



**T.C.  
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KALP TRANSPLANT ALICILARINDA ERKEN POSTOPERATİF  
AKUT BÖBREK HASARI İNSİDANSI, RİSK FAKTÖRLERİ VE  
KLİNİK SONUÇLARI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ali ALİYEV**

**Ankara, 2017**



**T.C.  
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KALP TRANSPLANT ALICILARINDA ERKEN POSTOPERATİF  
AKUT BÖBREK HASARI İNSİDANSI, RİSK FAKTÖRLERİ VE  
KLİNİK SONUÇLARI**

**UZMANLIK TEZİ**

**ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ: DR. ALİ ALİYEV  
TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. PINAR ZEYNELOĞLU  
TEZ DANIŞMAN YARDIMCISI: YRD. DOÇ. DR. ASUDE AYHAN**

**Ankara, 2017**

## ÖZET

Ortotopik kalp transplantasyonu, son evre kalp yetmezliği olan hastaların öncelikli cerrahi tedavi yaklaşımıdır. Sağkalım, transplantasyonun uzun dönem başarısını yansıtan en önemli kriterdir. Akut böbrek hasarı (ABH), birçok klinik durumda olduğu gibi, kalp transplantasyonu sonrası da morbidite, mortalite ve hastane dışı uzun dönem sağkalımı etkilemektedir. Bu nedenle, kalp transplant alıcılarında postoperatif dönemde gelişen ABH insidansı, perioperatif risk faktörleri ve klinik sonuçlarının belirlenmesi önemlidir.

Bu çalışmada ortotopik kalp transplantasyonu sonrası postoperatif erken dönemde gelişen ABH insidansı ve bununla ilişkili risk faktörlerinin *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) kriterlerine göre araştırılması amaçlanmıştır. Ek olarak, bu kohort grubunda klinik sonuçları ortaya koymak üzere renal replasman tedavisi (RRT) kullanımı, postoperatif yoğun bakım ve hastanede kalış süresi ve mortalitenin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi'nde, Şubat 2003–Nisan 2017 tarihlerinde, son dönem kalp yetmezliği tanısı ile kalp nakli yapılmış 119 hastanın verileri, hastane veri tabanı ve hasta dosyaları gözden geçirilerek değerlendirildi; on dört yaşından küçük olan, kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan, preoperatif RRT ihtiyacı olan ve intraoperatif veya postoperatif ilk 24 saat içinde mortalite görülen olgular araştırma dışı bırakıldı ve toplam 83 hasta çalışmaya dahil edildi. Demografik özellikler incelendiğinde hastaların; yaş ortalaması  $37.9 \pm 15.5$ , 62'si (%75) erkek, vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması  $23.1 \pm 5.1$  kg/m<sup>2</sup> idi. Otuz yedi (%44.8) hastada dilate, yirmi beş (%30.1) hastada iskemik KMP mevcuttu. Ameliyat sonrası ABH 53 (%63.9) hastada görüldü. KDIGO sınıflamasına göre ABH evrelemesi yapıldığında, Evre 1/2/3 sırası ile, %35.8 (19) / %37.8 (20) / 3 %26.4 (14) idi. ABH bulunan hastaların 39'unun (%73.6) RRT ihtiyacı olup; 30 (% 76.9) hastaya sürekli RRT (CRRT), 9 (%23.1) hastaya ise aralıklı hemodiyaliz (IHD) tedavisi uygulandı. Hastaların yoğun bakımda kalış süresi ortalama  $15.7 \pm 21.5$  gün iken, hastanede kalış süresi ortalama  $38.3 \pm 42.1$  gün idi. ABH gelişen hastaların demografik özellikleri diğer hastalar ile karşılaştırıldığında, sözkonusu hastaların yaş ortalamalarının ve ortalama VKİ'lerinin daha yüksek olduğu

izlendi ( $p<0.05$ ). Yine ABH olan hastalarda, koroner arter hastalığı (KAH) insidansı ( $p=0,035$ ) ve EuroSCORE daha yüksek bulundu ( $p=0.01$ ). Ameliyat öncesi laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; ABH gelişen hastalarda BUN, kreatinin, total ve direkt bilirubin değerlerinin daha yüksek ( $p<0.05$ ) idi. Ekokardiyografik değerlendirmede pulmoner arter basıncı yüksek ve ejeksiyon fraksiyonu düşük olan hastalarda ABH görülme oranı daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). İntraoperatif dönemde; kardiyopulmoner *bypass* süresi uzun olan ve daha yüksek doz adrenalin infüzyonu uygulanan hastalarda ABH görülme oranı daha yüksek iken ( $p<0.05$ ); ABH hastalarında bu süreçteki idrar miktarı daha az idi ( $p=0.004$ ). Ameliyat sonrası dönemde ABH gelişen hastalarda eritrosit süspansiyonu, trombosit ve albümin infüzyonu gereksinimi daha fazla; yoğun bakımda kalış ve mekanik ventilasyon süreleri daha uzun idi ( $p<0.05$ ). Otuz günlük ve 1 yıllık mortalite oranları ABH gelişen hastalarda daha yüksek idi ( $p<0.05$ ). EuroSCORE, intraoperatif idrar miktarının azlığı, postoperatif trombosit ve albümin infüzyonu gereksinimi kalp nakli sonrası ABH gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu ( $p<0.05$ ).

Sonuç olarak bu çalışma, ortotopik kalp transplantasyonu sonrası postoperatif erken dönemde gelişen ABH insidansının KDİGO kriterlerine göre %63.9 olduğunu ve bu hastaların da %46.9'unun RRT ihtiyacı olduğunu göstermiştir. ABH gelişen hastaların mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakımda kalış süresi ve postoperatif mortalite oranları daha yüksektir. Ek olarak, EuroSCORE, intraoperatif idrar miktarı azlığı, postoperatif trombosit ve albümin infüzyonu gereksinimi ise kalp nakli sonrası ABH gelişimi için bağımsız risk faktörleridir. Bu bağlamda, ortotopik kalp transplantasyonu hastalarında ABH gelişimi açısından risk faktörlerinin bilinmesi ve perioperatif önlemlerin alınması, postoperatif morbidite ve mortalite için önem taşımaktadır.

## **ABSTRACT**

Orthotopic heart transplantation is the primary surgical treatment for patients with end stage heart failure. The most important criterion that reflects the long term success of transplantation is survival. As in many clinical situations, acute kidney injury(AKI) is another factor that affects morbidity, mortality and long-term survival outside hospital after heart transplantation. For this reason, determination of the incidence for AKI, its perioperative risk factors and clinical outcomes are of great importance for heart transplant recipients in the postoperative period.

The aim of this study was to investigate the incidence of AKI in early postoperative period after orthotopic cardiac transplantation, and to find out its related risk factors according to criteria of Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). In addition, in order to identify the clinical outcomes, the use of renal replacement therapy (RRT), postoperative intensive care unit (ICU) stay and hospital stay and mortality were evaluated.

A total of 119 orthotopic heart transplantations with the diagnosis of end stage heart failure were performed between February 2003 and April 2017 at Ankara Hospital of Baskent University School of Medicine. The patients' data were retrospectively reviewed from patient files and electronic patient records. The exclusion criteria were the following: age<14years, known history of chronic renal failure, occurrence of preoperative RRT, and intraoperative or within the first 24 hours after surgery mortality. The study population was composed of 83 patients with a mean age of  $37.9\pm 15.5$  years. Sixty two (75%) of the patients were men, and the mean body mass index was  $23.1\pm 5.1$  kg/m<sup>2</sup>. Dilated cardiomyopathy (CMP) was observed in 37 patients (44.8%) whereas ischemic CMP in 25 patients (30.1%). Postoperative AKI was seen in 53 patients (63.9%). Of these 19 (35.8%) were stage 1, twenty (37.8%) were stage 2 and 14 (26.4%) were stage 3 in accordance with the KDIGO classification. Renal replacement therapy was applied in 39 patients (73.6%) with AKI, 30 (76.9%) of whom required continuous RRT (CRRT) and the rest [9 (23.1%)] required intermittent hemodialysis. Mean intensive care unit stay and mean length of hospital stay were calculated as  $15.7\pm 21.5$  days and  $38.3\pm 42.1$  days, respectively. The comparison between the

demographic characteristics of the patients with and without AKI showed statistical significance for older age and higher BMI values in patients with AKI ( $p<0.05$ ). Moreover, the incidence of coronary artery disease ( $p=0.035$ ) and EuroSCORE ( $p=0.01$ ) were found to be high in AKI patients. Preoperative serum blood urea nitrogen, creatinine, total and direct bilirubin values were also higher in patients with AKI ( $p<0.05$ ). Echocardiographic evaluation showed that patients who had high pulmonary artery pressures and who had low ejection fractions were found to have a higher incidence of AKI ( $p<0.05$ ). Low urine output, longer duration of cardiopulmonary bypass and having had higher doses of adrenaline infusion was associated with higher AKI incidence throughout the surgery ( $p<0.05$ ). At the postoperative period; transfusions of erythrocyte and platelet suspensions, and albumin use was more frequent; mechanical ventilation duration and ICU stay was longer in patients with AKI ( $p<0.05$ ). The 30-day and 1-year mortality rates were found to be higher in AKI patients ( $p<0.05$ ). EuroSCORE, low urine output during surgery, postoperative platelet suspension transfusion and albumin use were found to be independent risk factors for AKI development after heart transplantation ( $p<0.05$ ).

In conclusion, this study demonstrated that the incidence of AKI was 63.9% and 46.9% of AKI patients required RRT in the early postoperative period after orthotopic heart transplantation. The duration of mechanical ventilation, the length of ICU stay, and postoperative mortality rates were high in patients with AKI. Moreover, EuroSCORE, low urine output during surgery, postoperative platelet suspension transfusion and albumin use were independent risk factors for AKI development. Awareness of the risk factors and taking perioperative precautions are of great importance for postoperative morbidity and mortality in patients with orthotopic heart transplantation.

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	iii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT) .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vii
KISALTMALAR .....	viii
TABLO DİZİNİ.....	x
ŞEKİL DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1 Kalp Yetmezliği .....	3
2.1.1 Kalp Yetmezliği Tanımı .....	3
2.1.2 Kalp Yetmezliği Terminolojisi .....	3
2.1.2.1 Korunmuş, Orta değer ve Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği ...	3
2.1.2.2 Zaman Seyrine Göre Kalp Yetmezliği .....	4
2.1.2.3 Semptomların Şiddetine göre Kalp Yetmezliği .....	4
2.1.3 Kalp Yetmezliği Epidemiyolojisi .....	4
2.1.4 Son Evre Kalp Yetmezliğinde Mekanik Dolaşım Desteği .....	4
2.4 Ortotopik Kalp Transplantasyonu .....	5
2.4.1 Ortotopik Kalp Transplantasyonunun Tarihçesi .....	5
2.4.2 Ortotopik Kalp Transplantasyonunda Hasta Seçimi .....	6
2.4.3 Kalp Transplantasyonu Sonrası Morbidite ve Mortalite .....	7
2.4.4 Kalp Transplantasyonunda Anestezi Yönetimi .....	10
2.5 Akut Böbrek Hasarı .....	11
2.5.1 ABH Erken Tanısında Biyobelirteçler .....	13
2.5.2 Kardiyak Cerrahi İlişkili Akut Böbrek Hasarı .....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	18
3.1 Hasta Popülasyonu .....	18
3.2 Anestezi Uygulaması .....	18
3.3 İncelenen Parametreler .....	20
3.4 İstatistiksel değerlendirme .....	21
4. BULGULAR .....	22
5. TARTIŞMA .....	31
6. SONUÇ .....	40
7. KAYNAKÇA .....	42

## KISALTMALAR

- ABH: Akut Böbrek Hasarı  
ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim  
ACEI: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü  
ADH: Antidiüretik Hormon  
AGN: Akut Glomerülonefrit  
AKIN: *Acute Kidney Injury Network*  
ALT: Alanin Aminotransferaz  
ANP: Atriyel Natriüretik Peptit  
aPTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı  
ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri  
ASA: *American Society of Anesthesiologists*  
AST: Aspartat Aminotransferaz  
BNP: B-tipi Natriüretik Peptid  
BUN: *Blood Urea Nitrogen*  
CAV: *Cardiac Allograft Vasculopathy*  
CIN: *Contrast Induced Nephropathy*  
CNI: Kalsinörin İnhibitörü  
CRP: C- Reaktif Protein  
CsA: *Cyclosporin A*  
CSA-AKI: *Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury*  
DKMP: Dilate Kardiyomiyopati  
DM: *Diabetes Mellitus*  
ECMO: *ExtraCorporeal Membrane Oxygenation*  
ES: Eritrosit Süspansiyonu  
GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı  
HES: *Hydroxyethyl Starch*  
HT: Hipertansiyon



IL-18: *Interleukin-18*  
INR: *International Normalized Ratio*  
KAH: Koroner Arter Hastalığı  
KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği  
KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes*  
KIM-1: *Kidney Injury Molecule-1*  
KOAİ: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı  
KY: Kalp Yetmezliği  
KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği  
LEA: *Left Atrial Enlargement*  
LVEF: *Left Ventricular Ejection Fraction*  
LVH: *Left Ventricular Hypertrophy*  
MCP-1: *Monocyte Chemotactic Peptide-1*  
mTORi: *Mechanistic Target Of Rapamycin Inhibitors*  
NAG: *N-acetyl-β-d-glucosaminidase*  
NGAL: *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin*  
NO: Nitrik Oksit  
NSAİİ: Non-steroid Antiinflatuar İlaçlar  
PaCO<sub>2</sub>: *Partial Pressure of Arterial Carbon Dioxide*  
PaO<sub>2</sub>: *Partial Pressure of Arterial Oxygen*  
PCWP: Pulmonary Capillary Wedge Pressure  
pH: *Power of Hydrogen*  
PVR: Pulmoner Vasküler Rezistans  
PTE: Pulmoner Tromboemboli  
PTZ: Protrombin Zamanı  
RIFLE: *Risk Injury Failure Loss End-stage kidney disease*  
RRT: Renal Replasman Tedavisi  
sCr: *Serum Creatinine*  
SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*

sPAB: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı

SSS: Santral Sinir Sistemi

TDP: Taze Donmuş Plazma

TEE: Transözefageal Ekokardiyografi

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

## TABLO DİZİNİ

Tablo 1.Korunmuş, orta değer ve azalmış ejeksiyon fraksiyonlu Kalp yetmezliği tanımı .....	3
Tablo 2: EuroSCORE II skora sisteminin risk faktörleri ve tanımı .....	8
Tablo 3. Kalp nakli sonrası 1, 5 ve 10. yıllarda morbidite oranları.....	9
Tablo 4. KDIGO 2012 kılavuzuna göre akut böbrek hasarı sınıflaması .....	12
Tablo 5. Akut böbrek hasarı erken tanısına yardımcı biyobelirteçler .....	12
Tablo 6. İmmünesüpresif tedavi sonrası böbrek hastalığının morfolojisi .....	15
Tablo 7. Renal Replasman Tedavisi için potansiyel uygulamalar .....	17
Tablo 8.Hastaların demografik özellikleri .....	22
Tablo 9. Hastaların ameliyat öncesi verileri .....	23
Tablo 10. Hastaların intraoperatif ve postoperatif verileri .....	23
Tablo 11. Akut böbrek hasarı (KDIGO'ya göre ) insidansı .....	22
Tablo 12. Akut böbrek hasarı olan ve olmayan hastaların demografik özellikleri ve eşlik eden sistemik hastalıkları .....	25
Tablo 13.Akut böbrek hasarı olan ve olmayan hastaların cerrahi öncesi laboratuvar verilerinin karşılaştırılması .....	25
Tablo 14.Akut böbrek hasarı olan ve olmayan hastaların preoperatif vital bulguları ...	26
Tablo 15.Akut böbrek hasarı olan ve olmayan hastaların kalp kateterizasyon bulguları.....	26
Tablo 16.Akut böbrek hasarı olan ve olmayanlarda bazı intraoperatif özelliklerin incelenmesi .....	27
Tablo 17. Akut böbrek hasarı olan ve olmayanlarda intraoperatif kritik olaylar .....	27
Tablo 18.Akut böbrek hasarı olan ve olmayanlarda intraoperatif süreler ve inotrop/vazopressör ihtiyacı .....	28
Tablo 19.Akut böbrek hasarı olan ve olmayanlarda postoperatif bazı özelliklerin incelenmesi .....	29
Tablo 20. Çoklu değişkenli ileriye dönük lojistik regresyon analizine göre akut böbrek hasarı riskini ayırt etmede en fazla belirleyiciliği olan risk faktörleri .....	30

## ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Yıllara ve coğrafi bölgelere göre kalp nakli sayısı ..... 6

Şekil 2. Kalp nakli sonrası önde gelen ölüm nedenlerinin kümülatif insidansı..... 10

# 1. GİRİŞ

Christiaan Barnard tarafından 1967 yılında ilk ortotopik kalp transplantasyonunun gerçekleştirilmesini takiben, tüm dünyada kalp transplantasyonu kalp yetmezliği hastalarının son dönem cerrahi tedavi yaklaşımı haline gelmiştir (1). Ortotopik kalp transplantasyonu sonrası akut böbrek hasarı (ABH) pek çok etkene bağlı gelişebilen, yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili bir komplikasyondur (2, 3).

Akut böbrek hasarı (ABH), böbrekte oluşan ani fonksiyon kaybına bağlı olarak üre ve diğer azotlu atık ürünlerin vücuttan atılamaması, hücre dışı sıvı hacmi ve elektrolit içeriğinin bozulmasıyla sonuçlanan bir klinik tablodur (4). Akut böbrek hasarının belirlenmesinde 2012 yılına kadar RIFLE ve AKIN kriterleri kullanılmaktaydı. KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) 2012'de yayınladığı son kılavuza göre RIFLE ve AKIN kriterleri yerine ABH için yeni bir sınıflama sistemi oluşturmuştur (5).

Kardiyak cerrahi ilişkili akut böbrek hasarı (*CSA-AKI*), cerrahi tekniklerde ve immünsüpresif rejimlerdeki ilerlemelere rağmen halen sık görülen, ciddi bir komplikasyon olup, insidansı %2.7 ile %39 arasında değişmektedir (6). Renal replasman tedavisi gerektiren *CSA-AKI* insidansı ise %2 – 6 arasındadır ve bu hastaların % 50'si hastanede ölmektedir (7). Kalp nakli sonrası ABH insidansını inceleyen merkezimizde yapılmış bir çalışmada RIFLE kriterlerine göre ABH insidansı %61 olarak bulunmuştur (8). Yakın zamanda De Santo LS ve arkadaşlarının çalışmasında 307 kalp nakli yapılmış hasta incelenmiş, ABH insidansı %14 saptanmış ve bu hastaların %6.1'inde renal replasman tedavisine ihtiyacı olmuştur (9). Uluslararası Kalp ve Akciğer Transplantasyonu Birliği (ISHLT) 2013 rehberine göre, kalp nakli hastalarının %26'sında ilk yılda böbrek fonksiyon bozukluğu meydana gelmektedir ve bu hastaların %1.5'inin kronik diyaliz ihtiyacı olmaktadır. Aynı zamanda 5 yıllık dönemde, transplant alıcılarının %52'sinde böbrek fonksiyon bozukluğu görülmekte olup, % 2.9'nun ise kronik diyaliz ihtiyacı olmaktadır (10).

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi, Türkiye'de en sık kalp transplantasyonu yapılan ikinci merkez olması nedeniyle; merkezimizdeki kalp transplant alıcılarında, diğer çalışmalardan farklı olarak, ABH tanım ve evrelendirmesinin KDIGO'ya göre

değerlendirilmesinin, ülkemiz ve dünyadaki kısıtlı sayıdaki literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Hastanemizde gerçekleştirilen kalp transplantasyonu sayısının fazla olması nedeniyle, ameliyat sonrasında gelişebilecek ABH gibi ciddi bir komplikasyon insidansının belirlenmesi ve söz konusu problemin oluşmasında etkili olabilecek faktörlerin bilinmesi, sonuçları iyileştirebilmesi bakımından önemli katkılar sağlayacaktır. Bu anlamda, güncel bilgiler ve sınırlı tecrübemize dayanarak, komplikasyonların erken tanınması, gerekli önlemlerin alınarak uygun tedavi yöntemlerinin zamanında uygulanması ile kalp transplant alıcılarında perioperatif dönemde gelişen ABH'nın ve dolayısı ile morbiditenin azaltılarak sağkalımın artırılması hedeflenmektedir.

Bu çalışmada, ortotopik kalp transplantasyonu sonrası erken postoperatif dönemde gelişen akut böbrek hasarı insidansı ve bununla ilişkili risk faktörlerinin KDIGO kriterlerine göre araştırılması amaçlanmıştır. Ek olarak, bu kohort grubunda klinik sonuçları ortaya koymak üzere renal replasman tedavisi (RRT) kullanımı, postoperatif yoğun bakım ve hastanede kalış süresi ve mortalitenin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Kalp Yetmezliği

#### 2.1.1 Kalp Yetmezliği Tanımı

Son yüzyıl içerisinde kalp yetmezliği (KY) için farklı tanımlamalar yapılmıştır. İlk tanımlama Thomas Lewis tarafından “Kalbin içindeki kanın yeterince boşalamaması durumudur” şeklinde açıklanırken Paul Wood, “Kalbin vücudun ihtiyacı için gereken yeterli dolaşımı sağlayamaması durumudur” şeklinde yorumlamıştır (11). İlk değerlendirmelerde daha çok sol ventrikülün pompalama açısından yetersizliği vurgulanmış, günümüzde ise KY'nin bir sendrom olduğu ve hastalığın semptomlarının fizik bulgularla desteklenerek tanımlanması gerektiği görüşü savunulmaktadır. Kalp yetmezliği ventrikülün doluş veya ejeksiyon gücünü etkileyen, yapısal veya fonksiyonel değişikliklerin neden olduğu kompleks bir klinik sendromdur (12).

#### 2.1.2 Kalp Yetmezliği Terminolojisi

##### 2.1.2.1 Korunmuş, Orta değer ve Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği

Kalp yetmezliği normal sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) olanlardan ( $\geq$ %50, korunmuş EF'li KY(HFpEF)), azalmış LVEF(<%40, azalmış EF'li KY (HFrfEF)) olanlara kadar geniş bir hasta yelpazesinden oluşur. LVEF %40-49 aralığında olan hastalar 'gri alan'ı temsil etmekte, ki bu da orta-değer EF'li KY (HFmrEF) olarak tanımlanmaktadır (Tablo1)(13).

**Tablo 1. Korunmuş, orta değer ve azalmış ejeksiyon fraksiyonlu Kalp yetmezliği tanımı**

KY Türü	HFrfEF	HFmrEF	HFpEF	
KRİTER	1	Semptomlar± Bulgular	Semptomlar ± Bulgular	
	2	LVEF <%40	LVEF %40-49	LVEF $\geq$ %50
	3	-	1. Yükselmiş natriuretik peptid seviyeleri <sup>1</sup> 2. En az bir ek kriter: a. İlişkili yapısal kalp hastalığı (LVHve/veya LAE), b. Diyastolik disfonksiyon	1. Yükselmiş natriuretik peptid seviyeleri <sup>1</sup> 2. En az bir ek kriter: a. İlişkili yapısal kalp hastalığı (LVHve/veya LAE), b. Diyastolik disfonksiyon

<sup>1</sup>BNP >35 pg/mL ve/veya NT-proBNP >125 pg/mL. HFmrEF:Heart Failure with mid-range Ejection Fraction; HFpEF:Heart Failure with preserved Ejection Fraction; HFrfEF:Heart Failure with reduced Ejection Fraction; LAE: Left Atrial Enlargement; LVEF:Left Ventricular Ejection Fraction; LVH:Left Ventricular Hypertrophy

### **2.1.2.2 Zaman Seyrine Göre Kalp Yetmezliği**

Bir süre KY'si olan hastalarda sıklıkla 'kronik KY' olduğu söylenmektedir. Genel olarak en az 1 ay boyunca değişmeden kalmış semptom ve bulgular nedeniyle tedavi edilen hastaların 'dengeli' olduğu kabul edilir. Kronik stabil KY bozulursa, hasta 'dekompanse' olarak tanımlanır. Yeni başlayan KY, akut, (örneğin akut miyokard infarktüsü (AMI) sonrası) veya subakut (örneğin dilate kardiyomyopati (DKMP) olarak) ortaya çıkabilir (13).

### **2.1.2.3 Semptomların Şiddetine göre Kalp Yetmezliği**

Semptomların şiddetini ve egzersiz intoleransını belirlemek için New York Heart Association (NYHA) fonksiyonel durum sınıflaması kullanılır. NYHA sınıflaması güçlü prognoz göstergesi ve risk belirleyicisidir. Kalp yetmezliği olan hastalar, fiziksel aktivitelerine göre I'den IV'e kadar sınıflandırılmaktadır (14):

- Sınıf I- Yüksek düzey egzersizle semptomlar ortaya çıkmaktadır.
- Sınıf II- Orta düzey egzersizle semptomlar ortaya çıkmaktadır.
- Sınıf III- Hafif düzey egzersizle semptomlar ortaya çıkmaktadır.
- Sınıf IV- İstirahatte semptomatiktir.

### **2.1.3 Kalp Yetmezliği Epidemiyolojisi**

Kalp yetmezliği prevalansı, uygulanan tanıma bağlıdır, ancak gelişmiş ülkelerde erişkin nüfusun yaklaşık %1-2'si olup, >70 yaş insanlarda  $\geq$ %10'a yükselmektedir (15). Efor sırasında nefes darlığı ile başvuran >65 yaş insanların altıda birinde tanınmayan KY vardır (16). Korunmuş EF'li KY (HFpEF) olan hastaların insidansı uygulanan tanıma, klinik düzene (birinci basamak, hastane klinikleri, hastane kabul), yaşa ve cinsiyete, yaygın yılına bağlı olarak %22 ile 73 arasında değişmektedir (17-19).

### **2.1.4 Son Evre Kalp Yetmezliğinde Mekanik Dolaşım Desteği**

Son evre kalp yetmezliği olgularında uygun medikal tedavi ve inotropik destek verilmesine rağmen ileri derecede hemodinamik bozukluk gösteren olgularda cerrahi alternatifler ön plana çıkmaktadır. Tıbbi tedaviyle stabilize edilemeyen bu hastalarda ventrikül destek cihazları (VAD) kullanılmaktadır. Kalp nakline köprü amaçlı LVAD



desteği alan hastaların sadece %10'unda 1 yıl içerisinde kalp nakli gerçekleştirilebilmektedir (13). Son dönem kalp yetmezliği olan hasta sayısının artması ve organ bağışı için azalan isteklilik, kalp nakli bekleme sürelerinin uzamasıyla sonuçlanmıştır. Eurotransplant bekleme listesindeki verilere göre bu hastalarda mortalite oranı %21.7'dir (20). Güncel veriler ışığında, *LVAD* desteğine sahip hastaların nakil beklerken daha iyi sağkalıma sahip olabilecekleri düşünülmektedir (21). Bu tedavi modalitesi kalp nakline köprü olarak veya nakil için uygun olmayan hastalarda kalıcı tedavi olarak grlmektedir (13).

## **2.4 Ortotopik Kalp Transplantasyonu**

### **2.4.1 Ortotopik Kalp Transplantasyonunun Tarihçesi**

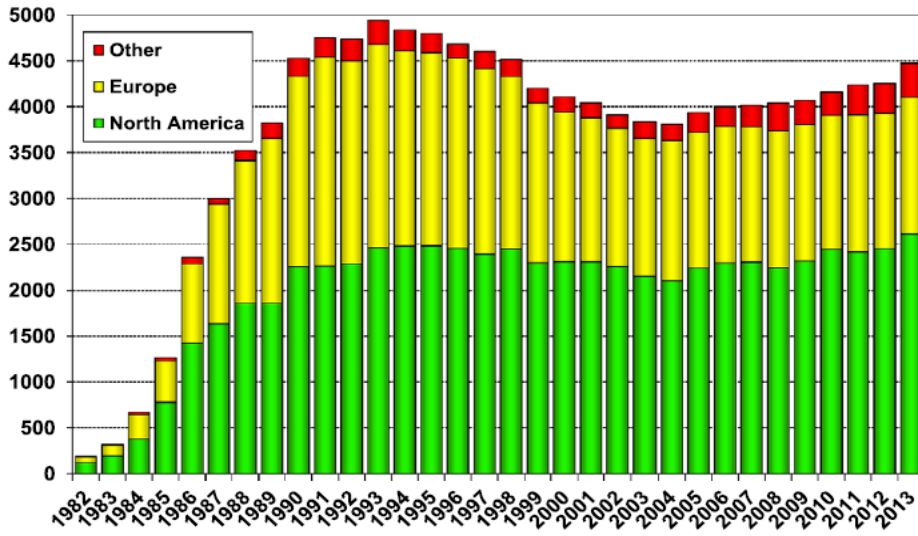
Geçen yüzyılın başlarında Alexis Carrel ve Charles Guthrie'nin öncülük ettiği çalışmalarla solid organ naklinin temeli atıldı. Carrel ve Guthrie hayvanlarda başarılı solid organ naklini mümkün kılan damar cerrahisindeki sütür tekniklerini geliştirmişler ve bu sayede Carrel 1912 Nobel Tıp ve Fizyoloji dln kazanmıştır (20). Hayvanda ilk ortotopik kalp nakli Moskova Devlet niversitesi'nden Vladimir Demikhov tarafından 1951 yılının Noel gününde yapılmıştır. Daha sonra Stanford niversitesi'nden Norman Shumway ile Richard Lower ve arkadaşları gibi kalp naklinin dünya çapında öncüleri tarafından yapılan çabalar, 3 Aralık 1967'de Christiaan Barnard'ın insandan insana ilk ortotopik kalp naklini gerçekleştirmesiyle sonuçlanmıştır (1).

Türkiye'de ilk kalp transplantasyonu 22 Kasım 1968'de Türkiye Yüksek ihtisas Hastanesi'nde Dr. Kemal Bayazıt tarafından, ikincisi bundan dört gün sonra Dr. Siyami Ersek tarafından İstanbul Göğüs Cerrahi Merkezi'nde yapılmıştır. Her iki hasta da erken postoperatif dönemde kaybedilmiştir. Ülkemizde ilk klinik olarak başarılı kalp nakli ise Dr.Kemal BAYAZIT'ın talebesi Dr.Cevat YAKUT tarafından 1989 yılında gerçekleştirilmiştir (22).

Günümüzde son dönem kalp yetmezliğinin tedavisinde kalp nakli etkin bir tedavi metodu olarak kabul edilmektedir ve uygun hastalarda kalp nakli bugün için kalp yetmezliğinin bilinen en iyi tedavi metodudur. Türkiyede 2016 yılında 69 kalp nakli, toplamda ise 477 kalp nakli gerçekleştirilmiştir(23).

## 2.4.2 Ortotopik Kalp Transplantasyonunda Hasta Seçimi

Uluslararası kalp nakli birliğinin 2015 yılında yayınladığı 32. resmi rapora göre dünya çapında 1982-2014 yılları arasında 120992 kalp nakli yapılmış olup, bu vakaların 108151'i erişkin kalp naklidir. Hastaların 1 ve 5 yıllık sağkalımları sırasıyla %82 ve %69'dur(Şekil 1)(24).



Şekil1. Yıllara ve coğrafi bölgelere göre kalp nakli sayısı.

Başarılı bir transplantasyon için ilk şart uygun hasta seçimi olmakla birlikte; hasta ve donör seçiminde kılavuz rol oynayan faktörlerden biri de endikasyon ve kontrendikasyonların doğru belirlenmesidir. Uluslararası Kalp ve Akciğer Transplantasyonu Birliği (ISHLT) 2016 rehberinde kalp nakli için hasta seçim kriterleri ve endikasyonları oluşturulmuştur (25). Bu endikasyonlardan başlıcaları;

- Kalp yetmezliği bulguları gösteren restriktif kardiyomyopati (RKM) (NYHA sınıf III ve IV olması)
- Şiddetli kalp yetmezliği ve non-obstrüktif hipertofik kardiyomyopati (HKM)
- Diğer medikal veya cerrahi tedavilerin uygulanmasına rağmen hemodinaminin bozuk olması
- Aritmojenik sağ ventrikül displazisi

- Akut kalp yetmezliği nedeniyle tekrarlayan hospitalizasyon
- Amiloidoza bağlı KY gelişen seğili hastalar (deneyimli merkezlerde)

olarak sıralanabilir.

Ayrıca bu kılavuzda kalp naklinin kesin kontrendikasyonları arasında;

- Ciddi semptomatik serebrovasküler hastalık
- Farmakolojik tedaviye yanıtız pulmoner hipertansiyon
- Aktif enfeksiyon
- Aktif malignite
- İleri dönem hepatik bozukluk
- Madde bağımlılığı (alkol dahil)
- Psikoz

olarak bildirilmiştir.

Kalp naklinin rölatif kontrendikasyonları ise;

- Aktif sigara tüketimi
- Obezite ( $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>)
- Son organ hasarı gelişmiş DM veya kötü glisemik kontrol (HbA1c > % 7)
- İrreversible renal disfonksiyon (eGFR < 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)
- Periferik damar hastalığı

olarak sıralanabilir (25).

### 2.4.3 Kalp Transplantasyonu Sonrası Morbidite ve Mortalite

Ortotopik kalp nakli alıcıları, mortalite ve morbiditeyi etkileyen erken ve geç postoperatif komplikasyonlar ile karşı karşıya kalmaktadırlar. Mevcut mortalite riskinin hesaplanması için yetişkin kalp cerrahisinde değişik skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunların içinde en çok EuroSCORE skorlama sistemi kullanılmaktadır (26, 27). Farklı risk skorlama sistemlerinin karşılaştırılmasında; beklenen ve geręekleřen mortalite arasındaki uyumun EuroSCORE ile en iyi olduğu bildirilmiştir (28, 29). En güncel olan EuroSCORE II için risk faktörleri ve formül aşağıda gösterilmiştir (Tablo 2)(30).

$$\text{Öngörülen mortalite} = e^{(\beta_0 + \sum \beta_i x_i)} / 1 + e^{(\beta_0 + \sum \beta_i x_i)}$$

**Tablo 2: EuroSCORE II skorumla sisteminin risk faktörleri ve tanımı**

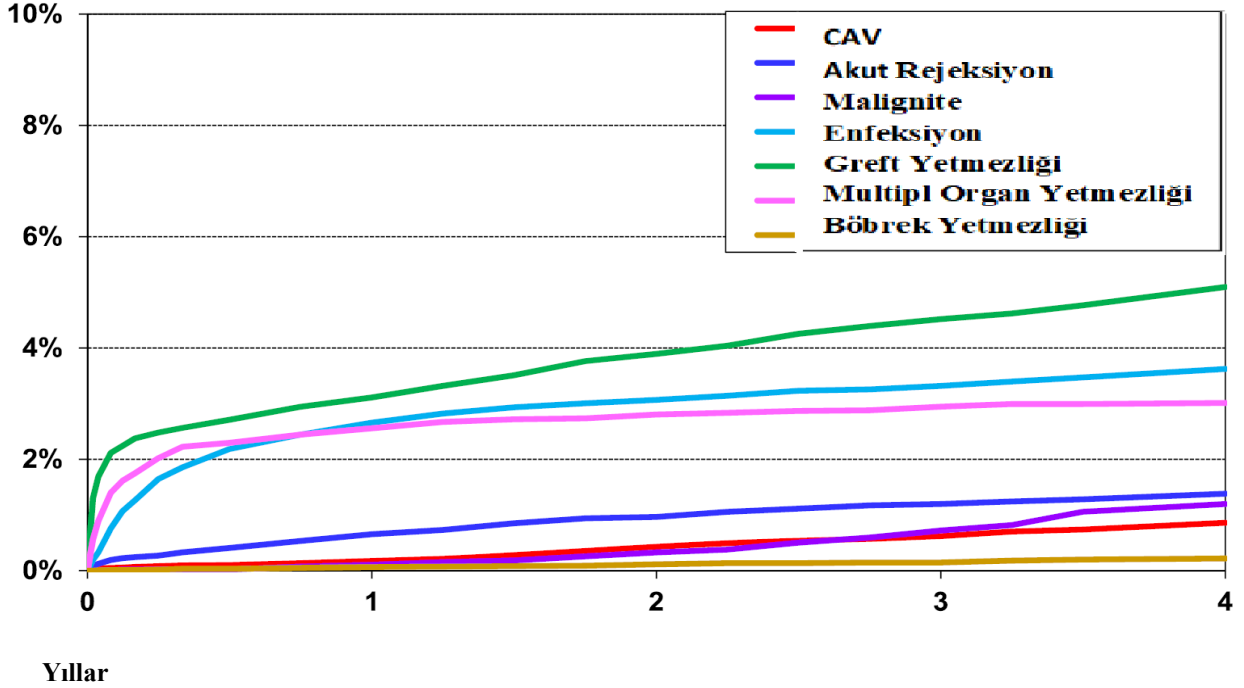
Risk Faktörleri	Tanım
<b>HASTA İLE İLGİLİ FAKTÖRLER</b>	
Yaş	< 95 yaş olan hastalar
Cinsiyet	Kadın
Böbrek fonksiyon bozukluğu	Kreatin klirensi 50-80ml/dk Kreatin klirensi <50 ml/dk, diyaliz yok Diyaliz hastası (serum kreatinin bakılmaksızın)
Ekstrakardiyak Arteriopati	Klaudikasyon, %50'nin üzerinde karotis lezyonu, geçirilmiş veya planlanan abdominal aorta, karotis cerrahisi, periferik damar cerrahisi
Hareket kısıtlılığı	Kas iskelet sistemi veya nörolojik disfonksiyona bağlı
Geçirilmiş Kardiyak Operasyon	Perikardın daha önce açıldığı operasyon anamnezi (Redo vaka)
Kronik Akciğer Hastalığı	Uzun süreli bronkodilatör veya steroid kullanımı
Aktif Endokardit	Ameliyat sırasında endokardit için hala antibiyotik tedavisi alan hasta
Kritik Preoperatif Durum	Ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyon, preoperatif kardiyak masaj, preoperatif MV kullanımı, preoperatif inotrop veya IABP, preoperatif akut böbrek yetmezliği
Diabetes Mellitus	İnsüline bağımlı Diabetes Mellitus varlığı
<b>KARDİYAK FAKTÖRLER</b>	
NYHA	NYHA sınıfı: I, II, III, IV
CCS sınıf 4 anjina	Dinlenmede anjina
LV Disfonksiyonu	LVEF %31-%50, LVEF %21- %30, LVEF ≤%20
Geçirilmiş MI	90 gün içinde MI öyküsü
Pulmoner Hipertansiyon	Sistolik pulmoner arter basıncı 31-55 mmHg Sistolik pulmoner arter basıncı >55 mmHg
<b>OPERASYONLA İLGİLİ FAKTÖRLER</b>	
Aciliyet	Elektif: Ameliyat için rutin kabul Acele: Ameliyat için elektif olarak kabul edilmemiş ancak tıbbi nedenlerden ötürü mevcut başvuru üzerine müdahale veya ameliyat gerektirecek hastalar Acil: Çalışma kararı sonrasında bir sonraki iş gününün başlangıcından önceki operasyon Kurtarıcı: Ameliyathaneye giderken veya anestezi indüksiyonundan önce CPR gerektiren hastalar
Cerrahi büyüklük	İzole CABG, Tek olmayan CABG, 2 prosedür, 3 prosedür
Torasik Aorta Cerrahisi	Asendan, arkus yada desendan aort patolojilerine girişim

MV: Mekanik Ventilasyon, IABP: İntraaortik Balon Pompası, NYHA: New York Heart Association, LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction, CPR: Cardiopulmonary resuscitation, CABG: Coronary Artery Bypass Grafting

Uluslararası Kalp ve Akciğer Transplantasyonu Birliği kalp nakli yapılmış hastalarda görülen postoperatif morbidite ve mortalite raporunu yayınlamıştır (Tablo 2, Şekil 2)(24). Hipertansiyon, hiperlipidemi, renal disfonksiyon, diyabet ve kardiyak allograft vaskülopati (CAV) nakil sonrası en sık karşılaşılan morbidite nedenlerindedir. Ayrıca bu raporda kalp nakil hastalarında ölümün başlıca sebepleri greft yetmezliği, enfeksiyon ve çoklu organ yetmezliği olarak görülmektedir.

**Tablo 3. Kalp nakli sonrası 1, 5 ve 10. yıllarda morbidite oranları**

Morbidite	1 yıl içinde	5 yıl içinde	10 yıl içinde
Hipertansiyon	% 70.8	% 90.9	-
Renal disfonksiyon	% 25.4	% 50.9	% 68.0
Anormal kreatinin $\leq$ 2.5mg/dL	% 17.3	% 32.8	% 39.5
Kreatinin $>$ 2.5 mg/dL	% 6.1	% 13.7	% 18.6
Kronik diyaliz	% 1.7	% 3.0	% 6.2
Böbrek nakli	% 0.3	% 1.3	% 3.7
Hiperlipidemi	% 59.9	% 87.6	-
Diyabet	% 23.3	% 36.6	-
Kardiyak allograft vaskülopati	% 7.8	% 29.4	% 47.6
Malignite	% 5.1	% 15.7	% 27.4



**Şekil 2. Kalp nakli sonrası önde gelen ölüm nedenlerinin kümülatif insidansı.**  
(CAV: *cardiac allograft vasculopathy*)

#### 2.4.4 Kalp Transplantasyonunda Anestezi Yönetimi

Anesteziyolog genellikle kardiyak transplant alıcısını preoperatif değerlendirme için sınırlı zamana sahiptir. Preoperatif anestezik değerlendirme eksiksiz bir anamnez, fizik muayene ve hastanın tıbbi kayıtlarını içermelidir. Kalp yetmezliği olan hasta, dolaşımda yüksek katekolamin seviyelerine sahiptir ve ön yük bağımlıdır. Ameliyat öncesi dönemde düşük doz sedasyonun bile vazodilatasyon ve hemodinamik dekompanzasyona neden olabileceği unutulmamalıdır. İlave oksijen verilmeli, sedatif kullanımdan kaçınılmalı veya dikkatlice titre edilmelidir (31). Bu hastalar tipik olarak hipokinetik, ön yük ve art yük değişikliklerine duyarlı, kompliyansı bozuk ventriküllere sahiptirler. Anestezi indüksiyonu için hemodinamik hedefler kalp hızı ve kontraktilitenin korunması, ön yük ve art yükteki ani değişikliklerden kaçınılması ve PVR'deki artışların önlenmesidir. Anestezi indüksiyonu sırasında ve KPB öncesi dönem boyunca sıklıkla inotropik destek gerekmektedir. Birçok idame anestezi rejimi inhalasyon ajanları, opioid ve benzodiazepinlerle desteklenen narkotik temele dayanır.

Hemodinamik monitörizasyon için pulmoner arter kateteri ve transözefageal ekokardiyografi kullanılmalıdır. Traneksamik asit gibi antifibrinolitikler kanamayı azaltmak için anestezi indüksiyonunu takiben uygulanabilir. Kalp transplantasyonu için uygulanan KPB, rutin kardiyak cerrahi işlemler için uygulanana benzerdir. Kardiyopulmoner *bypass*'ın sonlandırılmasından önce hasta normotermik ve tüm elektrolit ve asit-baz bozuklukları düzeltilmiş olmalıdır. Erken KPB sonrası dönemde kalp hızı 90-110 atım/dk, ortalama arteriyal basınc >65 mm Hg, ventriküler dolum basınçları yaklaşık 12-18 mm Hg arasında olmalıdır. Ekokardiyografi ile sağ kalp fonksiyonları izlenmeli, pulmoner arter basınçlarına göre sıvı ve inodilatör tedaviler planlanmalıdır. KPB sonrası hemodinamisi stabil olmayan, sağ ventrikül disfonksiyonu gelişen hastalarda ECMO destek tedavisi uygulanmalıdır. İnotropik desteğe genellikle birkaç gün boyunca gerek duyulmasına rağmen hastalar sıklıkla 24 saat içinde ekstübe edilir.

## **2.5 Akut Böbrek Hasarı (ABH)**

Akut böbrek hasarı, glomerüler filtrasyon hızında azalma ile üre ve kreatinin gibi nitrojen atık ürünlerinin birikimi, sıvı elektrolit ve asit baz dengesinin bozulması ile kendini gösteren klinik bir sendromdur. Akut böbrek hasarının belirlenmesinde daha önceki yıllarda RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage* - Risk, Hasar, Yetersizlik, Kayıp, Son Dönem) ve AKIN (*Acute Kidney Injury Network* - akut böbrek hasarı çalışma grubu) kriterleri kullanılırken; KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes* - Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçları İyileştirme) RIFLE ve AKIN kriterlerinin geçerliliği temel alınarak klinik uygulamalar, araştırmalar ile ABH tanısı ve evrelendirmesini yapmak amacıyla geliştirilmiştir. AKIN ve RIFLE sınıflamasının her ikisinin de akut böbrek hasarının tespitinde eksiklerinin olması ve ABH tespiti için resmi bir kılavuz olmaması yeni kılavuzun çıkmasının nedenleri arasındadır. Joannidis ve arkadaşlarının çalışmasında, RIFLE kriterleri AKIN'a göre tespit edilen ABH olgularının %9'unu algılamada başarısızken, AKIN kriterleri de RIFLE tarafından tespit edilen %26.9 hastayı tespitinde başarısız olmuştur (32). Bu nedenle bu yeni kılavuz RIFLE ve AKIN kriterlerinin birleşiminden oluşmaktadır. Böylece böbrek fonksiyonlarında akut değişikliklerin daha geniş gösterilmesi hedeflenmiştir (5).

KDIGO'ya göre ABH sınıflamasında başlangıç serum kreatinin düzeyi ve idrar çıkış miktarı kullanılmaktadır. ABH tanısı için aşağıdakilerden birinin olması gerekmektedir (33):

1. 48 saat içinde serum kreatinin düzeyinde  $\geq 0.3$  mg/dL ( $\geq 26.5$   $\mu$ mol/l) artış olması
2. Son 7 gün içinde ortaya çıktığı bilinen veya tahmin edilen serum kreatinin düzeyinde başlangıca göre  $\geq 1.5$  kat artış olması
3. İdrar çıkışının 6 saat boyunca  $< 0.5$  mL/kg/st olması

KDIGO kılavuzuna göre ABH Evre-1, serum kreatinin düzeyinin bazal değerinin 1.5-1.9 katı ya da  $\geq 0.3$  mg/dL artışı ya da idrar miktarının 6-12 saattir  $< 0.5$  mL/kg/saat olması; ABH Evre-2, serum kreatinin düzeyinin bazal değerinin 2.0-2.9 katı artışı ya da idrar miktarının  $\geq 12$  saattir  $< 0.5$  mL/kg/saat olması; ABH Evre-3 ise, serum kreatinin düzeyinin bazal değerinin 3 katı artışı, serum kreatininin  $> 4.0$  mg/dL olması veya RRT başlanması ya da idrar miktarının 24 saatten daha uzun süredir  $< 0.3$  mL/kg/saat ya da  $\geq 12$  saat boyunca anüri olması durumudur (Tablo 3).

**Tablo 4. KDIGO 2012 kılavuzuna göre akut böbrek hasarı sınıflaması**

Evre	Serum kreatinin	İdrar çıkışı
1	Bazalin 1.5-1.9 katı veya $\geq 0.3$ mg/dL ( $\geq 26.5$ $\mu$ mol/l) artış	$< 0.5$ mL/kg/saat 6-12 saat boyunca
2	Bazalin 2.0-2.9 katı	$< 0.5$ mL/kg/saat $\geq 12$ saat boyunca
3	Bazalin 3.0 katı veya $\geq 4$ mg/dL ( $\geq 353.6$ $\mu$ mol/l) artış veya RRT başlanması veya <18 yaş hastalarda eGFR'de $< 35$ mL/dk/1.73m <sup>2</sup> azalış	$< 0.3$ mL/kg/saat $\geq 24$ saat boyunca veya $\geq 12$ saat boyunca anüri

RRT: Renal Replacement Therapy, eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate



### 2.5.1 ABH Erken Tanısında Biyobelirteçler

Böbrek hasarı sonrası serum kreatinin artışı olmadan, böbrekten kana ve idrara daha erken dönemde salınan çeşitli maddeler tanımlanmıştır (34). Son 15 yılda kullanıma giren ve gün geçtikçe sayıları artan bu biyobelirteçler Tablo 4’te sunulmuştur. Kardiyak cerrahi geçiren erişkin hastalarda yapılmış 28 çalışmayı inceleyen yakın zamanlı bir metaanaliz, postoperatif ilk 24 saat içinde ölçüldüğünde, mevcut biyolojik belirteçlerin akut böbrek hasarı için genel olarak zayıf veya en iyi orta derecede duyarlılığa sahip olduklarını belirtmiştir (35).

**Tablo 5. Akut böbrek hasarı erken tanısına yardımcı biyobelirteçler**

<b>Düşük molekül ağırlıklı proteinler</b>	<b>Sitokinler</b>
B <sub>2</sub> -mikroglobulin	Platelet aktive edici faktör
A <sub>1</sub> -mikroglobulin	<i>Interleukin-18</i>
Adenozin deaminaz bağlayıcı protein	<b>Genler</b>
Sistatin-C	<i>Nötrofil gelatinaz associated lipocalin</i>
Renal tübüler epitelyal antijen	(NGAL)
<b>Enzimler</b>	<b>Diğerleri</b>
N-asetil-b-glukosaminidaz (NAG)	Böbrek hasar molekül-1
Alanine aminopeptidaz	<i>Na/H exchanger isoform-3</i>
Alkalen fosfataz	
Laktat dehidrogenaz (LDH)	
Glutasyon S-transferaz	
G-glutamil transpeptidaz	

### 2.5.2 Kardiyak Cerrahi İlişkili Akut Böbrek Hasarı (CSA-AKI)

Dünyada her yıl yaklaşık 2 milyon kardiyak cerrahi gerçekleştirilmektedir. Bu hastaların yaklaşık 280000’inde (%14) postoperatif dönemde akut böbrek hasarı (ABH) gelişmektedir (36). Bildirilen CSA-AKI insidansı değişkendir ve ABH tanımı, dahil etme ve dışlama kriterlerine bağlıdır. Renal replasman tedavisine (RRT) ihtiyaç duyulan

*CSA-AKI* insidansı %0.4 ile %10.9 arasında değişmektedir (37-39). De Santo ve arkadaşları 307 kalp nakli yapılmış hastada ABH insidansı ve risk faktörlerini incelemiştir. GFR'de %50 veya daha fazla azalma, hastaların %14'ünde saptanmış ve bu hastaların %6.1'inde renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulmuştur (9). Yakın zamanlı başka bir çalışmada 380 kalp nakli yapılmış hastada ABH insidansı KDIGO kriterleri baz alınarak değerlendirildiğinde %44 hastada ABH geliştiği, %16 hastanın RRT ihtiyacı olduğu belirtilmiştir (40). *CSA-AKI* insidansını KDIGO tanımına göre değerlendiren çalışma sayısı yetersizdir. Yakın zamanda Kristovic ve arkadaşlarının kardiyak cerrahi geçiren hastalarda yaptığı bir çalışmada KDIGO'ya göre ABH insidansı Evre-1 % 17.3, Evre-2 % 2.1, Evre-3 % 3.6 olarak bulunmuştur (6).

Kardiyak cerrahi sonrası böbrek fonksiyonlarında meydana gelen akut değişimler iyi anlaşılammış ve tam olarak tanımlanmamış, zor bir klinik problem olarak karşımıza çıkmaktadır. *CSA-AKI* nedenleri multifaktöryeldir ve genellikle kardiyopulmoner *bypass* (KPB), non-pulsatil akım, renal hipoperfüzyon, hemoliz, hemodilüsyon, hipotermi gibi faktörlerin böbrek fonksiyonları üzerinde olumsuz etkileri olduğu düşünülmektedir (41). Aynı zamanda *CSA-AKI* gelişimi açısından kadın cinsiyet, ileri yaş, diyabet mellitus, periferik arter hastalığı, preoperatif kreatinin yüksekliği, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşüklüğü, acil cerrahi, kan ürünü kullanımı da risk faktörleri arasında sayılmaktadır (42).

Akut böbrek hasarı gelişiminde kalp nakli sonrası immünoterapinin rolü çokça tartışılmıştır. Kalsinörin inhibitör (KNI) tedavisinin iyi tanımlanmış nefrotoksik potansiyeline rağmen, kalp nakli alıcılarının çoğu, allogreft reddinin önlenmesinde bilinen etkinliklerine dayanarak takrolimus veya siklosporin almaktadırlar. Siklosporinin, takrolimusa kıyasla daha fazla nefrotoksisite potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir (rölatif nefrotoksisite riski 1.24) (43). İmmüsupresan ilaçların altta yatan nefrotoksik mekanizması Tablo 5'de gösterilmiştir (44).

**Tablo 6. İmmünesüpresif tedavi sonrası böbrek hastalığının morfolojisi**

<b>Neden</b>	<b>Renal histoloji</b>	<b>Proteinüri</b>
Akut KNI toksisitesi	Tubuler vakuolizasyon Akut Tübüler Nekroz Hyalin arteryoskleroz	-/+
Kronik KNI toksisitesi	İnterstisyel fibroz / tubular atrofi ("çizgili fibroz") Fokal global arteryoskleroz Hyalin arteryoskleroz	-/+
KNI/mTORi	Trombotik mikroanjyopati	++
mTORi	Akut Tübüler Nekroz	-

(mTORi: *mammalian Target-Of-Rapamycin inhibitors*)

Kalsinörin inhibitörlerin akut nefrotoksik etkisi esas olarak ilk doz verildikten sonra ortaya çıkabilen afferent arteriolün vazokonstriksiyonu ile ortaya çıkmaktadır (45). KNI'leri endotelin, tromboksan gibi vazokonstriktör ajanlar ile prostaglandin E2, prostasiklin ve nitrik oksit gibi vazodilatör faktörler arasında bir dengesizliğe neden olarak aferent arteriyolün vazokonstriksiyonunu indükler (46, 47). Bu, glomerüler filtrasyonda bir azalmaya ve serum kreatinininde bir artışa neden olur.

Hemodinamiyi optimize ederek, diüretik ilaçlardan kaçınarak, GFR'yi azaltabilecek anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEI)/ anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) kullanımını kısıtlayarak ve KNI düzeylerini dikkatli takip ederek prerenal azotemi hafifletilebilmektedir. Obstrüktif üropati nadir olmasına rağmen her zaman değerlendirilmeli ve mevcut olduğunda tedavi edilmelidir (44).

İlerleyici KNI nefrotoksisitesi olan hastalarda mTORi kullanımı düşünülmesi gereken bir seçenek olabilir (44). Bununla birlikte, bu grup ilaçların kullanımı ile, sıklıkla dislipidemi, gecikmiş yara iyileşmesi, ağız ülseri, ödem, proteinüri gibi yan etkiler görülmektedir (48). Var olan proteinüri, mTORi tedavisine başlamak için rölatif kontrendikasyon olarak kabul edilir. Yeni veya kötüleşen proteinüri kötü renal prognoz ile ilişkilidir ve mTORi'nin kesilmesi gerekmektedir (49-51).

Yakın zamanda yayınlanmış randomize kontrollü bir çalışmada, 115 kalp nakli olmuş hastanın değerlendirilmesinde düşük doz everolimus ve standard doz siklosporin tedavisi almış hastalar karşılaştırılmıştır. Everolimus grubunda böbrek fonksiyonlarında

anlamli korunma sağlandığı görülmüştür (GFR nakilden 12 ay sonra 79.8'e karşı 61.5 mL/dakika/1.73m<sup>2</sup>, p<0.001). Bu grupta 1.yıl sonunda intravasküler ultrasonografi ile bakıldığında kardiyak allogreft vaskülopati insidansının azaldığı saptanmıştır (52).

Akut böbrek hasarı geliştiğinde renal replasman tedavisinin (RRT) başlatılması için optimal zamanlama tanımlanmamıştır. Renal replasman tedavisi başlama kararı, klinisyenler tarafından çoğunlukla hacim aşırı yükünün klinik özellikleri ortaya çıktığında veya azotemi, hiperkalemi, şiddetli asidoz geliştiğinde verilmektedir. KDIGO 2012 rehberi, ABH gelişen hastaların RRT başlatma kararını verebilmek adına kriterler (örneğin, sıvı aşırı yükü, biyolojik belirteç seviyesi, şiddet skoru) belirlemeyi önermektedir. Bu kriterler, nihayetinde renal replasman tedavisine ihtiyaç duyacak hastaların belirlenmesine ve böylece tedaviye başlanıp başlanmayacağına dair belirsizliklerin sınırlanmasına izin verebilir (33). Bu anlamda, aşağıdaki tablo KDIGO 2012 rehberinde önerilen renal replasman tedavisi (RRT) başlatılması için değerlendirilmesi gereken faktörleri içermektedir (Tablo 6) (33).

**Tablo 7. Renal Replasman Tedavisi için potansiyel uygulamalar**

Uygulamalar	Yorumlar
<b>Renal replasman</b>	Böbrek fonksiyon bozukluğunda RRT kullanımına dayanan geleneksel ve yaygın bir yaklaşımdır.
<b>Yaşamı tehdit eden endikasyonlar</b>	Bu kriterleri doğrulamak için herhangi bir çalışma yapılmamıştır.
Hiperkalemi	Diyaliz potasyumun uzaklaştırılmasında etkilidir; bununla beraber, potasyum düzeylerinin sıklıkla izlenmesini ve nükslerin önlenmesi için eş zamanlı tıbbi yönetimin ayarlanmasını gerektirir.
Asidemi	ABH'na bağlı metabolik asidoz sıklıkla altta yatan durum tarafından ağırlaştırılmaktadır. Bu koşullarda metabolik asidozun RRT ile düzeltilmesi, altta yatan hastalık sürecine bağlıdır.
Akciğer ödemi	RRT sıklıkla ventilatör desteği ihtiyacını önlemek için kullanılır; bununla birlikte, mekanik ventilatördeki hastalarda akciğer ödemi yönetmek içinde aynı derecede önemlidir.
Üremik komplikasyonlar (perikardit, kanama vb.)	Modern uygulamada, üremik komplikasyonlar ortaya çıkıncaya kadar ABH hastalarında RRT başlatmak için beklemek nadirdir.
<b>Acil olmayan endikasyonlar</b>	
Solüt kontrol	BUN, katabolik hız ve hacim durumu gibi doğrudan böbrek fonksiyonlarıyla ilişkili olmayan faktörleri yansıtır. SCr, yaş, ırk, kas kitlesi, katabolik hızdan ve sıvı uygulamasından etkilenir
Sıvı uzaklaştırma	Sıvı aşırı yükü RRT başlatma zamanlamasının önemli bir belirleyicisidir.
Asit-baz anormalliklerinin düzeltilmesi	Diyaliz başlatmak için standart kriterler mevcut değildir.
<b>Renal destek</b>	Bu yaklaşım, böbrek fonksiyonunu iyileştirmek, sıvı dengesini değiştirmek ve solüt seviyelerini kontrol etmek için RRT teknikleri kullanılmasına dayanır.
Hacim kontrol	Sıvı aşırı yüklenmesi, ABH'da olumsuz sonuçlara katkıda bulunan önemli bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır. Yakın tarihli çalışmalar KKY'de sıvı uzaklaştırılmasının potansiyel faydalarını göstermiştir.
Beslenme	ABH'da hacim kısıtlaması besin desteğinin sınırlı olmasına neden olabilmekte ve RRT uygulanması ise daha iyi beslenme desteğine neden olabilmektedir.
Asit-baz ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi	Akciğer hasarı olan hastalarda permisif hiperkapnik asidoz, sıvı yüklenmesi ve hipernatremi tetiklemeksizin RRT ile düzeltilebilir.
Solüt modülasyonu	Solüt yükündeki değişiklikler tahmin edilmelidir (Tümör lizis sendromu gibi). Mevcut kanıtlar belirsiz olmasına rağmen, sepsiste sitokin manipülasyonu için RRT'nin etkinliğini değerlendiren çalışmalar devam etmektedir.

RRT: Renal Replasman Tedavisi, ABH: Akut Böbrek Hasarı, BUN: Blood Urea Nitrogen, SCr: Serum Creatinine, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu (KA15/368 no'lu proje) onayı alındıktan sonra Şubat 2003 – Nisan 2017 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde kalp nakli yapılmış hastaların medikal ve anestezi kayıtları hasta dosyaları ve elektronik ortamda Nucleus programından retrospektif olarak incelendi.

#### **3.1 Hasta Popülasyonu**

Son dönem kalp yetmezliği nedeniyle ortotopik kalp nakli yapılmış tüm yaş gruplarından toplam 119 hasta incelendi. İntraoperatif veya postoperatif ilk 24 saat içinde ölen, preoperatif renal replasman tedavisi ihtiyacı olan, 14 yaşından genç olan, kronik böbrek yetmezliği (KBY) mevcut hastalar çalışma dışı bırakıldı. Toplam 83 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hasta grubuna, akut kalp yetmezliği sonrası dekompanse olmuş ve tedavi amaçlı LVAD veya ECMO uygulanmış hastalarda dahil edildi. (Nasıl yazmalı emin olamadım. Çalışma retrospektif, bu şekilde düzelttim) Kalp nakli öncesi 7 hastada LVAD, 5 hastada ECMO desteği bulunmaktaydı.

#### **3.2 Anestezi Uygulaması**

Ameliyattan önce hastalar preoperatif olarak değerlendirilerek, anestezi hakkında bilgi verildikten sonra ameliyat için onayları alındı. Ameliyat odasına alınan bütün hastalar nabız oksimetresi, noninvaziv kan basıncı ölçümü ve 5 kanallı EKG ile monitörize edildi. Periferik venöz kanülasyon yapılarak kristalloid infüzyonuna başlandı. Genel anestezi induksiyonu öncesinde, invaziv kan basıncı monitörizasyonu için lokal anestezi ve sedasyon eşliğine sağ radiyal artere 20 G kateter yerleştirilerek ölçüm yapıldı. Rutin hasta monitörizasyonu tamamlandıktan sonra anestezi induksiyonu fentanil (5 µg/kg induksiyon, 5 µg/kg cerrahi insizyon öncesi) ve midazolam (0.1 mg/kg) ile gerçekleştirildi. Kas gevşetici olarak veküronyum (0.1 mg/kg) intravenöz bolus olarak verildi. Anestezi idamesi fentanil (10 µg/kg/saat) infüzyonu ve inhalasyon ajanı (desfluran, sevofluran veya izofluran) ile sağlandı.

Hastalar endotrakeal entübasyonun ardından tidal volüm 6-8 mL/kg, solunum sayısı 10-15 soluk/dakika, inspiyum ekspiyum oranı 1:2, % 50 oksijen ve PEEP değeri 5 cmH<sub>2</sub>O olacak şekilde volüm kontrol modunda anestezi makinasına bağlandı. Santral venöz kanülasyon ultrason eşliğinde sağ internal juguler venden yapıldı. Geniş çaplı santral ven kateteri yerleştirilmesinin ardından aynı venden pulmoner arter kateteri yerleştirildi. Ayrıca transözefageal ekokardiyografi (TEE) probu rutin olarak tüm hastalara yerleştirildi. İdrar miktarının takibi için mesane sondası, vücut sıcaklığı takibi için ise nazofarengeal ve rektal probalar yerleştirildi.

Kardiyopulmoner *bypass* için heparin 4 mg/kg dozunda uygulanarak, santral venöz yoldan alınan kan numunesi ile aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) ölçüldü. Değer 250'nin üzerinde olduğunda pompa aspiratörleri çalıştırıldı. Alınan ACT örneğinin 450 saniyenin üzerinde olması KPB için yeterli kabul edildi. Ayrıca KPB başlangıcında pompaya 0.05 mg/kg midazolam, 10 mg/kg metilprednizolon ve 0.05 mg/kg veküronyum eklendi. Hasta 30<sup>0</sup>C'ye soğutulduğunda 5 mg/kg tiyopental yapıldı. Yeniden ısınmanın başlatıldığı dönemde 5 mg/kg tiyopental, 0.05 mg/kg veküronyum ve 0.05 mg/kg midazolam tekrarlandı.

Arteriyel kan gazı örneklerindeki bulgulara bakılarak elektrolit dengesizliği, baz açığı ve hemotokrit değerleri KPB esnasında ve sonrasında düzeltildi. İnotrop destek olarak dobutamin ve adrenalin infüzyonu tüm hastalara verildi ve infüzyon miktarı arteriyel kan basıncına göre ayarlandı. Sistolik kan basıncının 90 mmHg'dan veya diyastolik kan basıncının 60 mmHg'dan veya ortalama arteriyel kan basıncının 65 mmHg'dan düşük olması hipotansiyon olarak kabul edildi. Hemodinamik instabilite varlığında veya ek kardiyak inotropi gerektiğinde levosimendan ve vazopressör tedavi olarak ihtiyaç halinde noradrenalin ve glypressin infüzyonu başlandı. Pulmoner arter basıncı yüksek olan hastalara milrinon infüzyonu başlandı. Tüm bu inotrop ve vazopressör tedavilere rağmen arteriyel kan basıncı düşük olan hastalara ECMO destek tedavisi uygulandı. Hemodinamik stabilizasyon sağlanan hastalarda kardiyopulmoner *bypass* (KPB) sonlandırılıp, başlangıç heparin dozuna eşit miktarda protamin yapıldı. Kanama kontrolünü takiben sternum kapatılarak, hastalar entübe şekilde kardiyak cerrahi yoğun bakım ünitesine alındı. Hastalar rutin olarak 12-24 saat entübe takip edildi. Bu sürenin sonunda kardiyak ve pulmoner sistem bakımından stabil olan hastalar ekstübe edildi. Evre 2 ve 3 ABH gelişen hastalar, ciddi metabolik asidozu olanlar ve sıvı aşırı

yüklenmesi düşünölen hastalarda renal replasman tedavisi (RRT) uygulandı. Bu tedavi, hemodinamik olarak stabil olmayan, yüksek inotrop ve vazopressör tedavileri alan hastalarda CRRT şeklinde uygulandı. Tüm hastalara postoperatif ilk 3 gün, antibiyotik profilaksisi için sefazolin uygulandı. Aminoglikozidler ve benzeri nefrotoksik ajanlardan kaçınıldı.

### 3.3 İncelenen Parametreler

Hastaların preoperatif, intraoperatif ve postoperatif bakılan parametreleri aşağıda görölmektedir.

#### 1. Preoperatif dönem:

- Demografik veriler: Yaş, cinsiyet, ağırlık (kg), boy (cm), vücut kitle indeksi (VKİ)
- EuroSCORE
- Kalp yetmezliğinin etiyojisi: Dilate kardiyomyopati (DKMP), Koroner arter hastalığı (KAH), diğere
- Mekanik dolaşım desteğı varlığı: İnteraortik balon pompası (İABP), Sol ventriköl destek cihazı (LVAD), Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu (ECMO)
- Eşlik eden sistemik hastalıklar: Hipertansiyon, Hiperlipidemi, Diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı (KAH)
- İmmünsüpresif kullanımı
- Sigara kullanımı
- Preoperatif hemodinamik veriler: Ortalama sağ atriyal basınç (SAB), sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB), pulmoner kapiller *wedge* basıncı (PCWB), pulmoner vasköler rezistans (PVR), kardiyak indeks (CI)
- Preoperatif laboratuvar parametreleri [hemoglobin, hematokrit, kan üre azotu (BUN), kreatinin, serum sodyumu, serum potasyumu, total ve direkt biliröbin]
- Preoperatif kreatinin klirensi
- Preoperatif EKO değerelendirme

#### 2. İnteraoperatif dönem



- İnteroperatif vital bulgular [giriş ve çıkış santral venöz basınç, en kötü kan gazı değerleri (pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, laktat, baz açığı, SaO<sub>2</sub>), idrar miktarı]
- İnteroperatif hastaya verilen tüm sıvılar (kristaloit, kolloid), kan ve kan ürünü replasmanları
- İnteroperatif kritik olay varlığı (hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi (<60 atım/dk), kanama, hipoksemi, kardiyak arrest)
- Kardiyopulmoner *bypass*, pompa, soğuk iskemi ve ameliyat süreleri

### 3. Postoperatif dönem

- Postoperatif laboratuvar parametreleri [kan üre azotu (BUN), kreatinin]
- Ekstübasyon zamanı
- Postoperatif kültür üreme yeri, tipi ve zamanı
- Postoperatif renal replasman tedavi ihtiyacı (intermitan veya sürekli), süresi
- Yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri
- Postoperatif 6. ay ve 1. yıl böbrek fonksiyon testleri
- Mortalite

## 3.4 İstatistiksel değerlendirme

Toplanan verilerin analizi SPSS 22.0 istatistik paket programı (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodlar içinde niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametreler için gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi; normal dağılım gösteren parametreler için Students-t testi kullanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi uygulandı. İkili analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametreler ikili lojistik regresyon analizine dahil edildi. %95 güven aralığında  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Şubat 2003 tarihinden başlayarak çalışmaya dahil edilme kriterlerine sahip 83 hasta çalışmaya alındı (Şubat 2003 – Nisan 2017). Kalp nakli yapılmış olan 83 hastanın demografik özellikleri incelendiğinde; yaş ortalaması  $37.9 \pm 15.5$ , 62'si (%75) erkek, ağırlık ortalaması  $66.2 \pm 16.1$  kg, boy ortalaması  $168.8 \pm 1.2$  cm ve VKİ ortalamasının  $23.1 \pm 5.1$  kg/m<sup>2</sup> olduğu saptandı (Tablo 8).

**Tablo 8. Hastaların demografik özellikleri (Ortalama  $\pm$  standart sapma veya sayı [%])**

Yaş (yıl)	37.9 $\pm$ 15.5 (14-62)
Ağırlık (kg)	66.2 $\pm$ 16.1 (29-100)
Boy (cm)	168.8 $\pm$ 1.2 (114-197)
VKİ (kg/ m <sup>2</sup> )	23.1 $\pm$ 5.1 (13.3-43.1)
Cinsiyet (K/E)	21/62 (25/75)
Hipertansiyon	21 (25.3)
Diabetes Mellitus	11 (13.3)
Hiperlipidemi	19 (22.9)
Geçirilmiş Miyokard İnfarktüsü	27 (32.5)
Koroner Arter Hastalığı	29 (34.9)
Sigara kullanımı	28 (34.1)
Geçirilmiş kalp cerrahisi	27 (32.5)
CABG	13 (15.7)
Stent varlığı	10 (12.0)
Preop Mekanik dolaşım desteği	12 (14.5)
LVAD	7 (8.4)
ECMO	5 (6.1)
Kalp Nakli Endikasyonu	
Dilate KMP	37 (44.8)
İskemik KMP	25 (30.1)
Diğer	21 (25.2)

VKİ: Vücut kitle indeksi, CABG: *Coronary Artery Bypass Grafting*, LVAD: *Left Ventricular Assist Device*, ECMO: *Extracorporeal Membrane Oxygenation*, KMP: Kardiyomiyopati

Çalışmaya alınan hastaların yandaş hastalıklarına bakıldığında koroner arter hastalığı %34.9, hipertansiyon %25.3 ve hiperlipidemi %22.9, diyabet %13.3 sıklığında bulundu. Kalp nakli yapılmış 83 hastanın 27'sinde (%32.5) kalp cerrahisi öyküsü bulunmaktaydı. Bu hastaların 13'üne (%15.7) CABG yapıldığı, 10 (%12) hastaya stent takıldığı görülmüştür. Preoperatif 7 (%8.4) hastada LVAD, 5 (%6.1) hastada ECMO desteği vardı. Kalp yetmezliği etiyojisine bakıldığında en sık 37 (%44.8) hastada dilate KMP, 2. sıklıkta 25 (%30.1) hastada iskemik KMP'nin kalp nakli endikasyonu oluşturduğu görüldü. Hastaların preoperatif verileri Tablo 9'de ve intraoperatif ile postoperatif verileri Tablo 10'da verilmiştir.

**Tablo 9. Hastaların ameliyat öncesi verileri (Ortalama ± standart sapma).**

<b>EuroSCORE</b>	8.2 ± 8.0 (0.9-44.0)
<b>Ejeksiyon fraksiyonu (%)</b>	26.1 ± 14.5 (10-74)
<b>Pulmoner arter basıncı (mmHg)</b>	44 ± 14 (15-80)
<b>Kardiyak indeks (mL/kg/m<sup>2</sup>)</b>	2.0 ± 0.7 (0.9-4.2)
<b>Hemoglobin (mg/dL)</b>	12.4 ± 2.0 (7.8-16.7)
<b>Kan üre nitrojeni (6-26 mg/dL)</b>	20.2 ± 8.9 (9.0-56.0)
<b>Kreatinin (0.7-1.3 mg/dL)</b>	1.0 ± 0.4 (0.5-2.54)
<b>Sodyum (135-146 mmol/L)</b>	135.8 ± 4.3 (126-146)
<b>Potasyum (3.5-5.2 mmol/L)</b>	4.2 ± 0.5 (3.0-5.3)
<b>Total bilirubin (0.2-1.2 mg/dL)</b>	1.7 ± 1.4 (0.3-5.4)
<b>Direkt bilirubin (0-0.5 mg/dL)</b>	0.7 ± 0.7 (0.1-3.5)

İlk sütunda, laboratuvar verilerinin merkezimizde kabul edilen referans aralıkları belirtilmektedir.

**Tablo 10. Hastaların intraoperatif ve postoperatif verileri (Ortalama ± standart sapma veya sayı [%]).**

<b>Anestezi süresi (dakika)</b>	361.4 ± 97.3 (125-660)
<b>Kardiyopulmoner <i>bypass</i> süresi (dakika)</b>	156.3 ± 43.6 (89-315)
<b>Aort klemp süresi (dakika)</b>	107.7 ± 30.4 (59-240)
<b>Soğuk iskemi süresi (dakika)</b>	228.8 ± 52.5 (117-359)
<b>Entübasyon süresi (saat)</b>	70.5 ± 85 (10-456)
<b>Yoğun bakımda kalış süresi (gün)</b>	15.7 ± 2 1.5 (2-179)
<b>Hastanede kalış süresi (gün)</b>	38.3 ± 42.1 (3-288)

İntraoperatif verilerden anestezi süresi minimum 125 dakika, maksimum 660 dakika iken ortalama  $361.4 \pm 97.3$  dakika, kardiyopulmoner *bypass* süresi minimum 89 dakika, maksimum 315 dakika iken ortalama  $156.3 \pm 43.6$  dakika, aort klemp süresi minimum 59 dakika, maksimum 240 dakika iken ortalama  $107.7 \pm 30.4$  dakika, soğuk iskemi süresi ise minimum 117 dakika, maksimum 359 dakika iken ortalama  $228.8 \pm 52.5$  dakika olarak bulundu. Yoğun bakımda kalış süresi minimum 2 maksimum 179 gün iken ortalama  $15.7 \pm 21.5$  gün olarak hesaplandı. Hastaların hastanede kalış süreleri minimum 3 maksimum 288 gün iken ortalama  $38.3 \pm 42.1$  gün bulundu.

Postoperatif akut böbrek hasarı 53 (%63.9) hastada görüldü. *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) sınıflamasına göre ABH evrelemesi yapıldığında Evre 1 %35.8(19), Evre 2 %37.8(20) ve Evre 3 %26.4(14) insidansında bulundu. Akut böbrek hasarı bulunan hastaların 39'unun (%46.9) renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı oldu. 30 (% 36.2) hastaya sürekli RRT (CRRT), 9 (%10.8) hastaya ise aralıklı hemodiyaliz (IHD) tedavisi uygulandığı tespit edildi (Tablo 11).

**Tablo 11. Akut böbrek hasarı (*Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) göre) insidansı (sayı [%])**

<b>ABH insidansı</b>	53 (63.9)
<b>Evre 1</b>	19 (35.8)
<b>Evre 2</b>	20 (37.8)
<b>Evre 3</b>	14 (26.4)
<b>RRT ihtiyacı</b>	39 (46.9)
<b>CRRT</b>	30 (36.2)
<b>IHD</b>	9 (10.8)

ABH: Akut böbrek hasarı, RRT: Renal replasman tedavisi, CRRT: *Continuous Renal Replacement Therapy*, IHD: Intermittent Haemodialysis

Akut böbrek hasarı bulunan ve bulunmayan hastaların demografik özellikleri ve eşlik eden sistemik hastalıklar bakımından karşılaştırılması Tablo 12'de verilmektedir. Akut böbrek hasarı bulunan hastaların daha ileri yaşta ( $p=0.018$ ) ve vücut kitle indekslerinin (VKİ) daha yüksek ( $p=0,028$ ) olduğu saptandı. Vücut ağırlıkları, donör yaşı ve donör ağırlıkları yönünden bu iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca, ABH olan hastalarda koroner arter hastalığı (KAH) daha fazla görüldü ( $p=0,035$ ). Aynı

zamanda bu hasta kohortunda EuroSCORE anlamlı yüksek bulundu (p=0.01). Hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi yönünden anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 12).

**Tablo 12. Akut böbrek hasarı olan ve olmayan hastaların demografik özellikleri ve eşlik eden sistemik hastalıkları [ortalama±standart sapma veya sayı (%)]**

	ABH (+) (n=53)	ABH (-) (n=30)	p değeri
Yaş (yıl)	40.7 ± 14.5	32.8 ± 16.3	0.018
Ağırlık (kg)	68.7 ± 16.6	61.9 ± 14.5	0.065
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	24.0 ± 5.3	21.6 ± 4.2	0.028
Donör yaş (yıl)	31.6 ± 15.5	34.0 ± 11.5	0.28
Donör ağırlık (kg)	72.1 ± 18.8	74.5 ± 12.3	0.76
EuroSCORE	9.9 ± 9.0	5.3 ± 4.9	0.01
Hipertansiyon	16 (30.2)	5 (16.7)	0.2
Diyabetes mellitus	7 (13.2)	4 (13.3)	1.0
Koroner arter hastalığı	23 (43.4)	6 (20.0)	0.035
Hiperlipidemi	16 (30.2)	3 (10.0)	0.055

VKİ: Vücut kitle indeksi

**Tablo 13. Akut böbrek hasarı olan ve olmayan hastaların cerrahi öncesi laboratuvar verilerinin karşılaştırılması (ortalama ±standart sapma).**

	ABH (+) (n=53)	ABH (-) (n=30)	p değeri
Hemoglobin (mg/dL)	12.2 ± 2.1	12.8 ± 1.9	0.18
Hemotokrit (%)	37.4 ± 6.2	39.3 ± 5.2	0.15
BUN (6-26 mg/dL)	21.8 ± 8.7	17.4 ± 8.6	0.03
Kreatinin (0.7-1.3 mg/dL)	1.0 ± 0.4	0.9 ± 0.3	0.02
Sodyum (135-146 mmol/L)	135.2 ± 4.5	136.9 ± 3.6	0.08
Potasyum (3.5-5.2 mmol/L)	4.2 ± 0.5	4.2 ± 0.4	0.61
AST (5-34 U/L)	29 ± 31	28 ± 34	0.88
ALT (0-55 U/L)	28 ± 38	33 ± 58	0.62
PTZ ( 10-14.5 saniye)	16.4 ± 4.1	16.3 ± 3.5	0.98
Albümin (3.4-4.8 g/dL)	3.9 ± 0.6	3.9 ± 0.5	0.84
Total bilirubin (0.2-1.2 g/dL)	2.1 ± 1.5	0.9 ± 0.4	0.01
Direkt bilirubin (0-0.5 g/dL)	0.9 ± 0.9	0.4 ± 0.2	0.04

BUN: *Blood urea nitrogen*, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, PTZ: Protrombin zamanı. İlk sütunda, laboratuvar verilerinin merkezimizde kabul edilen referans aralıkları belirtilmektedir.

Cerrahi öncesi laboratuvar ölçümlerinden BUN, kreatinin, total ve direkt bilirubin değerlerinin akut böbrek hasarı olanlarda daha yüksek olduğu görüldü. Diğer laboratuvar ölçümleriyle akut böbrek hasarı gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 13).

Hastaların cerrahi öncesi bakılan vital bulguları karşılaştırıldığında vücut sıcaklığı yüksek olanlarda ABH görülme oranı daha yüksek bulundu ( $p=0.007$ ). Kan basıncı ve kalp atım hızı yönünden ABH gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 14).

**Tablo 14. Akut böbrek hasarı olan ve olmayan hastaların preoperatif vital bulguları (ortalama  $\pm$  standart sapma)**

	ABH (+) (n=53)	ABH (-) (n=30)	p değeri
Vücut sıcaklığı ( $^{\circ}$ C)	36.4 $\pm$ 0.3	36.2 $\pm$ 0.3	0.007
Sistolik kan basıncı (mmHg)	109 $\pm$ 20	105 $\pm$ 15	0.36
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	69 $\pm$ 14	67 $\pm$ 11	0.48
Ortalama arter basıncı (mmHg)	80 $\pm$ 13	79 $\pm$ 11	0.73
Nabız sayısı (atım/dk)	86 $\pm$ 17	81 $\pm$ 13	0.24

Çalışmaya dahil edilen hastaların cerrahi öncesi kardiyak kateterizasyon ölçümlerinin akut böbrek hasarı bulunan ve bulunmayan gruplar arasında karşılaştırılması Tablo 14'de görülmektedir. Pulmoner arter basıncı yüksek olanlarda ve ejeksiyon fraksiyonu düşük olan hastalarda ABH görülme oranı daha yüksek bulundu. Diğer ölçümlerle ABH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 15).

**Tablo 15. Akut böbrek hasarı olan ve olmayan hastaların kalp kateterizasyon bulguları (normal değerler, ortalama  $\pm$  standart sapma)**

	ABH (+) (n=53)	ABH (-) (n=30)	p değeri
sPAB (mmHg)	46.5 $\pm$ 14.6	39.8 $\pm$ 12.0	0.04
PCWP (mmHg)	21.6 $\pm$ 7.7	20.3 $\pm$ 8.6	0.54
PVR (mmHg)	2.5 $\pm$ 1.9	2.8 $\pm$ 2.8	0.63
Kardiyak index (mL/kg/m <sup>2</sup> )	1.9 $\pm$ 0.7	2.0 $\pm$ 0.8	0.61
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	23 $\pm$ 11	31 $\pm$ 19	0.03
TAPSE (mm)	13 $\pm$ 3	13 $\pm$ 4	0.99

sPAB: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı, PCWP: Pulmonary Capillary Wedge Pressure, PVR: Pulmoner Vasküler Rezistans, TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion

**Tablo 16. Akut böbrek hasarı olan ve olmayanlarda bazı intraoperatif özelliklerin incelenmesi [normal değerler, ortalama ± standart sapma veya sayı (%)]**

	ABH (+) (n=53)	ABH (-) (n=30)	p değeri
pH (7.35-7.45)	7.3 ± 0.1	7.4 ± 0.1	0.54
PaO <sub>2</sub> (83-108 mmHg)	183 ± 109	194 ± 108	0.65
PaCO <sub>2</sub> (32-48 mmHg)	34 ± 8	34 ± 15	0.58
Laktat (0.5-1.6 mmol/L)	5.7 ± 3.4	5.0 ± 3.5	0.39
Bikarbonat (22-24 mmol/L)	21.3 ± 4.9	21.3 ± 3.0	0.99
İdrar miktarı (mL)	755 ± 400	1074 ± 579	0.004
ES miktarı (mL)	734 ± 417	682 ± 387	0.57
TDP miktarı (mL)	543 ± 434	513 ± 508	0.78
Kristaloid miktarı (mL)	1477 ± 1001	1367 ± 928	0.62

pH: Power of Hydrogen, PaO<sub>2</sub> : Partial Pressure of Arterial Oxygen, PaCO<sub>2</sub> : Partial Pressure of Arterial Carbon Dioxide,

ES: Eritrosit suspansiyonu, TDP: Taze Donmuş Plazma.

İlk sütunda, kan gazı verilerinin merkezimizde kabul edilen referans aralıkları belirtilmektedir.

Akut böbrek hasarı olan ve olmayan hastalarda intraoperatif verilerin karşılaştırılması Tablo 15’de görülmektedir. İntraoperatif en kötü kan gazı değerlerinin ABH olan ve olmayan hastalarda benzer olduğu görüldü. İntraoperatif dönemde kullanılan ES, TDP ve total kristaloid miktarı bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ABH gelişen hastaların intraoperatif idrar miktarının ABH gelişmeyen hastalardan az olduğu dikkati çekti (p=0.004) (Tablo 16).

İntraoperatif gelişen kritik olaylar açısından gruplar incelendiğinde ABH olan ve olmayan hastalarda sonuçlar benzer idi. Hipotansiyon ve bradikardi gelişen hastalarda veya ECMO ihtiyacı olan hastalar arasında ABH gelişimi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı (p>0,05) (Tablo 17).

**Tablo 17. Akut böbrek hasarı olan ve olmayanlarda intraoperatif kritik olaylar [sayı (%)]**

	ABH (+) (n=53)	ABH (-) (n=30)	p değeri
Hipotansiyon	16 (30.2)	5 (16.7)	0.20
Bradikardi	14 (26.4)	4 (13.3)	0.27
ECMO ihtiyacı	3 (5.9)	0	0.29

ECMO: ExtraCorporeal Membrane Oxygenation

Her iki grubun anestezi süresi, aort klemp süresi, soğuk iskemi süresi ve cerrahi sonunda verilen dopamin, dobutamin, noradrenalin miktarları benzerdi. Kardiyopulmoner *bypass* süresi uzun olan, daha yüksek doz adrenalin infüzyonu alan hastalarda ABH görülme oranı daha yüksek bulundu (Tablo 18).

**Tablo 18. Akut böbrek hasarı olan ve olmayanlarda intraoperatif süreler ve inotrop/vazopressör ihtiyacı (ortalama  $\pm$  standart sapma)**

	ABH (+) (n=53)	ABH (-) (n=30)	p değeri
Anestezi süresi (dk)	371 $\pm$ 91	345 $\pm$ 107	0.24
Kardiyopulmoner <i>bypass</i> süresi (dk)	163 $\pm$ 44	144 $\pm$ 40	0.04
Aort klemp süresi (dk)	111 $\pm$ 33	102 $\pm$ 25	0.20
Soğuk iskemi süresi (dk)	233 $\pm$ 52	222 $\pm$ 54	0.38
Dopamin ( $\mu$ g/kg/dk)	4.9 $\pm$ 3.5	5.3 $\pm$ 2.4	0.56
Dobutamin ( $\mu$ g/kg/dk)	4.9 $\pm$ 4.2	4.8 $\pm$ 3.8	0.87
Adrenalin ( $\mu$ g/kg/dk)	0.2 $\pm$ 0.2	0.1 $\pm$ 0.1	0.04
Noradrenalin ( $\mu$ g/kg/dk)	0.02 $\pm$ 0.04	0.01 $\pm$ 0.03	0.16

Akut böbrek hasarı bulunan ve bulunmayan hastaların postoperatif verileri Tablo 19’de verilmektedir. Akut böbrek hasarı gelişen grupta postoperatif eritrosit süspansiyonu kullanımının daha fazla olduğu, ayrıca bu grupta trombosit ve albümin kullanımının fazla olduğu saptandı. Akut böbrek hasarı gelişenlerde ABH gelişmeyenlere göre yoğun bakım kalış süresinin, mekanik ventilasyon süresinin daha uzun olduğu görüldü. Hastanede kalış süresi bakımından iki grup arasında anlamlı fark görülmedi. Kullanılan TDP miktarı, takrolimus ve siklosporin kullanımı, akut greft rejeksiyonu, revizyon, kültür pozitifliği gibi postoperatif parametrelere bakıldığında ABH gelişimi bakımından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.



**Tablo 19. Akut böbrek hasarı olan ve olmayanlarda postoperatif bazı özelliklerin incelenmesi [ortalama  $\pm$  standart sapma veya sayı (%)]**

	ABH (+) (n=53)	ABH (-) (n=30)	p değeri
ES miktarı (mL)	1887 $\pm$ 1795	924 $\pm$ 1121	0.01
TDP miktarı (mL)	2460 $\pm$ 2676	1386 $\pm$ 1354	0.09
Trombosit kullanımı	21 (40.4)	2 (6.7)	0.001
Albümin kullanımı	27 (54)	6 (20)	0.004
Takrolimus kullanımı	47 (88.7)	28 (93.3)	0.70
Siklosporin kullanımı	7 (13)	1 (3.3)	0.15
Greft rejeksiyonu	13 (25.5)	4 (13.3)	0.26
Mekanik ventilasyon süresi (saat)	90.4 $\pm$ 101	38.6 $\pm$ 31	0.008
Trakeotomi varlığı	10 (18.9)	0	0.01
Kültür pozitifliği (üreme)	23 (43.4)	8 (26.7)	0.16
Revizyon ihtiyacı	14 (26.4)	4 (13.3)	0.27
Yoğun bakımda kalış süresi (gün)	19.3 $\pm$ 26	9.4 $\pm$ 4.6	0.003
Hastanede kalış süresi (gün)	44.2 $\pm$ 50	27.5 $\pm$ 18	0.09
Diyaliz ihtiyacı (6.ay)	1 (3.1)	0	1.0
Diyaliz ihtiyacı (1. yıl)	1 (3.6)	1 (3.8)	1.0
Mortalite (30 günlük)	10 (19)	0	0.01
Mortalite (1 yıllık)	19 (38.8)	4 (13.3)	0.02

ES: Eritrosit suspansiyonu, TDP: Taze Donmuş Plazma.

Postoperatif 6.ayda diyaliz ihtiyacı açısından bakıldığında, toplam 61 hastanın 1'inde (%1.6) diyaliz ihtiyacı devam etmiş olup, bu hastada postoperatif erken dönemde Evre 3 ABH geliştiği görüldü. Postoperatif 1.yılda ise 54 hastadan 2'sinde (%3.7) diyaliz ihtiyacının mevcut olduğu görüldü. Bu hastalardan birinde postoperatif erken dönem ABH geliştiği saptandı (Tablo 19). Akut böbrek hasarı gelişen hasta kohortunda postoperatif 30 günlük ve 1 yıllık mortalitede anlamlı fark görüldü (Tablo 19). ABH olan hastaların 7 günlük renal replasman tedavisi ihtiyaçları fazla iken; 30 günlük ve 1 yıllık mortalitelerinin yüksek olduğu dikkati çekti.

Kalp nakli sonrası ABH gelişen ve gelişmeyen hastaların karşılaştırılmasında 9 anlamlı parametre tespit edildi. Bu parametreden klinik sonuçları etkileyebilecekleri düşünülen; yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), koroner arter hastalığı (KAH), EuroSCORE, sistolik

pulmoner arter basıncı (sPAB), ejeksiyon fraksiyonu (EF), intraoperatif idrar miktarı, trombosit ve albumin kullanımı ile lojistik regresyon analizi yapıldı. Regresyon analizi sonucuna göre EuroSCORE, intraoperatif idrar miktarı, postoperatif trombosit ve albumin kullanımı kalp nakli sonrası ABH gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Tablo 20’de odds oranları ve beraberindeki %95 güven aralıkları söz konusu risk faktörlerinin ABH üzerine etkisini, başka bir ifadeyle katkı miktarını göstermektedir.

**Tablo 20. Çoklu değişkenli ileriye dönük lojistik regresyon analizine göre akut böbrek hasarı riskini ayırt etmede en fazla belirleyiciliği olan risk faktörleri**

	OR	CI %95	p değeri
Yaş	1.003	0.964-1.043	0.89
VKİ	1.109	0.982-1.251	0.09
Koroner arter hastalığı	1.658	0.460-5.981	0.29
EuroSCORE	1.114	1.008-1.232	0.04
Ejeksiyon fraksiyonu	0.983	0.946-1.022	0.39
sPAB	1.023	0.981-1.066	0.29
İntraoperatif idrar miktarı	0.999	0.997-1.000	0.02
Postoperatif trombosit kullanımı	0.127	0.025-0.631	0.01
Postoperatif albumin kullanımı	4.117	1.252-13.540	0.02

VKİ: Vücut kitle indeksi, sPAB: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı, OR: *Odds ratio*, CI: *Confidence Interval*.

## 5. TARTIŞMA

Akut böbrek hasarı, morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Kalp transplantasyonu sonrası gelişen ABH'nın insidans ve risk faktörlerini KDIGO kriterlerine göre değerlendiren kısıtlı sayıda literatür bulunmaktadır. Ortotopik kalp transplantasyonu sonrası erken postoperatif dönemde gelişen ABH insidansı ve bununla ilişkili risk faktörleri ve klinik sonuçlarını KDIGO 2012 kriterlerine göre değerlendirmeyi amaçladığımız çalışmamız ile; ABH insidansının %63.9 olduğu, ABH evrelemesine göre Evre 1 %35.8, Evre 2 %37.8 ve Evre 3 %26.4 insidansında bulundu. Kalp nakli sonrası ABH gelişimi için EuroSCORE, intraoperatif idrar miktarı, postoperatif trombosit ve albümin kullanımı bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. Klinik sonuçlar bakımından ABH gelişen hastaların %46.9'nun RRT ihtiyacı olduğu, yoğun bakımda kalış süreleri ve mekanik ventilasyon ihtiyaçlarının daha fazla, postoperatif 30 günlük ve 1 yıllık mortalitelerinin daha yüksek olduğu tespit edildi.

Kalp nakli sonrası ABH insidansı %14 ile %76 arasında değişmektedir (8, 9, 53, 54). Kalp nakli yapılmış 307 hastayı inceleyen bir çalışmada, RIFLE kriterleri baz alınarak bakıldığında, ABH insidansı %14 olarak saptanmış ve bu hastaların %6.1'inde RRT ihtiyacı olduğu bildirilmiştir (9). *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) kriterleri kullanılarak, 575 kalp nakli yapılmış hastayı inceleyen bir çalışmada ise; ABH insidansı %25 olarak bulunmuş ve bu hastaların %12'nin erken diyaliz ihtiyacı olmuştur (55). Schiferer A ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, 346 kalp nakli yapılmış hasta KDIGO kriterleri esas alınarak incelendiğinde, ABH insidansı %44, RRT ihtiyacının ise %16 olduğu gözlenmiş olup; aynı çalışmada ABH evrelendirildiği zaman Evre 1 %55.9, Evre 2 %5.9, Evre 3 ise %38.2 insidansında saptanmıştır (40). Bizim çalışmamızı, diğer çalışmalar ile karşılaştırdığımızda; ortotopik kalp transplantasyonu sonrası erken postoperatif dönemde gelişen ABH insidansının daha yüksek, ABH evrelemesine göre dağılımın ise benzer olduğu bulundu. Önceki çalışmaların bir çoğunda ABH tanımı, RIFLE veya AKIN kriterlerine göre yapılmıştır. KDIGO kriterlerinin, ABH teşhisinde daha sensitif olduğunu gösteren çoklu çalışma mevcuttur (56, 57). Bu gerçek bizim çalışmamızdaki, yüksek akut böbrek hasarı insidansını kısmen açıklamaktadır. Bununla birlikte, kalp nakil alıcılarımızın preoperatif dönemde

%12'sinde mekanik dolaşım desteğinin bulunmasının erken postoperatif dönemde gelişen yüksek ABH insidansı ile ilişkilendirilebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması  $37.9 \pm 15.5$ , VKİ ortalaması  $23.1 \pm 5.1$   $\text{kg/m}^2$  idi. Son dönemde yapılan bir metaanalizde, obez hastalarda ABH gelişim duyarlılığının artışı incelenmiş olup; proinflamatuvar sitokinlerde ve oksidatif strese artış, intravasküler hacimde değişiklikler ve nefrotoksik ilaçların değişmiş farmakokinetiği muhtemel nedenler arasında sıralanmıştır (58). Hilton ve arkadaşlarının çalışmasında yaş artışı ile ABH riskinin de arttığı belirtilmiştir (59). Başka bir çalışmada yoğun bakım hastalarında, ileri yaşın ABH riskini artırdığı bildirilmiştir (42). Bizim çalışmamızda da, kalp nakli yapılmış hastaların preoperatif demografik verileri incelendiğinde, benzer şekilde ileri yaş ve yüksek VKİ olanlarda ABH gelişimi daha fazla görüldü. Ancak ileri yaş, artmış VKİ lojistik regresyon analizine göre ABH için risk faktörü olarak bulunmamıştır. Gude ve arkadaşlarının çalışmasında, kalp nakli alıcılarında ileri donör yaşı ile artmış ABH insidansı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (55). Biz de çalışmamızda, Schiferer A ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi (40), donör yaşı ile ABH arasında anlamlı ilişki saptamadık.

Böbrek perfüzyonunu bozacak herhangi bir ek sistemik hastalık varlığı ABH riskini artırabilir. Brienza ve arkadaşlarının çalışmasında oral antidiyabetik ya da insülin tedavisi alan hastaların, diyabeti olmayan hastalarla kıyaslandığında ABH insidanslarının daha sık olduğu görülmüştür (60). Pedro ve arkadaşları kardiyak cerrahi geçiren hastalarda yaptığı bir çalışmada, hipertansiyon ve dislipidemi olan hasta kohortunda ABH insidansını daha fazla bulmuştur (41). Bizim çalışmamızda koroner arter hastalığı (KAH) dışında, ek sistemik hastalığı olan ve olmayan hastalar arasında ABH gelişimi bakımından fark bulunmamıştır. Yüksek EuroSCORE değerleri olan hasta popülasyonunda daha yüksek postoperatif ABH gelişimi riski olduğu önceki çalışmalarda bildirilmiştir (61, 62). Çalışmamızda da EuroSCORE değeri yüksek olan hasta grubunda ABH insidansı fazla görüldü. Yapılan lojistik regresyon analizinde artmış EuroSCORE değerleri ABH gelişimi için bir risk faktörü iken, koroner arter hastalığı varlığı ise risk faktörü olarak bulunmamıştır.

Kardiyopulmoner *bypass* sırasında uygulanan aşırı hemodilüsyon (hemotokrit %22-24) böbrek fonksiyonlarını bozabileceği için, preoperatif düşük hematokrit düzeyinin

cerrahi sonrası ABH gelişiminde bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar olsa da bizim çalışmamızda hematokrit düzeyi ile ABH arasında anlamlı bir ilişki görülmedi (63-65). Preoperatif yüksek kreatinin değerinin ABH gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (6, 41, 66). Bazı çalışmalarda ise bu anlamlı ilişki gösterilememiş olsa da, bizim çalışmamızda ameliyat öncesi BUN ve kreatinin değerleri yüksek olan hastalarda ABH insidansı yüksek bulundu (55). Ameliyat öncesi yüksek bilirubin değerleri ile ameliyat sonrası ABH arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma olmamakla birlikte; dekompanse kalp yetmezliğinde genellikle anormal karaciğer fonksiyon test sonuçları görülmektedir (67). Direkt bilirubin değerinin total bilirubine kıyasla dekompanse kalp yetmezliği prognozu için daha anlamlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (68). Bizim çalışmamızda preoperatif yüksek total ve direkt bilirubin değerlerine sahip hasta kohortunda postoperatif ABH insidansı yüksek bulunmuştur. Ancak preoperatif BUN, kreatinin, total ve direkt bilirubin yüksekliğinin lojistik regresyon analizine göre ABH için risk faktörü olmadığı görülmüştür.

Ameliyat öncesi vücut sıcaklığı ile postoperatif ABH arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda ameliyat sonrası ABH gelişen hasta grubunda ABH gelişmeyen hastalara kıyasla vücut sıcaklığı daha yüksek görüldü ve bu istatistik olarak da anlamlı bulundu. Preoperatif vücut sıcaklık ölçümlerinde, iki grup kıyaslandığında, her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı çıksa da, değerlerin birbirine yakın olmasından dolayı, bu bulgunun klinik olarak anlamlı olmadığını düşünmekteyiz.

Ameliyat öncesi kalp kateterizasyon bulgularını değerlendiren bir çok çalışmada, ABH gelişen hasta popülasyonunda, ABH gelişmeyen hastalara göre, daha yüksek pulmoner kapiller yama basıncı (PCWP) ve pulmoner vasküler rezistans (PVR), daha düşük kardiyak indeks (CI) ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) değerleri saptanmıştır (6, 55, 69). Başka bir çalışmada kalp nakli yapılmış hastalarda preoperatif yüksek PVR değerlerinin ameliyat sonrası ABH oluşumu ile ilişkisi ortaya konamamıştır (9). Bizim çalışmamızda preoperatif düşük LVEF ve yüksek sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) ile postoperatif ABH arasında anlamlı ilişki olduğu saptansa da, yüksek PCWP, PVR ve düşük CI ile postoperatif ABH arasındaki ilişki

ortaya konamamıştır. Lojistik regresyon analizinde düşük LVEF ve yüksek sPAB akut böbrek hasarı (ABH) gelişimi bakımından risk faktörü olarak bulunamamıştır.

Metabolik asidoz ve akut böbrek hasarı arasında ilişkiyi araştıran az sayıda literatür vardır. Yakın zamanda Hu ve arkadaşlarının, heterojen hasta popülasyonunda yaptığı retrospektif bir çalışmada, metabolik asidozun ABH gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuştur (70). Yakın zamanlı deneysel bir çalışma, metabolik asidozun iskemi-reperfüzyon ilişkili ABH'nı şiddetlendirebileceğini göstermiştir. (71). Malhotra ve arkadaşlarının yoğun bakım hastalarında yaptığı çalışmada, asidozun ( $pH \leq 7.30$ ) ABH için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (72). Bizim çalışmamızda intraoperatif metabolik asidoz ve diğer kan gazı değerleri ( $PaO_2$ ,  $PaCO_2$ , laktat, bikarbonat) ile postoperatif ABH arasında ilişki bulunamadı.

Jokinen ve arkadaşlarının çalışmasında, azalmış intraoperatif idrar miktarının (<1000 mL) postoperatif ABH gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (73). Yılmaz ve arkadaşlarının çalışmasında ise kardiyopulmoner *bypass* (KPB) uygulanan hastalarda azalmış intraoperatif idrar miktarı ile postoperatif ABH arasında anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur (74). Bizim çalışmamızda da azalmış intraoperatif idrar miktarı ile postoperatif ABH arasında anlamlı ilişki saptandı. Yapılan lojistik regresyon analizinde azalmış intraoperatif idrar miktarının postoperatif ABH için risk faktörü olduğu saptandı.

Preoperatif veya intraoperatif düşük hematokrit düzeyi nedeniyle uygulanan kan transfüzyonu, akut böbrek hasarı gelişimi için risk oluşturmaktadır (75). İleri sürülen mekanizma, eritrositlerde oluşan deformasyon ile, ATP ve 2,3-difosfogliserat miktarının azalması, nitrik oksit üretilememesi, vasküler endotele artan yapışkanlık ve potasyum, demir, serbest hemoglobin, sitokin düzeylerinde artış gibi depolamadan meydana gelen değişiklikleri içerir. Bu faktörler, oksijen alımının bozulmasına, oksidatif stresin aktivasyonuna ve enflamatuar cevabın alevlenmesine ve sonuç olarak böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilir (76). Kardiyak cerrahi geçiren hasta grubunda da, uygulanan kan transfüzyonu, ABH gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (77, 78). De Santo ve arkadaşları, kalp nakli hastalarında intraoperatif dönemde 4 ünite üzerindeki ES transfüzyonunun postoperatif ABH için risk faktörü olduğunu bulmuştur (9). Bizim çalışmamızda ise, intraoperatif ES ve TDP miktarı ile

ABH arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Bunun muhtemel nedeni, kullanılan ES ve TDP miktarının az olmasıdır (ES miktarı  $2.2 \pm 1.2$  ünite, TDP miktarı  $2.0 \pm 1.7$  ünite). Ayrıca, çalışmamızda postoperatif ES transfüzyonu ile ABH gelişimi arasında anlamlı ilişki saptandı. Bu bulgu önceki çalışmalara benzer olarak, postoperatif dönemde kullanılan transfüzyon miktarının fazla olmasına ( $4.7 \pm 4.9$  ünite) bağlı olabilir.

Postoperatif ABH gelişiminde KPB sırasında intraoperatif hipotansiyonun rolü net değildir. Kardiyak cerrahi geçiren 300 hastanın alındığı, randomize, kontrollü bir çalışmada, hastalar KPB sırasında 50 mmHg ila 60 mmHg arasında ve 75 mmHg ila 85 mmHg arasında ortalama arteriyel basınç (OAB) değerleri olan iki gruba bölündü. Yapılan istatistiksel analizlerde her iki grupta da benzer ABH oranları görüldü (79). Haase ve arkadaşlarının kalp cerrahisi geçiren 920 hastayı kapsayan, retrospektif çalışmalarında, intraoperatif hipotansiyon ile postoperatif ABH arasında ilişki bulunamadı (80). Yakın zamanlı, CABG cerrahisi geçiren 1891 hastayı inceleyen bir çalışmada da benzer sonuç bulunmuştur (78). Kanji ve arkadaşları ise intraoperatif hipotansiyonun postoperatif ABH gelişimi için risk faktörü olduğunu belirtmiştir (81). Bizim çalışmamızda intraoperatif hipotansiyon ve bradikardi ile ABH arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Uzamış anestezi süresi ile artmış postoperatif ABH gelişimi arasında anlamlı ilişkiyi gösteren bir çok çalışma bulunmaktadır (40, 82). Bizim çalışmamızda anestezi süresi ile ABH arasında ilişki saptanmamıştır. Yakın tarihli bir çalışmada, 8 saat üzeri cerrahi sürenin ABH için risk faktörü olduğu saptanmıştır (83). Bu çalışmaya istinaden, bizim merkezimizde ortalama cerrahi sürenin ( $361 \pm 97$ dk) daha kısa olması bu sonuca neden olabilir. Kardiyopulmoner *bypass* sırasında; fizyolojik olmayan nonpulsatil akım, hipotermi, inflamatuvar kaskadın aktivasyonu ve koagülasyon bozuklukları böbrek hasarının muhtemel nedenleri olarak sıralanabilir (84, 85). Postoperatif böbrek fonksiyon değişiklikleri ve uzamış KPB süresi arasındaki ilişki önceki çalışmalarda vurgulanmıştır (7, 86). Boldt ve arkadaşlarının çalışmasında, KPB süresine göre hastalar iki gruba ayrılmıştır (70 dakikadan kısa ve 90 dakikadan uzun). Sürenin 90 dakikadan uzun olduğu vakalarda, böbrek spesifik protein düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur (87). Bizim çalışmamızda postoperatif ABH olan hasta kohortunda, anlamlı uzun KPB süresi olduğu saptandı. Yapılan lojistik regresyon analizinde ise uzamış KPB süresinin ABH için risk faktörü olmadığı saptandı. Uzamış gerft iskemi

süresinin postoperatif ABH ile anlamlı ilişkisi bazı çalışmalarda gösterilse de (9), bir çok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da, uzamış greft iskemi süresi ile postoperatif ABH arasında ilişki saptanamamıştır (54, 55).

İntraoperatif inotrop ve vazopressör kullanımı ile ABH arasında ilişkiyi araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda intraoperatif inotrop kullanımı ile postoperatif ABH arasında anlamlı ilişki bulunmasına rağmen (88, 89), son dönemde yapılmış olan iki çalışmada, intraoperatif inotrop miktarı ile postoperatif ABH arasında ilişki olmadığı görülmüştür (54, 82). Bizim çalışmamızda, intraoperatif yüksek adrenalin infüzyon miktarı ile ABH gelişimi arasında anlamlı ilişki saptansa da, risk faktörü olarak bulunmamıştır. Dopamin, dobutamin ve noradrenalin miktarı ile ABH arasında ise ilişki saptanamamıştır.

Albumin kullanımının böbrek fonksiyonları üzerine koruyucu veya nötr bir etkisi olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi (90-93), ABH riskini artırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (94, 95). Bu çalışmaların çoğu sepsis, septik şok, travma, yanık hastalarında yapılmış olup, kalp cerrahi hastalarında albumin kullanımı ve postoperatif ABH arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan bazıları, albuminin böbrek fonksiyonu üzerinde zararlı bir etkisi olabileceğini ileri sürerken (96), diğer çalışmalarda fark olmadığı ortaya konmuştur (97, 98). Frenette ve arkadaşlarının yakın tarihli çalışmalarında, kardiyak cerrahi geçiren hastalarda albumin kullanımının ABH riskini iki kat artırdığını göstermiştir (99). Bizim çalışmamızda da, yapılan lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre, albumin kullanımının ABH için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edildi. Albuminin renal etkisini araştıran temel bilimsel çalışmaların sonuçları çelişkili olmakla birlikte, albuminin organ hasarına karşı koruma sağlayan antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahip olabileceğini savunan çalışmalar bulunmaktadır (100-102). Starling denklemine göre intrakapiller onkotik basınç hidrostatik basınçdan daha fazla arttıkça glomerüler filtrasyon basıncı düşer. Hiperonkotik albumin kullanımı sırasında öne çıkan mekanizmanın bu olduğu vurgulanmaktadır (103). Bu son patofizyolojik mekanizma çalışmamızda bulunan albumin kullanımı ile ABH arasındaki istatistiksel olarak anlamlı ilişkiyi açıklayabilir.

Kardiyak cerrahi hastalarında postoperatif trombosit replasmanı ile ABH arasında ilişkiyi araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Petaja ve arkadaşları



kardiyak cerrahi hastalarında, trombosit replasmanı yapılan hasta kohortunda ABH insidansını yüksek bulmuşlardır (104). Yakın zamanlı başka bir çalışmada ise; trombosit replasmanı ve ABH arasındaki ilişki saptanamamıştır (105). Çalışmamızda, postoperatif trombosit alan hasta grubunda ABH insidansı istatistiksel anlamı olarak yüksek bulundu. Lojistik regresyon analizinde de trombosit kullanımının ABH için risk faktörü olduğu bulundu. Akut miyokard infarktüsünde, başlangıç trombozu esas olarak aktive trombositlerden oluşur (106). KPB sırasında oluşabilen endotel hasarı, trombojenik subendotelik matriksin açığa çıkmasına neden olarak tromboza eğilim yaratabilir (107). Ayrıca, trombosit birimleri biyoaktif mediyatörler içerir. Trombosit paketlerinde bulunan artmış CD40 ligandı, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini ve serbest bırakılmasını tetikleyebilir (108, 109). Bu patofizyoloji ile trombosit replasmanı ile ABH arasındaki ilişkiyi açıklayabiliriz.

İmmünsüpresif tedavi, solid organ transplantasyonunu gerçeğe dönüştürdü. Özellikle, kalsinörin inhibitörleri (KNI) sayesinde solid organ transplantasyonu sonucunda belirgin bir iyileşme sağlanmıştır (110). Nefrotoksisite, kalsinörin inhibitörleri ile immünosüpresyonun olumsuz sonucu olarak kabul edilmektedir (111-113). Akut olarak KNI'ler serum konsantrasyonunda tepe değere ulaştıktan birkaç saat sonra afferent ve efferent glomerüler arteriyollerde reversibl vazokonstriksiyona yol açarlar, serum konsantrasyonu dengeli seviyeye geldiğinde bu etkileri azalma gösterir. Bu akut değişikliklerin net etkileri reversibldir ve konsantrasyona bağlı glomerüler filtrasyon hızında azalmaya yol açarlar. Vazokonstriksiyonun, artan angiotensin II ve tromboksan seviyelerindeki artış ve endotelin aktivasyonu sayesinde nitrik oksit inhibisyonu aracılığıyla gerçekleştiği tespit edilmiştir (114-116). Solid organ nakli yapılan hastalardan alınan biyopsilerde, KNI'ye bağlı nefropatinin histopatolojik bulguları arasında interstisyel fibrozis, nodüler arteriyoller hiyalinozis, glomerulosklerozis ve arteriyosklerozis görülmektedir (117, 118). Bazı çalışmalar, CsA dozu ile glomerüler filtrasyon hızı arasında anlamlı bir korelasyon bulamamışlardır (112, 119, 120). Diğer taraftan bazı çalışmalar ise CsA dozu ve renal disfonksiyon arasında pozitif bir ilişki bulmuşlardır (55, 121-124). Bizim çalışmamızda, ABH gelişen grupta, takrolimus ve siklosporin kullanımı fazla görülmüş olup, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Bunun muhtemel nedeni olarak hasta sayımızın az olmasını görmekteyiz.

Greft yetmezliği ve postoperatif ABH arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteren çalışma olmasına karşın (9), her çalışmada anlamlı ilişki gösterilememiştir (82). Bizim alışmamızda, ABH gelişen grupta greft yetmezliği sayı olarak fazla olmasına karşın, istatistiksel anlamlı ilişki bulunamadı. Çalışmamızda, bir çok çalışmaya benzer şekilde, ABH gelişen hasta kohortunun mekanik ventilasyona uzun süre devam etme eğilimi gösterdiklerini bulduk (7, 82). Bunun muhtemel nedenleri, ABH gelişen hastalarda azalmış ilaç atılımına bağlı olarak uzun süre sedasyon, akciğerlerde sıvı tutulumunda artış ve interstisyel demin neden olduğu restriktif akciğer hastalığı gibi sorunlar olabilir (125). Lojistik regresyon analizinde, mekanik ventilasyon süresi ABH için risk faktörü olarak bulunamadı.

Bir çok çalışmada, revizyon cerrahisi geçiren hastalarda, ABH insidansı fazla bulunmuştur (78, 126). Fortrie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kalp nakli yapılmış hastalarda ABH için risk faktörleri incelenirken, reoperasyon ile ABH arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (54). Bizim alışmamızda da benzer şekilde, ABH gelişen hasta grubunda daha fazla revizyon cerrahisi görülse de, anlamlı farklılık saptanamadı.

Kalp alıcılarında yapılmış çoğu çalışmada, ABH gelişen hastalarda artmış morbidite oranları nedeniyle, yoğun bakımda ve hastanede kalış sürelerinin uzadığı grlmektedir (9, 40, 127). Bizim alışmamızda, ABH gelişen hasta kohortunda yoğun bakım kalış süresinin fazla olduğu görülse de, hastane yatış sresinde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanamadı. Tjahjono ve arkadaşları, bizim bulgularımıza benzer şekilde, ABH ile hastane yatış süresi arasında istatistiksel anlamlılık bulamamıştır (82).

Kalp nakli yapılmış hastalarda gelişen ABH'nın kronik böbrek yetmezliği ve uzun süreli sağkalımı üzerine etkisine ilişkin farklı sonuçlar vardır (55). Cantarovich ve arkadaşlarının bulguları, postoperatif ABH'nın kronik sonu üzerine etkisi olmadığını desteklemektedir (128). Öte yandan, Ojo ve arkadaşları 24000 kalp nakli alıcısını inceledikleri çalışma sonucunda, ABH'nı kronik böbrek yetmezliği ve geç mortalite için bir risk faktörü olarak tanımlamaktadır (129). Schiferer ve arkadaşlarının yakın tarihli bir çalışmasında, RIFLE tanımına göre bakıldığında, 'risk' ve 'injury' grubu ile 1 yıllık mortalite arasında ilişki saptanmamıştır. Buna karşılık 'failure' grubu ile 1 yıllık mortalite arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir. Aynı alışmada, KDIGO tanımı kullanıldığında, Evre 1 ve Evre 2 ABH ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanamasa

da Evre 3 ABH 1 yıllık mortalite için anlamlı prediktör olarak bulunmuştur (40). Bu çalışmanın sonucu olarak; yalnızca şiddetli ABH'nın, kalp nakli hastalarında 1 yıllık mortalitenin bir göstergesi olduğu ve mevcut ABH skorlama sistemlerindeki tanımların, kalp nakli gibi yüksek riskli hasta kohortunda mortalite riskini doğru bir şekilde karşılamadığı belirtilmiştir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da, ABH ile 30 günlük ve 1 yıllık mortalite arasında anlamlı ilişki saptandı. Uluslararası kalp nakli birliğinin 2015 yılında yayınladığı 32. resmi raporuna göre kalp nakli sonrası hastaların 1 yıllık sağkalımı %82'dir (24). Schiferer ve arkadaşlarının çalışmasında, kalp nakli sonrası 30 günlük ve 1 yıllık mortalite sırasıyla %12 ve % 17 olarak bulunmuştur (40). Machado ve arkadaşları, erken dönem mortaliteyi araştırırken kalp nakli hastalarında 30 günlük mortaliteyi %7.1 olarak belirtmiştir (7). Bizim çalışmamızda 30 günlük ve 1 yıllık mortalite sırasıyla %12 ve %27.7 olarak saptanmıştır.

Farklı merkezlerde hasta takibi ve kayıtlarının farklı olabileceği de göz önüne alındığında çalışmalarda elde edilen ABH için risk faktörlerinin farklılığı açıklanabilir. Ayrıca çalışmalarda kullanılan ABH tanısı için skorlama sistem farklılıkları da bu duruma neden olmuş olabilir. Lojistik regresyon analizi sonucuna göre çalışmamızda EuroSCORE, intraoperatif idrar miktarı, postoperatif trombosit ve albümin kullanımı, kalp nakli sonrası ABH gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Bu risk faktörlerinden postoperatif albumin kullanımının ABH riskini 4.1 kat artırdığı gösterildi.

Çalışmamızın retrospektif olması nedeni ile; bazı hastaların preoperatif ve postoperatif laboratuvar verileri, intraoperatif bazı verilere ulaşamadığı için değerlendirmede eksiklikler olabilir. Aynı zamanda çalışmanın 13 yıl gibi uzun süreyi kapsaması ile, tedavi stratejisindeki değişiklikler nedeniyle verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde farklılıklar olmuş olabilir.

## 6. SONUÇ

Ortotopik kalp transplantasyonu sonrası erken postoperatif dönemde gelişen akut böbrek hasarı insidansı ve bununla ilişkili risk faktörleri ve klinik sonuçlarını araştırdığımız bu çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçları şu şekilde özetleyebiliriz:

1. *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) 2012 sınıflamasına göre çalışmaya dahil edilen 83 hastanın 53'ünde (%63.9) ABH saptandı, hastaların 39'nun (%46.9) RRT ihtiyacı olduğu bulundu.
2. ABH bulunan hastaların ABH bulunmayan hastalardan daha ileri yaşta ve VKİ'leri daha yüksek olduğu saptandı. Ayrıca, ABH olan hastalarda koroner arter hastalığı (KAH) daha fazla görülürken, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi gibi eşlik eden sistemik hastalık varlığının ABH gelişen ve gelişmeyen hastalarda benzer olduğu görüldü. Aynı zamanda ABH gelişen hasta kohortunda EuroSCORE değerleri anlamlı yüksek bulundu.
3. Cerrahi öncesi laboratuvar ölçümlerinden BUN, kreatinin, total ve direkt bilirubin değerlerinin ABH olanlarda daha yüksek olduğu görüldü.
4. Hastaların cerrahi öncesinde bakılan vital bulguları karşılaştırıldığında vücut sıcaklığı daha düşük olanlarda ABH görülme oranı daha düşük iken, kan basıncı ve kalp atım hızı ölçümleri yönünden ABH gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.
5. Cerrahi öncesi kardiyak kateterizasyon ölçümlerinden pulmoner arter basıncı yüksek olanlarda ve ejeksiyon fraksiyonu düşük olan hastalarda ABH görülme oranı daha yüksek iken, diğer ölçümler için ABH gelişimi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.
6. ABH olan ve olmayan gruplar arasında intraoperatif dönemde kullanılan ES, TDP ve total kristalloid miktarı bakımından anlamlı farklılık saptanmadı. İntraoperatif idrar miktarındaki azalmanın postoperatif ABH gelişimi için risk faktörü olduğu saptandı.
7. İntraoperatif hipotansiyon ve bradikardi gelişimi ile postoperatif ABH arasında anlamlı ilişki bulunamadı.
8. Anestezi süresi, aort klemp süresi, soğuk iskemi süresi ve cerrahi sonunda verilen dopamin, dobutamin, noradrenalin miktarları her iki grupta benzer

bulundu. Kardiyopulmoner *bypass* süresi uzun olan ve daha yüksek doz adrenalin infüzyonu alan hastalarda ABH görülme oranı daha yüksek bulundu.

9. Akut böbrek hasarı gelişen grupta postoperatif eritrosit süspansiyonu miktarının, trombosit ve albümin kullanımının fazla olduğu saptandı. Postoperatif albumin ve trombosit kullanımı ABH için risk faktörü olarak bulundu.
10. ABH gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre yoğun bakımda kalış süresinin ve mekanik ventilasyon ihtiyacının daha fazla olduğu saptandı. Postoperatif 30 günlük ve 1 yıllık mortalite ABH gelişen hasta kohortunda anlamlı yüksek bulundu.

Kalp nakli alıcılarında postoperatif dönemde mortalite ve morbiditeyi etkileyen bir sorun olan ABH için preoperatif, intraoperatif ve postoperatif risk faktörlerinin belirlenmesi, gerekli önlemlerin alınması ve ABH'nın erken tespiti ile erken müdahale edilmesi önemlidir. Çalışmamızda, kalp transplant alıcılarında erken postoperatif dönemde ABH gelişimi bakımından değerlendirildiğinde preoperatif olarak; ileri yaş, artmış vücut kitle indeksi (VKİ), koroner arter hastalığı varlığı, artmış BUN, kreatinin, total ve direkt bilirubin değerleri, yüksek sistolik pulmoner arter basıncı, düşük ejeksiyon fraksiyonu, intraoperatif olarak; uzamış kardiyopulmoner *bypass* süresi, yüksek adrenalin infüzyonu, postoperatif olarak; fazla miktarda eritrosit süspansiyonu kullanımı, uzamış mekanik ventilasyon süresi anlamlı bulunmuştur. Bununla beraber, EuroSCORE, intraoperatif azalmış idrar miktarı, postoperatif trombosit ve albümin kullanımı ABH gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. Kalp nakli yapılmış hastalarda daha çok hasta sayısı ve değişik yaş gruplarını içeren geniş kapsamlı prospektif düzende çalışmaların yapılması ile postoperatif ABH için risk faktörlerinin belirlenerek buna yönelik önlemlerin alınması ile ABH görülme sıklığının azalacağı kanaatindeyiz.

## KAYNAKÇA

1. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde. 1967;41(48):1271-4.
2. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. The American journal of medicine. 1998;104(4):343-8.
3. de Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. Intensive care medicine. 2000;26(7):915-21.
4. Li PK, Burdmann EA, Mehta RL. Acute kidney injury: global health alert. Kidney international. 2013;83(3):372-6.
5. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clinical practice. 2012;120(4):c179-84.
6. Kristovic D, Horvatic I, Husedzinovic I, Sutlic Z, Rudez I, Baric D, et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors analysis and comparison of prediction models. Interactive cardiovascular and thoracic surgery. 2015;21(3):366-73.
7. Machado MN, Nakazone MA, Maia LN. Prognostic value of acute kidney injury after cardiac surgery according to kidney disease: improving global outcomes definition and staging (KDIGO) criteria. PloS one. 2014;9(5):e98028.
8. Turker M, Zeyneloglu P, Sezgin A, Pirat A, Arslan G. RIFLE criteria for acute kidney dysfunction following heart transplantation: incidence and risk factors. Transplantation proceedings. 2013;45(10):3534-7.
9. De Santo LS, Romano G, Amarelli C, Maiello C, Baldascino F, Bancone C, et al. Implications of acute kidney injury after heart transplantation: what a surgeon should know. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2011;40(6):1355-61; discussion 61.
10. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report--2013; focus theme: age. The Journal of heart and lung transplantation 2013;32(10):951-64.
11. Davis RC, Hobbs FD, Lip GY. ABC of heart failure. History and epidemiology. BMJ (Clinical research ed). 2000;320(7226):39-42.
12. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(16):e147-239.
13. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European journal of heart failure. 2016;18(8):891-975.

14. Association T, Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co, 1994. 1994:253-256.
15. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart (British Cardiac Society)*. 2007;93(9):1137-46.
16. van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, Landman MA, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *European journal of heart failure*. 2014;16(7):772-7.
17. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *European journal of heart failure*. 2002;4(4):531-9.
18. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, Sachs AP, Kirkels JH, Lammers JW, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *European heart journal*. 2005;26(18):1887-94.
19. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *European journal of heart failure*. 2016;18(3):242-52.
20. [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1912/index.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1912/index.html).
21. Trivedi JR, Cheng A, Singh R, Williams ML, Slaughter MS. Survival on the heart transplant waiting list: impact of continuous flow left ventricular assist device as bridge to transplant. *The Annals of thoracic surgery*. 2014;98(3):830-4.
22. Bayezid Ö, Balkanay M, Öztekin İ, Carin M, Öcal A, Ener S, et al. The First Successful Heart Transplantation in Turkey. *Kosuyolu Heart Journal*. 1990;1(1).
23. <https://organkds.saglik.gov.tr/KamuyaAcikRapor.aspx?q=ORGANNAKLI>.
24. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb S, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2015;34(10):1244-54.
25. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *The Journal Of Heart And Lung Transplantation* 2016;35(1):1-23.
26. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 1999;16(1):9-13.
27. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *European Journal Of Cardio-Thoracic Surgery* 2012;41(4):734-44; discussion 44-5.
28. Kawachi Y, Nakashima A, Toshima Y, Arinaga K, Kawano H. Risk stratification analysis of operative mortality in heart and thoracic aorta surgery: comparison between Parsonnet and EuroSCORE additive model. *European Journal Of Cardio-Thoracic Surgery* 2001;20(5):961-6.
29. Geissler HJ, Holz P, Marohl S, Kuhn-Regnier F, Mehlhorn U, Sudkamp M, et al. Risk stratification in heart surgery: comparison of six score systems. *European Journal Of Cardio-Thoracic Surgery* 2000;17(4):400-6.

30. <http://www.euroscore.org/logisticEuroSCORE.htm>.
31. Johnson MR, Meyer KH, Haft J, Kinder D, Webber SA, Dyke DB. Heart transplantation in the United States, 1999-2008. *American Journal Of Transplantation* 2010;10(4 Pt 2):1035-46.
32. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive care medicine*. 2009;35(10):1692-702.
33. Section 2: AKI Definition. *Kidney international supplements*. 2012;2(1):19-36.
34. Schiffl H, Lang SM. Update on biomarkers of acute kidney injury: moving closer to clinical impact? *Molecular diagnosis & therapy*. 2012;16(4):199-207.
35. Ho J, Tangri N, Komenda P, Kaushal A, Sood M, Brar R, et al. Urinary, Plasma, and Serum Biomarkers' Utility for Predicting Acute Kidney Injury Associated With Cardiac Surgery in Adults: A Meta-analysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2015;66(6):993-1005.
36. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124(23):e652-735.
37. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(1):162-8.
38. Wijeyesundera DN, Karkouti K, Dupuis JY, Rao V, Chan CT, Granton JT, et al. Derivation and validation of a simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery. *Jama*. 2007;297(16):1801-9.
39. Kiers HD, van den Boogaard M, Schoenmakers MC, van der Hoeven JG, van Swieten HA, Heemskerk S, et al. Comparison and clinical suitability of eight prediction models for cardiac surgery-related acute kidney injury. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2013;28(2):345-51.
40. Schiferer A, Zuckermann A, Dunkler D, Eskandary F, Bernardi M, Hiesmayr M, et al. Acute Kidney Injury and Outcome After Heart Transplantation: Large Differences in Performance of Scoring Systems. *Transplantation*. 2016;100(11):2439-46.
41. Antunes PE, Prieto D, Ferrao de Oliveira J, Antunes MJ. Renal dysfunction after myocardial revascularization. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2004;25(4):597-604.
42. Brochard L, Abroug F, Brenner M, Broccard AF, Danner RL, Ferrer M, et al. An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement: Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient: an international consensus conference in intensive care medicine. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;181(10):1128-55.
43. Bolin P, Jr., Shihab FS, Mulloy L, Henning AK, Gao J, Bartucci M, et al. Optimizing tacrolimus therapy in the maintenance of renal allografts: 12-month results. *Transplantation*. 2008;86(1):88-95.
44. Rossi AP, Vella JP. Acute Kidney Disease After Liver and Heart Transplantation. *Transplantation*. 2016;100(3):506-14.



45. Shihab FS, Bennett WM, Tanner AM, Andoh TF. Mechanism of fibrosis in experimental tacrolimus nephrotoxicity. *Transplantation*. 1997;64(12):1829-37.
46. Laskow DA, Curtis JJ, Luke RG, Julian BA, Jones P, Deierhoi MH, et al. Cyclosporine-induced changes in glomerular filtration rate and urea excretion. *The American journal of medicine*. 1990;88(5):497-502.
47. Issa N, Kukla A, Ibrahim HN. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: a review and perspective of the evidence. *American journal of nephrology*. 2013;37(6):602-12.
48. Montalbano M, Neff GW, Yamashiki N, Meyer D, Bettiol M, Slapak-Green G, et al. A retrospective review of liver transplant patients treated with sirolimus from a single center: an analysis of sirolimus-related complications. *Transplantation*. 2004;78(2):264-8.
49. Aliabadi AZ, Pohanka E, Seebacher G, Dunkler D, Kammerstatter D, Wolner E, et al. Development of proteinuria after switch to sirolimus-based immunosuppression in long-term cardiac transplant patients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2008;8(4):854-61.
50. Wadei HM, Zaky ZS, Keaveny AP, Rosser B, Jones M, Mai ML, et al. Proteinuria following sirolimus conversion is associated with deterioration of kidney function in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2012;93(10):1006-12.
51. Stephany BR, Boumitri M, Budev M, Alao B, Poggio ED. Absence of proteinuria predicts improvement in renal function after conversion to sirolimus-based immunosuppressive regimens in lung transplant survivors with chronic kidney disease. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2009;28(6):564-71.
52. Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F, Eiskjaer H, Radegran G, Gude E, et al. Everolimus initiation and early calcineurin inhibitor withdrawal in heart transplant recipients: a randomized trial. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2014;14(8):1828-38.
53. Escoreca Ortega AM, Ruiz de Azua Lopez Z, Hinojosa Perez R, Ferrandiz Millon CM, Diaz Martin A, Corcia Palomo Y, et al. Kidney failure after heart transplantation. *Transplantation proceedings*. 2010;42(8):3193-5.
54. Fortrie G, Manintveld OC, Caliskan K, Bekkers JA, Betjes MG. Acute Kidney Injury as a Complication of Cardiac Transplantation: Incidence, Risk Factors, and Impact on 1-year Mortality and Renal Function. *Transplantation*. 2016;100(8):1740-9.
55. Gude E, Andreassen AK, Arora S, Gullestad L, Grov I, Hartmann A, et al. Acute renal failure early after heart transplantation: risk factors and clinical consequences. *Clinical transplantation*. 2010;24(6):E207-13.
56. Zhou J, Liu Y, Tang Y, Liu F, Zhang L, Zeng X, et al. A comparison of RIFLE, AKIN, KDIGO, and Cys-C criteria for the definition of acute kidney injury in critically ill patients. *International urology and nephrology*. 2016;48(1):125-32.
57. Luo X, Jiang L, Du B, Wen Y, Wang M, Xi X. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Critical care (London, England)*. 2014;18(4):R144.
58. Suneja M, Kumar AB. Obesity and perioperative acute kidney injury: a focused review. *Journal of critical care*. 2014;29(4):694.e1-6.
59. Hilton R. Acute renal failure. *BMJ (Clinical research ed)*. 2006;333(7572):786-90.

60. Brienza N, Giglio MT, Marucci M. Preventing acute kidney injury after noncardiac surgery. *Current opinion in critical care*. 2010;16(4):353-8.
61. Barili F, Pacini D, Rosato F, Roberto M, Battisti A, Grossi C, et al. In-hospital mortality risk assessment in elective and non-elective cardiac surgery: a comparison between EuroSCORE II and age, creatinine, ejection fraction score. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2014;46(1):44-8.
62. De Loor J, Herck I, Francois K, Van Wesemael A, Nuytinck L, Meyer E, et al. Diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: differential roles of creatinine, chitinase 3-like protein 1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a prospective cohort study. *Annals of intensive care*. 2017;7(1):24.
63. Swaminathan M, Phillips-Bute BG, Conlon PJ, Smith PK, Newman MF, Stafford-Smith M. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2003;76(3):784-91; discussion 92.
64. Ranucci M, Pavesi M, Mazza E, Bertucci C, Frigiola A, Menicanti L, et al. Risk factors for renal dysfunction after coronary surgery: the role of cardiopulmonary bypass technique. *Perfusion*. 1994;9(5):319-26.
65. Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo KM, et al. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2005;129(2):391-400.
66. Weerasinghe A, Hornick P, Smith P, Taylor K, Ratnatunga C. Coronary artery bypass grafting in non-dialysis-dependent mild-to-moderate renal dysfunction. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2001;121(6):1083-9.
67. Allen LA, Felker GM, Pocock S, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *European journal of heart failure*. 2009;11(2):170-7.
68. Okada A, Sugano Y, Nagai T, Honda Y, Iwakami N, Nakano H, et al. Usefulness of the Direct and/or Total Bilirubin to Predict Adverse Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *The American journal of cardiology*. 2017;119(12):2035-41.
69. Thiele RH, Isbell JM, Rosner MH. AKI associated with cardiac surgery. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2015;10(3):500-14.
70. Hu J, Wang Y, Geng X, Chen R, Xu X, Zhang X, et al. Metabolic acidosis as a risk factor for the development of acute kidney injury and hospital mortality. *Experimental and therapeutic medicine*. 2017;13(5):2362-74.
71. Magalhaes PA, de Brito TS, Freire RS, da Silva MT, dos Santos AA, Vale ML, et al. Metabolic acidosis aggravates experimental acute kidney injury. *Life sciences*. 2016;146:58-65.
72. Malhotra R, Kashani KB, Macedo E, Kim J, Bouchard J, Wynn S, et al. A risk prediction score for acute kidney injury in the intensive care unit. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2017;32(5):814-22.

73. Jokinen JJ, Tikkanen J, Kukkonen S, Hammainen P, Lommi J, Sipponen J, et al. Natural course and risk factors for impaired renal function during the first year after heart transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2010;29(6):633-40.
74. Yilmaz M, Aksoy R, Kilic Yilmaz V, Balci C, Duzyol C, Tekeli Kunt A. Urine Output during Cardiopulmonary Bypass Predicts Acute Kidney Injury after Coronary Artery Bypass Grafting. *The heart surgery forum*. 2016;19(6):E289-e93.
75. Khan UA, Coca SG, Hong K, Koyner JL, Garg AX, Passik CS, et al. Blood transfusions are associated with urinary biomarkers of kidney injury in cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2014;148(2):726-32.
76. Koch CG, Li L, Sessler DI, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihaljevic T, et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *The New England journal of medicine*. 2008;358(12):1229-39.
77. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation*. 2007;116(22):2544-52.
78. Rettig TCD, Peelen LM, Geuzebroek GSC, van Klei WA, Boer C, van der Veer JW, et al. Impact of Intraoperative Hypotension During Cardiopulmonary Bypass on Acute Kidney Injury After Coronary Artery Bypass Grafting. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2017;31(2):522-8.
79. Azau A, Markowicz P, Corbeau JJ, Cottineau C, Moreau X, Baufreton C, et al. Increasing mean arterial pressure during cardiac surgery does not reduce the rate of postoperative acute kidney injury. *Perfusion*. 2014;29(6):496-504.
80. Haase M, Bellomo R, Story D, Letis A, Klemz K, Matalanis G, et al. Effect of mean arterial pressure, haemoglobin and blood transfusion during cardiopulmonary bypass on post-operative acute kidney injury. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(1):153-60.
81. Kanji HD, Schulze CJ, Hervas-Malo M, Wang P, Ross DB, Zibdawi M, et al. Difference between pre-operative and cardiopulmonary bypass mean arterial pressure is independently associated with early cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2010;5:71.
82. Tjahjono R, Connellan M, Granger E. Predictors of Acute Kidney Injury in Cardiac Transplantation. *Transplantation proceedings*. 2016;48(1):167-72.
83. Yamauchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Toda K, Sawa Y. Risk Index for Postoperative Acute Kidney Injury After Valvular Surgery Using Cardiopulmonary Bypass. *The Annals of thoracic surgery*. 2017.
84. Byers J, Sladen RN. Renal function and dysfunction. *Current opinion in anaesthesiology*. 2001;14(6):699-706.
85. Gormley SM, McBride WT, Armstrong MA, Young IS, McClean E, MacGowan SW, et al. Plasma and urinary cytokine homeostasis and renal dysfunction during cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2000;93(5):1210-6; discussion 5A.
86. Mangos GJ, Brown MA, Chan WY, Horton D, Trew P, Whitworth JA. Acute renal failure following cardiac surgery: incidence, outcomes and risk factors. *Australian and New Zealand journal of medicine*. 1995;25(4):284-9.

87. Boldt J, Brenner T, Lehmann A, Suttner SW, Kumle B, Isgro F. Is kidney function altered by the duration of cardiopulmonary bypass? *The Annals of thoracic surgery*. 2003;75(3):906-12.
88. Parolari A, Pesce LL, Pacini D, Mazzanti V, Salis S, Sciacovelli C, et al. Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: role of perioperative management. *The Annals of thoracic surgery*. 2012;93(2):584-91.
89. Lombardi R, Ferreiro A. Risk factors profile for acute kidney injury after cardiac surgery is different according to the level of baseline renal function. *Renal failure*. 2008;30(2):155-60.
90. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *The New England journal of medicine*. 2004;350(22):2247-56.
91. Wiedermann CJ, Dunzendorfer S, Gaioni LU, Zaraca F, Joannidis M. Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized trials. *Critical care (London, England)*. 2010;14(5):R191.
92. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *The New England journal of medicine*. 2014;370(15):1412-21.
93. Vincent JL, Navickis RJ, Wilkes MM. Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Critical care medicine*. 2004;32(10):2029-38.
94. Schortgen F, Girou E, Deye N, Brochard L. The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. *Intensive care medicine*. 2008;34(12):2157-68.
95. Gore DC, Dalton JM, Gehr TW. Colloid infusions reduce glomerular filtration in resuscitated burn victims. *The Journal of trauma*. 1996;40(3):356-60.
96. Hallowell P, Bland JH, Dalton BC, Erdmann AJ, 3rd, Lappas DG, Laver MB, et al. The effect of hemodilution with albumin or Ringer's lactate on water balance and blood use in open-heart surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 1978;25(1):22-9.
97. Marelli D, Paul A, Samson R, Edgell D, Angood P, Chiu RC. Does the addition of albumin to the prime solution in cardiopulmonary bypass affect clinical outcome? A prospective randomized study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1989;98(5 Pt 1):751-6.
98. London MJ, Franks M, Verrier ED, Merrick SH, Levin J, Mangano DT. The safety and efficacy of ten percent pentastarch as a cardiopulmonary bypass priming solution. A randomized clinical trial. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1992;104(2):284-96.
99. Frenette AJ, Bouchard J, Bernier P, Charbonneau A, Nguyen LT, Rioux JP, et al. Albumin administration is associated with acute kidney injury in cardiac surgery: a propensity score analysis. *Critical care (London, England)*. 2014;18(6):602.
100. Jacob M, Chappell D, Conzen P, Wilkes MM, Becker BF, Rehm M. Small-volume resuscitation with hyperoncotic albumin: a systematic review of randomized clinical trials. *Critical care (London, England)*. 2008;12(2):R34.
101. Vincent JL, Sakr Y, Reinhart K, Sprung CL, Gerlach H, Ranieri VM. Is albumin administration in the acutely ill associated with increased mortality? Results of the SOAP study. *Critical care (London, England)*. 2005;9(6):R745-54.
102. Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Melot C, De Backer D, Berre J, Leeman M, et al. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic

- patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study. *Critical care medicine*. 2006;34(10):2536-40.
103. Moran M, Kapsner C. Acute renal failure associated with elevated plasma oncotic pressure. *The New England journal of medicine*. 1987;317(3):150-3.
  104. Petaja L, Vaara S, Liuhanen S, Suojaranta-Ylinen R, Mildh L, Nisula S, et al. Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery by Complete KDIGO Criteria Predicts Increased Mortality. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2017;31(3):827-36.
  105. Kim WH, Park MH, Kim HJ, Lim HY, Shim HS, Sohn JT, et al. Potentially modifiable risk factors for acute kidney injury after surgery on the thoracic aorta: a propensity score matched case-control study. *Medicine*. 2015;94(2):e273.
  106. Silvain J, Collet JP, Nagaswami C, Beygui F, Edmondson KE, Bellemain-Appaix A, et al. Composition of coronary thrombus in acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(12):1359-67.
  107. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *The New England journal of medicine*. 2008;359(9):938-49.
  108. Blumberg N, Gettings KF, Turner C, Heal JM, Phipps RP. An association of soluble CD40 ligand (CD154) with adverse reactions to platelet transfusions. *Transfusion*. 2006;46(10):1813-21.
  109. Khan SY, Kelher MR, Heal JM, Blumberg N, Boshkov LK, Phipps R, et al. Soluble CD40 ligand accumulates in stored blood components, primes neutrophils through CD40, and is a potential cofactor in the development of transfusion-related acute lung injury. *Blood*. 2006;108(7):2455-62.
  110. Al Aly Z, Abbas S, Moore E, Diallo O, Hauptman PJ, Bastani B. The natural history of renal function following orthotopic heart transplant. *Clinical transplantation*. 2005;19(5):683-9.
  111. El Kossi MM, Ibrahim A, Lock TJ, El Nahas AM. Impact of cardiac transplantation on kidney function: a single- center experience. *Transplantation proceedings*. 2003;35(4):1527-31.
  112. van Gelder T, Balk AH, Zietse R, Hesse C, Mochtar B, Weimar W. Renal insufficiency after heart transplantation: a case-control study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1998;13(9):2322-6.
  113. Goldstein DJ, Zuech N, Sehgal V, Weinberg AD, Drusin R, Cohen D. Cyclosporine-associated end-stage nephropathy after cardiac transplantation: incidence and progression. *Transplantation*. 1997;63(5):664-8.
  114. Binet I, Wallnofer A, Weber C, Jones R, Thiel G. Renal hemodynamics and pharmacokinetics of bosentan with and without cyclosporine A. *Kidney international*. 2000;57(1):224-31.
  115. Fellstrom B. Cyclosporine nephrotoxicity. *Transplantation proceedings*. 2004;36(2 Suppl):220s-3s.
  116. Ramzy D, Rao V, Tumiati LC, Xu N, Miriuka S, Delgado D, et al. Role of endothelin-1 and nitric oxide bioavailability in transplant-related vascular injury: comparative effects of rapamycin and cyclosporine. *Circulation*. 2006;114(1 Suppl):I214-9.

117. Myers BD, Newton L. Cyclosporine-induced chronic nephropathy: an obliterative microvascular renal injury. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1991;2(2 Suppl 1):S45-52.
118. Pillebout E, Nochy D, Hill G, Conti F, Antoine C, Calmus Y, et al. Renal histopathological lesions after orthotopic liver transplantation (OLT). *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2005;5(5):1120-9.
119. Lindelow B, Bergh CH, Herlitz H, Waagstein F. Predictors and evolution of renal function during 9 years following heart transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2000;11(5):951-7.
120. Olyaei AJ, de Mattos AM, Bennett WM. Immunosuppressant-induced nephropathy: pathophysiology, incidence and management. *Drug safety*. 1999;21(6):471-88.
121. Cantarovich D, Giral M, Josien R, Karam G, Hourmant M, Dantal J, et al. Incidence and impact of acute rejection episodes on short- and long-term graft survival in recipients of simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation proceedings*. 1995;27(1):1319.
122. Esposito C, Semeraro L, Bellotti N, Fasoli G, Fornoni A, Rampino T, et al. Risk factors for chronic renal dysfunction in cardiac allograft recipients. *Nephron*. 2000;84(1):21-8.
123. Goral S, Ynares C, Shyr Y, Yeoh TK, Johnson HK. Long-term renal function in heart transplant recipients receiving cyclosporine therapy. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 1997;16(11):1106-12.
124. Caforio AL, Tona F, Piaserico S, Gambino A, Feltrin G, Fortina AB, et al. C2 is superior to C0 as predictor of renal toxicity and rejection risk profile in stable heart transplant recipients. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2005;18(1):116-24.
125. Schrier RW. Role of Diminished Renal Function in Cardiovascular Mortality. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(1):1-8.
126. Bove T, Calabro MG, Landoni G, Aletti G, Marino G, Crescenzi G, et al. The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2004;18(4):442-5.
127. Wyatt CM, Arons RR. The burden of acute renal failure in nonrenal solid organ transplantation. *Transplantation*. 2004;78(9):1351-5.
128. Cantarovich M, Hirsh A, Alam A, Giannetti N, Cecere R, Carroll P, et al. The clinical impact of an early decline in kidney function in patients following heart transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009;9(2):348-54.
129. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *The New England journal of medicine*. 2003;349(10):931-40.