

**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**EĞİTİM SORUMLUSU**

**Prof. Dr. Harun AKAR**

**TEZ DANIŞMANI**

**Uzm.Dr. Mehmet TANRISEV**

**AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİNDE İSKEMİK MODİFİYE ALBÜMİN  
DÜZEYİ İLE KLİNİK ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr.Mehmet UZUN**

**İzmir, 2015**

## ÖNSÖZ

Bu tezin hazırlanmasında, çalışma süresi boyunca manevi desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, engin bilgilerinden her zaman faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. Harun Akar' a,

Tezimin hazırlanmasında ve yürütülmesinde her türlü ilgi ve emeği esirgemeyen değerli tez danışmanım Uzm.Dr. Mehmet Tanrısev'e,Uzm.Dr.Yusuf Kurtulmuş'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgilerini benimle her zaman paylaşan ve desteğini esirgemeyen Uzm.Dr. Utku Erdem Soyaltın'a

Klinik rotasyonlarım süresince çalışma fırsatı bulduğum Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği eğitim görevlisi Doç.Dr.Öner Özdoğan'a,

Asistanlığım boyunca her türlü zorluğa birlikte göğüs gerdiğimiz değerli asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde bütün destekleriyle yanımda olan sevgili aileme,

Bana yardımlarından dolayı kıymetli dostlarım Dr.Burak Karakaş'a, Uzm.Dr.Ömercan Topaloğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

**Dr.Mehmet Uzun**

## İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR DİZİNİ.....	4
TABLolar DİZİNİ.....	6
GİRİŞ .....	7
GENEL BİLGİLER .....	8
MATERYAL VE METOD .....	43
BULGULAR.....	47
TARTIŞMA .....	60
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	65
ÖZET .....	66
ABSTRACT .....	67
KAYNAKLAR .....	68

## KISALTMALAR DİZİNİ

ABH: Akut Böbrek Hasarı

ADQI: Acute Dialysis Quality Initiative

AKI: Acute Kidney Injury ( Akut böbrek hasarı )

IMA :İskemik Modifiye Albümin

ABY: Akut Böbrek Yetmezliği

ESRD: End Stage Renal Disease (Son dönem böbrek hastalığı)

AKIN: Acute Kidney Injury Network

GFR: Glomerül Filtrasyon Hızı

SCr: Serum Kreatinin

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

ATN: Akut Tübüler Nekroz

SIRS: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

ERBP: Avrupa Böbrek En İyi Uygulama Klavuzu

K: Kadın E :Erkek

ACE: Anjiyotensin Converting Enzim

NSAİİ: Non-steroid Anti-inflamatuvar İlaçlar

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

GİS: Gastrointestinal Sistem

TTP: Trombotik Trombositopenik Purpura

DIC: Dissemine İntravasküler Koagülasyon

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

HRS: Hepatorenal Sendrom

RRT. Renal Replasman Tedavisi

NGAL :Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalyn

NAG :N-Asetil  $\beta$ -D-Glukozaminidaz

$\gamma$ -GT :Glutamil Transpeptidaz

KIM-1 :Kidney Injury Molecule-1

L-FABP :Liver-type Fatty Acid Binding Prt

RBP :Retinol Binding Protein

$\alpha$ -GST :Glutatyon-S Transferaz

FDA: Food and Drug Administration

CVO:Serebrovasküler Olay

KVH:Kardiyovasküler Hastalık

ADA: Amerikan Diyabet Birliği

DTT:Ditiyotretiyol

Hs-CRP:High Sensinif c-reaktif Protein

PTX-3:Pentaxin-3

HD:Hemodiyaliz

AOPP:İleri Oksidasyon Protein Ürünleri

NO:Nitrik Oksit

CAPD:Sürekli Ambulatar Protein Diyalizi

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1 RIFLE kriterleri.....	11
Tablo 2. AKIN kriterleri .....	12
Tablo 3 KDIGO rehberine göre ABH evreleri.....	13
Tablo 4. ABH gelişimi için risk faktörleri .....	15
Tablo 5. Prerenal azotemi sebepleri.....	18
Tablo 6. Renal (İntrinsik) ABY sebepleri .....	21
Tablo 7. ATN'ye yol açabilen endojen ve ekzojen toksinler .....	22
Tablo 8. Prerenal ve renal ABY ayrımı.....	23
Tablo 9. Akut böbrek yetmezliğinde görülen bulgular .....	26
Tablo 10. ABH tanısında kullanılan biyobelirteç ana grupları ve özellikleri.....	35
Tablo 11. Akut böbrek hasarında kullanılan biyobelirteçler ve nefronda salgılandıkları segmentler .....	36
Tablo 12.Çalışmaya alınan hastaların demografik özelliklerinin analizi.....	47
Tablo 13. Hastaların genel bilgilerinin analizi.....	48
Tablo 14. Hastaların labaratuvar verilerinin analizi.....	49
Tablo 15.Hastaların tedavi süreçlerinin analizi.....	50
Tablo 16.Hastaların albümin değerinin karşılaştırılmalı analizi.....	51
Tablo 17.Kan gazı değerlerinin karşılaştırılmalı analizi.....	52
Tablo 18.Hastaların diyaliz açısından gruplara göre karşılaştırılmalı analizi.....	53
Tablo 19.İMA düzeyi ile çeşitli değişkenlerin korelasyon analizi.....	54
Tablo 20.İdrar miktarı ile diyaliz ihtiyacı arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	54
Tablo 21. İMA düzeyi ile çeşitli labaratuvar verilerinin korelasyon analizi.....	55
Tablo 22.Hastaların hastanede yatış sürelerinin analizi.....	56
Tablo23. Zamana Göre Kümülatif Sağ kalım Oranları.....	56
Tablo 24. Genel sağ kalım süresi ortalama ve ortancası.....	56
Tablo 25. IMA grupları arasında sağ kalım oranları.....	57
Tablo26. IMA gruplarında sağ kalım süresi ortalama ve ortancaları.....	59
Tablo27. Diyalize Girme Grubu için Regresyon Analizi.....	59
Tablo 28. İMA düzeyinin Sağ Kalım Grubu için Cox-Regresyon Analizi.....	59
Tablo 29.Sistolik kan basıncı düzeyinin Sağ Kalım Grubu için Cox-Regresyon Analizi.....	60

## GİRİŞ

Akut Böbrek Hasarı (ABH) veya Acute Kidney Injury (AKI), çeşitli etyolojik nedenlerle meydana gelen, sık görülen, mortaliteyi artıran, ancak potansiyel olarak önlenebilen ve tedavi edilebilen bir klinik sendromdur. Renal fonksiyon göstergelerindeki minör değişikliklerden, renal replasman tedavisi (RRT) gereksinimine kadar değişen geniş bir spektrumu kapsar. ABH tanısı; tüm kısıtlamalara ve yeni gelişmelere rağmen, serum kreatinin seviyesinde artış ve idrar miktarında azalma temelinde yapılmaktadır(1).

Son yirmi yılda hastanede yatan hastalarda ABH sıklığı artış kaydetmiştir (2). Hastanede yatan özellikle yoğun bakım hastalarında ABH gelişmesi mortalitede direk artıştan sorumlu bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (3). Hasta sonuçlarındaki bu önemli etkileri nedeniyle ABH'nın erkenden tespit edilmesi ve bunun sonrasında gerekli önleyici ve tedavi edici tedbirlerin zamanında alınabilmesi büyük önem arz etmektedir.

ABH tanımlamalarını daha da geliştirmek, böbrek hasarı yaygınlaşıp yerleşmeden önce erken tanı koymak, farklı ABH tiplerini ayırtedebilmek ve ABH'nın prognozunu daha iyi belirleyebilmek amaçlarıyla son yıllarda bazı biyobelirteçler keşfedilmiştir.

ABH iskemi ile birliktelik gösterebilen bir durumdur (4). Albümin karaciğerde sentezlenen ve çeşitli görevler üstlenen bir proteindir. İskemi sırasında oluşan oksidatif serbest radikaller, albümin molekülünde bazı kimyasal değişikliklere yol açarlar. N-terminalinde meydana gelen değişikliklerle albüminin kobalt bağlama kapasitesi düşer. Bu yeni albümin molekülüne “iskemi modifiye albümin – İMA” denir.

Kobalt bağlama yeteneğini kaybetmiş bu yeni albumin molekülünün oluşumu, iskeminin en erken belirteçlerindedir. Çalışmamızda bu prensip esas alınarak ABH tanılı hastalarda İMA düzeyi ile prognoz arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### Akut Böbrek Hasarının Tanımı ve Sınıflandırılması

Akut böbrek hasarı (ABH), serum biyokimyası ve idrar çıkımında değişiklikler ile kendini gösteren böbrek fonksiyonlarında ani azalma olarak tarif edilebilir (1).

Akut böbrek yetmezliği (ABY) ise, ABH'nın ileri evresi olup, genellikle RRT (renal replasman tedavisi) gerektiren şiddetli ABH için kullanılmaktadır. ABY, glomerüler filtrasyon hızı (GFR)'nin saatler veya günler içinde hızla azalması ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmaktadır.

Ancak, bu tanımlama GFR'deki azalma düzeyi, hızı ve süresi konusunda bir kriter içermemektedir (6).

ABY konusunda yakın zamana kadar standart bir tanımlama mevcut değildi. Bu yüzden değişik çalışmalarda ABY tanısı için çok farklı kriterler kullanılmış ve 35'den fazla tanımlama ortaya çıkmıştır (7). Kimileri serum kreatinin düzeyindeki bazale göre %25'lik artışı ABY olarak tanımlarken, kimileri de %50'lik veya 2 kat artışı ABY olarak tanımlamıştır. Bazı çalışmalarda ise serum kreatinin düzeyindeki günlük farklı düzeylerdeki artışlar (0,5 mg/dl, 1 mg/dl veya 2 mg/dl) ABY olarak tanımlanmıştır. Bazıları GFR'deki değişik ölçülerdeki azalmayı (%25, %50 veya %100) ABY olarak kabul ederken, bazı çalışmalarda ise kriter olarak idrar miktarı alınmış ve günlük 400 ml'nin altı ABY olarak kabul edilmiştir.

Tanımlamalardaki farklılıklar çalışmaların değerlendirilmesi ve birbirleri ile kıyaslanmalarında güçlükler doğurduğundan, akut diyaliz kalite girişim gurubu (Acute Dialysis Quality Initiative Group, ADQI) tarafından akut böbrek hasarı (Acute Kidney Injury-AKI) tanımlaması yapıldı. Bu tanımlama ile AKI şiddetine göre; risk (Risk), hasar (Injury), yetmezlik (Failure) ve sonuçlarına göre kayıp (Loss), son dönem böbrek hastalığı (End stage renal disease, ESRD) yani RIFLE sınıflaması geliştirildi (Tablo1) (8, 9, 10).

RIFLE sınıflaması en hafif böbrek hasarından son dönem böbrek yetmezliğine kadar geniş bir yelpaze içinde her evrede böbrek yetmezliğini değerlendirme olanağı tanımaktadır. Ayrıca RIFLE kriterleri ile yapılan tanımlamanın mortalite ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (11). RIFLE kriterleri tanımlandıktan birkaç yıl sonra bu kriterler modifiye edilerek Acute Kidney Injury Network (AKIN) kriterleri tanımlandı (Tablo 2) (12).

Karşılaştırmalı çalışmalarda AKI tanısını koymada ve sınıflamada iki kriter arasında < %1 fark olduğu ve AKIN kriterleri ile daha fazla akut böbrek yetmezliği vakası tanımlansa da (AKIN: %50.4 ve RIFLE: %43.8, p:0.018) mortaliteyi öngörme açısından aralarında anlamlı fark olmadığı saptandı (13,14).

ABY konusunda farklı tanımların yapılması aynı dilin konuşulmasını, araştırmalardaki hasta gruplarının kıyaslanabilirliğini güçleştirmektedir (7). Bu nedenle, ABH'nin tanımı ve sınıflamasına standart getirmek üzere, çeşitli gruplar tarafından son 10 yıl içerisinde RIFLE ve AKIN kriterleri oluşturulmuştur. Serum kreatinin artışı ve idrardaki azalmayı temel alan bu kriterlerin geçerliliği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Son olarak ise, 2012 yılında KDIGO (kidney disease improving global outcomes) tarafından AKI kılavuzu yayınlanmış (tablo3) (16), tanım ve evreleme konusunda tek bir ölçüt oluşturulmuştur (16.) Artık yeni kaynaklarda ABY yerine ABH terimi kullanılmaktadır (17).

RIFLE ve AKIN kriterleri akut böbrek yetmezliği için ortak bir dil oluştursa da ikisi de böbrek fonksiyonları bozulduktan sonra tanı koymaya yardımcı olmaktadır. Bu yüzden böbrek yetersizliğini daha erken dönemde tanımlamamızı sağlayacak, akut böbrek yetmezliği riskini belirleyecek yeni belirteçlere gereksinim artmaktadır.

## AKIN e göre ABH sınıflaması

AKIN e göre ABH sınıflaması, 2007 yılında Amsterdam'da RIFLE modifiye edilerek oluşturulmuş ve ABH tanı ve sınıflandırılması değiştirilmiştir. Bunun temel nedeni 'R-Risk' evresinde mortalitede belirgin artış olması ve RIFLE kriterlerine göre risk grubundaki hastaların çoğunun atlanması ve tanı almamasıdır. RIFLE kriterlerine göre ABH tanısının gecikmesi nedeniyle, olguların önemli bir kısmında renal hasarın progresyonu engellenememektedir. Yapılan bir çalışmada, yoğun bakım ünitelerinde yatan 5383 hastanın %28'inde Evre 1 ABH tespit edilmiştir. Takipte, bu hastaların yarıdan çoğunun (%56) daha şiddetli evrelere ilerlediği gözlenmiştir. Risk altındaki hastaları daha erken belirleyebilmek amacı ile AKIN kriterleri geliştirilmiştir (12).

AKIN kriterlerine göre; serum kreatinin artışı daha da aşağı çekilmiş, olay gelişme süresi 48 saate indirilmiş, böylece AKI tanısının duyarlılığı yükseltilmiştir. ABH üç evreye ayrılmış, idrar miktarı ise değiştirilmemiştir. Serum kreatininini veya idrar çıkışı ölçütlerinden biri sınıflama için yeterlidir.

Bu sınıflamada prognoz evreleri kaldırılmış, zaman sınırı (48 saat) konulmuş, GFR'deki azalma kriteri kaldırılarak, sadece serum kreatinindeki artış dikkate alınmıştır. Diyaliz yapılan her hasta Evre-3 olarak kabul edilmektedir. Tanı kriterlerinin geçerli olabilmesi için prerenal azoteminin olmaması şartı getirilmiştir. Yani volüm durumu optimize edildikten sonra bu kriterler uygulanabilir. Ayrıca, tanı kriteri olarak idrar miktarı kullanılacaksa, üriner obstrüksiyon dışlanmalıdır. Prerenal azotemi ve akut tübüler nekroz yerine, sıvı tedavisine cevap veren veya cevap vermeyen ABH terimleri önerilmiştir.

RIFLE ve AKIN ölçütleri ortalama vücut ölçüsüne sahip erişkinler için geçerlidir. Bu nedenle çocuklarda vücut kas kütlesi az olduğu için gerek AKI Evre 3'te, gerekse RIFLE'daki "F"de  $SCr >4$  mg/dl olması beklenmemelidir, eGFR  $<35$  ml/dk/1,73m<sup>2</sup> olması yeterlidir. Bazal kreatinin değeri bilinmiyorsa 7 günlük izlemdeki en düşük değer "bazal" kabul edilebilir.

Çeşitli hasta gruplarında (yoğun bakım, transplantasyon, kardiyak cerrahi, travma, sepsis vs.) bu kriterlerin geçerliliği araştırılmıştır ve bu kriterlerin; hastane mortalitesi, RRT ihtiyacı ve hastanede kalma süresi ile anlamlı olarak ilişkili olduğu saptanmıştır.(18,19,20) Serum kreatinin düzeyindeki çok ufak artışların ( $\geq 0,3$  mg/dl) dahi mortalite üzerine anlamlı etkisi olduğu gösterilmiştir(21).

**Tablo-1: RIFLE kriterleri**

<b>RIFLE</b>	<b>GFR/Kreatinin kriterleri</b>	<b>İdrar çıkışı kriterleri</b>
<b>Risk</b>	Serum Cr $\times 1.5$ veya GFR'de azalma $>25\%$	İdrar çıkışı $<0.5$ mL/kg/saat 6 saat süreyle
<b>Injury</b>	Serum Cr $\times 2$ veya GFR'de azalma $>50\%$	İdrar çıkışı $<0.5$ mL/kg/saat 12 saat süreyle
<b>Failure</b>	Serum Cr $\times 3$ veya GFR'de azalma $>75\%$ veya serum Cr $\geq 4$ mg/dL iken akut 0,5 mg/dl artış	İdrar çıkışı $<0.3$ mL/kg/hr 12 saat süreyle veya 12 saatlik anuri
<b>Loss</b>	4 haftadan daha uzun böbrek fonksiyon kaybı	
<b>End stage kidney disease</b>	3 aydan fazla RRT ihtiyacı	

**Tablo-2: AKIN kriterleri**

<b>Evre</b>	<b>Serum kreatinin kriterleri</b>	<b>İdrar çıkışı kriterleri</b>
<b>Evre 1</b>	Serum kreatininde artma $> 0.3$ mg/dl veya bazale göre 1,5-2 kat artış	İdrar çıkışı $<0.5$ mL/kg/saat 6 saat süreyle
<b>Evre 2</b>	Serum kreatininde artma bazale göre $>2-3$ katı	İdrar çıkışı $<0.5$ mL/kg/saat 12 saat süreyle
<b>Evre 3</b>	Serum kreatininde artma bazale göre $>3$ katı veya serum kreatinini $> 4$ mg/dl iken akut 0,5 mg/dl artış	İdrar çıkışı $<0.3$ mL/kg/hr 24 saat süreyle veya 12 saatlik anüri

Hastalık ağırlık derecesini belirleyen 3 Evre, serum kreatinin düzeyinde artış ve/veya idrar miktarında azalma kriterlerine dayanmaktadır. Ölçütlerden en kötü sınıfı yansıtan değer değerlendirmeye alınmalıdır. İdrar miktarı, SCr (serum kreatinin)'ye göre daha hızlı bilgi verir (15). Örneğin GFR'nin 0'a indiği durumda, SCr'de artış saatler sonra gelişirken, idrarda azalma hemen gelişir. Ancak, idrar çıkışı diüretik kullanımı ve volüm durumundan etkilenmektedir.

Kreatinin artışı ve idrar miktarındaki azalma birlikte değerlendirildiğinde ABH'nın tanımı ve derecesini belirlemedeki duyarlılık ve özgüllüğü artmaktadır. Klinik sonuçları belirleyen gruplar ise böbrek fonksiyon kaybının süresi ile ilişkilidir.

RIFLE kriterlerinin kullanıldığı, 71.000'den fazla hastayı kapsayan 13 çalışmanın metaanalizinde, AKI olmayanlara göre rölatif mortalite oranı; Risk grubunda 2.4 kat, Injury grubunda 4,15 kat, Failure grubunda ise 6.37 kat daha yüksek (hepsi için  $p<0,0001$ ) bulunmuştur (19).

Başka bir çalışmada ise 120 yoğun bakım hastası AKIN kriterlerine göre incelenmiş ve AKI olmayanlarda yoğun bakım mortalitesi %16.4 iken, AKI olanlarda yaklaşık 3 kat daha yüksek (%45,8) bulunmuştur (22).

Yoğun bakım hastalarında RIFLE kriterlerinin geçerliliğini değerlendiren bir çalışmada, serum kreatinin kriterleri güçlü bir ölüm oranı belirleyicisi olarak bulunurken, idrar çıkışı kriterleri için aynı sonuca ulaşamamıştır (19). AKIN evresi arttıkça mortalitenin arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Septik hastalarda AKI sıklığı artmaktadır. SIRS(sistemik inflamatuvar yanıt sendromu)/Sepsis olgularında AKI sıklığı %19 iken, ağır sepsiste %23, septik şokta ise %51 bulunmuştur.

**TABLO 3: KDIGO rehberine göre ABH evreleri**

<b>Evre</b>	<b>Serum kreatinini</b>	<b>İdrar miktarı</b>
<b>Evre 1</b>	48 saat içinde $\geq 0,3$ mg/dl artması veya bazalin 1,5-1,9 katına çıkması	<0,5 ml/kg/saat, 6-12 saat
<b>Evre 2</b>	Bazalin 2,0-2,9 katına çıkması	<0,5 ml/kg/saat, 12-24 saat
<b>Evre 3</b>	Bazale göre $\geq 3$ kat artış olması veya serum kreatinin düzeyinin $\geq 4,0$ mg/dl olması veya RRT başlanması veya <18 yaş olanlarda eGFR<35 ml/dk/1,73 <sup>2</sup>	<0,3 ml/kg/saat, >24 saat veya Anüri, $\geq 12$ saat

### **KDIGO klinik uygulama klavuzuna göre AKI tanısı**

2012 yılında, RIFLE ve AKIN kriterlerinin geçerliliği temel alınarak, KDIGO'nun ABH konusundaki klavuzu yayınlanmış ve standart bir tanımlama getirilmiştir. KDIGO

tanımında, serum kreatininin 0.3 mg/dL'lik mutlak artışı için ön görülen zaman dilimi AKIN' ın yaptığı tanımdan alınmıştır (48 saat). Bununla birlikte, serum kreatininindeki %50 artış için öngörülen zaman dilimi ise RIFLE kriterlerine göre yedi gündür (16).

KDIGO klavuzuna göre aşağıdakilerden herhangi birisinin varlığı ABH olarak tanımlanır:

1. Serum kreatinin düzeyinde 48 saat içerisinde 0,3 mg/dl'den fazla artış olması veya,
2. Serum kreatinin düzeyinde, son 7 gün içerisinde ortaya çıktığı bilinen veya tahmin edilen, bazal değere göre 1,5 kattan fazla artış olması veya,
3. İdrar miktarının 6 saat süre ile 0,5 ml/kg/saat'den az olması.

### **Avrupa böbrek en iyi uygulama (ERBP) klavuzuna göre ABH**

Mart 2012 de yayınlanan KDIGO ABH kriterlerine karşı ERBP'nin pozisyonunu ifade etmek üzere ERBP-ABH Çalışma Grubunca Ekim 2012'de yayınlanmıştır (23). KDIGO kriterleri genel olarak kabul edilmekle birlikte, bazı noktalara karşı çıkılmaktadır. KDIGO kriterlerinin literatür dayanaklarında eksiklik olduğu belirtilmektedir. ABH tanısı için bazal serum kreatinin düzeyi ve idrar çıkış miktarının birlikte kullanılması önerilmektedir. Bazal kreatinin değeri olarak, geçmiş değerlerden ziyade hastaneye yatıştan sonraki dökümante edilen ilk serum kreatinin düzeyinin kullanılmasını önermektedir. Saatlik kilogram başına idrar çıkışını hesaplarken, reel vücut ağırlığı yerine ideal vücut ağırlığının kullanılmasını önermektedir.

AKI böbrek fonksiyonunda aniden gelişen azalmadır. Böbrek fonksiyonlarındaki ani bozulma genelde böbrekte yapısal ya da fonksiyonel değişikliklere sebep olan bir hasara bağlı oluşmaktadır. ABH'nın erken evreleri genellikle geri dönüşümlüdür. Yeni AKI sınıflamasının asıl amacı, ABH'nı erken evrelerde tespit ederek tübüler nekroz gelişimini önlemek ve mortaliteyi azaltmaktır. AKI'nin şiddet evresini belirlemek için hastaların serum kreatinin düzeyleri ve idrar miktarları takip edilmelidir.

## Epidemiyoloji

Hastanede yatan hastalarda ABH %5 ile %7 arasında değişen insidansta görülür (4). Buna karşın, çalışmalarında toplumda edinilmiş ABH insidansı %1 olarak bulunmuştur. Yoğun bakım ünitelerinde ise %25-30'a kadar yükselmektedir(24). ABH 'ında mortalite %36'dan %86'ya kadar yüksek oranlarda seyretmektedir. Mortalitenin yüksekliği, ABH'nın edinildiği ortama, hastanın yaşına ve hastalığın ani gelişmesine bağlıdır. Bazı risk faktörlerinin varlığında ABY daha sık görülmektedir. Tablo 4'de ABY gelişimi için risk oluşturan faktörler görülmektedir (25).

**TABLO 4: ABH gelişimi için risk faktörleri**

Hipovolemi, hipotansiyon varlığı
Yatışta enfeksiyon varlığı ve sepsis
Diüretik kullanımı, fosforlu enemalar
Yaş > 65, Cinsiyet K>E
Diyabet ve proteinüri varlığı
Solunum yetmezliği
Nefrotoksik ajanlar
Altta yatan kronik böbrek hastalığı
Konjestif kalp yetmezliği, siroz
Lenfoma/Lösemi
İntraabdominal basınç artışı

## **Akut Böbrek Hasarının Etiyoloji ve Fizyopatolojisi**

ABH zamanında ve etkin müdahale ile büyük oranda önlenabilir. Ancak ABH gelişen tüm hastaların yaklaşık %15'inde son dönem böbrek yetmezliği gelişir ve kalıcı renal replasman tedavisi gerekir. ABH sürecinde bazı hastalarda primer, bazılarında sekonder akut tübüler nekroz (ATN) gelişir. Biz burada ABH'na yol açan sebepleri değerlendirdikten sonra ABH'nın patofizyolojisini açıklamaya çalışacağız.

### **Etiyoloji**

Akut böbrek hasarı etiyolojisi üç ana grup altında incelenir: prerenal, intrarenal (intrinsik) ve postrenal sebepler diye sınıflandırılabilir.

#### **1.Prerenal akut böbrek hasarı**

Temel sorun böbrek kan akımında renal parankim hasarı oluşturmayacak düzeydeki bozulmadır. Renal hipoperfüzyona uygun bir yanıttır. Böbrek kan akımındaki bozulma gerçek bir damar içi volüm kaybı, dolaşan efektif volümdeki azalma veya böbrek kan akımını bozan ajanlara bağlı olarak gelişebilmektedir. Böbrek parankiminin bütünlüğü korunmuştur ve perfüzyon normale döndüğünde renal fonksiyonlar tamamen düzelir.

Prerenal azotemi ABH'nın en sık sebebi olup tüm vakaların %40-55'ini oluşturur (26,27). Efektif arteriyel hacim vital organları besleyen yeterli arteriyel kan miktarı olarak tarif edilir (27). Gerçek efektif arteriyel kan hacminin azalması (hipovolemiye yol açan sebepler; kusma, yanık, kanamalar, diyare, pankreatit ve ciddi hipoalbuminemi, diüretikler, ozmotik diürez) ile birlikte dolaşımdaki efektif hacmin göreceli azalması (azalmış kardiyak output; kardiyojenik şok, konjestif kalp yetmezliği, perikardiyal hastalıklar, valvüler hastalıklar, pulmoner emboli, sepsis) gibi sistemik faktörler yanında sadece selektif olarak böbrek iskemisine yol açan faktörler (renal vazokonstrüksiyona yol açan sebepler; erken sepsis, hepatorenal sendrom, akut hiperkalsemi, bazı ilaçlar) de prerenal ABH'na yol açar. Sistemik vazodilatasyon (sepsis, siroz, anafaksi, ilaçlar) da hem gerçek hem de göreceli efektif arteriyel kan hacminin azalmasına yol açan bir başka prerenal ABH sebebidir (28).

Prerenal azotemide renal etkilenme hipoperfüzyon sonucu oluşan indirekt bir etkilenmedir. Böbreğin intrinsek kapasite ve işlevleri korunmuş olup, glomerül ve glomerül bazal membranı sağlamdır ve tübüler veya intertisyel hasar yoktur (29).

Her ne kadar altta yatan neden ortadan kaldırıldığında tama yakın düzelme olsa da, iyileştirilmediğinde hücrel hipoksi ve sonuçta akut tübüler nekroz gelişebilir. Bu süreç kişinin yaşına, sorunun ciddiyetine ve eşlik eden diğer klinik sorunlara (kalp yetmezliği, diyabetes mellitus vb.) göre değişebilir (30, 31).

Tedavi edilmeyen şiddetli renal hipoperfüzyon iskemik akut tübüler nekroz (ATN)'un gelişmesine katkıda bulunabilir. Prerenal azotemi ve iskemik akut tübüler nekroz sıklıkla bir aradadır ve ABY'li olguların %75 inden sorumludur (32).

### **Prerenal akut böbrek hasarı sınıflaması ve ana sebepleri:**

#### **I.Hipovolemi:**

- A. Kanamalar
- B. Gastrointestinal sistemden sıvı kaybı: kusma, cerrahi drenaj, ishal
- C. Böbrekten sıvı kayıpları: diüretikler, ozmotik diürez, hipoadrenalizm, diabetes insipidus
- D. Damar dışı alanda sıvı birikimi: pankreatit, peritonit, travma, yanık, hipoalbuminemi

#### **II. Kalp debisinde azalma:**

- A. Miyokard, kalp kapakları ve perikard hastalıkları; aritmiler; perikard tamponadı
- B. Diğer: pulmoner hipertansiyon, ciddi pulmoner emboli, mekanik ventilasyon

#### **III. Azalmış renal/sistemik vasküler direnç oranı:**

- A. Sistemik vazodilatasyon: sepsis, antihipertansifler, anestezi, anafilaksi
- B. Renal vazokonstriksiyon: hiperkalsemi, katekolaminler, siklosporin, amfoterisin-B
- C. Hepatorenal sendrom

#### IV. Böbreğin otoregülasyon cevabın azaldığı renal hipoperfüzyon:

- A. Kalsinörin inhibitörleri, ACE (Anjiotensin konverting enzim) inhibitörleri, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar, (NSAİİ) ilaçlar

Böbrek kan akımının mümkün olduğunca çabuk düzeltilmesi, böbreğin iskemik kaldığı süreyi azaltacak ve parankim hasarının önlenmesini sağlayacaktır. Prerenal ABY’de böbrek hipoperfüzyonu düzeltilirse, 24-48 saatte böbrek fonksiyonlarında düzelme başlar.

<b>Tablo 5.Prerenal azotemi sebepleri</b>
<b>1.İntravasküler volüm azalması</b> -Hemoraji (travma, cerrahi, GIS, postpartum) -Gastrointestinal kayıplar (kusma, nazogastrik aspirasyon, diyare) -Renal kayıplar (diüretik, diyabetes insipitus, adrenal yetmezlik) -Cilt ve müköz membran kayıpları (yanık, hipertermi) -3.boşluğa kayıplar (Crush sendromu, pankreatit, hipoalbüminemi)
<b>2.Kardiyak debi azalması</b> -Miyokard, valvüller, perikard ve iletim sisteminin hastalıkları -Pulmoner hipertansiyon, pulmoner emboli, pozitif basınçlı ventilasyon
<b>3.Sistemik vazodilatasyon</b> -İlaçlar (antihipertansifler, anestezikler) -Sepsis -Karaciğer yetmezliği -Anafilaksi
<b>4.Renal vazokonstriksiyon</b> -Hepatorenal sendrom -Sepsis -Hiperglisemi -Nöradrenalin, ergotamin, radyokontrast ajanlar
<b>5.Otoregülasyon ve GFR’yi akut bozabilen ilaçlar</b> -Ağır renal hipoperfüzyon varlığında ACEi ve NSAİİ kullanımı
<b>6.Abdominal kompartman sendromu</b>

## **Renal (intrinsik) akut böbrek yetmezliği sınıflaması ve ana sebepleri:**

İntrinsik ABH anatomik yapıya göre 4 kategoriye ayrılır: Tübüler hastalıklar, interstisyel hastalıklar, glomerüler hastalıklar ve vasküler hastalıklar (26). Prerenal ve postrenal azotemi nedenleri dışlandıktan sonra intrarenal ABH tanısı düşünülmelidir (27).

Intrarenal ABH 'nin en sık görülen nedenleri uzamış iskemi ve nefrotoksik ilaç kullanımınıdır (35).

### **1. Tübüler Hastalıklar:**

- \_ İskemik
- \_ Nefrotoksik (Endojen, ekzojen)

ATN (akut tübüler nekroz) iskemik ve nefrotoksik (endojen ve eksojen toksinler) nedenlere bağlı olmak üzere iki farklı sınıflamada değerlendirilir (36). ATN'ye yol açan en önemli üç sebep: iskemi, toksinler ve sepsis'dir (36,37).

### **2. İnterstisyel Hastalıklar:**

- \_ Allerjik intersitisyel nefrit (İlaçlar, antibiyotikler)
- \_ İnfeksiyöz (viral, fungal, bakteriyel)
- \_ Akut sellüler allogreft rejeksiyonu
- \_ İnfiltrasyon (lösemi, lenfoma, sarkoidoz)

İnterstisyel hastalıklar, akut böbrek yetmezliği nedeniyle hastaneye yatan hastalarda en sık üçüncü nedendir (Prerenal ABH ve ATN'den sonra) (26, 28, 38). Başta non-steroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar ve antibiyotikler olmak üzere, idiyosenkratik immün aracılı mekanizmalarla interstisyel nefrite yol açabilir. En önemli tanısal yaklaşım, özellikle son 7 gün içindeki ilaçların sorgulanmasından oluşur. Hastaların yaklaşık %30'unda aynı anda ateş ve makülopapüler lezyonlar görülebilir. Steril piyuri, eozinofilüri ve eozinofili tanıdan şüphelenilmesine yardımcı olabilir. Akut interstisyel nefritli hastaların üçte birinde ateş, makülopapüler döküntü, artralji ve eozinofili ile karakterize sistemik bir rahatsızlık görülebilir (29).

### **3.Glomerüler hastalıklar:**

- \_ İnflamatuvar (Akut glomerülonefrit, allogreft rejeksiyonu, radyasyon)
- \_ Vazospastik (Malign hipertansiyon, gebelik toksemisi, skleroderma, radyokontrastlar)
- \_ Hematolojik (Hemolitik Üremik Sendrom, Trombositopenik Purpura, Dissemine İntravasküler Koagülasyon, Hiperviskozite Sendromları)

Eritrosit silendirleri ve proteinürinin veya her ikisinin de olması glomerüler hastalığın varlığını düşündürür. Akut glomerulonefrit düşünüldüğünde primer, enfeksiyöz, romatolojik veya vaskülitik nedenler akla gelmelidir. Anti-glomerüler bazal membran ve antinötrofilik sitoplazmik membran hastalığı, infeksiyon, kryoglobulinemia, membranoproliferatif glomerulonefrit, IgA nefropatisi, sistemik lupus eritematozus, poliarteritis nodosa, hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura başlıca düşünülmeli gereken etyolojik sebeplerdir (29).

### **4.Vasküler hastalıklar:**

Vasküler hastalıklar kabaca ikiye ayrılır. Mikrovasküler hastalıklar ve büyük damar hastalıkları. Mikrovasküler hastalıklar: küçük ve orta çaplı damarları tutan vaskülitler, malign hipertansiyon, gebeliğin toksemisi, hiperkalsemi, radyokontrast maddeler, skleroderma, ilaçlar.

- \_ Renal arter (Tromboz, emboli, disseksiyon, vaskülit)
- \_ Renal ven (Tromboz, kompresyon)

<b>Tablo 6.Renal (İntrinsik) ABY sebepleri</b>
1.Akut tübüler nekroz -İskemik -Nefrotoksik (endojen, ekzojen)
2.Büyük damarları tutan hastalıklar -Renal arter (tromboz, emboli, disseksiyon, vaskülit) -Renal ven (tromboz, kompresyon)
3.Glomerül ve mikrovasküler yapıyı tutan hastalıklar -İnflamatuvar (Akut glomerülonefrit, allogreft rejeksiyon, radyasyon) -Vazospastik (malign HT, gebelik toksemisi, skleroderma, radyokontrastlar) -Hematolojik (hemolitik üremik sendrom /TTP, DİC, hiperviskozite sendromları)
4.Tübülointertisyumu tutan hastalıklar -Allerjik intertisiyel nefrit (NSAİİ, antibiyotikler) -İnfeksiyöz (viral, fungal, bakteriyel) -Akut selüler allogreft rejeksiyonu -İnfiltrasyon (lösemi, lenfoma, sarkoidoz)

### **Akut Tübüler Nekroz**

a) İskemik ATN, prerenal azoteminin aksine renal perfüzyonun düzelmesi ile hemen çözülmez. Ağır formunda renal hipoperfüzyon, bilateral kortikal nekroz ve geri dönüşsüz böbrek yetmezliğine yol açar. İskemik ATN sıklıkla major cerrahi girişim, ağır hipovolemi, travma, sepsis ve ağır yanıklar sonucu gelişir (39).

b) Nefrotoksik ATN, endojen veya ekzojen toksinlere bağlıdır. Toksinler, intrarenal vazokonstriksiyon, doğrudan tübül toksisitesi ve/veya intratübül obstrüksiyona yol açarak ABH'ye sebep olurlar. Tablo 7'te ATN'ye yol açabilen endojen ve ekzojen toksinler özetlenmiştir (39).

### **ATN Fیزیopatolojisi**

GFR'de ani bir azalma olmasının, damarsal ve tübüler bileşenleri vardır. İntrarenal vazokonstriksiyonla birlikte glomerüler filtrasyon basıncında düşme, dış medullada

konjesyon ve tübüloglomerüler geri kaçış mekanizması damarsal bileşen ile ilgili iken, tübüler tıkanıklık, filtratın transtübüler olarak geri kaçması ve intertisyel inflamasyon tübüler bileşen ile ilgilidir. Apoptoz, ölümcül olmayan hücre hasarı ve hasar sonrası onarım yeni araştırma alanlarıdır (40, 41, 42).

<b>Tablo 7.ATN'ye yol açabilen endojen ve ekzojen toksinler</b>
<b>Endojen toksinler</b> -Myoglobin -Hemoglobin -Ürik asit kristalleri ve myeloma hafif zincirleri
<b>Ekzojen toksinler</b> -Antibiyotikler Aminoglikozidler, asiklovir, foskarnet, pentamidin, amfoterisin B -Organik çözücüler Etilen glikol, toluen -Zehirler Paraquat, yılan sokması -Kemoterapötikler Sisplatin, ifosfamid -Radyokontrast ajanlar -Bakteriyel toksinler

### **Post renal akut böbrek hasarı:**

Bilateral üreteral obstrüksiyon, mesane boynundan eksternal üretral meatusa kadar olan obstrüksiyon; ya da soliter böbrek veya kronik böbrek yetmezlikli hastalarda tek taraflı üreteral obstrüksiyon durumlarında gelişebilir. En sık neden mesane boynu obstrüksiyonudur ve genellikle prostat hastalıkları (hipertrofi, neoplazi, prostatit), nörojenik mesane ve antikolinerjik tedavi sonucu ortaya çıkar. Üreter obstrüksiyonu intralüminal (taş, pıhtı, renal papilla), duvar infiltrasyonu (neoplazi) ya da eksternal basıya (retroperitoneal fibrozis, neoplazi, abse, cerrahi ligasyon) bağlı olabilir. Tıkanmanın erken dönemlerinde (saatler-günler) glomerüler filtrasyon devam ettiğinden daha proksimalde genişleme olarak GFR azalır. Başlangıçta renal kan akımı artar. Ancak daha sonra renal vazokonstriksiyon gelişerek renal kan akımı azalır. Bu da GFR'nin daha da fazla azalmasına sebep olur.

Eğer obstrüksiyon yeni başlamışsa veya retroperitoneal fibrozis varsa ultrason yanlış negatif sonuç veriyor olabilir (43).

### **Tanısal yaklaşım**

Kaliteli bir anamnez ve sistemik fizik muayenenin yapılması ile başlanır. Kan ve idrar testlerinden destekleyici veriler elde edilebilir. Tam kan sayımı, serum kreatinini, kan üre azotu, serum elektrolitleri, kalsiyum, fosfor, albümin, tam idrar tetkiki, idrar mikroskopisi, idrarda sodyum ve kreatinin düzeyi ve idrar ozmolaritesi düzeyleri bakılmalıdır. Gerekirse ileri tetkik istenerek ABY'nin daha nadir görülen sebepleri araştırılmalıdır (44).

ABY ayırıcı tanısında en değerli testlerden biri böbrek yetmezliği indeksleridir. Özellikle FENa oldukça duyarlı bir testtir (45).

**Fraksiyonel Sodyum Ekskresyonu:**  $100 \times (\text{idrar sodyumu/serum sodyumu}) \times (\text{serum kreatinini/idrar kreatinini})$

**Tablo 8:prerenal ve renal ABY ayrımı**

<b>Böbrek yetmezliği tipi</b>	<b>Bun/kreatinin</b>	<b>İdrar ozmolaritesi</b>	<b>Fraksiyonel sodyum</b>
Prerenal ABY	>20/1	>500 Mosm	<% 1
İntrensek renal ABY	<20/1	250-300 Mosm	>%3

## **Ayırıcı tanı**

Böbrek yetmezlikli hastayı değerlendirirken birinci adım hastalığın akut mu yoksa kronik mi olduğunu belirlemektir. Laboratuvar kayıtlarının gözden geçirilmesi, eğer kan üre nitrojeni ve kreatinindeki yükselmenin yakın zamanda olduğunu gösteriyorsa, bu olayın akut olduğunu gösterir. Buna karşın eski sonuçlar her zaman bulunmayabilir. Anemi, renal osteodistrofi kanıtları (radyolojik veya laboratuvar), ve küçük, skarlı böbreklerin bulunması kronik böbrek hastalığını düşündürür. Bununla birlikte anemi aynı zamanda ABY seyrinde de görülebilir ve böbrek boyutları bazı kronik böbrek hastalıklarında normal veya artmış olabilir (örneğin, diyabetik nefropati). ABY tanısı kesinleştiğinde ABY 'nin etyolojisi belirlenmelidir. Nedenlerine bağlı olarak spesifik tedavilerin yapılandırılması gerekebilir.

## **ABH Kliniği ve Komplikasyonları**

ABH; su, sodyum ve potasyumun renal ekskresyonunu, divalan katyon homeostazını, üriner asidifikasyon mekanizmasını bozar. Ek olarak üremik toksinlerin birikmesine sebep olur. Klinik durumun ağırlığı genellikle renal hasar ve katabolik durum ile paralellik gösterir. Oligoürük-katabolik olmayan hastalarda günlük ortalama BUN ve kreatinin artış oranları farklıdır. İkinci grup hastalarda komplikasyon riski daha yüksek ve prognoz daha kötüdür (46).

Genellikle tüm hastalarda intravasküler volüm artışı mevcuttur. Kan basıncı genellikle ılımlı yükselir. Aşırı yüksek kan basıncı, ATN dışı ABY sebeplerini akla getirmelidir. Aşırı hipotonik sıvı yüklenmesi hiponatremiyi kötüleştirir. Hiperkalemi sık bir komplikasyondur. Oligoanürik hastalarda K<sup>+</sup> günde 0.5 mmol/L artar. Tanı sırasında belirgin hiperpotasemi saptanması doku yıkımını düşündürür (rabdomiyoliz, hemoliz, tümör lizis). Hafif hiperkalemi (6 mmol/L) genellikle asemptomatiktir. Daha ağır ise EKG değişiklikleri ve aritmiler gelişebilir. Ayrıca pareteziler, hiporefleksi, asendan flask paralizi ve solunum yetmezliği olabilir. Hipokalemi daha nadir olup; aminoglikozid, sisplatin, amfoterisin B'ye bağlı oligoürük olmayan ATN'de görülebilir.

Üremik sendromun klinik görünümü; perikardit, perikardiyal efüzyon ve kardiyak tamponadın yanı sıra iştahsızlık, bulantı, kusma, gastrit, ülser, kanama ve ileus gibi gastrointestinal komplikasyonlar ile letarji, konfüzyon, stupor, koma, ajitasyon, psikoz, asteriksiz, miyoklonus, hiperrefleksi, husursuz bacak sendromu, fokal nörolojik defisitler ve konvülsiyonlar şeklindeki nöropsikiyatrik bozuluklardır.

Ürik asit atılımında defekte bağlı asemptomatik hiperürisemi gelişebilir. Daha yüksek düzeyler oluşum artışını düşündürür. ABY’de serum anyon gap artışı ile beraber olan metabolik asidoz gelişir. Bazen asidoz çok ağır olabilir (diyabetik ketoasidoz, laktik asidoz, karaciğer hastalığı, sepsis, etilen glikol zehirlenmesi). Metabolik alkaloz nadir olup; aşırı bikarbonat replasmanı, kusma veya gastrik aspirasyon gibi nedenlerden ötürü görebilmekteyiz.

Anemi genellikle hafiftir. Eritropoez baskılanması, hemoliz, kanama, hemodilüsyon ve eritrosit yaşam süresinin kısalması ile ilişkilidir. ABY’de ayrıca, kanama zamanı uzaması (trombositopeni, trombosit disfonksiyonu, faktör 8 disfonksiyonu) ve lökositoz (stres yanıtı, sepsis, eşlik eden hastalıklar) da gelişebilir (46).

İnfeksiyon sıktır (%50-90) ve ABY’ye bağlı ölümlerin % 75’inden sorumludur. Pnömoni, yara infeksiyonu, intravenöz giriş yolu infeksiyonu, üriner yol infeksiyonu ve sepsisemi şeklinde ortaya çıkabilir (46).

Kardiyak komplikasyonlar, aritmi, akut miyokard infarktüsü ve pulmoner embolizmdir.

Bulantı, kusma, gastrit, stomatit, bazen pankreatit gelişebilir. Hafif gastrointestinal kanama da görülebilir (% 10-30)(46).

Malnütrisyon sıktır. Net protein yıkımı vardır ve bazı hastalarda 200 g/günü aşabilir. Sebepleri; iştahsızlık, hastalığın katabolik doğası (doku yıkımı), kas protein yıkım artışı ve yapım azalışı, yetersiz nütrisyonel destektir.

İyileşme fazında aşırı diürez volüm eksikliğine yol açarak renal fonksiyonların düzelmesini geciktirebilir. Hipernatremi, hipokalemi, hipofosfatemi, hipokalsemi gelişebilir.

Hiperparatiroidizme ve rabdomiyolizde sekestre olan kalsiyumun mobilizasyonuna bağlı hiperkalsemi de ortaya çıkabilir.

**Tablo 9.Akut böbrek yetmezliğinde görülen bulgular**

<b>PRERENAL</b>	<b>RENAL</b>	<b>POSTRENAL</b>
Ağırlık kaybı	Kan basıncı artışı	Glob vezikal
Oligüri	Cilt döküntüsü (raş, livedo retikularis)	Hematüri
Ortostatik hipotansiyon	Hematüri	Bel ağrısı
Taşikardi	Bel ağrısı	
Boyun venlerinde düzleşme	Oligüri	
Cilt ve mukozalarda kuruma	üfürüm	
S3, akciğerde krepitasyon		
dem		
Ağırlık artışı		

## **Tedavi ve Yönetim**

Beslenme planı çok önemlidir ve iyi planlanmalıdır. Amaç kalori ihtiyacını karşılamak, aynı zamanda katabolizmayı en aza indirmektir. Yağsız vücut ağırlığını korumaya yetecek ve açlık ketoasidozuna girmeyi önleyecek kadar kalori içeren ve doku iyileşmesine yetecek düzeyde protein içerip nitrojen atıkları en az düzeyde olan bir diyet uygulanmalıdır. ABY kısa sürede düzelecek gibi görünen ve katabolizması fazla olmayan bireylere 0.6-0.8 g/kg protein içeren diyet önerilirken, katabolizması yüksek olan ve diyaliz tedavisi almakta olan bireylere 1.2-1.4 g/kg protein içeren diyet önerilmektedir. Günlük kalori alımı 25-30 kcal/kg olmalıdır. Beslenmede enteral yol tercih edilmelidir. Eğer sıvı yüklenmesi mevcutsa; su ve tuz kısıtlaması yapılmalı, yeterli olmazsa diüretik kullanımı düşünülmelidir. Ayrıca böbrekten atılan ilaçların dozları kreatinin klirensine göre ayarlanmalıdır (45,47).

## **ABY Komplikasyonlarının Tedavisi**

Hipervolemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi ve metabolik asidoz oligoürik ABY'nin değişmez komplikasyonlarıdır ve tanı anından itibaren bunları önlemeye yönelik girişimlerde bulunulması önemli konulardan biridir.

Efektif serum ozmolaritesindeki düşüşle birlikte olan hiponatremi, sıvı kısıtlaması ile genellikle tedavi edilebilmektedir.

Hafif düzeydeki hiperkalemi (<5.5 mEq/L) diyetle potasyum kısıtlanması ve potasyum tutucu diüretiklerin kullanılmaması ile tedavi edilmelidir. Klinik ve elektrokardiyografik olarak bulgu vermeyen orta düzeyde hiperkalemi (5.5-6.5 mEq/L)

sodyum polistiren sulfonat gibi potasyum bağlayan iyon değiştirici bir resin ile kontrol altına alınabilmektedir. Daha yüksek düzeydeki potasyum değerleri için ilave tedavilere gereksinim vardır. İntravenöz insülin ( 10 ünite kristalize insülin) ve glukoz (50 ml % 50 dekstroz veya bunun eşdeğeri bir solüsyonda) verilmesi 30-60 dk içerisinde potasyumun hücre içine girişini sağlar ve birkaç saatlik zaman kazandırabilir. Sodyum bikarbonat (yaklaşık 45-50 mEq 5 dk üzerinde infüzyon) ve intravenöz veya nebulizatörle verilen betamimetik ajanlar da (albuterol; intravenöz 0.5 mg 100 ml % 5 dekstroz içerisinde 5 dk'dan uzun sürede veya 10-20 mg nebulizatörle) potasyumun hücre içine girişini sağlar ve etkisi 15 dakikadan önce başlayıp, 1-2 saat devam eder. Burada dikkat edilmesi gereken önemli nokta sodyum bikarbonat ve sodyum polistiren sulfonatın içeriğinde sodyum bulunduğu ve oligoürik hastalarda çok dikkatli kullanılmasının gerekliliğidir. Yukarıda sayılan tedavilerle potasyum düşüşü sağlanıncaya kadar hastaya, hiperkaleminin kardiyak ve nörolojik etkilerini anatagonize etmek için kalsiyum glukonat (10 ml % 10 solüsyonu 5 dk'dan uzun sürede) verilmelidir. Tüm bu yöntemlerle potasyum düzeyi düşürülemezse diyaliz ve özellikle de hızlı potasyum düşüşü sağlamasından dolayı hemodiyaliz uygulanmalıdır. Metabolik asidoz serum bikarbonat düzeyi 15 mEq/L'nin altına düşmedikçe tedavi gerektirmez. Şiddetli asidozlar oral veya intravenöz sodyum bikarbonat tedavisi ile düzeltilebilir. Başlangıç tedavi dozu hastanın serum bikarbonat düzeyine göre hesaplanan açığına göre ayarlanmalı ve hasta metabolik alkaloz, hipokalsemi, hipokalemi, sıvı yüklenmesi ve akciğer ödemi gibi tedaviye bağlı gelişebilecek komplikasyonlar açısından yakın izlenmelidir (45,47).

Hiperfosfatemi diyetle fosforun kısıtlanması ve gastrointestinal sistemde fosfor bağlayıcı etki gösteren ajanların (kalsiyum asetat veya kalsiyum karbonat gibi) verilmesi ile kontrol altına alınabilmektedir.

Hipokalsemi şiddetli olmadıkça tedavi gerektirmez. Ancak rabdomiyoliz, pankreatit ve bikarbonat tedavisi sonrası gibi durumlarda şiddetli hipokalsemi olabileceği akılda tutulmalıdır.

ABY sonrası gelişmiş olan hiperürisemi genellikle hafiftir (15 mg/dl) ve tedavi gerektirmez (45,47).

ABY'li hastaların beslenmesi hekim, hemşire ve diyetisyenin yakın işbirliğini gerektiren bir durumdur. ABY olan hastalar heterojen bir grup oluşturur ve bundan dolayı beslenmenin bireyselleştirilmesi söz konusudur. Temel kural yağsız vücut ağırlığını korumaya yetecek ve açlık ketoasidozuna girmeyi önleyecek kadar kalori içeren ve doku iyileşmesine yetecek düzeyde protein içerip nitrojen atıkları en az düzeyde olan bir diyetin uygulanmasıdır. ABY kısa sürede düzelecek gibi görünen ve katabolizması fazla olmayan bireylere 0.6-0.8 g/kg protein içeren diyet önerilirken, katabolizması yüksek olan ve diyaliz tedavisi almakta olan bireylere 1.2-1.4 g/kg protein içeren diyet önerilmektedir. Günlük kalori alımı 25-30 kcal/kg (35 kcal/kg'ı geçmemeli) olmalıdır. Beslenmede enteral yol tercih edilmelidir. Yüksek dozda (>200 mg/gün) üriner okzalat atılımına ve buna bağlı olarak taş oluşumuna neden olan vitamin C dışında, diğer suda çözünen vitaminlerin verilmesi de önerilmektedir (45,47).

Anemi kan transfüzyonu yapılmasını veya eğer şiddetli ise ve iyileşme gecikmişse rekombinant eritropoetin verilmesini gerektirebilir. Üremik kanamalar desmopressin, aneminin düzeltilmesi, östrojen veya diyaliz tedavisine genellikle cevap verir. Hastanın entübe edilmesi gerekmedikçe veya eş zamanlı bir kanama diyatezi olmadıkça gastrik ülser profilaksisine gerek yoktur (45, 47).

### **Prerenal ABY'de Tedavi**

Tanımına uygun olarak, prerenal azotemi böbrek perfüzyonun sağlanması ile hızla düzelir. Tedavi hipoperfüzyona yol açan nedene yönelik olmalıdır. İzotonik sodyum klorür, plazma kayıpları (örneğin yanık veya pankreatit) için uygun replasman sıvısıdır. Kolloid solüsyonlar prerenal ABY'nde dikkatli kullanılmalı ve böbrek fonksiyonları düzenli bir şekilde takip edilmelidir. Kalp yetersizliği loop diüretikleri, antiaritmik ilaçlar, pozitif inotropolar ve/veya önyük-ardyük azaltıcı ilaçların kullanımını gerektirebilir (48).

Sıvı tedavisi özellikle prerenal ABY ve sirozu olan hastalarda tartışmalı olabilir. Bu hastalarda etkili plazma volümünün azalmasına bağlı hipovolemi olabilir. Sıvılar yavaş verilmelidir, çünkü cevap vermeyenlerde asit oluşumunda artış ve/veya akciğer ödemi gelişebilir. İlerlemiş siroz ve asitli hastalarda hepatorenal sendromun (HRS) en sık tetikleyici faktörü spontan bakteriyel peritonittir. Bu durumda standart antibiyotik ile birlikte albumin verilmesinin HRS insidansını azalttığı ve hasta sağkalımını düzelttiği gösterilmiştir. Fazla miktarda asit uzaklaştırmak için paracentez yapılabilir, intraabdominal basınç azaltılmasıyla böbrek perfüzyonunda düzelme olabilir. HRS' li hastalarda albumin ve terlipressin infüzyonunun böbrek fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir (49). Vazopresin (V1) antagonistleri, tek başına veya  $\alpha$ -agonist midodrin ile birlikte, oluşmuş olan HRS'un geri döndürülmesinde ümit vermektedir. Diüretiklere dirençli ödem varlığında ultrafiltrasyon yapılabilir (50).

## **Renal-İntrensek ABY'de Tedavi**

Genel prensipler ve komplikasyonların tedavisine ek olarak farmakolojik ajanların kullanımını düşünülebilir. İskemik veya toksik ABY'de böbrek hasarını azaltmak ve böbrek fonksiyonlarının geri kazanılmasını hızlandırmak için birçok ilaç incelenmiştir. Düşük dozda dopamin (0.5-3 µ/kg/dk) infüzyonu, atriyal natriüretik peptid, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), tiroksin gibi farmakolojik ajanlar pek çok araştırmaya konu olsa da, insanlarda böbrek hasarını azaltan veya böbrek fonksiyonlarının geri dönüşünü hızlandıran bir ajan henüz bulunamamıştır. Diüretik tedavisi ise oligoürük ABY olan hastalarda sıvı tedavisini kolaylaştırır ancak diüretik kullanımının ABY seyrini düzelttiğine dair bir veri mevcut değildir (47).

## **Postrenal ABY'de Tedavi**

Postrenal azoteminin çözümü genellikle multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Obstrüksiyonun hızla ortadan kaldırılması böbreklerin irreversibl hasardan korunması için önemlidir. Bazı hastalarda, obstrüksiyon giderildikten sonraki günlerde tüp fonksiyonlarının geç düzelmesi nedeniyle sıvı replasmanı gerektirebilecek kadar yoğun diürez olabilir.

## **ABY'de Diyaliz Tedavisi**

Diyaliz tedavisinin başlatılmasının mutlak endikasyonları arasında semptomatik üremi (flapping tremor, perikardiyal frotman, ensefalopati) ve medikal tedaviye cevap vermeyen asidoz, hiperkalemi ve sıvı yüklenmesi yer almaktadır. Seçilecek diyaliz yöntemi (periton

diyalizi, hemodiyaliz, hemofiltrasyon) hastanın klinik durumu, hastanenin teknik donanımı ve hekimin teknik deneyimine bağlıdır (45, 51, 52).

Diyaliz uygulanması ABY'nin düzelmesini hızlandırmamaktadır. Yapılan çalışmalarda erken diyaliz yapılmasının prognozu iyileştirdiğine dair veriler elde edilememiştir(53, 54, 55). Aynı şekilde seçilecek diyaliz yönteminin mi yoksa uygulanacak diyaliz yoğunluğunun mu ABY seyri üzerine daha olumlu etki yapacağı da henüz netleşmiş bir konu değildir. Erken ve gereksiz uygulanan bir hemodiyaliz böbrek hipoperfüzyonunu artırabilir. ABY'de diyaliz tedavisinin ne zaman başlatılacağına dair kesin ortaya konulabilmiş bir bilgi yoktur.

### **Akut Böbrek Hasarında Sürekli Renal Replasman Tedavileri**

Akut Böbrek Hasarı (ABH) olan hastalarda diyaliz uygulaması gerekli olabilir. Birçok hasta hiperkatabolizmasının durumuna göre değişen diyaliz reçeteleri ile tedavi edilmiştir. Ani ve beklenmedik bir zaman dilimi içinde, klinik olarak ortaya çıkan diyaliz gereksinimi kanama, yetersiz sıvı çekilmesi, volüm eksikliği ve infeksiyonlara karşı artmış yatkınlık gibi tedavi ile ilişkili komplikasyonlarla sonuçlanabilir ve hayatı tehdit edecek düzeye gelebilir (56). Diğer bir alternatif yaklaşım, sürekli renal replasman tedavisi (CRRT) kullanılmasıdır.

ABH tedavisi için ideal bir ekstrakorporeal tedavi stratejisinde aranan özellikler; uygulama kolaylığı, uygun maliyet ve minimal işle çalışabilir, güvenilir ve önceden kestirilebilen sıvı ile solüt çekme kapasitesi, kabul edilebilir komplikasyon oranları ve optimal böbrek fonksiyonları düzelmesine yol açan, optimal yaşam süresi sağlayan bir yöntem olmasıdır (56).

Renal replasman tedavisi, şiddetli akut böbrek hasarı olan hastalarda gerekli olabilir. Çoğu hasta hemodiyaliz ile tedavi edilebilmesine karşın, alternatif bir yaklaşım CRRT kullanılmasıdır. Aralıklı hemodiyaliz ve CRRT'nin arasındaki olası farklılıklar hemodinamik stabilite, solut temizlemesi, sepsisli hastalarda zararlı maddelerin uzaklaştırılması ve mortalite üzerine etkileri içerir. Diyaliz tekniğinin seçimi kullanılabilirlik, klinisyenin uzmanlığı, hemodinamik kararlılık, eşlik eden koşullar ve çözünen maddeler ve/veya sıvı uzaklaştırılması dâhil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlıdır. Hemodinamik instabilite aralıklı diyaliz kullanımını engellemektedir. CRRT genellikle hemodinamik olarak durağan olmayan akut böbrek hasarı olan hastalarda tedavide tercih edilmektedir.

### **Akut Böbrek Hasarında Prognoz**

Tıbbi bakımdaki ilerlemelere rağmen ABY yüksek morbidite ve mortaliteye (% 20-70) sahiptir ve mortalite oranı sepsis ve RRT gerektiren hastalarda daha yüksektir (48, 78, 79, 81-81). En önemli ölüm sebepleri infeksiyon, kardiyovasküler ve akciğer hastalıklarıdır. Yüksek mortaliteyle ilişkili olan risk faktörleri hastanın izlendiği klinik servise göre çeşitlilik gösterir. Bununla birlikte genel olarak ileri yaş, erkek cinsiyet, altta yatan kronik renal yetmezlik, oligüri, sepsis, multiorgan yetmezlik, kalp yetersizliği ve diabetes mellitus gibi kronik hastalıkların varlığı, aminoglikozid kullanımı, hipovolemi ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duyulması kötü prognoza işaret eder (48, 80, 82). Ayrıca hastanede gelişen ABY olgularında, mortalite hastane dışında ABY gelişip hastaneye başvuranlara göre daha fazladır.

## **Akut Böbrek Hasarı Erken Tanısında Biyobelirteçler**

ABH gelişmesi mortalitede direk artıştan sorumlu bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Mortalite üzerindeki bu önemli etkileri nedeniyle ABH'nın erkenden tespit edilmesi ve bunun sonrasında gerekli önleyici ve tedavi edici tedbirlerin zamanında alınabilmesi büyük önem arz etmektedir. Son yıllara kadar ABH, akut böbrek yetmezliği olarak tanımlanmaktaydı ve standart bir tanımı bulunmamaktaydı. Otuzdan fazla farklı tanımlama yapılmış durumdaydı. Bu standartizasyon eksikliği ABH tanısında biyobelirteçlerin keşfedilmesi sürecini yavaşlatmış ve olumsuz olarak etkilemiştir. Bu zorlukları aşmak ve standart bir tanımlama oluşturabilmek için RIFLE kriterleri geliştirildi. RIFLE daha sonra AKI Network tarafından modifiye edilerek AKIN kriterleri adını aldı.

Bu tanımlamalar uluslararası ortamda ABH araştırmalarında belli bir standardizasyon ve ivme sağladı. Ancak bu tanımlamalar, çok duyarlı ve ideal bir ölçüt olmayan serum kreatinin ölçümlerine ve idrar miktarına dayanmaktaydı. Bu nedenle mevcut ABH tanımlamalarını daha da geliştirmek, böbrek hasarı yaygınlaşıp yerleşmeden önce erken tanı koymak, farklı ABH tiplerini ayırtedebilmek ve ABH'nın prognozunu daha iyi belirleyebilmek amaçlarıyla son yıllarda bazı biyobelirteçler keşfedilmiştir. Akut böbrek hasarının erken tanısı ve prognozunu belirlemede kullanılan belirteçler temel olarak üç grupta toplanabilir (tablo 10).

**TABLO 10: ABH tanısında kullanılan biyobelirteç ana grupları ve özellikleri.**

<b>Biyobelirteç</b>	<b>Özellikler</b>
Düşük Moleküler Ağırlıklı Proteinler	Normalde sistemik dolaşımında bulunur ve glomeruler filtrasyona uğrarlar
Tubuler Hasar belirteçleri	Tubuler hasar sonrası tubuler hücreler tarafından idrara salınan enzimler
Hasar Derecesi Belirteçleri, ve Zedelenme yerini gösteren belirteçler	Böbrek hücreleri yada infiltre eden inflamatuvar hücreler tarafından salınan inflamatuvar medyatörler

**TABLO 11: Akut böbrek hasarında kullanılan biyobelirteçler ve nefronda salgılandıkları segmentler**

<b>Biyobelirteç</b>	<b>Proksimal tübül</b>	<b>Distal tübül</b>	<b>Toplayıcı kanal</b>
IL-18	√		
NGAL (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalyn)	√	√	√
NAG (N-Asetil β-D-Glukozaminidaz)	√	√	
Cystatin C	√		
γ-GT (Glutamil Transpeptidaz)	√		
KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1)	√		
L-FABP (Liver-type Fatty Acid Binding Prt)	√		
RBP (Retinol Binding Protein)	√		
α-GST (Glutatyon-S Transferaz)	√	√	

Böbrek hasarını göstermede kullanılan biyobelirteçler ke fetmenin bazı zorlukları Őu Şekilde sıralanabilir; (i) Böbrek hasarına yol açan etyolojik faktörler çok çeşitlidir. (ii) farklı akut böbrek hasarı  eşitleri nefronun farklı segmentlerini değişik derecelerde etkiler. (iii) her biyobelirteç nefronun farklı segmentlerinden daha fazla salınma eğilimindedir, (iiii) yaş,

komorbid hastalıklar, inflamasyon durumu, altta yatan kronik böbrek hastalığı ve diabetes mellitus biyobelirteçlerin akut böbrek hasarı tanısında standardize edilmelerini zorlaştıran faktörlerdir. Bu zorlukları aşmak amacı ile araştırmacılar iyi tanımlanmış klinik senaryolarda yada pediatrik hasta gruplarında bu belirteçleri çalışma eğilimindedirler (57).

Şimdiye dek üzerinde çeşitli klinik ve prelinik çalışmalar yapılmış olan renal hasar biyobelirteçleri Tablo 11’de gösterilmiştir.

Üzerinde en çok çalışma yapılmış, klinik kullanıma daha yakın duran akut böbrek hasarı biyobelirteçleri ve önemli özellikleri aşağıda özetlenmiştir.

### **İnterlökin -18(IL-18)**

İnterlökin-18 hem innate hem de kazanılmış immün yanıtta rol oynayan bir proinflamatuvar bir sitokindir. Tümör ve infeksiyonlara karşı rol oynayan IL-18 mononükleer hücreler, keratinositler, osteoblastlar, barsak ve böbrek epitel hücreleri gibi pekçok hücre tipi tarafından salgılanabilmektedir(58). Fare böbreklerinde yapılan immünohistokimyasal çalışmalar normal böbrek ile mukayese edildiğinde akut böbrek hasarı olan renal tübül hücrelerinde IL-18 seviyesinin arttığı gösterilmiştir(59). IL-18 özellikle idrarda ölçülmektedir. Zıt sonuçlar veren çalışmalar olmakla birlikte insan çalışmalarında idrar IL-18 seviyeleri bypass cerrahisi sonrası ABH gelişimini öngörebilmiş, kontrast uygulaması sonrası kontrast nefropatisi gelişimini öngörebilmiş ve akut tübül nekrozda (ATN), prerenal ABH, idrar yolu enfeksiyonu, kronik böbrek hastalığı ve normal kontroller ile mukayese edildiğinde idrarda belirgin olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (60,61). IL-18 iskemik böbrek hastalığında hem hasar oluşumunda bir medyatör hemde bir erken tanı belirteci olarak rol oynamaktadır.

## **Nötrofil-gelatinaz İlişkili Lipokalin**

NGAL lipokalin süperfamilyasına ait 21 kDa boyutunda bir proteindir. ABH'da şimdiye dek en geniş şekilde çalışılmış biyobelirteçtir. NGAL vücutta antimikrobiyal savunma mekanizmasının bir parçası olarak çeşitli epitelyum hücre tipleri ve lökositler tarafından salgınır (62). Sıçan ve fare çalışmalarında iskemik hasardan sonra renal tübüller tarafından yoğun şekilde salgınmakta ve ilk olarak idrarda görülmektedir (63). Serum ve idrar NGAL düzeylerinin intravenöz kontrast uygulamasından sonraki 2-12 saat içerisinde arttığı ve kontrast nefropati gelişimini serum kreatinin değerinden daha önce ve daha güçlü şekilde predikte edebildiği gösterilmiştir (61). Yine pekçok klinik çalışmada serum ve/veya idrar NGAL düzeylerinin kardiyak bypass cerrahisi sonrasında ABH gelişimini anlamlı olarak daha erken öngörebildiği gösterilmiştir (64,65). Acil servise böbrek fonksiyon bozukluğu ile başvuran hastalarda ABH olan hastalardaki idrar NGAL düzeylerinin prerenal azotemisi ve kronik böbrek hastalığı olan yada böbrek fonksiyonları normal olan hastalardan anlamlı derecede daha yüksek olduğu ve klinik sonuçları oldukça doğru şekilde öngörebildiği saptanmıştır (66). Bir başka çalışmada ise idrar NGAL düzeyi kritik olarak hasta olan travma hastalarında ABH gelişimini serum kreatinin değerinden daha önce öngörebilmiştir (67). Alınan olumlu sonuçlara rağmen NGAL'ın klinik kullanıma girmesinin önünde önemli sorunlar bulunmaktadır. Öncelikle henüz ABH tanısı koyduracak üstünde anlaşma sağlanan bir cut-off değeri bulunmamaktadır. Bu durum çalışılan hasta gruplarının heterojenliğinden ve kit farklılıklarından da beslenmektedir. Bununla beraber NGAL böbrek hasarı için spesifik bir

belirteç değildir. Pekçok farklı epitel hücre tipi ve nötrofiller tarafından salgılanabilmesi nedeniyle böbrek hasarı olmaksızın yoğun bakım hastalarında, infeksiyon ve sepsiste, akut koroner sendromda, akut pankreatitte ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmesinde içinde olduğu pekçok klinik durumda serum NGAL seviyeleri artış göstermektedir. Bu nedenle klinik senaryo olarak karşımıza çıkması çok muhtemel durumlarda yani hastanın ABH yanında diğer komorbid durumlarında olması halinde serum ve/veya idrar NGAL düzeylerindeki artışların böbrekten mi böbrek dışı dokulardan mı kaynaklandığı önemli bir soru işareti olarak karşımıza çıkacaktır.

### **Kidney Injury Molecule-1(KIM-1)**

KIM-1 immunglobulin ve müsin domainleri olan bir tip-1 transmembran proteindir. Normal böbrek dokusunda düşük derecelerde eksprese edilirken, iskemik zedelenmeyi takiben rejenera olan tübül dokularında önemli derecelerde upregüle olur. Sıçanlarda oluşturulan iskemik ve cisplatin'in oluşturduğu ABH erken tanısında idrar KIM-1'i noninvazif, hızlı, ve sensitif bir biyobelirteç olarak saptanmıştır (68).Doksan erişkin kalp cerrahisi hastasının alındığı bir çalışmada operasyondan hemen sonra alınan idrar KIM-1 seviyeleri NGAL'dan daha sensitif olarak ABH gelişimini öngördürmüştür. Bu çalışma aynı zamanda çok sayıda biyobelirteç kullanımının ABH gelişimini tahmin etmede tek bir belirteç kullanımına göre daha üstün olduğunu da göstermiştir (69).Hastanede yatan 201 hastanın alındığı prospektif bir çalışmada en yüksek idrar N acetyl beta (D) glucosaminidase aktivitesi (NAG) ve KIM-1 seviyesi olan hastalarda hastanede ölüm ve diyaliz ihtiyacının artmış olduğu saptandı (70). Altmış üç böbrek transplant alıcısının bozulan böbrek fonksiyonları nedeniyle biyopsi yapıldığı bir diğer çalışmada yaklaşık 40 aylık takipte böbrek fonksiyonlarının

bozulma derecesinin NGAL ve IL 18 ile korele olmayıp KIM-1 ekspresyonu ile anlamlı derecede korele olduğu saptandı(71).

### **Liver Fatty Acid Binding Protein(L-FABP)**

Yağ asidi bağlayıcı proteinler aktif yağ asidi metabolizması gerçekleşen dokularda bol miktarda bulunan küçük sitoplazmik proteinlerdir. İntrasellüler ve extrasellüler membranlar arasında yağ asidi transferini kolaylaştırırlar. İdrar L-FABP seviyeleri farelerde oluşturulan iskemik ve cisplatin ile indüklenen ABH'da ölçülmüştür. Her iki durumda da idrar L-FABP seviyeleri serum BUN yükselmesinden önce gerçekleşmiştir. Aynı zamanda L-FABP seviyeleri histolojik hasar ile daha iyi bir korelasyon göstermiştir (72). İdrar L-FABP seviyesi rodentlerde serum kreatinininden önce ABH durumunda yükselmektedir. İdrar seviyeleri insanlarda gelişen ABH durumlarında da artar. Şiddetli sepsiste ise idrar L-FABP seviyesi artarken serum değerinde bir değişim olmadığı gösterilmiştir.

### **Netrin**

Netrinler laminin benzeri moleküllerdir. Netrinler meme bezleri, akciğer, pankreas ve kan damarlarının gelişiminde, ve lökosit migrasyonunun inhibisyonunda rol oynayan aksonal yönlendirmede görev alırlar. Netrin 1 lökosit kemoatraksiyonunun kuvvetli bir inhibitörüdür ve böbrekte yüksek seviyelerde eksprese edilir. İskemik ABH esnasında netrin 1 ekspresyonu tübüllerde erken dönemde artış gösterir. İdrar netrin 1 atılımı iskemik, sisplatin ve endotoksinle indüklenen ABH'da artmıştır (73). Erişkin hastalarda kalp cerrahisi sonrasında

ABH erken tanısında idrar netrin-1 düzeylerinin serum kreatinin değerinden daha duyarlı bir belirteç olduğu da gösterilmiştir (74).

### **Tübüler Enzimler**

Böbrekte proksimal tübülün fırçamsı kenarı özelleşmiş görevler ifa eden bir takım enzimlere sahiptir. İntrasellüler enzim yada proteinler renal tübüler hasar olması durumunda idrara geçtiklerinden bu enzim ve proteinler de ABH'da erken tanı belirteci olarak kullanılmışlardır. Glutathione-S transferase (GST) izomerleri proksimal ve distal tübüllerde bulunan sitoplazmik enzimlerdir. N acetyl glucosaminidase (NAG) ise çoğunlukla proksimal tübüllerde bulunan bir lizozomal enzimdir. Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalarda yüksek idrar GST ve NAG düzeyleri ABH gelişimini önceden tahmin edebilmiştir (75).

### **Biyobelirteç Kombinasyonları**

Yukarıda temel özelliklerine kısaca değinilen biyobelirteçlerden hiçbirisi mükemmel değildir. ABH gelişimini erkenden haber verebilmek, farklı ABH tiplerini ayırt edebilmek ve prognoz hakkında yeterli bilgi sahibi olabilmenin daha mantıklı ve pratik bir yolu çeşitli biyomarkerların eşzamanlı kombine kullanımı olabilir. Sepsis şüphesi olan 971 acil servis hastasının dahil edildiği ve klinik sonuçları tahmin etmek için 9 biyobelirteçten oluşan bir panelin kullanıldığı çok merkezli bir çalışmada, plazma NGAL şok ve ölümün öngörülmesinde en kuvvetli belirteç olarak bulunmuştur (76). Pediatrik kalp cerrahisi sonrası seri çoklu idrar biyobelirteç ölçümünün yapıldığı bir çalışmada ise NGAL ve L-FABP'nin en

erken yanıt (bypass'ın başlangıcından 2-4 saat sonra) veren KIM-1 ve IL-18'in ise orta derecede erken cevap veren (cerrahiden 6-12 saat sonra artan) belirteçler olduğu saptanmıştır .(77). Yapılmakta olan çokmerkezli çalışmalar ile hangi biyomarker kombinasyonlarının hangi zaman aralıklarında en doğru tahminleri yapabileceği ortaya çıkarılabilecektir.

### **İskemik Modifiye Albümin Hakkında Genel Bilgi**

Akut iskemik durumlarda bakır, nikel ve kobalt gibi transizyonel metaller için albuminin metal bağlama kapasitesi azalır ve ortaya çıkan bu yeni albumin 'iskemik modifiye albumin' (IMA) olarak adlandırılır. İskemik modifiye albumin; miyokardiyal iskemi, kas iskemileri, pulmoner embolizm, mezenterik iskemi ve serebral iskemi için duyarlı bir biyokimyasal belirteçtir (83).

İskemi serum albumininin N-terminal ucunda bakır, kobalt ve nikel gibi transizyonel metallerin bağlama kapasitesini azaltan yapısal değişikliklere yol açar. İskemi, reperfüzyon, asidoz ve hipoksi sürecinde ortaya çıkan reaktif oksijen radikallerinin bu yapısal değişimlere yol açtığı düşünülmektedir (84).

Albumin kobalt bağlama testi (ACB); miyokardiyal iskemideki IMA düzeylerini saptamaya yönelik US FDA onaylı ilk testtir. Albumin kobalt bağlama testi, spektrofotometrik olarak bağlanmamış kobalt miktarını ölçerek IMA düzeyini indirekt olarak yansıtmaktadır.

İskemik modifiye albumin seviyesinin miyokard iskemisinden sonra dakikalar içinde yükseldiği ve 4-6 saatte normal düzeyine indiği bilinmektedir (85).Egzersizden ya da kas iskemisinden sonra IMA konsantrasyonunda ani geçici bir düşüş gözlenebilse de bunu 24-48 saat sonra geç bir yükselme izleyebilmektedir. İskemik modifiye albumin düzeyindeki bu ani düşüşün kas iskemisi sırasında üretilen laktat miktarına bağlı olabileceği düşünülmüştür (86).

Hücrelerin iskemiye hassasiyeti bir organdan diğerine değiştiği için özellikle beyin ve

kalp gibi organlar için optimal İMA seviyesini belirlemek eleştiriye açıktır. Kardiyak iskemili hastalarda İMA'nın temel seviyeye 6-12 saatte döndüğünü yazan çalışmalar varsa da serebral iskemide penumbradaki kan akımında azalma ve reperfüzyon sırasında oluşan oksidatif stresin artmasına bağlı inmenin ilk 24 saatinde İMA değerlerinin yüksek olarak ölçülebileceği de öne sürülmüştür (87).

### **3.MATERYAL VE METOD**

Bu çalışmada Mart 2014-Ekim 2014 tarihleri arasında T.C.S.B. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran akut böbrek yetmezliği (ABY) tanısı almış 51 hasta prospektif olarak takip altına alınmıştır. ABY tanısı almış hastalarda İMA düzeyi ile klinik gidiş arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışma Mart 2014-Ekim 2014 tarihleri arasında T.C.S.B. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesine ABY tanısıyla başvuran hastalarda gözlem çalışması şeklinde düzenlenmiştir.Çalışmamız için İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Etik Kurulundan onay alınmıştır.Tüm hastaların yazılı ve sözlü onamları alınmıştır.

Hastaneye yatan veya ayaktan takip edilen, ABY tanısı almış daha önce kronik böbrek yetmezliği öyküsü olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup aşağıdaki hastalar çalışma dışında tutulmuştur.

#### **Dışlanma kriterleri:**

- 1.18 yaş altında olanlar
- 2.Kronik böbrek yetmezliği tanısı bulunanlar
- 3.ABY etyolojisi postrenal bir durum olanlar
- 4.Gözlem süresince takibe gelmeyi bırakanlar

Akut böbrek yetmezliği tanısı: RIFLE kriterlerine göre aşağıdaki kriterlerden birine sahip hastalara akut böbrek yetmezliği tanısı konuldu.

- a) Kreatinin değerinde bazal kreatinin değere göre 1,5 kat artış olması ( Risk )
- b) Kreatinin değerinde bazal kreatinin değere göre 2 kat artış olması (Hasarlanma, Injury)
- c) Kreatinin değerinde bazal kreatinin değere göre 3 kat artış olması veya kreatinin değeri  $>4$  mg / dl olan hastalarda 0,5 mg / dl artış olması ( Yetmezlik, Failure )

Hastaların klinik bulguları ise aşağıdaki kriterlere göre tanımlandı.

**İdrar miktarı:** Hastalar 24 saatlik idrar miktarına göre oligo-anürik (  $< 400$  ml ) ve non-oligürik (  $\geq 400$  ml ) olarak sınıflandırıldı.

**Hipovolemi:** Fizik muayenede cilt turgörünün azalması, dil kuruluğu, hipotansiyondan herhangi birinin varlığı veya uygun sıvı replasmanı sonrası iyileşme durumu.

**Hipervolemi:** Akciğer grafisinde akciğer ödemi görünümü veya fizik muayenede üçüncü kalp sesi ( S3 ), akciğerlerde staz ralleri, periferik ödem varlığı.

**Hipertansiyon:** Sistolik kan basıncı  $> 140$  mmHg, diyastolik kan basıncı  $>90$  mmHg üzerinde olması.

**Hipotansiyon:** Sistolik kan basıncı  $< 90$  mmHg, diyastolik kan basıncı  $< 60$  mmHg altında olması.

**DM için;** Daha önceden öyküsü olan veya ADA'ya göre tanı konan hastalar seçildi.

**SVO için;** Hastanede yattığı sürede iskemik veya hemorajik infarkt geçiren ve/veya daha önce öyküsü olan hastalar değerlendirmeye alındı.

**KVH için;** Koroner bypass öyküsü olan ve/veya daha önce miyokard infarktüsü geçiren ve/veya aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü olan ve/veya kalp kapaklarında yetmezliği, darlığı olan ve/veya kalp yetmezliği olan ve/veya atriyal fibrilasyonu olan hastalar değerlendirmeye alındı.

**Anemi:** Hemoglobin konsantrasyonunun kadınlarda  $< 12$  mg /dl, erkeklerde  $14$  mg / dl olması.

**Lökositoz/lökopeni:** Biyokimya laboratuvarının referans aralığına göre lökosit sayısının  $>10800$  mm<sup>3</sup> / dl olması lökositoz,  $< 4800$  mm<sup>3</sup> / dl olması lökopeni olarak tanımlandı.

**Trombositopeni:** Trombosit sayısının  $< 150000$  mm<sup>3</sup> / dl olması.

**Sepsis:** İnfeksiyona sistemik yanıt durumunda aşağıdaki kriterlerden ikisinin varlığı sepsis olarak tanımlandı (29) ;

- a) Ateşin  $> 38$  C veya  $< 36$  C olması,
- b) Kalp hızının dakikada  $> 90$  atım olması,
- c) Dakika solunum sayısının  $> 20$  olması,
- d) Lökosit sayısının  $> 12000 / \text{mm}^3$  veya  $< 4000 / \text{mm}^3$  olması.

**Elektrolit bozuklukları:** Hipopotasemi serum potasyum değerinin  $< 3,5$  mEq / L olması, hiperpotasemi serum potasyum değerinin  $> 5,5$  mEq / L olması, hiponatremi serum sodyum değerinin  $< 135$  mEq / L olması ve hipokalsemi serum kalsiyum değerinin  $< 8,5$  mg / dl olması

**İMA:** Sonuçlar absorbans ünitesi olarak elde edildi. Bu yöntemde 0.40 absorbans ünitesinin üstündeki değerler iskemi için pozitif olarak kabul edildi (Düşük kobalt bağlama kapasitesi).

### **Prognoz**

Kreatinin değeri  $\geq 1,5$  mg/dl üzerinde olan hastalarda kreatininin bazal değerlere gerilemesi ya da  $< 1,5$  mg/dl altına düşmesi, kreatinin değeri  $< 1,5$  mg/dl altında olanlarda kreatininin bazal değerlere gerilemesi iyileşme; kreatinin değeri  $\geq 1,5$  mg/dl iken taburcu olanlar KBY olarak tanımlandı.

### **Biyokimyasal Analizler**

Hastaların kan örneklerinin alınması, serum elde edilmesi ve serumların uygun koşullarda saklanması hususunda Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Kliniği ile ortak bir çalışma yürütüldü. İMA testi David Bar-Or ve arkadaşları tarafından yayınlanan spektrofotometrik yöntemle yapıldı. Gerekli malzemeler: kobalt klorid, ditiyotretiyol (DTT) ve % 0,9'lık NaCl olarak kullanıldı. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda Shimadzu UVmini-1240 spektrofotometre kullanıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan venöz kan örneği jelli düz biyokimya tüplerine alındı. Kan örneklerinden 1 saat içinde serumlar ayrılarak ve iki alikuat halinde  $- 80$  °C' de muhafaza edildi. Çalışma takvimi içinde İMA testi aylık olarak çalışıldı. İMA testi spektrofotometrik ölçüm yöntemi kullanılarak çalışıldı ve sonuçlar absU birimi ile kaydedildi.

## İstatistiksel analiz

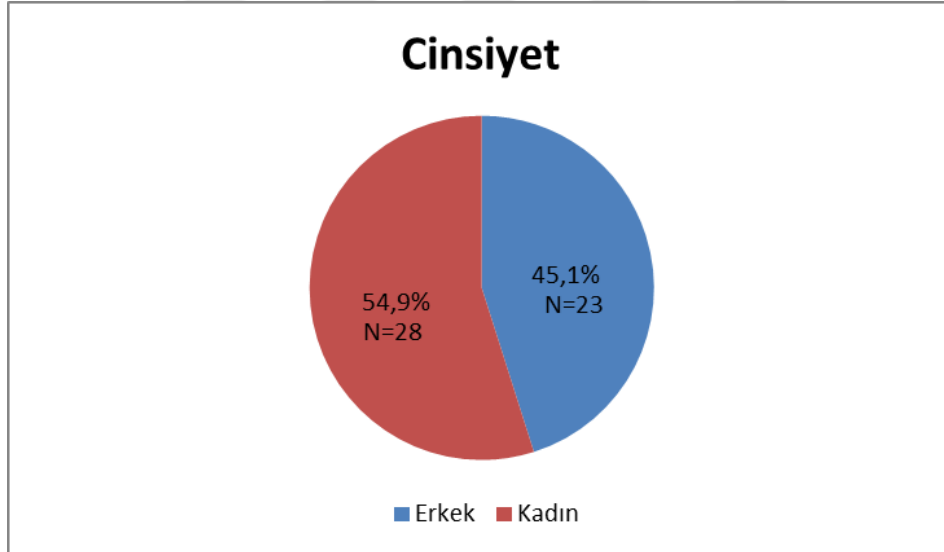
İstatistiksel analiz için PASW 18.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzdeler, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum olarak sunuldu. İkili bağımsız grup karşılaştırmalarında, sayısal değişkenler için normal dağılım varsayımı sağlandığı durumda T-Test, sağlanmadığı durumda Mann Whitney U Test kullanıldı. Kategorik değişkenler için ise Ki-Kare koşulu sağlandığı durumda ikili grup karşılaştırmalarında Ki-Kare test istatistiği; sağlanmadığı durumda ise çoklu grup karşılaştırmalarında Monte Carlo Simulasyonu ve ikili grup karşılaştırmalarında Fisher's Exact test istatistiği kullanıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiyi belirlemede yapılan korelasyon analizleri için normal dağılım varsayımı sağlandığı durumda Pearson test istatistiği; sağlanmadığı durumda ise Spearman's rho test istatistiği kullanıldı. Sağ kalım analizleri için Kaplan-Meier Sağ kalım Analizi; sağkalım oranları karşılaştırmaları için Log Rank test istatistiği kullanıldı. Sağ kalımı etkileyen risk faktörlerini belirlemede ise Backward LR metodu ile Cox Regresyon Analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değerinin 0,05 ten küçük olması durumu olarak kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması  $65,39\pm 15,28$  yıl olan 23 erkek ve yaş ortalaması  $70,11\pm 15,25$  yıl olan 28 kadın olmak üzere yaş ortalaması  $67,98\pm 15,25$  yıl olan toplam 51 kişi dahil edildi (Tablo 12).

Tablo 12

(N=51)		
Cinsiyet	Erkek	23 (45,1)
(n (%))	Kadın	28 (54,9)
Yaş (Ort±SD (Ortanca))		$67,98\pm 15,25$ (71)
Sistolik kan basıncı (Ort±SD (Ortanca))		$117,84\pm 25,49$ (120)
Diyastolik kan basıncı (Ort±SD (Ortanca))		$74,84\pm 14,69$ (80)
Nabız (Ort±SD (Ortanca))		$86,12\pm 12,41$ (85)



Hastaların şikayet, ABY nedeni, komorbid hastalık, predispozan faktör ve idrar miktarı grupları tablo 13 ile özetlendi.

Tablo 13

(N=51)		n (%)
Şikayet	Bulantı varlığı	25 (49,0)
	Kusma varlığı	12 (23,5)
	İdrar miktarında azalma durumu	15 (29,4)
	İştahsızlık varlığı	25 (49,0)
	Diyare varlığı	12 (23,5)
	Kanama varlığı	1 (2,0)
	Diğer	20 (39,2)
ABY nedeni	Prerenal	26 (51,0)
	Renal	24 (47,1)
	Prerenal+Renal	1 (2,0)
Kororbit hastalıklar	Diyabet varlığı	13 (25,5)
	Hipertansiyon varlığı	32 (62,7)
	Koroner arter hastalığı varlığı	13 (25,5)
	Kalp yetmezliği varlığı	8 (15,7)
	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı varlığı	4 (7,8)
	Serebrovasküler hastalık varlığı	13 (25,5)
	Hiperlipidemi varlığı	12 (23,5)
	Malignite varlığı	8 (15,7)
	Diğer	13 (25,5)
	Predispozan faktör	Enfeksiyon varlığı
Kontrast varlığı		3 (5,9)
NSAI varlığı		7 (13,7)
Sepsis varlığı		7 (13,7)
Diğer		22 (43,1)
İdrar miktarı	0-400	17 (33,3)
	400-800	16 (31,4)
	>800	18 (35,3)

Hastalara ait laboratuvar değerleri ve grupları tablo 14 ile özetlendi.

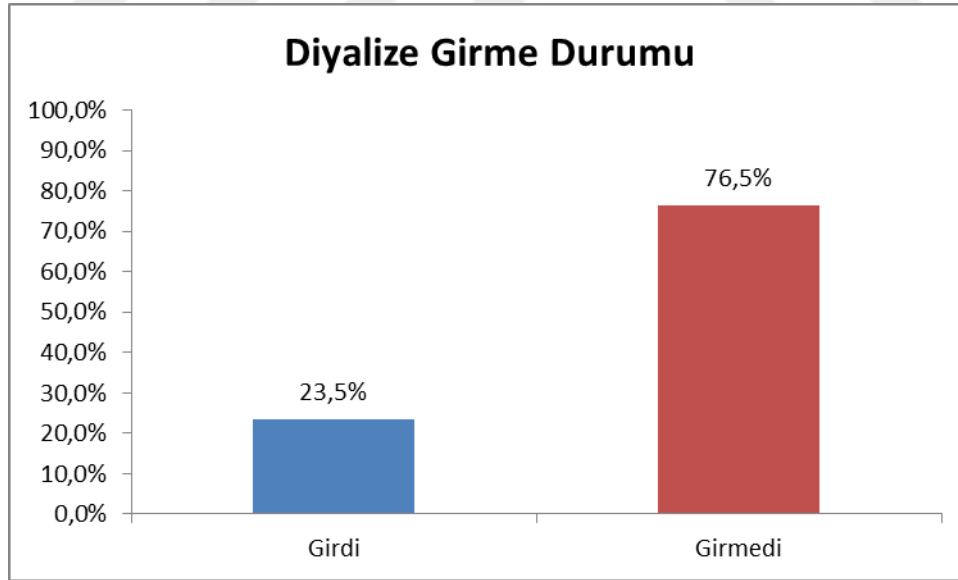
Tablo 14

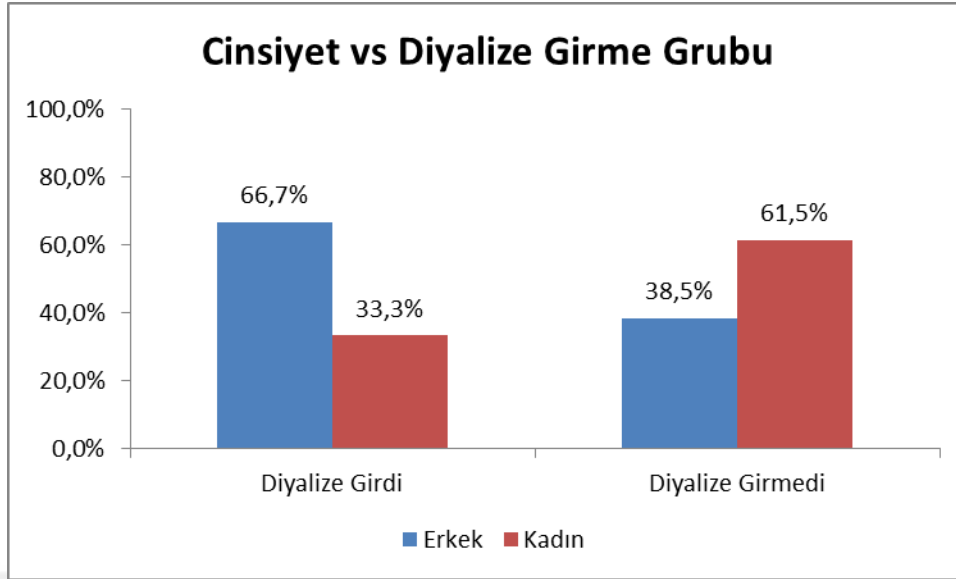
(N=51)		
Sodyum (Ort±SD (Ortanca))		137,39±9,24 (136)
(n (%))	Düşük	19 (37,3)
	Normal	24 (47,1)
	Yüksek	8 (15,7)
Potasyum (Ort±SD (Ortanca))		4,58±1,11 (4,5)
(n (%))	Düşük	7 (13,7)
	Normal	30 (58,8)
	Yüksek	14 (27,5)
Üre (Ort±SD (Ortanca))		130,53±65,11 (126)
(n (%))	Düşük	1 (2,0)
	Normal	1 (2,0)
	Yüksek	49 (96,1)
Kreatinin (Ort±SD (Ortanca))		3,84±3,12 (2,7)
(n (%))	Yüksek	51 (100,0)
Hemoglobin (Ort±SD (Ortanca))		11,79±2,69 (12)
(n (%))	Düşük	32 (62,7)
	Normal	18 (35,3)
	Yüksek	1 (2,0)
Nötrofil (Ort±SD (Ortanca))		8935,1±6504,99 (8260)
(n (%))	Düşük	1 (2,7)
	Normal	20 (54,1)
	Yüksek	16 (43,2)
Lenfosit (Ort±SD (Ortanca))		1245,22±699,4 (1000)
(n (%))	Düşük	5 (9,8)
	Normal	45 (88,2)
	Yüksek	1 (2,0)
Nötrofil/Lenfosit oranı (Ort±SD (Ortanca))		9,51±9,37 (5,93)
Lökosit (Ort±SD (Ortanca))		11009,57±6779,21 (9900)
(n (%))	Düşük	3 (5,9)
	Normal	25 (49,0)
	Yüksek	23 (45,1)
Albümin (Ort±SD (Ortanca))		3,35±0,58 (3,4)
	Düşük	21 (41,2)
	Normal	30 (58,8)
IMA (Ort±SD (Ortanca))		543,20±188,14 (567)
IMA (n (%))	<400	13 (25,5)
	≥400	38 (74,5)

Hastaların tedavi süresince diyalize girme durumu, diyaliz seans, tedavi sonrası sonuçları, IMA düzeyleri, renal ultrasonografi sonuçları ve hastaneye yatış süresi tablo 15 ile açıklandı.

Tablo 15

(N=51)		
Tedavi süresince diyalize girme durumu (n (%))	Girmedi	39 (76,5)
	Girdi	12 (23,5)
Diyaliz seans (Ort±SD (Ortanca))		3,25±1,87 (3)
Tedavi sonrası sonuç (n (%))	Şifa	40 (78,4)
	Kalıcı diyaliz	2 (3,9)
	Eksitus	8 (15,7)
	KBH kaldı	1 (2,0)
Renal USG (n (%))	Normal böbrek	41 (80,4)
	Boyut normal ekojenite artmış	9 (17,6)
	Küçük ve artmış eko	1 (2,0)
Hastaneye yatış süresi (Ort±SD (Ortanca))		9,22±7,42 (7)





### IMA Grubu Karşılaştırma Analizi

IMA grupları arasında idrar miktarı gruplarında istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p=0,008$ ).  $IMA \geq 400$  grubunda idrar miktarı 0-400 grubu hasta oranı yüksekti.  $IMA \geq 400$  grubunda  $IMA < 400$  grubuna göre idrar miktarında azalma şikayeti varlığı istatistiksel anlamlı yüksek, diyare şikayeti varlığı istatistiksel anlamlı düşüktü ( $p=0,006$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,008$ )

$IMA \geq 400$  grubunda  $IMA < 400$  grubuna göre albümin değerleri istatistiksel anlamlı düşük; albümin düşük grubunda olanların hasta oranı istatistiksel anlamlı yüksekti ( $p=0,010$ ,  $p=0,029$ ) (Tablo16).

	IMA Grubu		p
	<400 (N=13)	$\geq 400$ (N=38)	
Albümin (Ort $\pm$ SD (Ortanca))	3,71 $\pm$ 0,48 (3,8)	3,23 $\pm$ 0,57 (3,15)	0,010
(n (%))			
Düşük	2 (15,4)	19 (50,0)	0,029
Normal	11 (84,6)	19 (50,0)	

IMA $\geq$ 400 grubunda IMA<400 grubuna göre kan gazı PCO<sub>2</sub> hipokarbi grubunda olanların hasta oranı istatistiksel anlamlı yüksekti (p=0,013) (Tablo 17).

Tablo 17

		IMA Grubu		
		<400	$\geq$ 400	
		(N=13)	(N=38)	p
pH (Ort $\pm$ SD (Ortanca))		7,34 $\pm$ 0,08 (7,33)	7,36 $\pm$ 0,11 (7,39)	0,205
	7,38-7,42	2 (15,4)	11 (28,9)	
	7,20-7,38	7 (53,8)	15 (39,5)	
	7,00-7,20	1 (7,7)	1 (2,6)	
	<7	0 (0,0)	1 (2,6)	
HCO <sub>3</sub> (Ort $\pm$ SD (Ortanca))		18,23 $\pm$ 4,51 (19)	19,03 $\pm$ 5,57 (18)	0,644
(n (%))	>26	0 (0,0)	3 (7,9)	
	22-26	3 (23,1)	6 (15,8)	0,717
	15-22	7 (53,8)	23 (60,5)	
	<15	3 (23,1)	6 (15,8)	
PCO <sub>2</sub>	Normal	8 (61,5)	7 (18,4)	
	Hiperkarbi	0 (0,0)	4 (10,5)	0,013
	Hipokarbi	5 (38,5)	27 (71,1)	
PO <sub>2</sub>	Normal	9 (69,2)	22 (57,9)	0,470
	Hipoksemi	4 (30,8)	16 (42,1)	
Laktik asidoz varlığı (n (%))		0 (0,0)	4 (10,5)	-*

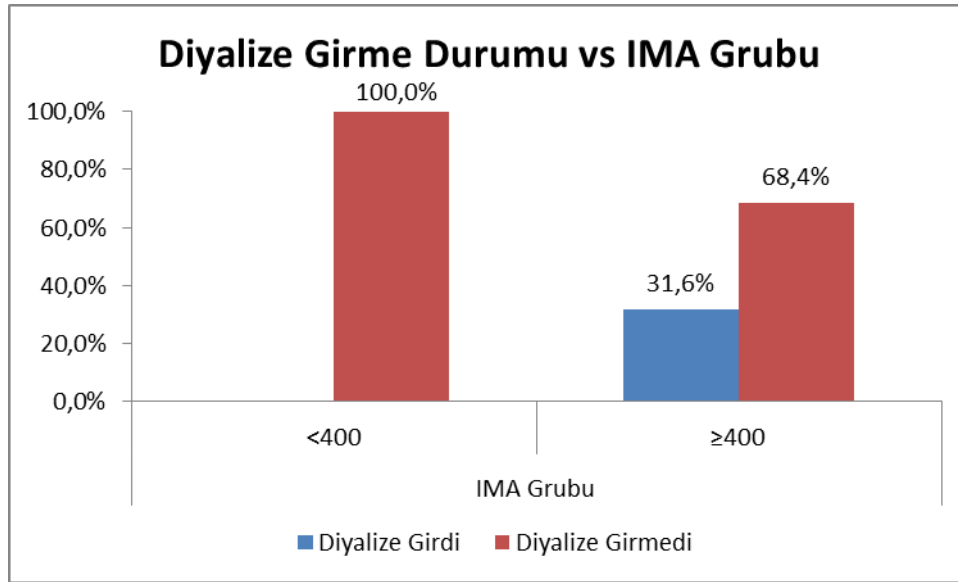
\*Hasta sayısı yeterli olmadığı için analiz yapılamadı

IMA $\geq$ 400 grubunda IMA $<$ 400 grubuna göre tedavi süresince diyalize giren hasta oranı istatistiksel anlamlı yüksekti (p=0,023) (Tablo 18).

Tablo 18

		IMA Grubu		p
		<400	$\geq$ 400	
		(N=13)	(N=38)	
Tedavi süresince diyalize girme durumu (n (%))	Girmedi	13 (100,0)	26 (68,4)	0,023
	Girdi	0 (0,0)	12 (31,6)	
Diyaliz seans (Ort $\pm$ SD (Ortanca))		-	3,25 $\pm$ 1,87 (3)	-*
Tedavi sonrası sonuç (n (%))	Şifa	11 (84,6)	32 (84,2)	1,000
	Eksitus	2 (15,4)	6 (15,8)	
Renal USG (n (%))	Normal böbrek	13 (100,0)	28 (73,7)	
	Boyut normal ekojenite artmış	0 (0,0)	9 (23,7)	0,089
	Küçük ve artmış eko	0 (0,0)	1 (2,6)	
Hastane Yatış Süresi (Ort $\pm$ SD (Ortanca))		8,92 $\pm$ 10,08 (4)	9,32 $\pm$ 6,43 (7)	0,078

\*Hasta sayısı yeterli olmadığı için analiz yapılamadı.



## Korelasyon Analizi

IMA ile yaş, kan basıncı ve laboratuvar değerlendirmeleri, diyaliz seans ve hastane yatış süresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 19).

	IMA	
	rho	p
Yaş	0,078	0,585
Sistolik kan basıncı	-0,081	0,573
Diastolik kan basıncı	-0,179	0,208
Nabız	0,002	0,988
Sodyum	-0,002	0,990
Potasyum	0,068	0,635
Üre	0,197	0,165
Kreatinin	0,063	0,663
Hemoglobin	-0,217	0,126
Nötrofil	0,040	0,783
Lenfosit	-0,102	0,475
Lökosit	0,013	0,928
Albümin	-0,208	0,144
pH	0,066	0,645
HCO <sub>3</sub>	0,068	0,636
Nötrofil/Lenfosit oranı	0,134	0,348
Diyaliz seans	0,278	0,407
Hastane yatış süresi	0,253	0,073

Diyalize girme durumu grupları arasında idrar miktarı gruplarında istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p=0,003$ ). Diyalize giren grupta idrar miktarı 0-400 grubundaki hasta oranı yüksekti (Tablo 20).

		Diyalize Girme Durumu		p
		Girmedi	Girdi	
İdrar miktarı (n (%))	0-400	9 (23,1)	8 (66,7)	0,003
	400-800	16 (41,0)	0 (0,0)	
	>800	14 (35,9)	4 (33,3)	

Diyalize giren grupta potasyum, üre ve kreatinin değerleri ve  $IMA \geq 400$  hasta oranı istatistiksel anlamlı yüksek, hemoglobin değerleri istatistiksel anlamlı düşüktü. Eksitus

grubunda yaşayan grubuna göre üre değerleri istatistiksel anlamlı yüksekti (p=0,044). Hemoglobin düşük grubunda olanların hasta oranı istatistiksel anlamlı yüksekti (p=0,021, p=0,012, p=0,005, p=0,023, p=0,016, p=0,036) (Tablo 21).

Tablo 21

		Diyalize Girme Durumu		p
		Girmedi	Girdi	
		(N=39)	(N=12)	
Hemoglobin		12,28±2,69 (13)	10,18±2,07 (9,6)	0,016
(n (%))	Düşük	21 (53,8)	11 (91,7)	
	Normal	17 (43,6)	1 (8,3)	0,036
	Yüksek	1 (2,6)	0 (0,0)	
Albümin (Ort±SD (Ortanca))		3,35±0,63 (3,4)	3,36±0,42 (3,35)	0,971
(n (%))	Düşük	17 (43,6)	4 (33,3)	0,739
	Normal	22 (56,4)	8 (66,7)	
IMA (Ort±SD (Ortanca))		512,05±201,03 (537)	644,42±81,66 (652,5)	0,355
IMA	<400	13 (33,3)	0 (0,0)	0,023
(n (%))	≥400	26 (66,7)	12 (100,0)	

Eksitus grubunda yaşayan grubuna göre hastaneye yatış süreleri ortalamaları istatistiksel anlamlı yüksekti (p=0,034) (Tablo 22).

Tablo 22

		Sağ Kalım Grubu		p
		Yaşayan	Eksitus	
		(N=43)	(N=8)	
Tedavi süresince	Girmedi	35 (81,4)	4 (50,0)	0,076
diyalize girme durumu	Girdi	8 (18,6)	4 (50,0)	
(n (%))				
Diyaliz seans (Ort±SD (Ortanca))		3,25±1,58 (3,5)	3,25±2,63 (2,5)	-*
Renal USG	Normal böbrek	36 (83,7)	5 (62,5)	
(n (%))	Boyut normal eko	6 (14,0)	3 (37,5)	0,144
	artmış			
	Küçük ve artmış eko	1 (2,3)	0 (0,0)	
Hastane Yatış Süresi (Ort±SD (Ortanca))		8,26±6,71 (6)	14,38±9,33 (12,5)	0,034

\*Hasta sayısı yeterli olmadığı için analiz yapılamadı

## Sağ Kalım Analizi

Genel sağ kalım oranları 12 ay için %82,6, 24 ay için %64,2, 30 ay ve 32 ay için %32,1'di (Tablo 23).

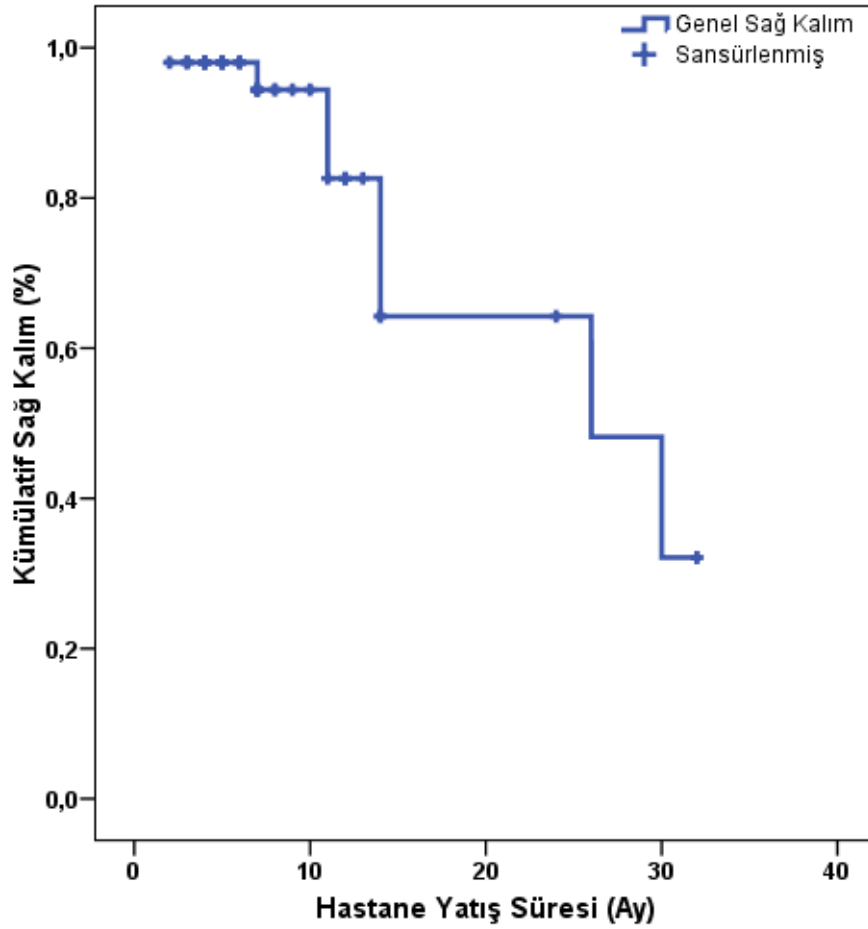
Tablo 23

Zaman	Zamana Göre Kümülatif Sağ kalım Oranı	
	Tahmin	S.Hata
12 Ay	0,826	0,086
24 Ay	0,642	0,132
30 Ay	0,321	0,174
32 Ay	0,321	

Genel sağ kalım süresi ortalama ve ortanca tablo 24 ile özetlendi (Şekil 1).

Tablo 24

Ortalama				Ortanca			
Tahmin	S.Hata	95 CI		Tahmin	S.Hata	95 CI	
23,436	2,449	18,637	28,236	26,000	8,513	9,314	42,686



**Şekil 1**

IMA <400 grubundaki hastaların sağ kalım oranı 12 ve 24 ay için %66,7, 30 ve 32 ay için %33,3; IMA  $\geq$ 400 grubundaki hastaların sağ kalım oranı 12 ay için %85,8, 24 ay için %61,3, 30 ay ve 32 ay için %30,6'ydı. IMA grupları arasında sağ kalım oranlarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,719$ ) (Tablo 25).

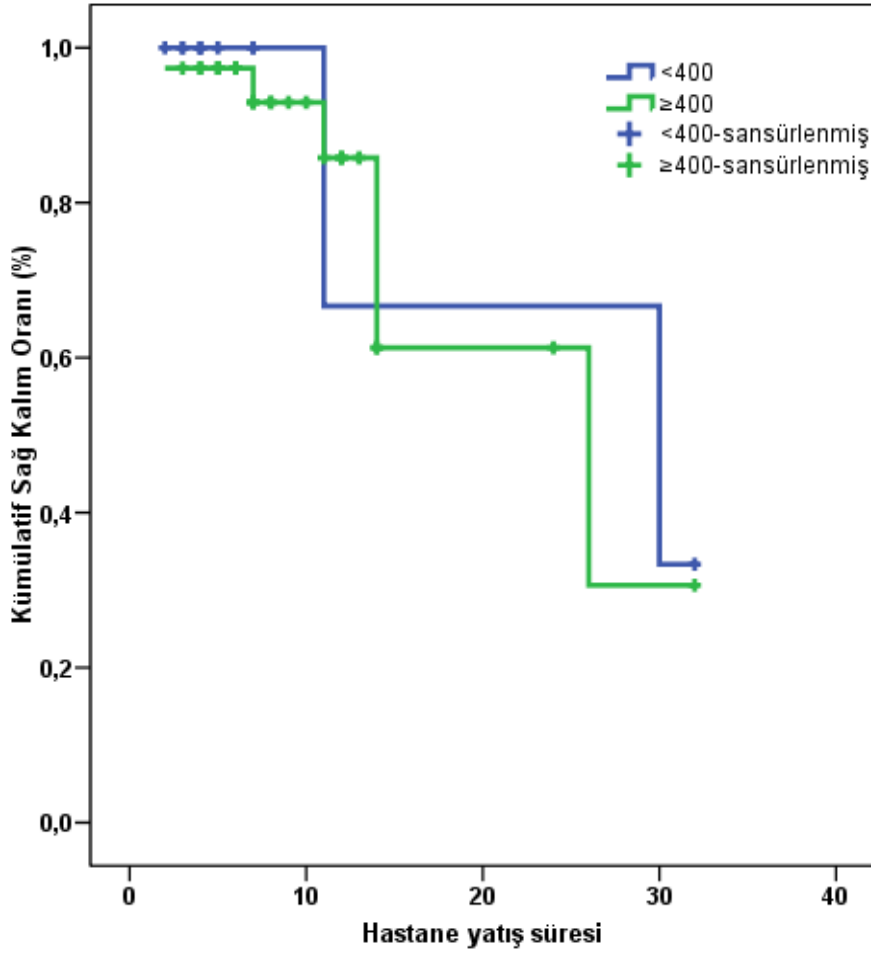
Tablo 25

	Zaman	Zamana Göre Kümülatif Sağ kalım Oranı		p
		Tahmin	S.Hata	
IMA <400	12 Ay	0,667	0,272	0,719
	24 Ay	0,667		
	30 Ay	0,333	0,272	
	32 Ay	0,333		
IMA $\geq$ 400	12 Ay	0,858	0,083	
	24 Ay	0,613	0,158	
	30 Ay	0,306	0,231	
	32 Ay	0,306		

IMA gruplarında sağ kalım süresi ortalama ve ortancaları tablo 26 ile özetlendi (Şekil 2).

Tablo 26

	Ortalama				Ortanca			
	Tahmin	S.Hata	95 CI	95 CI	Tahmin	S.Hata	95 CI	95 CI
<400	24,333	5,464	13,625	35,042	30,000	15,513	0,000	60,406
≥400	22,352	2,867	16,733	27,971	26,000	9,031	8,299	43,701
Overall	23,436	2,449	18,637	28,236	26,000	8,513	9,314	42,686



Şekil 2

### ***Diyalize Girme Grubu için Regresyon Analizi***

Diyalize girmeyi etkileyen risk faktörlerini belirlemede univariate analizlerden modele koyulması anlamlı olan (cinsiyet, yaş ve karşılaştırma p değeri 0,100 olan değişkenler) cinsiyet, yaş, iştahsızlık varlığı, potasyum, üre, kreatinin ve hemoglobinin ile oluşturulan modelde kreatinin risk faktörü olarak, hemoglobin koruyucu faktör olarak istatistiksel anlamlıydı (sırası ile p=0,021, p=0,018) (Tablo27).

Tablo 27

	p	OR	95,0% C.I. OR	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Cinsiyet	0,059	22,489	0,883	572,825
Yaş	0,057	1,182	0,995	1,403
İştahsızlık varlığı	0,125	0,093	0,004	1,941
Kreatinin	0,021	2,414	1,145	5,091
Hemoglobin	0,018	0,403	0,190	0,853

### **Sağ Kalım Grubu için Cox-Regresyon Analizi**

IMA  $\geq 400$ 'ün  $< 400$  göre sağ kalımı etkileyen risk faktörü olup olmadığını belirlemede oluşturulan modelde IMA  $\geq 400$  olması risk faktörü olarak istatistiksel anlamlı değildi (Tablo 28).

Tablo 28

	p	OR	95,0% C.I. OR	
			Alt Sınır	Üst Sınır
IMA $\geq 400$	0,725	1,361	0,244	7,574

Sağ kalımı etkileyen risk faktörlerini belirlemede univarite analizlerden modele koyulması anlamlı olan (cinsiyet, yaş ve karşılaştırma p değeri 0,100 olan değişkenler) olan cinsiyet, yaş, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalık, hiperlipidemi, sepsis varlığı, üre ve diyalize girme ile oluşturulan modelde sistolik kan basıncı koruyucu faktör olarak istatistiksel anlamlıydı (p=0,030) (Tablo 29).

Tablo 29

	P	OR	95,0% C.I. OR	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Sistolik kan basıncı	0,030	0,902	0,822	0,990
Diyastolik kan basıncı	0,051	1,166	0,999	1,360
Üre	0,087	1,008	0,999	1,016

## 5. TARTIŞMA

İskemik modifiye albümin akut koroner sendrom, diyabetik nefropati, diyabet komplikasyonları, epilepsi, akut inme, serebrovasküler olay gibi çeşitli klinik durumlarda araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda prognoz belirteci olarak, bazı çalışmalarda komplikasyonların göstergesi olarak incelenmiştir. İMA düzeyleri, oksidatif stres göstergesi olarak, diğer inflamasyon parametreleri ile ilişkileri bağlamında da birkaç çalışmada araştırılmıştır. Türkmen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, renal transplantlı hastalar, hemodiyalize giren ve periton diyalizi uygulanan son dönem böbrek yetmezliği hastaları, inflamasyon ve oksidatif stres parametrelerinin yüksekliği açısından araştırılmıştır. Oksidatif hasarın mevcut olduğu her 3 klinik durumda da, İMA düzeylerinin, hs-CRP, carotid intima media kalınlığı, pentraxin-3 (PTX-3), nötrofil/lenfosit oranı gibi inflamasyon parametreleri ile korele olduğu gösterilmiştir(88). Mehmetoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hemodiyaliz ve sürekli ambulator periton diyalizi hastalarında artmış İMA seviyesi, oksidatif stres parametresi olarak gösterilmiştir(89). Kotani ve arkadaşlarının yayınladığı bir derlemede, son dönem böbrek yetmezliğinde paraoksonaz aktivitesinin azaldığı ve oksidatif strese yol açtığı, bunun sonucunda İMA düzeylerinin arttığı öne sürülmüştür. Son dönem böbrek

yetmezliği hastalarında İMA ve paraoxonaz aktivitelerinin negatif korelasyon gösterdiği; kardiyovasküler olayları öngörmeye, İMA'nın önemli bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür (90). Akut böbrek hasarı ile iskemik modifiye albümin arasındaki ilişkiyi incelemeye yönelik yapılan araştırmalar literatürde oldukça sınırlıdır. Şimdiye kadar yapılan çalışmaların mevcut verileri eşliğinde, bizim çalışmamızda da akut böbrek hasarı tanılı hastalarda İMA düzeyleri araştırıldı, İMA düzeyleri ile hastalığın prognozu arasındaki ilişkiyi irdelemek amacıyla vakalar klinik takibe alındı.

Çalışmamızda hastaların %25,5'inde İMA düzeyleri normal (<400), %75,5'inde İMA düzeyleri yüksek (>400) saptandı. Hastaların İMA düzeyleri ile cinsiyet, yaş ortalaması, hastaların başvurudaki kan basıncı ve nabız değerleri ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastaların başvuru yakınmaları, İMA düzeyi yüksek olan ve normal olan gruplar arasında genel olarak benzer bulundu. Ancak idrar miktarında azalma yakınması gruplar arasında farklı oranda görüldü. Hastanın başvurudaki günlük idrar miktarı ile İMA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon saptandı. İMA düzeyi yüksek olan hasta grubunda idrar miktarı 0-400 cc/gün olan hasta oranı daha yüksek saptandı. İMA düzeyi yüksek saptanan hasta grubunda kreatinin değerleri ortalaması, İMA düzeyi düşük olan hasta grubuna göre daha yüksek saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Akut böbrek hasarı tanısı AKİN kriterlerine göre (idrar miktarına göre veya kreatinin değerlerine göre) koyulabildiğinden, bizim verilerimize göre akut böbrek hasarı mevcut hastalarda İMA düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. Bu bulgu akut böbrek hasarına yol açan faktörlerin iskemi-reperfüzyon hasarını ve dolayısıyla oksidatif stresi ortaya çıkarabildiğine işaret etmektedir. Bu oksidatif stres de albümini modifiye ederek İMA düzeyinin yükselmesine yol açmaktadır. Turedi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, son dönem böbrek yetmezliği tanılı 94 hasta ve kontrol grubu (30 hasta) İMA düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Hemodiyalize giren son dönem böbrek yetmezliği hastaları, pre-HD (hemodiyaliz) ve post-HD dönemde İMA düzeylerine bakılmıştır. Pre-HD ve post-HD İMA düzeyleri, kontrol grubunun İMA düzeylerine göre yüksek saptanmıştır(91). Bazı araştırmacılar bu durumu akut böbrek hasarındakine benzer şekilde, oksidatif strese atfetmişlerdir. Kreatinin yükselmesi ve böbrek fonksiyon kaybına eşlik eden oksidatif

stresteki artış, reaktif oksijen radikallerinin üretimine yol açmaktadır. Reaktif oksijen radikalleri de İMA düzeyinde yükselmeye neden olmaktadır.

Bizim çalışmamızda akut böbrek hasarı tanısı sırasında İMA düzeylerine bakıldı. Hastaların %23,5'inin klinik takip sırasında hemodiyaliz ihtiyacı oldu. Hemodiyaliz öncesinde ve sonrasında tekrar İMA düzeyi bakılmadı. Carrega ve arkadaşları son dönem böbrek yetmezliği hastaları (hemodiyalize giren n=39, hemodiyalizsiz takip edilen n=11) ve kontrol grubunu (n=10) karşılaştırdıkları bir çalışmada, plazma adenosin ve İMA düzeylerinin değişimini incelemiştir. Bazal şartlarda hemodiyaliz hastaları ve kontrol grubu arasında İMA düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır; ayrıca hemodiyaliz İMA düzeylerinde önemli bir etki yaratmamıştır (92). Albarello ve arkadaşlarının, hemodiyalizin İMA seviyesi üzerindeki etkisini inceleyen çalışmasında, 23 kronik hemodiyaliz hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hasta grubunda post-HD dönemde İMA düzeylerinin yükseldiği görülmüştür; hemodiyalizin oksidatif strese artışa yol açtığı ve bu sebeple İMA düzeyinde yükselme olduğu ileri sürülmüştür (93). Montagnana ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kronik hemodiyalize giren 45 hastada pre-HD ve post-HD dönemde kardiyak belirteçler incelenmiştir. Bu çalışmada troponin T seviyesi hemodiyaliz sonrası azalmıştır ancak İMA düzeyleri HD sonrasında yükselmiştir. Dolayısıyla bu çalışmada İMA düzeylerinin hemodiyalizden etkilendiği gösterilmiştir (94). Turedi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, post-HD dönemde bakılan İMA düzeylerinin pre-HD dönemine göre önemli bir yükselme göstermediği saptanmıştır (91).

Yapılan bazı çalışmalarda İMA düzeyinin anemik hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Örneğin; Cichota ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kronik böbrek hastalığı tanılı anemisi olan 17 hasta ve kontrol grubu (n=19) İMA seviyeleri açısından karşılaştırılmıştır. İMA düzeyleri anemik hasta grubunda daha yüksek saptanmıştır (95). Aneminin yarattığı hipoksiye sekonder oluşan reaktif oksijen radikallerinin İMA yüksekliğine neden olabileceği öne sürülmüştür. Benzer şekilde Turedi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, post-HD düşük hemoglobin (Hb<10) grubunda diğer gruplara göre daha yüksek İMA düzeyi

saptanmıştır(91).Bizim çalışmamızda hemogloblin düzeyiyle İMA seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif korelasyon saptandı.

Literatürde İMA düzeyleri ile akut böbrek hasarının prognozu arasındaki ilişkiyi belirlemeye yönelik bir çalışma bildiğimiz kadarıyla mevcut değildir. Ancak kronik böbrek hastalığı derecesi ile İMA düzeyleri arasındaki ilişki bazı çalışmalarda tanımlanmıştır. Diabetes mellitus, oksidatif stres ve reaktif oksijen radikalleri ile ilişkili kronik bir hastalıktır; diabetes mellitusta oksidatif stres belirteci olarak İMA birkaç çalışmada incelenmiştir. Piwowar ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; 153 tip 2 DM hastası ve kontrol grubunu (n=65), İMA ve AOPP (ileri oksidasyon protein ürünleri) ve albüminüri seviyeleri açısından incelemiştir. Diyabetik nefropatili hastalarda böbrek disfonksiyonu derecesiyle İMA düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (96). Dahiya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, diyabetik nefropatisi tanımlanmış 50 hasta, vasküler komplikasyonları olmayan 50 diyabetik hasta ve kontrol grubu (n=30) İMA ve NO düzeyleri açısından incelenmiştir. Albüminüri düzeyi ile İMA seviyesi arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon saptanmış ( $r=0,37$ ;  $p<0,001$ ); diyabetik nefropati grubunda İMA düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı yüksek saptanmıştır(97).Kronik böbrek hastalığı ile yapılan çalışmalardan farklı olarak, çalışmamızda akut böbrek hasarı tanısı koyulan hastalarda başvuruda bakılan İMA düzeyinin hastalığın prognozunu predikte ettirmedeki yeri araştırılmıştır. Çalışmamızda tedavi boyunca hemodiyaliz ihtiyacı olan hasta oranı, İMA seviyeleri yüksek olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı ( $p=0,023$ ). İMA değerleri normal olan hasta grubunda renal sonografik değişiklikler saptanmadı; ayrıca iki grup arasında anlamlı fark saptanmamakla birlikte, İMA>400 olarak saptanan grupta hastanede yatış süreleri daha uzun saptandı.

İMA düzeyinin mortaliteyi ve prognozu öngördürmesini incelemek amacıyla, farklı klinik durumları baz alan, birçok çalışma yapılmıştır. Örneğin; Yücel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kardiyak arrest tablosundaki 90 hasta, kontrol grubuyla (n=40) karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada oksidatif stres indeksi, İMA düzeyi gibi parametrelerin mortalite üzerine etkisi incelenmiştir. İMA düzeyinin, CPR sonrasında erken dönemde

mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (98). Yakut ve arkadaşlarının nekrotizan enterokolit tanılı yenidoğanlarda yaptığı çalışmada, İMA düzeylerinin, perforasyon ve mortaliteyi predikte ettirmede, CRP ve IL-6'ya üstün olduğunu göstermiştir (99). Su ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, sürekli ambulator periton diyalizine (CAPD) devam eden 120 hasta ve kontrol grubu (n=37) majör kardiyovasküler olaylar açısından incelenmiştir. CAPD tanılı hastalarda İMA düzeyi daha yüksek bulunmuştur; CAPD hasta grubu içinde İMA düzeyi ile majör kardiyovasküler olaylar arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Bu bulgulara dayanarak, İMA düzeyinin majör kardiyovasküler olayları predikte ettirmede önemli olduğu öne sürülmüştür(100).Consuegra-Sanchez ve arkadaşlarının, akut koroner sendromu destekleyen tipik göğüs ağrısı yakınmasıyla başvuran hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, başvuruda bakılan İMA düzeyinin kısa dönem ve uzun dönem mortalite oranları için bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir(101).Sharma ve arkadaşlarının, renal transplantlı 114 hasta üzerinde total mortalite göstergelerini belirlemek için yaptıkları araştırmada, İMA düzeyleri cTnT (kardiyak troponin T) ile birlikte, mortalite için bağımsız bir prediktör olarak saptanmıştır(102).Bizim çalışmamızda hastaların İMA düzeyleriyle, hastanede yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hastanede yatış süresi arttıkça mortalite düzeyinde artış saptanmıştır. İMA düzeyleri yüksek olan hasta grubuyla İMA değerleri normal olan hasta grubu karşılaştırıldığında, sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Regresyon analiziyle elde ettiğimiz verilere göre, hastaların İMA düzeyleri sağkalımı etkileyen bağımsız bir prediktör olarak saptanmadı. Sonuç olarak; literatürde akut böbrek hasarı prognozu ile İMA düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran klinik çalışma bildiğimiz kadarıyla mevcut değildir. Bizim çalışma bulgularımıza göre, akut böbrek hasarı kliniği ile başvuran hasta grubunda yüksek İMA düzeyleri hemodiyaliz için prediktör olabilmıştır; ancak sağkalımı etkileyen bağımsız bir prediktör olarak saptanmamıştır.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada ABY tanılı hastalarda İMA düzeyi ile prognoz arasında ilişki olup olmadığını araştırmak amaç edinilmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar şöyledir:

1. Hastaların İMA düzeyleri ile cinsiyet, yaş ortalaması, hastaların başvuruındaki kan basıncı ve nabız değerleri ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
2. İMA düzeyi yüksek olan hasta grubunda idrar miktarı 0-400 cc/gün olan hasta oranı daha yüksek saptandı. İMA düzeyi yüksek saptanan hasta grubunda kreatinin değerleri ortalaması, İMA düzeyi düşük olan hasta grubuna göre daha yüksek saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
3. Bizim çalışmamızda, daha önceki yapılmış çalışmaların bulgularına benzer şekilde, hemogloblin düzeyiyle İMA seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif korelasyon saptandı.
4. Çalışmamızda tedavi boyunca hemodiyaliz ihtiyacı olan hasta oranı, İMA seviyeleri yüksek olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı.
5. Hastaların İMA düzeyleri sağkalımı etkileyen bağımsız bir prediktör faktör olarak saptanmadı.

Literatürde İMA düzeyleri ile akut böbrek hasarının prognozu arasındaki ilişkiyi belirlemeye yönelik bir çalışma bildiğimiz kadarıyla mevcut değildir. Bizim yaptığımız bu çalışmada İMA düzeyi sağkalımı etkileyen bağımsız bir prediktör olarak saptanmamıştır. Bu konuda daha büyük hasta serilerinde, çok merkezli, prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir.

## ÖZET

Çalışmamızda ‘Akut Böbrek Yetmezliği’ (ABY) tanısı almış hastalarda ‘İskemik Modifiye Albümin’(İMA) düzeyi ile prognoz arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Mart 2014-Ekim 2014 tarihleri arasında T.C.S.B. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi’ne başvuran, çalışmamıza alınma kriterlerini karşılayan ABY tanısı almış hastalar prospektif olarak takip altına alınmıştır. RIFLE kriterlerine göre ABY tanısı konmuş 23’ü erkek, 28’i bayan olmak üzere toplam 51 (n:51) hasta çalışmamıza alındı.

Çalışmamızda hastaların %25,5’inde İMA düzeyleri normal (<400), %75,5’inde İMA düzeyleri yüksek (>400) saptandı. Hastaların İMA düzeyleri ile cinsiyet, yaş ortalaması, hastaların başvurudaki kan basıncı ve nabız değerleri ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda tedavi boyunca hemodiyaliz ihtiyacı olan hasta oranı, İMA seviyeleri yüksek olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı (p=0,023). Hastaların %23,5’inin klinik takip sırasında hemodiyaliz ihtiyacı oldu. İMA düzeyleri yüksek olan hasta grubuyla İMA değerleri normal olan hasta grubu karşılaştırıldığında, sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak, bu prospektif çalışmada, akut böbrek yetmezliği kliniği ile başvuran hastalarda İMA düzeyi prognozu belirleyen bağımsız bir prediktör olarak saptanmamıştır. Bu konuda daha geniş kapsamlı, prospektif, çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

## ABSTRACT

In our study, the relationship between serum Ischemic Modified Albumin (IMA) levels and prognosis in patients with Acute Kidney Failure (AKF) was examined.

Patients who have met the AKF criteria were examined prospectively, who applied T.C.S.B. Izmir Tepecik Training and Research Hospital, between March 2014-October 2014. 23 men and 28 women patients (n:51) who were diagnosed as AKF according to the RIFLE criteria were included.

It was found that 25.5% of the patients had normal IMA levels (<400), and 75.5% of the patients had higher IMA levels (>400). There were no statistically significant relationship between IMA levels and gender, the mean age, blood pressure and pulse rates. Our research found that patients who needed dialysis had higher levels of IMA ( $p=0,023$ ). 23.5% of the patients needed dialysis during clinical follow-up. When compared to patients with high IMA levels, there were no statistically significant relationship on survival for patients with normal IMA levels.

In conclusion, IMA level was not determined as an independent predictor for patients with acute kidney failure. Further researches should be performed prospectively.

## KAYNAKLAR

1. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(11):3365-70.
2. Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, et al. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(4):1135-42.
3. Kellum JA, Angus DC. Patients are dying of acute renal failure. *Crit Care Med* 2002;30(9): 2156-7.
4. Goldman L, Schafer AI. *Goldman's Cecil Medicine*. Elsevier Türkçe 2011;238
5. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(11):3365-70.
6. Brady ve Brenner. Acute renal failure. 16th ed. *Harrison's Principles of Internal Medicine*; 2005. p.1644.
7. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change *J Am Soc Nephrol* 2003;14(8):2178-87.
8. Kellum JA, Levin N, Bauman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 509-14
9. Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. Clinical review. RIFLE and AKIN – time for reappraisal. *Critical Care* 2009; 13: 211
10. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative Group. 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. *Crit Care* 2004; 8: R204-12.
11. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, Kellum JA. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: A cohort analysis. *Crit Care* 2006; 10:R73

12. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network Acute Kidney Injury Network.: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11:R31
13. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, Gonçalves S, Alvarez A, Costa e Silva Z, França C, Prata MM. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care* 2008; 12(4): R110
14. Bagshaw SM, George C, Bellomo R; ANZICS Database Management Committee. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial transplant* 2008; 23: 1569-74.
15. Türkiye Klinikleri nefroloji özel sayısı 2014:7(1):sayfa 3
16. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:8
17. Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N. Defining acute renal failure: RIFLE and beyond. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(6):1314-9.
18. Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Townend J, Smith W, et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(4):1292-8.
19. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int* 2008;73(5):538-46.
20. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, et al. Acute kidney kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009;35(10):1692-702.
21. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. 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. *Crit Care* 2004;8(4):R204-12.
22. Barrantes F, Tian J, Vazquez R, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients. *Crit Care Med* 2008;36(5):1397-403.

23. Ad-hoc working group of ERBP, Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, Juillard L, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(12):4263-72.
24. Hoste EA, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Crit Care Med* 2008;36(4):146-51.
25. de Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 2000;26(7):915-21.
26. Sharfuddin AA, Weisbord SD, Palevsky P M, Molitoris BA. Acute Kidney Injury. In: Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Yu SLA, Brenner BM, eds. *Brenner and Rector's The Kidney*. 9th ed. New York: Elsevier; 2011. p.1044-99.
27. Molitoris BA, Levin A, Warnock DG, Joannidis M, Mehta RL, Kellum JA, et al; Acute Kidney Injury Network. Improving outcomes from acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(7):1992-4.
28. Hoste E, Kellum JA. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Curr Opin Crit Care* 2006;12(6):531-7.
29. Greenberg A, Cheung AK, Falk RJ, Coffman TM, Jennette JC, S Alper. Böbrek hastalıkları 2011 dördüncü baskı s:289
30. Tonelli M, Gill J, Pandeya S, Bohm C, Levin A, Kiberd BA. Barriers to blood pressure control and angiotensin enzyme inhibitor use in Canadian patients with chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(8):1426-33.
31. Szalat A, Krasilnikov I, Bloch A, Meir K, Rubinger D, Mevora D. Acute Renal Failure and Interstitial Nephritis in a Patient Treated With Rofecoxib: Case Report and Review of the Literature. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 670-673.
32. Lamiere N, Biesen WV, Vanholder R: Acute renal failure. *Lancet* 2005; 365:417-30.
33. Nicholson DW. From bench to clinic with apoptosis-based therapeutic agents. *Nature* 2000;407(6805):810-6.

34. Price PM, Safirstein RL, Megyesi J. The cell cycle and acute kidney injury. *Kidney Int* 2009;76(6):604-13.
35. İliçin, Biberöglu, Süleymanlar, Ünal. İç hastalıkları güncellenmiş 3.baskı cilt 2;s:1112-1113
36. Sharfuddin AA, Molitoris BA. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2011;7(4):189-200.
37. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest* 2004;114(1):5-14.
38. Kodner CM, Kudrimoti A. Diagnosis and management of acute interstitial nephritis. *Am Fam Physician* 2003;67(12):2527-34.
39. Kron IL, Harman PK, Nolan SP. The measurement of intraabdominal pressure as acriterion for abdominal re-exploration. *Ann Surg* 1984; 199: 28-30.
40. Clarkson MR ed al. Acute Kidney Injury. In: Brenner BM. Brenner & Rector's The Kidney. 8rd ed. Philadelphia: Saunders; 2008:943-986
41. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005;365(9457):417-430.
42. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. 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. *Crit Care*. 2004 Aug;8(4): 204-212.
43. Edgar VL, Jeffrey SB, Allen RN. Current diagnosis and treatment serisi 2009;s:93
44. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996; 334:1448-60
45. Horoz M, Özgür Ö. Akut Böbrek Yetmezliği. *Harran Üniv Tıp Fak Dergisi* 2004: 1(3): 48-63
46. Lameire N, Biesen VW, Vanholder R. Epidemology, Clinical evaluation, and prevention of acute renal failure. In Feehally J, Floege J, Johnson RJ ed. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Philadelphia: Mosby, 2007: 979-1000.
47. Brady HR, Singer GG. Acute renal failure. *Lancet* 1995; 346:1533-1540
48. MR, Friedewald JJ, Eustace JA, Rabb H. Acute Kidney Injury In: Brenner BM (Ed). Brenner and Rector's The Kidney Elsevier 2007:943-76.

49. Solanki P, Chawla A, Garg R. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: A prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal Of gastroenterology and Hepatology* 2003; 18:152-6.
50. Moreau R, Lebrec D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. *Hepatology* 2006; 43:385-94
51. Bullock J, Boyle J, Wang BM. *NMS Physiology* 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Pennsylvania 2001; 289-96
52. Becker GJ, Fairley KF. Urinalysis. In Massry SG, Glasscock RJ, ed. *Textbook of Nephrology*, 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1765-1783
53. Irwin RS, Rippe MJ. *Manual of intensive care medicine*, Fourth Edition, USA: Lippincott Williams and Wilkins, 2006
54. Genel Tıp Derg 2009;19(4) YBÜ'nde ABY ve tedavi yöntemleri-Koluman ve Derici
55. Schrier RW. *Manual of nephrology*, Fifth Edition, USA: Lippincott Williams and Wilkins, 2000.
56. John S, Eckardt KU. Renal replacement strategies in the ICU. *Chest* 2007;132(4):1379-88.
57. Ostermann M, Philips BJ, Forni LG. Clinical review: Biomarkers of acute kidney injury: where are we now? *Crit Care* 2012;16(5):233.
58. Gonzalez F, Vincent F. Biomarkers for acute kidney injury in critically ill patients. *Minerva Anesthesiol* 2012;78(12):1394-403.
59. Edelstein CL, Hoke TS, Somerset H, Fang W, Klein CL, Dinarello CA, et al. Proximal tubules from caspase-1-deficient mice are protected against hypoxia-induced membrane injury. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(4):1052-61.
60. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Ma Q, Kelly C, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2006;70(1):199-203.
61. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Dobrzycki S. Neutrophilgelatinase Neutrophilgelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. *Am J Nephrol* 2006;26(3):287-92.

62. Flo TH, Smith KD, Sato S, Rodriguez DJ, Holmes MA, Strong RK, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004;432(7019):917-21.
63. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(10):2534-43
64. Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006;105(3):485-91.
65. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Dragun D, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery--a prospective cohort study. *Crit Care Med* 2009;37(2):553-60.
66. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 2008;148(11): 810-9.
67. Makris K, Markou N, Evodia E, Dimopoulou E, Drakopoulos I, Ntetsika K, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clin Chem Lab Med* 2009;47(1):79-82.
68. Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, Bobadilla NA, Bonventre JV. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290 (2): F517-29.
69. Han WK, Wagener G, Zhu Y, Wang S, Lee HT. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(5):873-82.
70. Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, Han WK, Wald R, Tighiouart H, et al. Urinary N-acetylbeta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(3):904-12.

71. Szeto CC, Kwan BC, Lai KB, Lai FM, Chow KM, Wang G, et al. Urinary expression of kidney injury markers in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(12): 2329-37.
72. Negishi K, Noiri E, Doi K, Maeda-Mamiya R, Sugaya T, Portilla D, et al. Monitoring of urinary L-type fatty acid-binding protein predicts histological severity of acute kidney injury. *Am J Pathol* 2009;174(4):1154-9.
73. Reeves WB, Kwon O, Ramesh G. Netrin-1 and kidney injury. II. Netrin-1 is an early biomarker of acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294(4): F731-8.
74. Ramesh G, Krawczeski CD, Woo JG, Wang Y, Devarajan P. Urinary netrin-1 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(3):395-401.
75. Westhuyzen J, Endre ZH, Reece G, Reith DM, Saltissi D, Morgan TJ. Measurement of tubular enzyuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(3):543-51.
76. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM, et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Crit Care Med* 2009;37(1):96-104.
77. Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Pediatr* 2011;23(2):194-200.
78. Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med* 2005; 118:827-32.
79. Liu KD, Chertow GM. Acute Renal Failure In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. USA. Mc Graw Hill Medical 2008:1752-61.
80. Nash K, HAfeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J kidney Dis* 2002; 39:930-6.
81. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3365-70.

82. Obialo CI, Okonofua EC, Tayade AS, Riley LJ. epidemiology of de novo acute renal failure in hospitalized African Americans: comparing community-Acquired vs hospital-acquired disease. Arch Int Med 2000; 160:1309-13
83. Marx G, Chevinon M. Site specific modification of albumin by free radicals. JBiochem 1985; 236: 397-400.
84. Talwalkar SS, Bon Homme M, Miller JJ et al. Ischemia modified albumin, a marker of acute ischemic events: a pilot study. Ann Clin Lab Sci. 2008; 38 (2):132-7.
85. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt- albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia- a preliminary report. J Emerg Med 2000;19: 311-315.
86. Roy D, Quiles J, Sharma R et al. Ischemia modified albumin concentrations in patients with peripheral vascular disease and exercise-induced skeletal muscle ischemia. Clinical Chemistry 2004; 50 (9): 1656-1660.
87. Apple FS. Clinical and analytical review of ischemia-modified albumin measured by the albumin cobalt binding test. Adv Clin Chem. 2005; 39:1-10. Review.
88. Türkmen K, Tonbul HZ, Toker A İ, Gaipov A, Erdur FM, Çiçekler H, Anil M, Özbek Orhan, Selçuk NY, Yeksan M, Türk S. The Relationship between Oxidative Stress, Inflammation, and Atherosclerosis in Renal Transplant and End-Stage Renal Disease Patients. 2012, Vol. 34, No. 10, Pages 1229-1237
89. Mehmetoğlu I, Yerlikaya FH, Kurban S, Erdem SS, Tonbul Z. Oxidative stress markers in hemodialysis and peritoneal dialysis patients, including coenzyme Q10 and ischemia-modified albumin. 2012 Mar;35(3):226-32.
90. Kazuhiko K, Kimura S, Gugliucci A. Paraoxonase-1 and ischemia-modified albumin in patients with end-stage renal disease. Journal of physiology and biochemistry, september 2011, volume 67, issue 3, s:437-441
91. Türedi S, Çınar O, Yavuz İ, Menteşe A, Gündüz A, Karahan SC, Topbaş Murat, Çevik E, Yıldırım AO, Uzun A, Kaldırım Ü. Differences in ischemia-modified albumin levels between end stage renal disease patients and the normal population. Jnephrol 2010;23(03):335-340

92. Carrega L, Giaime P, Montserrat C, et al. Influence of the dialysis membrane on markers of tissue ischemia. *J Investig Med*. 2006; 54:62-66.
93. Albarello K, Antonia dos santos G,Bochi GV, Sangoi MB,Almedia TC,Silva JEP,Garcia SC,Moresco RN. Ischemia modified albumin and carbonyl protein as potential biomarkers of protein oxidation in hemodialysis. *Clinical biochemistry*:volume 45,issue 6,April 2012,pages 450-454
94. Montagnana M, Lippi G, Tessitore N, et al. Effect of hemodialysis on traditional and innovative cardiac markers. *J Clin Lab Anal*. 2008; 22: 59-65.
95. Cichota LC, Moresco RN, Duarte MM, da Silva JE. Evaluation of ischemia-modified albumin in anaemia associated to chronic kidney disease. *J Clin Lab Anal*. 2008; 22:1-5.
96. Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. Comparison of usefulness of plasma levels of oxidatively modified forms of albumin in estimating kidney dysfunction in diabetic patients, *Clin Invest Med* 2010; 33: E109-E116.
97. K. Dahiya, M. Kumawat, R. Kaur, S. Yadav, J. Singh, V.S. Ghalaut, R. Dhankhar. Ischemia modified albumin and nitric oxide in diabetic nephropathy. *Journal of Diabetology*, February 2013; 1:1
98. Yücel H, Türkdöğ an KA ,Zorlu A, Aydın H , Kurt R, Yılmaz MB. Association between oxidative stress index and post-CPR early mortality in cardiac arrest patients: A prospective observational study. *Anadolu Kardiyol Derg* 2015; 15(0): 000-000 DOI:10.5152/akd.2014.5719
99. Yakut İ,Tayman C,Öztekin O,Namuslu M,Karaca F,Kosus A. Ischemia-Modified Albumin May be a Novel Marker for the Diagnosis and Follow-up of Necrotizing Enterocolitis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. Volume 28:issue:3 pages:170-177
100. Xiaoyan Su, Kun Zhang, Faliang Guo, Bing Yuan, Cun Wang, Long Xiao, Jingfeng Wang, Hui Huang. Ischemia-modified albumin, a predictive marker of major adverse cardiovascular events in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Clinical Biochemistry*, Volume 46, Issue 15, October 2013, Pages 1410-1413

101. Sanchez LG, Mosquera AB, Sinha MK, Collinson PO, Gaze DC, Kaski JC. Ischemia-modified albumin predicts short-term outcome and 1-year mortality in patients attending the emergency department for acute ischemic chest pain. *Heart and vessels*. may 2008. Volume 23. Issue 3. pages:174-180
102. Rajan Sharma, David C. Gaze, Denis Pellerin, Rajnikant L. Mehta, Helen Gregson, Christopher P. Streater, Paul O. Collinson, Stephen J.D. Brecker . Ischemia-Modified Albumin Predicts Mortality in ESRD. *American Journal of Kidney Diseases*, Volume 47, Issue 3, March 2006, Pages 493-502

