

Cerrahide Bir Birincil Koruyucu Hekimlik Uygulaması: İntraoperatif Böbrek Hasarının Önlenmesi

[A Primary Preventive Medicine Implemantation: Prevention of Intraoperative Kidney Damage]

ÖZET

Cerrahi sonrası oluşan akut böbrek yetmezliği, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip ciddi bir komplikasyondur. Cerrahi girişim uygulanan hastalarda, en ideali postoperatif devrede oluşan komplikasyonlarla uğraşmaktan ziyade, akut böbrek hasarı (ABH) gelişiminin önlenmesidir. Başarılı bir önlem; risk grubundaki hastaları belirlemek ve optimize etmek, uygun anestezi plan yapmak, renal fonksiyonun takibinde uygun ve spesifik monitorizasyon yöntemlerini uygulamak ve renal fonksiyonlarda bozulma başladığında gerekli etkin yöntemleri uygulamaktır. Bu yazıda, ABH nedenleri ve risk faktörleri, ABH insidansı ve koruyucu hekimlik uygulamaları ile ABH oluşumunu önlemeye yönelik koruyucu hekimlik yöntemlerini gözden geçirdik.

SUMMARY

Post surgical acute renal failure (ARF) is a serious complication with high morbidity and mortality. The prevention of the development of ARF must be preferable approach rather than dealing with the complications for the patients undergoing surgery. Identifying and optimizing the patients in the risk group, making out an appropriate anesthetic plan, implementing specific monitoring and appropriate methods for following up the renal function and implementing effective methods when distortion comes out in renal function are basic principles for a successful prevention. In this article, we reviewed that, the causes and risk factors about ARF, incidence of ARF and preventive medicine methods to prevent ARF.

**Gökhan İnangil¹
Murat Kuyumcu²
Hüseyin Şen³
Sezai Özkan³
Güner Dağlı³**

¹Etimesgut Asker Hastanesi, Anestezi Servisi, Ankara.

²Denizli Asker Hastanesi, Anestezi Servisi, Denizli.

³GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Anestezi Servisi, İstanbul.

Anahtar Kelimeler:

Akut Böbrek Hasarı, Anestezi, Cerrahi.

Key Words:

Acute Renal Failure, Anesthesia, Surgery.

Sorumlu yazar/

Corresponding author:

Gökhan İnangil
Etimesgut Asker Hastanesi, Anestezi Servisi, Ankara, Türkiye.
ginangil2@gmail.com

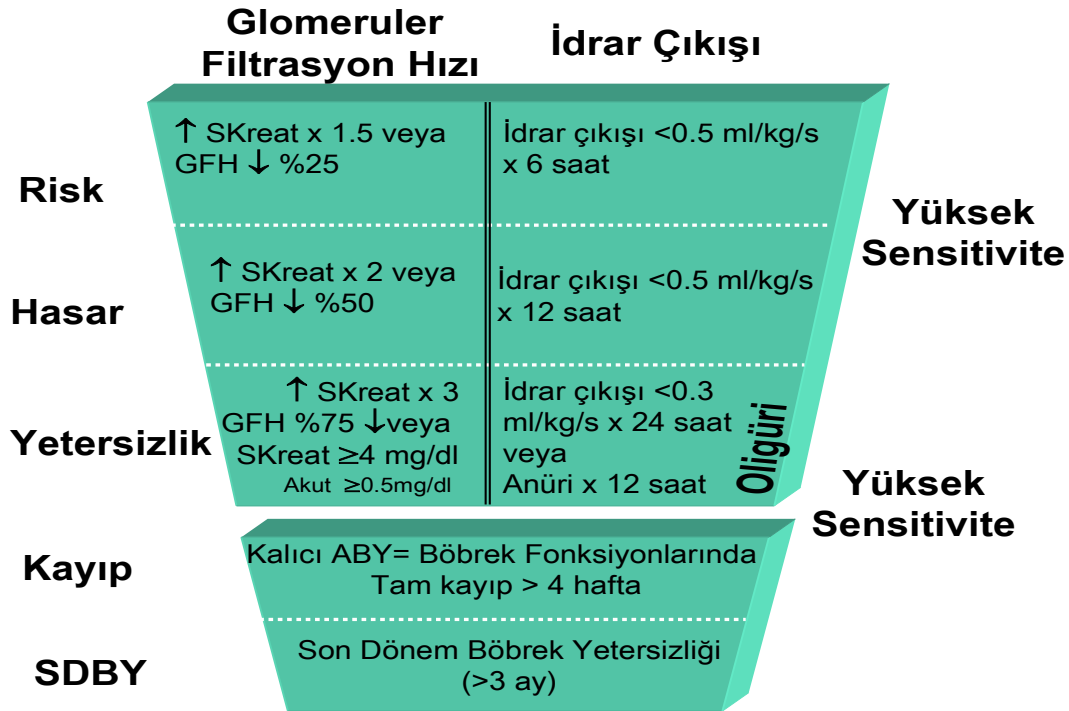
GİRİŞ

Son yıllarda yaşlı nüfus giderek artmakta ve cerrahi ve teknolojiye bağlı gelişmelere paralel olarak daha kompleks cerrahi işlemler yapılmaktadır. Artmış bu risk sonucu, renal yetmezlik gibi postoperatif morbidite riski de artmaktadır. Genellikle oluşan renal komplikasyonlar izole olmayıp diğer organ disfonksiyonlarıyla beraber olmakta ve bu hastanede ve yoğun bakımda kalış süresi ve maliyeti arttırmaktadır. Birçok hastada da geri kalan yaşamlarını diyalize bağımlı olarak sürdürmek zorunda kalmaktadır. Bu nedenle ileride oluşabilecek komplikasyonlarla mücadele etmek yerine, koruyucu hekimlik uygulamaları önem arz etmektedir (1).

Sağlıklı kişilerde böbrek kardiyak outputun yaklaşık %20'sini alır. Öte yandan renal oksijen

tüketimi total vücut oksijen tüketiminin %10'unu oluşturmaktadır. Böbrek içindeki kan dağılımı üniform olmayıp, böbreğe gelen kanın %90'ı kortekse gider. Kanın büyük miktarı kortekse gitmesine karşın, kortekste gelen kandan ekstrate edilen oksijen oranı %18 kadardır. Buna karşın, medullar bölgeye gelen kandan ekstrate edilen oksijen oranı yaklaşık %79 kadardır. Meduller oksijenizasyon, bir dizi mekanizma sayesinde sıkı bir şekilde korunur. Bu kontrol mekanizmalarındaki yetersizlik sonucu oluşan hipoksik epizotlar kolaylıkla renal hasarlanmaya yol açabilir (2).

Renal fonksiyondaki akut bozulmayı tanımlamada otuzbeşin üzerinde farklı isim kullanılmaktadır. Böbreğin birçok fizyolojik fonksiyonu olmasına karşın, renal fonksiyonlar genellikle idrar outputu ve serum kreatinin değerleriyle takip edilir.



Şekil 1: Renal yetersizliği sınıflandırmada kullanılan RIFLE kriterleri.

Tablo 1: AKIN sınıflama sistemi.

Stage	Serum kreatinin kriteri	İdrar output kriteri
1	Serum kreatinininde 0,3 mg/dl üzerinde artış ya da bazal değerlere göre %150-200 artış	<0,5 ml/kg/saat idrar çıkışı (6 saatten fazla)
2	Serum kreatinininde bazal değerlere göre %200-300 artış	<0,5 ml/kg/saat idrar çıkışı (12 saatten fazla)
3	Serum kreatinininde bazal değerlerin % 300 üzerinde artış olması ya da serum kreatinin değerinin 4,0 mg/dl üzerinde olması ya da renal replasman tedavisi gereksinimi olması	<0,3 ml/kg/saat idrar çıkışı (24 saatten fazla) ya da 12 saatten uzun süre anüri olması

2004 yılında ADQI (The Acute Dialysis Quality Initiative) grubu, akut renal yetersizliğinde standart bir klasifikasyon oluşturmak için, RIFLE kriterlerini önermişlerdir (3) (Şekil 1). RIFLE'in açılımı; R-Risk (renal disfonksiyon riski), I- İnjury (renal hasarlanma), F- Failure (renal fonksiyon yetersizliği), L-Loss (renal fonksiyon kaybı) ve E- End-stage (son dönem böbrek hastalığı)'dir. RIFLE kriterlerinde renal yetersizliğin derecesini klasifiye etmede; glomeruler filtrasyon oranı (GFR) ya da serum kreatinin (SCr) değerleri ve idrar output parametreleri kullanılmaktadır.

2007 yılında AKIN (Acute Kidney Injury Network), akut renal hasarın sınıflanmasında yeni bir sistem önermişlerdir. AKIN kriterlerine göre, RIFLE kriterleri modifiye edilerek, akut renal hasar 3 evrede tanımlanmıştır (Tablo 1) (4). Buna göre, renal fonksiyonda ani azalma (48 saat içinde), serum kreatinin değerlerinde ya 0,3 mg/dl'lik ya da bazal değerlere göre %50 üzeri bir artış ya da idrar outputunda 6 saat üzerinde 0,5 ml/kg/saatlik bir azalma olarak tanımlanır. Bu kriter yeterli sıvı resüsitasyonu yapılan klinik durumlar için kullanılmalıdır. AKIN sınıflamasında; evre 1, 2 ve 3

RIFLE kriterlerindeki risk, Injury ve failure'a karşılık gelmektedir.

RENAL FONKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN PARAMETRELER

Böbreklerin birçok fizyolojik fonksiyonları olmasına karşın ABH, SCr ve idrar output değişiklikleriyle tanımlanır. Renal fonksiyonların ani değişikliklerinde bu parametreler duyarlı değildir. Kreatinin klerensi, renal fonksiyondaki bir değişikliği en iyi belirlemesine karşın, operasyon anında kullanıma uygun değildir. GFR'deki ani düşmeye karşın kreatinin seviyelerinde izlenen değişiklikler daha yavaş (2-3 gün sonra) olmaktadır (5). Aynı zamanda SCr değerleri; yaş, vücut yapısı ve hidrasyon durumuna göre de değişmektedir (6). İdrar outputunda düşme, ABH habercisi olabileceği gibi, hipovolemiye normal bir yanıt ta olabilir. Bu nedenle spesifik bir biyomarker bulma çalışmaları halen sürmektedir. Üzerinde çalışılan markerlar; NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin), cystatin C, interleukin 18 ve KIM-1 (Kidney Injury Molecule 1)'dir (6).

Orijinal olarak nötrofillerden kaynaklanan NGAL, birçok hücre tarafından da salgınır. İdrar NGAL, distal nefronlardan sentezlenir ve salgınır (7). ABH'da NGAL seviyeleri kısa sürede (birkaç saat içerisinde) artar (6). ABH tanısında NGAL'nin kullanımı ile geniş çok merkezli çalışmalar sürmektedir.

Cystatin C, tüm çekirdekli hücrelerden salınan alkanin nonglikozilat bir protein olup, serbestçe glomerüllerden filtre ve proksimal tüplerden reabsorbe olmakta olup, renal tübüllerden sekrete olmamakta ve proksimal tübülü hücreleri tarafından parçalanmaktadır (8). Yapılan bir metaanaliz çalışmasında GFR'nin ölçümünde serum cystatin C'nin kreatininden daha hızlı sonuç verdiği ve kreatininden daha üstün olduğu vurgulanmıştır (9). GFR'deki %50 oranında azalmaya karşın kreatinin klerensini normal aralıklarda kalmaktadır. Kreatinin aksine, cystatin C'de referans aralığı; yaş, cinsiyet farklılığı ve vücut kas kitlesinden etkilenmemektedir (10). Böbrek donörlerinde nefrektomiden sonra serum cystatin C düzeylerindeki artış SCr düzeylerindeki artışlardan 1 gün daha erken izlenmektedir (11). Steroid tedavi gibi immünoşüpresan tedavilerde ve hipotiroidi durumlarında GFR'den bağımsız olarak cystatin C düzeylerinde değişiklikler izlenebilir (12,13).

IL-18, akut renal yetmezlik patagonezinde rol alan caspase-1 tarafından oluşturulan bir proinflamatuvar

sitokindir (14). Kardiyak cerrahi geçiren pediatrik hastalarda, CPB sonrası NGAL düzeylerinin 6. saatte, IL-18 düzeylerinin ise 12. saatte arttığı saptanmıştır (15). Kardiyak cerrahi sonrası ABH derecesini değerlendirmede, idrarda hem NGAL hem de IL-18 düzeyleri değerli markerlardır.

KIM-1, akut tübüler hasarlanma sonrası, dediferansiye proksimal tübülüs epitelium hücrelerinden kaynaklanan transmembranöz bir proteindir (16). Yapılan çalışmalarda, iskemik hasarlanmadan sonra, KIM-1 düzeylerinin 12 saat içinde yükseldiği saptanmıştır (17,18).

ABH İNSİDENSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Postoperatif ABH gelişim riski ve insidansını saptamak çok zordur. Nedeni, hem hastalık ile ilgili tek bir tanımlama sözkonusu değildir, hem de olay multifaktöryel nedenler sonucu oluşmaktadır. Preoperatif risk faktörleri; preoperatif SCr ya da BUN değerlerinin yüksek olması ve renal disfonksiyon hikâyesinin olması ve daha az olarak da; ileri yaş, düşük ejeksiyon fraksiyonu, mitral valf hastalığı, bakteriyel endokardit, düşük serum albümin düzeyleri, maligniteler, diyabetes mellitus, acil cerrahi girişimler ve vasküler hastalıklar sayılabilir (19-21).

Tüm cerrahi girişimler sonrası ABH gelişme insidansı yaklaşık %1 civarında olduğu bildirilmektedir (22). 2007 yılında Kheterpal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, preoperatif renal fonksiyonları normal olan nonkardiyak cerrahi geçiren 15102 olguda, ABH gelişme insidansının %0,8 olduğunu ve %0,1 olguda renal replasman tedavisi gereksinimi olduğunu bildirmişlerdir (23). Kalp cerrahisi, vasküler cerrahi ya da karaciğer transplantasyonu gibi girişimler sonrası daha yüksek insidans izlenmektedir. Bir çalışmada, kardiyopulmoner bypass uygulanan 5000 hastalık bir seride, ABH gelişme insidansının %3,4 mortalitenin ise %46,2 olduğu saptanmıştır. Bu olgularda ABH gelişiminde bağımsız risk faktörleri olarak; preoperatif kreatinin değerlerinin 1,4 mg/dl üzerinde oluşu, acil cerrahi, cerrahi reeksplorasyon, düşük ejeksiyon fraksiyonu, mitral kapak hastalığı, intraaortik balon kullanılması, cinsiyet, ileri yaş ve CPB süresinin olduğu belirlenmiştir (20). Torakoabdominal cerrahide risk daha da artmaktadır. Bir çalışmada, torakoabdominal cerrahide ABH gelişme insidansı %11,5 olarak saptanmıştır (24). Preopeartif kreatinin değerlerinin 1,5 mg/dl üzerinde ve krosklemp süresinin 100 dk'nın üzerinde olması riski artırmaktadır. Karaciğer transplantasyon

cerrahisinde ise bu oranlar %50'lere çıkmaktadır. (25) Karaciğer transplantasyon cerrahisinde ABH gelişme insidansını arttıran faktörlerin; 3,2 gr/dl'den düşük serum albümin değerleri, 6 gün üzerinde dopamin tedavisi alınmış olması, graft disfonksiyonu, cerrahi reeksplorasyon ve bakteriyel enfeksiyon geçirilmesi olduğu bildirilmiştir.

ABH ÖNLEM YÖNTEMLERİ

İntraoperatif renal hasarın önlenilmesinde büyük bir sorun, kanıta dayalı verilerin yetersizliğidir. Bu amaçla kullanılan birçok yöntem olmasına karşın, çoğu anektodal ya da deneysel çalışmalara bağlı verilere dayanmaktadır. İnsanlarda bu yöntemlerin etkinliğini saptayan, randomize çift-kör çalışma sayısı çok azdır. Bu nedenle şu anda bir ideal koruma yöntemi yoktur. Bununla birlikte, bu konuda randomize çalışma olmamasına karşın, perioperatif periyotta anestezistin temel görevi idrar çıkışını 0,5 ml/kg/saat üzerinde tutmak olmalıdır.

Renal disfonksiyon gelişimini önlemek için uygulanabilecek birçok strateji mevcuttur (26,27). Bunlar;

- 1 Yeterli oksijen sunumunu sağlamak (Yeterli kardiyak debi, yeterli oksijen taşıma kapasitesi ve uygun hemoglobin saturasyonunun sağlanması)
- 2 Renovasküler konstrüksiyonun önlenmesi (Yeterli volüm yükü sağlanması, mannitol infüzyonu, kalsiyum girişinin blokajı, angiotensin konverting enzim inhibitörleri)
- 3 Renal vazodilatasyon sağlanması (Dopaminerjik ajanlar, prostoglandinler ve ANP)
- 4 Renal tübüler akımın sürdürülmesi (Loop diüretikleri, mannitol-hücrel şişme, iskemi ve ölümü önleyerek tübüler obstrüksiyonu önler)
- 5 Oksijen gereksiniminin azaltılması (loop diüretikler, hafif hipotermi)
- 6 İskemi reperfüzyon injürisinin azaltılması

Yeterli Hidrasyonun ve Renal Perfüzyonun Sağlanması: Postoperatif ABH gelişen çoğu olguda ana neden, perioperatif renal hipoperfüzyon gelişimidir. Bunun nedeni ise, hipotansiyon, hipovolemi, azalmış kan volümü ve kardiyak disfonksiyon sonucu oluşan hemodinamik instabilitedir (28,29). Bu faktörlerden en önemlisi volüm deplezyonudur. Yeterli volüm replasmanı ile plazma volümünün idamesinin sağlanması ile renal disfonksiyon gelişimi belirgin oranda azalmaktadır (21). Bununla birlikte intraoperatif renal hasarın önlenmesinde perioperatif sıvı hidrasyonunun direkt rolüne işaret eden randomize kontrollü bir çalışma yoktur. Sıvı dengesinin sağlanmasının renal hasarı

önlediğine dair veriler, genelde radyodiagnostik nefropati çalışmaları sonuçlarına dayanmaktadır. Radyokontrast maddeler, CPB ve aortik cerrahide görülen iskemik injüriye benzer şekilde ciddi intrarenal hemodinamik bozukluklara yol açabilirler. Prekontrast hidrasyon ile renal hasar oluşum insidansı azalmaktadır.

Solomon ve arkadaşları yüksek riskli koroner anjiyografi yapılan olgularda, tek başına hidrasyonu, hidrasyon+mannitol ve hidrasyon+loop diüretikleri ile karşılaştırmışlardır (30). Anjiyografi öncesi tüm gruplarda kreatinin klerensi 60 ml/dk altında tespit edilmiştir. Preoperatif hidrasyon için %0,45 salin infüzyonu 12 saat 1 ml/kg/saat olarak uygulanmıştır. Mannitol-hidrasyon grubunda hidrasyona ilaveten 25 mg mannitol, diüretik-hidrasyon grubunda ise hidrasyona ilaveten 80 mg diüretik kullanılmıştır. Çalışma sonucunda hidrasyon grubunda %11, hidrasyon-mannitol grubunda %28 ve hidrasyon-diüretik grubunda %40 oranında renal disfonksiyon oranı saptanmıştır. Fakat bu çalışmada, denek sayısının az olması ve hastaların beraberinde ACEI ve NSAID kullanıyor olmaları, çalışmanın handikaplarını oluşturmaktadır.

Cerrahi travma, sıvının 3. boşluğa kaybına ve dolayısıyla ekstrasellüler volümde azalmaya yol açar. Kristaloit sıvılarla bu 3. bölgeye olan kayıpların karşılanması sonucu büyük sıvı yüklenmeleri kaçınılmaz olabilir. Son zamanlarda yayınlanan bir derlemede bu sıvı yüklemelerinin gereksinimden fazla olup olmadığı sorgulanmaktadır (31). Aşırı sıvı yüklenmesi yara iyileşmesinde gecikme, mekanik ventilasyon süresinde uzama gibi birtakım postoperatif komplikasyonlara yol açmaktadır (26). Pozitif sıvı dengesi ile abdominal hipertansiyon arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (32,33). İntraabdominal basınç artışının renal fonksiyonlar üzerine negatif etkisi vardır (34).

Böbrekler açısından incelendiğinde, bir taraftan yetersiz sıvı replasmanı hipovolemi riski ile karşı karşıya bırakırken, diğer taraftan aşırı sıvı yüklenmesi intraabdominal hipertansiyona yol açabilmektedir. Bu nedenle hastaya göre, uygun, fizyolojik parametreler ve uygun monitorizasyon eşliğinde sıvı replasmanı uygun görünmektedir (35). Hemodinamik optimizasyon ya da hedefe yönelik tedavide (GDT) amaç; hedeflenen kardiyak output ve oksijen sunumunu sağlamak için, perioperatif monitorizasyon yardımı ile sıvı ve inotropik ajanlarla fizyolojik hemodinamik parametrelerin sürdürülmesidir (36). Yapılan çalışmalarda GDT ile postoperatif renal disfonksiyon riskinin azaldığı gösterilmiştir (37).

Sıvı replasmanında kristaloid mi kolloid mi kullanalım? Agresif kristaloid replasmanı intraabdominal basıncı artırıp renal fonksiyonu bozabilir. Buna karşın kolloidler ile plazma daha etkin sürdürülebilir. Bununla birlikte, kolloidlerin renal koruyucu etkilerini destekleyen bir çalışma yoktur. Yapılan bir çalışmada, kardiyak cerrahi hastalarında, HES solüsyonun jelatin solüsyonlarına oranla renal fonksiyonlarda daha az değişikliğe yol açtığı bildirilmiştir (38). Bir diğer çalışmada vasküler cerrahi hastalarında, HES solüsyonlarının jelatin solüsyonlarına oranla renal koruyucu etkilerinin daha fazla olduğu vurgulanmıştır (39).

Son yıllarda yayınlanan bir Cochrane çalışmasında; travma, yanık ve cerrahi hastalarda, kolloidlerin kristaloidlere oranla mortalite oranlarını azaltmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte, kristaloidler de mükemmel resüsitasyon sıvıları değildirler. En sık kullanılan kristaloid sıvıları, %0,9 saline (NS) ve laktatlı ringer (LR) solüsyonlarıdır. NS, plazmaya göre hipertonic ve hiperkloremiktir. 30 ml/kg üzerinde kullanımları, hiperkloremik metabolik asidoz ve hiperkalemiye yol açabilir (40).

Genellikle, hemodinamik parametreler, idrar outputu ve invaziv monitorizasyon verilecek kristaloid miktarında yol gösterici olmalıdır. OAB 65-75 mmHg, idrar outputu 0,5 ml/kg/saat üzerinde, CVP 10-15 mmHg ve PAWP 10-15 mmHg olacak şekilde kristaloidler titre edilmelidir (22,41).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, CPB uygulanan kalp cerrahi olgularında, İV sodyum bikarbonat uygulamasının akut renal disfonksiyon oluşma insidansının azalttığı bildirilmiştir (42). Bu konuda daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Böbrek Hasarının Önlenmesinde Kullanılan Farmakolojik Tedaviler: ABH önlenmesinde ve/veya tedavisinde; volüm dengesinin sağlanması, renal perfüzyonun korunması ve nefrotoksinlerden kaçınılması yanı sıra, ilave farmakolojik tedavi yöntemleri üzerinde de büyük çalışmalar yapılmaktadır. Deneysel çalışmalarda ümit veren pek çok tedavi yöntemi konusunda, klinik çalışmalarda olumlu sonuç alınmamıştır. Son yıllara kadar, cerrahi sırasında uygulanan farmakolojik ajanların renal koruyucu etkilerine dair anlamlı veriler elde edilememesine karşın, son yıllarda bazı ajanların renal protektif özelliklerine dair elde edilen sonuçlar umut vericidir.

Mannitol: Mannitol osmotik bir diüretiktir. Preload ve CO'yu artırarak intravasküler volümü artırır, ANP ve intrarenal vazodilatör prostoglandinlerin salınımına yol açarak renal kan akımını artırır, idrar outputu artırarak tübüllülerde debrislerin uzaklaştırılmasını kolaylaştırır, endotelial

şişmeyi önler. Ayrıca serbest oksijen radikallerinin temizleyerek iskemi reperfüzyon injürisinden korur (43,44). 1960'lı yıllarda, vasküler ve kardiyak cerrahide renal disfonksiyonu önlemek için profilaktik mannitol kullanımı yaygın kabul görmesine karşın, şu andaki literatür verileri bunu desteklememektedir (45). Osmotik diürez ve yetersiz volüm replasmanı sonucu hipovolemi ve hipernatremi oluşabilmesi, mannitolün potansiyel negatif etkisidir. Ayrıca mannitolün yüksek plazma konsantrasyonları (1050 mg/dl üzeri), renal vazokonstriksiyona yol açarak ABH insidansını arttırabilir (46).

Dopamin: Renal disfonksiyonu önlemede ya da tedavide, düşük doz dopamin (0,5-3,0 mcg/kg/dk) kullanımı yaygın olarak kabul edilen bir klinik uygulamadır. Nedeni ise, düşük dozlarda dopaminin, renal kan akımı ve GFR'yi arttırması ve sodyum diürezine neden olmasıdır (47). Erken evrede dopaminin bu yararlı etkisini gösteren çalışmalar az sayıda denek üzerinde yapılan çalışmalardır. Daha sonra yapılan geniş serideki çalışmalarda dopaminin bu pozitif etkisi gösterilememiştir (48,49). Daha da ötesi, renal doz dopaminin aritmi insidansını arttırdığı ve renal fonksiyonlara negatif etkisi olduğu bildirilmiştir (50). Bu nedenle renal proteksiyon amacıyla düşük doz dopamin kullanımı terkedilmelidir denmektedir.

Dopeksamin: Sentetik semptomimetik bir agonisttir. Ana olarak beta-2 agonist etkilidir. Hayvanlarda, DA1 reseptörlerine agonist etki ile renal kan akımını arttırdığı, intrarenal vazodilatasyona neden olarak renal kan akımını ve GFR'yi arttırdığı gösterilmiştir. Fakat insanlardaki diürezis ve natriürezis etkileri minimaldir. Dopeksamin ayrıca barsak permeabilitesini azaltır ve bakteriyel translokasyon ve endotoksemiye neden olabilir (26,32).

Loop Diüretikleri: Furosemid bir loop diüretigi olup, henle kulpunun kalın çıkan kısmında sodyum klorid reabsorbsiyonunu bloke eder. Renal kan akımı artışı, tübüler obstrüksiyonu önleyen idrar akımının artışı ve solüt reabsorbsiyonunu azaltarak tübüler oksijen tüketimini azaltması furosemidin yaralı etkileridir. Yüksek doz furosemidin oligüri süresini ve diyaliz gereksinimini kısalttığı, fakat mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir (51). Potent diüretik kullanılan kişilerde intravasküler volüm replasmanı yeterince yapılmazsa, renal perfüzyona ve renal disfonksiyona neden olabilir. Lassnigg ve arkadaşları, elektif kardiyak cerrahi hastalarında yaptıkları prospektif, çift kör, plesabo kontrolü bir çalışmada, furosemid tedavisinin kreatinin klerensini azalttığını saptamışlardır (52). Furosemidin, oligürük renal yetmezliği nonoligürük forma dönüştürmek için

kullanılması da önerilmektedir. Fakat hastalarda diyaliz gereksinimini ve mortalite oranlarını azaltmadığı gösterilmiştir (53). Bununla birlikte, loopdiüretiklerinin pigment nefropatilerinde yararlı olduğu bildirilmektedir (54). Son yıllarda loopdiüretiklerinin ABH'da kullanımı ile ilgili yapılan bir meta analiz çalışmasında, renal replasman tedavi süresinde azalma, idrar outputunda artış izlenmesine karşın, mortalite oranlarında herhangi bir değişiklik izlenmediği bildirilmiştir (55).

Kalsiyum Kanal Blokerleri: Glomerüler arteriolar dilatasyona neden olarak renal kan akımı ve GFR'yi artırırlar (56). Renal transplantasyon yapılan olgularda kalsiyumun renal protektif etkileri gösterilmiştir (57). Kalsiyum antagonistlerinin kardiyak cerrahi olgularındaki etkileri üzerinde çelişkili bilgiler mevcuttur. Bir çalışmada nifedipinin, postoperatif GFR azalmasını önlediği, fakat diğer bir çalışmada ise diyaliz gereksiniminin arttığı bildirilmiştir (58,59). Perioperatif akut renal yetmezliği önleme ya da tedavide kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımı destekleyen herhangi bir veri yoktur.

ACE İnhibitörleri: Joob ve arkadaşları Kros klemp ile oluşan renal vasküler artışı önlenmesinde ACE inhibitörlerinin kullanımı önermektedir (60). Bunu destekleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

Atriyal Natriüretik Peptid: ANP, afferent arteriollerde vazodilatasyon ve efferent arteriollerde konstriksiyon yaparak GFR'yi artırır (61). Bunun sonucunda glomerüler filtrasyon basıncı artar. Rahman ve arkadaşları, iskemik akut renal yetmezlikli olgularda ANP infüzyonunun, diyaliz gereksinimin azalttığı fakat mortalitede değişiklik yapmadığını bildirmişlerdir (62). Rekombinant insan ANP olan anaritide ile yapılan bir çalışmada, 50 ng/kg/dk infüzyonunun, kardiyak cerrahi sonrası kalp yetmezliği gelişen ve inotrop ve vazoaaktif tedavi gereksinimi olan hastalarda, renal fonksiyonlarda düzelleme ve diyaliz gereksiniminde azalma sağladığı bildirilmiştir (63). Anaritide ile yapılan bir diğer çalışmada ise, oligürik hastalarda diyalizsiz sağkalımın arttığı buna karşın nonoligürik hastalarda azaldığı saptanmıştır (64). Bir diğer çalışmada ise, renal disfonksiyonu olan hastalarda, radyokontrast madde verilim öncesi ve sonrasında anaritidinin herhangi bir olumlu etkisinin olmadığı bildirilmiştir (65).

Son yıllarda yayınlanan bir Cochrane derlemesinde, majör cerrahlerde düşük doz ANP uygulamasının renal replasman gereksinimini belirgin oranda azalttığı bildirilmiştir (66).

Growth Faktör: Growth faktörün, deneysel çalışmalarda iskemik ya da nefrotoksik hasar sonrası

tübüler renal hücrelerin onarımında yardımcı olduğu ve antiapoptotik etki ile hasarlanmayı azalttığı bildirilmiştir (67,68). Fakat insan çalışmalarında bu etkiler gösterilememiştir (69-71).

Asetilsistein: Antioksidan olarak bilinen asetilsisteinin, kontrast nefropati oluşma insidansını azalttığı bildirilmiştir (72). Bu nedenle, daha önce renal fonksiyon bozukluğu olanlarda kontrast nefropatiyi önlemede oral asetilsistein profilaktik kullanımı önerilebilir.

Fenoldopam: Fenoldopam mesilat bir dopamin analogudur. Selektif olarak postsinaptik periferik DA-1 reseptörlerine etki eder. Fenoldopam, natriürezise neden olur ve renal kan akımı ve idrar outputunu artırır (73). Son yıllarda yapılan bir meta analiz çalışmasında, fenoldopam ile, ABH riski, renal replasman tedavi gereksinimi ve mortalitenin azaldığı bildirilmiştir (74). Yapılan çalışmalarda, anestezi indüksiyonunda sonra 0,1 mcg/kg/dk dozlarında fenoldopam tedavisine başlanması önerilmektedir (75-77). Fenoldopamın, insanlarda radyokontrast nefropati gelişimini önlediği bildirilmektedir (78,79). Fenoldopamın ayrıca, CPB ve infrarenal aortik anevrizma onarımında renoprotektif etkilerinin olduğu bildirilmiştir (77,80). Aortik cerrahide 0,1 mcg/kg/dk dozlarında kullanılmış ve postoperatif 1. günde serum kreatinin değerlerinde artma ve kros klempten 8 saat sonra kreatinin klerensinde azalma saptanmıştır.

İskemik ve Farmakolojik Preconditioning: Preconditioning (önkoşullama), kısa bir iske mi periyodundan sonra reperfüzyon oluşturularak daha sonraki iskemik hasara direnci arttırmak işlemidir. Bu amaçla birçok farmakolojik ajan kullanılmaktadır. Bunlar arasında volatil ajanlar da vardır. CPB'nin ilk 10 dakikasında sevoflurane ile önkoşullama yapılan bir çalışmada, önkoşullama değerlendirilmesinde kullanılan biyomarker (beyin natriüretik peptid, sistatin C gibi) düzeylerinde düşme saptanmıştır. Fakat mortalite ve morbidite insidanslarında değişiklik saptanmamıştır (81). Bu konuda çalışmalara gereksinim vardır.

Metabolik kontrol: 2001 yılında yayınlanan bir çalışmada, cerrahi yoğun bakım hastalarında kan glikozunun insülinle sıkı kontrol yapıldığı grupta (80-110 mg/dl) kontrol gruba (150-160 mg/dl) oranla, renal replasman tedavisi gerektiren ABH insidansında %41 oranında azalma saptanmıştır (82). Aynı şekilde kardiyak cerrahi geçiren olgularda da sıkı glisemik kontrol ile renal disfonksiyon insidansında belirgin azalma saptanmıştır (83). Bu bulgular NICE-SUGAR grubu tarafından sorgulanmıştır (84). Bu grubun çalışmasına göre, kan glikozu 180 mg/dl ve altında tutulan vakalarda, 81-108 mg/dl arasında tutulan

gruba oranla mortalite oranlarının daha düşük olduğu, fakat renal replasman gereksinimin değişmediği saptanmıştır.

SONUÇ

Akut böbrek hasarı, yüksek morbidite ve mortaliteye yol açan ciddi bir komplikasyondur. Bu nedenle koruyucu hekimlik uygulamaları önemlidir. Risk grupları ve renal hipoperfüzyona yol açacak faktörler açısından preoperatif optimizasyon sağlanmalıdır. İntraoperatif evrede evolemi ve normal renal perfüzyonun sürdürülmesi önemlidir. Mannitol, dopamin, furosemid gibi geleneksel farmakolojik uygulamaları şu andaki literatür desteklememektedir. Fenoldopam, ANP analogları gibi ajanlar ABH gelişimini önlemede umut verici görünmektedir. Yeni farmakolojik ajan ve yöntemlerin geliştirilmesi renal komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

- Kolh P. The burden of renal failure after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011; 40: 708-709.
- Heyman SN, Fuchs S, Brezis M. The role of medullary ischemia in acute renal failure. *N Horizons.* 1995; 3: 597-607.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care.* 2004; 8: 204-212.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care.* 2007; 11(11): 31.
- Moran SM, Myers BD. Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. *Kidney Int.* 1985; 27: 928-937.
- Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatric Nephrology.* 2008; 23: 215-217.
- Schmitt-Ott KM, Mori K, Li JY, et al: Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 407-413.
- Westhuyzen J, Cystatin C. A promising marker and predictor of impaired renal function. *Ann Clin Lab Sci.* 2006; 36: 387-394.
- Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40: 221-226.
- Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18: 2024-2031.
- Herget-Rosenthal S, Pietruck F, Volbracht L, et al. Serum cystatin C – a superior marker of rapidly reduced glomerular filtration after uninephrectomy in kidney donors compared to creatinine. *Clin Nephrol.* 2005; 64: 41-46.
- Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, et al. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int.* 2006; 69: 399-405.
- Manetti L, Pardini E, Genovesi M, et al. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *J Endocrinol Invest.* 2005; 28: 346-349.
- Melnikov VY, Faubel S, Siegmund B, et al. Neutrophil-independent mechanisms of caspase-1- and IL-18-mediated ischemic acute tubular necrosis in mice. *J Clin Invest.* 2002; 110: 1083-1091.
- Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2006; 70: 199-203.
- Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, Bobadilla NA, Bonventre JV. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006; 290: F517-529.
- Han WK, Bailly V, Abichandani R, et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.* 2002; 62: 237-244.
- Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, et al. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 904-912.
- Novis BK, Roizen MF, Aronson S, Thisted RA. Association of preoperative risk factors with postoperative acute renal failure. *Anesth Analg.* 1994; 78: 143-149.
- Bove T, Calabro MG, Landoni G, et al. The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004; 18: 442-445.

- 21 Brienza N, Giglio MT, Marucci M. Preventing acute kidney injury after noncardiac surgery. *Curr Opin Crit Care*. 2010; 16: 353-358.
- 22 Carmichael P, Carmichael AR. Acute renal failure in the surgical setting. *ANZ J Surg*. 2003; 73: 144-153.
- 23 Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ, et al. Predictors of postoperative acute renal failure after non cardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology*. 2007; 107: 892-902.
- 24 Kashyap VS, Cambria RP, Davison JK, L'Italien GJ. Renal failure after thoracoabdominal aortic surgery. *J Vasc Surg*. 1997; 26: 949-957.
- 25 Cabezuelo JB, Ramirez P, Rios A, et al. Risk factors of acute renal failure after liver transplantation. *Kidney Int*. 2006; 69: 1073-1080.
- 26 Sear JW. Kidney dysfunction in the postoperative period. *Br J Anaesth*. 2005; 95: 20-32.
- 27 Agarwal RC, Jain RK, Yadava A. Prevention of perioperative renal failure. *Indian J Anaesth*. 2008; 52: 38-43.
- 28 Tang I, Murray PT. Prevention of perioperative acute renal failure: what works? *Best Prac Res Clin Anaesth*. 2004; 18: 91-111.
- 29 Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, et al. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 128: 194-203.
- 30 Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med*. 1994; 331: 1416-1420.
- 31 Brandstrup B, Svendsen C, Engquist A. Hemorrhage and operation cause a contraction of the extracellular space needing replacement: evidence and implications? A systematic review. *Surgery*. 2006; 139: 419-432.
- 32 Foulds RA. Clinical development of dopexamine hydrochloride (Dopacard) and an overview of its hemodynamic effects. *Am J Cardiol*. 1988; 62: 41c-45c.
- 33 Gamulin Z, Forster A, Morel D, et al. Effects of infra-renal aortic cross-clamping on renal hemodynamics in humans. *Anesthesiology*. 1984; 61: 394-399.
- 34 Garwood S, Swamidoss CP, Davis EA, Samson L, Hines RL. A case series of low-dose fenoldopam in seventy cardiac surgical patients at increased risk of renal dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2003; 17: 17-21.
- 35 Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, et al. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology*. 2008; 109: 723-740.
- 36 Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Haemodynamic and oxygen transport responses in survivors and nonsurvivors of high-risk surgery. *Crit Care Med*. 1993; 21: 977-990.
- 37 Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore T. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med*. 2009; 37: 2079-2090.
- 38 Boldt J, Brosch C, Rohm K, et al. Comparison of the effects of gelatin and a modern hydroxyethyl starch solution on renal function and inflammatory response in elderly cardiac surgery patients. *Br J Anaesth*. 2008; 100: 457-464.
- 39 Mahmood A, Gosling P, Vohra RK. Randomized clinical trial comparing the effects on renal function of hydroxyethyl starch or gelatine during aortic aneurysm surgery. *Br J Surg*. 2007; 94: 427-433.
- 40 O'Malley CM, Frumento RJ, Hardy MA, et al. A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. *Anesth Analg*. 2005; 100: 1518-1524.
- 41 Vincent JL, Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*. 2004; 32(11): S451-454.
- 42 Haase M, Haase-Fielitz A, Bellomo R, et al. Sodium bicarbonate to prevent increases in serum creatinine after cardiac surgery: a pilot double-blind, randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2009; 37: 39-47.
- 43 Better OS, Rubinstein I, Winaver JM, Knochel JP. Mannitol therapy revisited (1940-1997). *Kidney Int*. 1997; 52: 886-894.
- 44 Luke RG, Briggs JD, Allison ME, Kennedy AC. Factors determining response to mannitol in acute renal failure. *Am J Med Sci*. 1970; 259: 168-174.
- 45 Poullis M. Mannitol and cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1999; 47: 58-62.

- 46 Dorman HR, Sondheimer JH, Cadnapaphornchai P. Mannitol-induced acute renal failure. *Medicine(Baltimore)*. 1990; 69:153-159.
- 47 Seri I, Kone BC, Gullans SR, et al. Locally formed dopamine inhibits Na⁺-K⁺-ATPase activity in rat renal cortical tubule cells. *Am J Physiol*. 1988; 255: F666-673.
- 48 Weldon BC, Monk TG. The patient at risk for acute renal failure. Recognition, prevention, and preoperative optimization. *Anesthesiol Clin North America*. 2000; 18: 705-717.
- 49 Kellum JA. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2001; 29: 1526-1531.
- 50 Perdue PW, Balser JR, Lipsett PA, Breslow MJ. 'Renal dose' dopamine in surgical patients: dogma or science? *Ann Surg*. 1998; 227: 470-473.
- 51 Cantarovich F, Galli C, Benedetti L. High dose frusemide in established acute renal failure. *Br Med J*. 1973; 4: 449-455.
- 52 Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, et al. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11: 97-104.
- 53 Brown CB, Ogg CS, Cameron JS. High dose frusemide in acute renal failure: a controlled trial. *Clin Nephrol*. 1981; 15: 90-96.
- 54 Homsí E, Barreiro MF, Orlando JM, et al. Prophylaxis of acute renal failure in patients with rhabdomyolysis. *Renal Fail*. 1997; 19: 283-288.
- 55 Bagshaw SM, Delaney A, Haase M, Ghali WA, Bellomo R. Loop diuretics in the management of acute renal failure: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Resusc*. 2007; 9: 60-68.
- 56 Rodicio JL, Campo C, Ruilope LM. Renal effects of calcium antagonists. *Nephrol Dial Transplant*. 1995; 10(9): 17-22.
- 57 Morales JM, Andres A, Rodriguez Paternina E, et al. Calcium antagonist therapy prevents chronic cyclosporine nephrotoxicity after renal transplantation: a prospective study. *Transplant Proc*. 1992; 24: 89-91.
- 58 Antonucci F, Calo L, Rizzolo M, et al. Nifedipine can preserve renal function in patients undergoing aortic surgery with infrarenal crossclamping. *Nephron*. 1996; 74: 668-673.
- 59 Young EW, Diab A, Kirsh MM. Intravenous diltiazem and acute renal failure after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 1998; 65: 1316-1319.
- 60 Joob AW, Harman PK, Kaiser DL, Kron IL. The effect of reninangiotensin system blockade on visceral blood flow during and after thoracic aortic cross clamping. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1986; 91: 411-418.
- 61 Vesely DL. Natriuretic peptides and acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003; 285: F167-177.
- 62 Rahman S, Kim G, Mathew A, et al. Effects of atrial natriuretic peptide in clinical acute renal failure. *Kidney Int*. 1994; 45: 1731-1738.
- 63 Sward K, Valsson F, Odencrants P, et al. Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebo-controlled trial. *Critical Care Medicine*. 2004; 32(6): 1310-1315.
- 64 Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN, et al. Anaritide in acute tubular necrosis. Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *New England Journal of Medicine*. 1997; 336: 828-834.
- 65 Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC, et al. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*. 1998; 31: 674-680.
- 66 Nigwekar SU, Navaneethan SD, Parikh CR, Hix JK. Atrial natriuretic peptide for preventing and treating acute kidney injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 48(3): 285-293
- 67 Liu Y. Hepatocyte growth factor promotes renal epithelial cell survival by dual mechanisms. *Am J Physiol*. 1999; 277: F624-633.
- 68 Megyesi J, Andrade L, Vieira Jr JM, et al. Positive effect of the induction of p21WAF1/CIP1 on the course of ischemic acute renal failure. *Kidney Int*. 2001; 60: 2164-2172.
- 69 Hirschberg R, Kopple J, Lipsett P, et al. Multicenter clinical trial of recombinant human insulin-like growth factor I in patients with acute renal failure. *Kidney Int*. 1999; 55: 2423-2432.
- 70 Liu KD. Molecular mechanisms of recovery from acute renal failure. *Crit Care Med*. 2003; 31: S572-581.
- 71 Bonventre JV. Dedifferentiation and proliferation of surviving epithelial cells in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14(1): S55-61.
- 72 Birck R, Krzossok S, Markowetz F, et al. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: metaanalysis. *Lancet*. 2003; 362: 598-603.

TAF Preventive Medicine Bulletin, 2011: 10(6)

- 73 Murphy MB, McCoy CE, Weber RR, et al. Augmentation of renal blood flow and sodium excretion in hypertensive patients during blood pressure reduction by intravenous administration of the dopamine₁ agonist fenoldopam. *Circulation*. 1987; 76: 1312-1318.
- 74 Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Tumlin JA, et al. Beneficial impact of fenoldopam in critically ill patients with or at risk for acute renal failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Kidney Dis*. 2007; 49: 56-68.
- 75 Morelli A, Ricci Z, Bellomo R, et al. Prophylactic fenoldopam for renal protection in sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Crit Care Med*. 2005; 33: 2451-2456.
- 76 Caimmi PP, Pagani L, Micalizzi E, et al. Fenoldopam for renal protection in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2003; 17: 491-494.
- 77 Halpenny M, Rushe C, Breen P, et al. The effects of fenoldopam on renal function in patients undergoing elective aortic surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2002; 19: 32-39.
- 78 Tumlin JA, Wang A, Murray P, Mathur VS. Fenoldopam mesylate blocks reductions in renal plasma flow after radiocontrast dye infusion: a pilot trial in the prevention of contrast nephropathy. *Am Heart J*. 2002; 143: 894-903.
- 79 Kini AS, Mitre CA, Kamran M, et al. Changing trends in incidence and predictors of radiographic contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention with use of fenoldopam. *Am J Cardiol*. 2002; 89: 999-1002.
- 80 Halpenny M, Lakshmi S, O'Donnell A, et al. Fenoldopam: renal and splanchnic effects in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anaesthesia*. 2001; 56: 953-960.
- 81 Julier K, da Silva R, Garcia C, et al. Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, placebocontrolled, multicenter study. *Anesthesiology*. 2003; 98: 1315-1327.
- 82 Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1359-1367.
- 83 Lecomte P, Van VB, Coddens J, et al. Tight perioperative glucose control is associated with a reduction in renal impairment and renal failure in nondiabetic cardiac surgical patients. *Crit Care*. 2008; 12: R154.
- 84 Jacob S, Nitschmann S. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1283-1297.