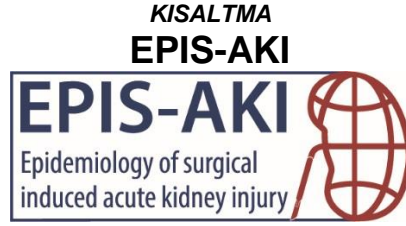


**CERRAHİYE BAĞLI AKUT BÖBREK HASARININ
EPİDEMİYOLOJİSİNİ İNCELEMeye YÖNELİK
ULUSLARARASI GÖZLEMSEL ÇALIŞMA
(OBSERVATIONAL STUDY TO EVALUATE THE **EPIDEMIOLOGY**
OF
SURGICAL-INDUCED ACUTE KIDNEY INJURY)**



Baxter tarafından desteklenme, ESA tarafından onaylanmaktadır

Sorumlu Kurum:

Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Medicine
University Hospital Muenster
Albert-Schweitzer-Campus 1, A1
48149 Muenster
Germany

Ana Koordinatör:

Univ.-Prof. Dr. med. Alexander Zarbock
University Hospital Muenster
Department of Anesthesiology,
Intensive Care and Pain Medicine
Albert-Schweitzer-Campus 1, A1
48149 Muenster
Germany

Çalışma Kodu:

01-AnIt-19

Versiyon 1.2
Tarih: 2020-06-29

Çalışma için ana ilişki kurulacak adres:

E-mail: epis-aki@ukmuenster.de

Tel: +49 251 83 47282

Fax: +49-(0)251-83 40501

Gizli

Bu çalışma protokolündeki veriler gizlidir. Çalışmanın yürütülmesi için kullanılmalıdır. Çalışma dışı kişiler veya kurumlarla paylaşılması gerekmektedir. Diğer nedenlerle kullanım ana koordinatör araştırmacının yazılı iznine tabiidir.

(Bu kısım özellikle boş bırakılmıştır)

İçindekiler

1	General Information	5
1.1	Responsible Persons, Institutions and Committees	5
1.2	Signatures.....	7
1.3	Synopsis	8
1.4	Abbreviations	11
2	Introduction.....	13
2.1	Background.....	13
2.2	Rationale	14
3	Objectives and Endpoints	15
3.1	Objectives	15
3.1.1	Primary Objective	15
3.1.2	Secondary Objectives.....	15
3.1.3	Primary Endpoint.....	16
3.1.4	Secondary Endpoints	16
4	Study Design	17
5	Study Sites and Study Population.....	18
5.1	Study Site Selection	18
5.2	Study Population.....	18
5.2.1	Inclusion Criteria.....	18
5.2.2	Exclusion Criteria.....	18
5.2.3	Distribution of Gender in the Study Population.....	18
6	Patient Inclusion and Registration.....	18
7	Study procedures	19
7.1	Urine Collection.....	19
7.2	Data Collection.....	19
8	Screening, and Documentation Plan.....	19
8.1	Screening.....	19
8.2	Documentation Plan.....	19
9	Statistics.....	21
9.1	Power analysis.....	21
9.2	Statistical analyses.....	21
10	Documentation, Data Management, Archiving.....	21
10.1	Patient Identification List	21
10.2	Source Data / Source documents.....	22
10.3	Recording of Data / Case Report Form (CRF)	22
10.4	Data Management	22
10.5	Archiving.....	22
11	Ethical and Regulatory Requirements	23
11.1	Declaration of Helsinki and Legal Requirements.....	23
11.2	Ethical consideration	23
11.3	Patient Information and Informed Consent	23
11.4	Adherence to the Protocol.....	24
11.5	Data Protection	24
12	Publication Policy.....	24
13	References	24
14	Appendices	26

(This side is intentionally left blank.)

1 Genel Bilgi

1.1 Sorumlu Kişiler, Kurumlar ve Komiteler

Çalışma için iletişim

E-posta: epis-aki@ukmuenster.de

Telefon: +49-(0)251-83 47282

Faks: +49-(0)251-83 40501

Sorumlu Kurum

İsim: Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Medicine
University Hospital Muenster
Director: Univ.-Prof. Dr. med. A. Zarbock
Adres: Albert Schweitzer Campus 1, Geb. A1
48149 Muenster
Tel.: +49-251-83-47252
Fax: +49 251 83 40501

Sorumlu Araştırmacı

İsim: Univ.-Prof. Dr. med. A. Zarbock
Kurum: University Hospital Muenster
Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Medicine
Adres: Albert-Schweitzer-Campus 1, A1
48149 Muenster
Tel.: +49 251 83 47252
Fax: +49 251 83 40501
E-posta: zarbock@uni-muenster.de

Tıbbi Proje Yönetimi

İsim: Priv.-Doz. Dr. med. Melanie Meersch
Kurum: University Hospital Muenster
Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Medicine
Adres: Albert-Schweitzer-Campus 1, A1
48149 Muenster
Tel.: +49 251 83 47282
Fax: +49 251 83 40501
E-posta: meersch@uni-muenster.de

Proje Yöneticisi

İsim: Dr. oec. troph. Carola Wempe
Kurum: University Hospital Muenster
Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Medicine
Adres: Albert-Schweitzer-Campus 1, A1
48149 Muenster
Tel.: +49 251 83 47267
Fax: +49 251 83 40501
E-posta: wempe-c@anit.uni-muenster.de

İstatistikçi

İsim: Laura Kerschke
Kurum: University of Muenster
Institute of Biostatistics and Clinical Research
Adres: Schmeddingstr. 56
48149 Muenster
Tel.: +49 251 83 50662
Fax: +49 251 83 55277
E-posta: laura.kerschke@ukmuenster.de

The listing of trial sites, principal investigators, sub-investigators, and further trial staff, will be kept and continuously updated in a separate list. The final version of this list will be attached to the final report of the clinical trial.

1.2 Signatures

Principal Investigator:

Univ.-Prof. Dr. med. Alexander Zarbock
Department of Anesthesiology, Intensive Care
and Pain Medicine
University Hospital Muenster

Place, date

Signature

Medical Project Management:

Priv.-Doz. Dr. med. Melanie Meersch
Department of Anesthesiology, Intensive Care
and Pain Medicine
University Hospital Muenster

Place, date

Signature

Study Coordinator:

Dr. oec. troph. Carola Wempe
Department of Anesthesiology, Intensive Care
and Pain Medicine
University Hospital Muenster

Place, date

Signature

1.3 Synopsis

Study-ID	01-AnIt-19
Çalışma Başlığı	CERRAHİYE BAĞLI AKUT BÖBREK HASARININ EPİDEMİYOLOJİSİNİ İNCELEMeye YÖNELİK ULUSLARARASI GÖZLEMSEL ÇALIŞMA
Kısaltma	EPIS-AKI
Sorumlu Kurum	Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Medicine Albert-Schweitzer-Campus 1, A1 48149 Muenster
Tıbbi Durum	Cerrahi sonrası komplikasyonlar
Ana Araştırmacı	Univ.-Prof. Dr. med. Alexander Zarbock Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Medicine; University Hospital of Muenster; Albert-Schweitzer-Campus 1, A1; 48149 Muenster; Phone: +49 251/83-47252; Fax: +49 251/83-40501; Email: zarbock@uni-muenster.de
Tıbbi Proje Yöneticisi	Priv.-Doz. Dr. med. Melanie Meersch Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Medicine; University Hospital of Muenster; Albert-Schweitzer-Campus 1, A1; 48149 Muenster; Phone: +49 251/83-47282; Fax: +49 251/83-40501; Email: meersch@uni-muenster.de
Çalışma Koordinatörü	Dr. oec. troph. Carola Wempe Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Medicine; University Hospital of Muenster; Albert-Schweitzer-Campus 1, A1; 48149 Muenster; Phone: +49 251/83-47267; Fax: +49 251/83-40501; Email: wempe-c@anit.uni-muenster.de
Çalışma Tipi	Uluslararası ileriye dönük, gözlemsel, çok merkezli, kesitsel kohort çalışması
Katılan Merkezler	Bu klinik araştırma, Avrupa ve ABD'de uluslararası çok merkezli bir gözlemsel kohort denemesi olarak yürütülecektir. Gerekirse, başka nitelikli deneme siteleri araştırmaya dahil edilebilir. Deneme yerlerinin listesi, sorumlu araştırmacılar, alt araştırmacılar ve diğer araştırma personeli ayrı bir listede tutulacak ve sürekli olarak güncellenecektir. Bu listenin son versiyonu klinik araştırmanın nihai raporuna eklenecektir.
Biometri (biometrik değerlendirme)	Laura Kerschke Institute of Biostatistics and Clinical Research University of Muenster Schmeddingstr. 56 48149 Muenster Phone: +49 251/83-53607 Email: laura.kerschke@ukmuenster.de
Fon	Baxter'den sınırsız araştırma bursu
Hedef (ler)	Akut böbrek hasarı (ABH), insidansı artan ciddi bir klinik komplikasyondur ve dünya çapında büyük bir sağlık bakımı yükü ile sonuçlanan olumsuz kısa ve uzun vadeli sonuçlarla ilişkilidir. Konsensüs sınıflandırma sistemlerinin tanıtılması, ABH için farkındalığı artırmıştır. ABH için doğru bir oluşum oranının değerlendirilmesi, sağlık politikası, kalite girişimleri ve araştırma tasarımları için büyük önem taşımaktadır.

	<p>Bununla birlikte, mevcut veri tabanlarından ABH analizi genellikle eksik veri unsurları, özellikle idrar çıkış kriterlerinin dahil edilmesi ile sınırlıdır. Eksik veriler ve konsensüs sınıflandırmasından önce farklı tanımların kullanılması, bildirilen cerrahi kaynaklı ABH oluşumlarındaki büyük varyasyonların nedenleridir.</p> <p>Birincil amaç, ABH için en son konsensüs tanımını kullanarak (Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçları İyileştirme kriterleri) bir gözlem birimine (örn. YBÜ, IMC, PACU) kabul edilmesini gerektiren uzun cerrahi prosedürlerden sonra 72 saat içinde standartlaştırılmış bir veri toplama aracı kullanarak ABH insidansını ileriye dönük olarak değerlendirmek ve ve ABH'nin preoperatif ve intraoperatif faktörlere bağımlılığını değerlendirmektir.</p> <p>İkincil amaçlar: ameliyat öncesi ve sırasındaki faktörlerin ABH oluşumu üzerindeki etkilerini belirlemek, ABH'nin böbrek replasman tedavisi kullanımı, tüm nedenlere bağlı mortalite (YBÜ ve hastane) ve aynı zamanda ameliyat süresi de dahil olmak üzere postoperatif sonuçlardan kalış (YBÜ ve hastane) ve MAKE90 (90. günde majör advers böbrek olayları) olarak özetlenen uç noktaların bir kombinasyonu üzerindeki etkisini belirlemektir.</p>
Anahtar çalışmaya dahil olma veya dışlanma kriterleri	<p><u>Dahil edilme kriterleri:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yaş \geq 18 2. En az 2 saat süren büyük ameliyatlara 3. Ameliyattan sonra YBÜ, IMC veya PACU'ya planlı veya plansız kabul 4. Yazılı bilgilendirilmiş onay <p><u>Haric tutma kriterleri:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Önceden var olan ABH 2. Son 3 ay içinde ABH 3. Diyaliz bağımlılığı olan son dönem böbrek hastalığı 4. Böbrek nakli
Primer çalışma hedefi	<p>EPIS-AKI denemesinin birincil amacı, KDIGO kriterlerine göre ABH için en son konsensüs tanımını kullanarak hastanelerde uzun cerrahi prosedürlerden sonra 72 saat içinde ABH insidansını ileriye dönük olarak değerlendirmektir.</p>
Çalışma çıktıları	<p><u>Primer çıktı:</u> KDIGO kriterlerine göre ameliyattan sonraki 72 saat içinde ABH oluşumu</p> <p><u>İkincil çıktılar:</u> İkincil uç noktalar şunlardır:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preoperatif risk faktörlerinin postoperatif ABH insidansına etkisi • Önceden belirlenmiş intraoperatif faktörlerin postoperatif AKI insidansı üzerindeki etkisi • AKI biyobelirteçleri (bu son nokta için idrar bazı merkezlerde toplanacaktır) • Sonuçlar: <ul style="list-style-type: none"> o Renal replasman tedavisinin kullanımı o YBÜ kalış süresi o Hastanede kalış süresi • Hayatta kalma <ul style="list-style-type: none"> o YBÜ ölüm oranı o Hastane ölüm oranı • MAKE90 (90. günde majör advers böbrek olayları): aşağıdakilerden oluşan birleşik son nokta: <ul style="list-style-type: none"> o ölüm oranı o böbrek replasman tedavisi o serum-kreatininin olarak tanımlanan kalıcı böbrek fonksiyon bozukluğu \geq Başlangıç serum kreatininine kıyasla 1.5 kat
Olgu sayısı	Çalışmada analiz edilecek n=10,000
Zaman planı	İlk hasta ilk ziyaret (FPFV): 01/06/2020

	<p>Son hasta ilk ziyaret (LPFV): 30/06/2022 Son hasta son ziyaret(LPLV): 30/09/2022 Çalışma son raporu: 31/12/2022</p>
İstatistiksel analiz	<p>İstatistiksel analizler, standart istatistiksel yazılım kullanılarak ICH yönergesi E9 “Klinik Araştırmalar için İstatistiksel Prensipler” ilkelerine göre yapılacaktır.</p> <p>Veriler, standart tanımlayıcı istatistiksel ölçülerle özetlenecektir. Normal olarak dağılan değişkenler ortalama ve standart sapma olarak ve normal dağılmayan değişkenler medyan ve alt ve üst çeyrek olarak rapor edilecektir. Kategorik değişkenler oran olarak ifade edilecektir.</p> <p>Gruplar arasında cerrahi türü gibi kategorik parametrelerle verilen farklılıkların kanıtını ölçmek için t-testleri, Mann-Whitney-U testleri, Ki-kare testleri veya Fisher'in kesin testleri gibi istatistiksel testler, dağılım özelliklerine uygun olarak kullanılacaktır.</p> <p>Birincil analizde ABH insidansı, Clopper-Pearson'a göre tam olarak karşılık gelen iki taraflı% 95 güven aralığı ile birlikte tahmin edilecektir.</p> <p>ABH oluşumu ile ilişkili olabilecek faktörleri tespit etmek için (örneğin, ameliyatın tipi / uzunluğu, kan ürünlerinin kullanımı, morbiditeler), keşifsel tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri yapılacaktır.</p> <p>İkincil sonuçlar için nokta tahminleri ve karşılık gelen% 95 güven aralıkları türetilen olacaktır. Daha ileri keşif analizlerinde, ikincil sonuçlar ve ameliyat türü arasındaki ilişki uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak analiz edilecektir. Ek olarak, her grupta ABH oluşumu ile ilişkili değişkenleri belirlemek için cerrahi türüne göre alt grup analizleri yapılacaktır. İki taraflı p değeri <0,05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.</p>
Power calculation	<p>Çalışmanın birincil amacı ameliyat sonrası ABH insidansını tahmin etmek ve Clopper-Pearson'a göre karşılık gelen tam iki taraflı% 95 güven aralığını türetmektir. Mevcut literatürde cerrahi tipine bağlı olarak% 1.8-39.3 oranında ABH insidansı bildirilmektedir. Güven aralığının genişliği arttıkça, cerrahi sonrası gözlenen ABH insidansı % 50'ye yaklaşır, konservatif bir yaklaşım olarak % 40'lık bir oran varsayılmıştır. Bu varsayımı kullanarak, n = 10.000 hastadan oluşan bir örneklem büyüklüğüne ve% 95'lik bir güven düzeyine dayanan güven aralığı genişliği 0.019 ile verilir. Bu nedenle, n = 10.000 hasta ile ameliyat sonrası ABH insidansı en azından bu kesinlik ile tahmin edilebilir.</p> <p>Çalışma ayrıca ameliyat sonrası ABH oluşumuyla ilişkilendirilebilecek faktörleri tespit etmeyi amaçlamaktadır. ameliyat türü (yani kardiyak, nörolojik vb.) ve önceden tanımlanmış preoperatif ve intraoperatif faktörler. Bu nedenle, tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri gibi daha ileri keşif analizleri yapılacaktır. Göreceli olarak çok sayıda farklı ameliyat türü göz önüne alındığında, n = 10.000 hasta örneklem büyüklüğü, bu parametrelerin ameliyat sonrası ABH oluşumu üzerindeki etkisini tek ve çok değişkenli bir bağlamda araştırmak için yeterlidir.</p>
Çalışma Kaydı	<p>Çalışma, ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov Tanımlayıcı: NCT04165369) adresinde kayıtlıdır.</p>

1.4 Kısaltmalar

ACEi	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
AKI	Acute Kidney Injury, Akut Böbrek Hasarı (ABH)
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi
ASA	American Society of Anesthesiology, Amerikan Anesteziyoloji Derneği
CKD	Chronic Kidney Disease, Kronik böbrek hastalığı
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
CRF	Case Report Form, Olgu rapor formu
eCRF	Electronic Case Report Form, elektronik olgu rapor formu
EPIS-AKI	Epidemiology of Surgical-induced Acute Kidney Injury, Cerrahi ile oluşmuş akut böbrek hasarı epidemiyolojisi çalışması
FPFV	First patient first visit, ilk hasta ilk ziyaret
GCP	Good Clinical Practice, İyi Klinik Uygulamalar
GFR	Glomerular Filtration Rate, Glomerüler Filtrasyon Hızı
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICU	Intensive Care Unit
IMC	Intermediate Care
ISF	Investigator Site File
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LPFV	Last patient first visit
LPLV	Last patient last visit
MAKE	Major Adverse Kidney Events
OD	operative day
PACU	Post Anesthesia Care Unit
POD	postoperative day
RRT	Renal Replacement Therapy
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
UO	Urine Output

(This side is intentionally left blank.)

2Giriş

Akut böbrek hasarı (ABH, Acute Kidney Injury, AKI), insidansı artan ciddi bir klinik komplikasyondur (1) ve dünya çapında olumsuz kısa ve uzun vadeli sonuçlarla ilişkili olup, büyük bir sağlık bakımı yüküyle sonuçlanmaktadır. (2,3) ABH artık olumsuz sonuçlar için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir. (4-7) Böbrek hasarına ilişkin Risk, Hasar Yetmezlik, Kayıp ve Son dönem Yetersizlik [Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage; RIFLE] konsensüs sınıflandırma sistemlerinin tanıtılmasından bu yana (8), Akut Böbrek Hasarı Ağı [Acute Kidney Injury Network, AKIN] (9) ve Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçları İyileştirme [Kidney Disease: Improving Global Outcomes] kriterleri (10) sayesinde, önemi konusundaki farkındalık muazzam bir şekilde artmıştır ve çalışmaların çoğu ABH oranlarını bildirmek için bu tanımları kullanmaktadır.

ABH için doğru bir gelişim oranının öğrenilmesi sağlık politikalarının geliştirilmesi, kalite girişimleri ve klinik araştırmaların tasarlanması için önemlidir. Bununla birlikte, cerrahi ortamda mevcut veri tabanlarından ABH analizi genellikle bu tanımların uygulanması için gerekli veri unsurlarının, özellikle idrar çıkış kriterlerinin, eksik olması nedeniyle sınırlıdır. Ek olarak, idari veritabanları da faturalama kodları birçok ABH vakasını yakalamadığı için sınırlıdır.(11) Bu, cerrahi ortamda bildirilen ABH oluşum oranlarındaki büyük farklılığın bir açıklaması olabilir.

Cerrahiye Bağlı Akut Böbrek Hasarı epidemiyolojisi (EPIS-AKI) çalışmasının amacı, akut böbrek hasarı (ABH) için en son konsensüs tanımını ve standartlaştırılmış bir veri toplama aracını kullanarak hastanelerde genişletilmiş cerrahi prosedürlerden sonra ABH epidemiyolojisini prospektif olarak değerlendirmek ve ABH'nin preoperatif ve intraoperatif faktörler ile ilgili bağımlılığı değerlendirmektir.

2.1 Genel Bilgi

ABH epidemiyolojisini farklı cerrahi ortamlarda değerlendirmek için birçok analiz yapılmıştır (Tablo 1). Farklı sınıflandırma sistemlerinin kullanılmaya başlanmasından bu yana, sonuçların karşılaştırılabilir olduğu düşünülüyordu. Bununla birlikte, çalışmaların çoğu retrospektiftir ve bu nedenle çalışmalar tasarımının doğası nedeniyle sınırlı kalmaktadır. Ek olarak, ABH, esas olarak serum kreatinin kriteri ile teşhis edilir, böylece idrar çıkışı göz ardı edilir. Bununla birlikte, son zamanlarda genel bir YBÜ hasta kohortunda idrar kriterinin ABH teşhisi ve evreleme için önemli olduğu gösterilmiştir. (12) Sonuç olarak, genişletilmiş cerrahi prosedürlerden sonra ABH'nin kesin insidansı şu anda bilinmemektedir.

Tablo 1 Cerrahi ile ilişkili ABH'nin epidemiyolojik çalışmalarının özeti.

Çalışma	Yıl	Tasarım	Nüfus (n)	Tanım	Insidans (%)
Major abdominal cerrahi sonrası ABH					
Armstrong et al. (13)	2009	Retrospektif	Hepatobilier (1535)	AKIN/ SCr	5.1
Bell et al. (14)	2014	Bölünmüş zaman serileri	Major abdominal/GI (3271)	KDIGO/ SCr	9.8
Bihorac et al. (15)	2009	Retrospektif	Major abdominal/GI (2337)	RIFLE/ SCr	39.3*
Biteker et al. (16)	2014	Prospektif	Major abdominal/GI (510)	RIFLE/ SCr and	7.1*
Brunelli et al. (17)	2012	Retrospektif	Major abdominal/GI (1912)	AKIN/ SCr	26.8*
Causey et al. (18)	2011	Retrospektif	Kolorektal (339)	RIFLE/ SCr	11.8

Study	Year	Design	Population (n)	Definition	Incidence (%)
Chao et al. (19)	2013	Retrospektif	Major abdominal/GI (1972)	AKIN/ SCr	20.2
Cho et al. (20)	2014	Prospektif	Hepatobilier (111)	AKIN/ SCr and	1.8*
Coca et al. (21)	2010	Retrospektif	Major abdominal/GI (11460)	AKIN/ SCr	18.9*
Major abdominal cerrahi sonrası ABH					
Correa-Gallego et al. (22)	2015	Retrospektif	Hepatobilier (2116)	RIFLE/ GFR	15.9
Grams et al. (23)	2016	Retrospektif	Major abdominal/GI (44597)	KDIGO/ SCr	13.2*
Kambakamba et al. (24)	2015	Retrospektif	Hepatobilier (829)	AKIN/ SCr	8.2
Kim et al. (25)	2013	Retrospektif	GI (4718)	KDIGO/ SCr	14.4
Lee et al. (26)	2014	Retrospektif	GI (595)	AKIN/ SCr	35.3
Slankamenac et al. (27)	2009	Retrospektif	Hepatobilier (569)	RIFLE/ SCr and	15.1
Sun et al. (28)	2015	Retrospektif	Major abdominal/GI (1345)	AKIN/ SCr	9.7
Sun et al. (28)	2015	Retrospektif	Major jinekolojik (865)	AKIN/ SCr	3.1
Teixeira et al. (29)	2014	Retrospektif	Major abdominal/GI (450)	KDIGO/ SCr and	22.4
Tomozawa et al. (30)	2015	Retrospektif	Hepatobilier (642)	AKIN/ SCr	12.2
Vaught et al. (31)	2014	Retrospektif	Major jinekolojik (2341)	RIFLE/ SCr	12.6*
Kalp cerrahi sonrası ABH (son çalışmalardan oluşturulmuştur)					
Bernardi et al. (32)	2016	Veritabanı analizi	CABG (+/- KPB) (8024)	KDIGO/ SCr	14.7*
Kim et al. (33)	2015	Retrospektif	OPCAB (783)	KDIGO/ SCr	3.1
Kim et al. (34)	2015	Retrospektif	KPB ile Kardiyak cerrahi (590)	KDIGO/ SCr	28.1
Seelhammer et al. (35)	2016	Retrospektif	Kalp cerrahisi (+/- CPB) (4022)	SCr/ GFR	25.6
Xu et al.	2016	Prospektif	Kalp cerrahisi (+/- CPB) (3245)	KDIGO/ SCr and UO	39.9*
Cerrahi sonrası ABH					
Hoste et al. (36)	2015	Prospektif	Tüm cerrahiler (740)	KDIGO/ SCr and	53.2
<p>Kısaltmalar: AKIN, Acute Kidney Injury Network- Akut Böbrek Hasarı Network; CABG, Coronary artery bypass graft- Koroner arter bypass greftlemesi ; CPB, cardiopulmonary bypass- -Kardiyopulmoner bypass; GFR, glomerular filtration rate- glomerüler filtrasyon hızı; GI, gastrointestinal; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes- Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçları İyileştirme Kriterleri ; OPCAB, Off-pump coronary artery bypass graft- Pompasız coroner arter bypass greft cerrahisi; RIFLE, Risk Injury Failure, Loss and End-stage- Böbrek hasarına ilişkin Risk, Hasar Yetmezlik, Kayıp ve Son dönem Yetersizlik Sınıflaması ; SCr, serum kreatinin; UO, urine output- idrar çıkışı</p> <p>* Kronik böbrek yetersizliği olan hastalar dışlanmıştır.</p>					

Abdominal cerrahisi sonrası ABH görülme oranı % 1.8 ila 39.3 arasında değişmektedir. Kalp cerrahisinden sonra ABH insidansı üzerine yapılan son çalışmalar, ABH insidansında % 3.1 ila % 39.9 arasında bir aralık göstermektedir (Tablo 1). Hoste ve ark., yakın zamanda, ABH epidemiyolojisini değerlendirmek için dünya çapında 139 Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) içinde EPIS-AKI – Trial Study Protocol, Version 1.2, 29.06.2020

bulunan 1802 (cerrahi ve cerrahi olmayan) kritik hastayı içeren geniş bir prospektif gözlemsel çok uluslu çalışma gerçekleştirdi. Cerrahi hastalara (n = 740) odaklanıldığında, KDIGO kriterlerine göre AKI insidansı % 53,2 idi ve bu, en son konsensüs tanımı ve standart bir veri toplama aracı kullanıldığında olası daha yüksek bir orana işaret etmektedir. (36)

2.2 Gerekeçe

Cerrahiye bağlı ABH'nin epidemiyolojisi şu anda bilinmemektedir. Bununla birlikte, ABH vakalarına ilişkin son raporlar, her iki cerrahi hastadan birinin bu komplikasyondan etkilendiğini göstermektedir.

ABH, olumsuz sonuçlarla bağımsız olarak ilişkili olduğundan, bu kritik duruma yönelik farkındalığı artırmak ve hasta sonuçlarını iyileştirmek için hasta yönetimini optimize etmek amacıyla gelişiminin tam olarak bilinmesi zorunludur. Ayrıca, ABH gelişimi sağlık politikaları üzerinde yüksek bir etkiye sahiptir ve yeni preemtif olarak engelleyici veya tedavi edici çalışmaların geliştirilmesi için ABH gelişimine dair bilgiye ihtiyaç vardır ki bu, Avrupa Anesteziyoloji Derneği tarafından desteklenen RAPNetwork'ün (Renoprotektif Network; Başlatıcı: Üniv. - Prof.Dr. med. Alexander Zarbock) temel amacıdır.

Sonuç olarak, EPIS-AKI çalışmasının amacı, farklı cerrahi disiplinlerde genişletilmiş cerrahi prosedürler uygulanan hastalarda genel olarak ABH insidansı hakkında kesin bilgi edinmektir. İdrar çıkışının değerlendirilmesi bir Foley kateteri gerektirdiğinden, KDIGO tanımının her iki kriterini de yeterince ele almak için YBÜ veya yüksek bağımlılık birimi gibi gözlemsel bir üniteye kabul edilen hastaları dahil etmeye çalışıyoruz. Dahil edilen hastaların yüksek sayısına bağlı olarak, verileri cerrahi hastalar ve farklı cerrahi alt popülasyonlar için yeni risk skorları oluşturmak için kullanacağız.

3 Amaçlar ve Sonlanım Noktaları

3.1 Amaçlar

3.1.1 Temel Amaç

EPIS-AKI çalışmasının birincil amacı, KDIGO kriterlerine göre ABH için en son konsensüs tanımını kullanarak YBÜ, ara YBÜ veya Postoperatif Bakım Ünitesine (PACU) kabulünü gerektiren uzun cerrahi prosedürlerden (≥ 2 saat) sonra 72 saat içinde ABH epidemiyolojisini ileriye dönük olarak değerlendirmektir (Tablo 2).

Tablo 2 AKI tanısı için KDIGO kriterleri

Evre	Serum kreatinin	İdrar çıkışı
1	48 saat içinde ≥ 0.3 mg/dl artış veya son 7 gün içinde bazalden 1.5-1.9 kat artış	≥ 6 saat boyunca < 0.5 ml/kg/h
2	bazalden 2.0-2.9 kat artış	≥ 12 saat boyunca < 0.5 ml/kg/h for
3	bazalden 3 kat artış veya ≥ 4.0 mg/dl veya RRT başlatılması	< 0.3 ml/kg/h for ≥ 24 h or anuria for ≥ 12 h

Kısaltmalar: RRT, renal replasman tedavisi

3.1.2 İkincil Amaçlar

İkincil hedefler arasında böbrek replasman tedavisi (RRT) insidansı, mortalite (YBÜ ve hastane), kalış süresi (YBÜ ve hastane) ve MAKE90 (90. günde önemli olumsuz böbrek

olayları) gibi YBÜ ve hastane çıktıları yer almaktadır. (37) Ek olarak, özellikle kronolojik yaş, kırılabilirlik ve anemi gibi preoperatif faktörlerin ABH'ye katkıda bulunduğu hipotezini test etmeyi amaçladık. Dahası, ameliyatın doğasına odaklanan seçilmiş intraoperatif faktörler (tip, süre, planlanan ve acil), intraoperatif anestezi bileşenleri (hipotansiyon ve vazopleji varlığı gibi) ile postoperatif AKI arasındaki ilişkiyi araştıracağız. Son olarak, bir hasta alt kümesinde biyobelirteç evrimi ile cerrahi olarak indüklenen AKI gelişimini birbirine bağlayacağız.

3.1.3 Temel Sonlanma Noktası (Çıktı)

Birincil son nokta, KDIGO kriterlerine göre (Tablo 2) majör cerrahiden sonra 72 saat içinde ABH 'nın ortaya çıkması olarak tanımlanır.

3.1.4 İkincil Sonlanma Noktaları

İkincil sonlanma noktaları ise şunları içerir:

- Preoperatif risk faktörlerinin postoperatif ABH insidansına etkisi
- Önceden belirlenmiş intraoperatif faktörlerin postoperatif ABH insidansına etkisi
- ABH biyobelirteçleri (bu son nokta için idrar bazı merkezlerde toplanacaktır)
- Çıktılar:
 - o Renal replasman tedavisinin kullanımı
 - o YBÜ kalış süresi
 - o Hastanede kalış süresi
- Hayatta kalma
 - o YBÜ mortalitesi
 - o Hastane ölüm oranı
- MAKE90 (90. günde majör advers böbrek olayları): aşağıdakilerden oluşan birleşik son nokta:
 - o ölüm oranı
 - o böbrek replasman tedavisi
 - o Persistan böbrek fonksiyon bozukluğu (serum kreatinin değerinin başlangıçtaki serum-kreatinin ile karşılaştırıldığında 1.5 kat veya daha fazla artışı olarak tanımlanır)

4Çalışma Tasarımı

EPIS-AKI çalışması, genişletilmiş cerrahi prosedürlere tabi tutulan 10.000 hastayı içeren prospektif, uluslararası, gözlemsel, çok merkezli, kesitsel bir kohort çalışmasıdır.

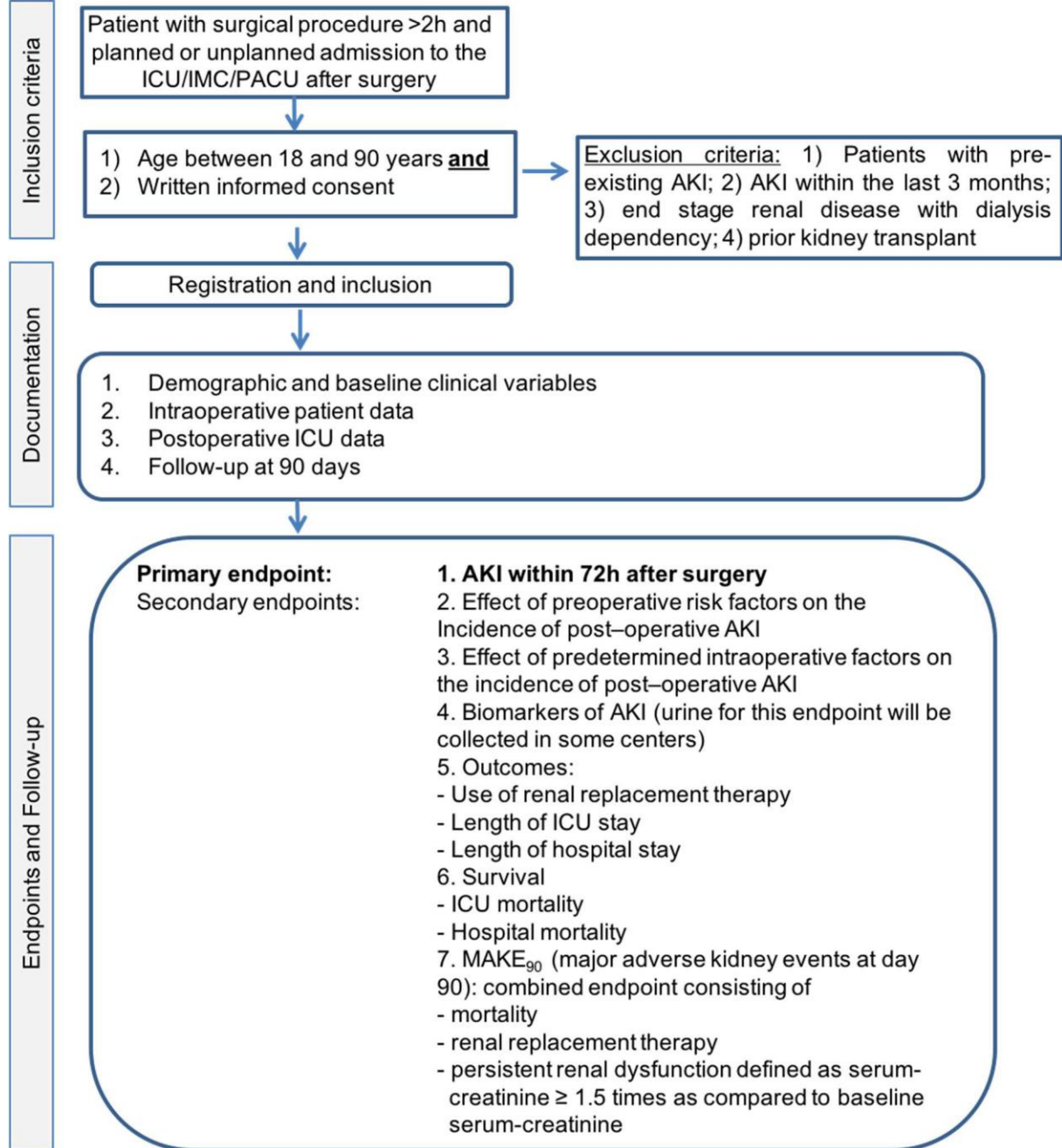


Figure 1: EPIS-AKI Trial Workflow.

5Çalışma Merkezleri ve Çalışma Nüfusu

5.1 Çalışma Merkez Seçimi

Çalışma, Avrupa ve ABD'de prospektif, epidemiyolojik çok taraflı, çok merkezli bir çalışma olarak gerçekleştirilecektir. Randomize kontrollü çalışmalar dahil olmak üzere uluslararası çalışmalar konusunda deneyime sahip Muenster Üniversite Hastanesindeki Anesteziyoloji, Yoğun Bakım ve Ağrı Anabilim Dalı koordinasyon merkezi olarak hizmet verecektir. Çalışma ekibi deneyimli araştırmacılardan ve çalışma hemşirelerinden oluşmaktadır. Çalışmaya nitelikli çalışma merkezleri dahil edilecektir. Çalışma merkezlerinin listesi, sorumlu araştırmacılar, alt araştırmacılar ve diğer araştırma personeli ayrı bir listede tutulacak ve sürekli olarak güncellenecektir. Bu listenin son versiyonu klinik araştırmacının nihai raporuna eklenecektir.

5.2 Çalışma Nüfusu

5.2.1 Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

1. Yaş \geq 18 yıl
2. En az 2 saat süren major elektif veya acil cerrahi prosedürler
3. Ameliyattan sonra YBÜ, mönitörize bakım servisi veya postoperative bakım ünitesine planlı veya plansız alınacak hastalar
4. Bilgilendirilmiş Onay

Nöroşirürji, kardiyak, vasküler, jinekoloji, göğüs, üroloji, ortopedi / travma ve abdominal cerrahinin geniş alt grup alanlarında major ameliyatlar hedeflenecektir.

5.2.2 Çalışmadan dışlanma Kriterleri

1. Var olan ABH
2. Son üç ay içinde ABH
3. Dializ bağımlılığı olan son dönem böbrek hastalığı
4. Böbrek transplantasyonu

5.2.3 Çalışma nüfusunda cinsiyet dağılımı

Çalışmada %50:%50 (erkek: kadın) cinsiyet dağılımı bekliyoruz. Cinsiyete göre hiçbir hasta çalışmadan çıkarılmayacaktır. Cinsiyet, çok değişkenli bir veri analizinde ortak değişken ayarlama için kullanılacaktır. Cinsiyete göre bir alt grup analizi yapılacaktır.

6Hasta Dahil Etme ve Kayıt Etme

Çalışmaya dahil edilmeden önce, hastalar ön taramayı tamamlayacak ve belirlenen tüm dahil etme kriterlerinin karşılanıldığından (yaş 18, en az 2 saat süren büyük ameliyatlar (planlı postoperatif yatış YBÜ, bilgilendirilmiş onam) ve hariç tutma kriterlerinin olmadığından emin olunacaktır.

Hastaya aşağıdaki formatta bir tanımlama kodu atanacaktır:

EP_XX – YY – ZZZZ

XX ülkeyi, YY merkez numarasını ve ZZZZ ise o merkezde çalışmaya alınan hastaya verilen ve giderek artan sürekli sayıyı temsil etmektedir.

7Çalışma Prosedürleri

Bu gözlemsel bir araştırma olduğu için, çalışma ile hiçbir spesifik prosedür bulunmamaktadır. Tüm hastalar, her merkezin kendi standartlarına göre tedavi edilecektir.

7.1 İdrar Toplama

Katılımcı merkezlerin bazılarında, ameliyatın neden olduğu ABH gelişimi için biyobelirteçleri analiz etmek için ameliyattan hemen sonra idrar örnekleri toplanacaktır. Bu örnekler hemen 5000g'de 5 dakika santrifüjlenecek ve -80 ° C'de saklanacaktır. Saklama için, daha önce açıklandığı gibi aynı kimlik kodu kullanılacaktır (bölüm 6).

7.2 Veri Toplama

Tüm klinik değişkenleri tıbbi kayıtlardan elde edeceğiz (Tablo 2). Demografik ve temel klinik değişkenler kaydedilecektir. Veri toplama, dikkatle gerçekleştirilecek ve hastanın adı herhangi bir vaka raporu formunda veya başka herhangi bir klinik araştırma belgesinde görünmeyecektir. Toplanan tüm veriler gizli tutulacaktır. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu'nun (2008) revizyonuna uygun olarak yapılacaktır. ICH-GCP'ye kesinlikle uyulacaktır. Çalışmanın tasarımında STROBE kurallarına bağlı kalınmıştır.

8Tarama ve Kayıt Tutma Planı

8.1 Tarama

Dahil etme kriterlerini karşılayan tüm hastalar bir tarama günlüğünde belgelenecektir. Bir hasta tüm dahil etme kriterlerini karşılıyorsa ve herhangi bir dışlama kriterine sahip değilse ("uygun"), klinik araştırmaya dahil edilip edilmediğinin tarama günlüğünde belgelenmesi gerekir. Hasta klinik araştırmaya dahil edilmemişse, nedeni tarama günlüğünde belgelenmelidir. Bir hasta, protokolün gerektirdiği herhangi bir değerlendirmeden önce yazılı onay vermelidir.

T1 – Tarama (Premedikasyon ziyareti)

- Bilgilendirilmiş onam ve dahil olma kriterlerinin doğrulanması

8.2 Kayıt Tutma Planı

T1 - Bazal

- Demografik veriler, birlikte kullanılan ilaçlar
- Kabul teşhisi, kabul kaynağı

T2 – Operasyon günün

Intraoperatif veriler

- Cerrahi işlem
 - Tip, öncelik, süre, kan kaybı, transfüzyon, hipotansiyon epizodları (5 dakikadan daha uzun süre ortalama arter basıncı<55 mmHg), sıvı alımı, idrar çıkışı, kolloid kullanımı, nefrotoksik ajan kullanımı, vazopressör kullanımı, eğer kalp cerrahisi ise kardiyopulmoner bypass veya aortic krosklemp süresi, cerrahi öncesi haftada kontrast madde kullanımı

T3 – 1. Ve 3. Postoperatif ziyaret

Postoperatif veriler

APACHE, SAPS, sıvı durumu (sıvı alımı, sıvı dengesi, idrar çıkışı, kan kaybı, transfüzyon), postoperative komplikasyonlar (sepsis, hemodinamik instabilite)

- ABH
- Evre, Tanım (idrar veya kreatinin), RRT, nefrotoksik ilaç kullanımı
- Eşlik eden ilaçlar
 - Vazopressör, amfoterisin, aminoglikozidler, siklosporin, takrolimus, radyokontrast ajanlar, diüretikler

T4 (Cerrahiden 90 gün sonra ±7 gün)

- Mortalite
- Hastanede ana yatışın süresi (YBÜ, Hastane)
- Serum-kreatinin
- Renal iyileşme
- RRT gün sayısı/ RRT bağımlılığı
- MAKE = major adverse kidney events (Major istenmeyen böbrek olayları)

Table 3 Ziyaret Planı

Visit	S	B	OD	Postop. days 1-3	Day 90
	T1	T2	T3	T4	
Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri	X				
Demografi Yaş, Cinsiyet, Irk, Komorbiditeler (KBH, hipertansiyon, diyabet, KOAH), ilaç (Diüretikler, NSAID'ler, ACEi / ARB'ler, Statinler), ASA durumu, ağırlık; BMI		X			
Kabul teşhisi, kabul kaynağı		X			
İntraoperatif veriler Kardiyak ise cerrahi prosedür (tipi, önceliği, süresi, hipotansiyon epizodları (5 dakikadan fazla MAP <55 mmHg), kan kaybı, transfüzyon, sıvı alımı, idrar çıkışı, kolloid kullanımı, nefrotoksik ajan kullanımı, vazopressör kullanımı) : CPB / aortik X-kelep süresi			X		
Postoperatif veriler APACHE, SAPS, sıvı durumu (sıvı dengesi, sıvı alımı, idrar çıkışı, kan kaybı, transfüzyon), postoperatif komplikasyon (sepsis, hemodinamik instabilite)				X	
AKI Evre, Tanım, RRT, nefrotoksik ilaçların kullanımı				X	
Eşzamanlı İlaç Presörler, amfoterisin, aminoglikozitler, siklosporin, takrolimus, radyokontrast ajanlar, diüretikler				X	
Mortalite					X
Ana yatışın süresi (YBÜ, Hastane)					X
Serum-kreatinin					X
Renal iyileşme					X
RRT günleri/RRT bağımlılığı					X
MAKE = major istenmeyen böbrek olayları					X
Abbreviations: S, Screening- Tarama; B, Bazal; ACEi, angiotensin converting enzim inhibitörleri; ABH, Akut Böbrek Hasarı; APACHE, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; ARBs, angiotensin reseptör blokerleri; ASA, American Society of Anesthesiology; CPB, kardiyopulmonary bypass; CKD, kronik böbrek hastalığı; COPD, chronic obstructive pulmonary disease- KoAH; ICU, intensive care unit; NSAID, non steroidal anti-inflammatory drugs; RRT, Renal Replacement Therapy; SAPS, Simplified Acute Physiology Score					

9 İstatistik

9.1 Güç Analizi

Çalışmanın birincil amacı, ameliyat sonrası ABH insidansını tahmin etmek ve Clopper-Pearson'a göre karşılık gelen tam iki taraflı% 95 güven aralığını türetmektir.39 Cerrahi tipine bağlı olarak,% 1.8-39.3 oranında ABH insidansı mevcut literatürde rapor edilmiştir (Tablo 1, karın ameliyatlarından elde edilen veriler tahmin için kullanılmıştır). Güven aralığının genişliği arttıkça, cerrahi sonrası gözlenen ABH insidansı % 50'ye yaklaşır, konservatif bir yaklaşım olarak % 40'lık bir oran varsayılacaktır. Bu varsayımı kullanarak, n = 10.000 hastadan oluşan bir örneklem büyüklüğüne ve %95'lik bir güven düzeyine dayanan güven aralığı genişliği 0.019 ile verilir. Bu nedenle, n = 10.000 hasta ile ameliyat sonrası ABH insidansı en azından bu kesinlikte tahmin edilebilir.

Çalışma aynı zamanda farklı cerrahi prosedür türleri için (örn. kardiyak, nörolojik vb.) ameliyat sonrası ABH oluşumuyla ilişkilendirilebilecek faktörleri tespit etmeyi amaçlamaktadır. Bu nedenle, tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri gibi daha ileri keşif analizleri yapılacaktır (örneğin, ameliyatın tipi / uzunluğu, kan ürünlerinin kullanımı, morbiditeler). Nispeten çok sayıda farklı ameliyat türü göz önüne alındığında, n = 10.000 hasta örneklem büyüklüğü, bu parametrelerin ameliyat sonrası ABH oluşumu üzerindeki etkisini tek ve çok değişkenli bir bağlamda araştırmak ve ilgili alt grup analizlerini yürütmek için yeterlidir (örneğin, kalp cerrahisinin neden olduğu AKI).

9.2 İstatiksel analiz

İstatistiksel analizler, standart istatistiksel yazılım kullanılarak ICH kılavuzu E9 "Klinik Araştırmalar için İstatistiksel Prensipler" ilkelerine göre yapılacaktır.

Veriler, standart tanımlayıcı istatistiksel ölçülerle özetlenecektir. Normal olarak dağılan değişkenler ortalama ve standart sapma olarak ve normal dağılmayan değişkenler medyan ve alt ve üst çeyrek olarak rapor edilecektir. Kategorik değişkenler oran olarak ifade edilecektir. Gruplar arasında ameliyat türü gibi kategorik parametrelerle verilen çıktılarının farklılıkları kıyaslamak için t-testleri, Mann-Whitney-U testleri, Ki-kare testleri veya Fisher'in kesin testleri gibi istatistiksel testler, dağılım özelliklerine uygun olarak kullanılacaktır.

Birincil analizde ABH insidansı, Clopper-Pearson'a göre tam olarak karşılık gelen iki taraflı% 95 güven aralığı ile birlikte tahmin edilecektir. (38) ABH oluşumu ile ilişkilendirilebilecek faktörleri tespit etmek için keşifsel tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri yapılacaktır. İkincil sonuçlar için nokta tahminleri ve karşılık gelen% 95 güven aralıkları türetilecektir. Daha ileri keşif analizlerinde, ikincil sonuçlar ve ameliyat türü arasındaki ilişki uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak analiz edilecektir. Ek olarak, her grupta AKI oluşumu ile ilişkili değişkenleri belirlemek için cerrahi türüne göre alt grup analizleri yapılacaktır.

İki taraflı p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.

10 Kayıt tutma, Veri yönetimi ve Arşivleme

10.1 Hasta Tanımlama Listesi

Tüm hastaların kişisel verileri anonimleştirilecek yani başka verilerle eşleştirilse dahi hiçbir surette kimliği belirli veya belirlenebilir bir gerçek kişiyle ilişkilendirilemeyecek hale getirilecektir. Her çalışma hastası, iki basamaklı bir ülke kodu, bir kısa çizgi, iki basamaklı merkez kodu, bir kısa çizgi ve dört basamaklı sayılardan oluşan benzersiz bir özne tanımlama kodu ile tanımlanacaktır. Hastaların isimlerini gönüllü kimlik koduna bağlayan gizli bir özne kimlik listesi, her merkezdeki araştırmacı site dosyasında saklanacaktır.

10.2 Kaynak veri /Kaynak Belgeler

Kaynak veriler, ICH E6 Kılavuzunun anlamı dahilinde, orijinal kayıtlardaki tüm bilgiler ve araştırmacının yeniden yapılandırılması ve değerlendirilmesi için gerekli klinik bir araştırmadaki klinik bulgular, gözlemler veya diğer faaliyetlerin orijinal kayıtlarının onaylı kopyalarıdır.

Kaynak veriler çeşitli kaynak belgelerde (örn. hastane kayıtları, doktor raporu, deneklerin günlükleri veya değerlendirme kontrol listeleri, röntgenler) belgelenecek ve ardından elektronik Olgu Rapor Formuna (eCRF) girilecektir.

10.3 Verilerin kaydı/ Olgu Rapor Formu (Case Report Form, CRF)

Veriler, CRF'lere dayalı olarak kağıda kaydedilecektir. CRF'ler, karbon olmayan kopya kağıdı kullanılarak çok parçalı formlar olarak sağlanacak ve araştırma personeli, tüm CRF'leri mümkün olan en kısa sürede tamamlayacaktır. Orijinal CRF'ler daha fazla veri işleme için kullanılacaktır. Kopyalar çalışma yerinde dosyalanacaktır.

CRF'ler, koordinasyon çalışma sahası tarafından PDF dokümanları olarak sağlanacak ve her CRF sayfasının başlığında önceden doldurulmuş konu tanımlama kodu ile çalışma sitesinde basılacaktır. Orijinal CRF'ler daha fazla veri işleme için kullanılacaktır. Kopyalar çalışma yerinde dosyalanacaktır.

Girişler siyah tükenmez kalemle yapılmalı ve okunaklı olmalıdır. Kurşun kalem veya düzeltme sıvı silgileri kullanılamaz. Düzeltmeler gerekliyse, araştırma personelinin yetkili bir üyesi yanlış girişin üstünü çizecek (üstü çizili yanlış girişin okunaklı kalması gerekir) ve yanına doğru girişi işaretleyecektir. Düzeltmeler, girişin düzeltilmesinden sorumlu kişi tarafından parafalanacak ve tarih atılacaktır.

Tüm CRF sayfaları, bir çalışma hekimi tarafından eksiksizlik ve doğruluk açısından incelenecektir. İmzalayan ve imzasının yanına tarihi atan kişi kaydedilen verilerin sorumluluğunu üstlenir.

10.4 Veri Yönetimi

Veri tabanına veri girmeden önce, çalışma koordinatörü tarafından araştırma alanına sorular göndererek eksik veya makul olmayan verileri açıklığa kavuşturmak için bir kurum içi inceleme gerçekleştirilecektir.

Orijinal CRF'ler koordinasyon çalışma alanına gönderilecektir. Çift veri girişi, ardışık veri karşılaştırma ve mutabakat ile iki farklı kişi tarafından yapılacaktır. Daha sonra, eksiksizlik ve inandırıcılık açısından elektronik veri kontrolleri yapılacaktır. Eksik veya makul olmayan veri olması durumunda, sorgular çalışma merkezine gönderilecektir. Sorunlar, ilgili çalışma merkezindeki araştırmacının yetkili personeli tarafından zamanında çözülmelidir. Soru yanıtları veri tabanına girilecek ve orijinal CRF ile birlikte saklanacaktır.

Veri girişi ve veri işlemenin tamamlanmasından sonra, veritabanı kilitlenecek ve veriler istatistiksel analiz için dışa aktarılacaktır.

10.5 Arşivleme

Araştırmanın sona ermesinden sonra, CRF'lerin asılları da dahil olmak üzere araştırmaya özgü tüm belgelerin (Çalışma Ana Dosyası) asılları sorumlu kurum tarafından en az 10 yıl süreyle saklanmalıdır. Ayrıca araştırmacı, yukarıda verilen süre boyunca CRF'lerin kopyaları dahil olmak üzere ISF'yi (Araştırmacı Merkez Dosyası) saklar.

11 Etik ve Yasal Gereklilikler

11.1 Helsinki Beyannamesi ve Yasal Gereksinimler

Çalışma, Helsinki beyannamesi (Ekim 2013, Fortaleza), veri korumaya ilişkin mevcut yasal hükümler ve İyi Klinik Uygulamalar ilkelerine uygun olarak yürütülecektir.

Etik kurul olumlu görüş bildirmeden bu çalışma başlatılmayacaktır. Önemli değişikliklerin olması durumunda, etik kurula yeni bir başvuru yapılacaktır. Yetkili etik kurul olumlu bir görüş bildirmediğiçe değişiklikler uygulanmayacaktır.

Etik kurulun her zaman olumlu görüş almasını gerektiren konular örneğin:

- araştırmacının veya yardımcısının değişmesi,
- çalışma katılımcılarına yönelik herhangi bir belgede veya potansiyel çalışma katılımcılarına yönelik herhangi bir çalışma bilgisinde değişiklikler.

11.2 Etik inceleme

Çalışma protokolü, hasta bilgileri ve bilgilendirilmiş onam, değerlendirme için Muenster Üniversitesi etik komitesine sunulacaktır. Protokol onaylandıktan sonra, dokümanlar değerlendirme için tüm katılımcı merkezlerin etik kuruluna sunulacaktır. Çalışma, yerel etik kurulun çalışmayı onayladığı merkezlerde doğrudan başlatılacaktır.

Hasta bilgilerinin tüm tercümesi ve uyarlanması ve bilgilendirilmiş onam koordinasyon araştırmacısına gönderilmelidir.

Katılım için hastalara yaklaşılabilecektir. Tüm hastalar standart perioperatif bakım alacaktır. Hiçbir hasta ek risklere maruz kalmayacaktır. Bu araştırmaya katılım gönüllü olacaktır ve katılan tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onay alınacaktır.

11.3 Hasta Bilgisi ve Bilgilendirilmiş Onam

Araştırmacı, araştırmaya dahil edilmeden önce, her hastayı çalışmanın doğası, önemi ve sonuçlarının yanı sıra, herhangi bir dezavantaj olmaksızın herhangi bir zaman noktasında çalışmaya katılımdan çekilme hakkı hakkında bilgilendirir. Ek olarak, hastalara bu çalışma için sağlanan hasta bilgi sayfası ve bilgilendirilmiş onam formu verilir. Çalışmaya katılımda hasta onayı yazılı olarak verilmelidir. Bilgilendirilmiş onam talep edilmeden önce, hastaların değerlendirilmesi için yeterli zaman bırakılır. Herhangi bir çalışma konusunun açıklığa kavuşturulması için fırsat sağlanır.

Bilgilendirilmiş onam formu, hasta ve araştırmacı tarafından tarih atılır ve imzalanır. Orijinal olarak imzalanmış bilgilendirilmiş onam formu, araştırmacı site dosyasında arşivlenir. İmzalı bilgilendirilmiş onam formunun bir kopyası (veya ikinci bir orijinal), hasta bilgi formunun bir kopyasıyla birlikte hastaya verilir.

İstisnai durumlarda hasta yazamıyorsa, gerekli yazılı onam yerine, hasta bilgilendirilirken de dahil edilen en az bir tanığın huzurunda sözlü onam verilebilir. Tanık, soruşturma ekibinin bir üyesi olamaz. Sözlü olarak verilen rıza yazılı olarak belgelenmeli, tarih atılmalı ve tanık tarafından imzalanmalıdır. Acil bir ameliyat durumunda, hasta bilgilendirilmiş onam veremiyorsa, onam verme kapasitesi olmayan hastalarla ilgili olarak ilgili yerel etik komite tarafından sağlanan yerel düzenlemelere uyulmalıdır. Ayrıntılı olarak, Muenster Üniversitesi'nde yasal olarak yetkili bir temsilci yazılı bilgilendirilmiş onay verebilir veya bir aile üyesinden bu denemeye katılacağı varsayılan hastalar için onam alınabilir. Yasal olarak yetkili temsilcinin / aile üyesinin mevcut olmaması durumunda, araştırmacının yerel etik komitenin yasal gerekliliklerine uyması gerekir. İlgili etik komitenin tercih sürecinden bağımsız olarak, hastanın durumu izin verir vermez hastanın veya yasal olarak yetkili temsilcinin bilgilendirilmiş onamının alınması gerekir.

Hasta bilgi sayfasının değiştirilmesini gerektiren herhangi bir çalışma sorunu olması durumunda, çalışmaya dahil edilen hastalar, kendileriyle ilgiliyse, bu konular hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilmeli ve daha sonraki çalışmaya katılım için yazılı onayları alınmalıdır.

11.4 Protokole Uyum

Araştırmacı, bu belgede ayrıntılı olarak açıklanan protokole uymalıdır. Protokoldeki önemli değişiklikler, uygulama öncesinde ilgili etik kuruldan yazılı olumlu görüş alınmasını gerektirecektir. Hastalar için acil bir tehlikeyi ortadan kaldırmak için değişiklik gerektiğinde bu geçerli değildir. Protokolden herhangi bir sapma, kaynak belgelerde tam olarak belgelendirilmeli ve CRF'de (varsa) kaydedilmeli ve açıklanmalıdır.

11.5 Veri Korunması

Bu çalışma, geçerli veri koruma kanunlarına uygun olarak yapılacaktır. Çalışma personeli tüm hasta verilerini kesinlikle gizli bir şekilde ele alacaktır. Çalışma verilerinin ait olduğu bir kişinin kimliğinin belirlenmesini önlemek için, çalışma verileri hasta kimlik numarası aracılığıyla takma adla yazılacaktır. Hasta belgeleri (örneğin, inceleme sonuçları) çalışma sahası dışındaki bir kuruma aktarılırsa, üzerinde hastanın adı ve baş harflerinin gizlendiği ve hasta kimlik numarasının belirtildiği kopyalar kullanılacaktır.

12Yayın Politikası

Herhangi bir yayın, "Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Komitesi" ni (ICMJE) dikkate alacaktır. Yayınlanan herhangi bir veri, araştırma konusunu ve araştırmacıları kapsayan veri koruma mevzuatına uyacaktır.

Çalışma teklifinin sunulması, hastaların işe alınması, verilerin toplanması, temizlenmesi ve elde edilen verilerin analizi sonrasında, yatırım farklılıklarına göre yazarlık dağıtılacaktır. En az 30 hastadan oluşan her katılımcı merkez, yayında bahsedilecek bir işbirlikçi belirleyebilir. Ayrıca, dahil edilen her 50 hasta için, bir tane daha işbirlikçi belirlenebilir. Bu ortak çalışanlar, yazıda Ortak Çalışanlar olarak listelenecek ve PubMed aracılığıyla izlenebilecektir. Ayrıca, talep üzerine merkezlerin verilerini kullanmalarına izin verilecektir. Alt çalışmalar ve ikincil analizler için öneriler, bu analizleri onaylaması gereken ve sunumdan önce son analizden kaynaklanan tüm belgeleri revize edecek olan Yürütme Komitesine sunulabilir. Ayrıca, çalışmanın Sponsoru (ESA CTN), dahili analizler ve eğitim amaçlı olarak anonimleştirilmiş verileri kullanabilir.

Çalışma, Alexander Zarbock'a sunulan sınırsız bir araştırma hibesi ile desteklenmektedir.

13Kaynakça

- (1) Wald R, McArthur E, Adhikari NK, et al. Changing incidence and outcomes following dialysis-requiring acute kidney injury among critically ill adults: a population-based cohort study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. Jun 2015;65(6):870-877.

- (2) Lameire NH, Bagga A, Cruz D, et al. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet*. Jul 13 2013;382(9887):170-179.
- (3) Siew ED, Davenport A. The growth of acute kidney injury: a rising tide or just closer attention to detail? *Kidney international*. Jan 2015;87(1):46-61.
- (4) Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet*. Aug 25 2012;380(9843):756-766.
- (5) Hoste EA, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Critical care medicine*. Apr 2008;36(4 Suppl):S146-151.
- (6) Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *The New England journal of medicine*. Jul 3 2014;371(1):58-66.
- (7) Murugan R, Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nature reviews. Nephrology*. Apr 2011;7(4):209-217.
- (8) Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative w. 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*. Aug 2004;8(4):R204-212.
- (9) 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(2):R31.
- (10) KDIGO Aw. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:1-138.
- (11) Grams ME, Waikar SS, MacMahon B, Whelton S, Ballew SH, Coresh J. Performance and limitations of administrative data in the identification of AKI. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. Apr 2014;9(4):682-689.
- (12) Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G. Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. Sep 2015;26(9):2231-2238.
- (13) Armstrong T, Welsh FK, Wells J, Chandrakumaran K, John TG, Rees M. The impact of pre-operative serum creatinine on short-term outcomes after liver resection. *HPB (Oxford)*. Dec 2009;11(8):622-628.
- (14) Bell S, Davey P, Nathwani D, et al. Risk of AKI with gentamicin as surgical prophylaxis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. Nov 2014;25(11):2625-2632.
- (15) Bihorac A, Yavas S, Subbiah S, et al. Long-term risk of mortality and acute kidney injury during hospitalization after major surgery. *Annals of surgery*. May 2009;249(5):851-858.
- (16) Biteker M, Dayan A, Tekkesin AI, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of perioperative acute kidney injury in noncardiac and nonvascular surgery. *American journal of surgery*. Jan 2014;207(1):53-59.
- (17) Brunelli SM, Waikar SS, Bateman BT, et al. Preoperative statin use and postoperative acute kidney injury. *The American journal of medicine*. Dec 2012;125(12):1195-1204 e1193.
- (18) Causey MW, Maykel JA, Hatch Q, Miller S, Steele SR. Identifying risk factors for renal failure and myocardial infarction following colorectal surgery. *The Journal of surgical research*. Sep 2011;170(1):32-37.
- (19) Chao CT, Lin YF, Tsai HB, Wu VC, Ko WJ. Acute kidney injury network staging in geriatric postoperative acute kidney injury patients: shortcomings and improvements. *Journal of the American College of Surgeons*. Aug 2013;217(2):240-250.
- (20) Cho E, Kim SC, Kim MG, Jo SK, Cho WY, Kim HK. The incidence and risk factors of acute kidney injury after hepatobiliary surgery: a prospective observational study. *BMC nephrology*. Oct 23 2014;15:169.
- (21) Coca SG, King JT, Jr., Rosenthal RA, Perkal MF, Parikh CR. The duration of postoperative acute kidney injury is an additional parameter predicting long-term survival in diabetic veterans. *Kidney international*. Nov 2010;78(9):926-933.
- (22) Correa-Gallego C, Berman A, Denis SC, et al. Renal function after low central venous pressure-assisted liver resection: assessment of 2116 cases. *HPB (Oxford)*. Mar 2015;17(3):258-264.
- (23) Grams ME, Sang Y, Coresh J, et al. Acute Kidney Injury After Major Surgery: A Retrospective Analysis of Veterans Health Administration Data. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. Jun 2016;67(6):872-880.
- (24) Kambakamba P, Slankamenac K, Tschuor C, et al. Epidural analgesia and perioperative kidney function after major liver resection. *The British journal of surgery*. Jun 2015;102(7):805-812.
- (25) Kim CS, Oak CY, Kim HY, et al. Incidence, predictive factors, and clinical outcomes of acute kidney injury after gastric surgery for gastric cancer. *PLoS one*. 2013;8(12):e82289.
- (26) Lee EH, Kim HR, Baek SH, et al. Risk factors of postoperative acute kidney injury in patients undergoing esophageal cancer surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. Aug 2014;28(4):936-942.

- (27) Slankamenac K, Breitenstein S, Held U, Beck-Schimmer B, Puhan MA, Clavien PA. Development and validation of a prediction score for postoperative acute renal failure following liver resection. *Annals of surgery*. Nov 2009;250(5):720-728.
- (28) Sun LY, Wijeyesundera DN, Tait GA, Beattie WS. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology*. Sep 2015;123(3):515-523.
- (29) Teixeira C, Rosa R, Rodrigues N, et al. Acute kidney injury after major abdominal surgery: a retrospective cohort analysis. *Crit Care Res Pract*. 2014;2014:132175.
- (30) Tomozawa A, Ishikawa S, Shiota N, Cholvisudhi P, Makita K. Perioperative risk factors for acute kidney injury after liver resection surgery: an historical cohort study. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. Jul 2015;62(7):753-761.
- (31) Vaught AJ, Ozrazgat-Baslanti T, Javed A, Morgan L, Hobson CE, Bihorac A. Acute kidney injury in major gynaecological surgery: an observational study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. Sep 2015;122(10):1340-1348.
- (32) Bernardi MH, Schmidlin D, Ristl R, et al. Serum Creatinine Back-Estimation in Cardiac Surgery Patients: Misclassification of AKI Using Existing Formulae and a Data-Driven Model. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. Mar 7 2016;11(3):395-404.
- (33) Kim JY, Joung KW, Kim KM, et al. Relationship between a perioperative intravenous fluid administration strategy and acute kidney injury following off-pump coronary artery bypass surgery: an observational study. *Critical care*. 2015;19:350.
- (34) Kim WH, Park JY, Ok SH, Shin IW, Sohn JT. Association Between the Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Acute Kidney Injury After Cardiovascular Surgery: A Retrospective Observational Study. *Medicine*. Oct 2015;94(43):e1867.
- (35) Seelhammer TG, Maile MD, Heung M, Haft JW, Jewell ES, Engoren M. Kinetic estimated glomerular filtration rate and acute kidney injury in cardiac surgery patients. *Journal of critical care*. Feb 2016;31(1):249-254.
- (36) Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive care medicine*. Aug 2015;41(8):1411-1423.
- (37) Kellum JA. How can we define recovery after acute kidney injury? Considerations from epidemiology and clinical trial design. *Nephron. Clinical practice*. 2014;127(1-4):81-88.
- (38) Fleiss JLL, B.; Paik, M. C. *Statistical Methods for Rates and Proportions. Third edition*. New York.2003.

14Ekler

14.1 Yürütücü Komite

İsim	Merkez	Ülke
Alexander Zarbock	Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Medicine, University Hospital Münster	Germany
Thomas Rimmelé	Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Edouard Herriot Hospital, Lyon	France
Max Bell	Department of Perioperative Medicine and Intensive Care, Karolinska University Hospital, Stockholm	Sweden
Nandor Marczin	Section of Anaesthesia, Pain Medicine and Intensive Care, Imperial College, London	England
Stefano Romagnoli	Department of Anesthesia and Intensive Care, University of Florence, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Florence	Italy
Idit Matot	Division of Anesthesiology and Intensive Care and Pain Medicine, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Sackler School of Medicine, Tel Aviv	Israel