



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT BÖBREK HASARINDA P-CRESYL SÜLFAT VE İNDOKSİL
SÜLFAT DÜZEYLERİNİN TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. PERİHAN GEYİK**

DÜZCE-2021



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT BÖBREK HASARINDA P-CRESYL SÜLFAT VE İNDOKSİL
SÜLFAT DÜZEYLERİNİN TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. PERİHAN GEYİK**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ DANIŞMANI
PROF. DR. TANSU SAV**

DÜZCE-2021

ÖZET

Giriş: Bu çalışma çeşitli etiyolojik nedenlere bağlı olarak ABH gelişmiş hastalarda, p-cresyl sülfat (pCS) ve indoksil sülfat (IS) düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrası dönemde değerlendirilmesi amacıyla planlanmıştır. ABH'nın seyri ile bahsedilen moleküllerin plazma düzeylerindeki değişikliğin ilişkili olup olmadığı değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma ABH tanısı almış 43 hasta ile yapılmıştır. Aynı hastalar renal fonksiyonların düzelmesinden 3 ay sonra tekrar değerlendirilmiştir. Hastaların tanı sırasında ve tedavi sonrası serum pCS ve IS düzeyleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların tedavi sonrası üre, kreatinin, spot idrar protein/kreatinin, fosfor, C-reaktif protein (CRP), lökosit, nötrofil sayısı ve nötrofil/lenfosit oranında anlamlı düşüş; glomerüler filtrasyon hızı (GFH), idrar Ph'sı, albümin seviyesinde anlamlı artış saptandı. Tedavi sonrası serum pCS ve IS düzeylerinde anlamlı düşüş izlendi. Komorbidite varlığının serum pCS ve IS düzeyi ile ilişkili olmadığı saptandı. Hastalar RIFLE evrelerine göre değerlendirildiğinde tanı anında R'den F'ye doğru bu moleküllerin serum düzeylerinde anlamlı artış; tedavi sonrasında düzeylerinde anlamlı düşüş izlendi. Serum pCS düzeyinde I ve F evrelerinde , serum IS düzeyinde F evresinde anlamlı düşüş saptandı. Prerenal ve postrenal ABH tanılı hastalarda tedavi sonrasında serum pCS düzeyinde anlamlı düşüş izlendi. Tedavi sonrası ek hastalıkları olmayan hastalarda (diyabetes mellitus (DM), koroner arter hastalığı (KAH), kalp yetmezliği (KY), malignite) olanlara kıyasla serum pCS düzeyinde anlamlı düşüş saptanırken, HT tanısı olan hastalarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş tespit edildi. Serum IS düzeyi açısından ek hastalıkları olmayan hastalarda olanlara kıyasla anlamlı düşüş izlendi.

Sonuç: Akut böbrek hasarı şiddeti ile serum pCS ve IS düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. ABH tablosu düzeldikten sonra ise serum pCS ve IS düzeylerinde anlamlı düşüş saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında akut böbrek hasarında pCS ve IS düzeylerinin tanı ve hastalık seyrinde yol gösterici olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Akut böbrek hasarı, p-cresyl sülfat, indoksil sülfat

ABSTRACT

Introduction: This study was planned to evaluate p-cresyl sulfate (pCS) and indoxyl sulfate (IS) levels before and after treatment in patients who developed AKI due to various etiological causes. It is aimed to evaluate whether the course of AKI is related to change in plasma levels of the molecules mentioned.

Materials and Methods: The study was conducted with 43 patients diagnosed with AKI. The same patients were evaluated again 3 months after improvement of their renal functions. Serum pCS and IS levels of the patients were evaluated at the time of diagnosis and after treatment.

Results: After treatment, a statistically significant decrease in serum urea, creatinine, spot urine protein/creatinine ratio, phosphorus, C-reactive protein (CRP) and leukocyte, neutrophil count and neutrophil/lymphocyte ratio; and a statistically significant increase in glomerular filtration rate (GFR), urine pH and albumin levels in patients were observed. A statistically significant decrease was observed in serum pCS and IS levels after treatment. It was found that the presence of comorbidities was not associated with serum pCS and IS levels. When the patients were evaluated according to RIFLE stages, a statistically significant progression was observed in the serum levels of these molecules from stage R through to stage F at the time of diagnosis; a statistically significant decrease was observed in their post-treatment levels. There was a statistically significant decrease in the serum pCS level in the I and F stages and in the serum IS level in the F stage. A significant decrease in serum pCS level was observed after treatment in patients with a diagnosed prerenal and postrenal AKI. After treatment, a significant decrease in serum pCS level was detected in patients without comorbidities (diabetes mellitus (DM), coronary artery disease (CAD), heart failure (HF), malignancy) compared to patients with comorbidities; a statistically significant decrease was detected in patients with hypertension compared to patients without it. Serum IS levels were significantly decreased in patients without comorbidities compared to patients with comorbidities.

Conclusion: A positive correlation was found between severity of acute kidney injury and serum pCS and IS levels. After improvement in AKI, a significant decrease was found in serum pCS and IS levels. In the light of this information, it is thought that pCS and IS levels may guide the diagnosis and course of the disease in acute kidney injury.

Key Words: Acute kidney injury, p-cresyl sulfate, indoxyl sulfate



ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında ve eğitim sürecimde değerli katkılarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Tansu SAV'a,

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle emekleri geçen, insani ve ahlaki değerlerini örnek aldığım, değerli hocalarım Doç. Dr. Onur EŞBAH, Doç. Dr. Birgül ÖNEÇ, Doç. Dr. Serkan TORUN, Doç. Dr. Türkay AKBAŞ, Dr. Öğr. Ü. Kürşad ÖNEÇ, Dr. Öğr. Ü. Attila ÖNMEZ, Dr. Öğr. Ü. Salih TOKMAK'a,

Hastaların toplanması ve klinik takipleri sırasında yardımlarını esirgemeyen değerli çalışma arkadaşlarıma ve istatistiksel analizlerde yardımcı olan değerli hocam Dr. Öğr. Ü. Mehmet Ali SUNGUR'a,

İhtisas sürem boyunca devam ettiğim rotasyonlar sırasında birlikte çalışma fırsatı bulduğum sayın hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Kliniğimiz, Gündüz Tedavi Ünitesi, Diyaliz Ünitesi ve Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi hemşirelerine ve tüm hastane personeline,

Asistanlığım süresince benden yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, asistanlık dönemim boyunca ve tez hazırlama süresinde hiçbir konuda desteğini esirgemeyen sevgili dostlarım Dr. Gül AKIN, Dr. Özge YALICI, Dr. Merve ERÇELİK, Dr. Hilal Şöhret UYANIK'a

Tüm hayatım boyunca desteğini ve sevgisini hep hissettiğim ve hiç bir koşulda desteğini esirgemeyen canım aileme,

Her zaman yanımda olan çok sevdiğim eşim Dr. Burak GEYİK'e ve ikinci aileme,

Tez çalışmamı 2020.04.03.1094 numaralı proje ile destekleyen Düzce Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeler Birimi'ne,

Teşekkür ve Saygılarımı Sunarım...

Dr. Perihan GEYİK

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
ÖNSÖZ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	1
1. GİRİŞ.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Böbreğin Anatomisi.....	5
2.2. Böbrek Histolojisi.....	6
2.2.1. Böbrekte İdrar Oluşum Mekanizması.....	6
2.3. Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi.....	7
2.3.1. GFH Tayininde Kullanılan Egzojen Belirteçler.....	8
2.3.2. GFH Tayininde Kullanılan Endojen Belirteçler.....	8
2.4. Tahmini GFH Hesaplaması.....	9
2.5. Akut Böbrek Hasarı.....	10
2.5.1. Akut Böbrek Hasarı Patofizyolojisi ve Nedenleri.....	12
2.5.2. Akut Böbrek Hasarına Tanısal Yaklaşım.....	19
2.6. P-Cresyl Sülfat ve İndoksil Sülfat.....	22
2.6.1. P-cresyl Sülfat.....	22
2.6.2. İndoksil Sülfat.....	24

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	27
3.1.Çalışma Grubu	27
3.2. Klinik Değerlendirme ve Örnek Toplanması.....	27
3.3. İstatistiksel Analiz.....	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. Demografik Özellikler	29
4.2. Rutin Biyokimyasal Parametreler	29
4.3. Hastaların P-Cresyl Sülfat ve İndoksil Sülfat Düzeylerinin Değerlendirilmesi...30	
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ	40
7. KAYNAKÇA.....	41
8. EKLER.....	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Böbreğin anatomisi	5
Şekil 2. Böbreğin histolojik yapısı	7



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Erişkinler için CKD-EPI formülleri.....	10
Tablo 2. RIFLE kriterleri	11
Tablo 3. AKIN kriterleri	12
Tablo 4. KDIGO kriterlerine göre ABH evrelemesi	12
Tablo 5. Prerenal ABH etiyojisi	14
Tablo 6. Renal ABH sebepleri	17
Tablo 7. Prerenal ve renal ABH ayrımı	18
Tablo 8. Postrenal ABH nedenleri	19
Tablo 9. Hastaların yaş ortalaması ve ek hastalıkları.....	29
Tablo 10. Hastaların ABH etiyojisi ve RIFLE kriterlerine göre sınıflandırılması.....	29
Tablo 11. Hastaların RIFLE kriterlerine göre cinsiyet dağılımı	29
Tablo 12. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametreleri	30
Tablo 13. Tanı sırasında yaşa göre serum pCS ve IS düzeyleri arasındaki ilişki	31
Tablo 14. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ay pCS ve IS düzeyleri	31
Tablo 15. Tanı sırasında pCS ve IS'ın RIFLE evrelerine göre serum düzeyleri	31
Tablo 16. Tedavi öncesi ve sonrası RIFLE evrelerine göre PCS düzeyleri.....	31
Tablo 17. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. aydaki RIFLE evrelerine göre IS düzeyleri	32
Tablo 18. ABH etiyojisine göre serum pCS ve IS düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmesi	32
Tablo 19. Tedavi öncesi ve sonrasında serum pCS düzeyleri ile ek hastalıklar arasındaki ilişki	33

Tablo 20. Tedavi öncesi ve sonrasında serum IS düzeyleri ile ek hastalıklar arasındaki ilişki.....	33
--	----



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABH:	Akut Böbrek Hasarı
ADEİ:	Anjiotensin II dönüştürücü enzim inhibitörü
ADH:	Anti diüretik hormon
AKIN:	Acute Kidney Injury Network
ARB:	Anjiotensin II reseptör blokörü
ATN:	Akut Tübüler Nekroz
AVP:	Arjinin vazopressin sistemi
BUN:	Blood urea nitrogen
CKD-EPI:	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation
Cyr 61:	Urinary Cysteine-Rich Protein 61
dk:	Dakika
dl:	Desilitre
DM:	Diyabetes Mellitus
ELISA:	Enzyme-Linked Immunosorbent assay
ESICM:	European Society of Intensive Care Medicine
FeNa:	Fraksiyone sodyum atılımı
GFH:	Glomerüler filtrasyon hızı
GST:	Urinary Glutathione-S-Transferase
hKIM-1:	Human Kidney Injury Molecule 1
HÜS:	Hemolitik üremik sendrom
IS:	İndoksil sülfat
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KBH:	Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO:	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KY:	Kalp Yetmezliği
ml:	Mililitre
mg:	Miligram
MDRD:	Modification of Diet in Renal Disease
N-GAL:	Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin
pCS:	P-cresyl sülfat

RAAS:	Renin anjiotensin aldosteron sistemi
RPGN:	Hızlı ilerleyen glomerülonefrit
RRT:	Renal replasman tedavisi
SLE:	Sistemik lupus eritomatozus
SSAT:	Spermidine/spermine N-Acetyl Transferase
TGF-Beta:	Transforming Growth Factor Beta
TTP:	Trombotik trombositopenik purpura



1. GİRİŞ

Akut böbrek hasarı (ABH); saatler, günler ya da haftalar içerisinde meydana gelen, glomerüler filtrasyon hızında azalma sonucunda böbreğin fonksiyonlarında görülen hızlı kaybın oluşturduğu bir klinik sendromdur. Yüksek mortalite , morbidite ve sağlık maliyetlerinin artması sebebiyle evrensel bir halk sağlığı sorunudur. İnsidansı genel toplumda %1'in altında, hastanede %2-7, yoğun bakım ünitesinde %5-30 oranındadır. Mortalite oranları ise komplikasyon olmayan olgularda %5-10 iken özellikle yoğun bakım hastalarında %40-90 gibi yüksek seviyelerdedir (1).

Günümüzde ABH'nın bir çok tanısı bulunmaktadır. Yapılan çalışmaları karşılaştırabilmek ve bu konuda standardizasyon elde edebilmek amacıyla 2004 yılında Akut Böbrek Hasarı ile ilgili risk, hasar, yetmezlik, kayıp ve son dönem (RIFLE - Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage) derecelerini içeren kriterler tanımlanmıştır (2). Acute Kidney Injury Network (AKIN) tarafından da 2007 yılında, üç evreden oluşan benzer bir ABH sınıflaması yayınlanmıştır (2).

Akut böbrek hasarı patofizyolojisine göre üç gruba ayrılır: Prerenal, renal ve postrenal.

Prerenal ABH en sık tipidir (%55-60). Böbrekler kardiyak outputun yaklaşık %25'ini almaktadır. Damar içi volümün azalması, efektif volümdeki kayıp veya böbrekteki kanlanmayı azaltan çeşitli sebeplerle bu miktarın azalması sonucu perfüzyon bozulmaktadır. Oluşan hipoperfüzyon böbrek parankim hasarı oluşturmayacak düzeydedir. Renal perfüzyon düzeldiği takdirde böbrek fonksiyonları normale dönebilmektedir (3).

Renal ABH tüm vakaların yaklaşık %35-40'ını oluşturmaktadır. Etiyoloji olarak tübüler, vasküler, glomerüler hastalıklar ve interstisyel nefrit olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Akut Tübüler Nekroz (ATN) tübül hasarına bağlı oluşan akut böbrek hasarıdır. En yaygın renal ABH sebebidir.

Postrenal ABH üriner akımın azalması sonucu tübüler basıncın artması ve glomerüler filtrasyon hızının azalması ile meydana gelir (4). En sık sebebi alt üriner sistemde obstrüksiyondur. Sıklıkla anüri veya oligüri görülür.

P-cresyl sülfat (pCS) intestinal sistemden salınan p-cresolün sülfatlanması ile oluşur. Özellikle kronik böbrek hasarında ortalama konsantrasyonları artış gösterir (5). İntestinal sistemde üretilen bu molekül %95 oranında albümine bağlı olarak taşınırken, %5 oranında serbest halde bulunur. Serbest fraksiyonu glomerülden filtre olurken bağlı olan kısım tübüler sekresyona uğrar. Böbrek fonksiyonları bozuldukça bu maddenin atılımı bozulur ve vücutta konsantrasyonu artar. Bu şekilde çeşitli mekanizmalarla tübüllerde fibroze, kardiomyositlerde apoptozise sebep olarak mortalite ve morbiditeyi artırır.

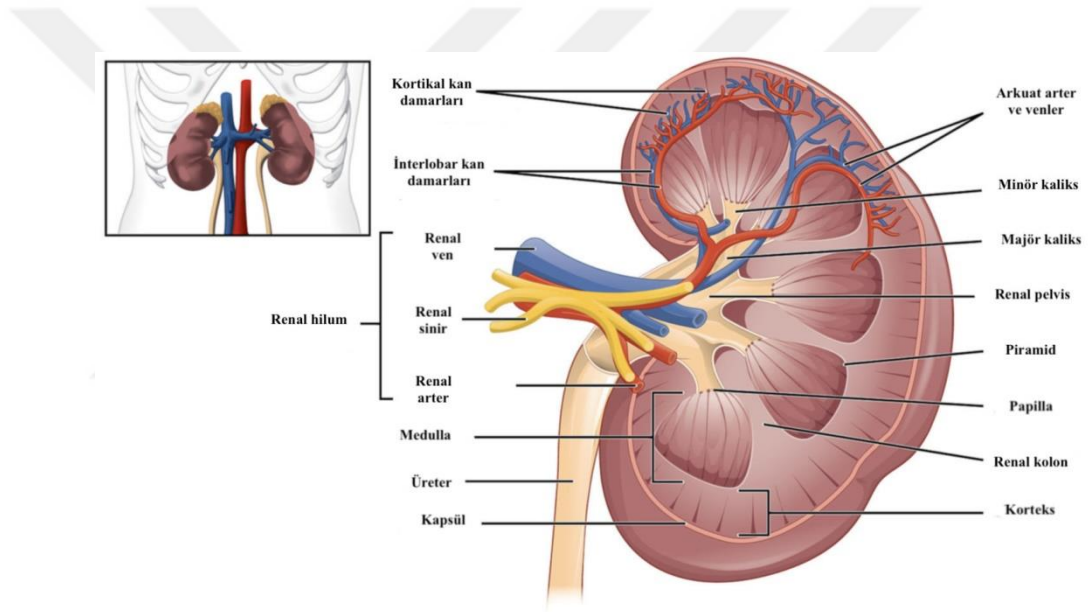
İndoksil sülfat (IS) intestinal sistemden salınan triptofanın kolon bakterileri tarafından indole parçalanması sonucu meydana gelen, plazma proteinlerine bağlı olarak taşınan üremik bir moleküldür (6-8). Proksimal tübüllerden sekresyona uğrar. P-cresyl sülfat ile benzer şekilde böbrek fonksiyonu bozuldukça vücutta konsantrasyonu artar ve çeşitli mekanizmalar ile hem böbrek hem de kalp üzerinde fibroze sebep olarak mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır.

Bu çalışmada farklı etiyolojik nedenlere bağlı olarak akut böbrek hasarı gelişmiş hastalarda, p-cresyl sülfat ve indoksil sülfat düzeyleri tedavi öncesi ve sonrası dönemde değerlendirilmiştir. Kronik böbrek hasarında bu moleküllerin plazma düzeyleri ile ilgili bir çok çalışma olmasına rağmen, akut böbrek hasarındaki seyirleri ve prognoza etkileri net olarak bilinmemektedir. Çalışma sonucunda ABH'nın düzelmesi ile bahsedilen moleküllerin plazma düzeylerinde değişiklik olup olmadığı değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbreğin Anatomisi

Böbrekler retroperitoneal bölgede, karın arka duvarına yaslanmış, kolumna vertebralisin iki yanında ve psoas kasının lateralinde yerleşmiş olan bir çift organdır (Şekil 1). Böbreklerde uzunlamasına kesit alındığında dıştan içe doğru korteks, medulla, majör ve minör kaliksler, renal sinüs ve renal pelvis görülür.



Şekil 1. Böbreğin anatomisi (9)

Böbrek, kan akımının yaklaşık %20-25'ini almaktadır. Böbrek kan akımı diğer organların aksine arteriyel kan basınç değişikliklerine karşı oldukça korunmuş olup kan akımı büyük ölçüde sabit tutulur. Bu durum afferent ve efferent arteriyollerdeki direnç değişiklikleri ile sağlanmaktadır. Bu mekanizma otopregülasyon ve tübüloglomerüler feedback olarak adlandırılır (10, 11).

2.2. Böbrek Histolojisi

Böbreğin en küçük fonksiyonel ve anatomik birimi nefrondur. Her bir nefron glomerül, proksimal tübül, henle kulbu, distal tübül ve toplayıcı kanallar olmak üzere beş bölümden oluşmaktadır (Şekil 2). Glomerül, Bowman Kapsülü denen yaprakçıklar ile sarılmış olan kapiller yumaktır. Glomerüler bazal membran su ve küçük solütlerin geçişine izin verirken protein ve kanın şekilli elemanlarının geçişine izin vermez. Bu geçişi belirleyen en önemli faktörler molekül büyüklüğü ve elektrik yüküdür.

Glomerüler yumak ile Bowman Kapsülü arasındaki basınç farkı ile elde edilmiş olan ultrafiltrat Bowman Kapsülünden proksimal tübüle geçer. Proksimal tübülünden geçtikten sonra sırasıyla henle kulbu, distal tübül ve en son olarak toplayıcı kanallara ulaşarak son idrar halini alır. Toplayıcı kanallar tübül sistemi izleyerek renal pelvise açılırlar (12, 13).

2.2.1. Böbrekte idrar oluşum mekanizması

Böbrekte idrar oluşumu 3 aşamadan oluşmaktadır:

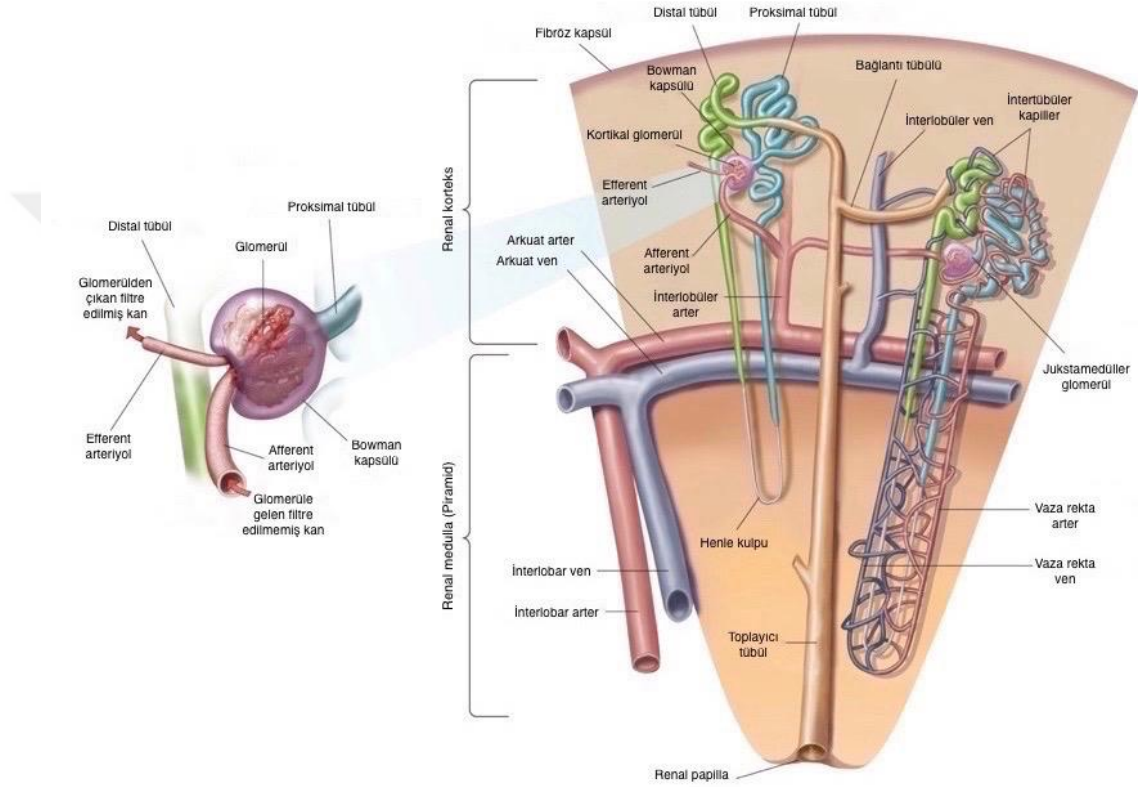
- Glomerüler filtrasyon
- Tübüler reabsorbsiyon
- Tübüler sekresyon

Glomerüler filtrasyon idrar oluşumunun ilk basamağıdır. Afferent arteriyol ile glomerüler yumağa gelen kan, protein ve kanın şekilli elemanları hariç Bowman kapsülüne filtre olur. Bowman kapsülüne ulaşmış olan ultrafiltrat protein dışında plazma ile benzerdir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), birim zamanda süzülen plazma miktarı olarak tanımlanır. GFH çeşitli faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir. Örneğin afferent arteriyolün daralması ile böbreğe gelen kan akımı azaldığında glomerüler kapillerdeki hidrostatik basınç azalır glomerüler filtrasyonu azaltmaktadır. Efferent arteriyoldeki daralma ise glomerüler filtrasyonu artıracaktır.

Tübüler reabsorbsiyon, filtratta bulunan su ve suda çözülmüş olan maddelerin basit veya aktif transport ile tübül epitel hücreleri tarafından geri emilerek kana kazandırılmasıdır. Tübüllerden geri emilim bir miktar suyla beraber olur.

Tübüler sekresyon, filtrasyona uğramamış moleküllerin tübül hücreleri

tarafından tübül lümenine salınması olayına denir. Bazı moleküller hem filtrasyon hem de tübüler sekresyona uğramaktadır. Bu moleküllere en güzel örnek ise kreatinindir (14, 15).



Şekil 2. Böbreğin histolojik yapısı (16)

2.3. Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Böbrekler; üre, kreatinin ve ürik asit gibi atık ürünlerin ve toksinlerin atılması, hücre dışı sıvı hacmi, serum ozmolalitesi ve elektrolit konsantrasyonlarının düzenlenmesi, eritropoietin ve 1,25-dihidroksivitamin-D ve renin gibi hormonların üretiminde hayati bir rol oynar. Böbrek fonksiyon testleri, böbrek hastalığının varlığının belirlenmesinde ve böbreklerin tedaviye yanıtının izlenmesinde yararlıdır. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en sık GFH kullanılmaktadır. Böbrekler kardiyak debinin yaklaşık %20-25'ini alır. Glomerülden günde yaklaşık 180 litre plazma filtre

olur. (17, 18). Normal bir insanın glomerüler filtrasyon miktarı 125 ml/dk/1,73 m² kadardır. GFH yaş, cinsiyet, vücut hacmi, fiziksel aktivite, diyet, gebelik gibi çeşitli sebeplere bağlı olarak farklılık gösterebilir.

GFH'ni tahmin etmek için günümüzde egzojen ve endojen çeşitli moleküller kullanılmaktadır. Bu maddelerin klirensleri hesaplanarak GFH tespit edilebilir. Klirens birim zamanda bir maddeden temizlenen plazma hacmi olarak tanımlanır.

2.3.1. GFH tayininde kullanılan egzojen belirteçler

Yüksüz bir fruktoz polimeri olan inülin, ideal bir filtrasyon markeri olarak tanımlanan ilk maddedir ve GFH tahmininde altın standart olarak kabul edilir. Glomerüllerden serbestçe filtre olur, sekresyon ve reabsorbsiyona uğramaz, böbrek tarafından sentez veya metabolize edilmez. Ancak ölçülebilmesi için mesane kateterizasyonu, çoklu idrar ölçümleri ve sürekli infüzyon gerektirdiğinden klinik kullanım açısından avantajlı değildir.

Diğer alternatif ekzojen moleküller iothalamat, ioheksol, etilendiamintetraasetik asit (⁵¹Cr-EDTA) ve dietilentriaminpentaasetik asittir (^{99m}Tc-DTPA). Ancak bu yöntemlerin de uygulama zorluğu ve yüksek maliyeti sebebiyle kullanımı kısıtlıdır.

2.3.2. GFH tayininde kullanılan endojen belirteçler

Endojen belirteçler, vücutta nispeten sabit bir oranda üretilen ve büyük ölçüde glomerüler filtrasyonla elimine edilen moleküllerdir. Tanımlanmış endojen belirteçler genellikle düşük molekül ağırlıklı moleküller veya proteinlerden oluşmaktadır. Kreatinin günümüzde en sık kullanılan endojen belirteç olup diğer belirteçler ise üre ve sistatin-C'dir.

2.3.2.1. Kreatinin klirensi

Kreatinin, kastaki fosfokreatinin yanında, diyet ile alınan hayvansal proteinlerden veya kreatin takviyelerinden metabolizma ile elde edilir. Kreatinin üretimi yaş, cinsiyet, ırk, vücut büyüklüğü ve kas kütlesi ile orantılıdır. Proteine bağlı değildir

ve glomerül boyunca serbestçe süzülür ve tübüllerden reabsorbsiyona uğramaz ancak proksimal tübülde sekresyona uğrar. Bu miktar, idrardaki kreatininin %10 ila 40'ını oluşturabilir. Ancak uygulama kolaylığı sebebiyle en sık kullanılan yöntemdir (19).

Kreatinin klirensi hesaplamak için klinik uygulamada serum kreatinin değeri ve 24 saatlik idrar ölçümü gereklidir. Klasik kreatinin klirens formülü şöyledir:

$$\text{Kreatinin Klirensi} = \frac{[\text{İdrar kreatinini (mg/dl)} \times 24 \text{ saatlik idrar volümü (ml)}]}{[\text{Serum kreatinini (mg/dl)} \times 1440]}$$

2.4. Tahmini GFH Hesaplaması

Kreatinin klirensi, klinik uygulamada GFH takibinde tek başına serum kreatinine göre daha güvenilir bir yöntemdir. Ancak pratik uygulamada 24 saatlik idrarın toplanamadığı veya hızlı GFH tayini gereken durumlarda tahmini GFH formülleri kullanılmaktadır.

Kreatinin atılımını yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı ve diğer değişkenlerden tahmin etmek için çeşitli denklemler mevcuttur (20). Bu formüller arasında en sık kullanılanlar; klasik Cockcroft Gault formülü (CG), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) ve GFH rölatif daha yüksek olan (evre 1 ve 2 kronik böbrek yetmezliği) hastalarda daha doğru bir tahmin olarak önerilen Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation (CKD-EPI) ile olan hesaplamalardır (21).

Cockcroft-Gault formülüne göre;

$$\text{GFH (ml/dk/1.73 m}^2\text{)} = \frac{[(140 - \text{yaş}) \times \text{yağsız kilo}]}{[72 \times \text{serum kreatinin (mg/dl)}] \times (0,85 \text{ kadın ise})}$$

Cockcroft-Gault formülünün çeşitli kısıtlılıkları mevcuttur. GFH 60 ml/dk üzerinde güvenilirliği kısıtlıdır. Formülde kas kitlesinin tahmini için vücut ağırlığı kullanılmakta olup obezlerde ve ödemli kişilerde var olan daha yüksek GFH sonucu vermektedir. Ayrıca gebe ve çocuklarda da kullanımı uygun değildir.

MDRD formülü ilk kullanıldığında altı değişkene dayanmaktaydı. Bunlar yaş, cinsiyet, etnik köken, serum kreatinin, üre ve albümin düzeyleriydi (22). Sonrasında klinik kullanımı kolaylaştırmak adına yaş, cinsiyet, etnik köken (Afro-Amerikan vs.

Kafkasya veya diğerleri) ve serum kreatinin düzeylerinden oluşan dört değişkenli bir denklem önerilmiştir (23). MDRD formülüne göre;

$$\text{GFH (ml/dk/1.73 m}^2\text{)} = 175 \times \text{Serum Kreatinin (mg/dl)}^{-1.154} \times \text{yaş}^{-0.203} \times 0.742 \text{ (kadınlarda)} \times 1.210 \text{ (siyahlarda)}$$

MDRD formülünün Cockcroft-Gault formülüne benzer şekilde GFH 60 üzerinde, gebe ve çocuklarda güvenilirliği kısıtlıdır. Ancak çoğu insanda Cockcroft-Gault formülünden daha doğru GFH öngörmektedir (24).

2009 yılında Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi İşbirliği (CKD-EPI) olarak adlandırılan yeni bir formül sunuldu (Tablo 1). Yaş, cinsiyet ve ırk değişkenlerinin kullanıldığı bu formül GFH değerleri 60 ila 90 mL/dak arasında olan hastalar için daha doğru bir GFH tahmini sağlar (25). Ancak düşük GFH’nda MDRD formülü daha üstündür.

Tablo 1. Erişkinler için CKD-EPI formülleri (21)

Cinsiyet	Serum Kreatinin Değeri	CKD-EPI Formülü
Kadın	≤ 0.7 mg/dl (≤ 62 μ mol/L)	$144 \times (\text{SCr}/0.7)^{-0.329} \times 0.993^{\text{Yaş}}$ [eğer siyahsa x 1.159]
Kadın	> 0.7 mg/dl (> 62 μ mol/L)	$144 \times (\text{SCr}/0.7)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Yaş}}$ [eğer siyahsa x 1.159]
Erkek	≤ 0.9 mg/dl (≤ 80 μ mol/L)	$141 \times (\text{SCr}/0.9)^{-0.411} \times 0.993^{\text{Yaş}}$ [eğer siyahsa x 1.159]
Erkek	> 0.9 mg/dl (> 80 μ mol/L)	$141 \times (\text{SCr}/0.9)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Yaş}}$ [eğer siyahsa x 1.159]

2.5. Akut Böbrek Hasarı

Akut böbrek hasarı (ABH), glomerüler filtrasyon hızında günler veya saatler içinde meydana gelen azalma sonucu; metabolitlerin birikimi, ekstrasellüler volüm regülasyonunun bozulması, asit-baz ve elektrolit bozukluklarının gelişmesi ile karakterize bir tablodur (26). Geçmişte yetmezlik olarak tanımlanan bu kavram 2004 yılından itibaren ABH olarak tanımlanmıştır.

ABH yüksek mortalite, morbidite ve sağlık maliyetlerinin artması sebebiyle evrensel bir halk sağlığı sorunudur. İnsidans, kullanılan tanıma, hasta popülasyonuna ve incelenen coğrafi bölgeye bağlı olarak değişir (27-29). Gelişmiş ülkelerde ABH prevalansı artmaktadır. Yetersiz istatistiksel veriler olsa da genel toplumda %1’in altında, hastanede %2-7, yoğun bakım ünitesinde %5-30 oranında görülmektedir. Bazı

kaynaklarda insidansın hastaneye yatan hastalarda %15, yoğun bakım hastalarında %60'a kadar çıktığı tahmin edilmektedir (30-35). Ayrıca artmış mortalite ile ilişkili olduğu doğrulanmıştır (36). Mortalite oranları komplikasyon olmayan olgularda %5-10 iken özellikle yoğun bakım hastalarında %40-90 gibi yüksek seviyelerdedir (1). Akut böbrek hasarı olan hastanın akut böbrek hasarı olmayan benzer bir hastaya oranla mortalite riski 5.5 ila 6.5 kat artmıştır (37, 38).

Literatürde ABH'nı değerlendirmek için bir çok farklı tanımlama yöntemi geliştirilmiştir (39). Bunlardan birisi RIFLE kriterleridir (Tablo 2). Buna göre akut böbrek hasarı Risc (R: risk), Injury (I: hasarlanma), Failure (F: yetmezlik), Loss (L: böbrek fonksiyonlarının uzun süreli kaybı) ve End Stage Renal Failure (E: son dönem böbrek yetmezliği) olarak derecelendirilmiş ve her birinin baş harfi bu sınıflandırmayı oluşturan RIFLE kelimesini meydana getirmiştir.

Tablo 2. RIFLE kriterleri

Kısaltma	Serum Kreatinin Değeri / GFH	İdrar Çıkış Miktarı
R Risc: <i>Risk</i>	SCr'de 1,5 kat artış veya GFH'da %25 azalma	6 saatten fazla süreyle 0,5 ml/kg/saat'den az idrar
I Injury: <i>Hasar</i>	SCr'de 2 kat artış veya GFH' da %50 azalma	12 saatten fazla süreyle 0,5 ml/kg/saat'den az idrar
F Failüre: <i>Yetersizlik</i>	SCr'de 3 kat artış veya GFH'da %75 azalma veya Scr'nin >4 mg/dl olması	24 saatten fazla süreyle 0,3 ml/kg/saat'den az idrar veya 12 saatten uzun süredir anüri
L Loss: <i>Kayıp</i>	Kalıcı böbrek fonksiyon kaybı (>4 hafta)	
E End-Stage Renal Disease: <i>Son Dönem Böbrek Yetmezliği</i>	Son dönem böbrek hastalığı (>3 ay)	

SCr: Serum kreatinin, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

2007 yılında AKIN kriterleri yayınlanmıştır (2). Bu sınıflamada hastaların son 48 saatlik kreatinin değerindeki artış ve idrar miktarındaki değişikliklere göre sınıflama yapılmıştır. Bu sınıflamaya göre ABH 3 evreye ayrılmış olup son 48 saat içinde serum kreatinin değerinde 0,3 mg/dl artış ABH olarak kabul edilmiştir (32, 40) (Tablo 3).

2012 yılında ise Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzları yayınlanmıştır (Tablo 4). KDIGO kılavuzu AKIN ve RIFLE kriterleri baz

alınarak klinik uygulama, araştırma ve halk sağlığı çalışmaları için daha basit ve tek bir tanımlama ile ABH tanısı koymak adına geliştirilmiştir. KDIGO klavuzunda AKIN kriterlerine ek olarak son 7 gün içinde bazal kreatinin değerinde 1,5 kat artış eklenmiştir ve bu sınıflamada ABH 3 evreye ayrılmıştır (41).

Tablo 3. AKIN kriterleri (40)

ABH sınıfı	Serum Kreatinin Artış Kriteri	İdrar Hacmi Kriteri
Evre 1	SCr > 0.3mg/dL ya da Bazal SCr değerinden 1,5-2 kat artışı	İdrar < 0,5 ml/kg/saat (6 saat süreyle)
Evre 2	SCr > 2-3 kat artış	İdrar < 0,5 ml/kg/saat (12 saat süreyle)
Evre 3	SCr > 3 kat artış veya SCr > 4 mg/dL olması	İdrar < 0,3 ml/kg/saat (24 saat süreyle) ya da Anüri > 12 saat

SCr: Serum kreatinin

Tablo 4. KDIGO kriterlerine göre ABH evrelemesi (41)

ABH sınıfı	Serum Kreatinin Artış Kriteri	İdrar Hacmi Kriteri
Evre 1	Serum kreatininde bazal değerinden 1,5 - 1,9 kat artış veya SCr \geq 0,3 mg/dL	İdrar < 0,5 ml/kg/saat (6 saat süreyle)
Evre 2	Serum kreatininde bazal değerinden 2 - 2,9 kat artış	İdrar < 0,5 ml/kg/saat (12 saat süreyle)
Evre 3	Serum kreatininde bazal değerinden > 3 kat artış veya SCr > 4 mg/dL olması veya RRT başlanması	İdrar < 0,3 ml/kg/saat (24 saat süreyle) ya da Anüri \geq 12 saat

SCr: Serum kreatinin, RRT: Renal replasman tedavisi

2.5.1. Akut böbrek hasarı patofizyolojisi ve nedenleri

ABH etiyojisi ve patofizyolojisine göre prerenal, renal ve postrenal ABH olarak üç grupta sınıflandırılmaktadır.

2.5.1.1. Prerenal akut böbrek hasarı (prerenal azotemi)

Akut böbrek hasarının en sık görülen tipidir (42). Normal glomerüler filtrasyonu sağlayacak renal plazma akımının veya intraglomerüler hidrostatik basıncın olmaması sonucunda serum kreatinin ve/veya üre konsantrasyonunda artış ile meydana

gelmektedir. Böbreklere gelen kan akımını azaltacak her türlü sebebe bağlı olarak prerenal azotemi oluşabilmektedir. Prerenal azotemi renal hipoperfüzyona verilen fizyolojik bir yanıttır. Renal parankim yapısı korunduğu için altta yatan etioloji ortadan kalktığında renal kan akımının normale gelmesi ile hızla düzelir (3). Ancak hipoperfüzyon süresi ve şiddeti arttıkça renal hasarlanma başlar ve renal akut böbrek hasarı meydana gelir (43) (Tablo 5).

Vücutta herhangi bir sebebe bağlı olarak kan akımı azaldığında arteriyel sistemdeki ve kalpteki baroreseptörler uyarılır. Baroreseptörlerin uyarılması ile vücutta sempatik sistem, renin anjiotensin aldosteron sistemi (RAAS) ve arjinin vazopressin sistemi (AVP) aktive olur. Salınan norepinefrin, endotelin, anjiotensin II ve AVP ile splanknik ve muskulokutanöz arteriyollerde vazokonstrüksiyon meydana gelir. Terleme ile kaybedilen su ve tuz azalır. Beyin ve kalp gibi organlarda da kanlanma korunmaya çalışılır (3). Kemoreseptörlerin RAAS'ni uyarması ile susama ve su alımı artırılır. Anjiotensin II ile böbrekte efferent arteriyollerde vazokonstrüksiyon meydana gelir ve glomerül içi basınç ve glomerüler filtrasyon korunmaya çalışılır. Oluşan vazokonstrüksiyon ile proksimal tübüllerde su ve tuz geri Emilimi artırılır. Aynı zamanda afferent arteriyollerdeki gerilme reseptörleri düşük perfüzyon basıncını algılayarak lokal miyojenik refleks ile afferent arteriyollerde vazodilatasyona sebep olur ve bu şekilde glomerüler filtrasyon korunmaya çalışılır. Bu otonom regülasyon sistemi ortalama arteriyel basınç 80-120 mmHg arasında düzgün bir şekilde çalışır ancak basınç 80 mmHg'nın altına düştüğünde bu mekanizma tam olarak çalışamaz ve GFH düşmeye başlar (44). Yaşlı ve kronik hastalığı olan bireylerde renal otonom regülasyonun tam olarak çalışmaması sebebiyle daha kolay ABH meydana gelebilmektedir (43, 45, 46).

Prerenal azotemi yalnızca hipovolemide meydana gelmez. Kalp yetmezliği gibi hipervolemi ile seyreden durumlarda, kardiyak debinin azalmasıyla da renal hipoperfüzyon oluşmakta ve akut böbrek hasarı meydana gelebilmektedir. Ayrıca sepsis ve karaciğer sirozu gibi durumlarda da hipervolemi olabilmesine rağmen vazodilatasyona bağlı olarak renal kanlanma azalabilmekte ve prerenal azotemi meydana gelebilmektedir (43, 47).

Tablo 5. Prerenal ABH etiyojisi(48)

ABH Tipi	Oluşum Mekanizması	Altta Yatan Neden
Prerenal	İntravasküler Volümde Azalma	<ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinal Kayıplar (kusma, diyare, nazogastrik drenaj, kanamalar vb.) Üçüncü boşluklara kayıp (pankreatit, peritonit, retroperitoneal kanamalar vb.) Vücut dışına kanamalar Yetersiz sıvı alımı ile birlikte aşırı terleme, hipertermi Yaşlıların yetersiz sıvı alımı Renal sebepler (aşırı diüretik kullanımı, ozmotik diürez, adrenal yetmezlik, diyabetes insipidus vb.)
	Azalmış Kardiyak Debi	<ul style="list-style-type: none"> Ciddi konjestif kalp yetmezliği Perikardiyal tamponad Pulmoner tromboemboli Ciddi aritmiler Kardiyopulmoner arrest
	Azalmış Periferik Damar Direnci	<ul style="list-style-type: none"> Sepsis Sedatif intoksikasyonu Hepatorenal sendrom İnterlökin tedavisi Aşırı vazodilatatör alımı
	Renal Otoregülasyonun Bozulması	<ul style="list-style-type: none"> Afferent arteriyoler vazokonstrüksiyon Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı Hiperkalemi Kalsinörin inhibitör toksisitesi Efferent arteriyoler vazodilatasyon Anjiotensin II dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEİ) Anjiotensin II reseptör blokörü (ARB)
	Abdominal Kompartman Sendromu	

2.5.1.2. Renal akut böbrek hasarı

Böbrek parankiminden kaynaklanan hasara bağlı olarak meydana gelen akut böbrek hasarı tipidir. ABH olgularının yaklaşık %35-40'ını oluşturmaktadır (49). Böbreğin etkilenen anatomik bölgesine göre tübüler, glomerüler, interstisyel ve vasküler olarak dört grupta incelenebilir (Tablo 6). Renal akut böbrek hasarlı olguların yaklaşık %80-90'ını nefrotoksik ajan ve/veya iskeminin sebep olduğu akut tübüler nekroz (ATN) vakaları oluşturmaktadır (49, 50).

2.5.1.2.1. Tübüler nedenler

Hastanede gelişen akut böbrek hasarının en sık sebebidir. Daha çok iskemi ve renal toksinlere bağlı olarak meydana gelir. Etiyolojisi multifaktöriyeldir. Özellikle yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda meydana gelen akut böbrek hasarının üçte ikisinin sebebi sepsis, bozulmuş renal perfüzyon ve nefrotoksik ajanlardır (43, 51). İskemik tübüler nekroz ile prerenal azoteminin her ikisi de renal perfüzyon bozukluğuna bağlı meydana gelmektedir. Ancak iskemik tübüler nekrozda tübül epitelinin eşlik ettiği renal parankimde hasar vardır. ATN'da hasar her zaman tamamen düzelmeyebilir. Hasarın şiddetine bağlı olarak kalıcı böbrek hastalığı meydana gelme olasılığı daha yüksektir (3).

ATN klasik olarak üç fazda incelenmektedir: Yaklaşık 1-2 hafta süren ve günlük idrar miktarının 400 ml altında olduğu oligürik faz, 10-14 gün süren, günlük idrar miktarının 400 ml'den fazla olduğu non-oligürik faz ve son olarak iyileşme fazıdır. Ancak klinik pratikte klasik tanımlamanın dışında uzamış oligürik faz veya başlangıçta non-oligürik faz da sıklıkla görülmektedir (52).

2.5.1.2.2. İnterstisyel nedenler

Çeşitli ilaçlara (penisilin, sefalosporin, sülfonamid, rifampin, trimetoprim vb.) enfeksiyonlara (hanta, leptospira, legionella, piyelonefrite sebep olan bakteriyel etkenler

vb.) karşı gelişen tübülointerstisyel nefritler de renal akut böbrek hasarına sebep olabilmektedir (14, 43, 46, 52). Akut tübülointerstisyel nefrit genellikle iyi klinik seyirli bir hastalıktır. Ancak nadiren son dönem böbrek hastalığına ilerler (53-55).

2.5.1.2.3. Glomerüler nedenler

Şiddetli akut glomerülonefritler de akut böbrek hasarına sebep olabilir. Sıklıkla klinik olarak hipertansiyon, hematüri ve proteinüri tabloya eşlik eder. Glomerülonefritler hızlı ilerleyen glomerülonefrit (RPGN) gibi renal hastalık veya sistemik lupus eritematozus (SLE), Wegener Granülomatozu, infektif endokardit gibi sistemik hastalıklara bağlı olarak meydana gelebilir (14, 52).

2.5.1.2.4. Vasküler nedenler

İntrarenal kan damarlarındaki hasarlanma sonucu renal perfüzyonda azalma ve GFH'nda düşme sonucu ABH meydana gelir. Malign hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, hemolitik üremik sendrom (HÜS), trombotik trombositopenik purpura (TTP), ateroembolik hastalıklar gibi mikrovasküler hastalıklar mikroanjiyopatik hemoliz ile glomerüler kapiller ve böbrek içi damarlarda tıkanmaya sebep olur ve renal perfüzyonu bozar (14, 52). Abdominal aort hastalıkları, renal arter ve venlerin oklüzyonu veya embolisi ABH'na neden olabilen makrovasküler hastalıklardır (56).

Tablo 6. Renal ABH sebepleri (3)

ABH Tipi	Oluşum Mekanizması	Altta Yatan Neden	
Tübüler	İskemik ATN	<ul style="list-style-type: none"> • Renal hipoperfüzyon • Nefrotoksik ajanlar • Ağır travma • Cerrahi • Sepsis 	
	Toksik ATN	Endojen <ul style="list-style-type: none"> • İntratübüler protein • İntratübüler pigment • İntratübüler kristal 	Egzojen <ul style="list-style-type: none"> • Radyokontrast madde • Analjezikler • Kemoterapötikler • Antibiyotikler • Ağır metaller • Anestezikler • Organik çözücüler • Zehirler
İnterstisyel	Akut İnterstisyel Nefrit	<ul style="list-style-type: none"> • İlaçlar • Konnektif doku hastalıkları • İnfiltratif doku hastalıkları (lösemi, lenfoma vb.) • Otoimmün hastalıklar • İnfeksiyonlar 	
Glomerüller	<ul style="list-style-type: none"> • Glomerülonefritler (Poststreptokokal, Kresentik, Lupus Nefriti vb.) • Antiglomerüler Bazal Membran Hastalıkları 		
Vasküler	Vaskülitler	<ul style="list-style-type: none"> • HELLP sendromu • Postpartum ABH • Trombotik trombositopenik purpura (TTP) • Hemolitik üremik sendrom • Ateroembolik hastalıklar 	
	Makrovasküler	<ul style="list-style-type: none"> • Abdominal aorta hastalıkları • Renal arterlerin oklüzyonu 	
	Malign Hipertansiyon		

2.5.1.2.5. Prerenal ve renal ABH ayrımı

Prerenal azotemide RAAS'nin uyarılması ile üretilen anjiotensin II, efferent arteriyollerde vazokonstriksiyon meydana getirir ve proksimal tübüllerden su ve tuz emilimi en üst seviyeye çıkarılır. Ancak renal ABH'nda tübüler hasardan dolayı proksimal tübülden emilim azalır. Bu sebeple renal akut böbrek hasarından farklı olarak fraksiyone sodyum atılımı (FeNa) prerenal azotemide korunmuştur. FeNa renal ABH'nı prerenal azotemiden ayırmada %80 spesifiteye sahiptir. Bu prensiple oluşturulmuş olan prerenal azotemi renal ABH ayrımı tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Prerenal ve renal ABH ayrımı (57)

	Prerenal ABH	Renal ABH
İdrar Dansitesi	>1020	<1020
İdrar Sodyumu	<10 mmol/L	>20 mmol/L
FeNa (Fraksiyone Na atılımı)	<%1	>%2
İdrar Osmolalitesi	>500 mOsm/kg H ₂ O	<300 mOsm/kg H ₂ O
İdrar/Plazma Osmolalitesi	>1.5	1-1.5
İdrar/Plazma Kreatinin Oranı	>40	<10
Serum BUN/Kreatinin Oranı	>20	<20
Renal Yetmezlik İndeksi (RFI)	<%1	>%2

2.5.1.3. Postrenal akut böbrek hasarı

İdrar akımının herhangi bir sebebe bağlı olarak engellenmesi ile ortaya çıkan ABH türüdür (Tablo 8). Tüm akut böbrek hastalıklarının yaklaşık %5'ini oluşturur (58). Mesane çıkışından eksternal üretral meatusa kadar olan obstrüksiyonda, bilateral ureter obstrüksiyonunda veya soliter böbreği olan kişilerde tek taraflı ureter obstrüksiyonunda görülür (59). En sık sebebi, mesane boynunun yapısal veya fonksiyonel obstrüksiyonuna sekonder meydana gelir. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür.

Bunun nedeni ise prostat varlığı ve erkek üretrasının daha uzun olmasıdır. Kadınlarda ise özellikle servikal malignitelere sekonder görülen obstrüksiyonlar etiyolojide ön plandadır. Obstrüksiyonun erken dönemlerinde GFH korunurken ilerleyen dönemlerde obstrüksiyonun proksimalinde lümen içi basınç artar ve artan basınç renal pelvis ve tübüller aracılığıyla glomerüle kadar yansır. Bu şekilde GFH’nda düşme meydana gelir. Ayrıca idrar yollarının aniden tıkanması renal kan akımını bozarak ve inflamatuvar cevabı başlatarak GFH’nın azalmasına katkıda bulunur (60-64). Klinikte genellikle oligüri veya anüri görülür. Postrenal akut böbrek hasarına erken müdahale edildiğinde hızla tablo düzelebilirken geç kalınması halinde parankimal hasara bağlı olarak kalıcı böbrek hasarı meydana gelebilir (14, 43).

Tablo 8. Postrenal ABH nedenleri (3)

ABH Tipi	Oluşum Mekanizması	Altta Yatan Neden
Postrenal	Mesane ve Prostat	<ul style="list-style-type: none"> • Prostat Hiperplazisi • Neoplazi • Enfeksiyonlar • Nörojenik Mesane • Antikolinergik İlaçlar
	Üretra	<ul style="list-style-type: none"> • Yapışıklık • Posterior Üretral Valv
	Üreter	<ul style="list-style-type: none"> • Taş • Pıhtı • Neoplazi • Retroperitoneal Fibrozis • Ligasyon

2.5.2. Akut böbrek hasarına tanısal yaklaşım

Değerlendirmeye detaylı anamnez ve fizik muayene ile başlamalıdır. ABH açısından risk oluşturabilecek durumlar olan yakın zamanda kontrast madde alımı, ileri yaş, DM, kronik böbrek hastalığı (KBH), KY, karaciğer yetmezliği, yakın zamanda geçirilmiş cerrahi operasyon öyküsüne özellikle dikkat edilmesi gerekir. Prerenal azotemili hastaların öykülerinde genellikle azalmış sıvı alımı, bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal kayıplar mevcuttur. İleri yaş erkek hastalarda, ürogenital

malignitesi olan veya nefrolitiazis öyküsü bulunan hastalarda postrenal hadiseler akla gelmelidir. Bu hastalarda sık idrara çıkma, dizüri, noktüri, idrar miktarında azalma şikayeti sık görülür. Yan ağrısı veya hematüri şikayeti genellikle böbrek taşı veya papiller nekroz gibi tıkaçıcı nedenleri akla getirmelidir (26, 47, 54, 55, 65).

Fizik muayenede cilt turgoru, mukozal membranların nemliliği, periferik ödem, juguler venöz dolgunluk, akciğer oskültasyonu hastanın volüm durumu hakkında bilgi verir. Fizik muayene sırasında suprapubik hassasiyet, ödem ve abdominal kitle yönünden hasta özellikle değerlendirilmeli ve postrenal hadise düşünülüyorsa öncelikle mesane ve böbrek ultrasonografisi ve sonrasında mesane kateterizasyonu yapılmalıdır. Tüm akut böbrek hasarı düşünülen hastalarda mesane kateterizasyonu hastaların idrar çıkışı değerlendirilmesi ve postrenal ABH tanısı açısından önemlidir.

ABH tanısı ve takibinde klinik pratikte en sık kreatinin değeri kullanılmaktadır. Ancak hastaların kas kitlesi, yaş, cinsiyet gibi faktörlerden etkilenmesi ve ABH'nı daha erken gösterme konusunda kısıtlılıkları olması sebebiyle çeşitli biyobelirteçler geliştirilmektedir. Bunlardan bazıları şöyledir: Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (N-GAL), Urinary Cysteine-Rich Protein 61 (Cyr 61), Human Kidney Injury Molecule 1 (hKIM-1), Urinary Interleukins / Adhesion Molecules (IL-6, IL-8, IL-18), Glomerular Filtration Markers (Proatrial Natriuretik Peptid (1-98) and cystatin C), Urinary Glutathione-S-Transferase (GST), Spermidine/spermine N-Acetyl Transferase (SSAT) (66). Ancak bu belirteçler çeşitli nedenlerden dolayı günümüzde yaygın olarak kullanılmamaktadır. Hastalardan kreatinin ve BUN dışında tam kan sayımı, serum elektrolitleri, kan gazı, tam idrar tetkiki, idrar mikroskopisi, idrar osmolaritesi, idrar sodyum değeri ve FeNa görülmelidir. Hastaların bazal metabolik durumu, renal replasman ihtiyaçları değerlendirilmelidir. FeNa ABH'nın prerenal / renal ayrımında oldukça duyarlı bir testtir (67). FeNa'nın <% 1 olması prerenal ABH'nı destekler ancak glomerülonefrit, hepatorenal sendrom veya tübüler fonksiyonların tam olarak bozulmadığı ATN gibi durumlarda da < %1 olabileceği unutulmamalıdır.

Böbrek biyopsisi, prerenal ve postrenal ABH'nda yapılmaz ancak glomerüller ya da intrinsik hasar düşünülüyorsa seçilmiş olgularda yapılması önerilmektedir.

2.5.3. Akut böbrek hasarında tedavi

Tedavi altta yatan sebebe ve ABH tipine göre değişmektedir. Verilen tedavinin temel amacı, var olan sıvı-elektrolit ve asit-baz bozukluğunu düzeltmek ve ABH'na sebep olan nedeni ortadan kaldırmaktır. Öncelikli olarak hastalarda volüm durumu değerlendirilmelidir. Hastalar hipovolemik, övolemik ve hipervolemik olarak üç kategoriye ayrılır.

Hastalar hipovolemiye sekonder prerenal ABH olarak değerlendirilmiş ise hastalarda sıvı replasman tedavisi ile var olan sıvı açığı yerine konulmalıdır. Sıvı olarak genellikle %0.9 sodyum klorür kullanılmaktadır. Hastaların volüm depleasyonu kanamaya bağlı olarak meydana gelmiş ve hemodinamik olarak anstabil ise hastaya eritrosit transfüzyonu yapılmalıdır. Kan basıncı, kalp hızı ve idrar çıkışı takibi yapılarak verilen tedavi etkinliği takip edilmelidir.

Hastada prerenal ABH sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna sekonder kardiyak outputun azalmasına bağlı olarak meydana gelmiş olabilir. Bu hastaların yönetimi daha zor olabilmektedir. Bu grup hastalarda pozitif inotrop, diüretik tedavi ve gerekirse renal replasman tedavisi ile kardiyak output arttırmalı ve volüm durumu düzeltilmelidir (26) .

Renal ABH tedavisi etiyolojiye göre farklılık göstermektedir. İlaçlar veya kontrast madde alımına sekonder ABH gelişmiş ise ajanlar hızla kesilmelidir. Hastada tümör lizis sendromu, rabdomyoliz, sepsis gibi etiyolojiler tedavi edilmelidir. Bu hastalarda volüm fazlalığı meydana gelmesi halinde sıvı ve sodyum kısıtlanmalı, gerekirse diüretik tedavisi verilmelidir. Renal ABH sebebi vaskülit veya glomerülonefrite sekonder düşünülmeğe ise prerenal ve postrenal sebepler ekarte edildikten sonra renal biyopsi ve serolojik testler yapılmalıdır ve spesifik tanıya yönelik kortikosteroid, immünesupresif veya sitotoksik ilaçlar başlanmalıdır.

Postrenal ABH'nda obstrüksiyon ortadan kaldırılmalıdır. Obstrüksiyon üretral seviyede ise mesane kateterizasyonu yapılmalıdır. Üreteral ve daha üst seviyelerdeki tıkanıklıklar için üreteral kateterizasyon veya perkütan nefrostomi yerleştirilmelidir. Altta yatan sebep ortadan kaldırılırken var olan volüm durumuna göre sıvı veya diüretik tedavisi ile hastaların elektrolit ve asit-baz bozuklukları giderilmelidir.

Hastalarda medikal tedaviye rağmen düzelmeyen ciddi asidoz, hiperkalemi,

diüretiğe dirençli volüm fazlalığı varsa diyaliz tedavisi gündeme gelmelidir (26, 54).

2.6. P-Cresyl Sülfat ve İndoksil Sülfat

Renal fonksiyonlar bozuldukça üremik toksinlerin atılımının azalmasına bağlı olarak vücutta düzeylerinin arttığı bilinmektedir. Barsak florasından kaynaklı üretilmiş olan, proteine bağlı bazı üremik retansiyon molekülleri de patofizyolojide giderek daha fazla önem kazanmaktadır (68, 69). Bunlardan p-cresyl sülfat ve indoksil sülfat kolon kaynaklı proteine bağlı moleküllerdir (7, 70, 71). Yapılan çalışmalar her iki molekülün de artmış kardiyovasküler mortalite, morbidite ve böbrek fonksiyonlarında bozulma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (70-74).

2.6.1. P-cresyl sülfat

P-cresyl sülfat barsakta üretilen p-kresolün intestinal sistemde sülfatlanması ile meydana gelmektedir. Moleküler ağırlığı 188.2 g/mol olup, sağlıklı bireylerde ve kronik böbrek hastalığı olanlarda yaklaşık %95 oranında albümine bağlı olarak plazmada bulunur (75). Özellikle kronik böbrek hastalığında ortalama serum düzeyleri artış göstermektedir (5).

İnsan kalın barsağına her gün çoğunluğu diyetle daha az kısmı pankreas enzimleri ve diğer endojen sekresyonlarla yaklaşık 6-18 g protein girmektedir (76-78). Kalın barsağa giren bu moleküller konakçı bakteriler tarafından üretilen proteaz ve peptidazlar ile oligo ve aminoasitlere parçalanır. Çoğunlukla distal kolonda olmak üzere aromatik aminoasit olan fenil alanin ve tirozin, bakteriyel fermantasyon yoluyla bir dizi deaminasyon, transaminasyon ve dekarboksilasyon reaksiyonları ile fenol ve p-kresol gibi bileşiklere dönüştürülür (78-81). Bu moleküllerin sülfatlanması ile de p-cresyl sülfat meydana gelir. Sirkülasyona girdiğinde albümin ile reversible olarak bağlanır, serbest fraksiyonu glomerülden serbestçe filtre olurken bağlı kısmı tübüler sekresyona uğrar.

Literatürde pCS'in toksisitesi ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Schepers ve arkadaşları tarafından yapılan ilk in vitro çalışmada pCS'in lökositlerde oksidatif stresi artırdığı gösterilmiştir (82). pCS endotelial hasarın bir belirtici olan endotelial

mikropartikül salınımını uyarmaktadır (83). Ayrıca insan umbilikal ven endotel hücreleri ve insan vasküler düz kas hücrelerinde oksidatif stresi indüklemektedir (84). pCS'ın kardiyomiyositlerde NADPH oksidaz aktivitesini ve reaktif oksijen moleküllerini indüklediği ve kardiyak apoptozisi kolaylaştırmakta olduğu görülmüştür (85). Bu veriler, pCS'ın KBH'nda kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Ek olarak pCS'ın renal tübül hücreleri üzerine toksik etkileri olduğu bildirilmiştir. pCS varlığının proksimal tübül hücresi olan HK2 hücrelerinde DNA metiltransferaz 1, 3a ve 3b ekspresyonunu arttırarak bu hücrelerdeki klotho gen ekspresyonunun baskılanmasına sebep olduğu ve sonuçta renal tübül hücre sayısında azalma ve renal fibrozis oluştuğu bildirilmiştir (86). Sun ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada pCS'ın RAAS'ni, epitelden mezankimal hücreye geçişi indükleyen Transforming Growth Factor Beta (TGF-Beta) yolunu aktive ettiği ve bu yollar ile renal fibrozise katkıda bulunduğu gösterilmiştir (87). Kardiyovasküler sistemde görülen apoptozise paralel olarak pCS, renal tübül hücrelerinde de inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonuna, NADPH oksidaz ve reaktif oksijen moleküllerinin üretiminin indüklenmesine ve renal fibrozise yol açar (88). pCS'ın proksimal renal tübül hücreleri üzerindeki proinflamatuvar ve proapoptotik etkisi Poveda ve arkadaşları tarafından da doğrulanmıştır (89).

KBH tanısı olan hastalarda bu moleküllerin vücutta arttığı bilinmektedir. Bununla ilgili çeşitli sebepler yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur. Diyalize giren ve girmeyen KBH hastalarında ince barsakta proteinlerin sindiriminin bozulduğu ve bu durumun protein malnütrisyonuna katkıda bulunduğu bilinmektedir (90, 91). İnce barsakta yeterince sindirilemeyen proteinler kalın barsakta daha fazla proteolitik bakteriler tarafından sindirime uğrayarak pCS'ın daha fazla üretimine neden olmaktadır. Bunun bir göstergesi olarak KBH tanılı hastalarda idrarda p-cresol atılımı artmıştır (90-93). Aynı zamanda KBH tanılı hastalarda sık görülen üremi ve asidoz kas protein katabolizmasını arttırarak pCS üretiminin artmasına sebep olabilmektedir (94, 95).

Ayrıca yapılan çalışmalarda KBH tanılı hastaların barsak mikrobiyotasında değişiklikler olduğu gösterilmiştir (96). KBH hastalarında fenol üreten bakteriler olan Enterobacteriaceae ve Enterococcaceae ailelerine ait bakterilerin ve p-cresol üreten

Clostridium perfringens gibi bakterilerin sayılarının arttığı görülmüştür. Bu durum hemodiyalize giren ve girmeyen KBH hastalarında sağlıklı bireylere göre daha yüksek serum ve fekal p-cresol seviyelerinin açıklaması olabilir (97, 98).

Yapılan çalışmalarda diyalize giren ve girmeyen tüm KBH tanılı hastalarda artmış olan pCS seviyelerinin kardiyovasküler komplikasyon ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiş, böbrek yetmezliğinin ilerleyişi ile de ilişkilendirilmiştir (70, 99). Ayrıca son zamanlarda total pCS KBH'nda olan kaşıntı ile de ilişkilendirilmiştir (100). Ancak bu moleküllerin akut böbrek hastalığındaki rolü ve tedavi sonrasında serumdaki miktarı ile ilgili çalışmalar oldukça kısıtlıdır.

2.6.2. İndoksil sülfat

İndoksil sülfat intestinal sistemden salınan, triptofanın kolon bakterileri tarafından indole parçalanması sonucu meydana gelen, plazma proteinlerine bağlı olarak taşınan üremik bir moleküldür (6-8).

Protein kaynaklı olan triptofan, *Escherichia coli* gibi barsak bakterileri tarafından triptofanaz enzimi ile indole metabolize edilir. İndol kana emilir ve karaciğerde indoksil sülfata metabolize edilir. Başlangıçta "indican" olarak adlandırılan bu molekül ilk olarak Obermayer ve Popper tarafından 1911 yılında izole edilmiş ve böbrek hastalığı olan hastaların kanında yüksek konsantrasyonlarda mevcut olduğu bildirilmiştir (101). İndoksil sülfat, 213 g/mol moleküler ağırlığa sahip küçük bir çözünen maddedir ve plazma proteinlerine en az % 90 oranında bağlanır (102). İndoksil sülfat normalde idrar ile özellikle proksimal tübül hücrelerinden aktif sekresyon yoluyla atılır (103).

Çok sayıda çalışma indoksil sülfatın hem böbrek hem de böbrek dışı organlara toksik etkileri olduğunu göstermiştir (71, 103). Böbrek hastalığının ilerlemesine neden olduğu ve çeşitli vasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu kapsamlı şekilde gösterilmiştir (103). İndoksil sülfatın böbrek tübüllerine de zarar verdiği bildirilmiştir (102). Niwa ve arkadaşları tarafından yapılan bir dizi çalışmada 5/6 nefrektomize sıçanlarda oral indoksil sülfatın böbrek hasarı üzerine etkisi gösterilmiştir. Kontrol grubu ile kıyaslandığında altı hafta süreyle oral indoksil sülfat veya öncülü olan indol ile beslenen sıçanlarda artmış glomerüloskleroz izlenmiştir (104-106).

İndoksil sülfatın çeşitli mekanizmalarla vasküler yapıya zarar verdiği düşünülmektedir. Dou ve arkadaşları indoksil sülfatın insan umbilikal ven endotel hücrelerinin proliferasyonu ve onarımını bozduğunu göstermişlerdir (107). Bir başka çalışma indoksil sülfatın aterosklerotik lezyonları kötüleştirdiği ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu indükleyerek trombozu destekleyebileceğini ortaya koymuştur (108). Yapılan bazı çalışmalarda da indoksil sülfatın bu etkisinin mekanizması açıklanmıştır (109, 110). Öte yandan Shivanna ve arkadaşları indoksil sülfatın aril hidrokarbon reseptörü için agonist olarak davrandığını tespit etmişlerdir (111). Aril hidrokarbon reseptörü ise vasküler düz kas hücrelerinde bulunan ve pıhtılaşmayı başlatan doku faktörünün bozunmasını engelleyen bir transkripsiyon faktörüdür. Gondouin ve arkadaşları da aynı zamanda indoksil sülfatın endotel hücrelerinde doku faktörü ekspresyonunu ve aril hidrokarbon reseptörü ile düzenlenen genleri arttırdığını göstermiştir (109).

Bir dizi çalışma vasküler hastalık ile IS ilişkisini göstermiştir. Sato ve arkadaşları glomerüler filtrasyon hızı ortalama 60 mL/min/1.73 m² olan ve bilinen koroner arter hastalığı bulunan hastaların IS seviyelerini ölçmüştür (112). Toplam indoksil sülfat seviyesi daha yüksek olan hastalarda düşük olan gruba kıyasla daha fazla ekokardiyogramda sistolik disfonksiyon olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yüksek serum IS düzeyleri daha fazla koroner arter kalsifikasyonu ve kardiyak ilaç salınımlı stent restenozu ile ilişkilendirilmiştir (113, 114).

İndoksil sülfatın aynı zamanda bilişsel fonksiyonlarda da bozukluk ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda çeşitli nörolojik semptomlar ortaya çıkmaktadır. Bunun sebebi plazma ve beyinde çözünen bir takım maddelerin birikmesidir. Bu varsayımın sebebi ise diyaliz sonrası hastalarda üremik nörolojik semptomların azalması ve transplantasyon sonrası bilişsel fonksiyonlardaki iyileşmedir (115, 116). Beyindeki çözünen maddelerin birikmesi, bu maddelerin kan-beyin bariyerinden transferinde bozukluk meydana gelmesi sonucu olabilir. Çözünen maddelerin beyinden uzaklaştırılmasını sağlayan moleküller proksimal tübüldeki ile benzerdir. Yapılan çalışmalarda böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrol grubuna kıyasla beyin ve plazmada indoksil sülfat seviyesinin yüksek olduğu görülmüştür (117). Beyinde çözünmüş üremik moleküllerin seviyeleri ile bilişsel bozukluk ilişkisi konusunda yapılan çalışmalar az sayıdadır. Yeh ve arkadaşları evre 3 KBH'nda

indoksil sülfat düzeyindeki artışla kognitif fonksiyonlardaki bozukluk arasında ilişki olduğunu göstermiştir (118). Ancak daha ileri KBH evreleri ile arasında ilişki bulunamamıştır. Bunun sebebi üremiye özgü bilişsel veya nörolojik bulguları değerlendirebilecek parametre olmamasıdır.

İndoksil sülfatın KBH'nın çeşitli evrelerindeki serum konsantrasyonları, progresyon ve mortaliteye etkisi üzerine bir çok çalışma mevcuttur. Ancak bu molekülün akut böbrek hasarı sırasındaki seyri ve tedavi sonrası serum düzeyleri ile ilişkili çalışma sayısı oldukça azdır.



3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.Çalışma Grubu

Bu prospektif çalışma Düzce Üniversitesi Etik Kurulunun 2020/28 karar numaralı izni alınarak ve Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya, Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Nefroloji ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda; ABH ile refere edilen, 18 yaş üstü, etiyolojisine bakılmaksızın tanı almış 43 hasta alınmıştır. Hastalar ABH tedavisi tamamlandıktan sonraki üçüncü ay rutin muayene için başvurusunda tekrar değerlendirilmiştir.

Araştırmaya katılmaya gönüllü olan hastalar yazılı ve bilgilendirilmiş onam formu alınarak çalışmaya dahil edilmiştir. Dışlama kriterleri olarak; sepsis tablosunda olan, ABH tedavi ve takibi süresinde renal replasman tedavisi ihtiyacı olan, 18 yaşından küçük hastalar ve bilgilendirilmiş olur vermeyen hastalar olarak belirlenmiştir.

Hastalardan alınan venöz kan örnekleri 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen serum 1,5 ml'lik eppendorf tüplerine koyularak -80°C'de saklanmıştır.

3.2. Klinik Değerlendirme ve Örnek Toplanması

Çalışmamızda hastaların yaşı, cinsiyeti, bilinen hastalıkları, akut böbrek hasarının etiyolojisi, üre, kreatinin, GFH, RIFLE kriterine göre sınıflaması, tam idrar tetkiki, idrar pH, tam idrar tetkiki protein, spot idrar protein, spot idrar kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, albümin, CRP, lökosit, lenfosit, nötrofil, nötrofil/lenfosit oranı, hemoglobin, trombosit, serum p-cresyl sülfat ve indoskil sülfat ölçümleri değerlendirildi. P-cresyl sülfat ve indoksil sülfat tetkiklerini çalışmak için katılımcılardan muayene sırasında alınmış artık kanlardan çalışıldı.

P-cresyl sülfat ; ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent assay) yöntemi ile Ligand marka Human pCS ELISA kiti [201-12-6653] kullanılarak üretici firmanın

katalogunda belirttiği Şekilde alıŐıldı. İndoksil sülfat; ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent assay) yöntemi ile Ligand marka Human IS ELISA kiti [201-12-7596] kullanılarak üretici firmanın katalogunda belirttiği Şekilde alıŐıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Sayısal deđiŐkenlerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile incelenmiŐ, normal dağılım gösteren deđiŐkenlerin tedavi öncesi ve sonrası karŐılaŐtırmalarında Paired samples t test, normal dağılım göstermeyen deđiŐkenlerin karŐılaŐtırılmasında Wilcoxon signed rank test kullanılmıŐtır. Tedavi ncesi ve sonrası karŐılaŐtırmalarda demografik ve klinik faktörlerin etkisinin incelenmesi amacıyla Repeated Measures of ANOVA kullanılmıŐtır. Grup karŐılaŐtırmalarında sayısal deđiŐkenlerin dağılım Őekli ve karŐılaŐtırılan grup sayısına bağlı olarak Independent samples t test veya Mann-Whitney U test ile One-Way ANOVA veya Kruskal-Wallis testleri kullanılmıŐtır. Sürekli deđiŐkenler için tanımlayıcı istatistiksel dağılımına bağlı olarak ortalama \pm standart sapma veya ortanca, çeyrekler arası geniŐlik ve minimum-maksimum değerler ile, kategorik deđiŐkenler için sayı ve yüzde ile verilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS v.22 paket programı ile yapılmış ve anlamlılık düzeyi $p \leq 0,05$ olarak dikkate alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya akut böbrek hasarı olan toplam 43 hasta alınmıştır. Bu hastaların %60,5'i (n=26) erkek, %39,5'i (n=17) kadın idi. Hastaların yaş ortalaması, ve ek hastalıkları tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların yaş ortalaması ve ek hastalıkları

Yaş (ortalama±SS)	65,7±13,2
KAH, n (%)	24 (55,8)
HT, n (%)	21 (48,8)
DM, n (%)	12 (27,9)
KY, n (%)	11 (25,6)
Malignite, n (%)	8 (18,6)

Hastalar ABH etyolojileri açısından değerlendirildiğinde en sık nedenin prerenal azotemi olduğu bulundu ve RIFLE kriterlerine göre 3 gruba ayrıldı (Tablo 10) . Cinsiyet faktörünün renal hasarlanma siddeti ile arasında ilişki saptanmadı ($p<0,10$) (Tablo 11).

Tablo 10. Hastaların ABH etiyolojisi ve RIFLE kriterlerine göre sınıflandırılması

Etyoloji n (%)	Prerenal	25 (58,1)
	Renal	15 (34,9)
	Postrenal	3 (7,0)
RIFLE n (%)	R	17 (39,5)
	I	12 (27,9)
	F	14 (32,6)

Tablo 11. Hastaların RIFLE kriterlerine göre cinsiyet dağılımı

		Kadın	Erkek	Toplam
RIFLE n (%)	R	7 (41,2)	10 (58,8)	17
	I	2 (16,7)	10 (83,3)	12
	F	8 (57,1)	6 (42,9)	14

4.2. Rutin Biyokimyasal Parametreler

Hastalarda tedavi sonrasında üre, kreatinin, spot idrar protein/kreatin, fosfor, CRP, lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve nötrofil/lenfosit oranında anlamlı düşüş izlenirken ($p<0,05$), GFH, idrar Ph'sı ve albümin seviyesinde ise istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0,05$) (Tablo 11).

Tablo 12. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametreleri

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
Üre (mg/dL)	66,5 [32,6-244]	39,0 [16-91]	<0,001
Kreatinin (mg/dL)	1,61 [0,97-5,87]	0,94 [0,44-1,15]	<0,001
GFH (mL/dk/1.73 m²)	35,87±16,57	77,39±16,09	<0,001
İdrar pH	5,64±0,80	5,98±0,52	0,016
Spot İdrar Protein/Kreatinin (mg/dL)	366 [57-1520]	154 [41-814]	<0,001
Sodyum (mEq/L)	136,65±4,94	137,42±4,39	0,36
Potasyum (mEq/L)	4,42±0,64	4,51±0,57	0,50
Kalsiyum (mg/dL)	9,02±0,79	8,98±0,84	0,80
Fosfor (mg/dL)	3,78±0,89	3,31±0,67	0,004
Albümin (g/dL)	3,67±0,58	3,88±0,65	0,009
Crp (mg/dL)	2,49 [0,15-8,50]	0,53 [0,06-6,20]	<0,001
Wbc Sayısı (10³/uL)	8,6 [3,49-18,6]	7,7 [3,1-12,2]	0,03
Nötrofil Sayısı (10³/uL)	5,98±2,48	4,92±2,02	0,01
Lenfosit Sayısı (10³/uL)	1,68±1,02	1,84±0,78	0,28
Nötrofil/Lenfosit oranı	5,54±5,60	3,31±2,55	0,003
Hemoglobin (g/dL)	11,53±2,24	11,73±2,09	0,55
Trombosit Sayısı (10³/uL)	249 [63-554]	263 [97-515]	0,76

Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma veya ortanca [minimum-maksimum] şeklinde verilmiştir

4.3. Hastaların P-Cresyl Sülfat ve İndoksil Sülfat Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Hastaların yaşı ile tanı sırasındaki serum pCS ve IS düzeyleri arasındaki ilişkisi değerlendirildiğinde 65 yaş altı (n=23) ve 65 yaş üstü (n=20) olarak iki gruba ayrılan hastaların serum molekül düzeyleri, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 65 yaş üstü grupta daha yüksek saptandı ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 13. Tanı sırasında yaşa göre serum pCS ve IS düzeyleri arasındaki ilişki

	65 yaş altı	65 yaş üstü	p
pCS tedavi öncesi	2,18 [1,23-23,79]	2,35 [1,77-25,6]	0,23
IS tedavi öncesi	18,18±3,01	20,01±3,10	0,058

Hastaların tedavi sonrası serum pCS ve IS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 12).

Tablo 14. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ay pCS ve IS düzeyleri

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
pCS	18,56 [1,65-26,81]	2,63 [1,52-25,14]	<0,001
IS	19,87±2,80	18,57±2,97	0,007

Hastaların RIFLE kriterlerine göre serum pCS ve IS düzeyleri değerlendirildiğinde renal hasar arttıkça bu moleküllerin serum düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir (Tablo 14). Tedavi sonrasında pCS ve IS düzeylerinde düşüş izlenmiştir. Serum pCS düzeyinde I ($p=0,006$) ve F ($p=0,001$) evrelerinde , serum IS düzeyinde F ($p=0,003$) evresinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır (Tablo 15 ve Tablo 16) .

Tablo 15. Tanı sırasında pCS ve IS'ın RIFLE evrelerine göre serum düzeyleri

RIFLE	n	pCS	IS
R	17	2,16 [1,65-24,91]	18,23±2,56
I	12	20,22 [2,23-24,55]	20,69±2,65
F	14	22,06 [2,56-26,81]	21,16±2,32

pCS için R vs I $p=0,009$ R vs F $p<0,001$ I vs F $p=1,00$; IS için R vs I $p=0,034$ R vs F $p=0,007$, I vs F $p=0,886$

Tablo 16. Tedavi öncesi ve sonrası RIFLE evrelerine göre PCS düzeyleri

	pCS		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
R	4,77±1,86	4,52±2,05	0,28
I	15,14±2,21	13,51±2,44	0,006
F	21,36±2,05	15,90±2,26	0,001

Tablo 17. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. aydaki RIFLE evrelerine göre IS düzeyleri

IS			
RIFLE	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
R	18,23±2,57	17,83±2,60	0,57
I	20,69±2,65	19,46±3,50	0,15
F	21,17±2,32	18,71±2,88	0,003

Çalışmaya dahil edilen hastaların ABH etiyojileri ile serum pCS ve IS düzeyleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası serum pCS düzeyinde prerenal ve postrenal ABH'nda istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır (**p<0,05**). Etiyolojik farklılığın serum IS düzeyine ise etkisi olmadığı izlenmiştir (**p>0,05**) (Tablo 17).

Tablo 18. ABH etiyojisine göre serum pCS ve IS düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmesi

ABH	pCS-Önce	pCS-Sonra	p	IS-Önce	IS-Sonra	p
Prerenal	12,45±2,10	9,99±1,90	0,024	19,81±2,74	18,58±3,07	0,053
Renal	14,98±2,72	13,65±2,46	0,333	20,19±2,80	18,84±3,01	0,09
Postrenal	8,58±6,07	2,33±5,49	0,046	18,77±4,12	17,11±2,22	0,35

Ek hastalıkları olmayan hastalarda (DM, KAH, KY, malignite) olanlara kıyasla serum pCS'da anlamlı düşüş saptanırken (**p<0,05**), HT'lu hastalarda da olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş tespit edildi (**p<0,05**). Serum IS açısından ek hastalıkları olmayan hastalarda (DM, HT, KY, KAH, malignite) olanlara kıyasla anlamlı düşüş izlendi (**p<0,05**) (Tablo 18 ve Tablo 19).

Tablo 19. Tedavi öncesi ve sonrasında serum pCS düzeyleri ile ek hastalıklar arasındaki ilişki

	pCS-Önce	pCS-Sonra	p
DM-	14,28±1,86	11,20±1,76	0,02
DM+	9,93±2,99	9,52±2,83	0,78
HT-	15,08±2,20	13,18±2,03	0,101
HT+	10,96±2,25	8,18±2,07	0,02
KY-	14,76±1,79	11,91±1,70	0,004
KY+	8,13±3,05	7,32±2,90	0,61
KAH-	16,49±2,31	12,05±2,24	<0,01
KAH+	10,35±2,05	9,69±1,99	0,51
Malignite-	11,88±1,73	9,84±1,63	0,02
Malignite+	18,24±3,62	14,67±3,41	0,06

Tablo 20. Tedavi öncesi ve sonrasında serum IS düzeyleri ile ek hastalıklar arasındaki ilişki

	IS-Önce	IS-Sonra	p
DM-	20,07±2,77	18,35±3,02	0,002
DM+	19,35±2,92	19,15±2,89	0,80
HT-	20,05±2,78	18,52±2,71	0,02
HT+	19,68±2,88	18,62±3,29	0,11
KY-	19,92±2,85	18,45±2,99	0,009
KY+	19,73±2,77	18,92±3,03	0,37
KAH-	20,31±2,66	18,51±3,25	0,01
KAH+	19,52±2,91	18,62±2,80	0,14
Malignite-	19,85±2,80	18,29±3,02	0,004
Malignite+	19,98±2,98	19,80±2,57	0,86

5. TARTIŞMA

Renal fonksiyonlar bozuldukça üremik tablodan sorumlu toksinlerin atılımının azaldığı ve vücutta düzeylerinin arttığı bilinmektedir. Barsak florası kökenli olan pCS ve IS'ın da KBH tanılı hastalarla yapılan çalışmalar doğrultusunda vücutta düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Literatürde pCS ve IS'ın KBH ile ilişkisini konu alan çalışmalar mevcut olsa da ABH ile ilişkisini konu alan çalışmalar sınırlıdır. Biz bu çalışmada ABH'lı hastalarda bahsedilen kolonik toksinlerin hastalık anında arttığını, hastalık düzelmesi sonrası serum düzeylerinin normale geldiğini gözlemledik.

Literatürde cinsiyet ve ABH ilişkisi açısından yapılmış bir çok çalışma mevcuttur. Neugarten ve arkadaşları tarafından ABH tanılı hastalar üzerinde yapılan bir metaanalizde hastaların 2.313.202'sinin kadın, 4.444.922'sinin erkek olduğu bildirilmiştir (119). Yapılan diğer çalışmalarda iskemik ABH şiddetinin kadınlarda daha az olduğu ve iskemi-reperfüzyon hasarından sonra da daha az histolojik hasar kaldığı görülmüştür (120, 121). Bunun sebebinin seks hormonlarının farklılığına bağlı olabileceği bildirilmiştir. Ooforektomi yapılması veya testosteron verilmesinin zararlı etkiler yarattığı gösterilirken, kastrasyon yapılmasının veya eksojen verilen östrojenin reno-protektif olduğu ifade edilmiştir (121, 122). Bizim çalışmamızda da kadın hasta sayısının daha az olmasının östrojenin reno-protektif etkisine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ancak cinsiyet faktörünün serum pCS ve IS düzeylerine etkisi çalışmamızda bulunamamıştır. Bunun sebebi çalışmamızda renal hasarlanma şiddeti ile cinsiyet arasında ilişki olmaması olabilir.

Yapılan çalışmalarda akut böbrek hasarının özellikle 65 yaş üzeri hastalarda sıklığının arttığı görülmüştür (123-128). Uchino ve arkadaşlarının 2001 yılında Amerika'da 54 yoğun bakımı kapsayan 29.269 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada ABH gelişen hastaların yaş ortalaması 67 olarak tespit edilmiştir (32). Baraldi ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada da İtalyan toplumunda 65 yaş üstü bireylerde 65 yaş altı bireylere göre 10 kat daha fazla ABH insidansı görülmüştür (129). Feest ve arkadaşları tarafından yapılmış olan, 444.971 hastayı kapsayan 2 yıllık bir çalışmada; ilerleyen yaş ile paralel olarak ABH insidansında artış izlendiği bildirilmiştir (130). Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması literatür ile benzer şekilde yüksek tespit edilmiştir. Literatürde yaş ve serum pCS ve IS düzeyleri arasında ilişkiyi değerlendiren

yalnızca bir çalışmaya rastlanmıştır. Viaene ve arkadaşları tarafından 773 katılımcının dahil edildiği bu çalışmada yaş ile serum pCS ve IS düzeyi arasında pozitif yönde korelasyon tespit edilmiştir (131). Bizim çalışmamızda da hastalar 65 yaş altı ve 65 yaş üstü olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların serum molekül düzeyleri, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 65 yaş üstü grupta daha yüksek saptandı. Bunun sebebi ise yaş ile birlikte renal fonksiyonlarda kısmi azalma, beslenme alışkanlıklarındaki değişiklik, komorbiditeler ve ilaç kullanımında artış ile barsak mikrobiyatasındaki farklılaşma olabilir.

Akut böbrek hastalığı tanısı almış olan hastaların mevcut tanılarına eşlik eden ek hastalıkları değerlendirildiğinde literatürde yapılmış birçok çalışma olduğu görülmüştür. Cartin-Ceba ve arkadaşlarının farklı yoğun bakımlarda yapılmış 504.535 hastayı kapsayan 31 çalışmayı kıyasladıkları meta analiz sonuçlarına göre ABH'nın en önemli risk faktörleri arasında DM, HT, KKY ve sepsis yer almaktadır (132). Çalışmamıza dahil edilmiş olan hastalarda DM, HT, KAH, KY ve malignite gibi ek hastalıklar mevcuttu. Literatürde serum pCS ve IS'in bu hastalıklardaki seyri ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmamızda ABH tanılı hastalar, komorbiditeleri ile serum pCS ve IS düzeyleri arasındaki ilişki açısından değerlendirildi. Ek hastalıkları olmayan hastalarda (DM, KAH, KY, malignite) bu ek hastalıklara sahip olanlara kıyasla serum pCS'da anlamlı düşüş saptanmıştır. Öte yandan HT tanısı olan hastalarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş tespit edildi. Bunun sebebinin hastanın HT tanı süresine ve HT olmasa da eşlik eden diğer ek hastalıkların bu molekül düzeyini etkilemesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Serum IS düzeyi açısından ek hastalıkları olmayan hastalarda (DM, HT, KY, KAH, malignite) olanlara kıyasla anlamlı düşüş izlenmiştir. DM, malignite, KBH, inflamatuvar barsak hastalığı gibi hastalıklara bağlı olarak barsak mikrobiyatası değişebilmekte ve buna bağlı olarak serum pCS ve IS üretimi sağlıklı bireylere göre farklılık gösterebilmektedir. Literatürde tip 2 DM ile barsak disbiyosizi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Qin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada tip 2 DM tanılı hastalarda olmayanlara kıyasla bütirat üreten bakteri sayısının daha az olduğu tespit edilmiştir (133). Bütirat, aspartat ve propiyonat barsak kommensal bakteriler tarafından üretilen kısa zincirli serbest yağ asitleridir. Bu moleküllerin ABH'nda inflamatuvar cevabı, apoptozisi, otofajiyi azaltarak böbrek hasarını azalttığı gösterilmiştir. Ancak bahsi geçen bu moleküllerin ABH'nda

düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda bu moleküllerin IL-1B , IL-6 , TNF-alfa, MCP-1 gibi sitokinlerin üretimini de azalttığı gösterilmiştir (134). Literatürde KBH tanılı hastalarda artmış pCS düzeyinin DNA metilasyon, oksidatif stres ve kronik inflamasyonu artırarak kanser riskini artırdığına dair yayınlar bulunmaktadır (86, 135-137). Yine aynı şekilde yapılan çalışmalar doğrultusunda malignitede barsak mikrobiyatasında değişiklik olduğu, önemli oranda kommensal bakteri sayısında azalma ve patojen sayılan bakteri sayısında artış olduğu saptanmıştır (138-140). Yapılan çalışmalar doğrultusunda komorbiditelerin serum pCS ve IS üzerine etkisinin barsak mikrobiyatasındaki değişiklik ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

ABH patofizyolojisinde hem inflamatuvar hem de non-inflamatuvar mekanizmalar rol almaktadır ve inflamasyon şiddeti ile ABH prognozu yakından ilişkilidir. CRP karaciğer tarafından salgılanan bir akut faz reaktanıdır ve inflamasyon biyobelirteci olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar CRP yüksekliğinin ABH gelişimi için risk faktörü olduğunu, hastalığın şiddeti ve progresyonu ile pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. 2004-2010 yılları arasında 1.656 hastayı kapsayan retrospektif yapılmış bir çalışmada by-pass uygulanan hastaların ameliyat öncesi CRP yüksekliğinin ameliyat sonrası dönemde ABH gelişimi açısından prediktif bir faktör olduğu gösterilmiştir (141). pCS ve IS'ın çeşitli yöntemlerle inflamatuvar süreci aktive ettiğine dair çeşitli çalışmalar mevcuttur (82-84). Çalışmamızda hastaların ABH tanısı sırasında CRP düzeyi yüksek, tedavi sonrasında ise anlamlı olarak düşüş tespit edilmiştir. Artmış pCS ve IS'ın neden olduğu inflamasyon CRP düzeyini artırmış olabilir. Tedavi sonrasında serum pCS ve IS düzeyi ile korele bir şekilde CRP düzeyinde düşüş olması ise hipotezimizi desteklemektedir.

Lokal ve sistemik inflamasyon ABH'nın erken döneminde ve ilerleyişinde önemli role sahiptir. Nötrofiller doğal bağışıklığın önemli hücrelerinden olup sitokin, serbest oksijen radikalleri ve proteaz salınmasına neden olarak böbrek epitel hücrelerine zarar vermesi ile ABH patofizyolojisinde önemli yere sahiptir (142, 143) Lenfositler, doğrudan hücresel hasarla ve dolaylı olarak proinflamatuvar sitokinler üreterek ABH'nın gelişmesi ve devam etmesinde önemli bir rol oynayan edinsel bağışıklığın önemli bileşenlerinden biridir (142-150). Nötrofil-lenfosit oranı son zamanlarda ABH'mı etkili bir şekilde öngörmek amacıyla kullanılan kolay hesaplanan bir belirteç halini almıştır (151). Parlar ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kardiyopulmoner bypass ve

kardiyovasküler cerrahi geçiren hastalarda nötrofil-lenfosit oranının artmış olmasının postoperatif dönemde ABH ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (152). Alfeilat ve arkadaşlarının yaptığı, acil servise başvuran 294 hastanın dahil olduğu prospektif bir çalışmada ABH'nı erken saptamada nötrofil-lenfosit oranının 5.5'dan büyük olmasının anlamlı bulunduğu gösterilmiştir (153). Çalışmamıza dahil edilen hastaların ABH tanısı sırasında nötrofil-lenfosit oranı 5.5 üzerinde olarak saptanmıştır. Schiba ve arkadaşları tarafından KBH olan farelerde yapılan bir çalışmada artmış pCS düzeyinin B lenfosit sayısının azalmasına sebep olduğu gösterilmiştir (154). Benzer şekilde Glorieux ve arkadaşları tarafından KBH tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada pCS ve IS'ın immün sistem disfonksiyonuna sebep olduğu bildirilmiştir (155). Bu moleküller KBH'na benzer şekilde ABH'nda da immün sistem elemanlarını etkileyebiliyor ve hasarın şiddetlenmesinde de rol oynuyor olabilir.

Literatürde kronik böbrek hasarı ile serum pCS ve IS düzeyinin ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Lin ve arkadaşları tarafından KBH tanılı hastalarda yapılan çalışmada KBH evresi ilerledikçe serum pCS ve IS düzeyinin arttığı saptanmıştır (156). Bu durumun sebebinin artmış üre konsantrasyonunun barsakta üremik toksin üretimini arttırması, besinlerin barsak geçişinin yavaşlamasına bağlı daha fazla sindirime uğraması ve KBH ile bazı bakteri türlerinin baskın hale gelmesi olabileceği bildirilmiştir (96, 157, 158). Liu ve arkadaşları konsantrasyonu artmış bu moleküllerin, KBH'nda inflamatuvar reaksiyonları indükleyebileceğini, oksidatif stresi artırmasıyla glomerüler skleroz ve interstisyel fibroza yol açarak böbrek fonksiyonlarındaki azalmayı şiddetlendirebileceğini ifade etmişlerdir (159).

ABH ile barsak mikrobiyotası arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar kısıtlı olup günümüzde gittikçe önem kazanmaktadır. Yang ve arkadaşları tarafından ABH ve mikrobiyata arasındaki ilişkiyi konu alan çalışmada bu etkileşimin çift yönlü olduğu gösterilmiştir. Fareler üzerinde yapılmış olan bu çalışmada renal iskemi reperfüzyon hasarı sonrası barsakta disbiyozis geliştiği ve bu durumun ABH şiddetini daha da artırdığı tespit edilmiştir. Öte yandan antibiyotiklerle patojenlerden arındırılmış olan floranın ABH'ndan kısa süreli koruduğu gösterilmiştir (160). Çalışmamızda hastaların ABH sırasındaki barsak florası incelenmemiş olsa da disbiyozis sonucu serum pCS ve IS düzeyinin artmış olabileceği, mikrobiyatadaki değişiklik ile artmış ABH varlığı ve şiddeti arasında yakın ilişki olabileceği düşünülmektedir.

Serum pCS ve IS düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendiren Veldeman ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir çalışmada sepsis tanılı 194 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Hastaların yoğun bakım ünitesine kabulünde (D0) ve 4. gün (D4) alınan serum pCS ve IS düzeyleri ile ABH seyri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. ABH gelişmiş olan hastalarda, gelişmemiş hastalara göre daha yüksek serum pCS ve IS düzeyi tespit edilmiştir. Ayrıca ABH gelişmiş hastalarda renal hasarlanma şiddeti arttıkça moleküllerin serum düzeyinin arttığı izlenmiştir (161). Çalışmamızda da hastaların ABH dereceleri RIFLE kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Hastalarda serum pCS ve IS düzeylerinin ABH hasarı R'den F'ye doğru gidildikçe arttığı tespit edilmiştir. Bunun sebebi hasarlanma şiddeti arttıkça glomerüler filtrasyon hızında düşüş ve buna bağlı üremik toksinlerin atılımında azalma olabilir.

Bizim çalışmamızda da ABH tedavi öncesi ve sonrası serum pCS ve IS düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı düşüş saptanmıştır. Veldeman ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da benzer şekilde kreatin düşüşü ile serum pCS ve IS düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon izlenmiştir (161). Çalışmamızda hastalar RIFLE kriterlerine göre değerlendirildiğinde; serum pCS açısından I ve F evresi, serum IS düzeyi açısından yalnızca F evresinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğu saptanmıştır. Bu durum ileri RIFLE evrelerinde serum konsantrasyonlarının daha yüksek olması ve tedavi ile daha fazla düşüş gerçekleşmesinden kaynaklanabilir. Veldeman ve arkadaşları tarafından yapılmış olan çalışmada da R ve I evresinde düşüş saptanırken F evresinde saptanmamıştır (161). Çalışmaya dahil edilmiş F evresinde olan hastaların 4. günde ABH tablosunun hala devam etmesinin bu duruma neden olabileceğini bildirmişlerdir.

Literatürde akut böbrek hasarının, etiyojisine göre değerlendirildiği çeşitli çalışmalar mevcuttur. Hastanede gelişen ABH'nın en sık sebebi prerenal sebepler ve akut tübüler nekrozdur (33, 55, 162). Lamiere ve arkadaşları tarafından yapılmış olan, 17-64 yaş arası 187 ve 65 yaş üstü 100 hastanın dahil edilmiş olduğu bir çalışmada ABH sebebi olarak en sık prerenal sebepler tespit edilmiştir (163). Liano ve arkadaşlarının 13 merkezi kapsayan 748 hastanın bulunduğu çok merkezli bir çalışmada hastaların %45'inde akut tübüler nekroz, %21'inde prerenal, %12.7'sinde kronik böbrek hasarı zemininde akut böbrek hasarı, %10'unda postrenal sebeplere bağlı akut böbrek hasarı bildirilmiştir (33). Çalışmamıza dahil edilmiş hastalar ABH

etiyojileri açısından değerlendirildiğinde literatür ile benzer dağılım göstermekteydi. Yapılan bu çalışmada, hastaların ABH etiyojisi ile serum pCS ve IS düzeyleri arasındaki ilişkisi değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da renal ABH olan hastalarda başlangıç serum pCS ve IS düzeyleri prerenal ve postrenal ABH grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Bunun sebebinin túbüllerden sekrete edilen pCS ve IS'ın túbül disfonksiyonuna bağlı olarak atılımının daha fazla bozulması olabileceği düşünölebilir. Tedavi sonrası serum pCS düzeyinde prerenal ve postrenal ABH'nda istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır. Bu durum prerenal ve postrenal ABH'na neden olan etmen ortadan kaldırıldığında ABH tablosunun hızla düzelmesi ve temel problemin renal parankimden kaynaklanmaması nedeniyle olabilir. Etiyojistik farklılığın serum IS düzeyine ise etkisi olmadığı izlenmiştir. Serum pCS açısından postrenal ABH'nda istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmış olsa da hasta sayısının az olması sebebiyle anlamlı olarak değerlendirilebilmesi için daha fazla hasta sayısına ihtiyaç olduğu düşünölmektedir.

6. SONUÇ

Yapılan bu çalışmada çeşitli etiyolojik nedenlere bağlı olarak ABH gelişmiş hastalarda, pCS ve IS düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrası dönemde değerlendirilmesi, ABH'nın düzelmesi ile bahsedilen moleküllerin plazma düzeylerindeki değişikliklerle ilişkili olup olmadığı değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza ABH tanılı 43 hasta dahil edilmiştir.

1. Hastaların akut böbrek hasarı şiddeti ile serum pCS ve IS düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir (**p<0,05**).

2. ABH tablosu düzeldikten sonra ise serum pCS ve IS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır (**p<0,05**).

3. Hastaların tedavi sonrası üre, kreatinin, spot idrar protein/kreatinin, fosfor, C-reaktif protein (CRP), lökosit, nötrofil sayısı ve nötrofil/lenfosit oranında anlamlı düşüş (**p<0,05**); GFH, idrar Ph'sı, albümin seviyesinde anlamlı artış saptandı (**p<0,05**).

4. Komorbidite varlığının serum pCS ve IS düzeyi ile ilişkili olmadığı saptandı (**p>0,05**).

5. Serum pCS düzeyinde I (**p=0,006**) ve F (**p=0,001**) evrelerinde , serum IS düzeyinde F (**p=0,003**) evresinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır.

6. Prerenal ve postrenal ABH tanılı hastalarda tedavi sonrasında serum pCS düzeyinde anlamlı düşüş izlendi (**p<0,05**).

7. Tedavi sonrası ek hastalıkları olmayan hastalarda (DM, KAH, KY, malignite) olanlara kıyasla serum pCS'da anlamlı düşüş saptandı, HT tanısı olan hastalarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş tespit edildi (**p<0,05**).

8. Serum IS açısından ek hastalıkları olmayan hastalarda (DM, HT, KY, KAH, malignite) olanlara kıyasla anlamlı düşüş izlendi (**p<0,05**).

7. KAYNAKÇA

1. Hoste EA, Kellum JA. Incidence, classification, and outcomes of acute kidney injury. *Contributions to nephrology*. 2007;156:32-8.
2. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care (London, England)*. 2007;11(2):R31.
3. Blantz RC. Pathophysiology of pre-renal azotemia. *Kidney international*. 1998;53(2):512-23.
4. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Comprehensive Physiology*. 2012;2(2):1303-53.
5. Cuoghi A, Caiazza M, Bellei E, Monari E, Bergamini S, Palladino G, et al. Quantification of p-cresol sulphate in human plasma by selected reaction monitoring. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2012;404(6-7):2097-104.
6. Duranton F, Cohen G, De Smet R, Rodriguez M, Jankowski J, Vanholder R, et al. Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2012;23(7):1258-70.
7. Meyer TW, Hostetter TH. Uremic solutes from colon microbes. *Kidney international*. 2012;81(10):949-54.
8. Ito S, Yoshida M. Protein-bound uremic toxins: new culprits of cardiovascular events in chronic kidney disease patients. *Toxins*. 2014;6(2):665-78.
9. The Kidneys and How They Work. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIH [Available from: <http://kidney.niddk.nih.gov/Kudiseases/pubs/yourkidneys/-kidneys>].
10. Glodny B, Unterholzner V, Taferner B, Hofmann KJ, Rehder P, Strasak A, et al. Normal kidney size and its influencing factors - a 64-slice MDCT study of 1.040 asymptomatic patients. *BMC urology*. 2009;9:19.
11. Dragomir A, M.H.a.G.M.R. Balensyt Anatomy (Superficial anatomy of the trunk). Section for human anatomy at the Department of Medical Biology Uppsala University, Sweden.
12. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Böbreklerin Temel Fonksiyonları ve Düzenlenmesi. *Nefroloji El Kitabı*. 4. ed: Nobel Tıp Kitap Evleri; 2000. p. 1-22.
13. Sands J, Verlander J. Functional Anatomy of the Kidney. *Comprehensive Toxicology*. Second Edition ed2010. p. 1-22.
14. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *The New England journal of medicine*. 1996;334(22):1448-60.
15. Bullock J, Boyle J, Wang BM. *NMS Physiology 4th edition*. Lippincott Williams & Wilkins. Pennsylvania2001. p. 289-96.
16. Nephron. In: Augustyn A, Zeidan A, Zelazko A, Eldridge A, McKenna A, Tikkanen A, et al., editors.: *Encyclopædia Britannica*; 2010.
17. Becker GJ FKUIMS, Glassock RJ, ed.,. *Textbook of Nephrology, 4th ed*, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins 2001: 1765-83.
18. Reiser IW PJEorfIMS, Glassock RJ, ed.,. *Textbook of Nephrology, 4th ed*, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins. 2001:1793-802.
19. Léger F, Bouissou F, Coulais Y, Tafani M, Chatelut E. Estimation of glomerular filtration rate in children. *Pediatric Nephrology*. 2002;17(11):903-7.

20. Ix JH, Wassel CL, Stevens LA, Beck GJ, Froissart M, Navis G, et al. Equations to estimate creatinine excretion rate: the CKD epidemiology collaboration. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(1):184-91.
21. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *Jama*. 2012;307(18):1941-51.
22. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Annals of internal medicine*. 1999;130(6):461-70.
23. Levey AG, T; Kusek, JW; Beck, GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine *Journal of the American Society of Nephrology*. 2000;11 155A.
24. Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(2):459-66.
25. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9):604-12.
26. 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. *Critical care (London, England)*. 2004;8(4):R204-12.
27. Li PK, Burdmann EA, Mehta RL. World Kidney Day 2013: acute kidney injury-global health alert. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2013;61(3):359-63.
28. Zappitelli M. Epidemiology and diagnosis of acute kidney injury. *Seminars in nephrology*. 2008;28(5):436-46.
29. Zappitelli M, Parikh CR, Akcan-Arikan A, Washburn KK, Moffett BS, Goldstein SL. Ascertainment and epidemiology of acute kidney injury varies with definition interpretation. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3(4):948-54.
30. Lameire NH, Bagga A, Cruz D, De Maeseneer J, Endre Z, Kellum JA, et al. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet (London, England)*. 2013;382(9887):170-9.
31. Case J, Khan S, Khalid R, Khan A. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. *Critical care research and practice*. 2013;2013:479730.
32. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *Jama*. 2005;294(7):813-8.
33. Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney international*. 1996;50(3):811-8.
34. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. The changing epidemiology of acute renal failure. *Nature clinical practice Nephrology*. 2006;2(7):364-77.
35. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. The rise of prevalence and the fall of mortality of patients with acute renal failure: what the analysis of two databases does and does not tell us. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(4):923-5.
36. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney international*. 2004;66(4):1613-21.

37. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(11):3365-70.
38. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *Jama*. 1996;275(19):1489-94.
39. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Current opinion in critical care*. 2002;8(6):509-14.
40. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(5):1569-74.
41. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements*. 2012;2(1):1-138.
42. Bagshaw SM, Bellomo R. Acute renal failure. *Surgery - Oxford International Edition*. 2007;25(9):391-8.
43. Jefferson JA, Schrier RW. Pathophysiology and Etiology of Acute Renal Failure. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2007. p. 755-70.
44. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Critical care (London, England)*. 2008;12(2):R47.
45. Hilton R. Acute renal failure. *BMJ (Clinical research ed)*. 2006;333(7572):786-90.
46. Brady HR, Brenner BM. Acute renal failure. In: Hauser K, Longo B, Jameson F, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: Mv Graw Hill; 2005. p. 1644–53.
47. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet (London, England)*. 2005;365(9457):417-30.
48. Kıyıkım A. Akut böbrek yetmezliği nedenlerine genel bakış. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Derg*. 2006;15(1):5-12.
49. M R, Friedewald JJ, Eustace JA, Rabb H. Acute Kidney Injury. In: Brenner BM, editor. *Brenner and Rector's The Kidney*: Elsevier; 2007. p. 943-76.
50. Gill N, Nally JV, Jr., Fatica RA. Renal failure secondary to acute tubular necrosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Chest*. 2005;128(4):2847-63.
51. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *The Journal of clinical investigation*. 2004;114(1):5-14.
52. Molitoris BA, Finn WF. Acute renal failure : a companion to Brenner and Rector's The kidney. Philadelphia: Saunders; 2001. p. 515, 35, 38
53. Solanki P, Chawla A, Garg R, Gupta R, Jain M, Sarin SK. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2003;18(2):152-6.
54. Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *The American journal of medicine*. 2005;118(8):827-32.
55. Jefferson JA, Schrier RW. Pathophysiology and etiology of acute kidney injury. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*. St. Louis, Missouri, USA: Elsevier 2010. p. 797-813.
56. Macedo E, Bouchard J, Mehta RL. Prevention and nondialytic management of acute kidney injury. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*. St. Louis, Missouri, USA: Elsevier 2010. p. 830-43.
57. Basu RK, Wheeler DS. Approaches to the Management of Acute Kidney Injury in Children. *Recent patents on biomarkers*. 2011;1(1):49-59.

58. Brady HR, Singer GG. Acute renal failure. *Lancet* (London, England). 1995;346(8989):1533-40.
59. Waikar SS, Bonventre JV. Acute Kidney Injury. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.
60. Hegarty NJ, Young LS, Kirwan CN, O'Neill AJ, Bouchier-Hayes DM, Sweeney P, et al. Nitric oxide in unilateral ureteral obstruction: effect on regional renal blood flow. *Kidney international*. 2001;59(3):1059-65.
61. Ichikawa I, Purkerson ML, Yates J, Klahr S. Dietary protein intake conditions the degree of renal vasoconstriction in acute renal failure caused by ureteral obstruction. *The American journal of physiology*. 1985;249(1 Pt 2):F54-61.
62. Jensen AM, Nørregaard R, Topcu SO, Frøkiaer J, Pedersen M. Oxygen tension correlates with regional blood flow in obstructed rat kidney. *The Journal of experimental biology*. 2009;212(19):3156-63.
63. Siegel NJ, Feldman RA, Lytton B, Hayslett JP, Kashgarian M. Renal cortical blood flow distribution in obstructive nephropathy in rats. *Circulation research*. 1977;40(4):379-84.
64. Wahlberg J, Karlberg L, Persson AE. Total and regional renal blood flow during complete unilateral ureteral obstruction. *Acta physiologica Scandinavica*. 1984;121(2):111-8.
65. Liu KD, Chertow GM. Acute Renal Failure In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al., editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. USA: Mc Graw Hill Medical 2008. p. 1752-61.
66. McIlroy DR, Wagener G, Lee HT. Biomarkers of acute kidney injury: an evolving domain. *Anesthesiology*. 2010;112(4):998-1004.
67. Schrier R. *Manual of nephrology*. Lippincott Williams and Wilkins. Fifth Edition ed. USA2000.
68. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney international*. 2003;63(5):1934-43.
69. Evenepoel P, Glorieux G, Meijers B. p-cresol sulfate and indoxyl sulfate: some clouds are gathering in the uremic toxin sky. *Kidney international*. 2017;92(6):1323-4.
70. Wu IW, Hsu KH, Lee CC, Sun CY, Hsu HJ, Tsai CJ, et al. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011;26(3):938-47.
71. Vanholder R, Schepers E, Pletinck A, Nagler EV, Glorieux G. The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate: a systematic review. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2014;25(9):1897-907.
72. Liabeuf S, Barreto DV, Barreto FC, Meert N, Glorieux G, Schepers E, et al. Free p-cresylsulphate is a predictor of mortality in patients at different stages of chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010;25(4):1183-91.
73. Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Meert N, Glorieux G, Temmar M, et al. Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2009;4(10):1551-8.
74. Goto S, Fujii H, Hamada Y, Yoshiya K, Fukagawa M. Association between indoxyl sulfate and skeletal resistance in hemodialysis patients. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*. 2010;14(4):417-23.

75. Deltombe O, Van Biesen W, Glorieux G, Massy Z, Dhondt A, Eloit S. Exploring Protein Binding of Uremic Toxins in Patients with Different Stages of Chronic Kidney Disease and during Hemodialysis. *Toxins*. 2015;7(10):3933-46.
76. Yao CK, Muir JG, Gibson PR. Review article: insights into colonic protein fermentation, its modulation and potential health implications. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;43(2):181-96.
77. Chacko A, Cummings JH. Nitrogen losses from the human small bowel: obligatory losses and the effect of physical form of food. *Gut*. 1988;29(6):809-15.
78. Smith EA, Macfarlane GT. Enumeration of human colonic bacteria producing phenolic and indolic compounds: effects of pH, carbohydrate availability and retention time on dissimilatory aromatic amino acid metabolism. *The Journal of applied bacteriology*. 1996;81(3):288-302.
79. Macfarlane GT, Cummings JH, Allison C. Protein degradation by human intestinal bacteria. *Journal of general microbiology*. 1986;132(6):1647-56.
80. Gibson SA, McFarlan C, Hay S, MacFarlane GT. Significance of microflora in proteolysis in the colon. *Applied and environmental microbiology*. 1989;55(3):679-83.
81. Smith EA, Macfarlane GT. Dissimilatory amino Acid metabolism in human colonic bacteria. *Anaerobe*. 1997;3(5):327-37.
82. Schepers E, Meert N, Glorieux G, Goeman J, Van der Eycken J, Vanholder R. P-cresylsulphate, the main in vivo metabolite of p-cresol, activates leucocyte free radical production. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2007;22(2):592-6.
83. Meijers BK, Van Kerckhoven S, Verbeke K, Dehaen W, Vanrenterghem Y, Hoylaerts MF, et al. The uremic retention solute p-cresyl sulfate and markers of endothelial damage. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2009;54(5):891-901.
84. Gross P, Massy ZA, Henaut L, Boudot C, Cagnard J, March C, et al. Para-cresyl sulfate acutely impairs vascular reactivity and induces vascular remodeling. *Journal of cellular physiology*. 2015;230(12):2927-35.
85. Han H, Zhu J, Zhu Z, Ni J, Du R, Dai Y, et al. p-Cresyl sulfate aggravates cardiac dysfunction associated with chronic kidney disease by enhancing apoptosis of cardiomyocytes. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(6):e001852.
86. Sun CY, Chang SC, Wu MS. Suppression of Klotho expression by protein-bound uremic toxins is associated with increased DNA methyltransferase expression and DNA hypermethylation. *Kidney international*. 2012;81(7):640-50.
87. Sun CY, Chang SC, Wu MS. Uremic toxins induce kidney fibrosis by activating intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system associated epithelial-to-mesenchymal transition. *PLoS one*. 2012;7(3):e34026.
88. Watanabe H, Miyamoto Y, Honda D, Tanaka H, Wu Q, Endo M, et al. p-Cresyl sulfate causes renal tubular cell damage by inducing oxidative stress by activation of NADPH oxidase. *Kidney international*. 2013;83(4):582-92.
89. Poveda J, Sanchez-Niño MD, Glorieux G, Sanz AB, Egidio J, Vanholder R, et al. p-cresyl sulphate has pro-inflammatory and cytotoxic actions on human proximal tubular epithelial cells. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2014;29(1):56-64.
90. Bammens B, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. Evidence for impaired assimilation of protein in chronic renal failure. *Kidney international*. 2003;64(6):2196-203.
91. Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Impairment of small intestinal protein assimilation in patients with end-stage renal disease: extending the malnutrition-

- inflammation-atherosclerosis concept. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(6):1536-43.
92. Evenepoel P, Claus D, Geypens B, Hiele M, Geboes K, Rutgeerts P, et al. Amount and fate of egg protein escaping assimilation in the small intestine of humans. *The American journal of physiology*. 1999;277(5):G935-43.
 93. Evenepoel P, Claus D, Geypens B, Maes B, Hiele M, Rutgeerts P, et al. Evidence for impaired assimilation and increased colonic fermentation of protein, related to gastric acid suppression therapy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1998;12(10):1011-9.
 94. Mitch WE, Price SR, May RC, Jurkowitz C, England BK. Metabolic consequences of uremia: extending the concept of adaptive responses to protein metabolism. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1994;23(2):224-8.
 95. Lim VS, Yarasheski KE, Flanigan MJ. The effect of uraemia, acidosis, and dialysis treatment on protein metabolism: a longitudinal leucine kinetic study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1998;13(7):1723-30.
 96. Vaziri ND, Wong J, Pahl M, Piceno YM, Yuan J, DeSantis TZ, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney international*. 2013;83(2):308-15.
 97. Hida M, Aiba Y, Sawamura S, Suzuki N, Satoh T, Koga Y. Inhibition of the accumulation of uremic toxins in the blood and their precursors in the feces after oral administration of *Lebenin*, a lactic acid bacteria preparation, to uremic patients undergoing hemodialysis. *Nephron*. 1996;74(2):349-55.
 98. Fukuuchi F, Hida M, Aiba Y, Koga Y, Endoh M, Kurokawa K, et al. Intestinal bacteria-derived putrefactants in chronic renal failure. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2002;6(2):99-104.
 99. Lin CJ, Wu V, Wu PC, Wu CJ. Meta-Analysis of the Associations of p-Cresyl Sulfate (PCS) and Indoxyl Sulfate (IS) with Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Patients with Chronic Renal Failure. *PloS one*. 2015;10(7):e0132589.
 100. Wang CP, Lu YC, Tsai IT, Tang WH, Hsu CC, Hung WC, et al. Increased Levels of Total p-Cresylsulfate Are Associated with Pruritus in Patients with Chronic Kidney Disease. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2016;232(3):363-70.
 101. Schreiner GE, Maher JF. *Uremia: Biochemistry, Pathogenesis and Treatment*. Thomas C, editor. Springfield, IL, USA1961.
 102. Leong SC, Sirich TL. Indoxyl Sulfate-Review of Toxicity and Therapeutic Strategies. *Toxins*. 2016;8(12).
 103. Niwa T. Indoxyl sulfate is a nephro-vascular toxin. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2010;20(5 Suppl):S2-6.
 104. Miyazaki T, Ise M, Seo H, Niwa T. Indoxyl sulfate increases the gene expressions of TGF-beta 1, TIMP-1 and pro-alpha 1(I) collagen in uremic rat kidneys. *Kidney international Supplement*. 1997;62:S15-22.
 105. Niwa T, Ise M, Miyazaki T. Progression of glomerular sclerosis in experimental uremic rats by administration of indole, a precursor of indoxyl sulfate. *American journal of nephrology*. 1994;14(3):207-12.
 106. Niwa T, Ise M. Indoxyl sulfate, a circulating uremic toxin, stimulates the progression of glomerular sclerosis. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1994;124(1):96-104.
 107. Dou L, Bertrand E, Cerini C, Faure V, Sampol J, Vanholder R, et al. The uremic solutes p-cresol and indoxyl sulfate inhibit endothelial proliferation and wound repair. *Kidney international*. 2004;65(2):442-51.

108. Yamamoto H, Tsuruoka S, Ioka T, Ando H, Ito C, Akimoto T, et al. Indoxyl sulfate stimulates proliferation of rat vascular smooth muscle cells. *Kidney international*. 2006;69(10):1780-5.
109. Gondouin B, Cerini C, Dou L, Sallée M, Duval-Sabatier A, Pletinck A, et al. Indolic uremic solutes increase tissue factor production in endothelial cells by the aryl hydrocarbon receptor pathway. *Kidney international*. 2013;84(4):733-44.
110. Chitalia VC, Shivanna S, Martorell J, Balcells M, Bosch I, Kolandaivelu K, et al. Uremic serum and solutes increase post-vascular interventional thrombotic risk through altered stability of smooth muscle cell tissue factor. *Circulation*. 2013;127(3):365-76.
111. Shivanna S, Kolandaivelu K, Shashar M, Belghasim M, Al-Rabadi L, Balcells M, et al. The Aryl Hydrocarbon Receptor is a Critical Regulator of Tissue Factor Stability and an Antithrombotic Target in Uremia. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2016;27(1):189-201.
112. Sato B, Yoshikawa D, Ishii H, Suzuki S, Inoue Y, Takeshita K, et al. Relation of plasma indoxyl sulfate levels and estimated glomerular filtration rate to left ventricular diastolic dysfunction. *The American journal of cardiology*. 2013;111(5):712-6.
113. Hsu CC, Lu YC, Chiu CA, Yu TH, Hung WC, Wang CP, et al. Levels of indoxyl sulfate are associated with severity of coronary atherosclerosis. *Clinical and investigative medicine Medecine clinique et experimentale*. 2013;36(1):E42-9.
114. Tsai ML, Hsieh IC, Hung CC, Chen CC. Serum free indoxyl sulfate associated with in-stent restenosis after coronary artery stentings. *Cardiovascular toxicology*. 2015;15(1):52-60.
115. Schreiner GE, Maher JF. Biochemistry of Uremia. In: thomas C, editor. *In Uremia*. Springfield, IL, USA1960. p. 55–85.
116. Teschan PE, Ginn HE, Bourne JR, Ward JW, Hamel B, Nunnally JC, et al. Quantitative indices of clinical uremia. *Kidney international*. 1979;15(6):676-97.
117. Müting D. Studies on the pathogenesis of uremia comparatie determinaiions of glucuronic acid, indican, free and bound phenols in the serum, cerebrospinal fluid, and urine of renal diseases with and without uremia. *Clinica Chimica Acta*. 1965;12(5):551-4.
118. Yeh YC, Huang MF, Liang SS, Hwang SJ, Tsai JC, Liu TL, et al. Indoxyl sulfate, not p-cresyl sulfate, is associated with cognitive impairment in early-stage chronic kidney disease. *Neurotoxicology*. 2016;53:148-52.
119. Neugarten J, Golestaneh L. Female sex reduces the risk of hospital-associated acute kidney injury: a meta-analysis. *BMC nephrology*. 2018;19(1):314.
120. Fekete A, Vannay A, Vér A, Rusai K, Müller V, Reusz G, et al. Sex differences in heat shock protein 72 expression and localization in rats following renal ischemia-reperfusion injury. *American journal of physiology Renal physiology*. 2006;291(4):F806-11.
121. Metcalfe PD, Meldrum KK. Sex differences and the role of sex steroids in renal injury. *The Journal of urology*. 2006;176(1):15-21.
122. Hutchens MP, Dunlap J, Hurn PD, Jarnberg PO. Renal ischemia: does sex matter? *Anesthesia and analgesia*. 2008;107(1):239-49.
123. 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. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2007;18(4):1292-8.
124. Schmitt R, Coca S, Kanbay M, Tinetti ME, Cantley LG, Parikh CR. Recovery of kidney function after acute kidney injury in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2008;52(2):262-71.
125. Van Den Noortgate N, Mouton V, Lamot C, Van Nooten G, Dhondt A, Vanholder R, et al. Outcome in a post-cardiac surgery population with acute renal failure requiring dialysis:

- does age make a difference? *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2003;18(4):732-6.
126. Stevens PE, Tamimi NA, Al-Hasani MK, Mikhail AI, Kearney E, Lapworth R, et al. Non-specialist management of acute renal failure. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2001;94(10):533-40.
 127. Metcalfe W, Simpson M, Khan IH, Prescott GJ, Simpson K, Smith WC, et al. Acute renal failure requiring renal replacement therapy: incidence and outcome. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2002;95(9):579-83.
 128. Pascual J, Orofino L, Liaño F, Marcén R, Naya MT, Orte L, et al. Incidence and prognosis of acute renal failure in older patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1990;38(1):25-30.
 129. Baraldi A, Ballestri M, Rapanà R, Lucchi L, Borella P, Leonelli M, et al. Acute renal failure of medical type in an elderly population. *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 1998;13 Suppl 7:25-9.
 130. Feest TG, Round A, Hamad S. Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *BMJ (Clinical research ed)*. 1993;306(6876):481-3.
 131. Viaene L, Thijs L, Jin Y, Liu Y, Gu Y, Meijers B, et al. Heritability and clinical determinants of serum indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate, candidate biomarkers of the human microbiome enterotype. *PloS one*. 2014;9(5):e79682.
 132. Cartin-Ceba R, Kashiouris M, Plataki M, Kor DJ, Gajic O, Casey ET. Risk factors for development of acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Critical care research and practice*. 2012;2012:691013.
 133. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490(7418):55-60.
 134. Gong J, Noel S, Pluznick JL, Hamad ARA, Rabb H. Gut Microbiota-Kidney Cross-Talk in Acute Kidney Injury. *Seminars in nephrology*. 2019;39(1):107-16.
 135. Cerini C, Dou L, Anfosso F, Sabatier F, Moal V, Glorieux G, et al. P-cresol, a uremic retention solute, alters the endothelial barrier function in vitro. *Thrombosis and haemostasis*. 2004;92(1):140-50.
 136. Watanabe H, Miyamoto Y, Enoki Y, Ishima Y, Kadowaki D, Kotani S, et al. p-Cresyl sulfate, a uremic toxin, causes vascular endothelial and smooth muscle cell damages by inducing oxidative stress. *Pharmacology research & perspectives*. 2015;3(1):e00092.
 137. Poehlmann A, Kuester D, Malfertheiner P, Guenther T, Roessner A. Inflammation and Barrett's carcinogenesis. *Pathology, research and practice*. 2012;208(5):269-80.
 138. Dejea CM, Wick EC, Hechenbleikner EM, White JR, Mark Welch JL, Rossetti BJ, et al. Microbiota organization is a distinct feature of proximal colorectal cancers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014;111(51):18321-6.
 139. Johnson CH, Dejea CM, Edler D, Hoang LT, Santidrian AF, Felding BH, et al. Metabolism links bacterial biofilms and colon carcinogenesis. *Cell metabolism*. 2015;21(6):891-7.
 140. Kostic AD, Chun E, Robertson L, Glickman JN, Gallini CA, Michaud M, et al. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell host & microbe*. 2013;14(2):207-15.
 141. Han SS, Kim DK, Kim S, Chin HJ, Chae DW, Na KY. C-Reactive Protein Predicts Acute Kidney Injury and Death After Coronary Artery Bypass Grafting. *The Annals of thoracic surgery*. 2017;104(3):804-10.
 142. Zuk A, Bonventre JV. Acute Kidney Injury. *Annual review of medicine*. 2016;67:293-307.
 143. Friedewald JJ, Rabb H. Inflammatory cells in ischemic acute renal failure. *Kidney international*. 2004;66(2):486-91.

144. Jang HR, Rabb H. Immune cells in experimental acute kidney injury. *Nature reviews Nephrology*. 2015;11(2):88-101.
145. Hayama T, Matsuyama M, Funao K, Tanaka T, Tsuchida K, Takemoto Y, et al. Beneficial effect of neutrophil elastase inhibitor on renal warm ischemia-reperfusion injury in the rat. *Transplantation proceedings*. 2006;38(7):2201-2.
146. Sakr M, Zetti G, McClain C, Gavaler J, Nalesnik M, Todo S, et al. The protective effect of FK506 pretreatment against renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Transplantation*. 1992;53(5):987-91.
147. Jones EA, Shoskes DA. The effect of mycophenolate mofetil and polyphenolic bioflavonoids on renal ischemia reperfusion injury and repair. *The Journal of urology*. 2000;163(3):999-1004.
148. Costa NA, Gut AL, Azevedo PS, Tanni SE, Cunha NB, Magalhães ES, et al. Erythrocyte superoxide dismutase as a biomarker of septic acute kidney injury. *Annals of intensive care*. 2016;6(1):95.
149. Lee SA, Noel S, Sadasivam M, Hamad ARA, Rabb H. Role of Immune Cells in Acute Kidney Injury and Repair. *Nephron*. 2017;137(4):282-6.
150. Weller S, Varrier M, Ostermann M. Lymphocyte Function in Human Acute Kidney Injury. *Nephron*. 2017;137(4):287-93.
151. Gameiro J, Lopes JA. Complete blood count in acute kidney injury prediction: a narrative review. *Annals of intensive care*. 2019;9(1):87.
152. Parlar H, Şaşkın H. Are Pre and Postoperative Platelet to Lymphocyte Ratio and Neutrophil to Lymphocyte Ratio Associated with Early Postoperative AKI Following CABG? *Brazilian journal of cardiovascular surgery*. 2018;33(3):233-41.
153. Abu Alfeilat M, Slotki I, Shavit L. Single emergency room measurement of neutrophil/lymphocyte ratio for early detection of acute kidney injury (AKI). *Internal and emergency medicine*. 2018;13(5):717-25.
154. Shiba T, Makino I, Sasaki T, Fukuhara Y, Kawakami K, Kato I, et al. p-Cresyl sulfate decreases peripheral B cells in mice with adenine-induced renal dysfunction. *Toxicology and applied pharmacology*. 2018;342:50-9.
155. Glorieux G, Gryp T, Perna A. Gut-Derived Metabolites and Their Role in Immune Dysfunction in Chronic Kidney Disease. *Toxins*. 2020;12(4).
156. Lin CJ, Chen HH, Pan CF, Chuang CK, Wang TJ, Sun FJ, et al. p-Cresylsulfate and indoxyl sulfate level at different stages of chronic kidney disease. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2011;25(3):191-7.
157. Hobby GP, Karaduta O, Dusio GF, Singh M, Zybailov BL, Arthur JM. Chronic kidney disease and the gut microbiome. *American journal of physiology Renal physiology*. 2019;316(6):F1211-f7.
158. Tanaka H, Sirich TL, Meyer TW. Uremic Solutes Produced by Colon Microbes. *Blood purification*. 2015;40(4):306-11.
159. Liu WC, Tomino Y, Lu KC. Impacts of Indoxyl Sulfate and p-Cresol Sulfate on Chronic Kidney Disease and Mitigating Effects of AST-120. *Toxins*. 2018;10(9).
160. Yang J, Kim CJ, Go YS, Lee HY, Kim MG, Oh SW, et al. Intestinal microbiota control acute kidney injury severity by immune modulation. *Kidney international*. 2020;98(4):932-46.
161. Veldeman L, Vanmassenhove J, Van Biesen W, Massy ZA, Liabeuf S, Glorieux G, et al. Evolution of protein-bound uremic toxins indoxyl sulphate and p-cresyl sulphate in acute kidney injury. *International urology and nephrology*. 2019;51(2):293-302.
162. Nolan CR, Anderson RJ. Hospital-acquired acute renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1998;9(4):710-8.
163. Lámeire N, Matthys E, Vanholder R, De Keyser K, Pauwels W, Nachtergaele H, et al. Causes and prognosis of acute renal failure in elderly patients. *Nephrology, dialysis,*

transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 1987;2(5):316-22.



8. EKLER



