



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**BAKIRKÖY DR. SADI KONUK SAğLIK UYGULAMA VE**  
**ARAşTIRMA MERKEZİ**  
**ACİL TIP KLİNİğİ**

**ACİL SERVİSTE KONTRAST İLİşKİLİ AKUT BÖBREK**  
**HASARININ TANISINDA ÜRİNER TREHALAZ**  
**AKTİVİTESİNİN TANISAL DEğERLİLİğİ**

**Dr. Bilginar Kovancı**





**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**BAKIRKÖY DR. SADI KONUK SAğLIK UYGULAMA VE**  
**ARAŞTIRMA MERKEZİ**  
**ACİL TIP KLİNİğİ**

**ACİL SERVİSTE KONTRAST İLİŞKİLİ AKUT BÖBREK**  
**HASARININ TANISINDA ÜRİNER TREHALAZ**  
**AKTİVİTESİNİN TANISAL DEğERLİLİğİ**

**Dr. Bilginar Kovancı**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Halil Doğan**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2020**

## TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, hekimlik sanatının ve acil tıbbın temel ilkelerini öğrendiğim, verdiği tavsiyeler ve nasihatlerle ufkumu genişleten, bana yeni kapılar açan, verdiği görev ve sorumluluklarla hekimliğe bakış açımı yeniden şekillendiren hocam Sayın Doç. Dr. Halil Doğan'a,

Tıpta uzmanlık tezi boyunca bilgi ve birikimini paylaşan, destek olan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Abdullah Olgun ve Doç. Dr. Alev Kural'a,

Bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım, yardımlarını esirgemeyen başta Uzm. Dr. Buğra İlhan olmak üzere tüm Acil Tıp Uzmanı ağabey ve ablalarım,

Deneyimlerinden çok şey öğrendiğim başta Uzm. Dr. Ufuk Duran olmak üzere tüm eski kıdemlilerime ve birbirimizden her konuda çok şey öğrendiğimiz ve birlikte görev yapmaktan onur duyduğum tüm kıymetli asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimi boyunca beraber çalıştığım ve hasta toplama konusunda yardımlarını esirgemeyen başta Sündüz Kırca olmak üzere tüm hemşire, veri giriş elemanı, temizlik personeli, hasta karşılama ve güvenlik görevlisi arkadaşlarıma,

Tezimin olmazsa olmazı topladığım örnekleri götürdüğümde beni her daim nazik ve güler yüzle karşılayan laboratuvar teknisyeni Birsen Tanrıverdi'ye,

Hiçbir zaman maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, varlıklarından her zaman onur ve gurur duyduğum kıymetli babam Metin Kovancı ve canım kardeşim Bilgin Kovancı'ya,

Varlığını her zaman yanımda hissettiğim melek annem Gülhan Kovancı'ya,  
Teşekkür ederim.

Dr. Bilginar Kovancı

Haziran 2020

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ .....	iv
ÖZET .....	v
ABSTRACT.....	vii
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	2
GEREÇ VE YÖNTEM .....	19
BULGULAR.....	23
TARTIŞMA .....	35
SONUÇLAR.....	39
KAYNAKLAR .....	40
ÖZGEÇMİŞ .....	47
EKLER.....	48

## KISALTMALAR

ABH	: Akut böbrek hasarı
AKIN	: Akut böbrek hasarı çalışma grubu “Acute Kidney Injury Network”
ALT	: Alanin transaminaz
AST	: Aspartat transaminaz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
IV	: İntravenöz
KDIGO	: Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçların İyileştirilmesi “Kidney Disease Improving Global Outcomes”
Kİ-ABH	: Kontrast ilişkili akut böbrek hasarı
KK-ABH	: Kontrast kaynaklı akut böbrek hasarı
KM	: Kontrast madde
NAC	: N asetil sistein
RIFLE	: Risk, Injury, Failure, Loss, End stage
sKr	: Serum kreatinini

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1	: RIFLE sınıflaması
Tablo 2	: AKIN sınıflaması
Tablo 3	: KDIGO sınıflaması
Tablo 4	: ABH etyolojisine göre sınıflandırma
Tablo 5	: Kontrast maddeler ve özellikleri
Tablo 6	: Vaka ve kontrol gruplarının vital bulguları ve demografik özellikleri
Tablo 7	: Vaka ve kontrol gruplarının laboratuvar bulguları
Tablo 8	: Kİ-ABH'lı hastaların vital bulguları ve demografik özellikleri
Tablo 9	: Kİ-ABH'lı hastaların üre, kreatinin ve trehalaz aktivitesi ilişkisi
Tablo 10	: Kİ-ABH'lı hastalar ile ABH olmayan hastaların trehalaz aktivitesi karşılaştırması
Tablo 11	: 0.saat trehalaz değerinin kronik hastalıklara göre değerlendirilmesi
Tablo 12	: Trehalaz aktivitesi ile laboratuvar değerlerinin korelasyonu
Tablo 13	: Kronik hiperglisemili hastalarda trehalaz aktiviteleri

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1	: Vaka ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımları
Şekil 2	: Vaka ve kontrol gruplarının yaş dağılımları
Şekil 3	: Vaka ve kontrol gruplarının kronik hastalık dağılımları
Şekil 4	: Kontrast ilişkili akut böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen hastaların dağılımı
Şekil 5	: Kİ-ABH ile yaş ve sonlanım ilişkisi
Şekil 6	: Kİ-ABH'lı hastaların üre, kreatinin ve trehalaz aktivitesi ilişkisi
Şekil 7	: Trehalaz aktivitesinin akut böbrek hasarı olan ve olmayan hastalardaki dağılımı
Şekil 8	: 12.saat trehalaz ROC Analizi
Şekil 9	: HbA1c ve trehalaz aktivitesi korelasyon saçılım grafiği
Şekil 10	: Kronik hiperglisemili hastalarda trehalaz aktivitelerinin dağılım grafiği

## ÖZET

### ACIL SERVİSTE KONTRAST İLİŞKİLİ AKUT BÖBREK HASARININ TANISINDA ÜRİNER TREHALAZ AKTİVİTESİNİN TANISAL DEĞERLİLİĞİ

#### Amaç

Acil servise başvuran, kontrast madde verilerek tomografi çekilen hastalarda noninvaziv ve ucuz bir test olan idrar trehalaz aktivitesinin kontrast ilişkili akut böbrek hasarını (Kİ-ABH) erken tanısında kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

#### Materyal ve Metod

Prospektif gözlemsel kontrollü tanı testi performans çalışması olarak dizayn edilen çalışmaya, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne 15.11.2019 ile 15.03.2020 tarihleri arasında başvuran, 18 yaş ve üstü, intravenöz kontrast madde verilerek tomografi çekilen 48 hasta vaka grubuna ve kontrast madde maruziyeti olmayan 25 hasta kontrol grubuna alındı. Hastaların intravenöz kontrast maruziyetinden önce ve sonrasında 12. saat, 24. saat, 48. saat idrar örneklerinde üriner trehalaz aktiviteleri ölçüldü. Kontrast sonrası 48. saat serum kreatinin değerinde kontrast öncesi bazal kreatinin değerinden %25 veya 0,5 mg/dl'lik artış olması akut böbrek hasarı (ABH) olarak tanımlandı.

#### Bulgular

Çalışmaya alınan iv kontrastlı tomografi çekilen vaka grubundaki kontrast sonrası ABH gelişen hasta grubunun yaş ortalaması  $80,78 \pm 9,484$  yıl, ABH gelişmeyen hasta grubunun yaş ortalaması  $62,21 \pm 19,086$  yıl idi. Kİ-ABH gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. Kİ-ABH gelişen hasta grubunun mortalitesi %55,6 olup Kİ-ABH gelişmeyen hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Kİ-ABH gelişen ve gelişmeyen hasta grupları arasında cinsiyet, vital bulgular, kronik hastalık öyküsü ve mehran skoru açısından anlamlı fark saptanmadı. Üriner trehalaz aktiviteleri açısından Kİ-ABH olan hastalar ve ABH olmayan tüm hastalar karşılaştırıldığında 12. saat üriner trehalaz aktiviteleri

arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. ABH gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında yapılan ROC analizinde 12. saat trehalaz aktivitesinin eğri altında kalan alanı 0,766 (%95 CI 0,653-0,858) olup; eşik değeri 4,7 mg/dl olarak belirlendiğinde sensitivite %88,89, spesifite %60,94 bulundu. Üriner trehalaz aktivitesi ile serum üre, kreatinin, glukoz arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Ancak HbA1c ile üriner trehalaz aktivitesi arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r=0,491$ ,  $p=0,004$ ).

### **Sonuç**

Kİ-ABH ile 12. saat üriner trehalaz aktivitesi arasında anlamlı ilişki saptanmış olup kontrast maruziyeti sonrası akut böbrek hasarını öngörmeye 12. saat üriner trehalaz aktivitesi kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Üriner Trehalaz, Kontrast İlişkili Akut Böbrek Hasarı, Acil Tıp

## **ABSTRACT**

### **DIAGNOSTIC VALUE OF URINARY TREHALASE ACTIVITY IN CONTRAST ASSOCIATED ACUTE KIDNEY INJURY IN EMERGENCY DEPARTMENT**

#### **Objective**

The aim of this study to investigate the role of urinary trehalase activity, which is a noninvasive and cheap test, in the early diagnosis of contrast-associated acute kidney injury (CA-AKI) in patients who planned tomography with contrast agent in emergency department.

#### **Material and Method**

The study was designed as a prospective observational controlled diagnostic test performance study. 48 patients who applied to Sadi Konuk Training and Research Hospital Emergency Medicine Clinic between 15.11.2019 and 15.03.2020, aged 18 and over, who received tomography with intravenous contrast agent, and 25 patients without contrast agent exposure were included in the control group. Urinary trehalase activities were measured in the urine samples which was collected before, and at 12 hours, 24 hours and 48 hours after intravenous contrast exposure. An increase of 25% or 0,5 mg / dl in basal creatinine value was determined as acute kidney injury (AKI).

#### **Results**

The mean age of the patient group who developed AKI after contrast exposure was  $80.78 \pm 9.484$  years, and the mean age of the patient group without AKI was  $62.21 \pm 19.086$  years. A statistically significant difference was found between the mean ages of patients with and without CA-AKI. The mortality rate of the patient group who developed CA-AKI was 55.6% and was significantly higher than that of the patient who did not develop CA-AKI. There was no significant difference between the groups of patients who developed and did not develop CA-AKI in terms of gender, vital signs, chronic disease history, and mehan score. In terms of urinary trehalase activities, when compared with patients with CA-AKI and all patients without AKI, there was a

statistically significant difference between 12th hours urinary trehalase activities. In the ROC analysis between the groups that developed and did not develop AKI, the area under the curve of the 12th hour trehalase activity was 0.776 (95% CI 0.653-0.885); When the threshold value was determined as 4.7 mg / dl, the sensitivity was 88.89% and the specificity was 60.94%. There was no significant correlation between urinary trehalase activity and serum urea, creatinine and glucose. However, a positive correlation was found between HbA1c and urinary trehalase activity ( $r = 0.491$ ,  $p = 0.004$ ).

### **Conclusion**

There was a significant relationship between contrast-related acute kidney injury and 12-hour urinary trehalase activity, and 12th hour urinary trehalase activity can be used to predict acute kidney damage after contrast exposure.

**Key words:** Urinary Trehalase, Contrast-Associated Acute Kidney Injury, Emergency Department

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut böbrek hasarı (ABH); üre ve diğer azot yıkım ürünlerinin kanda artışına yol açan böbrek fonksiyonlarının ani kaybını ifade etmektedir ve kritik hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Etiyolojisinde akut interstisyel nefrit, akut glomerüler ve vaskülitik hastalıklar gibi böbreğe spesifik sebeplerle beraber prerenal azotemi, akut postrenal obstrüktif nefropati, iskemi, toksik yaralanma gibi ekstrarenal sebepler yer almaktadır [1].

Kontrast ilişkili akut böbrek hasarı (Kİ-ABH), kontrast madde (KM) maruziyeti sonrası oluşan akut böbrek hasarıdır ve hastanede kazanılmış ABH'nin %11 sıklıkla en sık üçüncü nedenini oluşturmaktadır [2]. Risk faktörü olan hastalarda Kİ-ABH görülme sıklığı artar ve %34 mortalite oranı ile ilişkilidir [3].

Kİ-ABH tanısı RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End stage), Acute Kidney Injury Network (AKIN) ve Böbrek Hastalığı Global Sonuçların İyileştirilmesi (KDIGO) rehberlerinin ortak görüşüne göre KM'ye maruz kaldıktan 48 saat sonra, bazal serum kreatinin (sKr) seviyesinde %25 veya 0,5 mg/dl'lik artış olarak tanımlanmaktadır [4].

Mevcut klinik uygulamada, ABH tipik olarak sKr ölçülerek teşhis edilmektedir. Ancak sKr değeri, birkaç gün sürebilen kararlı duruma ulaşılan kadar işlev bozukluğunun derecesini tam olarak yansıtmadığı için Kİ-ABH durumunda geç yükselen ve güvenilmez bir göstergedir. Bu durum Kİ-ABH tanısında yeni biyobelirteçlerin araştırılmasına zemin oluşturmaktadır [5].

Trehalaz böbrek proksimal tübüllerinin fırçamsı kenarlarından eksprese edilen trehalozu glukozu metabolize eden bir membran glikoproteindir ve böbrek tübül epitel hücrelerine spesifiktir [6]. Hartmann ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada abdominal aortografi ve renal arteriografi sonrası hastaların 24 saatlik idrarında beş farklı enzimin düzeyi çalışarak renal tubuler hasar tespitinde idrar enzim aktivitesinin hassasiyetini değerlendirmeyi amaçlamışlar ve trehalazın Kİ-ABH gelişen hastalarda erken dönemde yükseldiğini bildirmişlerdir [7].

Çalışmamızda acil servise başvuran hastalarda noninvaziv bir test olan üriner trehalaz aktivitesinin Kİ-ABH'nin erken tanısında kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. AKUT BÖBREK HASARI

Son birkaç yılda yapılan kontrast nefropatisi çalışmalarında hafif, geri dönüşümlü böbrek fonksiyon bozukluğunun bile kalıcı doku hasarı riski taşıdığı ve son aşama böbrek yetmezliğine ilerleyebileceği görülmüştür [8]. Bu sebeple ABH, böbrek fonksiyon belirteçlerindeki küçük değişikliklerden akut böbrek yetmezliğine kadar olan tüm klinik durumları kapsayan bir terim olarak kullanılmaya başlanmıştır [9].

#### 2.1.1. Tanım ve Evreleme

Literatürde ABH' yi tanımlamak için 35'ten fazla tanım kullanılmıştır [10]. Tanımlardaki bu geniş çeşitlilik, çalışmalar arasındaki bilgileri karşılaştırmayı güçleştirdiği için standart bir değerlendirme metodu ihtiyacı doğduğundan 2004 yılında Akut Diyaliz Kalitesi Girişimi grubu tarafından akut böbrek hasarının tanımlanması ve sınıflandırılması için RIFLE isimli bir sistem geliştirilmiştir. RIFLE sınıflamasında sKr değeri ve idrar çıkışına göre ilk üç harfi ABH şiddet derecesini, son iki harfi böbrek fonksiyonlarının kayıp durumunu belirtir (Tablo 1) [11].

Tablo 1- RIFLE sınıflaması

Evre	Serum Kreatinin Kriteri	İdrar Çıkışı Kriteri
<b>R- Risk</b>	Bazal değerine göre sKr değerinde 1,5 kat artış veya GFH'de $\geq$ %25 azalma	6 saatten uzun süreyle idrar miktarı $<0,5$ ml/kg/sa
<b>I- Injury (hasar)</b>	Bazal değerine göre sKr değerinde 2 kat artış veya GFH'de $\geq$ %50 azalma	12 saatten uzun süreyle idrar miktarı $<0,5$ ml/kg/sa
<b>F- Failure (yetmezlik)</b>	Bazal değerine göre sKr değerinde $\geq 3$ kat artış veya GFH'de $\geq$ %75 azalma veya sKr $\geq 4$ mg/dl iken $0,5$ mg/dl ani artış	24 saatten uzun süreyle idrar miktarı $<0,3$ ml/kg/sa veya 12 saatlik anüri
<b>L- Loss (kayıp)</b>	Dört haftadan uzun süren ABH	
<b>E- End stage (son dönem)</b>	Üç aydan uzun süren organ fonksiyon kaybı	

RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss, End stage, sKr: serum Kreatinin GFH: Glomerül Filtrasyon Hızı  
ABH: akut böbrek hasarı

RIFLE kriterlerinin modifikasyonu niteliğinde olan bir diğer sınıflama sistemi de 2006'da AKIN tarafından tanımlanmıştır (Tablo 2) [9].

Tablo 2- AKIN sınıflaması

Evre	Serum Kreatinin Kriteri	İdrar Çıkışı Kriteri
1	0,3 mg/dl ve üzerinde yükselme veya 1.5-2 kat yükselme	6 saat için idrar çıkışı <0,5 ml/kg/saat
2	2-3 kat yükselme	12 saat için idrar çıkışı <0,5 ml/kg/saat
3	3 kattan fazla yükselme veya sKr $\geq$ 4 mg/dl iken >0,5 mg/dl ani yükselme	24 saat için idrar çıkışı <0,3 ml/kg/saat veya 12 saat boyunca anüri

AKIN: Acute Kidney Injury Network, sKr: Serum kreatinin

2012 yılında KDIGO grubu yeni bir tanı ve evreleme sistemi tanımlamıştır. KDIGO'nun avantajı, 48 saat içinde sKr düzeyindeki değişiklikleri veya 7 gün içinde glomerüler filtrasyon hızındaki (GFH) düşüşü göz önünde bulundurarak AKIN ve RIFLE'deki parametrelerin hepsini kapsamasıdır. ABH'yi diğer akut böbrek hastalıkları ve bozukluklarından ayrı olarak tanımlaması; klinik araştırmalar ve klinik uygulama kılavuzları için daha iyi bir temel sağlamaktadır [12].

KDIGO'ya göre ABH tanımı; sKr seviyesinde 48 saat içinde 0,3 mg/dL veya daha fazla artış, sKr seviyesinde bazal değer 1,5 katından fazla artış veya 7 gün içinde 6 saat boyunca idrar çıkışının 0,5 mL/kg/saatten az olması kriterlerinden en az birini karşılama durumudur (Tablo 3) [1].

Tablo 3- KDIGO sınıflaması

Evre	Serum Kreatinin Kriteri	İdrar Çıkışı Kriteri
1	Bazal değerden 1.5–1,9 kat artış veya $\geq 0,3$ mg/dl artış	6-12 saat için idrar çıkışı $<0,5$ ml/kg/saat
2	Bazal değerden 2-2,9 kat artış	$\geq 12$ saat için idrar çıkışı $<0,5$ ml/kg/saat
3	Bazal değerden 3 kat artış veya sKr $\geq 4$ mg/dl veya Renal replasman tedavisine başlanması veya 18 yaşından küçükler için GFH'nin $<35$ ml/dak/1,73 m <sup>2</sup> olması	$\geq 24$ saat için idrar çıkışı $<0,3$ ml/kg/saat veya $\geq 12$ saat için anüri

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes, sKr: serum kreatinin, GFH: Glomeruler filtrasyon hızı

### 2.1.2. Etiyolojiye Göre Sınıflandırma

ABH nedene göre sınıflandırıldığında; prerenal (böbrek kan akışında azalma), renal (böbrek parankiminde yaralanma) ve postrenal (idrar akışında tıkanıklık) olarak üç kategoriye ayrılır (Tablo 4). ABH kaynağının belirlenmesi önemlidir çünkü nedeni ve tedavisi duruma göre değişiklik gösterir [13].

Tablo 4- ABH etiyojisine göre sınıflandırma

Prerenal	Renal	Postrenal
İntravasküler volümde azalma (Kanama, ishal, kusma, osmotik diürez, yanık, pankreatit)	Glomerüler	Mesane çıkışında tıkanıklık (Prostat hipertrofisi, üriner retansiyon, malignite)
Azalmış kardiyak debi (Miyokard hastalıkları, pulmoner emboli)	Tübüler (iskemi, enfeksiyon, nefrotoksinler)	Bilateral nefrolityazis
Böbrek otonöregülasyonunda bozulma (ACEİ'ler, ARB'ler, NSAİİ'ler)	Vasküler	Tek böbrekte obstruksiyon

ACEİ: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin Reseptör Bloker, NSAİİ: Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaç

**Prerenal akut böbrek hasarı:** Prerenal azotemi olarak tanımlanır. Temeldeki neden böbrek kan akımında, renal parankim hasarına sebep olmayacak düzeydeki bozulmadır. Böbrek kan akımındaki azalma damar içi volüm kaybı, efektif volümdeki azalma veya böbrek kan akımını bozan ajanlara bağlı olarak gelişebilmektedir. ABH'nin %55-60'lık bölümünü oluşturur. Böbrek perfüzyonunun düzelmesi ile renal fonksiyonlar geri kazanılır [14].

**Postrenal akut böbrek hasarı:** Postrenal ABH nedenleri idrar akımının akut obstrüksiyonu ile karakterizedir. Bu obstrüksiyon üretra, mesane veya üreter düzeyinde olabilir. En sık mesane boynunun fonksiyonel veya yapısal obstrüksiyonundan kaynaklanır. Herhangi bir düzeydeki tıkanıklığın belirgin renal yetmezlik yapması için ya tek olan böbreği etkilemesi ya da her iki böbreği etkileyecek düzeyde olması gerekir. İdrar akımının tıkanıklığa bağlı azalması ile tübül içi basınç artar, inflamatuvar süreç başlar ve GFH azalır. Tıkanıklık açıldıktan sonra GFH'nin normale dönmesi tıkanıklığın süresine bağlıdır [15].

**Renal akut böbrek hasarı:** Renal ABH hastaneye yatan hastalarda daha sık görülür. Hastanede yatan hastalarda görülen ABH'nin %5-10 nedenidir. Hastanede yatan hastalarda sıklıkla iskemik veya toksik nedenlerle oluşur. Eğer renal ABH toplum kökenli geliştirse daha çok ilaç kullanımı veya enfeksiyon ile ilişkilidir [15]. Renal ABH, böbreğin hangi kısmının dahil olduğuna bağlı olarak glomerüller, vasküler ve tübüler olmak üzere üç alt grupta incelenir.

**Glomerüler nedenler:** Glomerülonefritler proteinüri, hematüri ve hipertansiyon ile seyretmektedir. Genellikle kronik böbrek hastalığı ile gelişmesine rağmen özellikle hızlı ilerleyen glomerülonefrit ve akut proliferatif glomerülonefrit ABH ile sonuçlanabilir [14].

**Vasküler nedenler:** Renal arter trombozu ve abdominal aorta hastalıkları ABH'ye sebep olan makrovasküler hastalıklardır. Mikrovasküler nedenler genellikle mikroanjiyopatik hemoliz ile seyreder ve glomerül kapillerlerinde oluşan tromboza bağlı oluşur [16].

Tübüler nedenler: Renal akut böbrek hasarının en sık nedeni iskemi veya toksinlere bağlı oluşan akut tübüler nekrozdur. Tübüler tutulum olduğunda çoğunlukla proksimal tübülde nekroz, distal tübülde apoptozis gelişir. Özellikle iskemik akut tübüler nekrozda prerenal azotemiden farklı olarak böbrek kan akımı düzelse de hasar hemen düzelmeyebilir. Hasarın derecesine göre kalıcı böbrek hasarı gelişme olasılığı daha fazladır [14].

### **2.1.3. Nefrotoksik Akut Böbrek Hasarı**

Toksik madde ile ABH oluşumunda, böbrek kan akımı değişimine bağlı hasarlanma, doğrudan tübülüs epitel hücrelerine toksik etki, toksinlerin çökmesine bağlı tübüler obstruksiyon ile idrar akımının engellenmesi, intertisyel inflamasyon ve trombotik mikroanjiopati mekanizmaları etkili olabilir [17]. Nefrotoksisitenin şiddetini belirleyen faktörler, yaş, genetik, ek hastalık, toksik madde dozu olarak sıralanabilir. Neden olan toksinler genellikle dışarıdan alınan ilaçlar olmakla birlikte hemoglobin ve myoglobin gibi endojen maddeler veya yılan, örümcek ve arı sokması gibi hayvan kaynaklı toksinlere bağlı da olabilir [18]. İlaç kullanımına bağlı olarak oluşan ABH'nin morbidite ve mortalitesi gittikçe artmaktadır. Gelişen ABH nedeniyle hastaneye yatan hastalarda nedenin yaklaşık %20'sinin ilaçlara bağlı olduğu, bunun %3-11'inin antibiyotiklere, %0,5-7'sinin anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerine, %3-22'sinin non-steroid antiinflatuvar ilaçlara ve %2-12'sinin KM'ye bağlı olduğu düşünülmektedir [17, 18].

## **2.2. KONTRAST İLİŞKİLİ AKUT BÖBREK HASARI**

### **2.2.1. Tanım**

Kontrast nefropatisi; intravenöz (iv) KM uygulamasından sonraki 48 saat içinde ortaya çıkan ve etyolojide diğer nefrotoksik faktörlerin eşlik etmediği ABH durumudur. Kontrast nefropatisi tanısı için bazal değerle karşılaştırıldığında kesin ya da rölatif olarak sK<sub>Cr</sub> seviyesinde yükselme, bu yükselme ile KM alımı arasında zamansal ilişki olması ve renal yetmezliği açıklayabilecek alternatif tanıların dışlanması gerekmektedir [19]. Bu tanım sorunludur çünkü çoğu durumda “diğer

nefrotoksik faktörlerin dışlanması” mümkün veya güvenilir olmamaktadır [20]. Bu nedenle, 2015 yılında Amerikan Radyoloji Derneği Uyuşturucu ve Kontrast Madde Komitesi, KM ve ABH arasındaki nedensel ilişkinin yol açtığı kavramsal problemi çözmeyi amaçlayan yeni terimler önermiştir [21].

Kontrast ilişkili akut böbrek hasarı “Contrast-Associated AKI”: KM uygulanmasından sonraki 48 saat içinde meydana gelen herhangi bir akut böbrek hasarı olarak tanımlanmıştır. Kontrast sonrası akut böbrek hasarı “Post Contrast AKI” terimi Kİ-ABH ile eş anlamlıdır ve radyoloji kılavuzlarında yer almaktadır (15). Her iki terim de korelatif tanı gerektirir. Her iki terim de KM uygulaması ile ABH olayı arasında nedensel bir ilişki varlığı gerektirmez. Klinik olarak ortaya çıkan ABH durumları ve kontrol grubu olmayan kohort çalışma protokollerinde belgelenen durumlar en iyi Kİ-ABH veya kontrast sonrası ABH olarak adlandırılır.

Kontrast kaynaklı akut böbrek hasarı (KK-ABH) “Contrast Induced-AKI”: KM uygulamasına nedensel olarak bağlanabilen Kİ-ABH'nin alt kümesidir. KK-ABH, iv KM ile ABH gelişimi arasında nedensel bir ilişki olduğunu ima eder. Klinik uygulamada KK-ABH (eski adıyla kontrast nefropatisi) teriminin kullanılması, yanlış pozitif olaylar (eşzamanlı nefrotoksik maruziyete bağlı ABH veya KM zamanına yakın zamanda gelişmiş böbrek harabiyeti gibi) nedeniyle yanıltıcı olabilir.

Amerikan Radyoloji Derneği ve Amerika Ulusal Böbrek Vakfı tarafından 2020’de yayınlanan bir derlemede Kİ-ABH ve KK-ABH'nin tanımlarındaki tarihsel birleşim nedeniyle, birçok yayınlanmış çalışmanın sonuç olarak Kİ-ABH'yi yanlış bir şekilde KK-ABH (yani kontrast nefropatisi) olarak etiketlediği görülmüştür. Bu nedenle, KK-ABH için kanıt veri tabanı yetersizliği göz önünde tutularak KK-ABH'nin risk faktörleri, insidansı, morbiditesi gibi birçok bilginin literatürde abartıldığı düşünülmektedir [22].

KDIGO çalışma grubu, Kİ-ABH'nin tanımında ve evrelendirilmesinde ABH'nin diğer formlarında kullanılan kriterlerin aynısını kullanmayı önermektedir [1]. Klinik çalışmalarda en sık kullanılan tanım ise Mehran ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınladıkları çalışmada tanımladıkları kontrastlı işlemde 48 saat sonra değerlendirilen sK<sub>r</sub> değerinde bazal değerden en az 0,5 mg/dl'lik veya %25 oranında artış olmasıdır [4, 23].

### 2.2.2. Kontrast Madde Özellikleri

Vücuttaki pek çok yapı X ışınlarını birbirlerine yakın oranda soğurur bu nedenle grafi üzerinde ayırt edilmeleri güçtür. İncelenen yapının radyografik olarak görüntülenebilmesi için vücut boşluklarının ışın emilimini değiştiren bir madde ile doldurmak gerekir [24].

İlk olarak 1923 yılında sodyum iyot üriner sistem incelemelerinde KM olarak kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra yüksek osmolariteli ve iyonik bileşikler oluşturulmuş fakat bunların da nefrotoksik olduğunun anlaşılması üzerine 1980’li yıllardan sonra daha iyi görüntü kalitesi veren ve daha az nefrotoksik olan non-iyonik hipoosmolar KM’ler geliştirilmiştir. Günümüzde en çok anjiyografik yöntemler için bu bileşikler kullanılmaktadır [25, 26].

KM’ler iyonik ya da non-iyonik veya hiperosmolar, hipoosmolar ve izoosmolar olarak gruplandırılmaktadır (Tablo 5) [26].

Tablo 5- Kontrast maddeler ve özellikleri

Osmolarite tipi	Etken madde	Piyasa adı	mOsm/kgH <sub>2</sub> O	İyonizasyon
Hiperosmolar	Diatrizoate	Renografin-76	1940	İyonik
Hipoosmolar	Ioxaglate	Hexabrix	600	
	Iomeprol	Iomeron	618	
	Ioversol	Opitray	702	
	Iopromide	Ultravist	774	
	Iopamidol	Isovue	796	
	Iohexol	Omnipaque	844	
	Iobitridol	Xenetix	915	
İzoosmolar	Iodixanol	Visipaque	290	Non-iyonik

### 2.2.3. Epidemiyoloji

Kİ-ABH dair ilk vakalar 1950’lerde bilinen böbrek hastalığı olan ve iv KM uygulanarak piyelografi çekilen hastalarda bildirilmiştir [27]. Son yirmi yılda bilgisayarlı tomografi (BT) kullanımı % 800 artmıştır [28]. Bu sebeple KM tıp tarihinde en sık reçete edilen ilaçlar arasındadır ve dünya çapında 2003 yılında 8 milyon litreye karşılık gelen yaklaşık 80 milyon doz uygulandığı tahmin edilmektedir [29].

#### 2.2.4. İnsidans

Kİ-ABH insidansı, hasta popülasyonuna ve başlangıç risk faktörlerine bağlı olarak literatürde büyük farklılıklar göstermektedir. Ayrıca, herhangi bir klinik olayda olduğu gibi insidans da tanımlandığı kriterlere bağlı olarak değişir. Kİ-ABH, hastanede edinilmiş ABH vakalarının yaklaşık %11'ini oluşturur ve azalmış renal perfüzyon ve nefrotoksik ilaçlardan sonra üçüncü en yaygın nedenidir [2].

Genel popülasyonda Kİ-ABH riski %2 gibi düşük bir oran olmasına rağmen, seçilmiş hasta alt gruplarında, özellikle kardiyak prosedürlerden sonra, çoklu risk faktörleri olan hastalarda % 50'ye kadar yükselmektedir [30, 31].

#### 2.2.5. Patofizyoloji

Kİ-ABH patofizyolojisi karmaşıktır ve iyi anlaşılmamıştır. Kİ-ABH'ye birden çok faktörün birlikte sebep olduğu düşünülmektedir.

İntrarenal vazokonstriksiyon, reaktif oksijen radikallerinin oluşumu ve doğrudan tübüler hasar Kİ-ABH'ye neden olan baskın faktörlerdir [32]. Bununla birlikte, her bir mekanizmanın göreceli katkısı bilinmemektedir.

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda; iyonik KM'nin arteriyel infüzyonunun önce geçici vazodilatasyon ile renal kan akımında artışa ve ardından renal vasküleritede konstrüksiyona neden olduğu gösterilmiştir. Bu vazokonstriksiyonun mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, araştırmacılar kontrast maruziyetinden sonra vazokonstriktif fazda kalsiyum akışının olduğunu göstermişlerdir [33].

KM'nin kan akımında azalmaya katkıda bulunabileceği ve bu nedenle böbrek parankiminde hipoksik koşullara yol açabilecek vazokonstriktör moleküller olan adenosin ve endotelin-1'in salınmasını indükleyebileceğine inanılmaktadır [34].

Dış medullanın oksijen basıncı normal koşullar altında düşük olduğundan kontrast kaynaklı vazokonstriksiyonun, anemi gibi renal iskemiye katkıda bulunacak diğer faktörlerle birlikteliği hipoksiyi derinleştirerek hasara neden olabileceği düşünülmektedir [35]. Yapılan son çalışmalarda da KM uygulamasını takiben dış medulla kan akımının %40 oranında azaldığını ve oksijen iletiminde %60'lık bir azalma olduğu gösterilmiştir. Bu değişikliklerin Kİ-ABH modellerinde görülen

histopatolojik bulgulara katkıda bulunan iskemik yaralanmaya neden olduğu düşünülmektedir [36, 37].

Medüller iskeminin diğer bir intrinsek nedeni olarak KM ile indüklenen ozmotik diürece sekonder tübüler basınç artışı ve mikrovasküler rezistans artışına bağlı olarak artan kan viskozitesi ve tübüler obstrüksiyon nedeniyle oksijen tüketiminin artması gösterilebilir [38].

KM'ler endotelyal ve tübüler hücrelerde doğrudan hücresel hasara neden olabilir [39]. KM, proksimal tübüler hücreler üzerinde doğrudan toksik etkisini mitokondriyal enzim aktivitesinin ve mitokondriyal membran potansiyelinin bozulması ile gösterebilir [40, 41].

Distal tübülde KM, doğrudan veya hipoksik hasar yoluyla apoptozu indükleyebilir [40].

KM etkisinin bir sonucu olarak gözlenen fonksiyonel ve yapısal değişiklikler arasında fırça kenar enzimlerinin ve lizozomal enzim aktivitesinin artışı, hücresel DNA parçalanması; protein kinazların aktivasyonu, hücre ölümünde görev alan sinyal moleküllerinin upregülasyonu ve kaspaz aktivasyonu sayılabilir [42]. Hücre ölümünde görev alan sinyal moleküllerinin upregülasyonunda proenflamatuar sitokin interlökin-8'in (IL-8) rol oynadığına inanılmaktadır [43].

#### **2.2.6. Prognoz**

Böbrek işlevleri normal olan hastalarda, iyotlu KM'lerin intravasküler enjeksiyonu sonrasında yarı ömrü yaklaşık 2 saattir. Verilen KM'nin %75'i ilk 4 saatte idrarla atılır, %98'i ise 24 saat sonra vücudu terk eder. Normal renal fonksiyonu olan kişilerde %1'den azı ekstrarenal yolla atılır. Ancak böbrek yetmezlikli ve GFH'si düşük olan hastalarda, KM'nin idrar yolu ile atılımı günler boyu sürebilmektedir [44].

İv KM verildikten sonra sKr düzeyleri hastaların %60'ında ilk 24 saatte, %90'ından fazlasında 72. saatte yükselir. Dört veya beşinci günde doruk düzeye ulaşır ve 7. veya 10. günde bazal düzeye gerilemektedir. Yapılan çalışmalarda KM uygulanması sonrası ilk 24 saat içinde sKr düzeyinde 0,5 mg/dL'nin üzerinde bir artış olmazsa bu hastalarda genelde belirgin bir nefropati gözlenmediği görülmüştür [45].

Kİ-ABH sonrası diyaliz ihtiyacı, kontrast uygulaması sırasında hastaların altta yatan risklerine göre değişir, genellikle %1'den azdır. Diyaliz gerektiren Kİ-ABH

nispeten nadir olmakla birlikte, hastanede kalış süresinde uzama ve 1 yıllık mortalite oranları ile hasta prognozu üzerindeki etkisi oldukça fazladır [46].

Mortalite, hastaneye yatış sırasında Kİ-ABH gelişen hastalarda % 34 iken, KM alan ancak Kİ-ABH gelişmeyen kontrol hastalarında %7'dir [3]. Diyaliz gerektiren Kİ-ABH olan hastalarda 2 yıllık mortalite oranı % 81.2'dir [46].

### **2.2.7. Risk Faktörleri**

Kİ-ABH insidans oranları, belirli bir hasta popülasyonundaki spesifik risk faktörlerinden önemli ölçüde etkilenir. KM'ye maruz kaldıktan sonra böbrek fonksiyon değişikliklerini tanımlamak için benimsenen sKr eşik değerinin yanı sıra, Kİ-ABH epidemiyolojisi temel olarak hastaların özellikleri, akut/kronik komorbiditeleri ve prosedüre bağlı faktörlere (örneğin klinik belirleme, uygulama yolu, KM miktarı ve tipi) bağlıdır [47].

Kronik böbrek hastalığının Kİ-ABH'nin en önemli bağımsız risk faktörü olduğu konusunda genel bir fikir birliği vardır [19, 48].

Gözlemsel çalışmalardan elde edilen veriler diyabeti Kİ-ABH için bağımsız bir risk faktörü olarak gösteriyor gibi görünmekle birlikte, böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda gerçek etkisi tartışmalıdır [23, 49, 50]. Bunun yerine akut hiperglisemi varlığı, hem Kİ-ABH hem de hastane içi mortalite artış oranlarıyla ilişkilidir [51].

Kİ-ABH için yaygın olarak karşılaşılan diğer risk faktörleri anemi, konjestif kalp yetmezliği, ileri yaş ve eş zamanlı nefrotoksik ilaç kullanımınıdır [1, 52-56].

Peri-prosedürel anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin rolü tam olarak belirlenmemiştir. Halihazırda bu ilaçlarla tedavi gören kronik böbrek hastalığı olan hastalarda, KM prosedürlerinden önce ilaç alımının durdurulmasının Kİ-ABH insidansı üzerinde önemli bir etkisi yoktur [57]. Bu nedenle, KM uygulaması öncesinde bu ilaçların kesilmesi halen önerilmemektedir [1].

Böbrek nakilli hastalar, muhtemelen yüksek diyabet prevalansı, hipertansiyon, greft disfonksiyonu ve kalsinörin inhibitörleri gibi nefrotoksik ilaçların eş zamanlı kullanımını nedeniyle artmış Kİ-ABH riski altında kabul edilmelidir [58, 59].

Prosedürle ilgili faktörler Kİ-ABH oluşumunda rol oynayabilir [60]. Kİ-ABH riskinin arteriyel uygulamasının iv uygulamaya kıyasla daha yüksek olduğu kabul

edilmektedir. Yapılan çalışmalarda göre koroner anjiyografi uygulanan hastalarda Kİ-ABH insidansı, kontrastlı BT çekilen hastalara göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür [61-64]. Bununla birlikte, koroner anjiyografi uygulamasının gerekli olduğu klinik durum nedeniyle daha yüksek kardiyovasküler risk, kronik böbrek yetmezliği insidansında artış ve uygulanan KM hacminin daha fazla olması gibi faktörler sebebiyle uygulama yolunun spesifik rolünün klinik uygulamada tespit edilmesi genellikle zordur. Bu bağlamda, karşılaştırılabilir iki hasta alt grubu ele alındığında diyagnostik amaçlı olarak intra-arteriyel veya iv KM enjeksiyonundan sonra benzer oranda Kİ-ABH bildirilmiştir [63]. Bu nedenle, intra-arteriyel uygulamadan sonra daha yüksek Kİ-ABH riski, böbreğin KM'ye daha doğrudan maruz kalmasıyla ilişkili olabileceği öngörülse de, daha yüksek ABH insidansının, komorbidite varlığı ve prosedürle ilgili diğer faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir [65].

KM hacmi, Kİ-ABH için temel değiştirilebilir risk faktörüdür [66]. Özellikle, KM dozunun prediktif değeri açıkça tanımlanmıştır, çünkü 100 ml'nin altındaki dozlar Kİ-ABH insidansını önemli ölçüde azaltmıştır [46].

Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda, vücut ağırlığı ve bazal sK<sub>r</sub> değeri için dozu ayarlayarak KM hacminin (maksimum KM dozu) üst sınırı hesaplamak için bir formül önerilmiştir ve maksimum KM dozu aşılmadığında böbrek fonksiyon bozukluğu insidansı %2 ve aşıldığı zaman %21 olduğu görülmüştür [67].

Hiperosmolar KM'nin daha yüksek Kİ-ABH insidansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [68]. İzoosmolar KM'nin hipoosmolar KM'den daha az nefrotoksik olup olmadığı ve viskozite gibi diğer KM özelliklerinin Kİ-ABH insidansını arttırmadaki rolü hala tartışmalıdır [36, 69].

### **2.2.8. Tedavi**

Kİ-ABH patogenetik mekanizmaları kesin olarak bilinmediğinden, halihazırda Kİ-ABH için spesifik bir tedavi seçeneği mevcut değildir. Bunun yerine, hem ana risk faktörleri hem de renal hasarın kesin zamanı Kİ-ABH için iyi tanımlandığından, araştırmacılar öncelikle önleyici tedbirlerin tanımlanmasına odaklanmışlardır [47].

Klinik olarak gerekli olduğunda hemodiyalizden yararlanılabilir. Kİ-ABH'nin akut tedavisi diğer nedenlere bağlı gelişen ABH'nin tedavisi ile benzerdir.

Hiperkalemi açısından serum elektrolit düzeylerinin takibi, hipovolemi ve hipervolemi açısından sıvı alımı ve sıvı çıkışı takibi, günlük sK<sub>r</sub> takibi ve uygun beslenme ile günlük kilo takibi önerilir [44].

### 2.2.9. Böbrek Koruyucu Tedavi

Kİ-ABH'ye bağlı komplikasyonların önlenmeye çalışılmasına yönelik çeşitli yöntemler mevcuttur, bunların arasından hidrasyon ve düşük ozmolar KM kullanımı en etkili bulunan yöntemlerdir [4].

**Hidrasyon:** Kİ-ABH oluşumunu önlemede yeterli hidrasyon en etkili yöntem olarak kabul edilmektedir. Acil olmayan koroner anjiyografi uygulanan hastalarda yapılan prospektif bir çalışmada, İV salin hidrasyonunun oral hidrasyona kıyasla Kİ-ABH oluşumunu anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir [70]. Volüm genişletilmesi KM uygulanmasından 4 saat önce ve kontrast uygulandıktan sonra 24 saat boyunca 100 ml/saat hızında %0,9'luk salin ile sağlanır. Bu rejim KKY olmayan ve girişimsel veya cerrahi prosedür öncesi oral alımı istenmeyen hastalar için uygundur. Eğer oral alım için kontrendikasyon yoksa serbest sıvı alımı teşvik edilebilir. İşlem öncesi en az 500 mL ve işlem sonrasındaki 24 saatte 2400 mL su veya sıvı içecek alımı önerilir. Bu sıvı alımı ile en az 1 mL/dk diürez sağlanmalıdır [71].

**N-asetilsisten (NAC):** Hidrasyondan sonra en yaygın kullanılan antioksidan ve renal vazodilatör etkileri de olan böbrek koruyucu tedavi ajanı NAC'dir. Yapılan bir çok çalışmada NAC, KM uygulanmasından bir gün önce ve uygulama gününde ikiye bölünmüş eşit dozda toplam 1200 mg oral dozla verilmiştir [72]. Literatürde birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen NAC'ın etkinliği tutarlı bir biçimde gösterilememiştir fakat olumlu yan etki profili ve düşük maliyeti sebebiyle yeterli kanıt olmasa da klinik protokollerde sıkça yer almaktadır [73].

**Bikarbonat:** Kİ-ABH gelişiminde reaktif oksijen türevlerinin rol oynadığı tahmin edildiğinden idrarı alkalinize edecek olan sodyum bikarbonat içerikli bir hidrasyon uygulanmasının daha çok fayda sağlayabileceği öngörülmüştür. Bu konuda

yapılan araştırmalar küçük çaplı olmakla beraber sodyum bikarbonat solüsyonunun görece daha etkin olduğunu öne sürmektedir [74-76].

**Hemodiyaliz:** KM nefropatisi için yüksek risk taşıyan ileri seviyede kronik böbrek hastalığı olan hastalarda KM'nin vücuttan kolay atılımını sağlamak için hemodiyaliz ve hemofiltrasyon denenmiştir. Hemodiyaliz ve periton diyalizi iyot ve gadolinyum bazlı KM'nin vücuttan temizlenmesinde güvenle kullanılır [77]. Hemodiyaliz KM'yi etkin bir biçimde arındırabilmesine karşın KI-ABH oranlarında düşüş sağlanmamıştır [78].

**Diğer yöntemler:** KI-ABH önlenmesinde teofilin ve kalsiyum antagonistleri gibi renal vasodilatörlerin profilaktik uygulanması tartışmalıdır. Ancak son yayımlanan bir çalışmada 200 mg teofilin uygulanmasının koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir [79]. Dopamin-1 reseptör agonisti, olan Fenoldopam'ın kullanılmasının, perkütan koroner girişim uygulanan ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda KI-ABH sıklığını azalttığı gösterilmiştir [80]. Bu ilaçların koruyucu etkileri daha fazla çalışma ile kanıtlanmalıdır. Volüm genişletilmesi ve non-iyonik hipoozmolar KM kullanımına ek olarak mannitol uygulanması artık önerilmemektedir [81].

### **2.2.10. Akut Böbrek Hasarında Biyobelirteçler**

Böbrek hasarının KM uygulamasından hemen sonra başladığından dolayı hassas biyobelirteçlerin böbrek hasarını çok erken tespit edebilmesi muhtemeldir [82]. Bu amaçla, ABH'nin erken teşhisine izin vermek ve hastaların sonuçlarını iyileştirmek için erken tanı koyabilen spesifik biyobelirteçleri belirlemek için son yıllarda çok çaba sarf edilmektedir [83].

Biyobelirteç terimi, vücut salgılarında ölçülebilen, sonuç veya hastalık insidansını tahmin edebilen herhangi bir madde, yapı veya süreç olarak tanımlanmıştır [84]. Herhangi bir biyobelirteçte istenen özellikler; duyarlı ve ölçülebilir olması ve klinik kararların zamanında alınabilmesi için hızlı bir şekilde analiz edilmesi, prognozu verebilmesi ve tedavinin etkinliğini kontrol edebilmesidir. Bu bağlamda, hastalık durumunun mekanizması veya patofizyolojisini bilmek hastalıkla ilişkili

biyobelirteçleri tanımlamak için önemlidir. Kİ-ABH'nin klinik özellikleri ve yönetimi, diğer nedenlerden kaynaklanan ABH ile aynı olduğundan, diğer ABH tiplerinin erken teşhisini öngörmek için incelenen biyobelirteçler de Kİ-ABH'yi tahmin etmek için kullanılabilir [85, 86].

sKr düzeyi ilk kez 1917 civarında böbrek fonksiyonunun belirlenmesi için kullanıldı [87]. Neredeyse 100 yıl sonra hala böbrek fonksiyonunun ana belirleyicisi olarak sKr düzeyi kullanılmaktadır ancak çeşitli nedenlerle yetersiz bir altın standart olarak kabul edilmektedir. İlk olarak, normal sKr değeri yaş, cinsiyet, kas kütlesi, kas metabolizması, ilaçlar, hidrasyon durumu, beslenme durumu ve tübüler sekresyon gibi böbrek dışı faktörlerden etkilenmektedir. İkinci olarak, sabit durumdaki kreatinin üretimi ile azalmış kreatinin atılımı arasında yeni bir denge kurulmadan önce birkaç saat ila gün geçmesi gerektiğinden akut durumda sKr konsantrasyonları GFH'deki gerçek düşüşü yansıtmamaktadır [5].

Literatürdeki ABH tanımları, sınırlamalarının yaygın olarak kabul edilmesine rağmen alternatif bir belirteç olmaması sebebiyle tanı standardı olarak sKr düzeyini kullanmaya devam etmektedirler [88]. Böbrek hasarındaki yeni hassas biyobelirteçlerin ihtiyacı, sKr'deki ölçülebilir bir değişiklik için nefronların %50'sinin zaten hasarlanmış olması gerektiğini düşündüğümüzde önem kazanmaktadır [89].

Yeni biyobelirteçler arasında böbrekteki fonksiyonel bozulmayı veya glomerüler filtrasyondaki değişikliği gösteren (sistatin C ve mikroalbumin), tübüler fonksiyon bozukluğunu gösteren (N-asetil-glukozaminidaz, proksimal tübül fırça sınır enzimleri), böbrek hasarını gösteren upregülasyon proteinleri (böbrek hasarı molekülü-1, nötrofil jelatinaza bağlı lipokalin ve interlökin 18) sayılabilir.

**Renal proksimal tübül fırça kenar enzimleri:** Renal proksimal tübül fırça kenarında bulunan alanin aminopeptidaz, gama glutamil transferaz, alkalın fosfataz, alfa glukozidaz, trehalaz, dipeptidil peptidaz gibi enzimler de böbrek hasarı tanısında çalışılan enzimlerdendir. Böbrek kaynaklı enzimlerin idrarla atıldığı mekanizmalar açıkça anlaşılmasa da aynı hücre içi lokasyondan gelen enzimlerin birlikte atıldığına dair kanıtlar vardır. Özellikle hem lizozomal hidrozların hem de fırça sınır enzimlerinin çeşitli fizyolojik ve patolojik koşullar altında bir ilişki sergilediği gösterilmiştir, mesela KM'nin uygulanmasını takiben dört lizozomal hidrolaz enzimi

ve gama glutamil transferaz, alfa-glukosidaz ve trehalaz birlikte idrara salınırlar [7]. Önceki yazarlar ayrıca, idrardaki lizozomal enzim aktivitelerinin hem gün boyunca hem de günden güne hatırı sayılır bir değişim göstermesine rağmen, fırça sınır enzim aktivitelerinin oranının nispeten sabit kaldığını ileri sürmüşlerdir [90]. Farklı hücre içi konumlardan enzim atılım oranları arasındaki ilişki konusunda hala net bir fikir birliği yoktur. Bazı çalışmalar fırça sınırı enzimleri ile lizozomal ve sitozolik enzimler arasındaki koordinasyonu gösterirken, diğerlerinde hiçbir ilişki görülmemektedir. Enzimlerin idrarla atılmasının çok faktörlü bir süreç olduğu açıktır ve sonuçta ortaya çıkan enzim hasarı, hasarın şiddetine ve nefrotoksik maruziyetin çeşidine veya böbrek hasarının olduğu bölgeye bağlıdır [91].



### 2.3. TREHALAZ

Trehalaz, renal proksimal tübüllerde ve ince bağırsaklarda bulunan 75 kDa molekül ağırlığına sahip glikoprotein yapıda bir enzimdir. Trehalaz esas olarak böceklerde, mantarlarda ve bitkilerde bulunan bir disakkarit olan trehalozu iki molekül glikoza hidrolize eder [92-95].

Şimdiye kadar trehalazın fonksiyonu tam olarak açıklanamamış değildir. Literatürde yapılan çalışmalara bakıldığında; Sactor ve arkadaşları, trehalazın insanda hem böbrek hem de bağırsakta fırçamsı kenarlı epitel hücrelerinin membranlarında bulunması sebebiyle glikoz taşınmasında rol oynayabileceği hipotezini ileri sürmekte iken; Handel ve arkadaşları ise sıçanlar, ev kedileri, kuşlar, yılanlar, balıklar gibi birçok omurgalıda trehalazın bulunmaması sebebiyle bu hipoteze itiraz etmektedirler [96, 97].

Bergoz tarafından yayınlanan makalede trehaloz içeren mantarların yutulması üzerine klinik olarak diyare ile prezente olan bağırsak trehalaz eksikliğine bağlı izole trehaloz intoleransının görüldüğü bildirilmiş bu sebeple bağırsaktaki trehalazın muhtemelen yutulan trehalozun hidrolizinde rol oynadığı düşünülmüştür [98]. Trehaloz dolaşımında mevcut olmadığından ve böbrek tübüllerinin trehalozla maruz kaldığı görülmediğinden, trehalazın böbrek üzerindeki etkisi, böbrekte henüz tanımlanmamış başka eylemlere sahip olduğunu düşündürmektedir.

Ouyang ve arkadaşları, 2009 da yayınladıkları bir çalışmada tomurcuklanan mayalarda genetik ve biyokimyasal yaklaşımlar kullanılarak insan trehalaz geninin maya büyümesi üzerindeki fenotipik etkilerini incelemişler ve maya trehalaz geninde trehalaz gen ekspresyonunun ısı şoku, oksidatif stres ve ozmotik stres gibi çeşitli stres faktörlerine karşı hassasiyeti arttırdığını bildirmişler. Isı, oksidatif ve ozmotik strese maruz kaldıklarında trehalaz geni taşıyan maya mutantlarının yaşayabilirliğinin azalması, yüksek nötr trehalaz aktivitesi ve düşük hücre içi trehaloz konsantrasyonu ile korelasyon göstermiştir. Bu sonuçlar, insan trehalazının böbrekte ekzojen trehalozun kullanımına dahil olmaktan ziyade bir stres-tepki proteini olduğunu göstermektedir [99].

Trehalaz, substrat olarak trehalozla özgüdür ve böbrekte sadece proksimal tubul fırçamsı kenar hücrelerinin membranından izole edilmiştir; proksimal tübüle özgü

olması ve dar substrat spesifitesi sebebiyle túbüler hasarı tespit etmek için úriner trehalazın kullanışlı bir biyobelirteç olabileceği düşün÷lmüştür [100-102].

Liteatürde trehalazın bazı çevresel toksinlere ve ilaçlara bağlı böbrek hasarını erken gösterebildiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Kurşun eriten işçilerde trehalaz aktivitesin kontrollere göre arttığı, kandaki kurşun düzeyi ile idrar trehalaz aktivitesi arasında pozitif bir doğrusal ilişki bulunduğu; çevresel kadmiyum maruziyeti durumunda da benzer şekilde aktivite yüksekliği gösterilmiştir [103-105]. Nakano ve arkadaşlarının çalışmalarında civa klorür ilişkili böbrek hasarını biyokimyasal ve immunohistokimyasal yöntemlerle göstermede úriner trehalazın indikatör olarak kullanılabilirliği araştırılmış ve sonuçlarda maruziyet sonrası 16 saatte pik değerine ulaştığı ve 48 saat sonra bazal değerine döndüğu gör÷lmüştür [102].

Ampisilin ve tobramisin antibiyotiklerinin kullanımının infantlarda idrar trehalaz aktivitesini artırdığı bildirilmiştir [106].

Hartman ve arkadaşlarının abdominal aortografi ve renal arteriografi çekilen hastalarda kontrast sonrası renal hasarın tespitinde úriner enzimleri karşılaştırdıkları çalışmalarında işlem öncesi ve sonrası 3 gün boyunca alınan 24 saatlik idrar analizlerinde alkalın fosfataz, lösin aminopeptidaz, trehalaz, gamma glutamil transferaz, alfa glukozidaz bakılmış ve úriner kreatinin ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada trehalaz ve gama glutamil transferaz seviyelerinin diğer enzimlere göre daha erken yükseldiği, bazı hastalarda kontrast verilen günde pik yaptığı gör÷lmüř ve trehalaz 48 saat sonrasında bazal değerine geri döndüğu bildirilmiştir [7].

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. ÇALIŞMANIN YERİ, ZAMANI VE TİPİ**

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Erişkin Acil Servisine 15 Kasım 2019 ile 15 Mart 2020 tarihleri arasında başvuran iv KM uygulanan hastalar ile kontrast maruziyeti olmayan kontrol grubu hastalarda yürütülecek olan çalışma; prospektif gözlemsel kontrollü tanı testi performans çalışması olarak planlandı.

#### **3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILACAĞI YER VE ÖZELLİKLERİ**

Yıllık yaklaşık 300.000 hastanın başvurduğu 3. basamak bir eğitim ve araştırma hastanesi olan Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi erişkin acil servisinde yapıldı.

Bakırköy Dr. Sadi Konuk EAH erişkin acil tıp kliniğinde; 112 ambulans kabulü yapan biri travma hastalarına yönelik olmak üzere toplam 2 adet kırmızı alan odası bulunmaktadır. Her iki odada da 6 adet sedye ve monitör bulunmakta, bu kritik bakı odaları dışında sadece kardiyak arrest hastalarının yönetimin yapıldığı resüsitasyon odası bulunmaktadır. Ayrıca ayaktan başvuran tüm hastaların değerlendirildiği sarı ve yeşil alan bulunmaktadır. Kırmızı alanda hasta kabulü 112 ambulans aracılığı ile yapılabildiği gibi, ayaktan başvuran hastaların triyaj değerlendirilmesi ve doktor muayenesi sonrasında gerek görülmesi halinde tanı ve tedavi sürecinin yönetiminin kırmızı alana devredilmesi ile de olabilmektedir.

#### **3.3. ARAŞTIRMA EVREN VE ÖRNEKLEMİ**

Araştırmamıza Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Acil Tıp Kliniği'ne başvuran, 18 yaş ve üstü, iv KM verilerek BT çekilen 48 hasta vaka grubuna ve KM maruziyeti olmayan 25 hasta kontrol grubuna alındı.

Çalışmaya alınan tüm hastaların aydınlatılmış onamı alınmış olup hasta onam vermeye yetkin değil ise onam 1. derece yakınından alındı. Çalışmaya katılmak için onam vermeyen hastalar çalışmamıza dâhil edilmedi.

### 3.4. ÇALIŞMA PLANI

Verilerin standart bir şekilde toplanabilmesi için hazırlanan veri toplama formu kullanıldı. Öncelikle seçilen hastalardan aydınlatılmış onam alınan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Sonrasında çalışma formlarına düzenli olarak hastaların sosyodemografik verileri ve vital bulguları, hastaların geliş anındaki başvuru yakınması, bilinen komorbiditeleri, alınan biyokimya ve hemogram değerleri, son tanıları, mortaliteleri, hastane kalış süreleri belirlenerek olgu formuna kayıt edildi. Hastaların iv kontrast maruziyetinden önce (0. saat) ve sonrasında 12. saat, 24. saat, 48. saat idrar örneklerinde üriner trehalaz aktiviteleri ölçüldü. Sonuçlar veri toplama formuna kaydedildi. Kontrast sonrası 48. saat sKr değerinde kontrast öncesi bazal sKr'den %25 veya 0,5 mg/dl'lik artış olması son tanı olarak Kİ-ABH olarak tanımlandı. Hastaların sonlanımında hastane kalış süreleri gün olarak kaydedildi ve başvuru tarihindeki yatışında taburculuğu ya da exitus olma durumları kayıt altına alındı.

Çalışma tamamlandıktan sonra çalışma formlarındaki veriler istatistik analizlerinin yapılabilmesi için elektronik formatta kayıt edildi.

### 3.5. HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

#### 3.5.1. Çalışmamızdaki Kabul Kriterleri:

Acil serviste iv kontrastlı BT çekilen hastalar

18 yaş ve üzeri hastalar

Çalışmaya dâhil olmak üzere imzalı onam vermiş olan hastalar

İdrar çıkışı olan hastalar

#### 3.5.2. Çalışmamızdaki Dışlama Kriterleri:

Otomasyon sistemi üzerinden verilerine ulaşılamayan hastalar

Çalışmadan kendi isteğiyle ayrılan hastalar

Teknik nedenlerle idrarda trehalaz düzeyi ölçülemeyen hastalar

Son 1 hafta içinde KM maruziyeti olan hastalar

Son 1 hafta içinde nefrotoksik ilaç alım öyküsü olan hastalar

Renal transplantı olan hastalar

Diyalize giren hastalar

### **3.5.3. Kontrol Grubu Kabul Kriterleri:**

İv kontrast maruziyeti olmayan hastalar

18 yaş ve üzeri hastalar

Çalışmaya katılmayı kabul edenler

### **3.5.4. Kontrol Grubu Dışlama Kriterleri:**

Çalışma esnasında KM maruziyeti olanlar

Çalışma esnasında çalışmadan ayrılan gönüllüler

## **3.6. TEKNİK**

### **3.6.1. İdrar Örneklerinin Toplanması**

Foley sondası olmayan hastalardan spot orta akım idrarı, sonda ile takip edilen hastalardan doğrudan bir iğne ya da enjektör ile sondaya girilerek örnek alındı. İdrar örneklerinin bulanık olmamasına dikkat edilmiş, alınan idrar örnekleri temiz ve kuru tüplere konuldu; hemen çalışılmayacak örnekler toplu olarak çalışılmak üzere +4°C de saklandı.

### **3.6.2. İdrar Trehalaz Aktivitesi Ölçümü**

İdrar trehalaz aktivitesi ölçümü Bakırköy Dr. Sadi Konuk eğitim araştırma hastanesi biyokimya laboratuvarında yapıldı.

**Trehaloz stok solüsyonu hazırlanması:** Deiyonize su ile %40 (w/v) (40 g/dL) trehaloz solüsyonu hazırlandı.

**İdrar glukoz ölçümü:** Ölçüm prensibi idrara katılan trehalozun idrarda bulunan trehalaz enzimi tarafından glukozu yıkımı sonrası glukoz ölçümüne dayanmaktadır. İdrar glukozu kinetik kolorimetrik yöntemle Beckman Coulter AU480 (USA) cihazında Beckman marka glukoz kiti ile ölçülmüştür. Aynı hastanın trehaloz katılmamış ve katılmış idrarlarında glukoz ölçülerek aradaki fark trehalaz aktivitesi olarak kabul edildi. Hastadan alınan 975 microL idrara 25 microL %40 trehaloz solüsyonu veya 25 microL deiyonize su katılıp 30 dakika süreyle 37°C’de inkübe ettikten sonra glukoz ölçümü yapıldı.

**Deneyin prensibi:** Glukoz, adenzin trifosfat ve magnezyum iyonlarının varlığında heksokinaz ile fosforile olur; glukoz-6-fosfat ve adenzin difosfat oluşur. Glukoz-6-fosfat-dehidrogenaz glukoz-6-fosfatı fosfoglukonata oksitlerken, nikotinamid adenin dinükleotid indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotide dönüşür. Tüketilen her bir glukoz molekülüne karşılık bir indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid üretilir. Üretilen indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid, ışığı 340 nm’de absorbe eder ve spektrofotometrik olarak yükselmiş absorbans olarak tespit edilir. Yöntem <800 mg/dL (44 mmol/L)’e kadar lineerdir.

### 3.7. İSTATİSTİK

Sürekli değişkenler, normal veya normal olmayan dağılımlara göre ortalama  $\pm$  standart sapma veya medyan (minimum-maximum) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler mutlak değerler ve yüzdeler şeklinde sunuldu. Dağılımların değerlendirilmesi için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. Korelasyon analizlerinde parametrik veriler için Pearson ve parametrik olmayan veriler için Spearman’s rho testi kullanıldı. Gruplar arasındaki ilişki sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi ve kategorik değişkenler için Pearson  $\chi^2$  testi ve Fisher’s Exact test kullanıldı. Tanısal yeterlilik, sensitivite ve spesifite belirlenmesi ROC analizi ile belirlendi. İstatiksel alfa anlamlılık seviyesi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi. Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS sürüm 25 programı ile yapıldı.

## 4. BULGULAR

SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk EAH Acil Tıp Kliniği'ne 15 Kasım 2019 ile 15 Mart 2020 tarihleri arasında 108.912 hasta başvurmuştur. Acil tıp kliniğinde bu süre içerisinde 10.890 hastaya BT çekilmiş, 2420 hastanın görüntülemesi iv kontrast verilerek yapılmıştır. Çalışmaya 73 hasta dâhil edildi. Çalışmaya alınan 73 olgudan; 48 iv KM uygulanarak BT çekilen hasta vaka grubuna ve 25 kontrast maruziyeti olmayan hasta kontrol grubuna dahil edildi.

### 4.1. VAKAKONTROL GRUPLARININ KARŞILAŞTIRMASI

#### 4.1.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya alınan vaka grubundaki 48 hastanın yaş ortancası 71 (18-96) yıl, 17'si (%35,4) kadın idi. Kontrol grubunun yaş ortancası 75 (23-89) yıl, 13'ü (%52) kadın idi (Şekil 1, Şekil 2).

Vaka grubunun sistolik kan basıncı ortalaması  $146,21 \pm 32,082$  mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması  $85,94 \pm 16,486$  mmHg, nabız sayısı ortancası 91 (62-136) atım/dk idi. Kontrol grubunun sistolik kan basıncı ortancası 145 (110-250) mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması  $88,32 \pm 18,179$  mmHg, nabız sayısı ortalaması  $99,08 \pm 22,398$  atım/dk idi (Tablo 6).

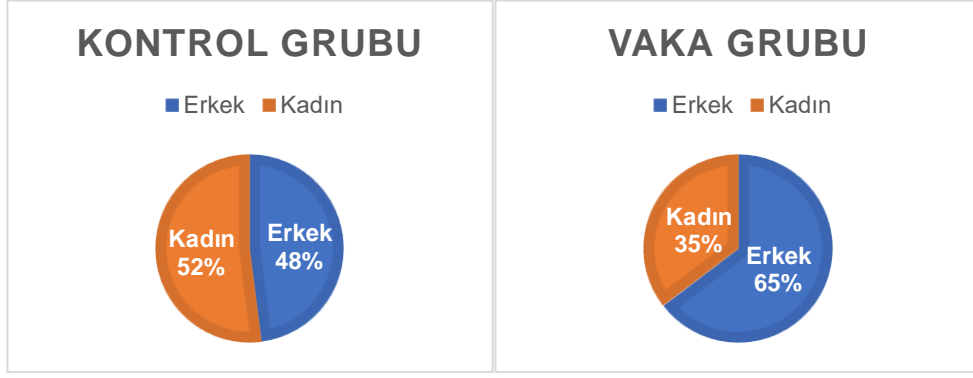
Çalışmaya dahil edilen vaka grubundaki 48 hastanın 5'inin (%10,4) konjestif kalp yetmezliği, 17'sinin (%35,4) diyabetes mellitusu, 7'sinin (%14,6) serebrovasküler hastalığı, 11'inin (%22,9) koroner arter hastalığı, 3'ünün (%6,3) kronik obstruktif akciğer hastalığı, 21'inin (%43,8) hipertansiyonu, 6'sının (%12,5) kronik böbrek hastalığı öyküsü mevcuttu. Kontrol grubundaki 25 hastanın 5'inin (%20) konjestif kalp yetmezliği, 9'unun (%36) diyabetes mellitusu, 3'ünün (%12) serebrovasküler hastalığı, 8'inin (%32) koroner arter hastalığı, 5'inin (%20) kronik obstruktif akciğer hastalığı, 7'sinin (%28) hipertansiyonu, 6'sının (%24) kronik böbrek hastalığı öyküsü mevcuttu (Şekil 1). Vaka grubunda 39 hasta (%81,3) taburcu olurken, 9'u (%18,8) mortal seyretti, kontrol grubundaki hastaların 18'i (%72) taburcu, 7'si (%28) exitus oldu (Şekil 3) (Tablo 6).

İki grup arasında yaş, cinsiyet, vital bulgular, kronik hastalıklar ve sonlanım açısından anlamlı fark saptanmadı.

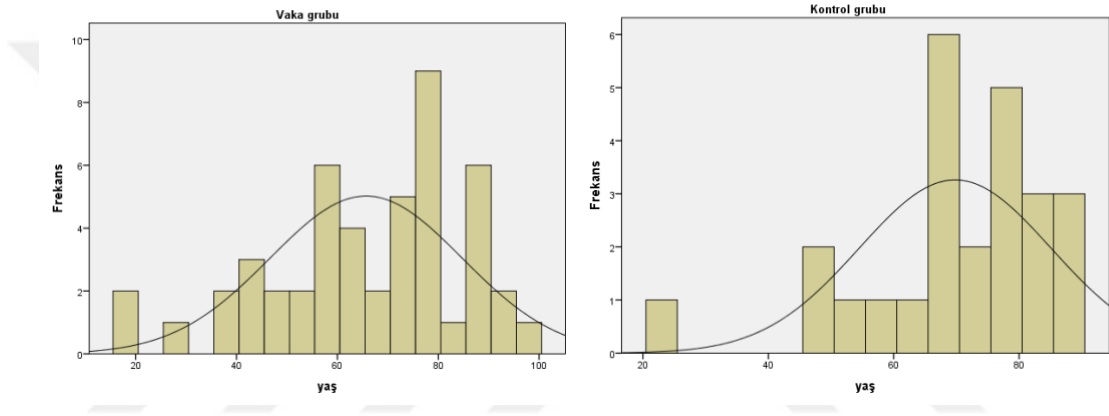
Tablo 6- Vaka ve kontrol gruplarının vital bulguları ve demografik özellikleri

		<b>Vaka grubu</b> <b>N:48</b> <b>Ortalama±SS</b>	<b>Kontrol grubu</b> <b>N:25</b> <b>Ortalama±SS</b>	<b>P</b>
Yaş (yıl)		71 (18-96) *	75 (23-89) *	0,396
Sistolik kan basıncı (mmHg)		146,2±32,08	145 (110-250) *	0,736
Diyastolik kan basıncı (mmHg)		85,9±16,4	88,32±18,18	0,573
Nabız (atım/dk)		91 (62-136) *	99,08±22,4	0,340
		<b>Vaka grubu</b> <b>n (%)</b>	<b>Kontrol grubu</b> <b>n (%)</b>	
Cinsiyet	Erkek	31 (64,6)	12 (48)	0,172
	Kadın	17 (35,4)	13 (52)	
Konjestif kalp yetmezliği		5 (10,4)	5 (20)	0,258
Diyabetes mellitus		17 (35,4)	9 (36)	0,682
Koroner arter hastalığı		11 (22,9)	8 (32)	0,401
Hipertansiyon		21 (43,8)	7 (28)	0,189
Kronik böbrek hastalığı		6 (12,5)	6 (24)	0,208
Serebrovasküler hastalık		7 (14,6)	3 (12)	0,533
Kronik obstruktif akciğer hastalığı		3 (6,3)	5 (20)	0,113
Mortalite		9 (18,8)	7 (28)	0,365

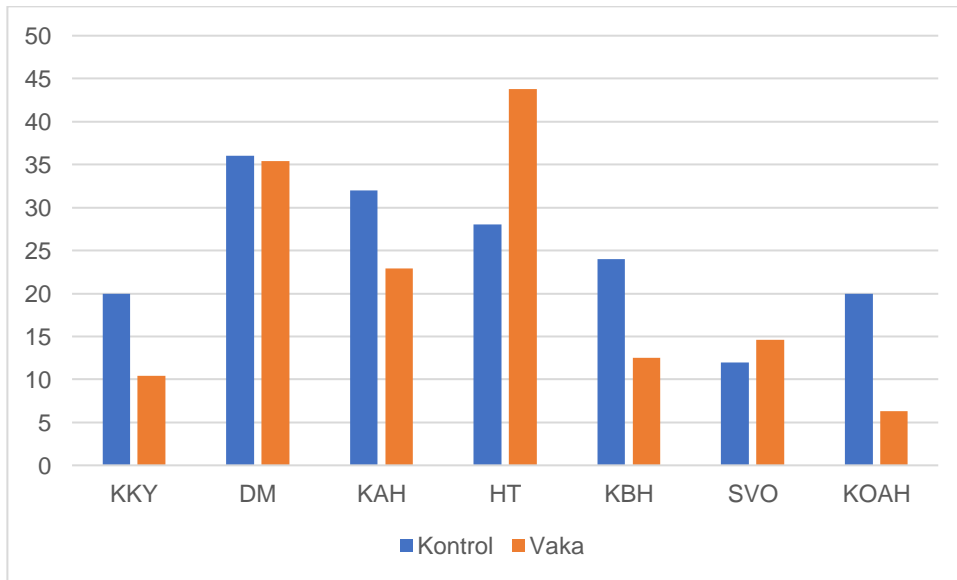
\*Ortanca (min-max) SS: Standart sapma



Şekil 1- Vaka ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımları



Şekil 2- Vaka ve kontrol gruplarının yaş dağılımları



Şekil 3- Vaka ve kontrol gruplarının kronik hastalık dağılımları

#### 4.1.2. Laboratuvar Değerleri

Laboratuvar değerlerinin analizinde iki grup arasında üre değerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmış olup diğer parametrelerde anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7- Vaka ve kontrol gruplarının laboratuvar bulguları

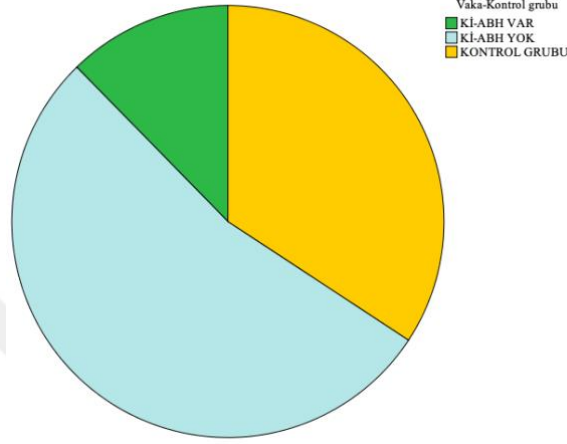
Laboratuvar testleri	Vaka grubu N:48 Ortanca (min-max)	Kontrol grubu N:25 Ortanca (min-max)	P
Hemoglobin (g/dl)	13,3 (4,9-17,5)	13,18±2,52	0,843
Hematokrit (%)	39,71±6,67*	41,58±7,87*	0,418
Platelet (10 <sup>3</sup> /μl)	267,7±96,40*	252 (164-524)	0,986
Lökosit (10 <sup>3</sup> /μl)	10,8 (4,98-31,89)	12,76±3,72*	0,099
RDW (%)	14 (11,8-24,3)	14,3 (12,4-21)	0,269
Glukoz (mg/dl)	135,5 (78-405)	153 (86-337)	0,340
HbA1c (%)	6,2 (5,1-14,9)	6,22±0,58*	0,698
Üre (mg/dl)	41 (21-141)	58,5 (19-238)	0,008
Kreatinin (mg/dl)	0,85 (0,48-2,36)	0,92 (0,39-2,33)	0,530
Sodyum (mmol/l)	137,4±3,02*	139 (116-166)	0,329
Potasyum (mmol/l)	4,3±0,67*	4,36 (3,2-6,53)	0,255
Klor (mmol/l)	102 (10-111)	102 (81-126)	0,927
LDH (U/l)	303 (166-1034)	325 (182-1376)	0,574
Total protein (g/l)	69±7,09*	70,02±7,47*	0,570
Albumin (g/l)	37,5 (22,6-47,6)	35,75 (24,7-42,8)	0,456

LDH:laktat dehidrogenaz CK:kreatin kinaz RDW: red cell distribution width (eritrosit dağılım genişliği),

\*Ortalama±standart sapma

## 4.2. KONTRAST İLİŞKİLİ AKUT BÖBREK HASARI GELİŞEN HASTALAR

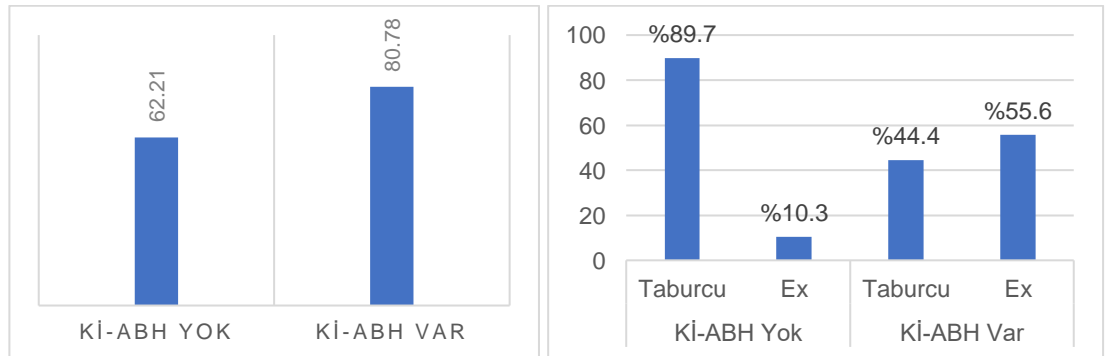
Vaka grubundaki 48 hastadan 9'nda (%18) Kİ-ABH gelişti, 39'nda (%82) gelişmedi (Şekil 4).



Şekil 4- Kontrast ilişkili akut böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen hastaların dağılımı

### 4.2.1. Demografik Özellikler

Kİ-ABH gelişmesi ile yaş arasında anlamlı ilişki saptandı. Cinsiyet, kan basınçları, nabız değerleri ve kronik hastalıklar ve mehan skorları ile Kİ-ABH arasında anlamlı fark saptanmadı. Kİ-ABH ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmış olup, hastanede kalış süresi arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Şekil 5) (Tablo 8).



Şekil 5- Kİ-ABH ile yaş ve sonlanım ilişkisi

Kİ-ABH: Kontrast ilişkili akut böbrek hasarı

Tablo 8- Kİ-ABH'lı hastaların vital bulguları ve demografik özellikler

		<b>Kİ-ABH Var</b> <b>N:9</b> <b>Ortalama±SS</b>	<b>Kİ-ABH Yok</b> <b>N:39</b> <b>Ortalama±SS</b>	<b>p</b>
Sistolik kan basıncı (mmHg)		147,89±37,29	145,82±31,29	0,864
Diyastolik kan basıncı (mmHg)		86±18,50	85,92±16,25	0,990
Nabız (atım/dk)		97,33±24,79	93,15±15,01	0,512
Yaş (yıl)		80,78±9,48	62,21±19,08	<b>0,007</b>
Mehran skoru		5,89±2,93	4 (0-16) *	0,152
Hastanede kaldığı gün sayısı		9,6±4,63	9 (2-21) *	0,947
		<b>Kİ-ABH Var</b> <b>n (%)</b>	<b>Kİ-ABH Yok</b> <b>n (%)</b>	<b>p</b>
Cinsiyet	Kadın	4 (44)	13 (33,3)	0,701
	Erkek	5 (56)	26 (66,7)	
Diyabetes mellitus		3 (33,3)	14 (35,8)	1,0
Hiperglisemi		2 (18,2)	9 (23)	1,0
Konjestif kalp yetmezliği		2 (22,2)	3 (7,7)	0,231
Hipertansiyon		4 (44,4)	17 (43,6)	1,0
Kronik böbrek hastalığı		1 (11,1)	5 (12,8)	1,0
Koroner arter hastalığı		3 (33,3)	8 (20,5)	0,409
Serebrovasküler hastalık		2 (22,2)	5 (12,8)	0,601
Mortalite		5 (55,6)	4 (10,3)	<b>0,007</b>

Kİ-ABH: Kontrast ilişkili akut böbrek hasarı, SS: Standart sapma, \*ortanca (minimum-maksimum)

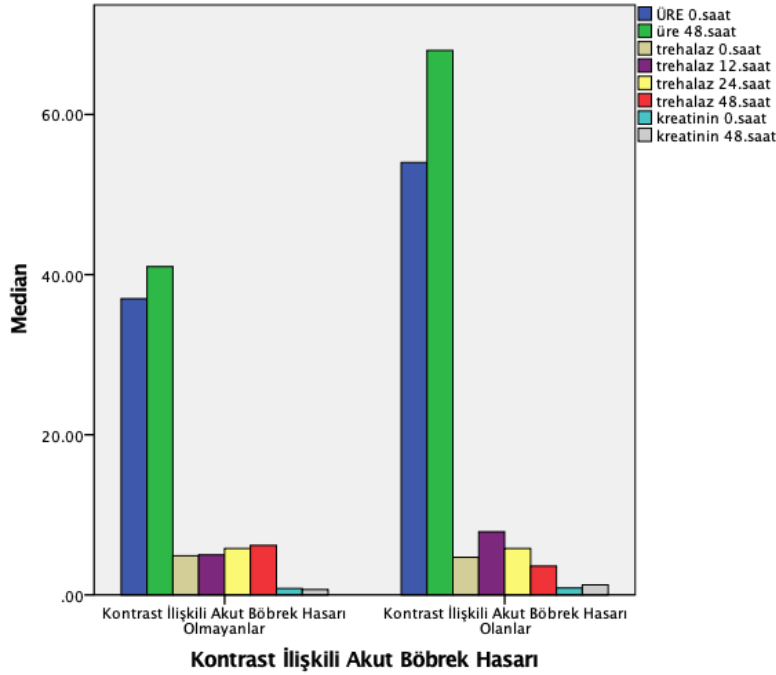
#### 4.2.2. Üre, Kreatinin ve Trehalaz Aktivitelerinin Karşılaştırılması

Kİ-ABH'lı hastalarda 48. saat üre ve kreatinin değerlerinde bazal değerlere göre anlamlı artış görülmüş olup 12. saat, 24. saat ve 48. saat üriner trehalaz aktivitelerinde anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9) (Şekil 6).

Tablo 9- Kİ-ABH'lı hastaların üre, kreatinin ve trehalaz aktivitesi ilişkisi

	<b>Kİ-ABH Var</b> <b>N:9</b> <b>Ortanca (min-max)</b>	<b>Kİ-ABH Yok</b> <b>N:39</b> <b>Ortanca (min-max)</b>	<b>P</b>
Üre 0. saat	54 (33-138)	37 (21-141)	0,068
Üre 48. saat	68 (34-145)	41 (11-131)	<b>0,030</b>
Kreatinin 0. saat	0,87 (0,56-1,71)	0,8 (0,48-2,36)	0,579
Kreatinin 48. saat	1,26 (0,77-2,46)	0,67 (0,42-2,64)	<b>&lt;0,001</b>
Trehalaz 0. saat	4,7 (1,60-10,8)	4,9 (0,70-117,2)	0,398
Trehalaz 12. saat	7,9 (2,6-74,8)	5 (0-327)	0,066
Trehalaz 24. saat	5,8 (0,1-24,2)	5,8 (0-215)	0,625
Trehalaz 48. saat	3,6 (0,5-24,2)	6,2 (0,3-301)	0,597

Kİ-ABH: Kontrast ilişkili akut böbrek hasarı



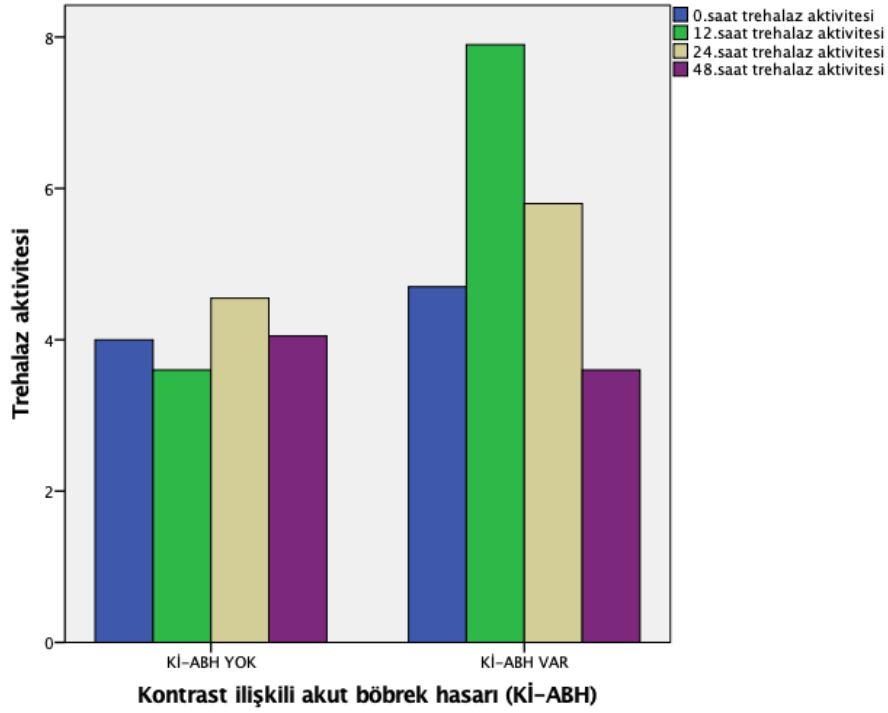
Şekil 6- Kİ-ABH'lı hastalarda üre, kreatinin ve trehalaz aktivitesi ilişkisi

Üriner trehalaz aktiviteleri açısından Kİ-ABH olan hastalar ve ABH olmayan tüm hastalar karşılaştırıldığında 12. saat üriner trehalaz aktiviteleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (Tablo 10) (Şekil 7).

Tablo 10- Kİ-ABH'lı hastalar ile ABH olmayan hastaların trehalaz aktivitesi karşılaştırması

	<b>Kİ-ABH Var</b> <b>N:9</b> <b>Ortanca (min-max)</b>	<b>Kİ-ABH Yok</b> <b>N:64</b> <b>Ortanca (min-max)</b>	<b>p</b>
Trehalaz 0. saat	4,7 (1,60-10,8)	4 (0,2-117)	0,663
Trehalaz 12. saat	7,9 (2,6-74,8)	3,6 (0-327)	<b>0,010</b>
Trehalaz 24. saat	5,8 (0,1-24,2)	4,5 (0-215)	0,675
Trehalaz 48. saat	3,6 (0,5-24,2)	4,05 (0,2-301)	0,585

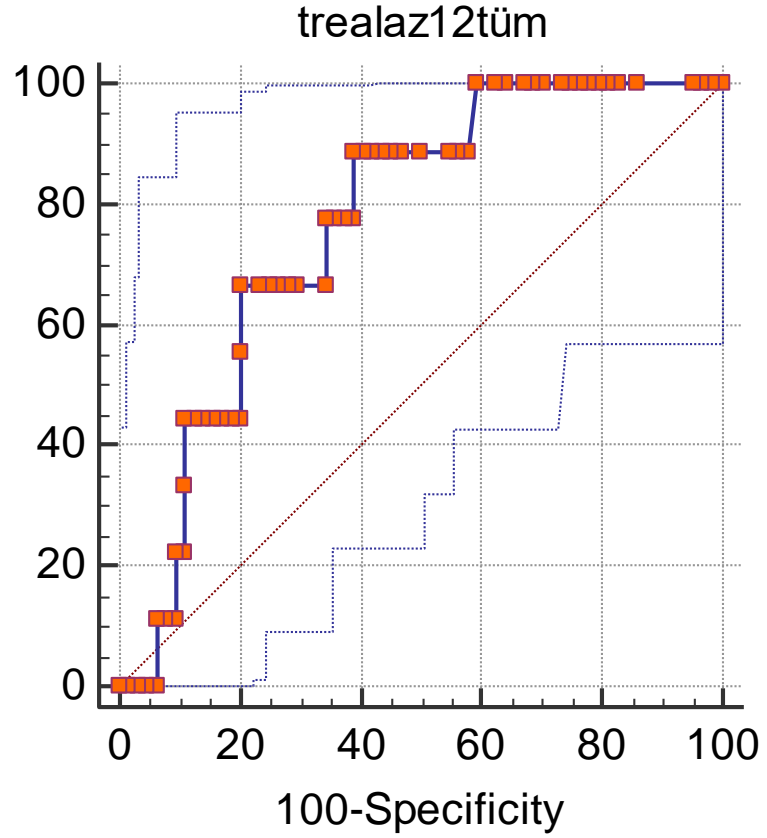
Kİ-ABH: Kontrast ilişkili akut böbrek hasarı



Şekil 7. Trehalaz aktivitesinin akut böbrek hasarı olan ve olmayan hastalardaki dağılımı

### 4.2.3. ROC Analizi

ABH gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında yapılan ROC analizinde 12. saat trehalaz aktivitesinin eğri altında kalan alanı 0,766 (%95 CI 0,653-0,858) olup; eşik değeri Youden index noktasına göre 4,7 olarak belirlendiğinde sensitivite %88,89 ve spesifite %60,94 bulundu (Şekil 8).



Şekil 8. 12.saat trehalaz ROC analizi

### 4.3. TREHALAZ

Bazal trehalaz aktivitesi ile kronik hastalıkların varlığı ve mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11- 0. saat trehalaz değerinin kronik hastalıklara göre değerlendirmesi

		<b>0.saat trehalaz değeri</b>	<b>P</b>
		<b>Ortanca (min-max)</b>	
Diyabetes mellitus	Var	4,8 (0,4-117,2)	0,096
	Yok	3,5 (0,2-35,2)	
Hiperglisemi	Var	4,9 (0,6-91)	0,1
	Yok	3,85 (0,2-117,2)	
Konjestif kalp yetmezliği	Var	3,85 (0,4-35)	0,804
	Yok	4,1 (0,2-117,2)	
Koroner arter hastalığı	Var	3 (0,3-91)	0,628
	Yok	4,3 (0,2-117,2)	
Kronik böbrek hastalığı	Var	3,35 (0,2-75)	0,552
	Yok	4,4 (0,3-117,2)	
Serebrovasküler hastalık	Var	4,05 (0,4-75)	0,841
	Yok	4 (0,2-117,2)	
Hipertansiyon	Var	4,65 (0,4-91)	0,158
	Yok	3,5 (0,2-117,2)	
Sonlanım	Taburcu	4 (0,2-117,2)	0,412
	Exitus	4,05 (0,4-10,8)	

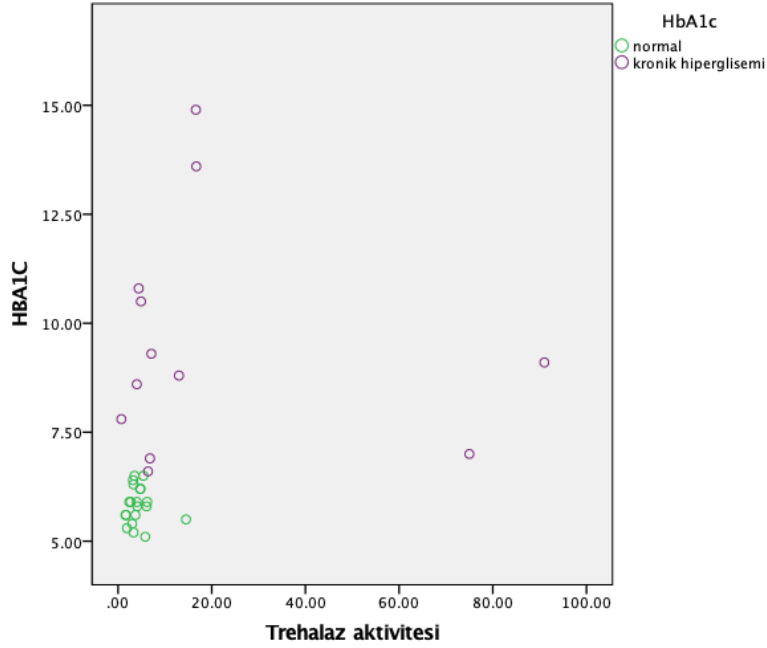
Hiperglisemi: Kan şekeri > 200mg/dL

Trehalaz aktivitelerinin diğer laboratuvar değerleriyle korelasyonuna bakıldığında HbA1c ile arasında pozitif korelasyon olduğu (Şekil 9), AST ve ALT değeri ile negatif korelasyona sahip olduğu görüldü (Tablo 12).

Tablo 12- Trehalaz aktivitesi ile laboratuvar değerlerinin korelasyonu

KORELASYON	Trehalaz 12.saat		Trehalaz 24.saat		Trehalaz 48.saat		Trehalaz 0.saat	
	r	p	r	p	r	p	r	p
HbA1c	0,555	<b>0,004</b>	0,551	<b>0,004</b>	0,477	<b>0,016</b>	0,491	<b>0,004</b>
Glukoz	0,236	0,106	0,128	0,387	0,118	0,425	0,169	0,154
Üre 48.saat	0,138	0,35	-0,067	0,653	0,103	0,485	-0,173	0,143
Kreatinin 48.saat	0,091	0,537	-0,004	0,979	-0,007	0,962	0,087	0,463
AST	-0,425	<b>0,003</b>	-0,299	<b>0,039</b>	-0,265	0,069	-0,257	<b>0,028</b>
ALT	-0,129	0,383	-0,159	0,281	-0,165	0,263	-0,284	<b>0,015</b>
Bilirubin	0,161	0,279	-0,045	0,766	0,172	0,247	-0,048	0,690
Albumin	-0,022	0,884	-0,102	0,495	-0,143	0,338	0,088	0,463
GGT	0,137	0,358	-0,234	0,113	-0,007	0,964	-0,044	0,716
LDH	-0,215	0,147	-0,140	0,346	-0,167	0,262	-0,228	0,054
Hastane kalış süresi	-0,074	0,616	0,061	0,681	0,093	0,529	0,170	0,150

HbA1c: Hemoglobin A1c AST: Aspartat transaminaz ALT: Alanin transaminaz GGT: Gama glutamil transferaz LDH: Laktat dehidrogenaz r: spearman rho korelasyon katsayısı



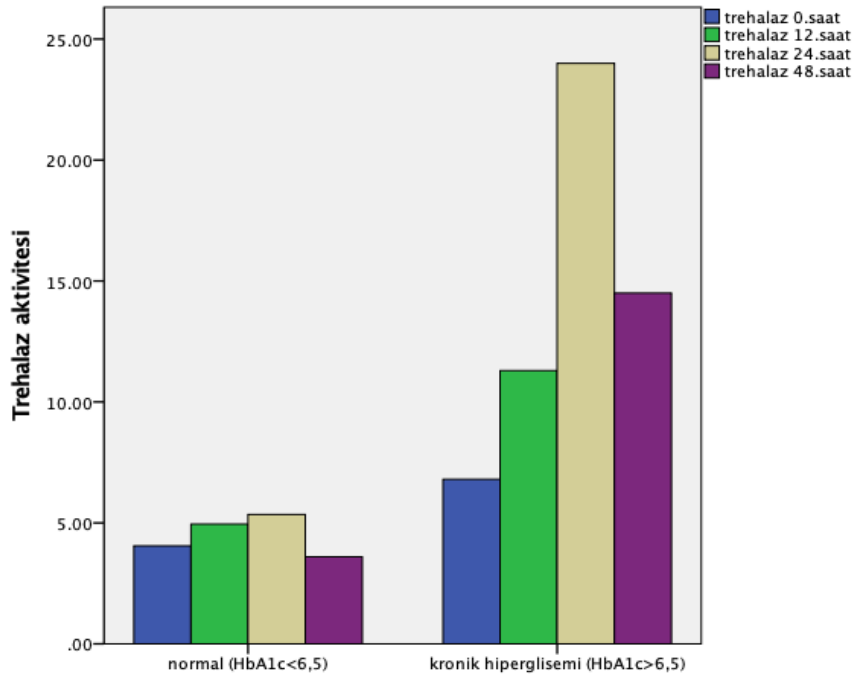
Şekil 9- HbA1c ve trehalaz aktivitesi korelasyon saçılım grafiği

HbA1c değeri %6,5 ve üzeri (kronik hiperglisemisi olan hastalar) %6,5 altı (kronik hiperglisemisi olmayan hastalar) olarak gruplandırılıp analiz edildiğinde trehalaz aktiviteleri ile kronik hiperglisemi arasında anlamlı ilişki saptandı (Tablo 13) (Şekil 10).

Tablo 13- Kronik hiperglisemili hastalarda trehalaz aktiviteleri

	Kronik hiperglisemi		P
	Var N:11 Ortanca (min-max)	Yok N:14 Ortanca (min-max)	
Trehalaz 0. saat	6,95 (0,7-91)	3,6 (1,6-14,5)	<b>0,003</b>
Trehalaz 12. saat	11,3 (0,7-327)	4,95 (0,4-12,1)	0,059
Trehalaz 24. saat	24 (0,1-215)	5,35 (2,1-25,2)	<b>0,040</b>
Trehalaz 48. saat	14,5 (3,5-301)	3,6 (1,6-14,5)	<b>0,004</b>

HbA1c: hemoglobin A1c, Kronik hiperglisemi: HbA1c $\geq$ 6,5 mg/dl



Şekil 10- Kronik hiperglisemili hastalarda trehalaz aktivitelerinin dağılım grafiği

## 5. TARTIŞMA

Son yıllarda acil tıp kliniklerinde acil tanılar için kontrastlı görüntülemelerin sıklığının artmasıyla beraber kontrast sonrası akut böbrek hasarı gelişimi acil tıp klinik pratiği için de önemli bir husus haline gelmiştir [28].

Kontrast sonrası akut böbrek hasarı 1970'lerden beri bilinen bir antite olmasına rağmen çalışmalara bakıldığında tanımı, risk faktörleri, korunma yöntemleri ve tanısal biyobelirteçleri gibi birçok açıdan halen literatürde tam olarak ortak bir kararın olmadığı görülmektedir [27]. Araştırmacılar son yıllarda özellikle "tanım" konusunda ortak bir dil oluşturulamamasının klinik çalışmaların analizinde sorunlara yol açtığını farkettilerinden "kontrast ilişkili akut böbrek hasarı" ve "kontrast kaynaklı akut böbrek hasarı" olmak üzere birbirini kapsayan fakat klinik durumu ve klinik çalışmayı daha net tanımlayan tanımlar önermişlerdir [21]. Çalışmamızın dizaynı sebebiyle "Kontrast ilişkili akut böbrek hasarı" teriminin kullanılması tercih edildi.

Son yıllarda akut böbrek hasarının erken tanısında yeni biyobelirteç çalışmaları önem kazanmıştır [83]. Literatürde iv kontrast maruziyeti sonrası gelişen Kİ-ABH'da proksimal tubul fırça kenar enzimlerinden biri olan trehalaz ile ilgili çalışma olmadığından acil tıp kliniğinde İV kontrastlı BT çekilen hastalarda Kİ-ABH tanısında üriner trehalaz aktivitesinin tanısal değerliliğinin çalışılması amaçlandı.

Çalışmamızda referans test olarak sKr düzeyi kullanılmış olup Kİ-ABH tanısında literatürdeki ilgili çalışmalarda en sık kullanılan Mehran ve arkadaşlarının çalışmalarında kullandığı tanım (kontrast maruziyeti sonrası 48. saat sKr değerinde bazal sKr değerine göre en az 0,5 mg/dl'lik ya da %25'den fazla artış olması) kullanıldı [4, 23].

Çalışmamıza alınan 73 hastanın 9'unda Kİ-ABH gelişti ve bu hastaların 12. saat trehalaz aktivitesi ABH olmayan hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Kİ-ABH gelişen hastalarda 12. saat üriner trehalaz aktivitesinin ROC analizine bakıldığında eğri altında kalan alan değeri 0,766 olup, 4,7 mg/dl'nin üzerindeki aktivite değerlerinde %88,89 sensitivite, %60,4 spesifite ile tanı koyabildiği görüldü.

Skoczynska ve arkadaşları ile Iwata ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda kurşun ve kadmiyum maruziyeti sonrasında üriner trehalaz aktivitesinde

anlamli artiş olduđu gösterilmiř ve őriner trehalaz aktivitesinin bōbrek fırçamsı kenar epitel hasarını gösterdiđi bildirilmiřtir [103, 105]. Chavan ve arkadaşları, nefrotik sendromlu hastalarda yaptıkları çalıřmada őriner trehalazın tūbūler hasarın bir gōstergesi olduđunu ve tedavi ōncesi hasta grubunda anlamli yūksək olan őriner trehalazın tedavi sonrası gerilediđini bildirmiřlerdir [6]. KM maruziyeti sonrasında da kurřun, kadminyum gibi çevresel toksinlere benzer olarak proksimal tūbūl fırçamsı kenar hasarı olmaktadır [39-41]. Bizim alıřmamızda da KM maruziyeti sonrası 12. saatte őriner trehalaz aktivitesinde anlamli yūksəklik saptandıđından tūbūler hasarı erken tespit etmede őriner trehalazın kullanılabilir olduđunu dūřunuyoruz.

Hartman ve arkadaşları tarafından yapılan arteriyel kontrast sonrası nefropati tespitinde őriner enzimleri karřılařtırdıkları çalıřmada őriner trehalaz seviyesinin erken yūkseldiđi, bazı hastalarda kontrast verilen gūnde pik yaptıđı gōrūlmūř ve trehalazın 48 saat sonrasında bazal deđerine geri dōndūđū bildirilmiřtir [7]. Nakano ve arkadaşlarının çalıřmasında civa klorūr iliřkili bōbrek hasarında őriner trehalazın, maruziyet sonrası 16. saatinde pik deđerine ulařtıđı ve 48 saat sonra bazal deđerine dōndūđū gōrūlmūřtir [102]. Bizim alıřmamızda da benzer řekilde Kİ-ABH geliřen grupta en yūksək trehalaz deđerleri kontrast sonrası 12. saatte tespit edilip 48. saatte gerilediđi gōrūldū. Referans test olarak kullandıđımız sK<sub>r</sub> deđerinin geç yūkselip geç gerilemesinin getirdiđi genel kısıtlılık sebebiyle geç tanı alan hastalarda 12. saat őriner trehalaz aktivitesinin Kİ-ABH tanısında kullanılabilir bir biyobelirteç olabileceđi kanaatindeyiz.

Nakano ve arkadaşlarının çalıřmasında, tip II diyabetli hastalarda idrar trehalaz aktivitesinde artiş saptanmıř ve diyabetin erken dōnmelerinden itibaren, proteinūri ve glukozūri negatifken bile kontrol grubuna gōre trehalaz aktivitesinin yūksək olduđu; diyabetin ileri dōnemlerinde ise proksimal tūbūllerdeki fırça kenarların kaybolmasına bađlı aktivitenin azaldıđı bildirilmiřtir [107]. Bizim alıřmamızda ise őriner trehalaz aktivitesi ile diyabet tanısı ve kan glukoz seviyeleri arasında anlamli iliřki bulunmasa da HbA<sub>1c</sub> ile pozitif korelasyon olduđu gōrūldū. Ayrıca HbA<sub>1c</sub> deđerini %6,5 ve őreri olan hastalarda őriner trehalaz aktivitesinin anlamli olarak yūksək olduđu saptandı. őriner trehalaz aktivitesinin diyabet tanısı ya da anlık kan řekeri yūksəkliđinden ziyade HbA<sub>1c</sub> ile iliřkili olmasının sebebinin kontrolsūz kan řekeri yūksəkliđinin yarattıđı renal hasar olduđunu dūřunuyoruz. Bu sebeple diyabetik hastalarda nefropati

takibinde üriner trehalaz aktivitesi kullanışlı olabilir. Bu konuda seçili hasta grubunda yapılacak kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Stork ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kronik karaciğer hastalarında serum trehalaz aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir [108]. Bizim çalışmamızda ise üriner trehalaz aktivitesi ile AST ve ALT arasında zayıf negatif korelasyonu olduğu görüldü. Literatürde benzer çalışma bulunmaması ve zayıf bir ilişki tespit edilmesi nedeniyle bu sonucu açıklayacak bir yorum yapılamadı. Bu nedenle seçili hasta grubunda yapılacak kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Kİ-ABH için önemli risk faktörleri arasında ileri yaş (>75yaş), hipotansiyon, kadın cinsiyet, diyabet, kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, anemi varlığı gibi etkenler olduğu bilinmektedir [19]. Çalışmamızda cinsiyet, kan basıncı, diyabet, kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, hiperglisemi gibi risk faktörleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı fakat Kİ-ABH gelişen hasta grubunun yaş ortalaması anlamlı derecede yüksek bulundu. Yaşla birlikte total böbrek kütlelerinde azalma, tübül sayısında ve işlevinde azalma ve renal kan akımında azalma olduğu bilinmektedir [109]. Bu sebepten ileri yaşın Kİ-ABH açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu söylenebilir.

Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği'nin Kontrast Madde Güvenliği Komitesinin yayınladığı rehberde Kİ-ABH insidansı % 5-6,4 olarak bildirilirken Nash ve arkadaşlarının yatan hastalarda yapmış oldukları çalışmada Kİ-ABH insidansı %11 olarak bildirilmiştir [110]. Bizim çalışmamızda ise Kİ-ABH insidansı %18 olarak tespit edildi. Nash ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak bizim çalışma grubumuzu da yatan hastalar oluşturmaktadır. Bu durumda hastanede yatan hastalarda Kİ-ABH gelişme riskinin daha yüksek olduğu söylenebilir.

Levy ve arkadaşları çalışmasında mortalite oranı, hastaneye yatış sırasında Kİ-ABH gelişen hastalarda % 34, KM alan ancak Kİ-ABH gelişmeyen kontrol hastalarında %7 olarak bildirilmiştir [3]. Bizim çalışmamızda Kİ-ABH gelişen hasta grubunda mortalite oranı %55,6 KM alan fakat Kİ-ABH gelişmeyen grupta %10,3 olarak tespit edildi. Çalışmamızda Levy ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzer olarak Kİ-ABH gelişen grubun mortalitesi anlamlı olarak daha yüksek bulundu. ABH

gelişmesinin kritik hasta prognozunda mortaliteyi gösteren bir bulgu olduğu söylenebilir.

### **5.1. KISITLILIKLAR**

Çalışmamız acil tıp kliniğinde yapılan tek merkezli prospektif bir çalışmadır. Acil servis koşullarından dolayı hasta takibinin yapılamaması sebebiyle hasta sayısı kısıtlıdır. Bu durum çalışmamızın gücünü etkilemiş olabilir.

Acil tıp kliniğinde iv kontrastlı görüntüleme yapılan hastalarının 48 saat takibinin ayaktan hasta grubunda yapılamamasından dolayı sadece hastaneye yatırılan hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir. Bu durum, çalışma grubumuzun ileri yaş ve eşlik eden kronik hastalıkları fazla olan hastalardan oluşmasına sebep olmuştur. Bu durum mortalite oranlarını etkilemiş olabilir.

Çalışmamızın alt grup analizlerinde ABH varlığından bağımsız olarak HbA1c ile üriner trehalaz aktivitesi arasında anlamlı ilişki saptandı. Bu sebeple kronik hiperglisemili hastalarda üriner trehalaz aktivitesi etkilenmiş olabilir.

## 6. SONUÇLAR

Kİ-ABH tanısında, 12. saat trehalaz aktivitesi 4,7 mg/dl ve üzeri değerler için %88,9 sensitivite ve %60,4 spesifite ile kullanılabilir bir biyobelirteçtir.

Trehalaz aktivitesi ile HbA1c arasında pozitif bir korelasyon vardır. Kronik düzensiz hiperglisemili hastalarda üriner trehalaz aktivitesi anlamlı olarak yüksektir. Bu konuda seçili hasta grubunda yapılacak geniş kapsamlı kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kİ-ABH'de yaş bağımsız bir risk faktör iken; cinsiyet, kan basıncı, nabız değeri, kronik hastalıklar ve Mehran skoru ile ilgili anlamlı bir sonuç bulunmamıştır.

Hastanede yatarken Kİ-ABH gelişen hastalarda mortalite anlamlı olarak yüksektir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Kdigo, A., *Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury*. *Kidney Int Suppl*, 2012. **2**(1): p. 1-138.
2. Nash, K., A. Hafeez, and S. Hou, *Hospital-acquired renal insufficiency*. *American Journal of Kidney Diseases*, 2002. **39**(5): p. 930-936.
3. Levy, E.M., C.M. Viscoli, and R.I. Horwitz, *The effect of acute renal failure on mortality: a cohort analysis*. *Jama*, 1996. **275**(19): p. 1489-1494.
4. Thomsen, H.S., *Guidelines for contrast media from the European Society of Urogenital Radiology*. *American Journal of Roentgenology*, 2003. **181**(6): p. 1463-1471.
5. Murray, P.T., et al., *A framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments*. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2008. **3**(3): p. 864-868.
6. Chavan, S., N. Hase, and P. Chavan, *Urinary enzymes in nephrotic syndrome*. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 2005. **20**(2): p. 126-130.
7. Hartmann, H., H. Braedel, and G. Jutzler, *Detection of renal tubular lesions after abdominal aortography and selective renal arteriography by quantitative measurements of brush-border enzymes in the urine*. *Nephron*, 1985. **39**(2): p. 95-101.
8. Coca, S.G., S. Singanamala, and C.R. Parikh, *Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis*. *Kidney international*, 2012. **81**(5): p. 442-448.
9. Mehta, R.L., et al., *Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury*. *Critical care*, 2007. **11**(2): p. R31.
10. Mehta, R.L. and G.M. Chertow, *Acute renal failure definitions and classification: time for change?* *Journal of the American Society of Nephrology*, 2003. **14**(8): p. 2178-2187.
11. Bellomo, R., et al., *Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group*. *Critical care*, 2004. **8**(4): p. R204.
12. Levey, A.S. and M.T. James, *Acute kidney injury*. *Annals of internal medicine*, 2017. **167**(9): p. ITC66-ITC80.
13. Gaibi, T. and A. Ghatak-Roy, *Approach to acute kidney injuries in the emergency department*. *Emergency Medicine Clinics*, 2019. **37**(4): p. 661-677.
14. Blantz, R.C., *Pathophysiology of pre-renal azotemia*. *Kidney international*, 1998. **53**(2): p. 512-523.
15. Arınsoy, T., Ö. Güngör, and İ. Koçyiğit, *BÖBREK FİZYOLOJİSİ*.
16. K Basu, R. and D. Wheeler, *Approaches to the management of acute kidney injury in children*. *Recent patents on biomarkers*, 2011. **1**(1): p. 49-59.
17. Vaidya, V.S., M.A. Ferguson, and J.V. Bonventre, *Biomarkers of acute kidney injury*. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2008. **48**: p. 463-493.
18. Patzer, L., *Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children*. *Pediatric nephrology*, 2008. **23**(12): p. 2159-2173.

19. Mehran, R. and E. Nikolsky, *Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk*. *Kidney International*, 2006. **69**: p. S11-S15.
20. Davenport, M.S., et al., *The challenges in assessing contrast-induced nephropathy: where are we now?* *American Journal of Roentgenology*, 2014. **202**(4): p. 784-789.
21. Radiology, A.C.o., *Manual on contrast media*. 2018, American College of Radiology.
22. Davenport, M.S., et al., *Use of intravenous iodinated contrast media in patients with kidney disease: consensus statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation*. *Radiology*, 2020. **294**(3): p. 660-668.
23. Mehran, R., et al., *A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2004. **44**(7): p. 1393-1399.
24. Aycok, R.D., et al., *Acute kidney injury after computed tomography: a meta-analysis*. *Annals of emergency medicine*, 2018. **71**(1): p. 44-53. e4.
25. Schencker, B., *Drip infusion pyelography: indications and applications in urologic roentgen diagnosis*. *Radiology*, 1964. **83**(1): p. 12-21.
26. Berkseth, R.O. and C.M. Kjellstrand, *Radiologic contrast-induced nephropathy*. *Medical Clinics of North America*, 1984. **68**(2): p. 351-370.
27. BARTELS, E.D., et al., *Acute Anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis*. *Acta Medica Scandinavica*, 1954. **150**(4): p. 297-302.
28. Kalra, M.K., et al., *Multidetector computed tomography technology: current status and emerging developments*. *Journal of computer assisted tomography*, 2004. **28**: p. S2-S6.
29. Katzberg, R.W. and C. Haller, *Contrast-induced nephrotoxicity: clinical landscape*. *Kidney International*, 2006. **69**: p. S3-S7.
30. Nikolsky, E., et al., *Radiocontrast nephropathy: identifying the high-risk patient and the implications of exacerbating renal function*. *Reviews in cardiovascular medicine*, 1900. **4**(S1): p. 7-14.
31. Manske, C.L., et al., *Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography*. *The American journal of medicine*, 1990. **89**(5): p. 615-620.
32. McCullough, P.A. and S.S. Soman, *Contrast-induced nephropathy*. *Critical care clinics*, 2005. **21**(2): p. 261-280.
33. Rauch, D., et al., *Comparison of iodinated contrast media-induced renal vasoconstriction in human, rabbit, dog, and pig arteries*. *Investigative radiology*, 1997. **32**(6): p. 315-319.
34. Michael, A., et al., *Molecular mechanisms of renal cellular nephrotoxicity due to radiocontrast media*. *BioMed research international*, 2014. **2014**.
35. McCullough, P.A., et al., *Risk prediction of contrast-induced nephropathy*. *The American journal of cardiology*, 2006. **98**(6): p. 27-36.

36. Liss, P., et al., *Effects of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney*. *Kidney international*, 1996. **49**(5): p. 1268-1275.
37. Nygren, A., *Contrast media and regional renal blood flow: a study of the effects of ionic and non-ionic monomeric and dimeric contrast media in the rat*. *Acta radiologica. Supplementum*, 1992(378): p. 123-135.
38. Fishbane, S., *N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy*. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2008. **3**(1): p. 281-287.
39. Sendeski, M.M., *Pathophysiology of renal tissue damage by iodinated contrast media*. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2011. **38**(5): p. 292-299.
40. Persson, P.B., P. Hansell, and P. Liss, *Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy*. *Kidney international*, 2005. **68**(1): p. 14-22.
41. Liu, Z.Z., et al., *Iodinated contrast media cause direct tubular cell damage, leading to oxidative stress, low nitric oxide, and impairment of tubuloglomerular feedback*. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2014. **306**(8): p. F864-F872.
42. Andreucci, M., et al., *Differential activation of signaling pathways involved in cell death, survival and inflammation by radiocontrast media in human renal proximal tubular cells*. *Toxicological Sciences*, 2011. **119**(2): p. 408-416.
43. Andreucci, M., et al., *Mycophenolic acid inhibits the phosphorylation of NF- $\kappa$ B and JNKs and causes a decrease in IL-8 release in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-treated human renal proximal tubular cells*. *Chemico-biological interactions*, 2010. **185**(3): p. 253-262.
44. Thomsen, H. and S. Morcos, *Radiographic contrast media*. *BJU international*, 2000. **86**(s 1): p. 1-10.
45. Barrett, B.J. and P.S. Parfrey, *Preventing nephropathy induced by contrast medium*. *New England Journal of Medicine*, 2006. **354**(4): p. 379-386.
46. McCullough, P.A., et al., *Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality*. *The American journal of medicine*, 1997. **103**(5): p. 368-375.
47. Subramaniam, R.M., et al., *Effectiveness of prevention strategies for contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis*. *Annals of internal medicine*, 2016. **164**(6): p. 406-416.
48. McDonald, J.S., et al., *Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis*. *Radiology*, 2013. **267**(1): p. 119-128.
49. Rudnick, M.R., S. Goldfarb, and J. Tumlin, *Contrast-induced nephropathy: is the picture any clearer?* *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2008. **3**(1): p. 261-262.
50. Morabito, S., et al., *Incidence of contrast-induced acute kidney injury associated with diagnostic or interventional coronary angiography*. *Journal of nephrology*, 2012. **25**(6): p. 1098.

51. Marenzi, G., et al., *Acute hyperglycemia and contrast-induced nephropathy in primary percutaneous coronary intervention*. American heart journal, 2010. **160**(6): p. 1170-1177.
52. Morabito, S., et al., *Incidence of contrast-induced acute kidney injury associated with diagnostic or interventional coronary angiography*. J Nephrol, 2012. **25**(6): p. 1098-107.
53. Nikolsky, E., et al., *Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions*. Kidney international, 2005. **67**(2): p. 706-713.
54. Xu, J., et al., *Impact of low hemoglobin on the development of contrast-induced nephropathy: A retrospective cohort study*. Experimental and therapeutic medicine, 2016. **12**(2): p. 603-610.
55. Brown, J.R., et al., *Serious renal dysfunction after percutaneous coronary interventions can be predicted*. American heart journal, 2008. **155**(2): p. 260-266.
56. Marenzi, G., et al., *Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction*. Journal of the American College of Cardiology, 2004. **44**(9): p. 1780-1785.
57. Baine, K.R., et al., *Effects of withdrawing vs continuing renin-angiotensin blockers on incidence of acute kidney injury in patients with renal insufficiency undergoing cardiac catheterization: Results from the Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor/Angiotensin Receptor Blocker and Contrast Induced Nephropathy in Patients Receiving Cardiac Catheterization (CAPTAIN) trial*. American heart journal, 2015. **170**(1): p. 110-116.
58. Abu Jawdeh, B.G., et al., *Contrast-induced nephropathy in renal transplant recipients: a single center experience*. Frontiers in medicine, 2017. **4**: p. 64.
59. Cheungpasitporn, W., et al., *Contrast-induced acute kidney injury in kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis*. World journal of transplantation, 2017. **7**(1): p. 81.
60. Marenzi, G., et al., *Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality*. Annals of internal medicine, 2009. **150**(3): p. 170-177.
61. McDonald, R.J., et al., *Intravenous contrast material exposure is not an independent risk factor for dialysis or mortality*. Radiology, 2014. **273**(3): p. 714-725.
62. Solomon, R., *Contrast-induced acute kidney injury: is there a risk after intravenous contrast?* 2008, Am Soc Nephrol.
63. Karlsberg, R., S. Dohad, and R. Sheng, *Iodixanol Peripheral Computer Tomographic Angiography Study Investigator Panel. Contrast medium-induced acute kidney injury: comparison of intravenous and intra-arterial administration of iodinated contrast medium*. J Vasc Interv Radiol, 2011. **22**(8): p. 1159-65.
64. Dong, M., et al., *Effect of administration route on the renal safety of contrast agents: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Journal of nephrology, 2012. **25**(3): p. 290.

65. Solomon, R. and H.L. Dauerman, *Contrast-induced acute kidney injury*. *Circulation*, 2010. **122**(23): p. 2451-2455.
66. Kane, G.C., et al., *Ultra-low contrast volumes reduce rates of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008. **51**(1): p. 89-90.
67. Cigarroa, R.G., et al., *Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease*. *The American journal of medicine*, 1989. **86**(6): p. 649-652.
68. Barrett, B. and E. Carlisle, *Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media*. *Radiology*, 1993. **188**(1): p. 171-178.
69. Seeliger, E., D.C. Lenhard, and P.B. Persson, *Contrast media viscosity versus osmolality in kidney injury: lessons from animal studies*. *BioMed research international*, 2014. **2014**.
70. Trivedi, H.S., et al., *A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity*. *Nephron Clinical Practice*, 2003. **93**(1): p. c29-c34.
71. Pannu, N., et al., *Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy*. *Jama*, 2006. **295**(23): p. 2765-2779.
72. Kshirsagar, A.V., et al., *N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials*. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2004. **15**(3): p. 761-769.
73. Tepel, M., et al., *Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine*. *New England Journal of Medicine*, 2000. **343**(3): p. 180-184.
74. Merten, G.J., et al., *Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial*. *Jama*, 2004. **291**(19): p. 2328-2334.
75. Masuda, M., et al., *Comparison of usefulness of sodium bicarbonate versus sodium chloride to prevent contrast-induced nephropathy in patients undergoing an emergent coronary procedure*. *The American journal of cardiology*, 2007. **100**(5): p. 781-786.
76. Ozcan, E.E., et al., *Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. A comparison of 3 regimens for protecting contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled trial*. *American heart journal*, 2007. **154**(3): p. 539-544.
77. Morcos, S.K., et al., *Dialysis and contrast media*. *European radiology*, 2002. **12**(12): p. 3026-3030.
78. Frank, H., et al., *Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced nephropathy in chronic renal failure*. *Clinical nephrology*, 2003. **60**(3): p. 176-182.

79. Huber, W., et al., *Effect of theophylline on contrast material–induced nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, double-blinded study*. *Radiology*, 2002. **223**(3): p. 772-779.
80. Kini, A.S., et al., *Changing trends in incidence and predictors of radiographic contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention with use of fenoldopam*. *American Journal of Cardiology*, 2002. **89**(8): p. 999-1002.
81. Thomsen, H. and S. Morcos, *Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines*. *The British journal of radiology*, 2003. **76**(908): p. 513-518.
82. Sirota, J.C., J. Klawitter, and C.L. Edelstein, *Biomarkers of acute kidney injury*. *Journal of toxicology*, 2011. **2011**.
83. Ostermann, M., B.J. Philips, and L.G. Forni, *Clinical review: biomarkers of acute kidney injury: where are we now?* *Critical care*, 2012. **16**(5): p. 233.
84. Strimbu, K. and J.A. Tavel, *What are biomarkers?* *Current Opinion in HIV and AIDS*, 2010. **5**(6): p. 463.
85. Briguori, C., et al., *Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity*. *European Heart Journal*, 2004. **25**(3): p. 206-211.
86. Andreucci, M., et al., *Pathogenesis of acute renal failure induced by iodinated radiographic contrast media*. *Austin J Nephrol Hypertens*, 2014. **1**(1): p. 1005.
87. Hunter, A. and W.R. Campbell, *The probable accuracy, in whole blood and plasma, of colorimetric determinations of creatinine and creatine*. *Journal of Biological Chemistry*, 1917. **32**(2): p. 195-231.
88. Szczech, L.A., *The development of urinary biomarkers for kidney disease is the search for our renal troponin*. 2009, *Am Soc Nephrol*.
89. Mussap, M., et al., *Emerging biomarkers and metabolomics for assessing toxic nephropathy and acute kidney injury (AKI) in neonatology*. *BioMed research international*, 2014. **2014**.
90. Ross, B. and W. Guder, *Heterogeneity and compartmentation in the kidney*. *Metabolic compartmentation*, 1982: p. 363-409.
91. Jung, K., H. Mattenheimer, and U. Burchardt, *Urinary Enzymes*. in *Clinical and Experimental Medicine*, ed. H.M. Klaus Jung, Ulf Burchardt. 1992: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. XVIII, 326.
92. Ruf, J., et al., *Rabbit small intestinal trehalase. Purification, cDNA cloning, expression, and verification of glycosylphosphatidylinositol anchoring*. *Journal of Biological Chemistry*, 1990. **265**(25): p. 15034-15039.
93. Nomura, S., et al., *Human trehalase: characterization, localization, and its increase in urine by renal proximal tubular damage*. *Nephron*, 1996. **73**(2): p. 179-185.
94. Ishihara, R., et al., *Molecular cloning, sequencing and expression of cDNA encoding human trehalase*. *Gene*, 1997. **202**(1-2): p. 69-74.
95. Oesterreicher, T.J., D.C. Markesich, and S.J. Henning, *Cloning, characterization and mapping of the mouse trehalase (Treh) gene*. *Gene*, 2001. **270**(1-2): p. 211-220.

96. Sacktor, B., *Trehalase and the transport of glucose in the mammalian kidney and intestine*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1968. **60**(3): p. 1007.
97. Van Handel, E., *Do trehalose and trehalase function in renal glucose transport?* Science, 1969. **163**(3871): p. 1075-1076.
98. Bergoz, R., *Trehalose malabsorption causing intolerance to mushrooms: Report of a probable case*. Gastroenterology, 1971. **60**(5): p. 909-912.
99. Ouyang, Y., et al., *Human trehalase is a stress responsive protein in Saccharomyces cerevisiae*. Biochemical and biophysical research communications, 2009. **379**(2): p. 621-625.
100. Sacktor, B., *The brush border of the renal proximal tubule and the intestinal mucosa*. Mammalian cell membranes, 1977. **4**: p. 221-254.
101. Nakano, M., *Localization of renal and intestinal trehalase with immunofluorescence-and enzyme-labeled antibody techniques*. Journal of Histochemistry & Cytochemistry, 1982. **30**(12): p. 1243-1248.
102. Nakano, M. and G. Itoh, *Elevation of urinary trehalase in mercuric chloride-induced nephrotoxic rabbits: urinary trehalase as a specific indicator of renal brush border damage*. Chemico-biological interactions, 1983. **45**(2): p. 179-189.
103. Skoczyńska, A., et al., *Urinary trehalase activity as an indicator of renal dysfunction in lead smelters*. Medycyna pracy, 2001. **52**(4): p. 247-252.
104. Masatoshi, N., et al., *Urinary trehalase activity and renal brush-border damage in inhabitants of a cadmium-polluted area (Jinzu River basin)*. Toxicology letters, 1986. **34**(2-3): p. 159-166.
105. Iwata, K., et al., *Urinary trehalase activity as an indicator of kidney injury due to environmental cadmium exposure*. Archives of toxicology, 1988. **62**(6): p. 435-439.
106. Sasai-Takedatsu, M., et al., *Urinary trehalase activity is a useful marker of renal proximal tubular damage in newborn infants*. Nephron, 1995. **70**(4): p. 443-448.
107. NAKANO, M., et al., *Elevation of urinary trehalase and maltase activities with maturity-onset diabetes mellitus*. Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, 1987. **3**(2): p. 125-133.
108. Stork, A., et al., *Trehalase activity in diabetes mellitus and in cirrhosis of the liver*. Acta Universitatis Carolinae. Medica. Monographia, 1977(78 Pt 2): p. 36-40.
109. Weinstein, J.R. and S. Anderson, *The aging kidney: physiological changes*. Advances in chronic kidney disease, 2010. **17**(4): p. 302-307.
110. van der Molen, A.J., et al., *Post-contrast acute kidney injury—Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors*. European radiology, 2018. **28**(7): p. 2845-2855.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı : Dr. Bilginar Kovancı  
Doğum tarihi : 02.06.1987  
Yabancı dil bilgisi : İngilizce  
Görev yeri : Bakırköy Dr.Sadi Konuk E.A.H. Acil Tıp Kliniği  
E-posta adresi : bilginar@gmail.com  
Telefon : 05321649504

### EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu lise : Hadımköy İlköğretim Okulu -2001  
Mezun olduğu lise : Hadımköy Örfi Çetinkaya Anadolu Lisesi -2005  
Mezun olduğu üniversite : Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi -2012

### İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Hınıs Devlet Hastanesi -2012/2013  
Bayrampaşa Belediyesi Sağlık Müdürlüğü -2014  
SB İstanbul Medeniyet Üni. Göztepe E.A.H Acil Tıp Kliniği -2015/2016  
Acıbadem Eskişehir Hastanesi -2016/2017  
SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk E.A.H Acil Tıp Kliniği -2017/Halen

### ÜYE OLDUĞU DERNEKLER

Türkiye Acil Tıp Derneği (TATD)  
Türkiye Tabipler Birliği (TTB)

### BİLİMSEL ETKİNLİKLERİ

6.Avrasya Acil Tıp Kongresi (EACEM) ve 14. Türkiye Acil Tıp Kongresi (TATKON) -2018  
Kapadokya Toksikoloji Sempozyumu (KAPATOKS) -2018  
Ulusal Acil Tıpta Toksikoloji Sempozyumu -2018  
Yeni sentetik maddeler, Yeni Sorunlar: Güncelleme -2018  
4. TATD Kurs Günleri Kongresi -2019  
15. Türkiye Acil Tıp Kongresi (TATKON) -2019  
SBÜ Acil Tıp Günleri Radyolojik Aciller Sempozyumu -2019  
SBÜ Acil Tıp Günleri Kardiyovasküler Aciller Sempozyumu -2019  
SBÜ Acil Tıp Günleri Nörolojik Aciller Sempozyumu -2020

### KURSLAR

TATD Temel Ultrasonografi Eğitimi  
TATD Ortopedik Aciller Eğitimi  
TATD Temel Ekg Eğitimi  
İşyeri Hekimliği Sertifikası Temel Eğitimi

## 9. EKLER

### EK 1. OLGU RAPOR FORMU

<b>Ad Soyad:</b> <b>Yaş:</b> <b>Cinsiyet:</b> Kadın <input type="checkbox"/> Erkek <input type="checkbox"/> <b>Geliş Tarihi:</b> <b>Prt. No:</b> <b>Tel no:</b>	<b>Sigara:</b> <b>Alkol:</b> <b>Madde kullanımı:</b> <b>*En son ne zaman kullandığı:</b> <b>Allerji:</b> <b>Operasyon Öyküsü:</b>
<b>Şikayet:</b>	<b>Öykü:</b>
<b>Fizik muayene bulguları:</b>	
<b>Vital bulgular:</b> <b>TA:</b> <b>NB:</b> <b>SS:</b> <b>ATEŞ:</b> <b>SpO2; O2'li:</b> <b>O2'siz:</b>	
<b>Özgeçmiş:</b> KKY <input type="checkbox"/> DM <input type="checkbox"/> SVH <input type="checkbox"/> KAH <input type="checkbox"/> KOAH <input type="checkbox"/> HT <input type="checkbox"/> KBY <input type="checkbox"/> •süre:            •dializ: <b>Diğer:</b>	
<b>Rutin kullanılan ilaçlar:</b>	<b>Son 1 hafta içerisinde kullanılan ilaçlar:</b>
<b>Çekilmesi planlanan görüntüleme tetkiki (iv/iv+oral):</b>	
<b>Foley Sonda:</b> var <input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/>	

<b>Laboratuvar Bulguları:</b>		
<b>Kontrast öncesi;</b> <b>0.saati:</b> •Üre: mg/dL •Kreatinin: mg/dL •GFR değeri: ml/dk/1.73 m <sup>2</sup>	<b>Kontrast sonrası:</b> <b>Varsa 24.saati:</b> •Üre: mg/dL •Kreatinin: mg/dL •GFR değeri: ml/dk/1.73 m <sup>2</sup>	<b>Kontrast sonrası:</b> <b>Varsa 48.saati:</b> •Üre: mg/dL •Kreatinin: mg/dL •GFR değeri: ml/dk/1.73 m <sup>2</sup>
<b>•0. Saat Trehalaz :</b>	<b>•6. Saat Trehalaz :</b>	<b>•12. Saat Trehalaz :</b> <b>24. Saat Trehalaz :</b>
Mehran Risk Skoru:		
<b>Sonuç:</b> taburcu <input type="checkbox"/> sevk <input type="checkbox"/> yatış <input type="checkbox"/> :		
<b>Son Tanı:</b>		