ yatış süresi daha kısa bulunmuştur (8). Bagshaw ve arkadaşları YBÜ yatışından itibaren 2 gün içinde uygulanan RRT'yi erken, 2-5 gün arasında uygulananı gecikmiş, 5 günden daha uzun sürede uygulananı ise geç grup olarak sınıflandırmış ve geç RRT grubunda mortalite daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca geç grupta hastane yatış süresi daha uzun, RRT miktarının arttığı ve diyaliz bağımlılığının arttığına dikkat çekmişlerdir (2). Piccini ve arkadaşları, septik şok tanısı alan ve oligürik olan 80 hastayı retrospektif olarak değerlendirmiştir. YBÜ yatışından itibaren ilk 12 saatte yapılan izovolemik HF erken ve klasik endikasyonlara göre yapılan SRRT ise geç grup olarak tanımlanmıştır. Erken grupta hem 28 günlük YBÜ mortalitesi, hem de hastane mortalitesinde düşüş bulunmuştur. Ayrıca erken izovolemik HF ile septik şoklu hastalarda akciğer gaz değişiminde iyileşme, hemodinamide düzelme ve weaning başarısında artış olduğu bulunmuştur (42). Vaara ve arkadaşları, klasik endikasyonlar olmadan başlatılan RRT'yi preemptif grup olarak, bir veya daha fazla endikasyon varlığında başlatılanları ise klasik grup olarak tanımlamıştır. Daha sonra klasik grubu ikiye ayırmışlardır. On iki saatten erken başlananlar klasik acil grup, 12 saatten sonra başlananlar klasik gecikmiş grup olarak adlandırılmıştır. Preemptif grupta 90 günlük mortalite %29.5 iken, klasik grupta %48.5 bulunmuştur. Klasik RRT artmış mortalite ile ilişkili bulunmuş, ayrıca geç klasik grupta mortalite, acil klasik gruba göre daha yüksek bulunmuştur (43). Zarbock ve arkadaşlarına göre KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) Evre 2 AKİN olan hastalarda ilk 8 saatte başlatılan RRT erken grup, Evre 3 AKİN olup 12 saatte RRT başlanan hastalar geç grup olarak sınıflandırılmıştır. Sonuçta erken grupta 90 günlük mortalite anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir (44).

Erken başlatılan RRT'lerin olumlu etkilerini ortaya koyan tüm bu çalışmaların aksine iki çalışmada farklı sonuçlar bulunmuştur. Wald ve arkadaşları, bir çalışmada RRT'leri hızlandırılmış (uygunluktan itibaren 12 saat içinde baş-

latılan) ve klasik olarak sınıflandırmıştır. Hızlandırılmış grupta RRT endikasyonu konulduktan ortalama 7,4 saat ve standart grupta ise ortalama 31,6 saat sonra RRT başlatılmıştır. Hızlandırılmış grupta tüm hastalara RRT başlanmıştır. Standart grupta ise 31 hastaya RRT başlanırken 19 hasta RRT başlatılmadan ölüm (6 hasta) ve renal fonksiyonlarda geri dönüş (13 hasta) gerçekleşmiştir. Sonuçta hızlandırılmış grup ve klasik grup arasında YBÜ mortalitesi (%27 vs %31, $p=0,69$) ve 90 günlük mortalite (%38 vs % 37, $p=0,92$) açısından anlamlı fark bulunmamıştır (45). Payen ve arkadaşları, sepsise bağlı ABH olan 1120 hastayı pozitif sıvı dengesi açısından incelemiştir. Yatıştan sonraki ilk 2 günde yapılan RRT erken ve 2 günden sonra yapılan ise geç grup olarak tanımlanmıştır. Erken ve geç yapılan RRT arasında mortalitede anlamlı fark bulunmamış; fakat pozitif sıvı dengesi 60 günlük mortalitede artış ile ilişkili bulunmuştur (31).

4- RİFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, and End-Stage Renal Failure) ve AKiN (Acute Kidney Injury Network) Sınıflamalarına Göre RRT Zamanlaması

RİFLE ve AKiN sınıflandırmaları ABH'da prognoz için geliştirilen skorlama sistemleridir. Bu skorlamalar mortalite ile ilişkilidir ve RRT başlangıç zamanının belirlenmesinde çok fazla araştırılmamıştır (1).

Shiao ve arkadaşları, abdominal cerrahi sonrası ABH gelişen 98 hastada RİFLE sınıflandırmasını esas alarak erken ve geç RRT farklarını incelemiştir. RİFLE risk olmayanlar ve risk olanlar erken grup, hasar ve yetmezlik olanlar ise geç grup olarak sınıflandırılmıştır. Sonuçta geç RRT hastane mortalitesi için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (46). Chou ve arkadaşları, septik ABH olan 370 hastada RİFLE risk olmayan ve risk olan hastaları erken grup, hasar ve yetmezlik olanları ise geç grup olarak kabul etmiştir. Gruplar arasında anlamlı mortalite farkı bulunmamıştır (47).

Yaptığımız bir çalışmada RİFLE ve AKiN sınıflamalarına göre YBÜ'de RRT uygulanan hastaları erken ve geç RRT uygulanan gruplar olarak inceledik. RİFLE sınıflamasına göre risk olmayan, risk ya da hasar; AKiN sınıflamasına göre Evre 0,1,2 iken RRT uygulanan hastalar erken RRT, RİFLE sınıflamasına göre yetmezlik; AKiN'e göre Evre 3 iken RRT uygulananlar geç RRT grubuna ayrıldı. Medikal YBÜ'de 68 kritik hastayı incelediğimiz çalışmamızda hastaların %25'ine RİFLE'ye göre, %39,7'sine AKiN'e göre

erken RRT uygulanmıştı. Sağkalan hastaların %61,5'ine RİFLE'ye göre erken RRT uygulanırken bu oran ölen hasta grubunda %16,4 idi ($p=0,001$). Sağkalan hastaların AKiN'ne göre %69,2'sine erken RRT uygulanırken, ölen hastaların %32,7'sine geç RRT uygulanmıştı ($p<0,001$) (48).

5- Profiltik RRT ve Diğer Belirteçler

Kleinknecht ve arkadaşları, 1971 yılında ABH olan 500 hastada profiltik hemodiyalizde prognozu incelemiştir. Profiltik RRT ile üremik komplikasyonların azaltılabileceği ve böylece sepsis, travma ve cerrahi hastaları da dahil tüm bu gruplarda mortalitenin azaltılabileceği ileri sürmüşlerdir. Profiltik hemodiyaliz ile üreminin neden olduğu gastrointestinal kanama gibi komplikasyonlara bağlı mortalite oranlarının azaldığını bulmuşlardır (%14 vs %5) (49). 1975' te yapılan başka bir çalışmada travma sonrası ABH olan hastalarda profiltik RRT kullanılmıştır. Ortalama BUN değeri 50 mg/dl olan hasta grubunda yapılan profiltik RRT'de mortalite, BUN değerleri 120 mg/dl olan gruba göre daha düşük bulunmuştur (50).

Rabdomiyoliz gibi bazı durumlarda erken RRT'nin faydalı olabileceği ileri sürülmüştür (51). Crush sendromuna ikincil olarak ortaya çıkan ABH'nın yaşlı diyabetik bir hastada sepsis nedeniyle gelişen ABH'dan farklı olabileceği düşünülmüştür. ABH ve sepsis gibi birlikte sık görülen klinik senaryolarda erken RRT ile dolaşan inflamatuvar sitokin seviyelerinin azaltılabildiği ve patofizyolojik mekanizmalar üzerinde olumlu etkisi olabileceği ileri sürülmektedir. Ne yazık ki, bu hipotezin geçerliliği kanıtlanmamış değildir. Septik ABH hastalarında RRT iyileştirici bir tedavi olarak değil, hiperkalemi veya sıvı yüküne bağlı ölümleri engelleyebilen destekleyici bir müdahale olarak görülmelidir (1).

6- Prognostik Skorlar ve Organ Yetmezlik Sayısına Göre RRT Zamanlaması

RRT'nin zamanlamasının değerlendirilmesinde SOFA başta olmak çok fazla skorlama sistemi araştırılmıştır. Capi ve arkadaşları, YBÜ'lerde RRT uygulanan ABH hastalarındaki organ disfonksiyonunu değerlendirmişlerdir. RRT başlangıcında yüksek SOFA skoru artmış YBÜ mortalitesi ile ilişkili bulunmuştur ($p=0,013$). RRT yapılan hastalarda ilk 24 saatte bu skorların hesaplanması mortalite riski yüksek hastaları belirlemede yardımcı olabileceği bildirilmiş-

tir (52). Shum ve arkadaşları, septik ABH olan hastalarda organ disfonksiyonu varlığında erken (RIFLE-risk) ve geç (RIFLE-hasar ve yetmezlik) başlanan SRRT karşılaştırmıştır. Organ disfonksiyonu SOFA skoru ile hesaplanmıştır. 120 hastada %26 erken ve %74 geç SRRT başlanmıştır. SRRT başlanmasından sonraki 24 ve 48. saatlerde SOFA skorlarında anlamlı fark görülmemiştir. Diyaliz ihtiyacı ve mortalite (28. gün, 3. ay ve 6. ay) oranlarında fark bulunmamıştır. Sonuçta SRRT başlangıcındaki SOFA skoru ile SRRT'den 48 saat sonraki renal komponenti olmayan SOFA arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,04$)(53). Bagshaw ve arkadaşları, çalışmalarında RRT başlangıcında 3 veya daha fazla organ sisteminde yetmezlik olması, SOFA>14 olması ile mortalite arasında ilişki bulmuşlardır (9). Osterman ve arkadaşları, hastaları RRT başlangıcında SOFA ≤ 12 ve >12 olarak gruplandırmıştır. RRT başlangıcında başka organ disfonksiyonu olması durumunun düşük sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (28). Sonuçta organ disfonksiyonunun erken dönemlerinde RRT başlanması faydalı olabileceği öne sürülmektedir.

7- Yeni Biyobelirteçler ve RRT Zamanlaması

Son zamanlarda ABH'nın erken tespiti için potansiyel yeni biyobelirteçleri inceleyen çalışmalarda bir artış görülmektedir. Yeni biyobelirteç olmaya aday moleküller; nötrofil jelatinazı ilişkili lipokalin (NGAL), böbrek hasarı molekülü (KİM-1), sistatin C vb olup, bu konuda arayış devam etmektedir. Mevcut verilere göre birinin diğerlerine üstünlüğü görülmemektedir. Yakın zamanda daha geniş çaplı çalışmaların tamamlanması ile bu aday moleküller optimal RRT zamanlaması için bize yol gösterebilir. Böbrek hasarına özgü yeni biyobelirteçler RRT zamanlamasında serum kreatinin, üre, idrar çıkışı gibi klasik endikasyonlara ilave olarak veya yerine kullanılabileceği öngörülmektedir. Ancak bu konuda ve özellikle RRT zamanlamasını öngörmeye kullanımları ile ilgili çok az sayıda çalışma vardır (54-56).

Cruz ve arkadaşları, kreatininde bazale göre %50 artış veya idrar çıkışının 0.5 ml/kg/saatten az olmasını ABH olarak tanımlamıştır. NGAL ilk 48 saat içinde ABH gelişimini öngörmeye ve RRT başlanmasını öngörmeye başarılı bulunmuştur. Ayrıca ABH şiddeti ile plazma NGAL pik seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. NGAL düzeyleri ile yüksek riskli hastalarda erken RRT dahil yapılacak tedaviler ile hastalığın kötüye gidişi engellenebile-

ceği öne sürülmüştür (57). Perianagayam ve arkadaşları, YBÜ'de serum sistatin, kreatinin, üre seviyeleri ve idrar çıkışının RRT ihtiyacı ve hastane mortalitesi ile ilişkisini incelemişlerdir. Sistatin ile üre ve kreatinin seviyelerinin benzer özellikler gösterdiği, RRT başlanmasını ve hastane mortalitesini öngörmeye kullanılabileceğini bildirmişlerdir (58).

Yukarıda bahsedilen çalışmaların çoğu erken RRT başlanmasının mortalitede olumlu etkisi olduğunu ortaya koymaktadır. Kardiyak cerrahi sonrası ABH gelişen hastaların değerlendirildiği 11 çalışmanın incelendiği bir sistematik derlemede 28 günlük mortalitede ve hastane yatış süresinin kısılmasında etkili olduğu ortaya konmuştur (59). Fakat son yıllarda yapılan sistematik derleme ve meta analizler ağırlıklı bir şekilde erken RRT'nin mortalitede ve hastanede yatış süresinde herhangi bir olumlu etkisi olmadığını belirtmektedir. Hemen hemen aynı çalışmaların değerlendirildiği bu analizlerde farklı sonuçların sebebi olarak incelenen çalışmaların sınırlı veriler içermesi ve heterojenitesi ileri sürülmektedir (60-63).

Sonuç

Mevcut durumda RRT başlamak için sıklıkla volüm yükü ve biyokimyasal bazı parametrelerdeki değişimler kullanılmaktadır. Erken veya geç RRT başlamayı tanımlamak için kullanılan kriterler ne olursa olsun, bir hasta için 'erken' olan diğer bir hasta için 'geç' olabilir. Bu nedenle RRT başlatılması için seçilecek kriterler ve bu kriterlerin eşik değerleri hastaya özgü olmalıdır.

Kaynaklar

1. Gupta S. Review Article. When to initiate RRT in patients with AKI-Does timing matter? *Apollo Medicine* 2013; 10: 41-6.
2. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al. For the Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury. *Journal of Critical Care* 2009; 24: 129-40.
3. Leung AKH, Yan WW. Review Article. Renal replacement therapy in critically ill patients. *Hong Kong Med J* 2009; 15: 122-9.
4. Uchino S. The epidemiology of acute renal failure in the world. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 538-43.
5. Mendonca AD, Vincent JL, Suter PM, et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 2000; 26: 915-21.
6. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Definition and classification of acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2008; 109: 182-7.
7. Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 2011; 15: R72.
8. Leite TT, Macedo E, Pereira SM, et al. Timing of renal replacement therapy initiation by AKIN classification system. *Critical Care* 2013; 17: R62.
9. Bagshaw SM, Wald R, Barton J, et al. Clinical factors associated with initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury—A prospective multicenter observational study. *Journal of Critical Care* 2012; 27: 268-75.
10. Drummond AD, Bellamy MC. Renal replacement therapy in the intensive care unit. *Current Anaesthesia Critical Care* 2010; 21: 69-74.
11. John S, Eckardt KU. Renal Replacement Strategies in the ICU. *Chest* 2007; 132: 1379-88.
12. John S, Eckardt KU. Renal Replacement Therapy in the Treatment of Acute Renal Failure-Intermittent and Continuous. *Seminars in Dialysis* 2006; 19: 455-64.
13. Matson J, Zydney A, Honore PM. Blood filtration: new opportunities and the implications of systems biology. *Crit Care Resusc* 2004; 6: 209-17.
14. Clark E, Wald R, Walsh M, Bagshaw SM. Timing of initiation of renal replacement therapy for acute kidney injury: a survey of nephrologists and intensivists in Canada. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2761-7.
15. Ricci Z, Ronco C. Timing, dose and mode of dialysis in acute kidney injury. *Current Opinion in Critical Care* 2011; 17: 556-61.
16. Palevsky PM. Indications and timing of renal replacement therapy in acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36: 224-8.
17. Macedo E, and Mehta RL. Timing of Dialysis Initiation in Acute Kidney Injury and Acute-On-Chronic Renal Failure. *Seminars in Dialysis* 2013; 26: 675-81.
18. Smith OM, Wald R, Adhikari NKJ, Pope K, Weir MA, Bagshaw SM, on behalf of the Canadian Critical Care Trials Group. Standard versus accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury (STARRT-AKI): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013; 14: 320.
19. Gibney N, Hoste E, Burdmann EA, et al. Timing of initiation and discontinuation of renal replacement therapy in AKI: unanswered key questions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 876-80.
20. Ricci Z, Ronco C, D'Amico G, et al. Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patient: an international survey. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 690-6.
21. Overberger P, Pesacreta M, Palevsky PM. Management of renal replacement therapy in acute kidney injury: a survey of practitioner prescribing practices. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 623-30.
22. Parsons FM, Hobson SM, Blagg CR, Mc CB. Optimum time for dialysis in acute reversible renal failure. Description and value of an improved dialyser with large surface area. *Lancet* 1961; 1: 129-34.
23. Wu VC, Ko WJ, Chang HW, et al. Early renal replacement therapy in patients with postoperative acute liver failure associated with acute renal failure: effect on postoperative outcomes. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 266-76.
24. Carl DE, Grossman C, Behnke M, Sessler CN, Gehr TW: Effect of timing of dialysis on mortality in critically ill, septic patients with acute renal failure. *Hemodial Int* 2010; 14: 11-7.
25. Tsai H, Wu VC, Yang M, et al. Outcome in acute liver failure patients treated with renal replacement therapy for acute renal failure: comparison between early or late dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 541A.
26. Gettings LG, Reynolds HN, Scales T. Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs. late. *Intensive Care Med* 1999; 25: 805-13.
27. Liu KD, Himmelfarb J, Paganini EP, et al. Timing of initiation of dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *CJASN* 2006; 1: 915-9.
28. Ostermann M, Chang RWS. Correlation between parameters at initiation of renal replacement therapy and outcome in patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2009; 13: R175.
29. Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K, et al. High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest* 2005; 128: 3098-108.
30. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, et al. Pulmonary artery catheter versus pulse contour analysis: a prospective epidemiological study. *Crit Care* 2006; 10: R174.
31. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, et al. A positive fluid balance

is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008; 12: R74.

32. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2009; 76: 422.
33. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354: 2564–75.
34. Demirkilic U, Kuralay E, Yenicesu M, et al. Timing of replacement therapy for acute renal failure after cardiac surgery. *J Card Surg* 2004; 19: 17–20.
35. Manche A, Casha A, Rychter J et al. Early dialysis in acute kidney injury after cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7: 829–32.
36. Sugahara S, Suzuki H. Early start on continuous hemodialysis therapy improves survival rate in patients with acute renal failure following coronary bypass surgery. *Hemodial Int* 2004; 8: 320–5.
37. Ji Q, Mei Y, Wang X, et al. Timing of continuous veno-venous hemodialysis in the treatment of acute renal failure following cardiac surgery. *Heart Vessels* 2011; 26: 183–9.
38. Elahi MM, Lim MY, Joseph RN et al. Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 1027–31.
39. Iyem H, Tavli M, Akcicek F, et al. Importance of early dialysis for acute renal failure after an open-heart surgery. *Hemodial Int* 2009; 13: 55–61.
40. Bouman CS, Oudemans-Van SHM, Tijssen JG et al. Effects of early high-volume continuous veno-venous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 2002; 30: 2205–211.
41. Barbar SD, Binquet C, Monchi M, Bruyère R and Quenot JP. Impact on mortality of the timing of renal replacement therapy in patients with severe acute kidney injury in septic shock: the IDEAL-ICU study (initiation of dialysis early versus delayed in the intensive care unit): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15: 270.
42. Piccinni P, Dan M, Barbacini S et al. Early isovolaemic haemofiltration in oliguric patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2006; 32: 80–6.
43. Vaara ST, Reinikainen M, Wald R, Bagshaw SM, Pettila V and The FINNAKI Study Group. Timing of RRT Based on the Presence of Conventional Indications. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1577-85.
44. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury. The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA* ;315:2190-9.
45. Wald R, Adhikari NKJ, Smith OM et al. Comparison of standard and accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury. *Kidney International* 2015; 88: 897–904.
46. Shiao CC, Wu VC, Li WY et al. Late initiation of renal replacement therapy is associated with worse outcomes in acute kidney injury after major abdominal surgery. *Crit Care* 2009; 13: R171
47. Chou YH, Huang TM, Wu VC et al. Impact of timing of renal replacement therapy initiation on outcome of septic acute kidney injury. *Crit Care* 2011; 15: R134
48. Kara I, Yildirim F, Kayacan E, Bilaloğlu B, Turkoglu M, Aygencel G. Importance of RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, and End-Stage Renal Failure) and AKIN (Acute Kidney Injury Network) in Hemodialysis Initiation and Intensive Care Unit Mortality. *Iran J Med Sci* 2017;42:397-403.
49. Kleinknecht D, Jungers P, Chanard J, et al. Factors influencing immediate prognosis in acute renal failure, with special reference to prophylactic hemodialysis. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1971; 1: 207-30.
50. Conger JD. A controlled evaluation of prophylactic dialysis in post-traumatic acute renal failure. *J Trauma* 1975; 15: 1056-63.
51. Kara I, Kucuk H, Karabiyik L, Katı I. Acute Renal Failure in a Multiple Trauma Patient with Rhabdomyolysis. *Journal of Anesthesia - JARSS* 2014; 22: 176–9.
52. Cappi SB, Sakr Y, Vincent JL. Daily evaluation of organ function during renal replacement therapy in intensive care unit patients with acute renal failure. *J Crit Care.* 2006; 21: 179-83.
53. Shum HP, Chan KC, Kwan MC et al. Timing for initiation of continuous renal replacement therapy in patients with septic shock and acute kidney injury. *Ther Apher Dial.* 2013; 17: 305-10.
54. Constantin JM, Futier E, Perbet S et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in adult critically ill patients: A prospective study. *Journal of Critical Care* 2010; 25:176.e1-6.
55. Royakkers AA, Korevaar JC, Van Suijlen JD et al. Serum and urine cystatin C are poor biomarkers for acute kidney injury and renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2011; 37: 493-501.
56. Oppert M. Timing of renal replacement therapy in acute kidney injury. *Minerva Urologica e Nefrologica* 2016; 68:72-7.
57. Cruz DN, Cal MD, Garzotto F, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med* 2010; 36: 444–51.
58. Perianayagam MC, Seabra VF, Tighiouart H et al. Serum cystatin for prediction of dialysis requirement or death in acute kidney injury: a comparative study. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54: 1025-33.
59. Liu Y, Davari-Farid S, Arora P, Porhomayon J and Nader ND. Early Versus Late Initiation of Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014;28:557-63.
60. Wierstra BT, Kadri S, Alomar S, et al. The impact of “ear-

ly” versus “late” initiation of renal replacement therapy in critical care patients with acute kidney injury: a systematic review and evidence synthesis. Crit Care 2016;20:122.

61. Yang XM, Tu GW, Zheng JL, et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy for acute kidney injury in critically ill patients: an updated systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. BMC Nephrol 2017;18:264.
62. Bhatt GC and Das RR. Early versus late initiation of renal replacement therapy in patients with acute kidney injury-a systematic review & metaanalysis of randomized controlled trials. BMC Nephrol 2017;18:78.
63. Mavrakanas TA, Aurian-Blajeni DE, Charytan DM. Early versus late initiation of renal replacement therapy in patients with acute kidney injury: a meta-analysis of randomized clinical trials. Swiss Med Wkly 2017;147:w14507.