

T.C. Sağlık Bakanlığı
Siyami Ersek
Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği
Klinik şefi: Prof. Dr. Zuhâl Aykaç

**KORONER ARTER BAYPAS CERRAHİSİNDE
N. ASETİL SİSTEİNİN BÖBREK FONKSİYONLARININ
KORUNMASI ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Arzu ALGAN

İstanbul-2008

ÖNSÖZ

Hastane başhekimimiz Sayın Prof. Dr. İbrahim YEKELER ve şahsında diğer eski başhekimlerimize,

Anesteziyoloji ve Reanimasyon eğitimim sırasında bilgi ve birikimlerinden yararlandığım, yetişmemde emek sarf eden klinik şefim Sayın Prof. Dr. Zuhal AYKAC' a ve klinik şefi Sayın Uz. Dr. Sevim CANİK'e,

Anesteziyoloji şef yardımcımız Uz. Dr. Türkan ÇORUH'a,

Tez danışmanlarım sayın şef yardımcımız Uz. Dr.Nihan YAPICI' ya ve Uz. Dr. Asuman SÜZER'e,

Yıllardır iyi ve kötü anılarımı paylaştığım Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniğinizdeki tüm başasistan, uzman ve asistan arkadaşlara,

Laboratuar çalışmalarında desteğini esirgemeyen hastanemiz Biyokimya laboratuarından Uz. Dr. Güler Topçu ve şahsında tüm hastanemiz biyokimya laboratuvar çalışanlarına,

Hastanemiz Nefroloji uzmanı sayın Uz.Dr.Betül Ögütmen'e ,

Dört yıl süresince sevgi ve saygı çerçevesinde içinde çalıştığımız göğüs cerrahisi, kalp ve damar cerrahisi, kardioloji kliniklerimizdeki şef, şef yardımcısı, başasistan, uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalıştığımız tüm anestezi teknisyenlerine ve yardımlarını esirgemeyen tüm yoğun bakım hemşirelerine,

Her zaman sevgilerini ve desteklerini eksik etmeyen aileme,

En içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Arzu ALGAN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
Simgeler ve Kısaltmalar	iii
Tablo listesi	iv
Şekil listesi.....	v
Özet.....	vi
Giriş ve Amaç	1
Genel Bilgiler	2
Boşaltım Sistem Fizyolojisi.....	2
Kardiyopulmoner Baypasın Fizyolojik Etkileri	7
N- asetil Sistein	9
BUN, kreatinin, idrar elektrolitleri, kan elektrolitleri tanımlarına bakış	10
Gereç ve Yöntemler	13
Bulgular	17
Tartışma	39
Sonuç ve Öneriler	43
Kaynaklar (Referanslar)	44

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACT:	Aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı
ACE:	Anjiyotensin konverting enzim
ADH:	Antidiüretik hormon
BUN:	Kan üre azotu
CPAP:	Devamlı pozitif hava yolu basıncı
DM:	Diyabetes mellitüs
EF:	Ejeksiyon fraksiyonu
GFR:	Glomerülerler filtrasyon hızı
GIS:	Gastrointestinal sistem
HCO ₃ :	Bikarbonat
HT:	Hipertansiyon
IM:	İntramuskuler
IPPV:	Aralıklı positif basınçlı ventilasyon
İV:	İntravenöz
KABG:	Koroner arter baypas greft
KH:	Kalp hızı
KI:	Kalp İndeksi
KKY:	Konjestif kalp yetmezliği
KPB:	Kardiopulmoner baypas
NAC:	N-asetil sistein
NH ₃ :	Amonyak
OAB:	Ortalama arter basınç
PEEP:	Ekspiryum sonu pozitif basınç
PK:	Plazma klirensi
PS:	Basınç desteği
SIMV:	Aralıklı Eşzamanlı zorunlu ventilasyon
SVB:	Santral venöz basınç
VKİ :	Vücut kitle indeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo-1 Kan testleri.....	12
Tablo-2 Hasta gruplarının demografik verileri	17
Tablo-3 Hastaların kilo, boy ve VKİ değerleri	17
Tablo-4 Operasyon ve hastanede kalış süreleri.....	18
Tablo-5 Operasyon türü dağılımı.....	18
Tablo-6 Gruplar arasında serum BUN değerlerinin karşılaştırılması.....	19
Tablo-7 NAS grubunda serum BUN değerlerinin grup içi değerlendirilmesi.....	20
Tablo-8 Gruplar arası serum kreatinin değerlerinin karşılaştırılması.....	21
Tablo-9 NAS grubunda serum kreatinin değerlerinin grup içi değerlendirilmesi. ..	21
Tablo-10 Gruplar arasında serum sodyum değerleri.....	23
Tablo-11 Gruplar arasında serum potasyum değerleri.....	24
Tablo-12 Gruplar arasında serum klor değerleri	25
Tablo-13 NAS ve kontrol gruplarında grup içi klor değerlendirilmesi.....	26
Tablo-14 Gruplar arasındaki serum kalsiyum değerlerinin karşılaştırılması	27
Tablo-15 NAS ve kontrol gruplarında serum kalsiyum grup içi değerlendirilmesi .	28
Tablo-16 Gruplar arasında idrarda sodyum değerlerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo-17 NAS ve kontrol grup içi idrar sodyum değerlendirilmesi.....	30
Tablo-18 Gruplar arasında idrarda potasyum değerlerinin karşılaştırılması.....	31
Tablo-19 NAS ve kontrol grup içi idrar potasyum değerlendirilmesi	32
Tablo-20 Gruplar arasında idrarda klor değerlerinin karşılaştırılması	33
Tablo-21 NAS ve kontrol grup içi idrar klor değerlendirilmesi	34
Tablo-22 Gruplar arası idrarda kalsiyum değerlerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo-23 NAS grubu grup içi idrar kalsiyum değerlendirilmesi	36
Tablo-24 Gruplar arasında laktat değerlerinin karşılaştırılması	37
Tablo-25 NAS ve kontrol grup içi kan laktat değerlendirilmesi.....	37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1 Boşaltım sistemi yapısı	2
Şekil-2 Nefron yapısı	3
Şekil-3 Renin-Angiyotensin sistemi	6
Şekil-4 Aldosteron ve renin sistemi	7
Şekil-5 Serum kreatinin- GFR ilişkisi.....	11
Şekil-6 NAS ve kontrol gruplarında serum BUN değerlerinin seyri.....	20
Şekil-7 NAS ve kontrol gruplarında serum kreatinin değerlerinin seyri	22
Şekil-8 NAS ve kontrol gruplarında serum sodyum değerlerinin seyri	23
Şekil-9 NAS ve kontrol gruplarında serum potasyum değerlerinin seyri	24
Şekil-10 NAS ve kontrol gruplarında serum klor değerlerinin seyri.....	26
Şekil-11 NAS ve kontrol gruplarında serum kalsiyum değerlerinin seyri	28
Şekil-12 NAS ve kontrol gruplarında idrar sodyum değerlerinin seyri.....	30
Şekil-13 NAS ve kontrol gruplarında idrar potasyum değerlerinin seyri	32
Şekil-14 NAS ve kontrol gruplarında idrar klor değerlerinin seyri	34
Şekil-15 NAS ve kontrol gruplarında idrar kalsiyum değerlerinin seyri	36
Şekil-16 NAS ve kontrol gruplarında kan laktat değerlerinin seyri	38

ÖZET

Kalp cerrahisi sonrası böbrek hasarı ve takiben akut böbrek yetmezliği gelişmesi; mortalite ve morbidite de artışa, hastanede yatış süresinin uzamasına neden olmaktadır. “Koroner Arter Baypas Cerrahisinde N-asetil sisteinin Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkileri” adlı araştırmamızda kardiyak cerrahi sonrası sık görülen komplikasyonlardan biri olan böbrek hasarının N-asetil sistein verilerek korunup korunamayacağını belirlemeye çalıştık. N-asetil sisteinin antioksidan, vazodilatör ve iskemik reperfüzyon hasarını önlemedeki etkilerinin vücut dışı dolaşım sonrası böbrek fonksiyonlarını ne ölçüde koruyabildiğini ve yeterli koruyucu rolü olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Hastane bilimsel komite onayı alındıktan sonra; açık kalp cerrahisi uygulanacak, operasyon öncesi böbrek fonksiyonları normal olarak değerlendirilen yetmiş yaş altı, diyabeti olmayan, ejeksiyon fraksiyonu % 40’ ın üzerinde ardışık, 50 hasta çalışmaya kabul edildi. Hastalar NAS (N-asetil sistein) ve kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı. Bu hastaların operasyon öncesi, operasyon esnası ve operasyon sonrası laboratuvar ve klinik verileri kaydedildi. Operasyon sonrası, postop 24. ve 72. saatlerde serum kreatinin değerlerinde % 25 ve daha fazla olan artışlar böbrek hasarı olarak kabul edildi ve kaydettiğimiz veriler arasındaki ilişki araştırıldı.

Araştırma sonucu elde ettiğimiz bulgulara göre; kontrol grubu verilerinde operasyon öncesi ve sonrasında anlamlı bir farklılık görülmediği halde NAS grubunda kreatinin değerlerinde KPB çıkışında düşme, ardından postoperatif 24. ve 72.saatlerde başlangıç değerlerine kadar yükselme gözlemlendi. N-asetil sistein baypasa girene kadar infüze edildi, infüzyon süresi uzun olmadığı ve yarı ömrü kısa olması nedeniyle etkisinin kısa sürmesine bağlı olarak tekrar kreatinin değerinin yükseldiğini düşünüyoruz. Her iki grupta da kreatinin değerleri normal sınırlar arasında seyretti, operasyon süresince toplam idrar miktarları benzerdi. Serum sodyum ve potasyum değerlerinde her iki grupta da anlamlı bir değişim ve farklılık gözlenmedi. NAS grubunda serum Ca düzeylerinde kontrol grubundaki gibi düşme olmaması olası iskemik bölgelerdeki kalsiyum çökmesinin olmadığı şeklinde yorumlandı. Serum klor değerlerindeki değişiklikler ameliyat esnasında verilen sıvı tedavisine ve öncesinde hastaların dehidrate kalmış olabileceklerine bağlanıp sonuçlar anlamsız olarak değerlendirilmiştir. İdrarda elektrolitler değerlendirildiğinde her iki hasta grubunda NAS’ın bu değerler üzerine etkisi olmadığı, oluşan değişikliklerin yani düşüşlerin özellikle baypas esnasında kontrol dışı diüretik kullanımına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Kan gazı laktat değerleri ise NAS’dan bağımsız olarak her iki grup arasında fark yoktu ve baypas çıkışında belirgin artış gösterdi.

Hastaların intraoperatif verilerine bakılarak, baypas süresi, kros klemp süresi, operasyon süresi uzun olan ve operasyon esnasında idrar çıkışı az olan hastalarda böbrek hasarı gelişim riskinin daha yüksek olacağı düşünüldü. Ancak her iki grupta da operasyon süreleri benzerdi ve baypas süresi 120 dakikanın altındaydı. Bu hastalarda iki örnek dışında (nörolojik sorun ve kanama revizyonu) entübasyon süresi, yoğun bakım kalış ve hastanede yatış sürelerinde bir farklılık gözlenmedi.

Sonuç olarak; perioperatif böbrek hastalığı gelişimi açısından riskli hastanın önceden belirlenmesi gereklidir. Çünkü kalp cerrahisi sonrası böbrek hastalığı veya böbrek hasarı olması morbidite ve mortalite riskini artırır. Yüksek riskli hastanın tespit ettikten sonra risklerinin azaltılmaya çalışılması, böbrek dolaşımının iyileştirilmesi ve NAS gibi antioksidan ve mikrodolaşımı düzenleyici, organ perfüzyonunu iyileştirici ajanların kullanımının morbidite ve mortaliteyi azaltacağını düşünüyoruz.

GİRİŞ VE AMAÇ

Vücut dışı dolaşım kullanılarak uygulanan koroner arter baypas cerrahisi hastalarında diğer organ sistemleri ile birlikte böbrek fonksiyonları da yaklaşık % 30-40 oranında etkilenmektedir.

Peroperatif böbrek fonksiyonlarının korunması için gerektiğinde diüretik (furosemid, mannitol) kullanılmaktadır.

N-asetil sistein`; antioksidan, mukolitik, vazodilatör etkileri olan glutatyon sentezinin öncül maddesidir.

Günümüzde N-asetil sistein böbrek üzerine antioksidan etkisi nedeniyle kullanılmaktadır, fakat bu konudaki çalışmalar henüz yetersizdir.

Çalışmamızda koroner arter baypas greft operasyonu uygulanan hastalarda N-asetil sisteinin profilaktik olarak kullanımının vücut dışı dolaşımın böbrek fonksiyonları üzerine etkilerini biyokimyasal parametreler kullanarak araştırmayı planladık.

GENEL BİLGİLER

Boşaltım Sistemi Fizyolojisi

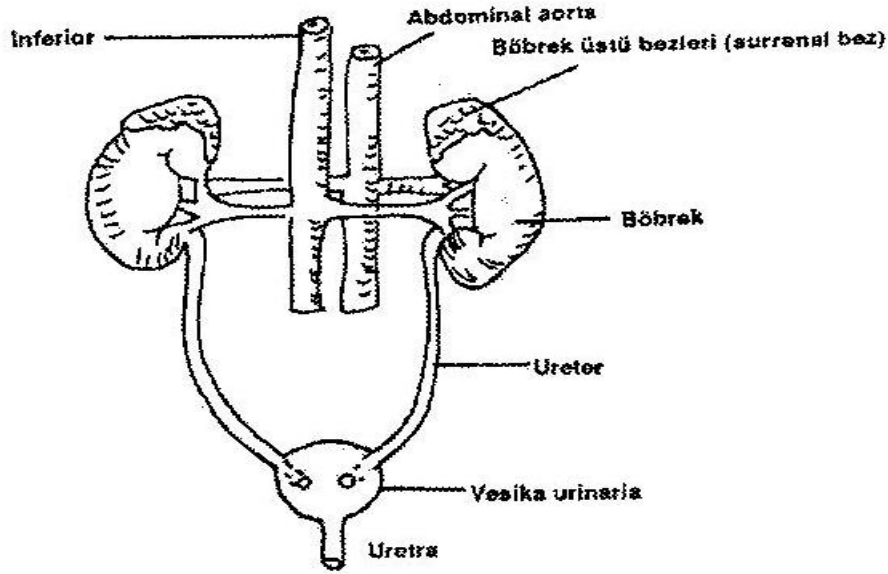
1-Giriş

Boşaltım sistemi veya üriner sistem homeostasise katılan en önemli organ sistemlerinden biridir.

Vücut sıvılarının hacim ve içeriğinin, kan basıncının, pH'nın, su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi, hücrelerde metabolizma sonucu oluşan ve kana verilen artık ürünlerden kanın arındırılması şeklindeki olaylar üriner sistem fonksiyonlarıdır.

Üriner sistemi iki böbrek, iki üreter, idrar kesesi ve üretradan oluşmaktadır.

Böbrekler kanın süzme işini yaparak idrarı yaparlar. Oluşan idrar; üreterler aracılığı ile idrar kesesinde toplanır ve üretra ile dışarı atılır.



Şekil 1. Boşaltım sistemi yapısı

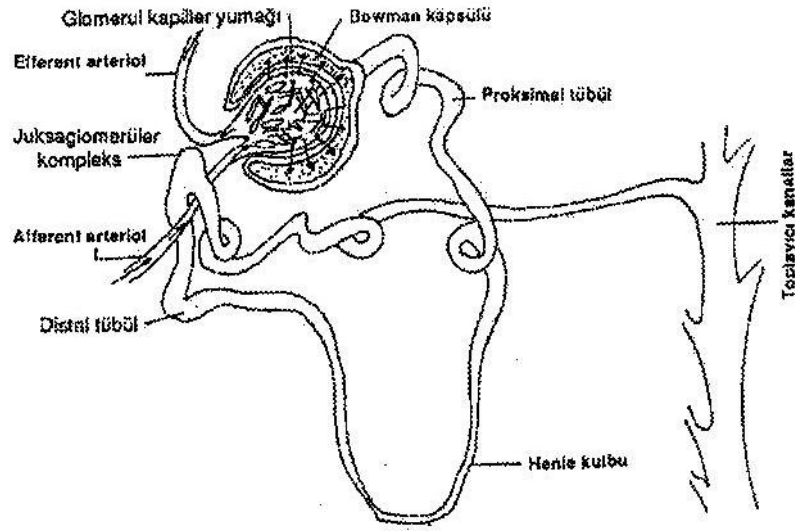
İdrar ile atılan en önemli metabolizma artıkları üre ve ürik asit gibi nitrojen içeren artıklardır. Böbreklerin sürekli çalışmasıyla nitrojen artıkları, plazmadan, toksik düzeylere erişmeden atılmaktadır. Proteinlerin yıkımı ile oluşan ürün amonyaktır (NH_3). Amonyak, hücreler için çok toksik bir maddedir, bu nedenle karaciğerde üre haline dönüştürülür ve böbrek tarafından atılır.

Boşaltım sisteminin başlıca fonksiyonları nelerdir?

2-Nefron Yapısı ve Fonksiyonları

Nefron; böbrekte idrarı oluşturan en küçük ünedir. Her böbrekte yaklaşık bir milyon üzerinde bulunur.

Nefron; çift yapraklı bowman kapsülü içine yerleşmiş glomerül yumağı ve tübülüslerden oluşur. Glomerül yumağı: kan filtre edilir. Tübüller; idrar oluşan bölümdür.



Şekil 2. Nefronun yapısı

Kan glomerulusların kapiller bölgesine aferent arteriyol ile getirilir; gelen kan, burada süzıldıktan sonra, eferent arteriyol ile götürülür.

3- İdrar, nefronda üç aşamada oluşur.

- Filtrasyon
- Geri emilme (reabsorbsiyon)
- Salgılama (ekskresyon)

3.1. Filtrasyon:

İdrar oluşumunun ilk basamağıdır. Aferent arteriyol ile glomerüle ulaşan kan proteinleri ve diğerleri bowman kapsülü içine süzülür, ve içerik plazmanın yapısına eş değerdir.

Glomerül filtrasyon hızı, birim zamanda süzülen plazma miktarı olarak tanımlanır. Birimi ml/dk dır ve GFR olarak gösterilir. Normal değeri 125 ml/dk dır. Burada anlaşılan böbreklerin 1 dakikada 125 ml plazmayı filtre etmesidir.

Dakikada 125 ml olan filtrasyon miktarı günde 180 litre'ye eştir. Kan plazma hacminin 3 litre olduğu düşünülecek olursa kan plazması günde tam 60 kez filtre edilmektedir.

Buna rağmen çıkarılan idrar miktarı ortalama 1-1,5 litre kadardır. Buradan süzülen miktarın % 99 kadarının tübülüslerden geri emilerek tekrar kana verildiği görülmektedir.

GFR çeşitli faktörlere bağlı olarak değişebilir. Bunlar;

- Glomerül içindeki kanın hidrostatik basıncının azalması filtrasyonu azaltır, yükselmesi artırır.
- Aferent arteriyol daralmasında böbreğe gelen kan miktarı azalır. Eferent arteriyel daralması, basıncı yükseltir.
- Glomerül kapillerindeki geçirgenlik artışları GFR' yi artırır.
- Bowman kapsülü içindeki sıvının basıncının artması filtrasyonu azaltır. örnek: böbrek taşları basıncı artırarak filtrasyon hızını azaltır.

3. 2. Geri Emilim (Reabsorbsiyon)

Filtrat içindeki su ve suda erimiş maddeler basit difüzyon ve aktif taşınma gibi bilinen taşınma yöntemleri ile önce tübülüs hücrelerine sonra da kana geri emilirler.

Geri emilim % 90 proksimal tübülüs bölgesinde yapılmaktadır. Bu bölgede geri emilen maddeler de yarattıkları ozmotik güç ile bir miktar suyun geri emilimini sağlarlar.

Tübülüslerde geri emilemeyen madde miktarının artması suyun geri emilimini azaltarak diürece neden olur. Diüretik ilaçlar, bazı maddelerin geri emilimini engelleyerek, mannitol ise tübülüslerden reabsorbe olamadığı için diürece neden olmaktadır. Bazı hormonlar geri emilim üzerine etki gösterirler.

Aldosteron, distal tübülüs bölgesine etki ederek Na iyonunun geri emilimini artırırken, K iyonununda idrar ile atılmasını hızlandırır.

ADH; toplayıcı kanallardan suyun geri emilimi artırır ve konsantre idrar çıkarılmasını sağlar, temelde toplayıcı kanalların suya olan geçirgenliğini kontrol eder. ADH yokluğunda ise atılan su miktarı artar ve idrar dilue olur.

Tübülüslerden aktif taşıma ile geri emilen maddeler için bir eşik değer söz konusudur. Bu duruma en iyi örnek glukoz taşımasıdır. Kan glukoz düzeyi normal olduğu zaman glomerülde filtre edilen glukozun tümü proksimal tübüllerden aktif taşıma ile geri emilir ve idrara çıkmaz. Yüksek olduğunda ise glukozun fazlasının doyumluğa ulaşması nedeniyle emilemez ve idrara çıkar. Tübülüs içindeki fazla glukoz ozmotik güç yaratarak beraberinde suyu sürükler. Diyabetli hastalarda poliüri görülmesi bu nedenledir.

3.3.Salgılama (Ekskresyon)

İdrar oluşması sırasında bazı maddeler doğrudan tübülüs epitelyum hücreleri tarafından tübülüs içine salgılanmaktadır. Penisilin bu tip maddelere iyi bir örnektir. Bazı maddeler ise hem glomerül filtrasyonu yolu ile hem de sekresyon ile idrara çıkmaktadır. Bu tip bir maddeye en iyi örnekse kreatinindir.

4-Klirens Kavramı

Böbreklerde idrar oluşturulması sırasında, kan plazması belli maddelerden arındırılmaktadır.

Böbreklerin 1 dakika içerisinde herhangi bir maddeyi kaç ml plazmadan arındırdığını belirlemek için klirens değeri kullanılır, aşağıdaki formüle göre hesap edilebilmektedir:

$$\text{Plazma Klirensi(pk)} = \frac{\text{Maddenin idrardaki konsantrasyonu (mg/ml) x idrar hacmi (ml/dk)}}{\text{Maddenin plazma konsantrasyonu (mg/ml)}}$$

5-Böbreklerin Asit- Baz Dengesindeki Rolü

Böbrekler organizmanın asit baz dengesinin düzenlenmesinde önemli paya sahip organlardır. Vücut sıvılarında H⁺ konsantrasyonu arttığında, diğer deyişle pH azaldığı zaman (asidoz) böbrekler idrar ile H⁺ iyonu atılımını artırır ve aynı zamanda bikarbonat (HCO₃) Emilimini artırır.

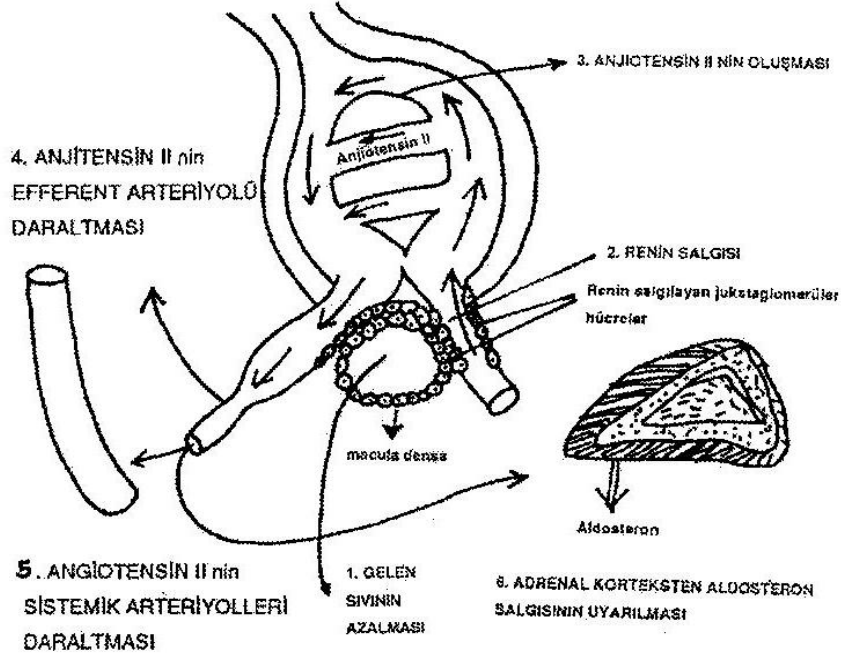
pH yükselmelerinde ise (alkaloz) idrar ile bikarbonat atılımını hızlandırır. Vücut sıvılarının pH'ı çok dar sınırlar içinde değişmez tutulmaya çalışılırken idrarın pH'ı 4.5-8.0 arasında değişim göstermektedir.

6-Renin-Angiotensin Sistemi

Böbreklerde bulunan bu sistem, kan hacmini, kan basıncının ve glomerül kapillerlerdeki basıncın dolayısıyla glomerül filtrasyon hızının düzenlenmesi yönünde çalışan bir sistemdir.

Jukstaglomerul apparatus her nefronun glomerül yumağına yakın bir bölümüne yerleşmiştir. Jukstaglomerul hücreleri “renin” adı verilen proteolitik bir enzim salgılar.

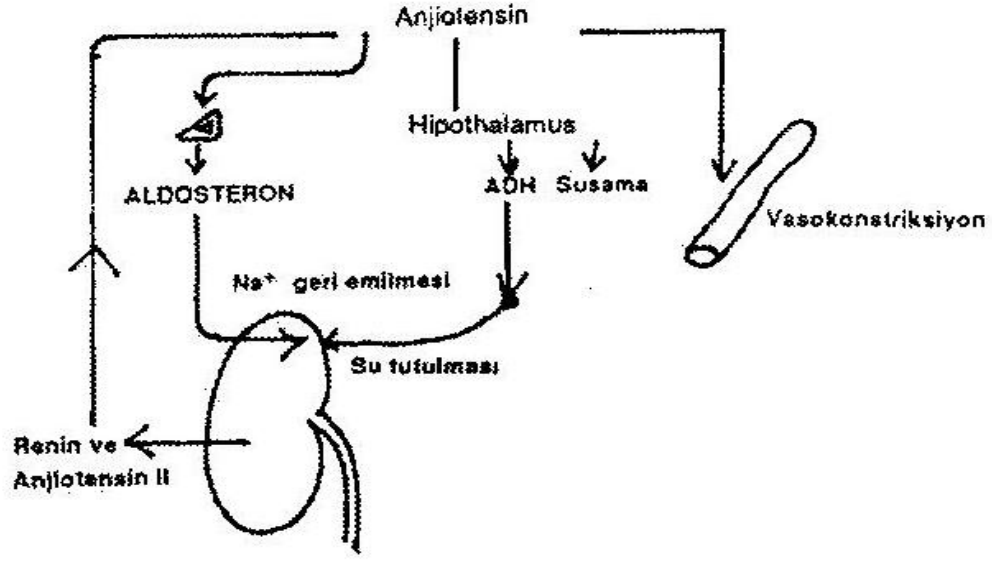
Bölgedeki tübülüs hücrelerine macula densa denmekte olup, distal tübülüs içinden geçen sıvının Na ve Cl iyon konsantrasyonlarına duyarlıdır.



Şekil 3. Renin-Anjiotensin sistemi ve etkileri

Arteriyel kan basıncının düşmesi veya böbrek arterinin daralması sonucu Glomerul filtrasyon hızının azalması distal tübülüse geçen sıvıda Na ve Cl azalmasına neden olur.

Bu durum macula densa hücrelerini uyarır. Renin salgılamasını başlatır. Renin hücresinde bulunan ve polipeptid olan angiotensinojene etki ederek angiotensin I oluşur, bu da böbrek ve akciğerde bulunan anjiyotensin konverting enzim (ACE) ile angotensin II'ye çevrilir. angiotensin II kuvvetli bir damar daraltıcıdır. Eferent arteriyolü kasarak glomerül basıncını artırır. Angiotensin II kan basıncını yükseltir. Beraberinde adrenal korteksten aldosteron salgısını uyararak tuz ve su tutulumunu artırır. Hipotalamusa etki ederek Antidiyüretik hormon salgısını ve susama hissini uyarır. Bütün bunların sonucunda kan basıncı yükseltilip hücre dışı sıvı hacmi artırılmış olur (1,2) .



Şekil 4. Aldosteron ve renin sistemi

Kardiyopulmoner Baypasın Fizyolojik Etkileri

Kardiyopulmoner baypasın böbrek fonksiyonlarına etkisi:

Vücut dışı dolaşım böbrek fizyolojisi ve fonksiyonlarını ciddi bir şekilde etkilemektedir. Kardiyopulmoner baypas sırasında böbrek kan akımı ve glomerül filtrasyon hızında % 25-75'e varan ciddi bir düşme ve böbrek damar direncinde artma meydana gelir.

Bu etkileşim aşağıdaki nedenlere bağlanabilir:

1. Pulsatil olmayan kan akımı,
2. Dolaşımdaki katekolamin seviyesindeki ve inflamatuvar mediyatörlerdeki artış,
3. Makro ve mikroemboliler,
4. Travmatik eritrositlerden ortaya çıkan serbest hemoglobinler.

Kardiyak cerrahi ve kardiyopulmoner baypas sonrası diyalize ihtiyaç gösteren oligürik böbrek yetmezliği oranı %1-5 arası bunlardaki mortalite oranı % 27-89 olarak bildirilmiştir. Çok merkezli ve 2222 hastayı içeren bir çalışmada postoperatif böbrek hastalığı gelişebilecek hastaların çoğunun (% 90) ameliyat öncesi belirleneceği gösterilmiştir (30) . Bu çalışmada 10 yaş üzerinde böbrek fonksiyon bozukluğu riski iki kat fazla, 80 yaş üzerinde ise 4 kat fazla bulunmuştur (30) . Yaşlı hastalarda böbrek otheregülasyon mekanizması ve böbrek kanlanmasının azalmasına karşılık koruyucu mekanizmalar bozulmaktadır.

- Kardiyopulmoner baypas öncesi orta ve ileri kalp yetmezliği olması
- İnsüline bağımlı diyabet ve ameliyat öncesi hipoglisemi
- Varolan böbrek fonksiyon bozukluğu (yüksek BUN, kreatinin değerleri) bulunması böbrek hastalığı için risk faktörleridir.

Normal serum kreatinini 1-1.5 mg/100 ml'dir. Yüksek değerler böbrek yetmezliğini gösterir, operasyon sonrası yetmezlik ihtimaline işaret eder.

Hiperglisemi anormal diürece ve volüm azalmasına neden olur. Böylece baypasın iskemik sonuçlarını böbreklerin tolere etmesine yardımcı olur. Hiperglisemik hastaların operasyon öncesi agresif kan şekereğine yönelik tedavisi (insülin ve oral antidiyabetikler) operasyon sonrası böbrek yetmezliğini arttırabilir.

Pompa başlangıç solüsyonuna fazla miktarda albümin eklenmesi böbrek fonksiyonlarını kötüleştirici yönde etki eder. Büyük moleküllü olan bu protein fazla miktarda olduğunda serbest su miktarını azaltacağından zararlı olabilir.

Genel olarak, 0.5-2 ml/kg/saat'lik idrar çıkışı normal sınırlardadır, ancak kardiyopulmoner baypasdaki idrar çıkışı her zaman baypas sonrası böbrek fonksiyonları ile ilişkili olmamakla beraber, oligüri (0,5 ml /kg / saat'in altında idrar çıkışı) böbrek hipoperfüzyonu ya da iskemisinin habercisi olmalıdır (3).

Kalp cerrahisi mortalitesi düşük ama postoperatif morbiditidesi yüksek olan bir cerrahi teknik olup; atriyal fibrilasyon, inotropik destek gerektiren ventrikül fonksiyon bozukluğu, infeksiyon, gastrointestinal sistem hastalığı, akut akciğer hasarı, böbrek fonksiyon bozukluğu gibi kalp dışı etyolojiye dayanan komplikasyonlar sıklıkla gelişebilir (4).

Kardiyopulmoner baypas (KPB) süresince böbrek kan akımında ve glomerüler filtrasyonda % 25 – 75 düşme ile birlikte böbrek damar direncinde artış olur. Bu durum, artış gösteren inflamatuvar mediatörlere bağlı olabilir (4).

PREOPERATİF RİSKLER (5).

- Orta derecede KKY (Konjestif kalp yetmezliği)
- Daha önce koroner arter baypas greft operasyonu geçirmiş olmak
- İnsüline bağımlı diyabetes mellitus
- Preoperatif hiperglisemi
- Daha önceden varolan böbrek hastalığı,

Ameliyat sırasında ve sonrasında böbrek fonksiyon bozukluğu gelişimi açısından riskli gruptur.

PEROPERATİF RİSKLER (5).

- Kardiyopulmoner baypas süresinin üç saatin üzerinde olması
- Düşük debi oluşumu
- Kalp debisinin pompa süresince (KI) < 1.5 litre /dakika /m²
- Konjestif kalp yetmezliği
- Inotropik ajan kullanımı

Bütün bunların yanısıra düşük akım, hipotermi, hemodilüsyonla birlikte pulsatil olmayan perfüzyon böbrek kan akımını ve beraberinde glomerül filtrasyon hızını azaltır. Kardiyopulmoner baypas'ın böbrek fonksiyonlarına olan kompleks etkisine rağmen, daha önceden mevcut böbrek yetmezliği yoksa böbrek hasar gelişimi nadirdir (4-5).

N-Asetil Sistein

N-asetil sistein doğal bir aminoasit olan L- Sisteinin N-asetillenmiş türüdür. Asetil sistein mukolitik bir ajan ve sistein proglutatyen yapısında olan serbest radikal tutucu endojen bir antioksidandır (6).

Oksidatif streste glutatyon havuzunu bir glutatyan prekürsörü olarak besler, glutatyon redoks siklusu, endoteli korumada iyi bir defans sistemi sağlar (7).

N-asetil sistein glutatyon içeren bir asetilenmiş sülfidril grubudur.

C₅ H₉ NO₃ –s formülünde 163,2 molekül ağırlığında beyaz kristal toz halinde bulunan bir maddedir ve fizyolojik pH'da stabildir (8).

Antioksidan ısı koruyucu ve mikrodolaşımı iyileştirici etkileri çalışmalarda gözlenmiştir (8).

Asetil sistein, akciğer ve karaciğerde glutatyon sentezine sistein verici olarak katılır ve glutatyon sentezini artırır, bununla beraber serbest oksijen radikallerini bağlar muhtemel hücre hasarını önleyerek, koruyucu görev yapar (9). Parasetamol (Asetaminofen) zehirlenmelerinde karaciğer harabiyetini azaltıcı etkisi vardır. Parasetamol karaciğerde metabolize edilirken az bir bölümü sitokrom P450 enzim sistemi ile reaktif ara metabolite dönüşür. Ara metabolit glutatyanla bağlanarak idrarla atılır. %50 oranında plazma proteinlerine bağlanır, akciğer dokusuna iyi penetre olur, eliminasyon yarı ömrü 6,25 saattir (9).

Solunum yoluna ait enfeksiyon hastalıklarında koyu kıvamlı mukusun atılması azaltılması ve öksürüğü kolaylaştırması akciğerde oksidatif hasarın önlenmesi amacıyla kullanılmaktadır (9).Son yıllarda N-asetil sisteinin radyopak madde kullanılan girişimsel işlemlerden önce verilerek böbrek

fonsiyonlarının korunması (kontrast nefropatisi) üzerine çok sayıda çalışmada verilmiş şekli (oral,damar içi),veriliş zamanı (girişim öncesi,sırası ve sonrası),dozu (düşük doz;yüksek doz) araştırılmıştır (26,27). Kardiyopulmoner baypasa giren hastalarda akciğer fonksiyonlarına böbrek fonksiyonlarına etkilerini inceleyen çok sayıda çalışma son 10 yılda yer almaktadır (31).

Böbrek Fonksiyon Testleri

Çağımızda yaşanan hızlı teknolojik gelişme ve yenilenmeler tıp alanında bir çok test ve tanı aracının geliştirilmesini sağlamıştır (10,11).

Günümüzde ilgi alanı ne olursa olsun hekim böbrek ile ilgili sorunlarla karşılaşmaktadır. Bu nedenle herhangi bir hastalığı olan erişkin hastanın basit böbrek fonksiyonları mutlaka değerlendirilmelidir (12, 15).

Rastgele yapılmış idrar tetkikinde saptanan bir sorundan, ilerlemiş böbrek yetmezliğine kadar olan tablolarda hastanın öyküsü ve fizik incelemesinden elde edilen veriler hastalığın tanısında birincil önem taşır.

Bu verilerin elde edilmesinden sonra basitten başlayarak laboratuvar testleri yapılmaktadır. Böbrek hastalıklarını değerlendirmek amacıyla yapılan tanısal girişimler;

Kan testleri 2) idrar testleri 3) radyolojik yöntemler, 4) histopatolojik inceleme başlıkları altında incelenebilir (16,17).

BUN (Üre)

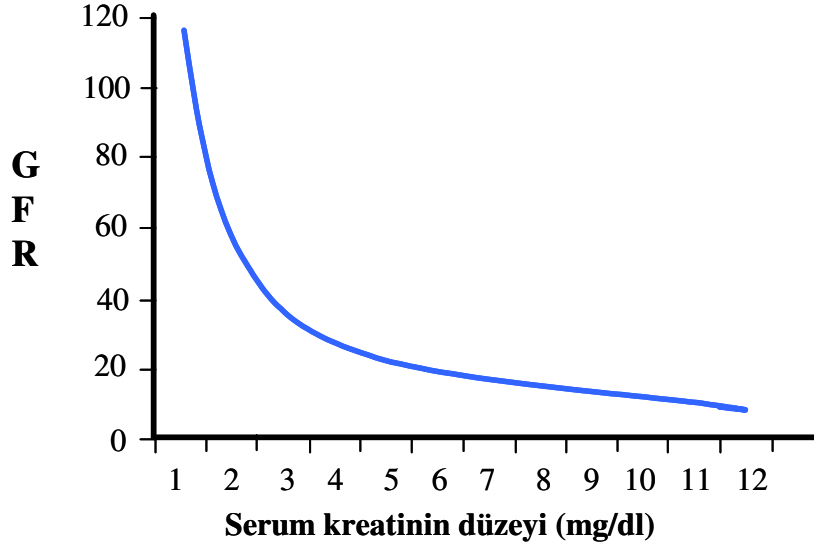
Bir çok laboratuvar üre içindeki nitrojeni ölçerek BUN sonucu vermektedir. Bu nedenle üre ve BUN arasındaki ilişkinin bilinmesi önemlidir (13,14).

Üre = BUN x 2.14 olarak belirtilebilir.

Üre moleküler ağırlığı 60 olan ve karaciğer tarafından protein metabolizması sonucunda ortaya çıkan amonyaktan sentezlenen bir maddedir. Kan BUN düzeyleri laboratuvarlar arasındaki farklılıklarla birlikte 10-21 mg/dl'dir. KC'de sentezlendiği ve tübüler reabsorpsiyonu da olduğu için böbrek hastalığı olmadan da kan BUN düzeylerinde değişimler olabilmektedir (13,14).

Artmış protein alımı, aminoasit verilmesi, gastrointestinal sistem kanaması, her türlü katabolik durumlar ile kortikosteroid ya da tetrasiklin kullanımı, BUN düzeylerini artırabilmektedir.

Protein eksikliği (ciddi malnütrisyon, çölyak hastalığı, nefrotik sendromlu bazı hastalar) herhangi bir nedenle oluşmuş akut ya da kronik karaciğer hastalığı gibi durumlarda BUN düzeyleri düşük çıkabilmektedir.



Şekil 5. Serum kreatinin-GFR ilişkisi

KREATİNİN

Kreatinin kas metabolizmasının sonucunda kreatinden oluşur, yapım oranı kas kitlesi ile yakından ilgilidir. Sağlıklı bir insanda kreatinin tübüler sekresyonu %10-15'tir, ilerlemiş böbrek yetmezliğinde bu oran % 40'lara kadar çıkabilir.

Pratikte serum kreatinin düzeyi böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede üreye göre daha değerlidir. Ağır egzersiz ya da travma gibi kaslardan artmış kreatinin salınımında kreatinin düzeyi böbrek fonksiyon bozukluğu olmadan da yüksek olabilir.

Oral keratin kullanan sporcular da kreatinin düzeyi geçici olarak yüksek bulunabilir. Kas kitlesi aşırı miktarda azalmış malnütrisyonlu hastalarda azalmış kreatin yapımı sonucunda kreatinin düşük bulunabilir.

Gebeliğin 2. trimesterinde ve diyabetik nefropatinin ilk evresi olan hiperfiltrasyon evresinde artmış kan akımı ve glomerül filtrasyon hızına bağlı olarak kreatinin düzeyi düşük olabilir. Serum kreatinin düzeyi rutin taramalar ve seri izlemler için yararlı bir testtir.

Normal kreatinin değerleri ortalama olarak 0.6-1.2 mg /dl'dir. Pratik değerlendirmede normal limitler içinde bile kreatinin değişimlerinin böbrek fonksiyonlarında önemli oranda azalmaya işaret edebileceği akılda tutulmalıdır. Bir diğer dikkat edilmesi gereken husus da yaştır. 40 yaşından sonra sağlıklı insanlarda glomerül filtrasyon hızında yıllık ortalama 1ml / dk'lık azalma olur. İlerlemiş yaşla birlikte has kitlesindeki azalma daha düşük kreatinin düzeylerine neden olur.

BUN/ kreatinin oranı normalde 10/1'dir. 10'dan büyük olması hücre dışı sıvı hacminde azalmanın bir bulgusu olabilir. Orantılı olarak artması böbrek yetmezliğini gösterir (10, 11, 13, 14) .

KAN TESTLERİ

Serum Na, K, Cl, Ca, HCO₃, kreatinin ve kan üre azotu (BUN) düzeyleri böbrek işlevlerini değerlendirmek için en sık kullanılan testlerdir.

Tablo 1:Kan testleri

Parametre	Normal değerler
Na	135-145 mEq / lt
K	3.5-5.5 mEq / lt
Cl	95-105 mEq / lt
Ca	9.5-10.5 mEq / lt
HCO ₃	22-26 mEq / lt
Kreatinin	0.5-1.2 mg /dl
BUN	10-20 mg / dl
Üre	20-40 mg / dl

İDRAR ELEKTROLİTLERİ

Diyete bağımlı olduğundan ve diüretik kullanımından etkilendiği için, idrar elektrolit incelenmesinin pratikte kullanımı sınırlıdır. Fraksiyone sodyum atılımı tübül işlevlerinin göstergesidir. Akut böbrek yetmezliği ayırıcı tanısında kullanılır, normalde % 1'dir.

Prerenal akut böbrek yetmezliğinde % 1'in altında, intrinsik böbrek yetmezliğinde % 1'in üstündedir. Böbrek fonksiyon bozukluğu ile gelen bir hastada idrarda bulunan sodyumun 20 mEq /lt altında olması prerenal nedenlere, bu değerin üstünde olması bunun dışındaki akut böbrek yetmezliğine ya da kronik böbrek hasarına işaret eder.

Ayrıca diüretik kullanmayan bir hastada günlük atılan toplam Na miktarı o gün diyetle alınan tuz miktarına eşittir. Bu temel fizyolojik prensip özellikle tuz kısıtlaması yapılan hastaların tuz alımlarının kontrol edilmesini sağlar (18, 19) .

Hipokalemik hastalarda idrardaki potasyumun 20 mEq / litrenin altında olması hipokalemi nedeninin böbrek dışı sebebiyle olduğunu gösterir (19). Spot idrarda Na bakılması diüretik ve gıda alımı ile yakından ilgili olduğundan 24 saatlik idrarda Na bakılması daha iyi fikir verir, daha değerlidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastane bilimsel komite onayı alındıktan sonra; Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ana Bina ve Kule Bina ameliyathanelerinde Mayıs 2006 – Ekim 2007 tarihleri arasında elektif açık kalp cerrahisi planlanan, ASA I- III sınıflamasında 75 yaş altı, diyabetik olmayan, ejeksiyon fraksiyonu ≥ 40 , üre ve kreatinin düzeyi normal seviyelerde olan toplam 50 hasta ardışık olarak çalışmaya dahil edildi. Hastalar kontrol ve çalışma grubu olarak 25'er kişilik iki gruba ayrıldı. Bu kriterleri karşılamayan hastalar çalışma sonuçlarını etkilememesi açısından her iki gruba da dahil edilmedi. Çalışma düşük risk grubuna dahil hastalarda gerçekleştirildi. Diyabetik hastalar, ventrikül fonksiyonu kötü olan (EF % 40'ın altında) hastalar, 75 yaş üstü hastalar, ameliyat öncesi böbrek yetmezliği olan ve acil koşullarda operasyona alınan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Ameliyat öncesi değerlendirmede öncelikle hastalara çalışma ile ilgili bilgi verilerek onayları alındı. Hastalardan detaylı anemnez alındı, hastaların fizik muayeneleri yapıldı, solunum fonksiyon testi, kan pıhtılaşma profili, biyokimya ve hemogram testleri yapıldı, P-A akciğer grafisi çekildi. Çalışma için hazırlanmış olan takip formuna hastaların ameliyat öncesi demografik verileri, uygulanan prosedürün tipi, operasyon içi ve operasyon sonrası hemodinamik ve renal parametrelerini içeren klinik bilgiler ve indüksiyon öncesi, kardiyopulmoner baypas sonrası, ameliyattan 24 ve 72 saat sonraki serum üre, kreatinin, Na; K, Cl, Ca, kan gazı laktat değerleri, idrar elektrolitleri (Na, K, Ca, Cl) içeren laboratuvar bilgileri kaydedildi.

Hastalar, ameliyattan bir gece önceden oral 5 mg Diazem, ameliyattan bir saat önce intramusküler (IM) olarak 0,1 mg/kg midazolam ve 0,002 mg/kg atropin sülfat ile premedike edilerek ameliyathaneye alındılar. Tüm hastalara standart monitorizasyon olarak D2-V5 EKG, pulsoksometre monitorizasyonu yapıldı (Siemens S350).

18G kanül (Braun vasofix) ile periferik venöz kanülasyon, 20 G kanül ile sağ radyal arterden arteriyel kanülasyon yapıldı ve invaziv arteriyel basınç monitorizasyonu yapıldı.

Anestezi indüksiyonu sırasında, hastalara %100 oksijen solutularak 1.5 mg/kg propofol, 10 mcg/kg Fentanil 3 dakikada, 0,1 mg/kg sisatrakuryum bolus intravenöz (IV) verildi. Orotrakeal entübasyon yapılarak hastalar aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (IPPV) modunda FiO₂ : 1.0, solunum sayısı 12, peep: 0, pmax: 30, tidal volum 8-10 ml/kg değerleri ile anestezi cihazına bağlandılar (Drager Julian).

Entübasyon sonrası idrar akımının takibi için sonda (Bıçakçılar Ürimeter 500 steril kapalı idrar ölçme sistemi=ürofix) ve saatlik idrar akımı ölçüm sistemi takıldı. Operasyonda anestezi idamesinde 8 mcg/kg/saat fentanil, 2 mg/kg/saat propofol, 0,02 mg/kg/saat sisatrakuryum ve inhalasyon yoluyla tüm hastalarda % 60 O₂ + % 40 hava, izoflurane % 0.5-1.5 uygulandı. Kas gevşetici ajan karaciğer ve böbrek fonksiyonlarından bağımsız olarak metabolize olan sisatrakuryum seçilmiştir. Hastalara steril şartlarda vena jugularis interna yolu ile intraducer (maxxim medical toulabrast intraducer trey 8F) takıldı ve santral venöz basınç (SVB) takibi yapıldı. Ösefagus ve rektal ısı problemleri ile hastanın santral ve periferik ısıları ölçüldü.Çalışma sonuçlarını etkilememesi açısından hastalara furosemid ve mannitol yapılmaması planlandı.

Hastalar NAS (N-asetil sistein) ve kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı. Standart anestezi indüksiyonu ve monitörizasyonu takiben hastalar stabil edildi. Çalışmaya dahil olma kriterlerine uyan ardışık seçilen hastalardan NAS grubuna dahil olanlara 50 mg/kg NAS veya kontrol grubuna 50 ml serum fizyolojik 15 dakikada yükleme dozu olarak verildi. NAS grubuna 50 mg/kg idame dozu % 5 dekstroz 100 ml medifleks içerisine hazırlandı ve hastaya pompaya girene dek uygulandı. Kontrol grubuna da aynı miktar % 5 dekstroz aynı sürede verildi. Uygulama ortalama 40-60 dakika sürdü. NAS dozu parasetamol (asetaminofen) intoksikasyon dozu baz alınarak hesaplanmıştır.

KPB döneminin dışındaki dönemlerde ortalama arter basıncı (OAB) 60-100 mmHg, kalp hızı (KH) 60-100/dakika değerleri arasında tutulmaya çalışıldı. Hipotansiyon gelişmesi durumunda volüm tedavisi yapıldı, dirençli hipotansiyon gelişmesi durumunda ise efedrin ile müdahale edildi. Hipertansiyon 0.5-5 mcg/kg/dk nitrogliserin verilerek tedavi edildi. Cerrahi teknik olarak standart kalp cerrahisi kanülasyonu yapıldı, miyokard korumasında düşük derecede hipotermi (ösefagus ısı 28⁰C) ve kan kardiyoplejisi kullanıldı.

KPB'da Biomedikus pompa (Minneapolis- Minnesota) ve membran oksijeneratör (Dideco 0,708 Simplex) kullanıldı. Pompa başlangıç solüsyonu Ringer 30 ml/kg + Heparin 1 mg/kg + NaHO₃ 60 ml olarak hazırlandı. Pompa perfüzyon akımı ortalama olarak 1.5-2.5 ml /dk /m² altına düşmeyecek şekilde ayarlanmaya çalışıldı. Bu dönemde hematokrit değeri %22-25 arasında tutuldu. Sistemik heparinizasyon için heparin başlangıç ACT değerine göre 3-4 mg/kg dozunda verildi ve 30 dakikalık aralar ile aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) değerine bakılarak (Actalyke) düzeyin 460 saniye üzerinde tutulması sağlandı. Ameliyat esnasında kan gazı analizlerinde laktat düzeylerine de bakıldı. Kardiyopulmoner baypas sonlandırıldıktan sonra hesaplanan protamin dozu verilerek ACT değerinin başlangıç düzeyine düşmesi sağlandı. Cerrahi girişimin bitişini takiben anestezi amaçlı kullanılan ilaçlar kesilerek hasta entübe olarak yoğun bakım ünitesine götürüldü. Burada D2 – V5 derivasyonları ile iki

kanal EKG monitörize edildi (Lohmeir M 211). Arteriyel oksijen saturasyonunun izlenmesi amacı ile dijital pals oksimetre probu takıldı. Sistemik arter ve santral venöz basınçları takip edildi. FiO₂ : 1, solunum sayısı 12, peep: 5, PS:15, tidal volüm 8-10 ml/kg değerleri ile SIMV modunda (Servo 600 Bennet) mekanik ventilatöre bağlandı ve kademeli olarak hasta ekstübasyona hazırlandı. CPAP modunda PS:10 cm H₂O, FiO₂ : 0.4, Pcpap : 5 cm H₂O şeklinde takip edilen hastaların kan gazları ve klinik olarak ekstübasyon kriterlerinin sağlanması üzerine mekanik ventilasyon sonlandırıldı. Yoğun bakım ünitesinde hastalarda meydana gelen hipotansiyon durumlarında (OAB<50 mmHg) sırası ile kristalloid ve kolloid sıvılar, efedrin ve adrenalin, hemodinamiyi bozan bradikardi durumlarında ise atropin kullanıldı. Hemotokrit değeri % 25'in üstünde olacak şekilde ihtiyaç duyulduğunda kan replasmanı yapıldı.

Aşağıda belirtildiği gibi belirlenen ölçüm zamanlarında hastaların kan gazı, kanda ve idrarda biyokimyasal ölçümleri yapılarak kaydedildi.

Kan gazı ve Biyokimyasal Ölçüm Zamanları

T-0 : induksiyon öncesi

T-1 : KPB sonrası

T-2 : operasyon sonrası 24. saat

T-3 : operasyon sonrası 72. saat olarak belirlendi.

Peroperatif dönemde hastaya inotrop desteği, İ.A.B.P takılması, renal doz dopamin başlanması, furosemid veya manitol yapılması gerekliliği, uzamış ventilatör desteği, reentübasyon ve 24 saatte reoperasyon gerekliliği gibi morbidite ve mortaliteyi etkileyen durumlar kayıt edildi. Preoperatif kreatinin değeri baz alınarak, sonraki herhangi bir ölçümdeki 0.5 mg/dl veya % 25'lik artışlar anlamlı kabul edildi.

Rifle kriterlerine göre böbrek hasarı değerlendirildi. Rifle kriterleri;temelde Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve idrar volüm miktarı olarak iki grupta incelenebilir. GFR' nin % 25 azalması, serum kreatinin 1.5 mg/dl olması ve 6 saat süreyle idrar miktarının 0.5 ml/kg/saatin altında olması bir risk faktörüdür (46). Sırasıyla bu değerlerin aşamalı olarak azalması ve neticede 1 aydan uzun sürede oluşan fonksiyon kaybı ve on dönem böbrek hastalığına kadar varır (46).

İstatistik Değerlendirme ;

Bu çalışmada istatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tamamlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra çoklu grupların tekrarlayan ölçümlerinde tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu

karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. İdrar, biyokimya sonuçlarının dağılımları göz önüne alınarak grupların tekrarlayan testlerinde ve ölçümlerinde Friedman testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, ikili gruplar karşılaştırmasında Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 50 hasta, ardışık kontrol ve çalışma grubu olarak dahil edilmiştir.

Çalışmaya katılan 50 hastanın 4'ü kadındı. Bununla beraber çalışma ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımlarının eşit olduğu gözlenmiştir.

Tablo-2: Hasta gruplarının demografik verileri

		NAS Grubu	Kontrol Grubu	P	
Yaş		54±8,33	57,04±8,34	t:-1,29	0,203
	Erkek	23 (%92)	23 (%92)		
Cinsiyet	Kadın	2 (%8)	2 (%8)		

Çalışma (NAS) ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir. (P=0,203)

Tablo-3 : Hastaların kilo, boy ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri

	NAS Grubu	Kontrol Grubu	t	P
Kilo	76,4±11,4	80,24±10,86	-1,22	0,229
Boy	168,6±6,01	170,32±7,19	-0,92	0,364
VKİ	26,95±4,42	27,66±3,44	-064	0,526

Tablo-4: Operasyonel süreler ve hastanede kalış süreleri

	NAS Grubu	Kontrol Grubu	t	P
Toplam İdrar	1222±416,9	1102,8±429,62	1,00	0,324
Postop kalış süresi (saat)	22,85±6,18	22,92±4,82	-0,05	0,964
Hastanede kalma süresi	6,8±1,08	6,92±0,76	-0,45	0,652
Baypas süresi	105,6±28,19	108,04±35,5	-0,27	0,789
Kros klemp süresi	67,12±22,86	75,04±24,81	-1,17	0,246
Operasyon süresi	243,64±52,16	261,64±75,67	-0,98	0,332

Çalışmaya alınan olgularda toplam idrar miktarı, yoğun bakımda kalış süresi, hastanede kalış süresi, baypas süresi, kros klemp süresi ve operasyon süreleri arasında kontrol ve NAS grupları arasında istatistiksel bir fark görülmemiştir.

Tablo-5: Operasyon türlerinin dağılımı

	NAS Grubu		Kontrol Grubu	
ACBGx1	2	8,0 %	0	0,0 %
ACBGx2	7	28,0 %	3	12,0 %
ACBGx3	11	44,0 %	18	72,0 %
ACBGx4	2	8,0 %	2	8,0 %
ACBGx5	3	12,0 %	1	4,0 %
Kapak op.	0	0,0 %	0	0,0 %

Her iki grup arasında operasyon türleri benzerdi, istatistiksel fark gözlenmedi.

Tablo-6: Gruplar arasındaki serum BUN değerlerinin karşılaştırılması

Serum BUN	NAS Grubu	Kontrol Grubu	t	P
Operasyon Öncesi	15,28±3,92	16,54±4,27	1,09	0,281
İndüksiyon Öncesi	14,96±3,84	16,25±3,6	-1,23	0,226
KPB Sonrası	15,32±4,07	16,26±4,16	-0,80	0,426
Postop 24. Saat	18,51±6,85	17,81±4,5	-0,43	0,67
Postop 72. Saat	17,69±6,5	18,11±5,76	-0,24	0,81
F	6,42	1,99		
P	0,0001	0,101		

NAS grubunun operasyon öncesi, indüksiyon öncesi, kardiyopulmoner baypas sonrası, postoperatif 24. ve 72. saat serum BUN ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir (P=0,0001).

Operasyon öncesi, indüksiyon öncesi ve KPB sonrası serum BUN değerleri postoperatif 24. ve 72. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ve veriler Tablo -6 ve Tablo-7’de gösterilmiştir (p=0,005, p=0,044).

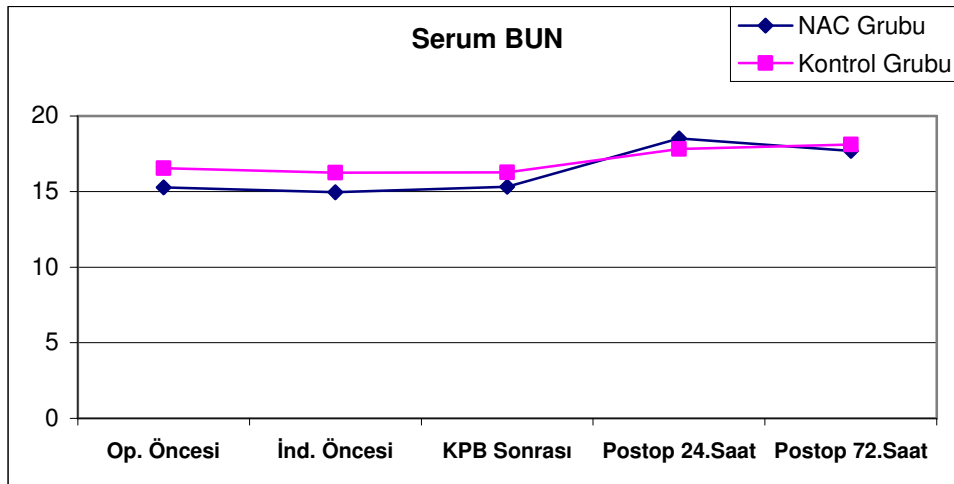
Kontrol grubunun serum BUN ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir. (p=101)

Kontrol ve çalışma grupları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık olmadığı, ancak NAS grubunun kendi içinde postoperatif 24. ve 72. saatte alınan kan BUN değerlerinin preoperatif değerlere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Tablo-7: NAS grubunda BUN değerlerinin grup içinde değerlendirilmesi

Newman Keuls oklu Karşılaştırma Testi	NAS Grubu
Operasyon Öncesi / İndüksiyon Öncesi	0,442
Operasyon Öncesi / KPB Sonrası	0,926
Operasyon Öncesi / Postop 24. Saat	0,002*
Operasyon Öncesi / Postop 72. Saat	0,037*
İndüksiyon Öncesi / KPB Sonrası	0,322
İndüksiyon Öncesi / Postop 24. Saat	0,001*
İndüksiyon Öncesi / Postop 72. Saat	0,021
KPB Sonrası / Postop 24. Saat	0,005*
KPB Sonrası / Postop 72. Saat	0,044*
Postop 24. Saat / Postop 72. Saat	0,446

Şekil-6: NAS ve kontrol gruplarında serum BUN değerlerinin seyri



Tablo-8: Gruplar arası serum kreatinin değerlerinin karşılaştırılması

Serum Kreatinin	NAS Grubu	Kontrol Grubu	t	P
Operasyon Öncesi	1,09±0,13	1,08±0,14	0,10	0,918
İndüksiyon Öncesi	1,03±0,14	1,05±0,15	-0,53	0,601
KPB Sonrası	0,98±0,19	1,07±0,19	-1,64	0,107
Postop 24. Saat	1,1±0,19	1,1±0,19	0,15	0,878
Postop 72. Saat	1,06±0,18	1,07±0,22	-0,27	0,792
F	5,40	0,735		
P	0,0001	0,570		

NAS ve kontrol grupları arasında operasyon öncesi, indüksiyon öncesi, kardiyopulmoner baypas sonrası, postoperatif 24. ve 72. saat serum kreatinin ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

Veriler Tablo-8 ve Tablo-9’da gösterilmiştir.

Kontrol grubunun operasyon öncesi, T₀, T₁, T₂, T₃ değerlerinde anlamlı değişim gözlenmemiştir.

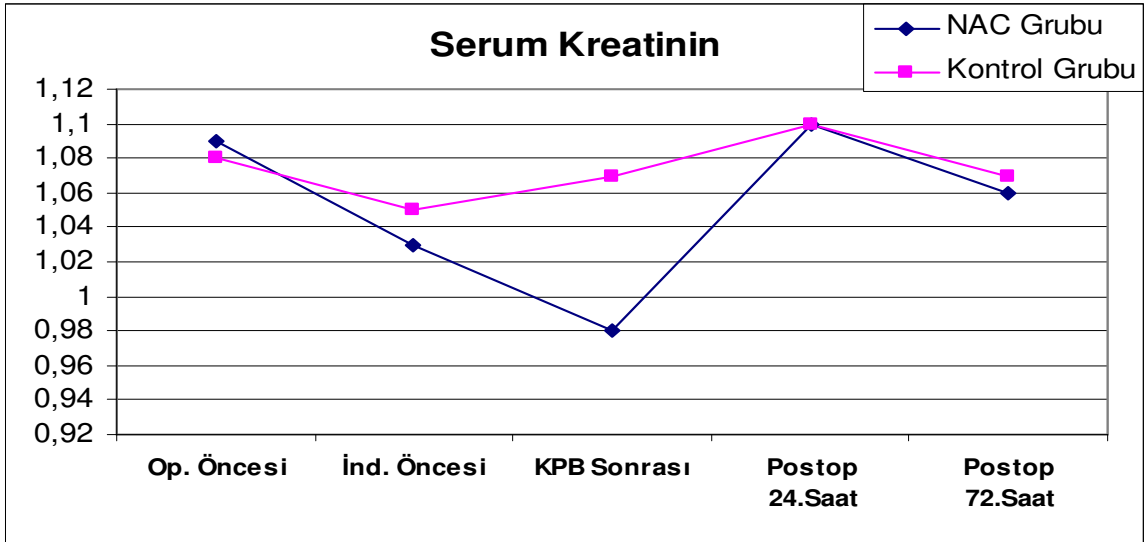
Tablo-9: NAS grubunda serum kreatinin değerlerinin grup içinde değerlendirilmesi

Newman Keuls Çoklu Karşılaştırma Testi	NAS Grubu
Operasyon Öncesi / İndüksiyon Öncesi	0,001*
Operasyon Öncesi / KPB Sonrası	0,091
Operasyon Öncesi / Postop 24. Saat	0,542
Operasyon Öncesi / Postop 72. Saat	0,29
İndüksiyon Öncesi / KPB Sonrası	0,121
İndüksiyon Öncesi / Postop 24. Saat	0,005*
İndüksiyon Öncesi / Postop 72. Saat	0,331
KPB Sonrası / Postop 24. Saat	0,005*
KPB Sonrası / Postop 72. Saat	0,078
Postop 24. Saat / Postop 72. Saat	0,093

NAS grubunun operasyon öncesi, T_0 , T_1 , T_2 , T_3 serum kreatinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,001$).

İndüksiyon öncesi (T_0) ve KPB sonrası (T_1) serum kreatinin değerleri postop 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,005$).

Şekil-7: NAS ve kontrol gruplarında serum kreatinin değerlerinin seyri:

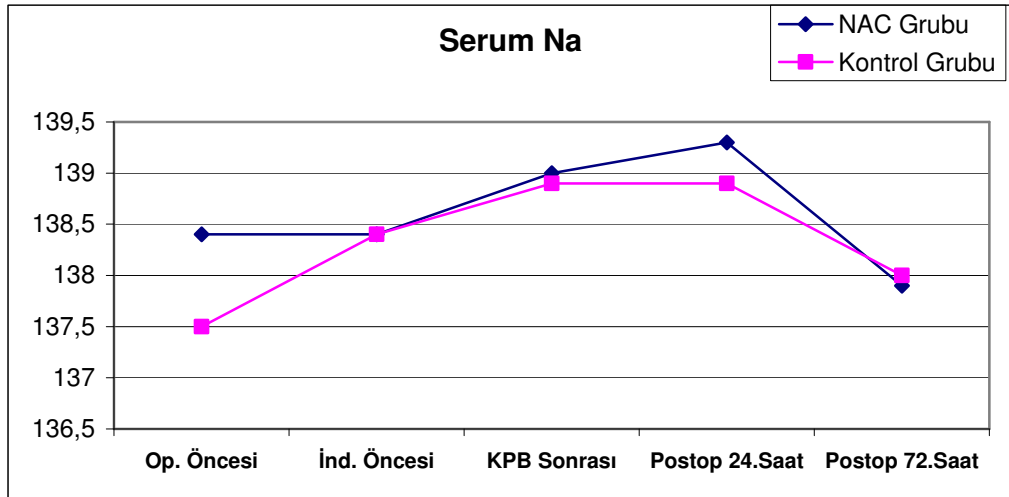


Tablo-10: Gruplar arasında serum sodyum (Na) değerleri

Serum Na	NAS Grubu	Kontrol Grubu	t	P
Operasyon Öncesi	138,44±2,26	137,52±1,94	1,55	0,129
İndüksiyon Öncesi	138,44±1,47	138,4±1,89	0,08	0,934
KPB Sonrası	139±2,74	138,92±3,38	0,09	0,927
Postop 24. Saat	139,32±2,97	138,96±3,27	0,41	0,685
Postop 72. Saat	137,92±1,93	138,04±2,65	-0,18	0,856
F	1,72	1,57		
P	0,150	0,186		

NAS ve kontrol gruplarının operasyon öncesi T₀, T₁, T₂, ve T₃ serum sodyum ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir.

Şekil 8: NAS ve kontrol gruplarının serum sodyum değerlerinin seyri



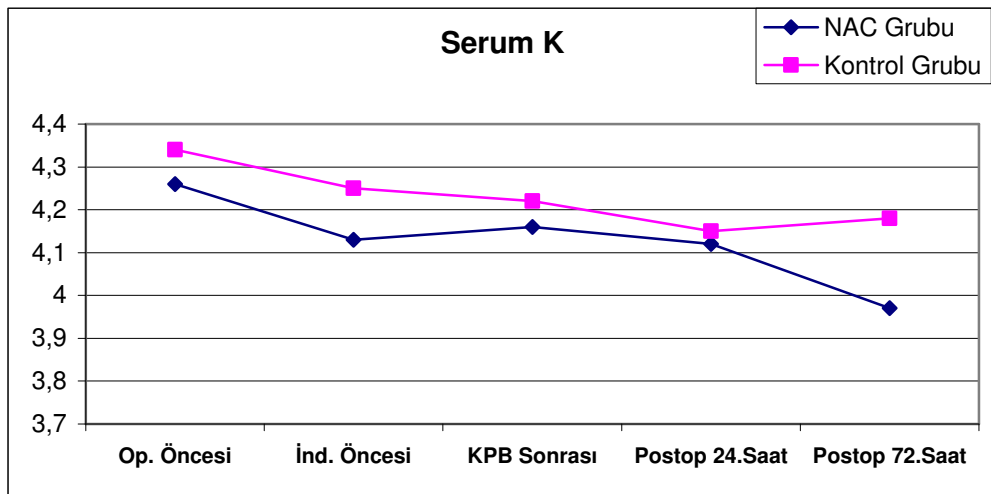
Tablo-11: Gruplar arasında serum potasyum (K) değerleri

Serum K	NAS Grubu	Kontrol Grubu	t	P
Operasyon Öncesi	4,26±0,45	4,34±0,37	-0,68	0,498
İndüksiyon Öncesi	4,13±0,42	4,25±0,34	-1,08	0,285
KPB Sonrası	4,16±0,06	4,22±0,47	-0,37	0,715
Postop 24. Saat	4,12±0,39	4,15±0,41	-0,28	0,779
Postop 72. Saat	3,97±0,29	4,18±0,45	-1,97	0,054
F	1,97	1,08		
P	0,104	0,408		

NAS ve kontrol gruplarının operasyon öncesi, T₀, T₁, T₂, ve T₃ serum K ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (p > 0,05).

Beraberinde NAS ve kontrol grupları karşılaştırıldığında operasyon öncesi, T₀, T₁, T₂, ve T₃ serum K ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p= 0,408).

Şekil 9: NAS ve kontrol gruplarının serum K değerlerinin karşılaştırılması



Tablo-12: Gruplar arası serum klor (Cl) değerleri

Serum Cl	NAS Grubu	Kontrol Grubu	T	P
Operasyon Öncesi	103,2±1,8	102,32±2,32	1,50	0,141
İndüksiyon Öncesi	105,44±2,69	106,04±2,81	-0,77	0,444
KPB Sonrası	109,68±4,03	107,4±4,25	1,95	0,057
Postop 24. Saat	106,36±4,01	105,64±3,09	0,71	0,481
Postop 72. Saat	103,52±3,51	103,56±3,08	-0,04	0,966
F	19,06	14,26		
P	0,0001	0,0001		

NAS ve kontrol grupları karşılaştırıldığında operasyon öncesi, T₀, T₁, T₂ ve T₃ serum Cl ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (p> 0,005).

NAS grubunun operasyon öncesi, T₀, T₁, T₂ ve T₃ serum Cl ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir (p> 0,0001).

Operasyon öncesi serum Cl değerleri indüksiyon öncesi T₀, T₁, T₂ değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş, bununla beraber T₀ değerleri, T₁, T₃ değerlerinden düşük bulunmuştur.

T₁ serum Cl değerleri T₂ ve T₃ değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yine aynı şekilde T₂ değerleri T₃ değerlerinden yüksek bulunmuş olup, diğer zamanlarda diğer zamanlarda farklılık gözlenmediği Tablo-12 ve Tablo-13'de gösterilmiştir.

Kontrol grubunda da operasyon öncesi, T₀, T₁, T₂ ve T₃ serum Cl ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir (p> 0,0001).

Operasyon öncesi Cl değerleri T₀, T₁, T₂ değerlerinden anlamlı olarak düşük bulunmuştur ve beraberinde T₁ değerleri T₃ değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. T₂ değerleri T₃'den aynı şekilde yüksek bulunmuştur ve diğer zamanlar arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Kontrol grubunda operasyon öncesi T₀, T₁, T₂ ve T₃ serum Cl ortalamaları arasında anlamlı değişim gözlenmiştir (P=0,0001).

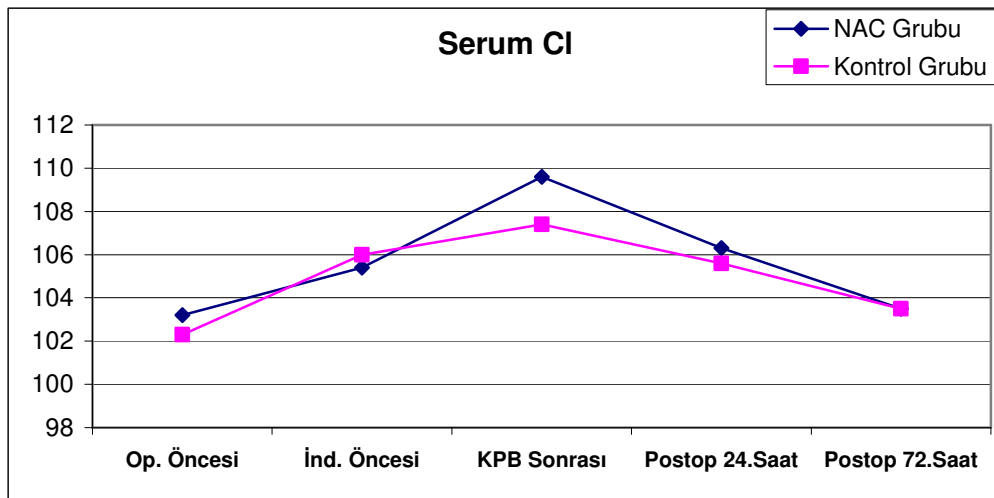
Operasyon öncesi Cl değerleri T₀, T₁ ve T₂ değerlerinden anlamlı olarak düşük bulunmuştur ve beraberinde T₁ değerleri T₃ değerlerinden istatistiksel

olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. T_2 değerleri T_3 'den aynı şekilde yüksek bulunmuştur ve diğer zamanlar arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo-13: NAS ve kontrol gruplarında grup içi CI düzeylerindeki farklılıkların değerlendirilmesi

Newman Keuls Çoklu Karşılaştırma Testi	NAS Grubu	Kontrol Grubu
Operasyon Öncesi / İndüksiyon Öncesi	0,001	0,0001
Operasyon Öncesi / KPB Sonrası	0,0001	0,0001
Operasyon Öncesi / Postop 24. Saat	0,001	0,0001
Operasyon Öncesi / Postop 72. Saat	0,682	0,078
İndüksiyon Öncesi / KPB Sonrası	0,001	0,137
İndüksiyon Öncesi / Postop 24. Saat	0,361	0,582
İndüksiyon Öncesi / Postop 72. Saat	0,019	0,0001
KPB Sonrası / Postop 24. Saat	0,003	0,065
KPB Sonrası / Postop 72. Saat	0,0001	0,0001
Postop 24. Saat / Postop 72. Saat	0,0001	0,005

Şekil-10: NAS ve kontrol gruplarında serum CI değerlerinin seyri



Tablo-14:Gruplar arasındaki serum kalsiyum (Ca) değerlerinin karşılaştırılması

Serum Ca	NAS Grubu	Kontrol Grubu	T	P
Operasyon Öncesi	9,78±0,35	9,64±0,39	1,37	0,177
İndüksiyon Öncesi	9,4±0,42	9,21±0,5	1,45	0,155
KPB Sonrası	8,78±1,01	9,05±0,57	-1,17	0,248
Postop 24. Saat	8,7±0,5	8,89±0,6	-1,23	0,226
Postop 72. Saat	9±0,45	8,78±0,36	1,83	0,074
F	13,79	16,17		
P	0,0001	0,0001		

NAS ve kontrol grupları karşılaştırıldığında operasyon öncesi T₀, T₁, T₂ ve T₃ serum Ca ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (p> 0,05).

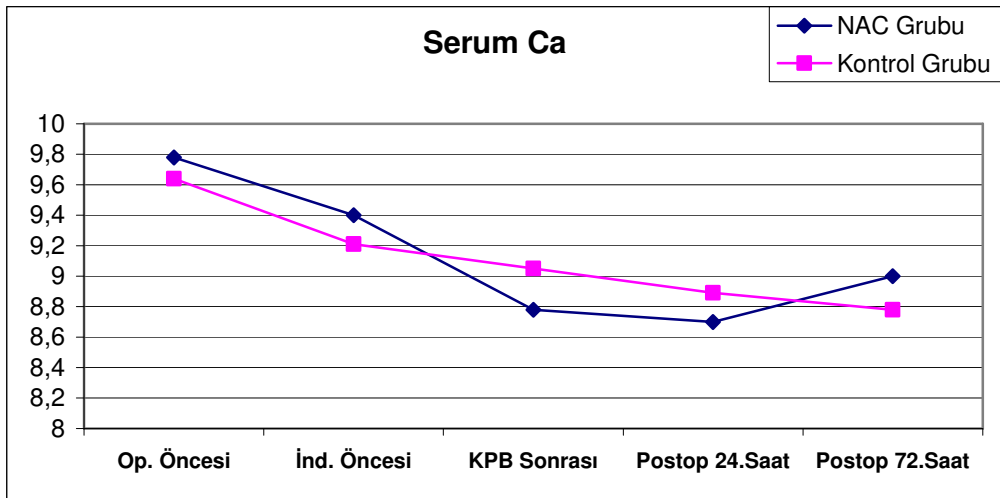
NAS grubunun operasyon öncesi T₀, T₁, T₂, T₃ serum Ca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir (p=0,0001).

Operasyon öncesi serum Ca değerleri T₀, T₁ ve T₂, T₃ değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bunun yanda T₀ değerleri T₁ ve T₂, T₃ serum Ca değerlerinden yüksek bulunmuştur.T₂ değerleri T₃ değerlerinden anlamlı derecede düşük bulunmuş olup diğer zamanlar arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).Yine aynı şekilde kontrol grubunun operasyon öncesi değerleri ile T₀, T₁, T₂ ve T₃ değerleri arasında anlamlı değişim gözlenmiştir.Operasyon öncesi serum Ca değerleri T₀, T₁, T₂ ve T₃ değerlerinden anlamlı olarak düşük bulunmuş, yine T₀ değerleri; T₂ ve T₃ değerlerinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur, T₁ değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup, diğer zamanlar arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir Tablo-14 ve Tablo-15’de gösterilmiştir.

Tablo-15: NAS ve kontrol gruplarında grup içi serum kalsiyum değerlerinin karşılaştırılması

Newman Keuls Çoklu Karşılaştırma Testi	NAS Grubu	Kontrol Grubu
Operasyon Öncesi / İndüksiyon Öncesi	0,0001	0,0001
Operasyon Öncesi / KPB Sonrası	0,0001	0,0001
Operasyon Öncesi / Postop 24. Saat	0,0001	0,0001
Operasyon Öncesi / Postop 72. Saat	0,0001	0,0001
İndüksiyon Öncesi / KPB Sonrası	0,009	0,212
İndüksiyon Öncesi / Postop 24. Saat	0,0001	0,044
İndüksiyon Öncesi / Postop 72. Saat	0,007	0,002
KPB Sonrası / Postop 24. Saat	0,563	0,173
KPB Sonrası / Postop 72. Saat	0,41	0,034
Postop 24. Saat / Postop 72. Saat	0,015	0,389

Şekil-11: NAS ve kontrol gruplarında serum Ca değerlerinin seyri



Tablo-16: Gruplar arasında idrarda sodyum (Na) değerlerinin karşılaştırılması

İdrar Na	NAS Grubu	Kontrol Grubu	MW	P
Operasyon Öncesi	115,48±34,45	100,61±35,59	221,5	0,077
İndüksiyon Öncesi	115,48±34,45	98,8±36,89	218,5	0,068
KPB Sonrası	100,96±16,39	86,86±24,46	199,5	0,028
Postop 24. Saat	126,08±43,91	98,88±39,94	193,5	0,021
Postop 72. Saat	82,28±51,36	83,36±51,96	307,5	0,923
Fr	21,66	13,80		
P	0,0001	0,005		

NAS ve kontrol gruplarının operasyon öncesi T₀, T₁, T₂ ve T₃ idrar Na ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (p>0.05).

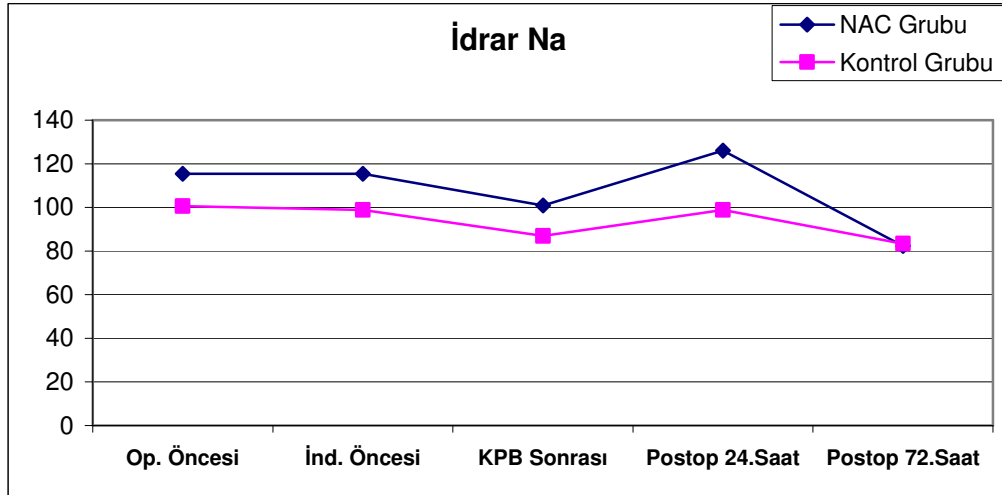
NAS grubunun T₁ ve T₂ idrar Na ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,028, p=0,021).

Operasyon öncesi idrar Na değerleri T₁ ve T₃ değerlerinden anlamlı derecede yüksek bulunmuş, T₀ yine T₂ ve T₃ değerlerinden yüksek bulunmuş, kendi içinde T₂ değerleri T₃'ten yüksek bulunmuştur, diğer zamanlarda farklılık gözlenmemiştir. Kontrol grubunda operasyon öncesi T₀, T₁, T₂ ve T₃ değerleri arasında anlamlı değişim gözlenmiştir (p=0,005). Operasyon öncesi değer T₁'den, T₀ değeri T₁ değerinden yüksek bulunmuş olup, diğer zamanlar arasında farklılık gözlenmemiştir. Tablo 16 ve Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo-17:NAS ve kontrol gruplarında grup içi idrarda sodyum değerlerinin karşılaştırılması

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	NAC Grubu	Kontrol Grubu
Operasyon Öncesi / İndüksiyon Öncesi	1	0,317
Operasyon Öncesi / KPB Sonrası	0,022	0,021
Operasyon Öncesi / Postop 24. Saat	0,572	0,872
Operasyon Öncesi / Postop 72. Saat	0,005	0,073
İndüksiyon Öncesi / KPB Sonrası	0,022	0,05
İndüksiyon Öncesi / Postop 24. Saat	0,572	0,914
İndüksiyon Öncesi / Postop 72. Saat	0,005	0,088
KPB Sonrası / Postop 24. Saat	0,024	0,135
KPB Sonrası / Postop 72. Saat	0,048	0,658
Postop 24. Saat / Postop 72. Saat	0,007	0,139

Şekil-12: NAS ve kontrol gruplarında idrar Na değerlerinin seyri



Tablo-18: Gruplar arasında idrarda potasyum (K) değerlerinin karşılaştırılması

İdrar K	NAS Grubu	Kontrol Grubu	MW	P
Operasyon Öncesi	50,08±29,34	64,66±29,66	230	0,109
İndüksiyon Öncesi	50,08±29,34	67,84±29,69	212	0,051
KPB Sonrası	36,96±23,63	52,2±31,51	200,5	0,053
Postop 24. Saat	58,76±28,8	73,08±32,53	238	0,148
Postop 72. Saat	28,86±23,98	43,43±29,34	213	0,054
Fr	16,53	13,91		
P	0,0001	0,008		

NAS ve kontrol gruplarının operasyon öncesi T₀, T₁, T₂ ve T₃ idrar K ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (p>0.05).

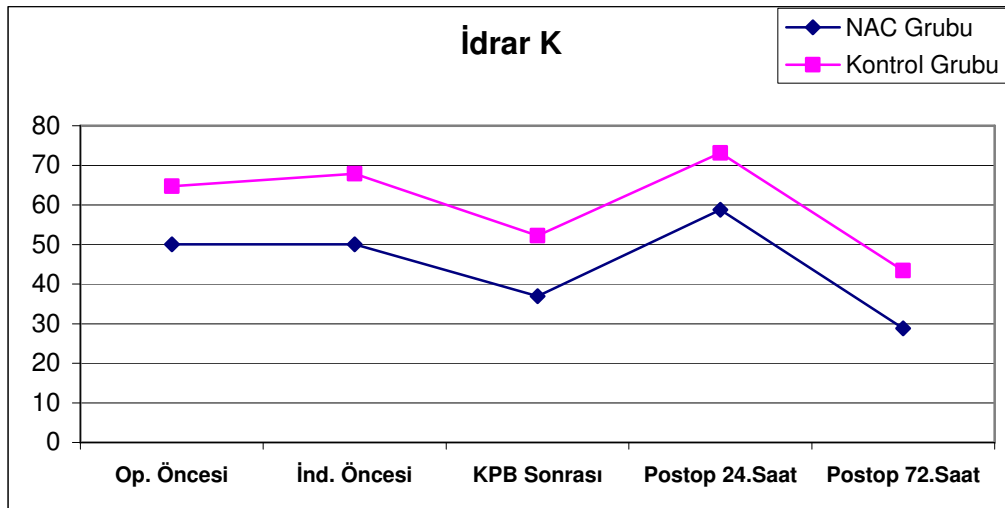
NAS grubun operasyon öncesi T₀, T₁, T₂ ve T₃ idrar K ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir.

Operasyon öncesi idrar K değerleri T₁, T₂ değerlerinden yüksek, T₀: T₁ ve T₃ 'den yüksek, T₁, T₂ değerlerinden düşük bulunmuş olup, diğer zamanlar arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir. Aynı değişiklikler kontrol grubunda mevcut olup Tablo-18 ve Tablo-19'da gösterilmiştir.

Tablo-19: 16 NAS ve kontrol gruplarında grup içi idrarda potasyum değerlerinin karşılaştırılması

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	NAS Grubu	Kontrol Grubu
Operasyon Öncesi / İndüksiyon Öncesi	1	0,18
Operasyon Öncesi / KPB Sonrası	0,037	0,042
Operasyon Öncesi / Postop 24. Saat	0,476	0,339
Operasyon Öncesi / Postop 72. Saat	0,006	0,029
İndüksiyon Öncesi / KPB Sonrası	0,037	0,03
İndüksiyon Öncesi / Postop 24. Saat	0,476	0,548
İndüksiyon Öncesi / Postop 72. Saat	0,006	0,015
KPB Sonrası / Postop 24. Saat	0,009	0,035
KPB Sonrası / Postop 72. Saat	0,174	0,367
Postop 24. Saat / Postop 72. Saat	0,001	0,003

Şekil-13: NAS ve kontrol gruplarında idrar K değerlerinin seyri



Tablo-20: Gruplar arasında idrarda klor (Cl) değerlerinin karşılaştırılması

İdrar Cl	NAS Grubu	Kontrol Grubu	MW	P
Operasyon Öncesi	136,56±43,43	144,6±47,8	292	0,691
İndüksiyon Öncesi	136,56±43,43	140,6±47,68	312	0,992
KPB Sonrası	108,2±20,7	115,28±36,13	282	0,554
Postop 24. Saat	163,56±46,18	140,12±54,15	232,5	0,121
Postop 72. Saat	80,12±57,71	89,4±54,61	271	0,521
Fr	34,31	23,72		
P	0,0001	0,0001		

NAS ve kontrol gruplarının operasyon öncesi, T₀, T₁, T₂ ve T₃ idrar Cl ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (p> 0,05).

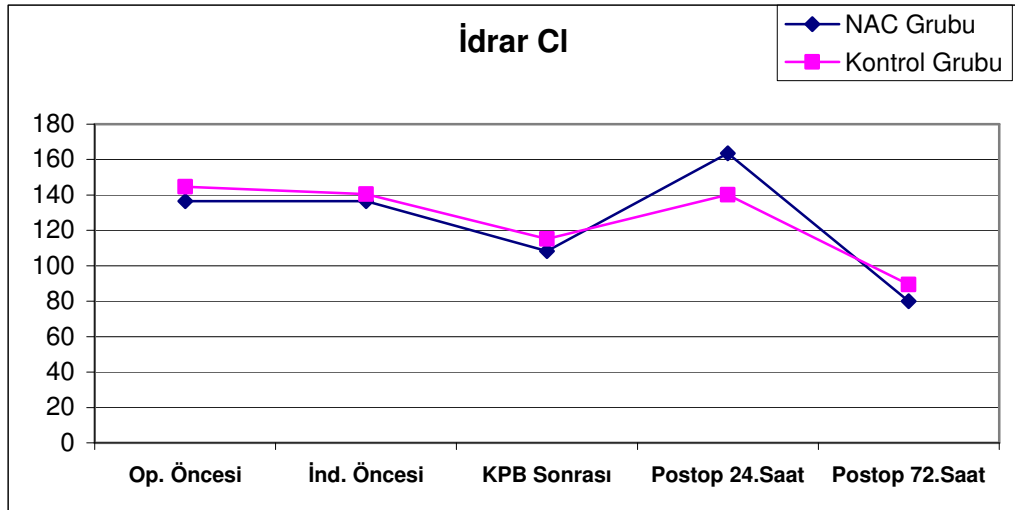
NAS grubunda operasyon öncesi, T₀, T₁, T₂ ve T₃ idrar Cl ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir.

Operasyon öncesi idrar Cl değerleri T₁'den yüksek T₃ değerinden düşük bulunmuş T₀, T₁'den yüksek ama T₃ değerinden düşük bulunmuştur. T₁, T₂ ve T₃ 'den anlamlı derecede düşük bulunmuştur. T₂, T₃ den yüksek olup, diğer zamanlar arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (p> 0,05). Aynı bulgular kontrol grubunda da gözlenmiştir. Tablo-20 ve Tablo-21'de gösterilmiştir.

Tablo-21: NAS ve kontrol gruplarında grup içi idrarda klor değerlerinin karşılaştırılması

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	NAC Grubu	Kontrol Grubu
Operasyon Öncesi / İndüksiyon Öncesi	1	0,317
Operasyon Öncesi / KPB Sonrası	0,005	0,003
Operasyon Öncesi / Postop 24. Saat	0,097	0,936
Operasyon Öncesi / Postop 72. Saat	0,001	0,002
İndüksiyon Öncesi / KPB Sonrası	0,005	0,005
İndüksiyon Öncesi / Postop 24. Saat	0,097	0,747
İndüksiyon Öncesi / Postop 72. Saat	0,001	0,003
KPB Sonrası / Postop 24. Saat	0,001	0,024
KPB Sonrası / Postop 72. Saat	0,018	0,042
Postop 24. Saat / Postop 72. Saat	0,001	0,012

Şekil-14: NAS ve kontrol grupları arasında idrar Cl değerlerinin seyri



Tablo-22: Gruplar arası idrarda kalsiyum (Ca) değerlerinin karşılaştırılması

İdrar CI	NAS Grubu	Kontrol Grubu	MW	P
Operasyon Öncesi	10,92±8,66	6,84±5,25	219	0,07
İndüksiyon Öncesi	10,92±8,66	6,84±5,25	219	0,07
KPB Sonrası	7,04±3,31	7,27±5,29	295,5	0,741
Postop 24. Saat	8,29±5,86	8,96±5,23	273	0,443
Postop 72. Saat	12±12,49	6,44±5,41	281	0,541
Fr	15,68	3,94		
P	0,003	0,413		

NAS ve kontrol grupları arasında operasyon öncesi, T₀, T₁, T₂ ve T₃ idrar Ca ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (p> 0,05). Kontrol grubunun operasyon öncesi, T₀, T₁, T₂ ve T₃ idrar ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,413). Tablo 22 ve tablo-23'de gösterilmiştir.

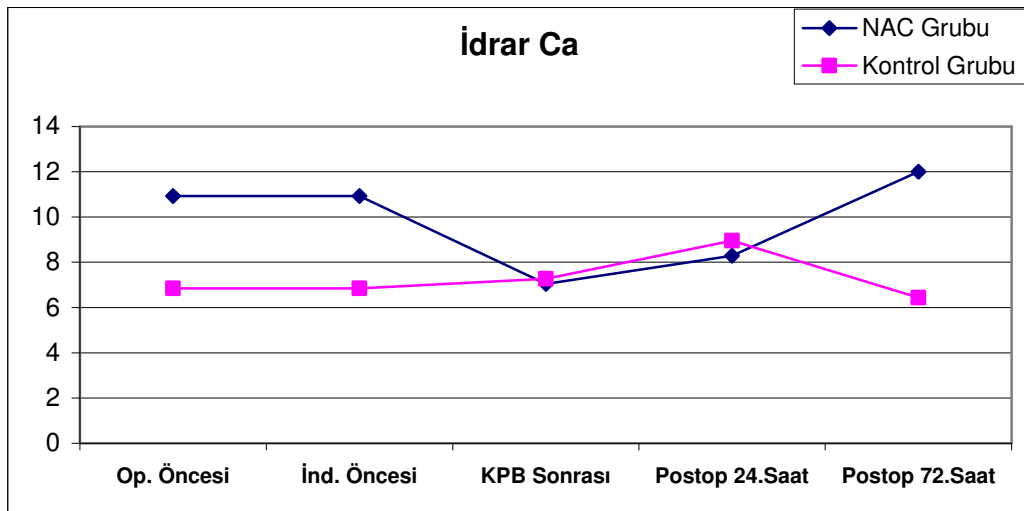
Tablo-23: NAS grubunda grup içi idrarda Ca değişikliklerinin karşılaştırılması

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	NAS Grubu
Operasyon Öncesi / İndüksiyon Öncesi	1
Operasyon Öncesi / KPB Sonrası	0,017
Operasyon Öncesi / Postop 24. Saat	0,146
Operasyon Öncesi / Postop 72. Saat	0,6
İndüksiyon Öncesi / KPB Sonrası	0,017
İndüksiyon Öncesi / Postop 24. Saat	0,146
İndüksiyon Öncesi / Postop 72. Saat	0,6
KPB Sonrası / Postop 24. Saat	0,778
KPB Sonrası / Postop 72. Saat	0,389
Postop 24. Saat / Postop 72. Saat	0,282

NAS grubunda operasyon öncesi, T₀, T₁, T₂ ve T₃ idrar Ca ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir.

Operasyon öncesi değerleri T₁ değerlerinden anlamlı derecede yüksek bulunmuş, T₀ değerleri de T₁'den anlamlı yüksek bulunmuştur, diğer zamanlarda istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (p> 0,05).

Şekil-15: NAS ve kontrol gruplarında idrar Ca değerlerinin seyri



Tablo-24: Gruplar arası kan laktat değerlerinin karşılaştırılması

Kan Gazı Laktat	NAS Grubu	Kontrol Grubu	MW	P
İndüksiyon Öncesi	0,91±0,6	0,8±0,53	275,5	0,471
KPB Sonrası	2,61±1,31	2,38±1,19	278	0,503
Postop 24. Saat	1,83±0,92	1,63±0,79	258	0,289
Postop 72. Saat	1,83±0,7	1,53±0,65	216,5	0,093
Fr	36,36	33,97		
P	0,0001	0,0001		

NAS ve kontrol grupları arasında operasyon öncesi, T₀, T₁, T₂ ve T₃ kan gazı laktat ortalamalarında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Tablo-25: NAS ve kontrol gruplarında grup içi kan laktat değerlerinin değerlendirilmesi

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	NAS Grubu	Kontrol Grubu
İndüksiyon Öncesi / KPB Sonrası	0,0001	0,0001
İndüksiyon Öncesi / Postop 24. Saat	0,0001	0,0001
İndüksiyon Öncesi / Postop 72. Saat	0,0001	0,001
KPB Sonrası / Postop 24. Saat	0,021	0,002
KPB Sonrası / Postop 72. Saat	0,014	0,001
Postop 24. Saat / Postop 72. Saat	0,637	0,09

NAS grubunun operasyon öncesi, T₀, T₁, T₂ ve T₃ kan gazı laktat ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir.

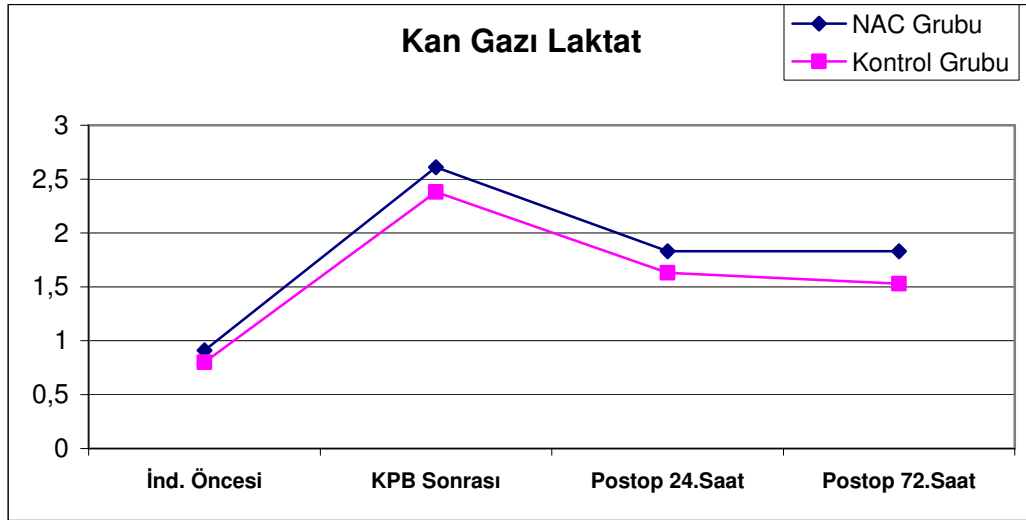
T₀ değerleri T₂, T₃ ve T₄ kan gazı laktat değerlerinden anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

T₁ ise T₂ ve T₃ değerlerinden yüksek olup, diğer zamanlar arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Kontrol grubunda operasyon öncesi, T₀, T₁, T₂ ve T₃ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir.

T₀ değerleri T₁ ve T₂ ve T₃ değerlerinden anlamlı düşük olup T₁ sonrası değerler T₂ ve T₃ değerlerinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur, diğer zamanlar arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Şekil-16: NAS ve kontrol gruplarında kan laktat değerlerinin seyri



TARTIŞMA

Koroner baypas operasyonları cerrahi riski, morbidite ve mortalitesi yüksek olan ameliyatlardır. Ölümcül olmayan komplikasyonların başında aritmiler, solunum problemleri, serebrovasküler olay ve böbrek yetmezliği gelmektedir. Tedavi gerektiren akut böbrek yetmezliği % 37, azotemi ise % 11.4 oranında rapor edilmiştir (23).

Bazı yazarlar peroperatif kalp yetmezliği ve buna bağlı böbrek yetmezliği olmadan da kardiyopulmoner baypasa maruz kalan hastalarda böbrek yetmezliği riskinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir (23). Diğer bir yazar grubu ise postoperatif böbrek yetmezliğini kolaylaştıran faktörleri şöyle sıralamışlardır:

- İleri yaş,
- Önceden böbrek fonksiyonlarında bozukluk olması,
- Böbrek kan akımını etkileyen sistemik hastalıklar,
- Diyabetes mellitus,
- Ventrikül fonksiyonlarının bozuk olması,
- Kapak operasyonları,
- Tekrarlayan revaskülarizasyon ameliyatlarıdır (21,30,31,32,33,34).

Kalp ameliyatları sonrası gelişen böbrek yetmezliği pek çok nedene bağlıdır. Olası faktörler; hastanın kardiyovasküler performansı, kardiyopulmoner baypas süresinin uzaması, katekolamin düzeyinin artması, hipotermi, böbrek kanlanmasının azalması ve inflamatuvar mediyatörlerin salınımı olarak sıralanmaktadır (23).

Tüm bu faktörler böbrek hipoksisine ve iskemisine neden olmaktadır. Hiposik-iskemik süreçler böbrek tübüler epitelinde doğrudan toksik etki yapmakta, lokal antioksidanların tüketilmesine ve serbest oksijen radikallerinin oluşumuna neden olmaktadır. Ayrıca; hipoksi vazokonstriktif uyarıya duyarsızlaştırır ve nitrik oksit bağımlı vazodilatasyona neden olur, tüm bunlar böbrek hemodinamisini bozmaktadır (35, 36).

N-asetil sistein, iskemik böbrek yetmezliğinde nitrik oksitten bağımsız arteriyoler vazodilatasyon yaparak antioksidan etki göstermektedir. Son yıllarda yapılan bazı randomize kontrollü çalışmalar ve bazı meta-analizler (37,38) N-asetil sisteinin kontrast maddeye bağlı olarak gelişebilen böbrek yetmezliğinde de etkili olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalarda N-asetil sisteinin verilmiş zamanı ve toplam dozu değişiklik gösterse de öncelikle 24 saat oral uygulanmış, kontrast madde enjeksiyonu öncesinde ise 30 dakikada intravenöz verilmiştir (39,40).

Ramesh ve arkadaşları, serbest oksijen radikallerinin kontrast madde nefropatisine neden olduğu varsayımı ile antioksidan N-asetil sisteinin koruyucu etkilerini araştırdıkları retrospektif çalışmalarında, oral 2x 400 mg N-asetil sistein kullanmışlardır. Çalışma grubunda kontrol grubuna göre kreatinin ve kreatinin klirensi düzeylerinin daha düşük olduğunu gözlemlemişlerdir. Hidrasyonla birlikte N-asetil sistein kullanımının yararlı olduğu sonucuna varmışlardır (41).

Rashid ve arkadaşları kontrast madde öncesi 1 gram N-asetil sistein intravenöz uygulamışlar ve serum kreatinin düzeylerine anlamlı etkisi olmadığını görmüşlerdir (26).

Ristikankare ve arkadaşları önceden kronik böbrek yetmezliği olan kalp cerrahisi uygulanan hastalarda induksiyon sonrası başlayan 20 saat süren N-asetil sistein infüzyonu yaptıkları çalışmalarında ilacın böbrek koruyucu etkilerini saptamadıklarını bildirmişlerdir (43).

Kardiyopulmoner baypas sonrası böbrek fonksiyon bozukluğu kısmen sık görülen bir bulgudur ve bu komplikasyon yoğun bakımda ve hastanede kalma süresini, morbidite ve mortaliteyi, dolayısıyla maliyetleri de etkilemektedir (20, 21).

Mangona ve arkadaşlarının miyokardiyal revaskülarizasyon uygulanan 2222 hastada yaptığı çalışmada böbrek fonksiyon bozukluğu, cerrahi sonrası serum kreatinin seviyesinin 1.32 mg/dl'den büyük olması veya operasyon öncesi değer ile en yüksek operasyon sonrası değer arasındaki artışın 0.46 mg/dl'den fazla olması olarak tanımlamıştır (21).

Zanardo ve arkadaşlarının kalp cerrahisine alınan, operasyon öncesi serum kreatinin değerleri 1.5 mg/dl'den düşük olan 775 hastada yaptıkları çalışmada, operasyon sonrası serum kreatinin değerlerinin 1.5-2.5 mg/dl arasında olması böbrek fonksiyon bozukluğu, 2.5 mg/dl üzerinde olması ise akut böbrek yetmezliği olarak tanımlanmıştır (30).

Bununla birlikte, Karen G ve arkadaşlarının toplam 295 hastada yaptıkları çalışmada kreatinin değerinin bazal değerden 0.5 mg/dl veya % 25 daha fazla olması böbrek fonksiyon bozukluğu olarak kabul edilmiştir (23). Biz de çalışmamızda ameliyat öncesi tamamen normal olan hastalarda kreatinin değerinin postoperatif 1.5 mg/dl üzerinde olmasını veya preoperatif değerlere göre postoperatif herhangi bir ölçümün 0.5 mg/dl yükselmesini böbrek fonksiyon bozukluğu olarak değerlendirdik.

Rifle kriterlerine göre böbrek hasarı kreatinin üzerinden değerlendirilir. BUN nonspesifik bir biyokimyasal parametredir. Böbrek hasarı değerlendirmesinde kreatinin önem taşımaktadır (45). Çalışmamızda kreatinin değerleri de klinik olarak farklı bulunmuştur. Çalıştığımız hasta grubu böbrek hasarı gelişen hasta grubu değildir, düşük risk grubudur. NAS etkin kan

seviyelerinde iken, kontrol grubuna göre çalışma grubunda kreatinin düzeyi istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur. Renal iskemik süreç içinde NAS vermeye devam edilmemiş olması sebebiyle postoperatif ilerleyen saatlerde kreatinin sonuçları kontrol grubuyla istatistiksel anlamlılık taşımayacak şekilde aynı bulunmuştur.

NAS, çalışma grubunda böbrek medüller iskemi hasarından koruyarak baypas çıkışında kreatinin değerlerinin normal sınırlarda seyretmesini sağlamıştır.

Çalışmamız sonucunda NAS ve kontrol gruplarında postoperatif dönemde hiçbir ölçümde kreatinin değeri 1.5 mg/dl üzerinde değildir ve %25 üzerinde artış olmamıştır. Bunun en önemli nedenleri; hasta popülasyonunun böbrek fonksiyonları normal olması, konjestif kalp yetmezliğinin olmaması, daha önce bir kalp cerrahisi ameliyatı geçirmemiş olmaları, böbrek fonksiyonlarını etkileyen diyabetik hastaların çalışma dışı bırakılması, kardiyopulmoner baypas süresinin 120 dakikadan daha kısa olması sayılabilir. Çalışma ve kontrol gruplarında böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle hastanede ve yoğun bakımda kalış süresinde uzama olmamıştır. Çalışma grubunda 1 hastada görülen uzamış entübasyon, nörolojik nedenliydi ve kanama revizyonu dışında yoğun bakımda kalış süresini uzatan hasta olmamıştır. Hastanede kalış süreleri de çalışma istatistiklerinde de belirtildiği gibi en fazla normal taburcu olacağı süreden 1-2 gün fazla olarak değerlendirilmiştir. Her iki gruptaki hastalar benzer şekilde 6-8 gün içinde hastaneden taburcu olmuşlardır.

Karen E. ve ark. yüksek riskli koroner baypasa alınan 295 hastada yaptıkları çalışmada, hastalara toplam 4 doz; ikisi ameliyat esnasında, diğer ikisi de ameliyat sonrası olmak üzere intravenöz 600 mg N-asetil sistein verilmişlerdir (23). Çalışma sonucunda bu dozda N-asetil sisteinin böbrekleri koruyucu etkisinin olmadığını açıklamışlardır.

Son yıllarda klasik mukolitik tedavide kullanımının yanı sıra N-asetil sistein; antioksidan özelliği nedeniyle de farklı alanlarda kullanılmaktadır. Bunların başında kontrast madde nefropatisinin önlenmesi amacıyla hidrasyonla birlikte intravenöz ve oral N-asetil sistein kullanımı gelmektedir (25). Giderek artan koroner arter hastalığı nedeniyle koroner angiografi sayısı da artmaktadır. Bununla birlikte kontrast madde nefropatisinin morbidite ve mortaliteyi artırdığı da bir gerçektir (25). Bu sebeple hidrasyona ek olarak farklı dozlarda oral veya intravenöz N-asetil sistein kullanımı son yıllarda artmıştır, olumlu ve olumsuz etkileri yayınlanmaktadır (26,27,28,29).

Parasetamol zehirlenmesinde antioksidan özelliği saptanan N-asetil sistein 150 mg/kg iv yükleme sonrası 3 gün 50 mg/kg/gün gibi yüksek dozlarda uygulanmaktadır (24), mortalite üzerine olumlu etkileri yayınlanmaktadır.

Orhan G. ve ark.'nın elektif koroner arter baypas operasyonu planlanan hastalarda NAS'ın miyokard iskemisi- reperfüzyon hasarının sınırlandırıcı etkisi üzerine yaptıkları çalışmada, baypas öncesi uygulanan 50 mg/kg intravenöz NAS infüzyonunun olumlu etkilerini rapor etmişlerdir (42).

Biz çalışmamızda parasetamol zehirlenmelerinde kullanılan ilaç dozlarını baz alarak 50 mg/kg intravenöz, ardından 50 mg/kg intravenöz infüzyonu indüksiyon sonrası başlayıp baypas öncesi baypasa girene dek verdik ve aynı miktarda % 5 dekstroz verdiğimiz kontrol grubu ile etkilerini karşılaştırdık. Baypas süresince, baypas sonrası sürede veya postoperatif dönemde ilaç uygulanmamıştır. NAS grubunda kreatinin değerleri KPB çıkışında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük bulunmuştur. Bu da baypasa girene dek yapılan NAS infüzyonuna bağlıdır. Serum BUN ve idrar elektrolit düzeylerinde iki grup arasında anlamlı değişiklikler görülmemiştir. BUN ve idrar elektrolitleriyle paralel sonuç çıkmamasının nedenleri, kullanılan diüretik tedaviye, idame sıvılarının elektrolit içeriğine, sonuçların idrarda bakılmış olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Çalışma protokolünde diüretik yapılmaması planlanmış olmasına rağmen kontrol dışı furosemid uygulandığı kanısındayız. İdrar elektrolitlerinde oluşan farklılıklar ise ameliyat ve baypas esnasında kontrolsüz uygulanmış olabileceği düşünülen diüretiklere bağlanmıştır.

Serum Ca değerleri kontrol grubunda postoperatif 72. saatte azalmıştır, bu düşüklük çalışma grubunda yaşanmamıştır ve operasyon öncesi değerlere yakın kalmıştır. Serum Ca değerleri iskemik nekrotik durumlarda bölgesel çökme nedeniyle azalmaktadır. NAS kısmen iskemiği azalttığı için çalışma grubunda serum Ca değerleri normal kalmıştır.

Düşük risk grubunda elektif koroner arter baypas operasyonu planlanan hastalarda yaptığımız çalışmamızda N- asetil sisteinin, uyguladığımız doz ve sürede erken dönemde etkili olduğunu ancak etki süresi kısa olduğundan postoperatif dönemde koruyucu etkisinin olmadığını gördük.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Peroperatif dönemde ve özellikle SIRS tablosuna yol açan vücut dışı dolaşıma maruz kalma sonrası böbrek hasarı ve böbrek yetmezliği gelişme riskinin önceden belirlenmesi çok önemlidir. Kalp cerrahisi sonrası böbrek fonksiyon bozukluğu ve böbrek hasarı ortaya çıkması yüksek morbidite ve mortaliteye işaret etmektedir.

Böbrek iskemisi, koroner, serabral ve diğer vasküler yatak iskemilerinden farklı olarak daha yavaş geliştiği gibi hemen de bulgu vermez (44).

Son yıllarda denenen pek çok tedavi girişimi böbrek hasarını azaltmak konusunda başarısız olmuştur (45). Bu sebeple araştırmalar ve çalışmalar NAS kullanımında da olduğu gibi açık kalp cerrahisinde böbrek hasarını tedavi etmekten çok bunları engellemeye yönelmelidir.

Bu sonuçlardan yola çıkılarak klinik olarak değerlendirecek olursak; yüksek risk taşıyan hastalar daha önceden tesbit edilip iletişim kurularak bilgilendirilebilir, nefrotoksik ilaçlar ameliyat öncesi ve sırasında kesilebilir veya değiştirilebilir. NAS gibi antioksidan özellikleri bilinen ilaçlar sadece vücut dışı dolaşım öncesi verilmekle kalmayıp operasyon süresince ve hatta postoperatif dönemde de verilerek böbrekte oluşabilecek iskemik hasarın önüne geçilebilir. Operasyon esnasında yeterli kalp debisi ve sıvı tedavisiyle böbrek kanlanması artırılır. Uzamış baypas ve kros klemp bir risk oluşturduğu için bu sürelerin en aza indirgenmesine çalışılmalıdır.

Özellikle baypas esnasında ileri hemodilüzyon ve perfüzyon basıncının azalmasına bağlı iskemik hasardan korunması amacıyla uygun sıvı ve kan ürünü kullanımı gereklidir, kontrast madde kullanımı öyküsü varsa veya uygulanırsa N-asetil sistein profilaksisi tercih edilmelidir.

Sonuç olarak böbrek hasarı gelişme riski bulunan hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası bakımın iyileştirilmesi, risklerin azaltılması ve oluşabilecek komplikasyonlara karşı yeni tedavi edici protokollerin kullanımı ile sonuçların iyileştirilebileceğini düşünüyoruz.

Halen pek çok merkezde devam eden prelinik ve klinik çalışma sonuçları yayımlandıktan sonra N-asetil sisteinin varsayılan etkileriyle ilgili bilgiler de netleşecektir. İleri çalışmalar N-asetil sisteinin veya antioksidan diğer ilaçların, organ koruyucu etkin kullanım dozu, uygulama zamanı ve uygulama şekilleriyle ilgili bilgilerin pratik kullanıma geçişini kolaylaştıracaktır.

NAS'ın koruyucu etkisinin devam edebilmesi için, ilaç uygulamasının baypas esnasında ve sonrasında yoğunbakımda da renal iskemi riski ortadan kalkana kadar devam etmesini öneriyoruz. Bu teorinin bu şekilde planlanarak başka bir çalışma ile desteklenebileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. www.aof.edu.tr, Boşaltım Sistem Fizyolojisi.
2. Robert M. Brenner, Harrison Principles of Medicine Fifteenth Edition 2001
3. <http://www.perfüzyon.org.tr/CPB.htm> 22/10/2007,Dr.Nerime Soybir.
4. www.itfanestezi.org/notlar/k.p.b.htm
5. Bilge Çelebioğlu, Esra Özer, Hacettepe Tıp Dergisi 2004; 35: 18-26
6. Y. BP. Cellular deferences against damage from oxygen species physical rev : 1994; 74: 139-62
7. Martinez- Coyula M.oxygen free radikals and human disease. Broch 1995; 77: 147-61
8. Anfossi G, Russo I et all. N-acetyl L- systeine exerts direct antiaggregating effect on human platelets.Eur J.Clin.İnvestigation 2001; 31: 452-61
9. Goodman&Gilmous The pharmacological basis of therapeutres page 694-695
- 10.Becker GJ, Fairley KF. urinalysis in Massry SG Glassock RJ, eds, Textbook of Nephrology, 4th ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2001 : 1765-1783
- 11.Reiser IW, Porush JG, Evaluation of renal function in Massry SG Glossock RJA,eds, Textbook of Nephology, 4th ed, Lippincolt Williams&Wilkins, 2001: 1973-1802
- 12.Levey AS. Chemical evaluation of Renal function. Greenberg A, Coffman T, eds. Primer on kidney Diseas 3RD ed. San Diego, CA: Academic Press, 2001: 20-26
- 13.Anderson S. proteinuria. In Greenberg A, Coffman T, eds primer on kidney Diseases. 3Rd eol San Diego, CA: Academic press, 2001: 42-46
- 14.Kasiske BL, Keane WF Laboratory assessment of renal disease, İn Brenner BM, ed. The Kidney 6th ed. WB Saunders Co.2000: 1129-1170
- 15.Kari T, Vatairi L, Pohjavaara S, Preservation urine for flow cytometric and visuel microscopic testing. Clin. Chem. 2002; 48 (6pt1) : 900-5
- 16.Moore KN, Murray S, Malone Lee J, Rapid urianalysis assays for diagnosis of urinary tract infection Br J, 2001; 10 (15) : 995-1001

- 17.The renal, urinary and male genital systems medicine principles and practice. Ed. Taylor RB, Springer verlag, 1997: 817-79
- 18.Böbrek hastalıklarında tanı yöntemleri. Nefroloji el kitabı. Ed. Akbolat T. Utaş C, Süleymanlar G, İstanbul 1999: 21-41
- 19.Böbrekler ve vücut sıvıları, Tıbbi Fizyoloji 9. Baskı Ed. Guyton AC, Hall JE, İstanbul, yüce yayınları, 1996: 297-402
- 20.Chertow GM, Lazorus JM, preoperative renal risk stratification. Circulation 1997 ; 95 : 878- 83
- 21.Mangano CM, Ramsey JG, Renal dysfunction after myocardial revascularization Ann.İntern Med 1998 ; 128: 194-203
- 22.Aydoğdu N, Kaymak K, sıçanlarda böbrek iskemii/reperfüzyon hasarında N-asetil sistein etkileri,Fırat üniversitesi tıp dergisi 2005
- 23.Karen E.A.Burns, Michael W. A.Chu, Perioperatif N-acetylcysteine to prevent renal dysfunction in high risk patients undergoing CABG surgery ,JAMA,July 20,2005-Vol 294, no.3
- 24.Prescot LF, Ilingart RN, iv nac the treatment of choise for paracetamol poisoning.Br.Med.1999,iv nac treatment protocol.Annals of emer med 1991
- 25.Kshirsagar AV et all N-acetylcystein for the prevention of radiocontrast induced nephropayt prospective controlled trials.J.Am.Soc.Nephrologia 2004
- 26.Rashid ST, Salman M, prevention of contrast-ind. Nephropaty in vasculer patients undergoing angiography; a randhomize control trial of nac,Vas. Sur.2004;40: 1136-44
- 27.Chanay E, Zhed PJ, NAC for radiocontrast induced nephropaty: potential role emergency department CJEM 2004 jul; 6(4) : 253-8
- 28.Drang MH, Mackenzie TA. NAC propyloxis significantly reduces the risk of radiocont-ind. Nephropaty : compheterize metaanalyse. Cat.Cardiovasc. Interv.2005; 64 (4): 471-9
- 29.Erley C, Iodinoted contrast agent induced nephropaty radiologe 2007 sep; 47 (9); 761-7
- 30.Zanardo G, Michielon P, et al. Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation : prevalence, mortality rate and main risk factors.J Thorac Cardiovasc Surg. 1994; 107 : 1489-1495.
- 31.Antunes PE, Prieto D, Renal dysfunction after myocardial revascularization. Euro J Cardiothorac Surg. 2004; 25: 597-604

32. Chattas MA, Sethna DH, et al. Patterns of acute renal failure requiring dialysis after open heart surgery. *Anesth Analg*. 1986;65:S57
33. Bove T, Grazia Calabro M, et al. The incidence of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;18:442-445
34. Chertow GM, Lazarus JM, et al. Preoperative renal risk stratification. *Circulation*. 1997;95:878-884
35. Yoshioka T, Fogo A. Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion. *Kidney Int*. 1992;41:1008-1015
36. Perella MA, Eddell ES. Endothelium-derived relaxant factor in pulmonary and renal circulation during hypoxia. *Am J Physiol*. 1992;263:R45-R50
37. Birck R, Krzossok S. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy : meta-analysis. *Lancet*. 2003;362:598-603
38. Misra D, Leibowitz K. Role of N-acetylcysteine in prevention of contrast-induced nephropathy after cardiovascular procedures: a meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2004;27:607-610
39. Tepel M, van der Giet M, Zidek W. Prevention of radiographic contrast agent induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med*. 2000;343:180-184
40. Baker CSR, Wragg A, Baker LRI. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:180-184
41. Ramesh N, Pillai RK, Abraham T. Reno-protective effect of N-acetylcysteine in patients with impaired renal function undergoing coronary angiography and interventions. *J Assoc Physicians India*. 2006 Jun;54:449-552
42. Gokcen Orhan, Nihan Yapici. Effect of N-acetylcysteine on myocardial ischemia-reperfusion injury in bypass surgery. *Heart Vessels* (2006) 21 : 42-47
43. Ristikakare A, Kuitunen T, Pöyhia R. Lack of renoprotective effect of i.v. N-acetylcysteine in patients with chronic renal failure undergoing cardiac surgery. *Br J Anesth*. 2006 Nov;97(5):611-6. Epub 2006 Aug 16.
44. Aisen P, Listowsk I. Iron transport and storage proteins. *Ann Rev Biochem* 1980; 49: 357-93

45. Thakar CV, Arrigain S, Worley JP, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 162-168
46. Eric AJ, Gilles Clermant. RIFLE criteria for kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Critical care* 2006,10 :R73