



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ACİL SERVİSTE AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ TANISI
KONULAN HASTALARDA NÖTROFİL JELATİNAZ İLE
İLİŞKİLİ LİPOKALİN (NGAL) VE BÖBREK HASARI
MOLEKÜLÜ 1 (KIM-1) DÜZEYLERİNİN BİYOKİMYASAL
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Furkan YAĞCI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Ayşegül BAYIR

KONYA, 2024



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ACİL SERVİSTE AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ TANISI
KONULAN HASTALARDA NÖTROFİL JELATİNAZ İLE
İLİŞKİLİ LİPOKALİN (NGAL) VE BÖBREK HASARI
MOLEKÜLÜ 1 (KIM-1) DÜZEYLERİNİN BİYOKİMYASAL
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Furkan YAĞCI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Ayşegül BAYIR

KONYA, 2024

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde emeklerinden dolayı ve tez çalışmamda bana yön gösteren, destek ve emeklerini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Ayşegül BAYIR hocamıza, üzerimde olan emeklerinden ötürü Prof. Dr. Ahmet AK ve Prof. Dr. Hasan KARA hocalarıma da teşekkür ederim.

Uzmanlık sürecinde bana her daim yardımcı olan ve bana yol gösteren sevgili kıdemlilerim ve kliniğimizde harika bir asistan ortamı oluşturan tüm doktor arkadaşlarıma da ayrıca teşekkür ederim.

Uzmanlık sürecinde ve tez çalışmamdaki katkılarından ötürü kıdemli abim Uzman Dr. Fatih İKİZ'e teşekkür ederim.

Bugünlere gelmeme vesile olan dualarını eksik etmeyen, üzerimde büyük emekleri olan, haklarını asla ödeyemeyeceğim annem Ümmü Gülsün YAĞCI, babam Ahmet YAĞCI'ya teşekkür ederim.

Hayatım boyunca beni destekleyen kardeşlik duygusunu yaşatan kız kardeşim Sena YAĞCI'ya, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen değerli abilerim Nurullah YAĞCI, Hüseyin YAĞCI, Hasan YAĞCI'ya teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresinde desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen eşim, hayat arkadaşım, can yoldaşım Ahsen YAĞCI'ya sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İdrar oluşumu ve renal fizyoloji İdrar oluşumunun temelde üç aşaması mevcuttur:....	3
2.1.1. Renal Sistemin Asit-Baz Dengesi Üzerine Etkileri	5
2.1.2. Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	6
2.1.3. Klirens Kavramı ve Kreatinin Klirensi	7
Renal klirens.....	7
2.2. AKUT BÖBREK HASARI	7
2.2.1. Tanım ve Sınıflama.....	7
2.2.2. Epidemiyoloji	9
2.2.3. Risk Faktörleri.....	10
2.2.4. Etiyoloji.....	11
2.2.4.1. Prerenal ABH.....	11
2.2.4.2. İntrarenal ABH	12
2.2.4.3. Postrenal ABH	14
2.2.5. ABH'nın Tedavisi.....	15
2.3. ABH KLİNİK SONLANIMLARI	17
2.3.1. Mortalite	17
2.3.2. Kronik Böbrek Hastalığı	17
2.3.3. Son Dönem Böbrek Hastalığı.....	19
2.4. Nötrofil Jelatinaz İle İlişkili Lipokalin (NGAL).....	20
2.5. Böbrek Hasarı Molekülü 1 (KIM-1)	23
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	24
3.1. Araştırmanın Amacı	24
3.2. Araştırmanın Modeli.....	24
3.3. Örneklem Büyüklüğü	24
3.4. Biyokimyasal yöntem ve ölçüm teknikleri	24
3.4 İstatiksel Yöntemler.....	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	65

KAYNAKLAR.....	67
ÖZET	74
SUMMARY	76
EKLER.....	78



SİMGELER VE KISALTMALAR

AAP	:Alanine aminopeptidaz
ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
ABH	:Akut böbrek hasarı
ABY	: Akut böbrek yetmezliği
AIN	:Akut interstisiyel nefrit
AQP	:Aquaporin
ATN	:Akut tübüler nekroz
AUC	:Eğri altında kalan alan
BPH	:Benign prostat hiperplazisi
BUN	:Kan üre nitrojeni
cDNA	Copy DNA (deoksiribonükleik asit)
CI	:Güven aralığı
CL	:Klor
COVID-19	:Yeni koronavirüs hastalığı-19
CrCl	:Kreatinin klirensi
CYR-61	:Sistatin'den zengin protein-61
DM	:Diyabetes mellitus
eGFR	:Tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızı
Exp	:Exponential
FABP	:Yağ asidi bağlayıcı protein
GBM	: Glomerüler bazal membran
GFB	:Glomerüler filtrasyon bariyeri
GFR	:Glomerüler filtrasyon hızı
GN	:Glomerülonefrit
Hcl	:Hidroklorür
HCO ₃	:Bikarbonat
HT	:Hipertansiyon
IQR	:Interquartile range (çeyrekler dilimi)
IV	:İntravasküler (damar içi)
IV	:intravasküler
K	:Potasyum
KAH	:Koroner arter hastalığı
KBH	:Kronik böbrek hastalığı
KBY	:Kronik böbrek yetmezliği
KDIGO	:Kidney Disease: Improving Global Outcomes
Kim-1	:Böbrek hasarı molekülü-1
KOAH	:Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KVS	:Kardiyovasküler sistem
Lcn2	Lipokalin-2
Maks	:Maksimum
Min	:Minimum

N	:Frekans
Na	:Sodyum
NAG	:N-asetil- β -glukozaminidaz
NGAL	:Nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin
NHE3	:Sodyum/hidrojen exchanger izoform
NSAİİ	:Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar
NSAİİ	:Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar
OPN	:Osteopontin
OR	:Odd ratio
RBP	:Retinol-bağlayıcı protein
ROC	:Receiver operating characteristic
RRT	:Renal replasman terapisi
RRT	:Renal replasman terapisi
SDBH	:Son dönem böbrek hasarı
SGLT2	:Sodyum-glukoz kotransporter 2
SLE	:Sistemik lupus eritematozus
SS	:Standart sapma
SUN	:Serum üre nitrojeni
SVO	:Serebrovasküler olay
YBÜ	:Yoğun bakım ünitesi
α -GST),	: α -glutasyon-S-transferaz

1. GİRİŞ

Akut böbrek hasarı (ABH), yüksek morbidite, mortalite ve sağlık bakım maliyetleriyle ilişkili küresel bir halk sağlığı sorunudur. Klinik kullanım için yeni renal biyobelirteçlerin tanımlanmasına ve altta yatan patofizyolojinin anlaşılmasındaki ilerlemeye rağmen, akut böbrek hasarı (ABH) üzerine kapsamlı bir araştırma ihtiyacı devam etmekte ve ülkeler için maddi anlamda yük olmaya devam etmektedir. ABH yılda yaklaşık 13,3 milyon hastayı etkileyen küresel bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir(1). ABH ile ölüm arasındaki doğrudan nedensellik tartışmalı olsa da ABH yüksek morbidite, artan maliyet ve mortaliteyle (yılda yaklaşık 1,7 milyon ölüm) ilişkilidir (1).

Hastanede yatan hastaların yüzde 5'inde akut böbrek yetmezliği meydana gelmektedir. Böbrek yetmezliği etiyolojik olarak prerenal, intrinsik veya postrenal olarak kategorize edilebilir. Çoğu hastada prerenal akut böbrek yetmezliği veya akut tübüler nekroz (genellikle iskemi veya toksinlerin neden olduğu bir tür intrinsik akut böbrek yetmezliği) vardır. Sistematik bir yaklaşım kullanarak hastaların çoğunluğunda akut böbrek yetmezliğinin nedeni tanımlanabilmektedir. Bu yaklaşım kapsamlı bir öykü ve fizik muayeneyi, kan testlerini, idrar çalışmalarını ve böbreğin ultrasonografik incelemesini içerir. Hastanın glomerüler hastalığı, mikrovasküler hastalığı veya obstrüktif hastalığı olması gibi belirli durumlarda, kalıcı böbrek hasarını önlemek için hızlı tanı ve tedavi gereklidir. Doktorlar sıvı dengesini sürdürerek, yüksek risk altındaki hastaları tanıyarak ve nefrotoksinlere maruziyeti en aza indirerek akut böbrek yetmezliği insidansını azaltabilirler. Akut böbrek yetmezliği geliştikten sonra sıvı ve elektrolit dengesini korumak, azotlu atık üretimini en aza indirmek ve beslenmeyi sürdürmek için destekleyici tedavi kritik öneme sahiptir. Ölüm çoğunlukla enfeksiyon veya kardiyorespiratuvar komplikasyonlardan kaynaklanır (2). Son 40 yılda, akut böbrek yetmezliğinde hayatta kalma oranlarında düzelme görülmemiştir. Bunun başlıca nedeni etkilenen hastaların artık daha yaşlı ve eşlik eden hastalıkların daha fazla olmasıdır (3, 4). Akut böbrek yetmezliği olan hastalarda ölümlerin yüzde 75'inden enfeksiyon sorumludur ve kardiyorespiratuvar komplikasyonlar ikinci en yaygın ölüm nedenidir(3, 5).

Böbrek yetmezliğinin ciddiyetine bağlı olarak ölüm oranı %7 ila %80 olacak şekilde değişkenlik gösterebilir.

Akut böbrek yetmezliğinde glomerüler filtrasyon hızı günler veya haftalar içinde azalır. Sonuç olarak azotlu atıkların atılımı azalır ve sıvı ve elektrolit dengeleri sağlanamaz. Akut böbrek yetmezliği olan hastalar sıklıkla asemptomatiktir ve bu durum, kan üre nitrojeni (BUN) ve serum kreatinin düzeylerinde gözlemlenen yükselmelerle teşhis edilir. Çoğu otorite bu durumu serum kreatinin düzeyinde başlangıca göre akut bir artış (yani dL başına en az 0,5 mg [L başına 44,2 µmol] artış) olarak tanımlar (3).

ABH'nın tanımlanması, erken tanı ve tedavi açısından önemlidir. Klinikte tanısız olarak en sık kullanılan belirteçler üre ve kreatinin olmakla beraber, birçok biyomarker bu konuda araştırma konusu olmuş ve klinik olarak kullanılabilirliği incelenmiştir. Sistatin-C, Sistatin'den zengin protein-61 (CYR-61), böbrek hasarı molekülü-1 (Kim-1), nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin (NGAL), Alanine aminopeptidaz (AAP), α -glutasyon-S-transferaz (α -GST), γ -glutamil transpeptidaz (γ GT), N-asetil- β -glukozaminidaz (NAG), β 2-mikroglobulin, α 1-mikroglobulin, Retinol-bağlayıcı protein (RBP), Clusterin, IL-18, Osteopontin (OPN), yağ asidi bağlayıcı protein (FABP), Sodyum/hidrojen exchanger izoform (NHE3) ve Eksozomal fetuin-A gibi biyomarkerlar ABH tanısı ve prognostik değerlendirmesinde araştırılmış belirteçlere örnektir (6).

Biz de çalışmamızda Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Kliniğine başvuran ve akut böbrek yetmezliği tanısı konulan hastalarda nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin (NGAL) ve böbrek hasarı molekülü 1 (KIM-1) düzeylerinin biyokimyasal parametrelerle ilişkisini ve tanısız değerini prospektif olarak inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İdrar oluşumu ve renal fizyoloji

İdrar oluşumunun temelde üç aşaması mevcuttur:

- 1) Filtrasyon
- 2) Geri Emilim (Reabsorbsiyon)
- 3) Salgılama (Ekskresyon)

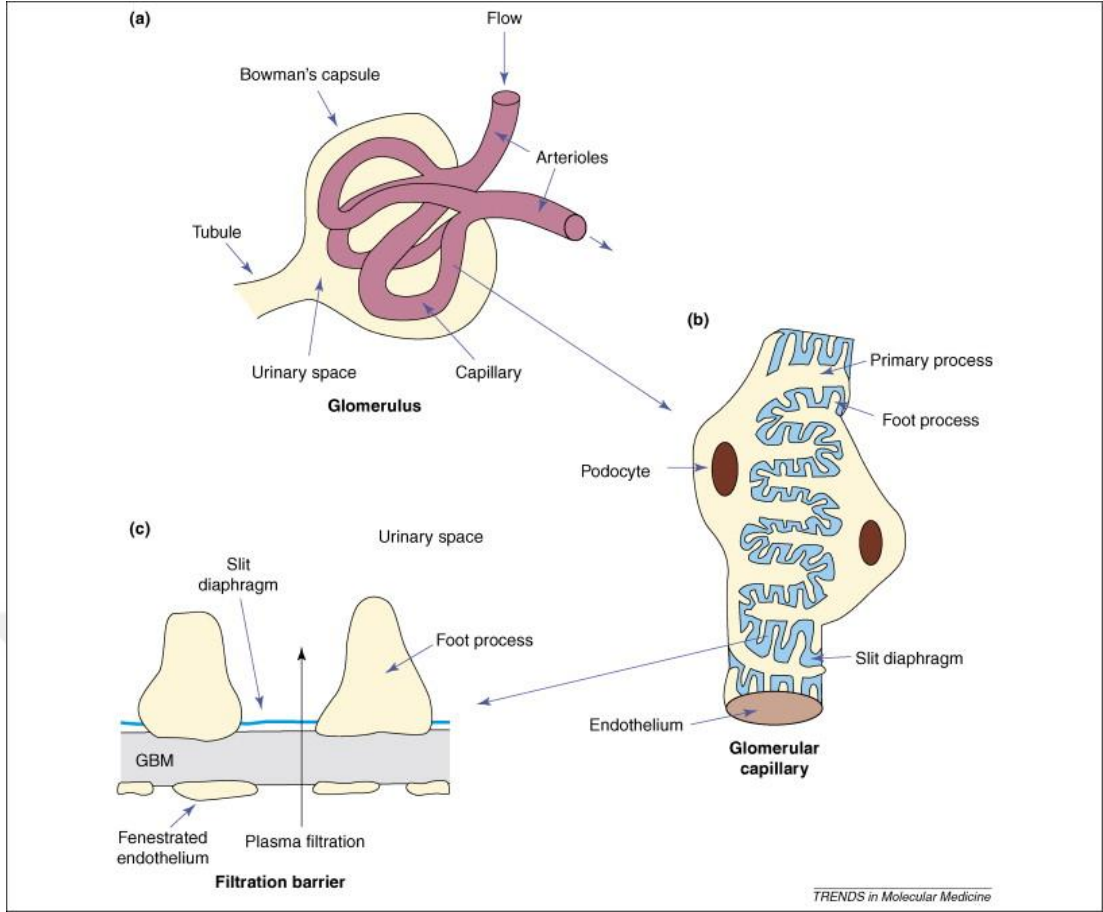
1. Filtrasyon: Böbrekler, kanı filtreleyerek ve atık ürünleri dışarı atarak vücut homeostazisinin korunmasında önemli bir rol oynar. Renal filtrasyonun bu karmaşık süreci, böbreğin yapısal birimi olan nefronda, özellikle glomerüler filtrasyon bariyerinde (GFB) başlar. GFB'nin yapısı ve işlevini bilmek, genel böbrek sağlığı üzerindeki etkisini ve çeşitli hastalık durumlarındaki rolünü anlamak için hayati öneme sahiptir.

GFB, oldukça seçici bir elek görevi gören, küçük moleküllerin ve suyun Bowman kapsülüne geçmesine izin verirken daha büyük molekülleri ve kan hücrelerini kan dolaşımında tutan çok katmanlı bir yapıdır (şekil 1). Bu seçicilik, üç temel bileşenin düzenli etkileşimi yoluyla elde edilir:

Pencereli endotel hücreleri: Bu hücreler glomerüler kılcal damarları kaplar ve çok sayıda küçük gözenekler (fenestra) içerir, bu da başlangıçta boyuta dayalı bir filtrasyon bariyeri oluşturur (7).

Glomerüler bazal membran (GBM): Bu özel hücre dışı matris, negatif yüklü bir bariyer görevi görür ve elektriksel yük itmesine dayalı olarak negatif yüklü moleküllerin geçişini daha da kısıtlar (8).

Podositler: Bu son derece uzmanlaşmış epitel hücreleri, GBM ile iç içe geçerek yarık diyaframlar oluşturan ayakları çıkıntılarını uzatır. Bu yarık diyaframlar, karmaşık glikokaliks yapısıyla, boyut ve elektriksel yük bazlı filtrelemenin son seviyesini sağlayarak, büyük moleküllerin (albümin gibi) geçişini engellerken, daha küçük moleküllerin (glukoz gibi) geçişine izin verir.



Şekil 1. Glomerüler filtrasyon bariyeri; Bowman kapsülü ve içeriğinde kapiller yapılar (a), podoisit ve ayaksı çıkıntılar (b,c)(9).

Bu katmanların etkileşimi, önemli kan bileşenlerini korurken, dakikada yaklaşık 120 mL (180 L/gün) kan plazmasının etkili bir şekilde filtrelenmesini sağlar. Birincil idrar olarak bilinen bu süzüntü, daha sonra böbrek tübüllerinde daha fazla değişikliğe uğrar ve sonuç olarak atılmak üzere (ekskresyon) idrar oluşturulur. Öte yandan ortalama idrar çıkışı günlük ortalama 1,5 L civarındadır ve 178,5 L'nin yeniden emilmesi karmaşık bir tübüler sistemi gerektirir (10, 11).

2. Geri Emilim (Reabsorbsiyon): Endojen asit-baz ve sıvı elektrolit dengesinin korunmasında böbrekler hayati rol oynar. Renal yapılar, sadece atıkları uzaklaştırmakla kalmaz, vücudumuz için gerekli moleküllerin geri emiliminden de sorumludur. Bu karmaşık süreç, filtredeki değerli molekülleri ve vücut için önemli çözünen maddelerin kan dolaşımına geri dönüşünü sağlar ve gereksiz yere kaybedilmelerini önler. Glomerüler reabsorbsiyon, değerli molekülleri seçici olarak geri kazandırır ve bunun için proksimal tübülde yer alan epitel hücrelerdeki özel taşıyıcı ve kanalları kullanır:

Sodyum-glukoz kotransporter 2 (SGLT2): Proksimal tübülde bolca bulunan bu taşıyıcı kanal glikozu kana geri kazanır ve verimli enerji kullanımına katkı sağlar(12).

Na⁺/K⁺/ATPaz: Bu yaygın enzim, sodyumu tübül hücrelerinden dışarı pompalarken potasyumu geri alır ve diğer çözücülerin reabsorbsiyonunu yönlendiren elektrokimyasal gradiyenti korur (13).

Aquaporinler: Bu su kanalları, vasopressin gibi hormonlar tarafından düzenlenen hızlı ve seçici su reabsorbsiyonunu kolaylaştırır. Aquaporinler olarak adlandırılan protein yapıları membran kanalları, suyun hücre zarı boyunca transportunda rol oynar. Böbreklerde en az yedi çeşit aquaporin (AQP) mevcuttur: 1, 2, 3, 4, 6, 7 ve 11. Aquaporinler kısa hem de uzun dönem su dengesinin korunmasında ve su dengesi ile ilişkili bozukluklarının patofizyolojisinde önemli göreve sahiptir (14).

Amino asit taşıyıcıları: Çeşitli aminoasit taşıyıcıları, filtredeki hayati ve esansiyel amino asitleri geri kazanarak gereksiz kaybını önler ve protein sentezinin devamlılığına katkı sağlar (15).

3. Salgilama (Ekskresyon): Böbrekler, üremik toksinlerin idrarla atılmasından ve hücre içi ve dışı hacim durumu, asit-baz durumu, kalsiyum ve fosfat metabolizması veya eritropoez gibi çeşitli vücut sistemlerinin düzenlenmesinden sorumludur. Bu sistemleri dengede tutmak için idrarın nice ve nitel bileşimlerini dikkate alırlar(16). Çeşitli elektrolit ve nitrojen yüklü moleküller (üre, ürik asit, amonyum vb.), kreatinin, keton, glukoz, bilirubin ve çeşitli hormonal moleküller buna örnektir. Ayrıca çeşitli ilaç ve toksinlerin de üriner ekskresyon ile atıldığı bilinmektedir.

2.1.1. Renal Sistemin Asit-Baz Dengesi Üzerine Etkileri

Vücut sıvılarında asit-baz dengesinin korunması, hücrelerin normal fonksiyon görmesi için gereklidir. Bu fizyolojik denge tampon sistemleri, solunum sistemi ve renal sistem tarafından düzenlenir.

Renal sistem, asit-baz dengesinin devam ettirilmesinde önemli bir rol alır. Böbrekler, üriner sistem yoluyla vücuttan asit ve bazların uzaklaştırılmasında görev alır. Böylelikle vücut sıvılarındaki asit-baz dengesinin bozulması önlenir veya düzeltilmeye çalışılır (17).

Renal sistem, asit-baz dengesinin düzenlenmesinde iki temel mekanizmayı kullanır:

- *Hidroklorür (HCl) atılımı*: Böbrekler, proksimal tübüllerden hidrojen iyonları (H^+) ve klor iyonlarının (Cl^-) geri emilimini azaltarak, üriner sisteme daha fazla H^+ ve Cl^- salınımına neden olur. Bu, asit-baz dengesinin korunmasına yardımcı olur.
- *Bikarbonat (HCO_3^-) geri emilimi*: Böbrekler, distal tübüllerden bikarbonat iyonlarının (HCO_3^-) reabsorbsiyonunu sağlayarak, vücut sıvılarındaki bikarbonat düzeyini artırır. Böylece asit-baz dengesi idame ettirilir.

2.1.2. Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR)

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), belirli bir süre boyunca plazmanın glomerüllerden Bowman boşluğuna akışını temsil eden bir ölçümdür ve renal fonksiyonu temsil eder. Böbrekler kalp debisinin %20 ila %25'ini (dakikada yaklaşık 1,0 ila 1,1 litre) alır. Kan, afferent arteriyol yoluyla glomerüler alana girer ve efferent arteriyol yoluyla çıkar. GFR yaklaşık olarak dakikada 120 ml'dir (180 L/gün). Öte yandan ortalama idrar çıkışı günlük ortalama 1,5 L civarındadır(18).

Üre ve kreatinin

Üre ve kreatinin metabolizmanın azotlu son ürünleridir. Üre, diyet proteini ve doku protein döngüsünden elde edilen birincil metabolittir. Kreatinin ise kas kreatin katabolizmasının son ürünüdür. Her ikisi de toplam vücut sıvılarına dağılan nispeten küçük moleküllerdir (sırasıyla 60 ve 113 dalton).

Avrupa'da üre molekülünün tamamı test edilirken, Amerika Birleşik Devletleri'nde ürenin yalnızca nitrojen bileşeni (kan veya serum üre nitrojeni, yani BUN veya SUN) ölçülür. BUN, kan üre değerinin kabaca yarısı kadardır (28/60 veya 0,446). Üre miktarı, karaciğere substrat taşınmasına ve karaciğer fonksiyonunun yeterliliğine göre değişir. Yüksek proteinli diyetle, gastrointestinal kanamayla artar (plazma protein düzeyi 7,5 g/dl ve hemoglobin 15 g/dl baz alındığında, 500 ml tam kan 100 g proteine eşdeğerdir). Diğer taraftan kreatinin üretimi esasen yağsız vücut kütlelerini yansıtır. Bu kütle günden güne çok az değiştiği için üretim hızı oldukça sabittir.

Mutlak kreatinin üretimi, kas kütesinin azalmasına paralel olarak yaşla birlikte azalır. Kan kreatinin düzeyinin ve idrar kreatinin ölçümü, GFR'yi hesaplamak için en sık kullanılan moleküldür(19, 20)

2.1.3. Klirens Kavramı ve Kreatinin Klirensi

Renal klirens

Bu terim daha genel bir ifadedir ve sadece kreatinin için değil, böbreklerin herhangi bir maddeyi filtreleme yeteneğini de kapsar. Çeşitli molekküllerin idrardan atılımını baz alarak renal fonksiyonların tespit edilmesi hedeflenir. Renal klirens hesaplanması genel olarak şu formülle hesaplanır(21):

Renal Klirens: $U \times V / P$

(U: idrar belirteç seviyesi; V: idrar akış hızıdır; P: plazma belirteç seviyesi)

Kreatinin klirensi (CrCl)

Kreatinin klirensi, Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanan ve *ml/dk* birimi ile GFR'yi yansıtan bir parametredir. Kreatinin klirensi, böbreklerin kanı ne kadar iyi filtrelediğinin bir ölçüsüdür. Bir dakikada böbreklerden temizlenen kreatinin miktarı olarak tanımlanır. CrCl'nin normal aralığı erkeklerde 110 ila 150 mL/dk, kadınlarda ise 100 ila 130 mL/dk'dır(21).

Cockcroft-Gault formülü (CrCl) (21):

$(140 - \text{yaş}) \times \text{kilo (kg)} \times [0.85 \text{ (kadın ise)}] / (72 \times [\text{Serum Kreatinin (mg/dL)}])$

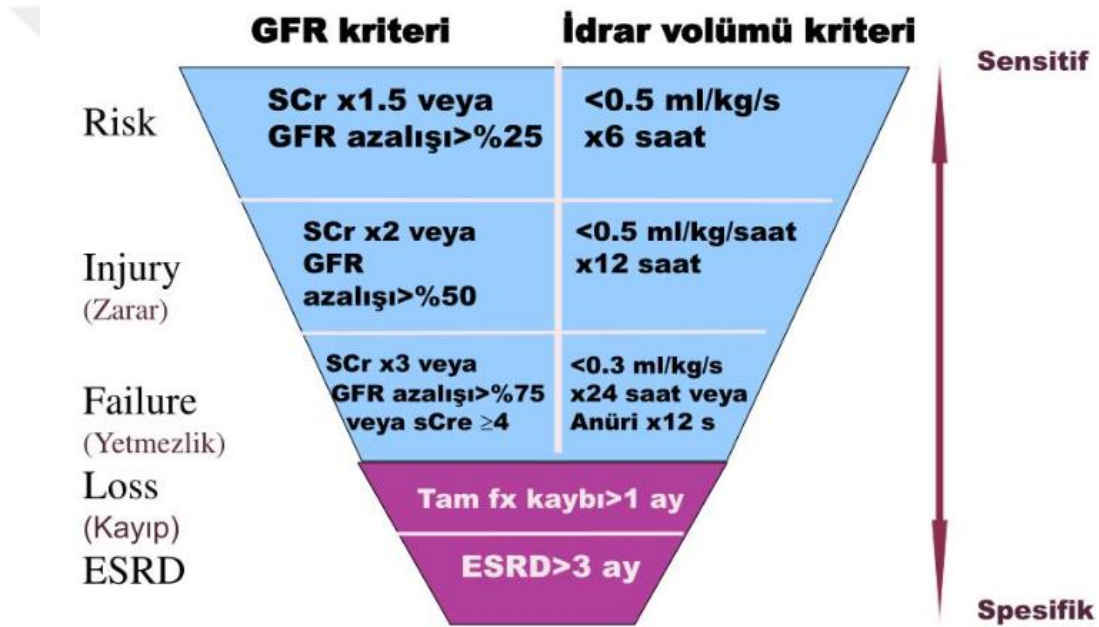
2.2. AKUT BÖBREK HASARI

2.2.1. Tanım ve Sınıflama

Akut böbrek yetmezliği (ABY) veya artık daha yaygın olarak kullanılan akut böbrek hasarı (ABH), böbrek fonksiyonlarında ani bozulmayı tanımlamak için kullanılan kavramlardır (22). Akut böbrek hasarı sonrası renal fonksiyonlarda bozulmayı takiben üre, kreatinin ve metabolik atıklarda artış söz konusudur. ABH, kritik hastaların %30-60'ında görülür ve bu hastalarda morbidite ve mortaliteyle

ilişkilidir (23). Bu nedenle ABH hastalarının tanınması ve tedavi edilmesi çok önemlidir.

ABH derecesini değerlendirmek için 2004 yılında GFR ve idrar çıkış hızını baz alan RIFLE kriterleri (Risk, injury, failure, loss, end-stage renal disease) kullanılmaya başlanmıştır (şekil 1) (24). Daha sonra 2007 yılında RIFLE kriterlerinin yerini almayı hedefleyen ve serum kreatinindeki artışı, idrar çıkışındaki azalmayı ve GFR'deki düşüklüğü baz alan AKIN kriterleri geliştirilmiştir ve ABH üç gruba indirgenmiştir (Tablo 2.1). Günümüzde 2012 yılında AKIN ve RIFLE kriterleri baz alınarak türetilmiş yeni sınıflama sistemi K-DIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 2.2, şekil 2) (25).



Şekil 2. ABH için RIFLE kriterleri özet şema

Tablo 2.1. AKIN kriterleri ve ABH üçlü evreleme sistemi(26)

EVRE	Serum Kreatinin Düzeyi	İdrar Miktarı
1	Kreatinin artışı x1.5-2 ya da 0.3 mg/dl (48 saat içerisinde)	ya da; <0.5 ml/kg/saat 6-12 saat
2	Kreatinin artışı x2-3	ya da; <0.5 ml/kg/saat 12-24 saat
3	Kreatinin artışı x3 ya da >0,5- 4 mg/dL ya da Renal replasman terapisi (RRT)	ya da; <0.3 ml/kg/saat >24 saat ya da anüri >12 saat

Tablo 2.2 KDIGO kriterleri ve ABH üçlü evreleme sistemi(25)

Evre	Serum Kreatinin	İdrar Çıkışı
1	Bazal değerden 1,5-1.9 kat ya da $\geq 0,3$ mg/dl artış	6-12 saat boyunca <0,5 ml/kg/saat
2	Bazal değerden 2-2,9 kat artış	≥ 12 saat boyunca <0,5 ml/kg/saat
3	Bazal değerden 3 kat artış ya da serum kreatinin ≥ 4 mg/dl ya da RRT başlanması ya da <18 yaş hastalarda eGFH <35 ml/dk/1,73 m ²	≥ 24 saat boyunca <0,3 ml/kg/saat ya da ≥ 12 saat süren anüri

2.2.2. Epidemiyoloji

Dünya çapında hastanede yatan hastalar arasında akut böbrek hasarı (AKI) insidansı %0,7 ile %31 arasında değişmekte olup, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında bu oran %50'yi aşmaktadır (23, 27). ABH'a bağlı ölüm oranı %23 olup, renal replasman tedavisi gerektirenlerde bu oran %49,4'e çıkabilmektedir (27). Bu

nedenle ABH mortalite ve morbidite açısından ciddi bir sağlık soruna haline gelmiştir (28).

KDIGO kriterleri baz alındığında, dünya çapında 5 yetişkinden 1'inde ve 3 çocuktan 1'inde hastane yatışı sırasında ABH gelişmektedir(29). Bu analiz, kamuoyunda, hükümet yetkililerinde ve sağlık profesyonellerinde ABH konusunda farkındalığın artırılmasına yönelik önemli bir veri niteliğindedir.

2.2.3. Risk Faktörleri

ABH çeşitli klinik ortamlarda morbidite ve mortaliteyi artırarak önemli bir sağlık bakımı yükü oluşturmaktadır. ABH açısından yüksek riskli bireylerin belirlenmesi, erken müdahale, önleme ve hasta sonuçlarının iyileştirilmesi açısından risk faktörlerinin belirlenmesi önemlidir. ABH ile ilişkili çeşitli risk faktörleri ve potansiyel mekanizmalar şu şekilde özetlenebilir:

- *Kronik böbrek hastalığı:* Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan kişiler, azalmış böbrek rezervi ve bozulmuş kompensatuvar mekanizmalar nedeniyle ABH'ye daha duyarlıdır.
- *Komorbiditeler:* Diyabet, hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği gibi durumlar, bireyleri hemodinamik dengesizlik, vasküler hasar ve inflamasyon gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla ABH'ye yatkın hale getirebilir.
- *Sepsis ve sistemik inflamasyon:* Sepsis gibi inflamatuvar olaylar, tübüler hasara ve potansiyel olarak ABH'ye yol açan bir dizi olayı tetikler. Diğer taraftan ciddi sepsis durumlarında septik şoka sekonder hemodinamik instabilite renal perfüzyonu bozabilir ve ABH gelişimini tetikleyebilir.
- *Nefrotoksik ilaçlar:* NSAİİ grubu ilaçlar, antibiyotikler ve kontrast maddeler gibi bazı ajanlar böbrek tübüllerine doğrudan zarar vererek ABH riskini artırabilir.
- *Hipovolemi ve dehidrasyon:* Volüm kaybı ve renal kan akışının azalması pre-renal ABY için risk faktörleridir.
- *Elektrolit imbalansı:* Potasyum, sodyum ve kalsiyum gibi elektrolitlerdeki anormallikler böbrek fonksiyonunu bozabilir ve ABH için predispozan faktör olabilirler.

2.2.4. Etiyoloji

ABH etiyojisi kavramsal olarak üç genel kategoriye ayrılır: prerenal, intrarenal ve postrenal. Her ne kadar bu sınıflandırma ayırıcı tanıda yararlı olsa da ABH çoğunlukla multifaktöriyeldir ve patofizyolojik özellikler farklı kategorilerde değerlendirilebilir. Çoğu durumda sadece ABH'nın başlamasına değil aynı zamanda ilerlemesine de neden bulunan çok sayıda faktör mevcuttur. Prerenal, renal ve postrenal mekanizmalar renal fonksiyonu, hemodinamik özellikleri ve GFR'yi bozarak ABH gelişimini tetikleyici farklı mekanizmalar içerir.

2.2.4.1. Prerenal ABH

Prerenal nedenler ve akut tübüler nekroz gibi renal nedenler, hastanede yatan hastalarda ABH'nin iki temel nedenidir. Bu konuda yapılan çalışmalar ABH vakalarının %25-60'ını prerenal nedenlere dayandırmaktadır (30, 31). Normal bir glomerüler filtrasyon hızının (GFR) sürdürülmesi yeterli renal perfüzyona bağlıdır. Renal hipoperfüzyon, doku perfüzyonundaki genel bir azalmanın veya renal iskeminin bir parçası olabilir ve bu durum prerenal ABH'nin patogeneğinde kritik bir rol oynar. İntravasküler volüm azalması renal perfüzyonun bozulmasına neden olur. Renal perfüzyonu azaltarak prerenal ABH'ye neden olan problemlere volüm azalması, bozulmuş kardiyopulmoner fonksiyon, renovasküler hastalıklar ve intrarenal hemodinamik değişiklikler örnek olarak verilebilir. Renal kan akışını ve intrarenal hemodinamikleri değiştiren ilaçların kullanımı da ABH ile ilişkilidir. Özellikle antihipertansif ilaçlar (örneğin diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri) intravasküler hacmi, renal kan akışını ve/veya GFR'yi azaltabilir.

Böbrek perfüzyonunun azalmasına karşın böbreğin fizyolojik tepkisi, intravasküler hacmi korumak veya arttırmak, renal perfüzyonu normalleştirmek için idrarı maksimum düzeyde konsantre etmek ve sodyumun reabsorbe edilmesi şeklinde örneklendirilebilir. Otoregülatör mekanizmalar genellikle bir dereceye kadar azalmış renal perfüzyonu kompanse eder ve başlangıçta glomerüler ve tübüler fonksiyonlar normal kalır. Hipoperfüzyon ilerlediğinde veya kompanse edilemez yanıtlar yetersiz kaldığında organ hasarı meydana gelebilir. Bununla birlikte, azalan renal

perfüzyon sonuç olarak iskemiye ve hücre ölümüne neden olur. Prerenal ABH nedenleri ve olası ilişkili mekanizmalar Tablo 2.3.'te özetlenmiştir.

Tablo 2.3. Pre-renal ABH nedenleri ve olası mekanizmalar

Etyoloji	Bozukluk	Olası nedenler
Prerenal ABH nedenleri	Volüm kaybı	Hemoraji
		Yetersiz oral alım
		Gastrointestinal kayıplar (kusma, ishal)
		Üçüncü boşluk kayıpları (pankreatit, peritonit, yanıklar)
		Böbrek kayıpları (diürez nedeniyle)
		Cilt veya solunum kayıpları
	Bozulmuş kardiyopulmoner fonksiyonlar	KKY
		Perikardiyal tamponat
		Pulmoner tromboemboli
	Azalmış vasküler direnç	Sistemik vazodilatasyon
		Sepsis
		Nörojenik şok
		Anaflaksi
		Hepatorenal sendrom
	Renal hemodinamik değişiklikler	İlaçlar (NSAİİ, RAS blokörleri, kalsinörin inhibitörleri)
		Hiperkalsemi

2.2.4.2. İntrarenal ABH

ABH'nın renal nedenleri glomerüler nedenler, interstisyel nedenler, tübüller nedenler veya vasküler nedenler olmak üzere böbreğin etkilenen bileşenlerine göre kategorize edilebilir. Renal ABH etyolojisinde yer alabilecek intrinsik nedenler tablo 2.4.'te özetlenmiştir.

Tablo 2.4. İntrinsik ABH nedenleri ve renal bozukluk tipleri

Etyoloji	Bozukluk	Olası nedenler
İntrinsik ABH nedenler	Tübüler hasar	Renal iskemi
		Nefrotoksinler
		Endojen nedenler
		Myoglobin, hemoglobin
		Tumor lizis sendromu
		Eksojen nedenler
	Glomerüler hasar	İlaç ve medikal ajanlar (kontrast madde vb.)
		Akut glomerülonefrit
		Vaskülit
		Malign HT
		Thrombotik mikroanjiyopatiler
	İnterstisiyel hasar	Enfeksiyonlar (bakteriyel veya viral)
		İlaçlar (Antibiyotikler, NSAİİ'ler)
	Vasküler hasar	Renal artery/ven trombozu
		Vaskülitler (Poliarteritis nodosa)
		Ateroembolizm

Akut Tübüler Nekroz (ATN): Akut tübüler nekroz (ATN), hastanede yatan hastalarda intrarenal ABH'nın en sık nedeni olarak kabul edilir (32). ATN'un başlıca nedenleri renal iskemi, sepsis ve nefrotoksinlerdir (33, 34). Uzun süreli iskemi sonucu iskemik ATN olarak da bilinen ATN tablosu ortaya çıkabilir. Prerenal hastalıkla ilişkili tüm durumlar ATN'ye neden olabilir, ancak böbrek otoregülasyonunun bozulduğu durumlarda, belirgin hipotansiyon olmadığı halde iskemik ATN ortaya çıkabilir. Böbrek hasarı en sık şiddetli hipotansiyonu olan hastalarda, özellikle de sepsisli hastalarda görülür (34). ATN'un diğer nedenleri arasında, birkaç farklı mekanizma yoluyla böbrek tübüllerine doğrudan zarar veren endojen bileşikler (hemolizde hemoglobin veya rabdomiyolizde miyoglobin) ve eksojen bileşikler (ilaçlar veya radyokontrast maddeler) yer alır. ATN patogenezinin sebep olan ana faktörler endotel ve epitel hücre yaralanmalarıdır (35, 36). ATN birden fazla aşamada gerçekleşir. Başlangıç aşamasında, iskemik bir olayı takiben uzun süreli hipoksi varlığı hem nekroz hem de apoptoz kombinasyonu ile böbrek endotel ve tübüler epitel hücrelerinde hasara neden olur (37). Hasar derinleştikçe proinflamatuvar moleküllerin salınması, inflamatuvar süreci başlatır. Nekrotik hücre artıkları intratübüler obstrüksiyona neden olabilir.

Glomerüler Hastalık: Sistemik hastalıkların renal parankime ve glomerüler yapılara zarar vermesi sonucu ortaya çıkar (Goodpasture sendromu, SLE vb.). Genel olarak bu duruma sebep olan iki patolojik mekanizma vardır: glomerülonefrit ve akut proliferatif glomerülonefrit. Glomerülonefrit ABH'nın yaklaşık %10'unundan sorumludur (38). Çoğu glomerülonefrit vakasına otoimmün yanıtlar neden olur. İmmünolojik tepkiler inflamatuvar bir süreci (örneğin kompleman aktivasyonu, lökosit migrasyonu, büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınımı) ve glomerüler dokunun proliferasyonunu tetikleyerek bazal membran, kapiller endotel veya mezengial alanda hasara neden olabilir (39). Uygunsuz kompleman aktivasyonu da ABH patogeneze katkıda bulunur (40).

Akut İnterstisyel Nefrit (AIN): Akut interstisyel nefrit (AIN) birçok nedene sekonder gelişebilir. İlaçlar en yaygın sebep olmakla beraber enfeksiyon, infiltratif hastalıklar veya sadece idiyopatik hastalıklarda da AIN tablosu gelişebilir. Çok sayıda ilaç akut interstisyel nefrite neden olabilir. Bu ilaçlara örnek olarak yaygın kullanılan proton pompası inhibitörleri, NSAİİ, penisilin ve sefalosporinler gösterilebilir (41).

Vasküler Hastalıkları: Küçük ve büyük vasküler yapıları etkileyen akut olaylar ABH'ye neden olabilir. Örneğin tromboz, aort diseksiyonu veya akut renal arter tıkanıklığı ile sonuçlanan patolojik durumlar renal enfarktüsle sonuçlanabilir. Kardiyak veya aort orjinli emboli (atero-emboli) de renal arter tıkanıklığına yol açabilen durumlara örnektir (42, 43). Tromboz gibi durumlar renal arterde kendiliğinden oluşabileceği gibi travma, cerrahi veya anjiyografi sonrasında da ortaya çıkabilir (44). Akut renal ven trombozu nadir görülen bir klinik durumdur ve genellikle nefrotik sendromla ilişkilidir.

Küçük damar hastalıkları arasında vaskülit ve trombotik mikroanjiyopati ile ortaya çıkan hastalıklar yer alır genellikle hızlı ilerleyen glomerülonefrite neden olurlar (39).

2.2.4.3. Postrenal ABH

Üriner sistemin herhangi bir düzeyinde görülen anatomik tıkanıklık ABH ile sonuçlanabilir. Üriner sistemde tıkanıklığa genellikle taşlar, tümörlerin dışarıdan basısı, retroperitoneal fibrozis ve mesane veya prostat hastalıkları neden olur. Tüm

ABH olgularının %5 ila %10'u üriner sistem obstrüksiyonlarından kaynaklanmaktadır (30). Bu insidans yaşlılarda daha da yüksektir. Benign prostat hiperplazisi (BPH) yaşlı erkeklerde en sık görülen obstrüksiyon nedenidir (45). İdrar yolu tıkanıklığı nedeniyle böbrek fonksiyonlarının bozulmasına obstrüktif nefropati de denir. ABH'nin gelişebilmesi için iki taraflı üreter tıkanıklığı veya çalışan tek bir böbrekte tek taraflı tıkanıklık veya mesanenin distalinde bir obstrüksiyon meydana gelmelidir. Tam veya parsiyel tıkanıklıklar ABH'ye neden olabilir. Tam tıkanıklık anüriye neden olur, ancak parsiyel tıkanma idrar miktarında azalma ile sonuçlanabilir. Tek taraflı tıkanıklığı olan hastalarda serum kreatinin düzeyleri genellikle normal düzeydedir. Postrenal ABH nedenleri tablo 2.5'te özetlenmiştir.

Tablo 2.5 Postrenal ABH nedenleri ve ilişkili durumlar

Etyoloji	Bozukluk	Olası nedenler
ABH	İntrarenal obstrüksiyonlar	Nefrolitiazis
		BPH
		Üreterolitiazis
		Prostat, mesane, rektum veya rahim ağzı kanseri
Postrenal nedenleri	Ekstrarenal obstrüksiyonlar	Akut nörojenik mesane
		Üretral darlık veya pıhtılaşma
		Retroperitoneal fibrozis
		Renal papiller nekrozu

2.2.5. ABH'nın Tedavisi

ABH'nda çoğu vaka prerenal veya renal nedenlerden (ATN tipleri vs) kaynaklanır ve tanının netleştirilmesi gerekir (46, 47). Tanıyı desteklemek ve prerenal nedenleri ortadan kaldırmak adına sıvı replasmanı önemlidir. Eğer kontrendike bir durum yoksa ABH gelişen tüm hastalarda intravasküler sıvı replasmanı düşünülmelidir ve beraberinde renal fonksiyonlar ve idrar çıkış hızı takip edilmelidir. Genellikle sıvı replasmanı ile düzelen tablolar prerenal nedenleri düşündürür. Diğer taraftan renal hasar ve ATN gibi tablolarda yanıt daha geç olur ve düzelleme haftalar

alır. ATN olan hastalarda, sıvı yüklenmesi gelişmesi durumunda diüretik ajanlar tedaviye eklenebilir.

ABH tedavisi sırasında nefrotoksik ajanlardan kaçınmak gerekir. NSAİİ, aminoglikozitler, vankomisin, amfoterisin B, piperasilin/tazobaktam gibi ajanlar nefrotoksik ilaçlara örnektir (48). Tedavi bileşeni olarak kullanılması planlanan tüm ajanlar renal dozda dikkatlice kullanılmalıdır.

ABH gelişen hastalarda tedavinin önemli bir basamağı da hiperkalemi tablosu ile mücadeledir. Hiperkalemi, ABH'nın tedavi edilmediğinde mortal seyredabilen ciddi bir komplikasyondur. Hiperkalemi tedavisi temel olarak şu aşamalardan oluşur (49):

- Diyetle potasyumun kısıtlanması
- İnsülin, IV dextroz ve beta-agonistler
- Potasyum bağlayıcı reçineler
- EKG bulguları gelişmesi durumunda kardiyak membran stabilizasyonu için kalsiyum-glukonat verilmesi
- Dirençli hiperkalemilere hemodiyaliz

ABH tedavisi sırasında bazı hastalarda sıvı yüklenmesi olabilmektedir. Bu durumda kardiyak ve pulmoner komplikasyonları önlemek adına diüretik tedaviler başlanmalıdır. Yine klinik tablonun komplike olduğu bazı hastalarda böbrek fonksiyonu düzelene kadar kısa süreli renal replasman tedavisine (RRT) ihtiyaç duyulabilir (50, 51). RRT'nin bazı endikasyonları şiddetli ve yanıt vermeyen hiperkalemi, üremik perikardit ve pulmoner ödemdir. Bu durum özellikle akut tübüler nekrozun oligürük fazında görülür. Böyle durumlarda hasta birden fazla elektrolit ve asit-baz anormalliğinin yanı sıra aşırı sıvı yüklenmesine de eğilimlidir (52). Diyaliz genellikle geçici bir venöz kateter aracılığıyla gerçekleştirilir. Hipotansiyon nedeniyle hemodiyalizi tolere edemeyen hastalarda da sürekli (continue) renal replasman tedavisi tercih edilebilir.

Tedavinin bir diğer basamağı da asidozu normalize etmektedir. Metabolik asidoz gelişen hastalarda pH'ı normal aralıkta tutmak için sıklıkla bikarbonat sistemik olarak uygulanabilir (53).

ABH'nın diğer tedavileri ise tamamen etiyolojisine yönelik değişkenlik gösterir. Örneğin hepatorenal sendromun tedavisi için vazoaktif ilaçların ve kolloidlerin uygulanması, kardiyorenal sendromda dikkatli diürez, çeşitli glomerülonefrit veya vaskülitler için immün baskılayıcı ilaçlar veya AIN için steroidlerin uygulanması endike olabilir. Bazı durumlarda postrenal tıkanıklığın cerrahi olarak giderilmesi de gerekebilir. Örneğin benign prostat hipertrofisi (BPH) cerrahi müdahale gerektirebilir ve obstrüktif taşlar için girişimsel işlem veya cerrahi gerekebilir.

2.3. ABH KLİNİK SONLANIMLARI

2.3.1. Mortalite

Akut böbrek hasarı (ABH), böbrek fonksiyonunda saatler veya günler süren hızlı bir bozulma ile karakterize olup, metabolik atık ürünlerinin atılamaması ile sonlanır (3, 54). Önceki bazı çalışmalar, hastaneye yatırılan hastaların %3-7'sinde ve YBÜ'nde takip edilen hastaların %25-30'unda ABH geliştiğini, yoğun bakım hastalarının %5-6'sında ise ABH geliştikten sonra renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulduğunu göstermiştir (55-57).

Yoğun bakım ünitesindeki akut böbrek hasarı, yüksek mortalite, daha uzun hastanede kalış süresi ve önemli ölçüde sağlık kaynağı kullanımı ile ilişkilidir.

2.3.2. Kronik Böbrek Hastalığı

Sebepten bağımsız olmak üzere 3 aydan daha fazla renal fonksiyonlarda kalıcı bozulmanın olması ve buna sekonder olarak yüksek kreatinin düzeyiyle beraber GFR'nin $<60 \text{ ml/dk/1,73m}^2$ olması kronik böbrek hasarı (KBH) olarak tanımlanır (58). Devamında ciddi fonksiyon kaybı görülmesi ve renal replasman tedavisi ihtiyacı (nakil veya diyaliz) ile sonlanabilir. Bu son aşama ise son dönem böbrek hasarı (SDBH) olarak tanımlanır.

Son gözlemsel çalışmalarda akut böbrek hasarının KBH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür. Bununla birlikte, karmaşık

parametreler (paylaşılan risk faktörleri), tespit yanlışlığı (hastalığı şiddetli geçirenlerin takip edilme oranları daha yüksek), maruziyetin yanlış sınıflandırılması ve sonucun yanlış sınıflandırılması (de novo KBH'ye karşı KBH ilerlemesi) gibi nedenlerden dolayı ABH'nın gerçekten KBH için nedensel olduğu sonucuna varmak zordur (59).

Önceki çalışmalar ABH sonrası iyileşen hastaların ilerleyici kronik böbrek hastalığı (KBH) ve son dönem böbrek hastalığı gelişimi riskinin yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır (59-61). KBH risk faktörleri ve etiyolojiler tablo 2.6 ve 2.7'de özetlenmiştir.

Tablo 2.6 Kronik böbrek hasarı (KBH) risk faktörleri

KBH Risk faktörleri
DM
HT
Geçirilmiş akut böbrek hasarı öyküsü
KVS hastalıklar
Soliter böbrek
Renal taşlar
Benign prostat hiperplazileri (BPH)
SLE vb. renal tutulumla sonuçlanan sistemik bozukluklar
Gut
Ailesel öykü
Orak hücreli anemi
Proteinüri veya hematüri varlığı
Nefrotoksik ajan/ilaç kullanımları
Kanser

Tablo 2.7 Kronik böbrek hasarı (KBH) etiyolojisinin genel özeti

KBH Risk faktörleri	Sıklık
Ti2 Diyabet	%30-50
Hipertansiyon	%27
Primer glomerülonefrit (GN)	%8
Tip 1 DM	%4
Kronik tübulointerstisiyel nefrit	%3,5
Kalıtsal hastalıklar	%3
Sekonder GN veya vaskülitler	%2
Plazma hücre diskrazileri veya maligniteler	%2

2.3.3. Son Dönem Böbrek Hastalığı

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) böbrek fonksiyonunun iyice derinleştiği ve böbreklerin artık kendi başına çalışamayacağı noktaya kadar fonksiyonlarının azaldığı kronik böbrek hastalığının son ve kalıcı aşamasıdır. Son dönem böbrek yetmezliği olan bir hastanın birkaç haftadan fazla hayatta kalabilmesi için diyaliz veya böbrek nakli yapılması gerekir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 500.000'den fazla kişi son dönem böbrek hastalığı (SDBH) ile hayatını idame ettirmektedir. Kronik böbrek hastalığının (KBH) gelişimi ve bu ölümcül tabloya ilerlemesi, yaşam kalitesinin azalmasının ve erken ölümlerin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir(62). ABD Renal Veri Sistemine göre, 2015 yılında 124,411 yeni SDBH tanısı konuldu. Bu rakam artan böbrek yetmezliği yükünü yansıtmaktadır. Hastalığın prevalansı yılda yaklaşık 20.000 vaka olacak şekilde artmaya devam etmektedir (63, 64).

SDBH fizyoloji incelendiğinde; normal bir böbrekteki her nefron, toplam glomerüler filtrasyon hızına (GFR) katkı sağlar. Böbrek fonksiyonundaki düşüş genellikle kademelidir ve başlangıçta asemptomatik olabilir. Böbrek yetmezliğinin doğal seyri hastalığın etiyolojisine bağlıdır ancak nefronların hiperfiltrasyonunu içeren erken homeostatik mekanizmaları da kapsar. Geriye kalan normal fonksiyonlu nefronlar hiperfiltrasyon ve kompensasyon amaçlı hipertrofiye uğradığı için,

nefronların ilerleyici hasarına rağmen böbrek GFR'yi korumaya çalışır. Sonuç olarak hafif böbrek yetmezliği olan hastada kreatinin değerleri normal görülebilmekte ve hastalık bir süre asemptomatik olarak seyredabilmektedir (65). Bu nefron düzeyindeki adaptasyon, plazma solütlerinin normal klirensinin devam etmesine izin verir. Rezidüel nefronların hiperfiltrasyonu ve hipertrofisi GFR'nin korunmasında faydalı olmasına rağmen, ilerleyici böbrek fonksiyon bozukluğunun ana nedeni olduğu bulunmuştur (66). Bu adaptif mekanizma daha da ilerleyecek ve sonunda geri kalan nefronların glomerüler yapılarına zarar verecektir. Tablonun daha da ilerlemesi sonucu hastalık şiddeti artacak ve çeşitli klinik durumlar ile kendini gösterecektir.

Çeşitli faktörler renal hasarı da daha tetikleyebilmektedir. Bunlardan bazıları şu şekilde sıralanabilir:

- Nefrotoksik ajanlar (NSAİİ ilaç vb.)
- Sistemik hipertansiyon
- Proteinüri
- Dehidratasyon
- Sigara kullanımı
- Hiperlipidemi
- Kontrol altına alınmamış DM
- Hiperfosfatemi

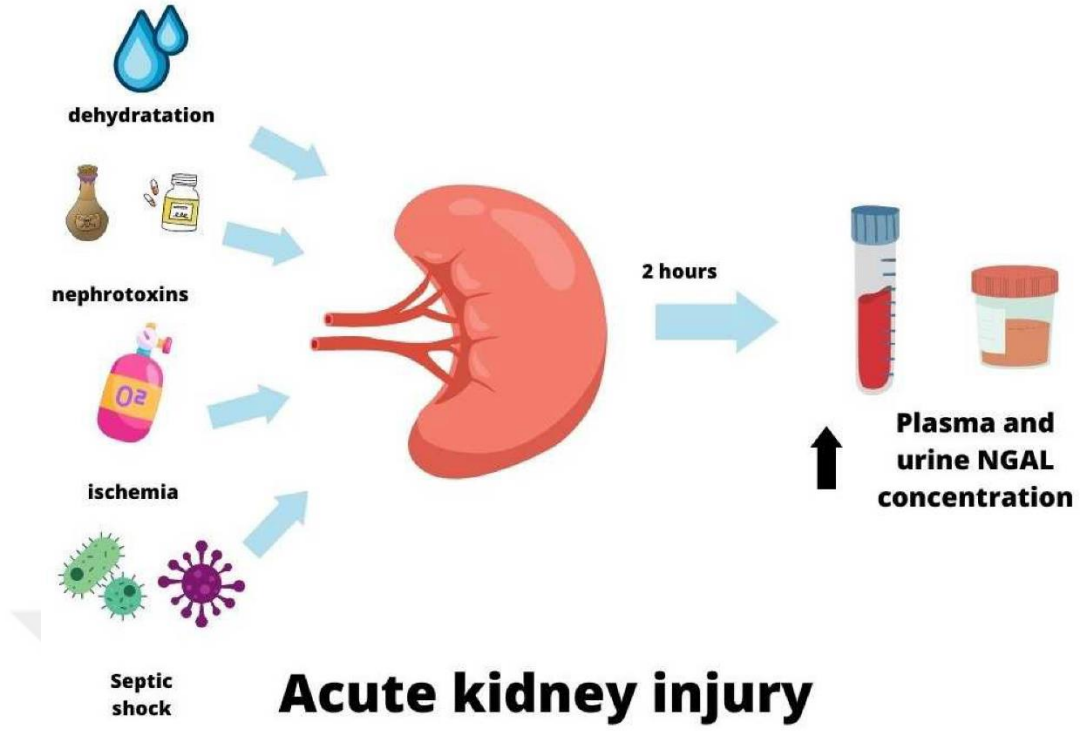
Son dönem böbrek hastalığı bir dizi belirti ve semptomlarla ortaya çıkabilir. Diüretiklere dirençli aşırı volüm yüklenmesi, ilaçlara zayıf yanıt veren hipertansiyon, anemi, sıvı-elektrolit denge bozuklukları ve kemik bozuklukları, hiperkalemi, hiponatremi, metabolik asidoz, hipo/hiperkalsemi ve hiperfosfatemi gibi metabolik bozukluklar bunlardan bazılarıdır (67).

2.4. Nötrofil Jelatinaz İle İlişkili Lipokalin (NGAL)

Nötrofil Jelatinaz İle İlişkili Lipokalin (NGAL, *Lcn2* olarak da bilinmekte), renal hasar tespitinde kullanılabilen biyobelirteçlerden biridir ve ABH açısından

tanısal değeri mevcuttur (68). Monomerik ve hetero- homo dimerik formlarda olabilmektedir. Bu molekül ilk kez insan nötrofil granüllerinde tanımlanmıştır ve lipokalin ailesinin 25kDa'lık bir üyesidir. NGAL renal, akciğer ve gastrointestinal sistem (mide, kolon vb.) gibi yapılarda da az miktarda üretilbildiği bilinmektedir(69, 70). Renal yapılarda görülen iskemik orjinli hasarlarda serum NGAL düzeylerinde 3 ila 10 katlık bir artış yapabilmekte ve bu düzey artışları birkaç gün boyunca sürebilmektedir. Bir başka çalışmada YBÜ hastalarında NGAL molekülü incelenmiş, ABH durumunda serum NGAL düzeylerinin 10 kat, idrar NGAL düzeylerinin ise 100 kata kadar artış eğiliminde olabileceği gösterilmiştir (71) (şekil 3). Bu özellik NGAL molekülünü önemli bir biyomarker haline getirmiştir (72).

Araştırmacılar, ABH'da biyobelirteçler ve ilaç hedeflerini tanımlamak adına cDNA mikrodizileri ve hibridizasyonlar gibi moleküler teknikleri, proteomik analiziyle birleştirdi ve ortaya koydu. İlgili çalışmalarda, fareler üzerinde gerçekleştirilen bir dizi analizde erken renal iskemik durumda genlerde upregülasyon olduğu gösterilmiştir (73, 74). Hayvan modellerinde gerçekleştirilen proteomik çalışmalar ayrıca NGAL'nin iskemik veya nefrotoksik ABH'den sonra böbrekte en erken ve en tutarlı şekilde indüklenen proteinlerden biri olduğunu ortaya koymuştur(75-78). Bu bağlamda NGAL düzeyleri serum ve idrar numunelerinde çalışılabilen ve ABH tanısında önemli bir biyobelirteç olmuştur.



Şekil 3. Akut böbrek hasarında NGAL düzeylerinin, kan ve idrar numunelerinde 2 saat içinde artışını gösteren şema(79).

2.5. Böbrek Hasarı Molekülü 1 (KIM-1)

KIM-1 olarak bilinen böbrek hasarı molekülü, tübüler orjinli bir transmembran proteindir. İlgili proteinin ekstrasellüler kısmında treonin, serin ve prolinden zengin O-glikozile protein içerikli tip-1 membran glikoproteinini kodlar(80). İskemik veya toksik ABH tablolarında, proksimal tübül epitelyal hücrelerinde (hasar ve yeniden yapılanmanın mRNA aracılığıyla gerçekleştirildiği yer) belirgin olarak artış gösterdiği bazı hayvan deneylerinde gösterilmiştir(81). Bir başka hayvan deneyinde gentamisin, civa ve krom enjekte edilen ratlarda renal hasar ile orantılı olarak (histopatolojik hasar düzeyi) KIM-1 düzeylerinde artış görülmüş ve bu artışın renal hasar ile korele olduğu not edilmiş, kan üre azotu ve kreatinin ile kıyaslandığında 24 saat içinde yükseliş göstermiş ve 72 saat boyunca yüksek olarak ölçülmüştür(82). Akut tübüler nekroz (ATN) tanısı alan hastalarda (biopsi ve histopatolojik inceleme ile kanıtlanmış), kontrol grubuna kıyasla proksimal tübülde KIM-1 düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu (boyama yöntemi ile) gösterilmiştir(83).

KIM-1 molekülü ABH'nda önemli bir marker haline gelmekle beraber, idrar KIM-1 düzeyleri ile doku düzeyleri ölçüm değerlerinin birbirine yakın olduğu gösterilmiştir(84). Sadece ABH tanısında değil, ek olarak uzun dönem renal hasar sonuçlarının değerlendirilmesinde de önemli bir marker olarak kabul edilmektedir(84).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmada Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Kliniğine başvuran ve akut böbrek yetmezliği tanısı konulan hastalarda NGAL ve KIM-1 düzeylerinin böbrek yetmezliği tanısında ve takibinde rutin olarak kullanılan diğer biyokimyasal parametrelerle ilişkisinin prospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

3.2. Araştırmanın Modeli

Çalışmaya 2022/391 sayılı Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurul kararı ve onayını takiben başlanmıştır. Çalışma süresi boyunca (1 yıl) Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Kliniğinde akut böbrek yetmezliği tanısı konulmuş ve semptomların başlangıcından itibaren ilk 48 saat içinde olan 18 yaş üstü gönüllü hastalar alınmıştır. Kontrol grubuna ise hasta grubuna alınan hastalar ile benzer yaş grubunda olan sağlıklı gönüllüler dahil edilmiştir.

3.3. Örneklem Büyüklüğü

Çalışmamıza 1 yıl süreyle Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Kliniğine başvuran ABY hastaları dahil edilmiştir. Bu süre zarfında çalışma 80 adet ABY hastası ve 80 adet sağlıklı gönüllü (kontrol grubu) olmak üzere toplam 160 hasta ile gerçekleştirilmiştir.

3.4. Biyokimyasal yöntem ve ölçüm teknikleri

Hastalardan ve kontrol gruplarından rutin istenecek kanlar için 5 ml kan alınarak biyokimya laboratuvarına iletilmiştir. Kan örnekleri laboratuvarında santrifüj edilip serum ayrıştırılmış ve aliquat edilerek önce rutin biyokimyasal tetkikler yapılmış, artan serum -80 derecede çalışma zamanına kadar saklanmıştır.

İlgili marker ölçümleri REG1A ile gerçekleştirilmiştir. İnsanda REG1A'yı ölçmek için iki bölgeli bir sandviç ELISA kullanılarak hasta ve kontrol serumlarından analiz gerçekleştirilmiştir. Bu ELISA kit mikropalakaları önceden REG1A'ya özgü bir antikor ile kaplanmıştır. Standartlar ve numuneler mikropalaka kuyulara pipetlenmiş ve herhangi bir REG1A antikor tarafından bağlanmıştır.

Nonspesifik bağlanmalar yıkamalar ile uzaklaştırılmıştır. Nonspesifik bağlanmalar uzaklaştırıldıktan sonra kuyucuklara REG1A'ya özgü biyotin-konjuge bir antikor eklenmiştir. Tekrar yıkandıktan sonra Streptavidin konjuge Horseradish Peroxidase (HRP) kuyulara eklenmiştir. Herhangi bir bağlanmamış avidin-enzimini çıkarmak için bir yıkamanın ardından reaktif, kuyulara bir substrat solüsyonu eklenmiş ve içinde renk gelişimi gözlemlenmiştir. Gelişen renk ilk adımda bağlanan REG1A miktarıyla orantılıdır. Renk gelişimi asit eklenmesi ile durdurulduktan sonra rengin yoğunluğu ölçülmüştür.

Serum ayırdıktan sonra pre-analitik protein çöktürme işlemi uygulanmış ve örnekleri kütle spektrometre cihazına enjekte edilmiştir. Analiz için C18 koruyucu kolon ve analitik kolon kullanılmıştır.

3.4 İstatiksel Yöntemler

Çalışmamızda istatistik analizler ve veriler için SPSS 21.0 programı (IBM Inc, Chicago, IL, USA) kullanılmıştır. Kategorik veriler yüzde (%) ve frekans (N), nicel veriler ise dağılım şekline göre ortalama (mean) $\pm$ standart sapma (SS) veya medyan (ortanca), minimum ve maksimum [IQR: Interquartile range olarak] şeklinde ifade edildi. Nicel parametrelerin normallik özellikleri histogram analizleri, basıklık ve çarpıklık verileri ve Kolmogrov-Smirnov analizleri kullanılarak irdelendi. Normal dağılan parametreler için iki grup (bağımsız) kıyaslaması için bağımsız (independent) örneklem t-testi kullanıldı. Normal dağılmayan veriler için iki grup (bağımsız) karşılaştırması için Mann-Witney U testi kullanıldı. Kafa karıştırıcı parametreler (kovaryantlar) ANCOVA analizi ile kontrol altına alınarak değerlendirme yapıldı. ANCOVA analizi öncesi normal dağılmayan parametreler için logaritmik transform işlemi gerçekleştirildi. Kategorik parametrelerin kıyaslanmasında Pearson ki-kare analizi veya Fisher's exact testleri kullanıldı. Mortalite ve hasta grup üzerindeki prognostik faktörlerin tespiti için binary Lojistik Regresyon modellemeleri kuruldu. Lojistik regresyon analizi öncesi, model uyumluluğunu artırmak adına çarpık değerler için logaritmik transform işlemi gerçekleştirildi. Hasta grubun prediksyonuna yönelik uygun parametreler ROC analizine tabi tutuldu ve tanısal veriler ortaya konuldu. Nicel parametrelerin korelasyon ilişkileri için Pearson veya Spearman korelasyon analizleriyle değerlendirildi. Tip-1 hata (α) %5 ve p anlamlılık düzeyi $<0,05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Hasta (n=80) ve kontrol (n=80) gruplarının nicel verilerinin dağılım özellikleri tablo 4.1 ve 4.2’de ve cinsiyet dağılımları şekil 4.1’de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Nicel parametrelerin hasta grubundaki genel dağılım özeti

Parametre	Birim	Minimum	Maksimum	Dağılım [†]
Yaş	Yıl	24	95	68,41±14,73
WBC	K/ μ L	2,82	26,94	12,28±5,49
Nötrofil	(K/ μ L)	0,77	24,62	9,81±5,32
Üre	mg/dL	11	369	127,05±63,02
eGFR	mL/dk	2,2	46,8	22,81±11,48
PH	-log[H ⁺]	7,09	7,61	7,32±0,09
Bikarbonat (HCO ₃ ⁻)	mmol/L	5,5	35,5	18,84±5,07
Platelet	(K/ μ L)	29	745	272,13±122,22
Hb	g/dL	7	19	12,1±2,76
Albumin	g/dL	1,9	5,2	3,52±0,69
Sodyum (Na)	mEq/L	118	146	135,24±5,14
Potasyum (K)	mmol/L	3,04	7,60	4,95±0,88
Klor (Cl)	mmol/L	83	120	100,55±7,2
Kreatinin	mg/dL	1,43	18,96	2,87
LDH	U/L	1	1539	294
Laktat	mmol/L	0,4	21,0	2,3
CRP	mg/L	3,0	498,0	76,1
Prokalsitonin	μ g/L	0,06	476,0	0,33
NGAL	ng/ml	17,08	662,33	44,94
KIM-1	ng/ml	0,05	10,414	1,038
YBÜ yatış süresi (n=38) [‡]	gün	1	30	6
Servis yatış süresi (n=60) [‡]	gün	1	32	8,5

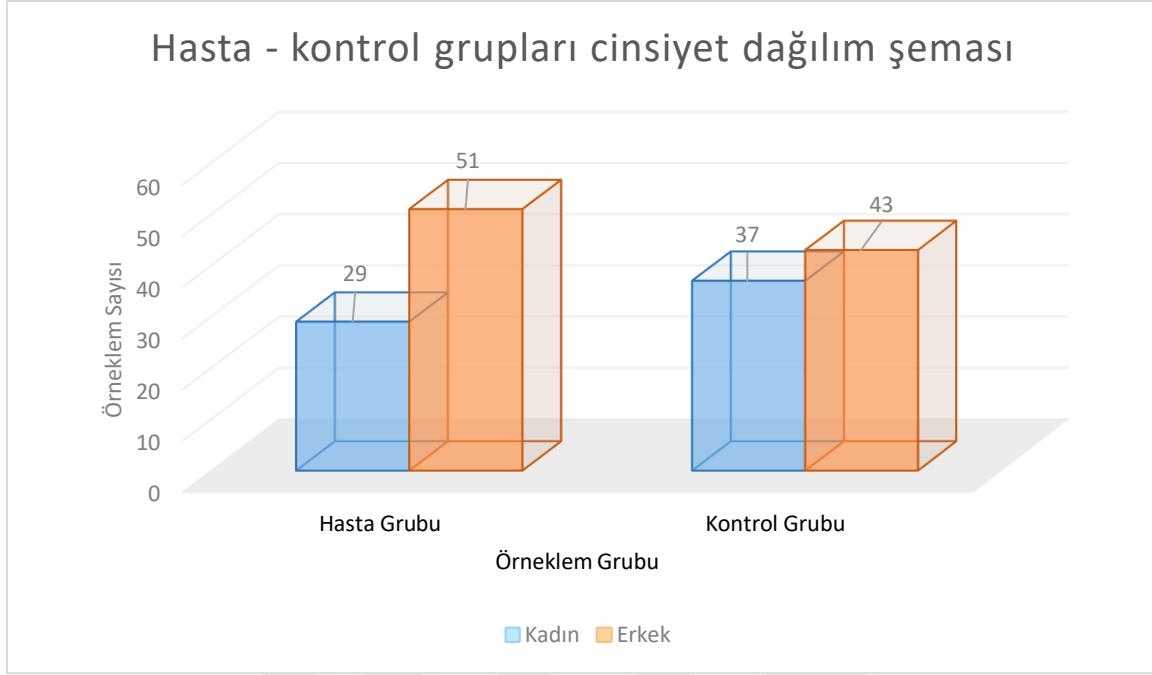
[†] Normal dağılım gösteren parametreler ortalama±SS, normal dağılmayan parametreler ise IQR (Interquartile Range)[medyan, min ve maks] şeklinde ifade edilmiştir.

[‡] Bazı hastaların hem YBÜ hem servis yatışı olmuştur.

Tablo 4.2. Nicel parametrelerin kontrol grubundaki genel dağılım özeti

Parametre	Birim	Minimum	Maksimum	Dağılım [†]
Yaş	yıl	20	95	63,56±17,71
NGAL	ng/ml	5,00	558,18	122,44
KIM-1	ng/ml	0,5	10,0	1,929

[†] Normal dağılım gösteren parametreler ortalama±SS, normal dağılmayan parametreler ise IQR (Interquartile Range)[medyan, min ve maks] şeklinde ifade edilmiştir.



Şekil 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılım şeması

Hastaların komorbiditeleri incelendiğinde %88,8’inde en az bir tane ek hastalık olduğu, %11,3’ünde ise herhangi bir ek hastalık olmadığı görülmüştür. Yapılan incelemede en sık görülen komorbiditeler sırasıyla HT (%56,3), DM (%38,8) ve KAH (%25,0) olarak dikkat çekmiştir. Diğer özgeçmiş verileri (komorbiditeler) tablo 4.3’te özetlenmiştir.

Tablo 4.3. Hasta grubunun özgeçmiş verilerinin genel dağılım özeti

Parametreler	Frekans (N)	%
Özgeçmişte ek hastalık durumu		
Yok	9	%11,3
Var	71	%88,7
DM		
Hayır	49	%61,3
Evet	31	%38,7
HT		
Hayır	35	%43,8
Evet	45	%56,2
KAH		
Hayır	60	%75,0
Evet	20	%25,0
Aort Anevrizması		
Hayır	79	%98,7
Evet	1	%1,3
KBY		
Hayır	67	%83,8
Evet	13	%16,2
Astım/KOAH		
Hayır	66	%82,5
Evet	14	%17,5
Malignite		
Hayır	61	%76,2
Evet	19	%23,8
Karaciğer Hastalığı		
Hayır	77	%96,3
Evet	3	%3,7
SVO		
Hayır	71	%88,8
Evet	9	%11,2

*Bazı hastaların özgeçmişinde birden fazla hastalık mevcuttur.

DM:Diyabete mellitus HT: Hipertansiyon KAH:Koroner hastalığı SVO: Serebrovasküler olay KOAH:Kronik obstrüktif akciğer hastalığı KBY:Kronik böbrek yetmezliği

Hasta grubu prognoz (sonuç) durumuna göre incelendiğinde 18 (%22,5) hasta exitus olmuş, 62 hasta (%77,5) ise şifa ile taburcu (sağ kalım grubu) edilmiştir. Exitus olan grubun çoğunluğunu erkek hastaların oluşturduğu (n=12, %66,67) görülmüştür (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hasta grubunun genel prognoz dağılım özeti

PROGNOZ			Frekans (N)	Yüzde (%)
	Sonuç	Exitus	18	%22,5
		Şifa ile taburcu	62	%77,5
		Exitus (n=) (Cinsiyet)	E K	%66,67 %33,33

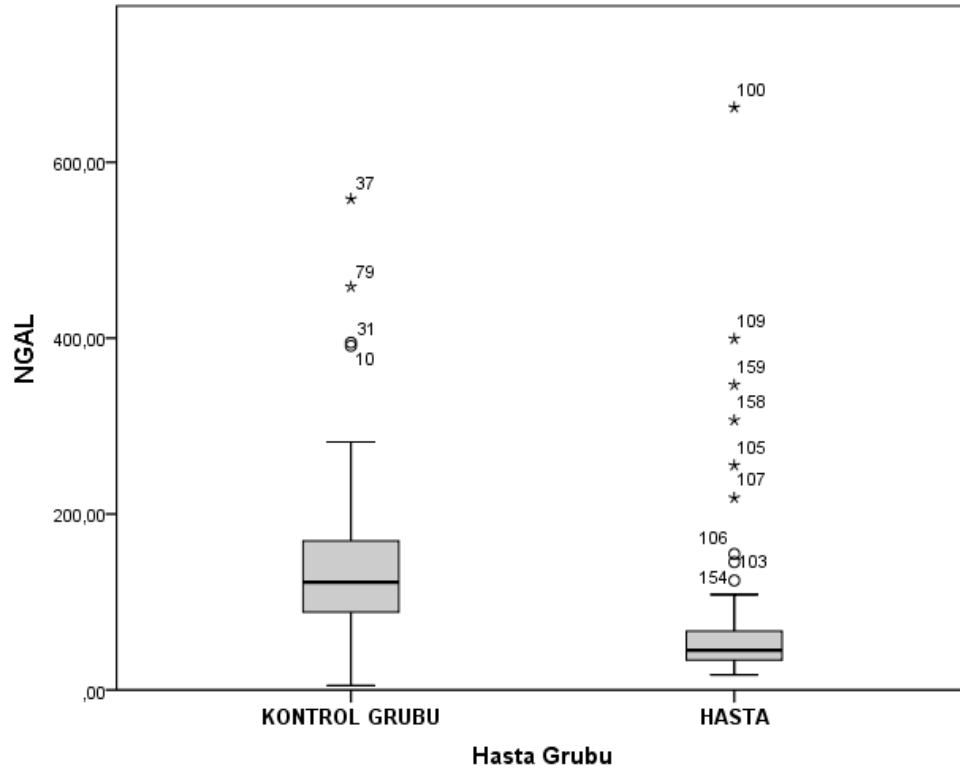
Genel örneklem grubu içerisinde, hasta ve kontrol grupları arasında yaş, NGAL, KIM-1 ve cinsiyet ilişkileri kıyaslanmış ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülüp görülmediği değerlendirilmiştir. Yapılan incelemede hasta grubunun ortalama NGAL düzeyi [44,94 ng/mL (17,08-662,33)], kontrol grubunun ortalama NGAL düzeyinden [122,44 ng/mL (5,0-558,18)] istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Hasta grubunun ortalama KIM-1 düzeyi [1,037 ng/mL (0,05-10,414)] kontrol grubunun ortalama KIM-1 düzeyinden (1,928 ng/mL [0,5-10,0]) $p<0,001$ istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Yaş ve cinsiyet dağılımında ise kontrol grupları arasında anlamlı bir istatistiksel farklılık görülmemiştir (Tablo 4.5, şekil 4.2-3).

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol gruplarının yaş, laboratuvar parametreleri (NGAL ve KIM-1) ve cinsiyet dağılım özellikleri

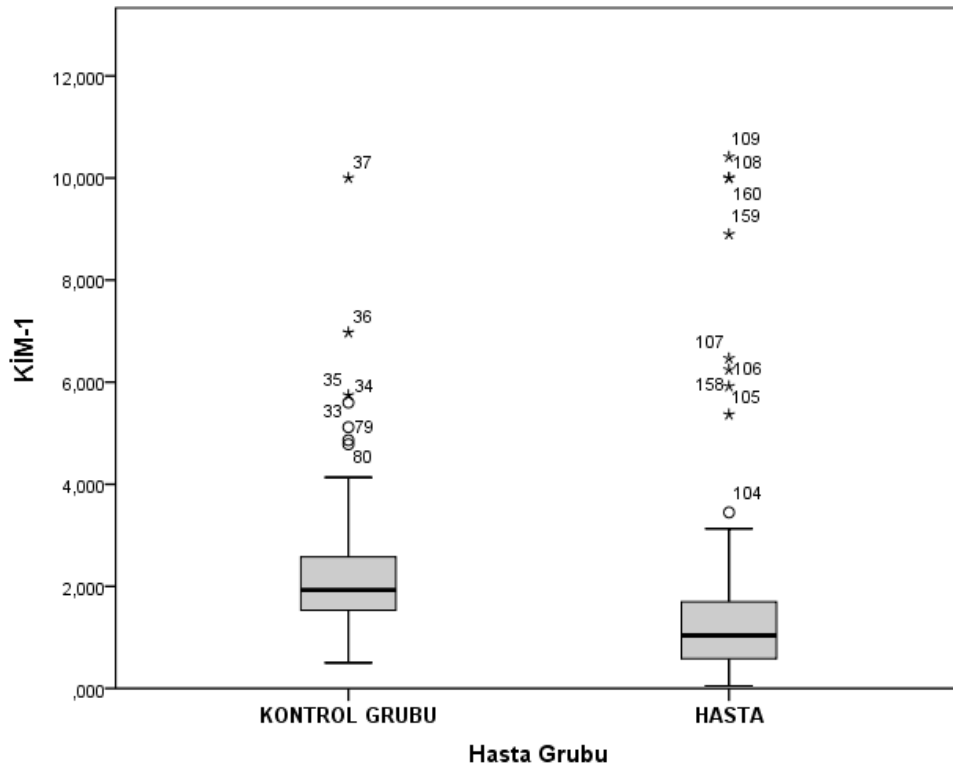
Örneklem Grubu				
		Kontrol Grubu (n=80, %50)	Hasta Grubu (n=80, %50)	P
Bulgular	Birim	Dağılım		
Yaş	yaş	63,56±17,72	68,41±14,73	0,062 ¹
NGAL	ng/ml	122,44 (5,0-558,18)	44,94 (17,08-662,33)	<0,001 ²
KIM-1	ng/ml	1,928 (0,5-10,0)	1,037 (0,05-10,414)	<0,001 ²
Cinsiyet				
Kadın		37 (%46,3)	29 (%36,3)	0,199 ³
Erkek		43 (%53,8)	51 (%63,8)	

Normal dağılım gösteren parametreler (yaş) ortalama±SS, normal dağılmayan parametreler (NGAL ve KIM-1) ise IQR (Interquartile Range)[medyan, min ve maks] şeklinde, kategorik parametreler (cinsiyet) ise frekans (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir.

¹ Bağımsız t-testi ² Mann-Whitney U testi ³ Pearson-ki kare analizi



Şekil 4.2. NGAL parametresinin hasta ve kontrol grupları arasındaki dağılım özeti ($p < 0,001$)



Şekil 4.3. KIM-1 parametresinin hasta ve kontrol grupları arasındaki dağılım özeti ($p < 0,001$)

NGAL ve KIM-1 parametrelerinin hasta ve kontrol grupları arasındaki ilişkisi, kafa karıştırıcı parametreler (confounder) kontrol altına alınarak yeniden incelenmiş, kovaryantların (yaş ve cinsiyet) ana parametreler üzerinde anlamlı etki profili olup olmadığı ve sonuçlara olan etki düzeyleri ANCOVA analizi ile gerçekleştirilmiştir. Analiz öncesi parametrelere logaritmik transform işlemi yapılmıştır. Yapılan incelemede, NGAL ve KIM-1 parametreleri, *yaş* ve *cinsiyet* kovaryantları kontrol altına alındığında gruplar arası anlamlılık düzeylerinde değişiklik olmadığı, ilgili kovaryantların (*yaş* ve *cinsiyet*) sonuçları etkileyecek düzeyde olmadığı şeklinde yorumlanmıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. NGAL ve KIM-1 parametrelerinin hasta ve kontrol grupları arasında ilişkisi, kafa karıştırıcı parametrelerin (kovaryantların) kontrol altına alınarak yeniden karşılaştırılması ve kovaryantların (yaş ve cinsiyet) parametreler üzerinde olası etki durumlarının incelenmesi

	Kontrol grubu (n=80, %50)	Hasta Grubu (n=80, %50)	Bağımsız testler		ANCOVA [†]		
	Dağılım [*]		z	p	F	p	η_p^2
NGAL (ng/ml) ^ϕ	122,44 (5,0-558,18)	44,94 (17,08-662,33)	-6,952	<0,001 ¹	29,530	<0,001	0,159
KIM-1 (ng/ml) ^ϕ	1,928 (0,5-10,0)	1,037 (0,05-10,414)	-5,595	<0,001 ¹	20,620	<0,001	0,118

^{*} Parametreler IQR (Interquartile Range)[medyan, min ve maks] olarak ifade edilmiştir.

¹Mann-Whitney U test.

[†] Modelde kullanılan ve kontrol altına alınan kovaryantlar: Yaş (=65,99) ve cinsiyet (=0,59)

^ϕ ANCOVA analizi öncesi parametreler logaritmik transform işlemi ile normal dağılıma dönüştürülmüştür.

Nicel parametreler cinsiyet gruplarına göre karşılaştırıldığında platelet düzeylerinin erkek hastalarda kadınlara kıyasla daha düşük olduğu görülmüştür (250,33±99,59'e karşın 311,82±149,17; p=0,032). Diğer taraftan hemoglobin (Hb) düzeyleri kadın hastalarda erkeklere kıyasla daha düşük bulunmuştur (11,04±2,49'e karşın 12,7±2,75; p=0,009). NGAL, KIM-1 ve diğer nicel parametrelerde ise cinsiyete göre anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hasta grubunun yaş ve laboratuvar bulgularının cinsiyete göre analizi

Bulgular	Birim	Cinsiyet		P
		KADIN (n=29, %36,3)	ERKEK (n=51, %63,8)	
		Dağılım		
Yaş	yl	72,48±13,05	66,1±15,25	0,062*
WBC	K/ μ L	11,97±5,85	12,47±5,32	0,704*
Nötrofil	(K/ μ L)	9,55±5,46	9,96±5,28	0,743*
Üre	mg/dL	126,03±50,86	127,63±69,47	0,914*
eGFR	mL/dk	25,27±12,44	21,41±10,77	0,15*
PH	-log[H ⁺]	7,32±0,11	7,32±0,08	0,98*
Bikarbonat (HCO ₃ ⁻)	mmol/L	18,69±5,82	18,92±4,67	0,85*
Platelet	(K/ μ L)	311,82±149,17	250,33±99,59	0,032*
Hb	g/dL	11,04±2,49	12,7±2,75	0,009*
Albumin	g/dL	3,56±0,7	3,5±0,7	0,702*
Sodyum (Na)	mEq/L	134,68±5,3	135,56±5,07	0,471*
Potasyum (K)	mmol/L	5,16±1,19	4,83±0,63	0,171*
Klor (Cl)	mmol/L	101,07±6,97	100,27±7,37	0,644**
Kreatinin	mg/dL	2,37 (1,43-9,69)	2,98 (1,6-18,96)	0,069**
LDH	U/L	293 (0,66-1539)	295 (139-1514)	0,464**
Laktat	mmol/L	2,3 (0,9-11,9)	2,1 (0,4-21)	0,474**
CRP	mg/L	60,5 (3-498)	76,2 (3-381)	0,568**
Prokalsitonin	μ g/L	0,28 (0,06-48,5)	0,5 (0,08-476)	0,053**
NGAL	ng/ml	47,94 (17,08-662,33)	43,86 (20,24-	0,260**
KIM-1	ng/ml	1,1 (0,23-10,41)	0,92 (0,05-10,0)	0,160**
YBÜ yatış süresi	gün	6,5 (1-15)	5,5 (1-30)	0,582**
Servis yatış süresi	gün	9 (1-28)	7,5 (1-32)	0,976**

Normal dağılım gösteren parametreler ortalama±SS, normal dağılmayan parametreler IQR (Interquartile Range)[medyan, min ve maks], kategorik (nitel) parametreler ise frekans (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir.

* Bağımsız t-testi **Mann-Whitney U testi.

Hastaların komorbidite, yaş grubu, diyaliz tedavisi alma durumu, YBÜ ve servis yatış durumlarının cinsiyete göre farklılık gösterip göstermediği incelenmiştir. Yapılan incelemede özgeçmiş verileri ve diğer nitel parametrelerin hiçbirisi için cinsiyet grupları arasında anlamlı bir dağılımsal ilişki görülmemiştir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hasta grubunun nitel parametrelerinin cinsiyetle olan dağılımsal ilişkisi

Parametre	Durum	Cinsiyet		P
		KADIN (n=29, %36,3)	ERKEK (n=51, %63,8)	
		Frekans (%)		
Özgeçmişte ek hastalık durumu (genel)	Yok	3 (%10,34)	6 (%11,76)	0,99**
	Var	26 (%89,66)	45 (%88,24)	
DM	Hayır	16 (%55,17)	33 (%64,71)	0,40*
	Evet	13 (%44,83)	18 (%35,29)	
HT	Hayır	10 (%34,48)	25 (%49,02)	0,208*
	Evet	19 (%65,52)	26 (%50,98)	
KAH	Hayır	24 (%82,76)	36 (%70,59)	0,227*
	Evet	5 (%17,24)	15 (%29,41)	
KBY	Hayır	26 (%89,66)	41 (%80,39)	0,356**
	Evet	3 (%10,34)	10 (%19,61)	
Astım/KOAH	Hayır	24 (%82,76)	42 (%82,35)	0,963*
	Evet	5 (%17,24)	9 (%17,65)	
Malignite	Hayır	21 (%72,41)	40 (%78,43)	0,543*
	Evet	8 (%27,59)	11 (%21,57)	
Karaciğer hastalığı	Hayır	29 (%100)	48 (%94,12)	0,55**
	Evet	0 (%0)	3 (%5,88)	
SVO	Hayır	28 (%96,55)	43 (%84,31)	0,145**
	Evet	1 (%3,45)	8 (%15,69)	
Yaş grubu	18-65 yaş	8 (%27,59)	18 (%35,29)	0,479*
	>65 yaş	21 (%72,41)	33 (%64,71)	
Diyaliz aldı mı?	Hayır	24 (%82,76)	40 (%78,43)	0,642*
	Evet	5 (%17,24)	11 (%21,57)	
YBÜ yatışı †	Hayır	13 (%44,83)	29 (%56,86)	0,30*
	Evet	16 (%55,17)	22 (%43,14)	
Servis yatışı †	Hayır	5 (%17,24)	15 (%29,41)	0,227**
	Evet	24 (%82,76)	36 (%70,59)	

Parametreler ise frekans (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Aort anevrizması görülen sadece 1 hasta olduğundan, analizi uygun olmadığından çalışılmamıştır.

† Bazı hastaların hem servis hem YBÜ yatışı olmuştur.

* Pearson ki-kare analizi **Fisher's exact test.

Hastaların nicel parametreleri yaş gruplarına göre (18-65 ve >65 yaş) kıyaslanmıştır. Yapılan incelemede üre değerinin >65 yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu bulunmuştur (137,07±65,7'e karşın 106,23±52,27; p=0,04). Diğer parametrelerde ise yaş gruplarına göre anlamlı bir istatistiksel farklılık görülmemiştir (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Hasta grubunda nicel parametrelerin yaş gruplarına göre karşılaştırılması

Bulgular	Birim	Hasta Grubu		P
		18-65 (n=26, %32,5)	yaş >65 (n=54, %67,5)	
Bulgular	Birim	Dağılım		
WBC	K/ μ L	13,98±6,45	11,43±4,79	0,053*
Nötrofil	(K/ μ L)	11,4±6,72	9,07±4,38	0,122*
Üre	mg/dL	106,23±52,27	137,07±65,7	0,040*
eGFR	mL/dk	25,71±12,52	21,41±10,78	0,117*
PH	-log[H ⁺]	7,35±0,08	7,31±0,09	0,076*
Bikarbonat (HCO ₃ ⁻)	mmol/L	19,5±4,21	18,53±5,43	0,43*
Platelet	(K/ μ L)	296,77±157,71	260,04±99,98	0,212*
Hb	g/dL	11,81±3,15	12,24±2,58	0,522*
Albumin	g/dL	3,61±0,92	3,49±0,58	0,572*
Sodyum (Na)	mEq/L	134,62±4,66	135,56±5,38	0,449*
Potasyum (K)	mmol/L	4,68±0,91	5,08±0,85	0,057*
Klor (Cl)	mmol/L	98,88±5,34	101,34±7,84	0,160*
Kreatinin	mg/dL	2,88 (1,6-13,57)	2,84 (1,43-18,96)	0,898**
LDH	U/L	303 (155-1539)	283,5 (0,66-1514)	0,704**
Laktat	mmol/L	2,45 (0,7-11,9)	2 (0,4-21)	0,688**
CRP	mg/L	89,45 (3-498)	59,05 (3-381)	0,099**
Prokalsitonin	μ g/L	0,35 (0,08-150)	0,33 (0,06-476)	0,508**
NGAL	ng/ml	44,868 (21,9-306,762)	45,21 (17,08-	0,366**
KIM-1	ng/ml	1,13 (0,26-10)	1,03 (0,05-10,41)	0,611**
YBÜ yatış süresi	gün	7 (3-14)	6 (1-30)	0,877**
Servis yatış süresi	gün	8 (1-28)	9 (1-32)	0,220**

Normal dağılım gösteren parametreler ortalama±SS, normal dağılmayan parametreler IQR (Interquartile Range)[medyan, min ve maks], kategorik (nitel) parametreler ise frekans (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir.

* Bağımsız t-testi **Mann-Whitney U testi.

Kontrol grubunun NGAL, KIM-1 düzeyleri ve cinsiyet dağılımı, 18-65 ve >65 yaş grupları arasında kıyaslanmıştır. Yapılan incelemede kontrol grubunun NGAL, KIM-1 ve cinsiyet dağılımında 18-65 ve >65 yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Kontrol grubunda nicel parametrelerin yaş gruplarına göre karşılaştırılması

		Kontrol grubu		P
		18-65 yaş (n=39, %48,75)	>65 yaş (n=41, %51,25)	
Bulgular	Birim	Dağılım		
NGAL	ng/ml	110,50 (5,0-558,18)	131,76 (5,0-458,47)	0,312*
KIM-1	ng/ml	1,738 (0,50-10,0)	2,097 (0,981-6,973)	0,218*
Cinsiyet				
Kadın		15 (%38,5)	22 (%53,7)	0,173**
Erkek		24 (%61,5)	19 (%46,3)	

Parametreler (NGAL ve KIM-1) IQR (Interquartile Range)[medyan, min ve maks], kategorik (nitel) parametreler ise frekans (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir.

*Mann-Whitney U testi ** Pearson ki-kare analizi

Kontrol grubunun NGAL ve KIM-1 düzeyleri cinsiyete göre karşılaştırılmıştır. Yapılan incelemede, kontrol grubunda KIM-1 düzeyleri kadın hastalarda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur (2,147 [1,043-10,0]’e karşın 1,785 [0,50-4,864]; p=0,011). NGAL düzeyleri kontrol grubunda cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Kontrol grubunda nicel parametrelerin cinsiyete göre karşılaştırılması

		Kontrol grubu		P*
		Kadın (n=37, %46,25)	Erkek (n=43, %53,75)	
Bulgular	Birim	Dağılım		
NGAL	ng/ml	124,59 (5,0-558,18)	117,59 (5,0-458,47)	0,440
KIM-1	ng/ml	2,147 (1,043-10,0)	1,785 (0,50-4,864)	0,011

Parametreler (NGAL ve KIM-1) IQR (Interquartile Range)[medyan, min ve maks], kategorik (nitel) parametreler ise frekans (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir.

*Mann-Whitney U testleri.

Hasta grubunun nicel parametreleri diyaliz alma durumuna göre (diyaliz tedavisi alan ve almayan grup olarak) karşılaştırılmıştır. Yapılan incelemede diyaliz tedavisi alan hastalarda üre ($p=0,001$), potasyum ($p=0,003$), kreatinin ($p<0,001$) ve LDH ($p=0,002$) değerleri diyaliz tedavisi almayan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur. Diğer taraftan eGFR ($p<0,001$), pH ($p<0,001$), bikarbonat ($p<0,001$) ve albumin ($p=0,014$) düzeylerinin diyaliz tedavisi alan grupta istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olduğu tespit edilmiştir. YBÜ yatış süreleri iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Ancak servis yatış sürelerinin diyaliz tedavisi alan grupta istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu (16,5 [4-28]’a karşın 7 [1-32]) görülmüştür ($p=0,016$). Diğer nicel parametreler için ise diyaliz tedavisi alma durumuna göre anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Hasta grubunda nicel parametrelerin diyaliz tedavisi alma durumuna göre karşılaştırılması

Bulgular	Birim	Diyaliz		P
		Hayır (n=64, %80,0)	Evet (n=16, %20,0)	
		Dağılım		
Yaş	yıl	67,66±15,71	71,44±9,72	0,234*
WBC	K/ μ L	12,57±5,94	10,98±2,3	0,106*
Nötrofil	(K/ μ L)	10,02±5,75	8,88±2,39	0,241*
Üre	mg/dL	116,05±54,89	171,06±75,36	0,001*
eGFR	mL/dk	25,72±10,14	11,17±9,01	<0,001*
pH	-log[H ⁺]	7,34±0,08	7,24±0,08	<0,001*
Bikarbonat (HCO ₃ ⁻)	mmol/L	19,9±4,63	14,67±4,65	<0,001*
Platelet	(K/ μ L)	282,7±126,21	230,5±97,55	0,128*
Hb	g/dL	12,3±2,72	11,31±2,87	0,202*
Albumin	g/dL	3,62±0,69	3,12±0,57	0,014*
Sodyum (Na)	mEq/L	134,98±5,11	136,25±5,29	0,383*
Potasyum (K)	mmol/L	4,8±0,79	5,53±1,02	0,003*
Klor (Cl)	mmol/L	100,39±7,29	101,19±7	0,694*
Kreatinin	mg/dL	2,44 (1,43-9,82)	6,26 (1,63-18,96)	<0,001**
LDH	U/L	267,5 (0,66-1514)	375,5 (227-1539)	0,002**
Laktat	mmol/L	2,25 (0,7-12,4)	2,05 (0,4-21)	0,942**
CRP	mg/L	77,2 (3-366)	64,7 (11,9-498)	0,885**
Prokalsitonin	μ g/L	0,305 (0,06-230,8)	0,38 (0,18-476)	0,192**
NGAL	ng/ml	44,87 (17,08-662,33)	46,89 (27,99-	0,656**
KIM-1	ng/ml	1,05 (0,05-10,41)	0,93 (0,05-8,9)	0,431**
YBÜ yatış süresi	gün	7 (1-30)	5 (1-14)	0,256**
Servis yatış süresi	gün	7 (1-32)	16,5 (4-28)	0,016**

Normal dağılım gösteren parametreler ortalama±SS, normal dağılmayan parametreler IQR (Interquartile Range)[medyan, min ve maks], kategorik (nitel) parametreler ise frekans (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir.

* Bağımsız t-testi **Mann-Whitney U testi.

Hasta grubunun komorbidite, yaş grubu, YBÜ veya serviste yatış durumları diyaliz tedavisi alan ve almayanlar arasında karşılaştırılmıştır. Yapılan karşılaştırmada koroner arter hastalığı (KAH) dağılımı diyaliz tedavisi alma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık teşkil etmiş; diyaliz alan grupta hiç KAH özgeçmişi görülmezken (%0), diyaliz almayan grupta bu oran %31,25 (n=20) olarak bulunmuştur (p=0,008). Diyaliz tedavisi alan

hastalarda karaciğer hastalığı öyküsü %18,75 (n=3) iken, diyaliz almayanlarda hiç görülmemiştir (%0) (p=0,007). Diğer taraftan yaş grubu dağılımına bakıldığında, >65 yaş hasta oranı diyaliz alan grupta istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur (%81,25'e karşın %64,06 ve p=0,014). YBÜ yatış durumu, servis yatış durumu ve diğer komorbiditeler için yapılan karşılaştırmada diyaliz tedavisi alan ve almayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 4.13).



Tablo 4.13. Hasta grubunda kategorik (nitel) parametrelerinin diyaliz durumuna göre dağılımsal ilişkilerinin incelenmesi

Parametre	Durum	Diyaliz		P
		Hayır (n=64, %80,0)	Evet (n=16, %20,0)	
		Frekans (%)		
Özgeçmişte ek hastalık durumu (genel)	Yok	9 (%14,06)	0 (%0)	0,192**
	Var	55 (%85,94)	16 (%100)	
DM	Hayır	38 (%59,38)	11 (%68,75)	0,491*
	Evet	26 (%40,63)	5 (%31,25)	
HT	Hayır	30 (%46,88)	5 (%31,25)	0,26*
	Evet	34 (%53,13)	11 (%68,75)	
KAH	Hayır	44 (%68,75)	16 (%100)	0,008**
	Evet	20 (%31,25)	0 (%0)	
KBY	Hayır	55 (%85,94)	12 (%75)	0,281**
	Evet	9 (%14,06)	4 (%25)	
Astım/KOAH	Hayır	54 (%84,38)	12 (%75)	0,463**
	Evet	10 (%15,63)	4 (%25)	
Malignite	Hayır	49 (%76,56)	12 (%75)	0,99**
	Evet	15 (%23,44)	4 (%25)	
Karaciğer hastalığı	Hayır	64 (%100)	13 (%81,25)	0,007**
	Evet	0 (%0)	3 (%18,75)	
SVO	Hayır	57 (%89,06)	14 (%87,5)	0,99**
	Evet	7 (%10,94)	2 (%12,5)	
Yaş grubu	18-65 yaş	23 (%35,94)	3 (%18,75)	0,014*
	>65 yaş	41 (%64,06)	13 (%81,25)	
YBÜ yatışı †	Hayır	38 (%59,38)	4 (%25)	0,211**
	Evet	26 (%40,63)	12 (%75)	
Servis yatışı †	Hayır	14 (%21,88)	6 (%37,5)	0,192**
	Evet	50 (%78,13)	10 (%62,5)	

Parametreler frekans (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. † Bazı hastaların hem servis hem YBÜ yatışı olmuştur. Aort anevrizması görülen sadece 1 hasta olduğundan, analizde hariç tutulmuştur. * Pearson ki-kare analizi.

**Fisher's exact test.

Hastaların nicel parametreleri exitus olan ve taburcu edilen gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Yapılan incelemede LDH (p=0,01), laktat (p<0,001), CRP (p=0,017) ve prokalsitonin (p=0,005) değerlerinin exitus olan grupta istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu, eGFR (p=0,003), bikarbonat (p=0,004) ve albumin (p=0,04) değerlerinin ise exitus olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olduğu görülmüştür. Diğer

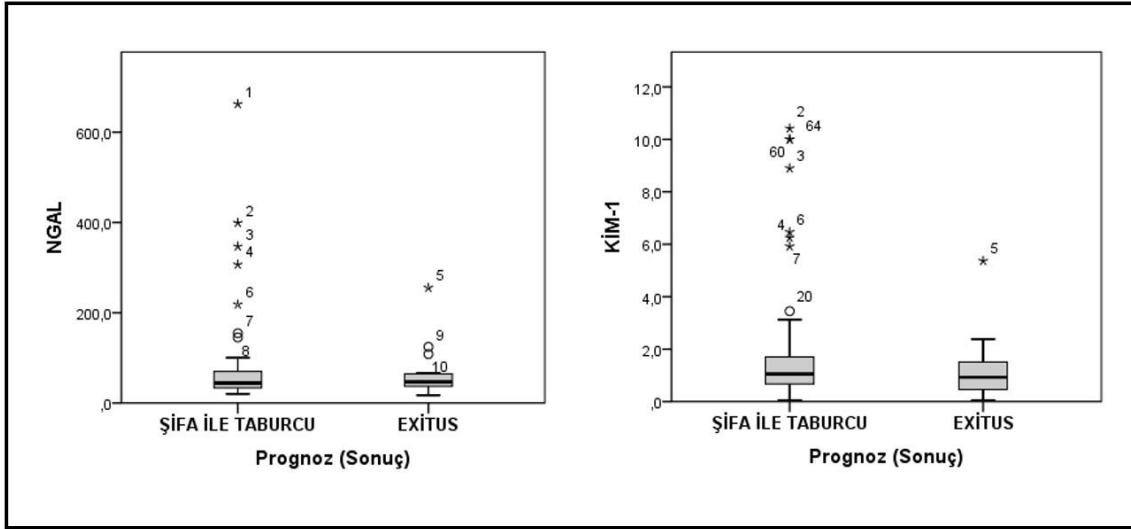
parametreler için exitus olan ve taburcu edilen hasta grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (Tablo 4.14, Şekil 4.4).

Tablo 4.14. Hasta grubunda nicel parametrelerin prognoza göre (sonuç) karşılaştırılması

Bulgular	Birim	Prognoz (sonuç)		P
		Şifa ile taburculuk (n=62, %77,5)	Exitus (n=18, %22,5)	
Bulgular	Birim	Dağılım		
Yaş	Yıl	66,76±15,49	74,11±10,14	0,062*
WBC	K/ μ L	11,92±5,32	13,69±6,09	0,254*
Nötrofil	(K/ μ L)	9,49±5,05	10,98±6,21	0,308*
Üre	mg/dL	120,03±63,09	151,22±58,1	0,064*
eGFR	mL/dk	24,45±11,93	17,15±7,56	0,003*
PH	-log[H ⁺]	7,32±0,07	7,31±0,13	0,679*
Bikarbonat (HCO ₃ ⁻)	mmol/L	19,69±4,91	15,73±4,52	0,004*
Platelet	(K/ μ L)	274,84±109,21	262,94±162,24	0,719*
Hb	g/dL	12,27±2,61	11,49±3,24	0,295*
Albumin	g/dL	3,61±0,7	3,21±0,6	0,04*
Sodyum (Na)	mEq/L	135,25±5,23	135,24±4,94	0,994*
Potasyum (K)	mmol/L	4,87±0,83	5,21±1,03	0,15*
Klor (Cl)	mmol/L	100,84±6,83	99,53±8,52	0,511*
Kreatinin	mg/dL	2,53 (1,43-18,96)	3,48 (1,91-9,69)	0,052**
LDH	U/L	274 (0,66-1095)	350 (201-1539)	0,010**
Laktat	mmol/L	1,9 (0,4-8,2)	4,7 (1,6-21)	<0,001**
CRP	mg/L	56 (3-366)	103,65 (14,6-498)	0,017**
Prokalsitonin	μ g/L	0,29 (0,06-230,8)	1,76 (0,14-476)	0,005**
NGAL	ng/ml	44,35 (20,24-662,33)	47,03 (17,08-	0,704**
KIM-1	ng/ml	1,05 (0,05-10,41)	0,93 (0,05-5,37)	0,187**
YBÜ yatış süresi	Gün	6 (3-30)	6 (1-14)	0,077**
Servis yatış süresi	Gün	7,5 (1-32)	10,5 (3-31)	0,290**

Normal dağılım gösteren parametreler ortalama±SS, normal dağılmayan parametreler IQR (Interquartile Range)[medyan, min ve maks], kategorik (nitel) parametreler ise frekans (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir.

* Bağımsız t-testi **Mann-Whitney U testi.



Şekil 4.4 NGAL ve KIM-1 parametrelerinin prognoz (sonuç) durumuna göre dağılımı: her iki parametrede prognoz durumuna göre anlamlı farklılık teşkil etmemiştir ($p>0,05$).

Hastaların özgeçmiş, cinsiyet, yaş grubu, diyaliz tedavisi alma durumu, YBÜ ve servis yatış durumlarının dağılımsal ilişkisi prognoz ile (exitus / şifa ile taburcu) kıyaslanmıştır. Yapılan incelemede malignite ($p=0,028$), YBÜ yatış ($p<0,001$) ve diyaliz tedavisi alma ($p=0,041$) oranlarının exitus olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu görülmüştür. Diğer taraftan serviste tedavi edilen grupta ($p=0,002$) şifa ile taburcu olan hastaların oranının yoğun bakımda takip edilenlere oranla istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu bulunmuştur. Diğer nitel parametreler için ise exitus olan hasta grubu ile taburcu edilen hasta grupları arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. İlgili dağılımsal özellikler tablo 4.15'te özetlenmiştir.

Tablo 4.15. Hasta grubunda kategorik (nitel) parametrelerinin prognoza göre (sonuç) dağılımsal ilişkilerinin incelenmesi

Parametre	Durum	Prognoz (sonuç)		P
		Şifa ile taburculuk (n=62, %77,5)	Exitus (n=18, %22,5)	
Özgeçmişte ek hastalık durumu (genel)	Yok	9 (%14,52)	0 (%0)	0,197**
	Var	53 (%85,48)	18 (%100)	
DM	Hayır	36 (%58,06)	13 (%72,22)	0,278*
	Evet	26 (%41,94)	5 (%27,78)	
HT	Hayır	28 (%45,16)	7 (%38,89)	0,637*
	Evet	34 (%54,84)	11 (%61,11)	
KAH	Hayır	47 (%75,81)	13 (%72,22)	0,763**
	Evet	15 (%24,19)	5 (%27,78)	
KBY	Hayır	53 (%85,48)	14 (%77,78)	0,475**
	Evet	9 (%14,52)	4 (%22,22)	
Astım/KOAH	Hayır	50 (%80,65)	16 (%88,89)	0,725**
	Evet	12 (%19,35)	2 (%11,11)	
Malignite	Hayır	51 (%82,26)	10 (%55,56)	0,028**
	Evet	11 (%17,74)	8 (%44,44)	
Karaciğer hastalığı	Hayır	61 (%98,39)	16 (%88,89)	0,125**
	Evet	1 (%1,61)	2 (%11,11)	
SVO	Hayır	56 (%90,32)	15 (%83,33)	0,413**
	Evet	6 (%9,68)	3 (%16,67)	
Yaş grubu	20-65 yaş	22 (%35,48)	4 (%22,22)	0,29*
	>65 yaş	40 (%64,52)	14 (%77,78)	
Cinsiyet	Kadın	23 (%37,1)	6 (%33,33)	0,77*
	Erkek	39 (%62,9)	12 (%66,67)	
YBÜ yatışı †	Hayır	40 (%64,52)	2 (%11,11)	<0,001 *
	Evet	22 (%35,48)	16 (%88,89)	
Servis yatışı †	Hayır	10 (%16,13)	10 (%55,56)	0,002**
	Evet	52 (%83,87)	8 (%44,44)	
Diyaliz	Hayır	53 (%85,48)	11 (%61,11)	0,041**
	Evet	9 (%14,52)	7 (%38,89)	

Parametreler frekans (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. † Bazı hastaların hem servis hem YBÜ yatışı olmuştur.

Aort anevrizması görülen sadece 1 hasta olduğundan, analizde hariç tutulmuştur.

* Pearson ki-kare analizi **Fisher's exact test.

Hastalar en az bir tane komorbiditesi olan ve hiç komorbiditesi olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrılmış; NGAL, KIM-1, yaş grubu, YBÜ ve servis yatış durumlarının bu gruplar arasındaki ilişkisi araştırılmıştır. En az 1 komorbiditesi olan hasta grubunda >65 yaş dağılımının oransal olarak istatistiksel anlamlı daha yüksek olduğu (%74,65'e karşın %11,11) görülmüştür ($p<0,001$). NGAL düzeyi, KIM-1 düzeyi, YBÜ ve serviste yatış durumları için ise komorbiditesi olan grup ile komorbiditesi olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Hasta grubunda özgeçmişinde kronik hastalığı olan ve olmayanlar arasında parametrelerin karşılaştırılması

Parametre	Durum	Özgeçmişinde kronik hastalık varlığı		P
		Hayır (n=9, %11,3)	Evet (n=71, %88,7)	
NGAL (ng/ml)	Dağılım	44,85 (32,11-306,76)	44,99 (17,08-662,33)	0,945*
KIM-1 (ng/ml)	Dağılım	1,037 (0,257-10,0)	1,038 (0,05-10,414)	0,855*
Yaş grubu	18-65 yaş	8 (%88,89)	18 (%25,35)	<0,001**
	>65 yaş	1 (%11,11)	53 (%74,65)	
YBÜ yatışı †	Hayır	7 (%77,78)	35 (%49,3)	0,159**
	Evet	2 (%22,22)	36 (%50,7)	
Servis yatışı †	Hayır	2 (%22,22)	18 (%25,35)	0,99**
	Evet	7 (%77,78)	53 (%74,65)	

Nicel parametreler IQR (Interquartile Range)[medyan, min ve maks], kategorik (nitel) parametreler ise frekans (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir.

† Bazı hastaların hem servis hem YBÜ yatışı olmuştur.

‡ Bazı hastaların özgeçmişinde birden fazla komorbidite görülmüştür.

* Mann-Whitney U testi ** Fisher's exact test.

Hastaların nicel parametreleri YBÜ yatış durumuna göre analiz edilmiştir. Yapılan incelemede yaş ($p=0,001$), LDH ($p=0,001$), laktat ($p<0,001$) ve prokalsitonin ($p=0,001$) değerleri YBÜ yatışı alan grupta anlamlı daha yüksek olarak bulunmuştur. Diğer taraftan bikarbonat ($p=0,021$) ve albumin ($p=0,002$) değerlerinin YBÜ yatışı alan grupta istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olduğu görülmüştür. Diğer parametreler için ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Hasta grubunda nicel parametrelerin YBÜ yatış durumuna göre karşılaştırılması

Bulgular	Birim	YBÜ yatışı		P
		Hayır (n=42, %52,5)	Evet (n=38, %47,5)	
		Dağılım		
Yaş	yıl	63,43±15,2	73,92±12,17	0,001*
WBC	K/ μ L	11,71±4,65	12,96±6,33	0,331*
Nötrofil	(K/ μ L)	9,11±4,27	10,63±6,29	0,226*
Üre	mg/dL	117,74±55,01	137,34±70,14	0,166*
eGFR	mL/dk	24,81±11,98	20,6±10,61	0,102*
PH	-log[H ⁺]	7,33±0,07	7,31±0,1	0,173*
Bikarbonat (HCO ₃ ⁻)	mmol/L	20,06±4,74	17,45±5,13	0,021*
Platelet	(K/ μ L)	285,29±108,69	257,92±135,34	0,323*
Hb	g/dL	12,09±2,53	12,11±3,03	0,984*
Albumin	g/dL	3,76±0,65	3,28±0,66	0,002*
Sodyum (Na)	mEq/L	135,5±5,54	134,94±4,68	0,637*
Potasyum (K)	mmol/L	4,82±0,79	5,09±0,97	0,184*
Klor (Cl)	mmol/L	101±6,83	100,05±7,64	0,566*
Kreatinin	mg/dL	2,73 (1,43-13,57)	2,97 (1,63-18,96)	0,330**
LDH	U/L	242 (139-644)	317 (0,66-1539)	0,001**
Laktat	mmol/L	1,75 (0,4-5,1)	3,4 (0,9-21)	<0,001**
CRP	mg/L	60,75 (3-326)	76,55 (7,1-498)	0,073**
Prokalsitonin	μ g/L	0,28 (0,06-44,4)	0,76 (0,06-476)	0,001**
NGAL	ng/ml	44,94 (20,24-306,76)	44,6 (17,08-	0,862**
KIM-1	ng/ml	1,03 (0,05-10)	1,11 (0,05-10,41)	0,942**

Normal dağılım gösteren parametreler ortalama±SS, normal dağılmayan parametreler ise IQR (Interquartile Range)[medyan, min ve maks] olarak ifade edilmiştir.

* Bağımsız t-testi **Mann-Whitney U testi.

Hastaların nicel parametreleri serviste yatış durumuna göre karşılaştırılmıştır. Yapılan incelemede platelet düzeylerinin serviste tedavi edilen hastalarda anlamlı daha yüksek (p=0,049), laktat düzeylerinin servis yatışı alan hastalarda anlamlı daha düşük olduğu görülmüştür (p<0,001). Diğer parametreler için gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Hasta grubunda nicel parametrelerin servis yatış durumuna göre karşılaştırılması

Bulgular	Birim	Servis yatışı		P
		Hayır (n=20, %25,0)	Evet (n=60, %75,0)	
		Dağılım		
Yaş	Yıl	68,35±18,47	68,43±13,44	0,983*
WBC	K/ μ L	11,71±5,48	12,46±5,53	0,616*
Nötrofil	(K/ μ L)	9,13±5,29	10,03±5,35	0,523*
Üre	mg/dL	113,5±59,78	131,57±63,91	0,27*
eGFR	mL/dk	23,39±11,69	22,62±11,5	0,796*
PH	-log[H ⁺]	7,31±0,11	7,33±0,08	0,549*
Bikarbonat (HCO ₃ ⁻)	mmol/L	17,62±5,35	19,25±4,95	0,216*
Platelet	(K/ μ L)	225,75±101,99	287,85±125,25	0,049*
Hb	g/dL	12,52±2,78	11,96±2,77	0,44*
Albumin	g/dL	3,53±0,69	3,52±0,7	0,974*
Sodyum (Na)	mEq/L	135,26±4,36	135,24±5,4	0,985*
Potasyum (K)	mmol/L	5,08±0,81	4,9±0,91	0,446*
Klor (Cl)	mmol/L	99,75±7,32	100,83±7,2	0,567*
Kreatinin	mg/dL	2,88 (1,6-8,03)	2,84 (1,43-18,96)	0,841**
LDH	U/L	330 (0,66-1539)	275 (139-1099)	0,111**
Laktat	mmol/L	4,05 (1,3-21)	1,9 (0,4-11,9)	<0,001**
CRP	mg/L	97,05 (7,1-498)	64,7 (3-366)	0,153**
Prokalsitonin	μ g/L	0,68 (0,06-476)	0,32 (0,06-150)	0,103**
NGAL	ng/ml	45,92 (29,7-346,85)	44,17 (17,08-	0,430**
KIM-1	ng/ml	1,04 (0,05-10)	1,05 (0,05-10,41)	0,470**

Normal dağılım gösteren parametreler ortalama±SS, normal dağılmayan parametreler ise IQR (Interquartile Range)[medyan, min ve maks] olarak ifade edilmiştir.

* Bağımsız t-testi **Mann-Whitney U testi.

Hasta grubunda nicel parametreler özgeçmişte KBY varlığına göre karşılaştırılmıştır. Yapılan incelemede üre (p=0,024) ve kreatinin (p=0,009) değerleri KBY özgeçmişli olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur. Buna karşılık eGFR (p=0,002) değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olduğu görülmüştür. NGAL ve KIM-1 parametrelerinde ve diğer nicel parametrelerde ise gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (tablo 4.19).

Tablo 4.19. Hasta grubunda nicel parametrelerin özgeçmişte KBY hikayesine göre karşılaştırılması

Bulgular	Birim	KBY özgeçmişi		P
		Hayır (n=67, %83,8)	Evet (n=13, %16,3)	
		Dağılım		
Yaş	yıl	68,66±14,07	67,15±18,38	0,739*
WBC	K/ μ L	12,37±5,65	11,85±4,76	0,758*
Nötrofil	(K/ μ L)	9,88±5,46	9,46±4,69	0,793*
Üre	mg/dL	120,07±60,91	163±63,78	0,024*
eGFR	mL/dk	24,21±11,63	15,62±7,54	0,002*
PH	-log[H ⁺]	7,33±0,09	7,29±0,05	0,199*
Bikarbonat (HCO ₃ ⁻)	mmol/L	19,26±5,18	16,71±3,96	0,098*
Platelet	(K/ μ L)	281,53±122,58	224,38±112,9	0,124*
Hb	g/dL	12,15±2,75	11,83±2,91	0,705*
Albumin	g/dL	3,56±0,71	3,35±0,61	0,308*
Sodyum (Na)	mEq/L	134,98±5,39	136,67±3,26	0,30*
Potasyum (K)	mmol/L	4,94±0,91	5,0±0,77	0,801*
Klor (Cl)	mmol/L	99,98±6,71	103,38±9,02	0,121*
Kreatinin	mg/dL	2,61 (1,43-18,96)	4,07 (2,44-13,57)	0,009**
LDH	U/L	293 (0,66-1514)	295 (139-1539)	0,669**
Laktat	mmol/L	2,3 (0,7-21)	1,6 (0,4-8,9)	0,415**
CRP	mg/L	77,5 (3-381)	68,9 (3-498)	0,426**
Prokalsitonin	μ g/L	0,33 (0,06-476)	0,32 (0,09-17,8)	0,814**
NGAL	ng/ml	45 (20,24-662,33)	43,77 (17,08-	0,386**
KIM-1	ng/ml	1,07 (0,05-10,41)	1,02 (0,22-3,11)	0,276**
YBÜ yatış süresi	gün	5 (1-30)	7 (5-14)	0,397**
Servis yatış süresi	gün	7,5 (1-32)	12,5 (1-27)	0,176**

Normal dağılım gösteren parametreler ortalama±SS, normal dağılmayan parametreler ise IQR (Interquartile Range)[medyan, min ve maks] olarak ifade edilmiştir.

* Bağımsız t-testi **Mann-Whitney U testi.

Hasta grubunda yaş, NGAL düzeyi, KIM-1 düzeyi, YBÜ ve serviste yatış sürelerinin diğer nicel parametrelerle olan korelasyon ilişkileri ve korelasyon güçleri incelenmiştir. Yaş ve YBÜ yatış süresi arasında anlamlı pozitif yönde ve zayıf bir korelasyon ilişkisi görülmüş ($p=0,329$; $p=0,003$) olup, yaş – NGAL düzeyi ve yaş - KIM-1 düzeyi karşılaştırmalarında ve diğer parametrelerle yaş arasında herhangi bir korelasyon ilişkisi tespit edilmemiştir. NGAL ve KIM-1 düzeyleri arasında anlamlı ve pozitif yönde güçlü bir korelasyon ilişkisi olduğu tespit edilmiştir ($p=0,692$; $p<0,001$). Diğer taraftan YBÜ yatış süreleri ile servis yatış süreleri

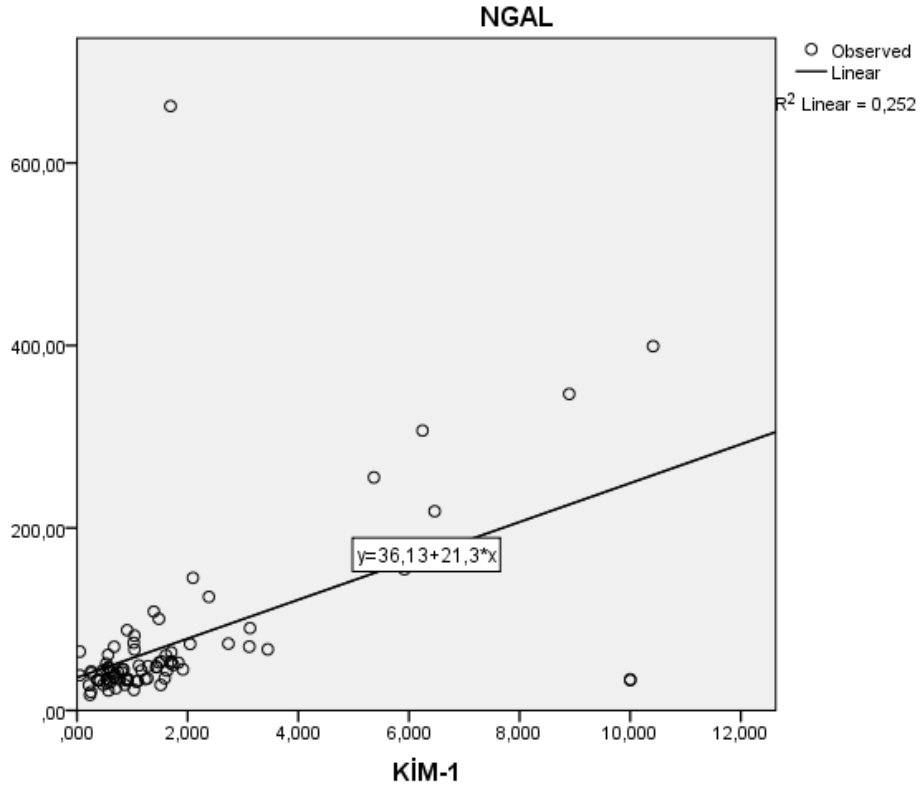
($\rho=-0,256$; $p=0,022$), bikarbonat düzeyleri ($\rho=-0,232$; $p=0,04$) ve albümin düzeyleri ($\rho=-0,345$; $p=0,003$) arasında negatif yönde anlamlı zayıf bir korelasyon ilişkisi görülürken, YBÜ yatış süresiyle LDH ($\rho=0,335$; $p=0,003$), laktat ($\rho=0,363$; $p=0,001$) ve prokalsitonin düzeyleri ($\rho=0,325$; $p=0,003$) arasında pozitif yönde anlamlı zayıf korelasyon ilişkisi olduğu görülmüştür. Servis yatış süreleri ile üre ($\rho=0,321$; $p=0,004$) ve kreatinin ($\rho=0,238$; $p=0,033$) düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı zayıf bir korelasyon ilişkisi, eGFR ($\rho=-0,253$; $p=0,023$) ve hemoglobin ($\rho=-0,261$; $p=0,019$) düzeyleri arasında ise negatif yönde anlamlı zayıf bir korelasyon ilişkisi tespit edilmiştir. Servis yatış süresi ile laktat düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı orta düzeyde bir korelasyon ilişkisi bulunmuştur ($\rho=-0,456$; $p<0,001$). Diğer parametreler arasındaki karşılaştırmalarda ise anlamlı bir korelasyon ilişkisi görülmemiş olup, korelasyon ilişkileri Tablo 4.20 ve şekil 4.5-6'da özetlenmiştir.

Tablo 4.20. Hasta grubun nicel parametrelerin yaş, NGAL, KIM-1 ve yatış süreleriyle olan korelasyon ilişkilerinin incelenmesi

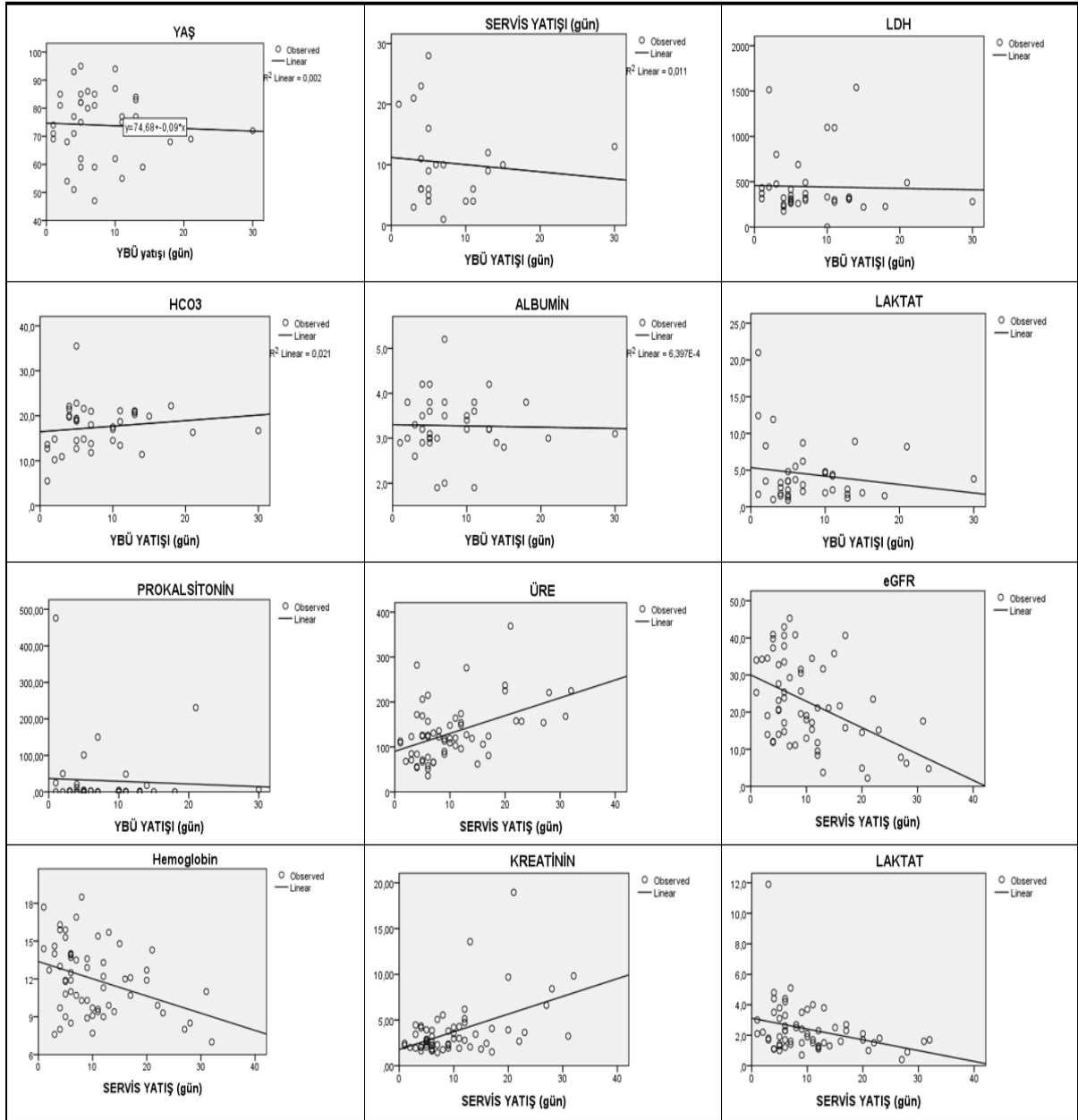
Parametre		Yaş	NGAL	KIM-1	YBÜ yatış süresi	Servis yatış süresi
YAŞ	ρ / r	-	-0,025	-0,066	0,329	0,005
	P	-	0,757*	0,407*	0,003*	0,965*
NGAL	ρ / r	-0,025	-	0,692	0,036	-0,158
	P	0,757*	-	<0,001*	0,748*	0,162*
KIM-1	ρ / r	-0,066	0,692	-	0,003	0,011
	P	0,407*	<0,001*	-	0,977*	0,920*
YBÜ yatış süresi	ρ / r	0,329	0,036	0,003	-	-0,256
	P	0,003*	0,748*	0,977*	-	0,022*
Servis yatış süresi	ρ / r	0,005	-0,158	0,011	-0,256	-
	P	0,965*	0,162*	0,920*	0,022*	-
WBC	ρ / r	-0,054	0,043	-0,074	0,034	0,046
	P	0,637**	0,708*	0,520*	0,769*	0,686*
Nötrofil	ρ / r	-0,039	0,105	-0,095	0,041	0,031
	P	0,736**	0,361*	0,410*	0,722*	0,790*
Üre	ρ / r	0,215	-0,160	-0,160	0,142	0,321
	P	0,056**	0,157*	0,158*	0,210*	0,004*
eGFR	ρ / r	-0,133	0,080	0,098	-0,123	-0,253
	P	0,240**	0,481*	0,389*	0,276*	0,023*
PH	ρ / r	-0,109	0,030	-0,024	-0,121	-0,069
	P	0,338**	0,793*	0,830*	0,287*	0,546*
Bikarbonat	ρ / r	-0,063	0,019	0,098	-0,232	-0,114
	P	0,582**	0,871*	0,389*	0,040*	0,318*
Platelet	ρ / r	-0,119	0,006	0,147	-0,154	0,159
	P	0,296**	0,960*	0,197*	0,175*	0,162*
Hb	ρ / r	-0,007	-0,087	-0,013	-0,012	-0,261
	P	0,952**	0,444*	0,907*	0,917*	0,019*
Albumin	ρ / r	-0,184	-0,006	0,194	-0,345	-0,207
	P	0,118**	0,959*	0,100*	0,003*	0,079*
Sodyum (Na)	ρ / r	0,122	0,015	-0,002	-0,110	0,121
	P	0,288**	0,899*	0,983*	0,337*	0,290*
Potasyum (K)	ρ / r	0,192	0,052	-0,118	0,142	-0,063
	P	0,087**	0,646*	0,298*	0,209*	0,582*
Klor (Cl)	ρ / r	0,174	0,222	0,197	-0,048	0,143
	P	0,127**	0,0502*	0,083*	0,676*	0,213*
Kreatinin	ρ / r	-0,078	-0,070	-0,065	0,059	0,238
	P	0,489*	0,536*	0,565*	0,606*	0,033*
LDH	ρ / r	0,004	-0,019	-0,223	0,335	-0,162
	P	0,974*	0,869*	0,052*	0,003*	0,161*
Laktat	ρ / r	0,107	-0,004	-0,164	0,363	-0,456
	P	0,346*	0,969*	0,147*	0,001*	<0,001*
CRP	ρ / r	-0,100	0,083	-0,010	0,170	-0,050
	P	0,376*	0,466*	0,931*	0,131*	0,659*
Prokalsitonin	ρ / r	-0,039	0,064	-0,072	0,325	-0,043
	P	0,732*	0,573*	0,528*	0,003*	0,703*

*Spearman korelasyon analizi ** Pearson korelasyon analizi

ρ = Spearman korelasyon katsayısı; r =Pearson korelasyon katsayısı; P =anlamlılık değeri.



Şekil 4.5. Hasta grubunda NGAL ve KIM-1 arasındaki pozitif yönlü anlamlı korelasyon ilişkisinin özet şeması ($p<0,001$)



Şekil 4.6. Hasta grubunda nicel parametrelerin YBÜ ve servis yatış süreleri arasındaki anlamlılık teşkil eden korelasyon analizlerinin genel özet şeması.

Yaş, cinsiyet, NGAL ve KIM-1 düzeyleri, YBÜ ve servis yatış süreleri, diyaliz tedavisi alma durumu, YBÜ yatış durumu ve servis yatış durumları ile mortalite arasındaki ilişki ve ilgili parametrelerin mortalite açısından prediktif özellikleri için Logistik Regresyon analizi yapılmıştır. Diyaliz tedavisi alan hastalarda mortalitenin 3,747 kat arttığı (B=1,321; OR=3,747; p=0,028), YBÜ yatışı olan hastalarda ise mortalitenin 14,545 kat arttığı (B=2,677; OR=14,545; p=0,001) ve mortalite prediksyonu açısından anlamlılık teşkil ettiği görülmüştür. Diğer taraftan servis yatışının sağ kalım lehine olduğu ve mortaliteyi azalttığı görülmüştür (B=-1,872; OR=6,50; p=0,001). Yaş, cinsiyet, NGAL düzeyi, KIM-1 düzeyi, YBÜ ve servis yatış sürelerinin (gün) ise mortalite ile anlamlı bir ilişkisi tespit edilmemiştir (tablo 4.21).

Tablo 4.21. Hasta grubunda, mortalite prediksyonuna yönelik LR analizi, nicel ve nitel parametrelerin prediktif özelliklerinin ayrı ayrı olarak incelenmesi

Logistik Regresyon (mortalite prediksyonu)						
Faktörler	B	-2LL	Nagelkerke R ²	p	Exp(B)	%95 CI
Yaş (yıl)	0,040	81,439	0,0720	0,068	1,041	0,997-1,087
Cinsiyet	-0,165	85,220	0,0016	0,770	0,848	0,28-2,565
Diyaliz durumu (+)	1,321	80,662	0,0860	0,028	3,747	0,082-0,870
YBÜ yatış durumu (+)	2,677	67,809	0,2996	0,001	14,545	3,059-69,172
Servis yatış durumu	-1,872	74,847	0,1870	0,001	6,500	2,058-20,527
YBÜ yatış süresi (gün)	-0,148	16,535	0,0350	0,064	0,862	0,737-1,009
Servis yatış süresi (gün)	0,065	7,177	0,5180	0,151	1,067	0,976-1,167
NGAL (ng/ml)	-0,002	9,188	0,3270	0,614	0,998	0,991-1,005
KIM-1 (ng/ml)	-0,241	9,426	0,3076	0,233	0,786	0,529-1,167

Yaş, cinsiyet, NGAL ve KIM-1 düzeylerinin hastalık (ABY) ile arasındaki ilişki ve ilgili parametrelerin ABY açısından prediktif özellikleri Logistik regresyon analizi ile ayrı ayrı olarak incelenmiştir. Yapılan incelemede yaş ve cinsiyetin ABY üzerine anlamlı bir etkisi görülmemiştir. Diğer taraftan NGAL düzeyi (B=-2,802; OR=0,061; p<0,001) ve KIM-1 (B=-2,616; OR=0,073; p<0,001) düzeylerindeki düşüklüğün ABY lehine olduğu ve anlamlı prediktif özelliklerinin olduğu görülmüştür (tablo 4.22).

Tablo 4.22. Genel örneklem grubunda, ABY prediksyonuna yönelik markerların incelenmesi ve prediktif özelliklerin ayrı ayrı olarak araştırılması

Logistik Regresyon (ABY prediksyonu)						
Faktörler	B	-2LL	Nagelkerke R ²	p	Exp(B)	%95 CI
Yaş	0,019	218,254	0,0293	0,064	1,019	0,999-1,039
Cinsiyet	0,414	220,153	0,0137	0,200	1,513	0,803-2,85
log (NGAL) ^φ	-2,802	191,180	0,2323	<0,001	0,061	0,019-0,192
log (KIM-1) ^φ	-2,616	195,799	0,1822	<0,001	0,073	0,022-0,244

^φ Parametrelerin model uyumluluğu ve çarpık dağılımı azaltma adına logaritmik transform işlemi gerçekleştirilmiştir.

Yaş, cinsiyet, NGAL ve KIM-1 düzeylerinin ABY ile olan ilişkileri ve ilgili parametrelerin ABY açısından prediktif özellikleri çoklu bütünsel model içerisinde (multivariate) analiz edilerek parametrelerin birbirlerine göre düzeltmesi (adjustment) gerçekleştirilmiş ve anlamlılık açısından baskın olan ve öne çıkan bir parametre olup olmadıkları değerlendirilmiştir. Yapılan incelemede NGAL'in ABY prediksyonunda diğer parametrelere kıyasla daha baskın olduğu ve prediktif özelliğinin olduğu ve anlamlılık teşkil ettiği görülmüştür (B=-2,036; OR=0,131; p=0,004). KIM-1 ve diğer kovaryantlarda ise (yaş ve cinsiyet) model içerisinde anlamlılık görülmemiştir (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. Genel örneklem grubunda, ABY prediksyonuna yönelik değişkenler multivariate (çok değişkenli bütünsel) modelde incelenmiş, parametrelerin genel model içerisindeki prediktif değerleri not edilmiştir.

Multivariate Logistik Regresyon Modeli (ABY prediksyonu)				
Nagelkerke R ² = 0,211 -2LL =194,252				
Faktörler	B	p	Exp(B)	%95 CI
Yaş	0,017	0,142	1,017	0,994-1,041
Cinsiyet	0,072	0,845	1,075	0,519-2,226
log (NGAL) ^φ	-2,036	0,004	0,131	0,033-0,514
log (KIM-1) ^φ	-1,158	0,124	0,314	0,072-1,372

Nicel parametrelerin model uyumluluğu için Box-Tidwell varsayımları karşılanmıştır. Genel model uyumluluğu Hosmer and Lemeshow testi ile sınanmış ve uyumluluk sağlanmıştır. ^φ Parametrelerin modele uyumluluğu ve çarpık dağılımı azaltma adına logaritmik transform işlemi gerçekleştirilmiştir.

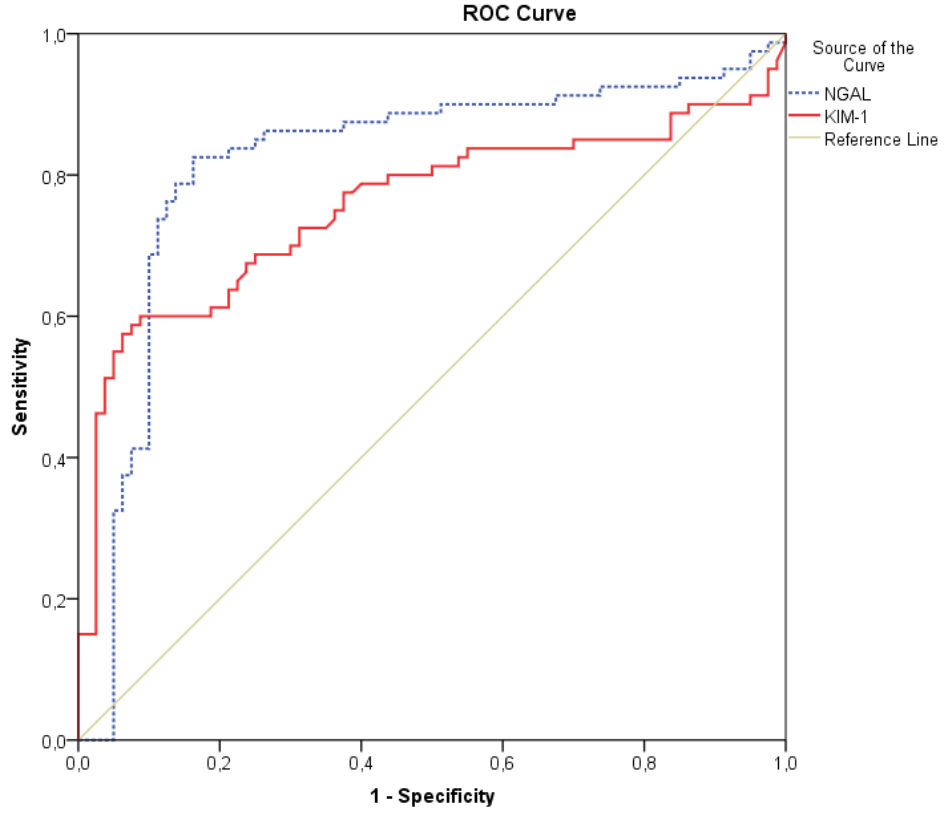
NGAL ve KIM-1 parametrelerinin ABY tanısı üzerindeki prediktif özellikleri analiz edilmiş ve tanısal değerler, cut-off değerleri ve marker kabiliyetleri ROC analizi ile ortaya konmuştur. İncelemede NGAL ve KIM-1 parametrelerindeki düşüklüklerin ABY tanısı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yapılan detaylı incelemede NGAL'in 74,76 pg/ml değerinde AUC değeri %81,8 olarak görülmüş ve marker olarak kullanılabilirliği kabul edilebilir düzeyde olduğu (sensitivite %82,5 ve spesifite %83,8) ve anlamlılık teşkil ettiği görülmüştür (p<0,001). Diğer taraftan KIM-1 için 1,588 ng/ml cut-ff değerinde AUC değeri %75,6 olarak görülmüş (sensitivite ve spesifite %70,0) ve anlamlılık teşkil ettiği (p<0,001), fakat marker kabiliyetinin NGAL ile karşılaştırıldığında daha zayıf olduğu görülmüştür (Tablo 4.24, Şekil 7).

Tablo 4.24. NGAL ve KIM-1 markerlarına yönelik ROC analizi ve ABY prediksyonuna yönelik tanısal değerlerin araştırılması

	AUC (%95 CI)	Cut-off	p	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
NGAL (ng/ml)*	0,818 (0,745-0,892)	74,76	<0,001	%82,5	%83,8
KIM-1 (ng/ml)*	0,756 (0,677-0,836)	1,588	<0,001	%70,0	%70,0

Referans kategori: Kontrol grubu. *Daha düşük değerler, pozitif durum (ABY) ile ilişkili olduğu görülmüştür.

AUC: Area under curve (eğri altında kalan alan). ROC: Receiver operating characteristic. CI: Confidence Interval (Güven aralığı)



Şekil 4.7. Hasta grubun (ABY) prediksyonuna yönelik ROC analizi ve eğri altında kalan alan (NGAL ve KIM-1)

5. TARTIŞMA

Hem akut böbrek hasarının (ABH) hem de kronik böbrek hastalığının (KBH) görülme sıklığı epidemik boyutlara ulaşmaktadır. Her iki durumda da erken müdahale prognozu önemli ölçüde iyileştirebilmektedir. Ancak erken, prediktif, non-invaziv biyobelirteçlerin azlığı, bu yaygın klinik durumlar için potansiyel olarak etkili tedavileri zamanında uygulayabilme şansımızı kısıtlamaktadır. Akut böbrek hasarının (ABH) tedavisindeki önemli ilerlemelere rağmen hala yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir. Bunun en önemli nedeni böbrek hasarının belirlenmesindeki zorluk ve tanının gecikmesidir. ABH tanısı önemli zorluklar ve güçlükler doğurmaktadır, bunun en temel sebebi ne yazık ki hala böbrek hasarının belirteçlerinden ziyade fonksiyonel belirteçler olan serum kreatinin ve idrar çıkışı temel alınarak teşhis edilmektedir (85). Bu noktada yeni ve güvenilir biyobelirteçlerin araştırılması ABH tanısı ve prognostik değerlendirmesinde kullanımı araştırmacılar için önemli bir konu olmuştur. Biz de bu çalışmamızda NGAL ve KIM-1 belirteçlerinin ABH'ı tanısındaki yeri ve diğer biyokimyasal parametrelerle olan ilişkilerini inceledik.

ABH'ında NGAL'in biyobelirteç olarak erken tanısal değeri on yıldan fazla bir süredir araştırılmaktadır. Koyner ve ark. (86) 2009 yılında Chicago Üniversitesinde kardiyak cerrahi geçiren 123 hastayı takip etmişler, idrarda NGAL ve KIM-1 düzeylerinin ABH tanısındaki yerini ve belirteç olarak değerini incelemişlerdir. Bu çalışmada ABH evreleri AKIN kriterleri baz alınarak 1 ve 2-3 olmak üzere sınıflandırılmış ve NGAL ve KIM-1 düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca hastaların bazal, YBÜ'ne yatışı sırasında ve YBÜ'nde yatışından sonraki 6. Saatteki NGAL ve KIM-1 düzeylerine de bakılmıştır. Çalışmada genel örneklemde ROC analizi gerçekleştirilmiş ve YBÜ'ye devir sırasında NGAL için AUC: 0.69 (0.58 to 0.80) ($p<0,05$) ve 6.saat YBÜ takibi sonrası 0.71 (0.60 to 0.82) ($p<0,05$) bulunmuştur ve ABH tanısal belirteci olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir. Diğer taraftan KIM-1'in YBÜ'ye devir sırasında AUC: 0.56 (0.45 to 0.67) olarak tespit edilmiş ve tanısal olarak yeterli anlamlılık düzeyinde olmadığı belirtilmiştir. YBÜ yatışını takip eden 6. saatte ise KIM-1 için AUC değeri: 0.64 (0.52 to 0.74) bulunmuştur ($<0,05$). Çalışmada bu belirteçlerin ABH olan hastaların özellikle takibi açısından anlamlı belirteçler olabileceği fakat NGAL'in tanısal ve prediktif değerlerinin KIM-1'e kıyasla daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim

çalışmamızda Koyner ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak hastalar AKIN kriterlerine göre sınıflanmamıştır. Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunun NGAL ve KIM-1 düzeyleri ile ABY tanısı konulan hastaların acil servise kabuldeki NGAL ve KIM-1 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Yaptığımız incelemede NGAL ve KIM-1 belirteçlerinin kan düzeylerinin ABY tanısı konulan hastalarda kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülerden anlamlı daha düşük olduğu bulunmuştur ($p < 0,001$). Ayrıca bizim çalışmamızda ROC analizinde NGAL için AUC:0,818 (0,745-0,892) ve KIM-1 için AUC:0,756 (0,677-0,836) (tümünde $p < 0,001$) olarak tespit edilmiş ve bu belirteçlerin tanısız olarak değerli olduğu, Koyner ve ark. tarafından yapılan çalışma ile karşılaştırıldığında belirteç olarak değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamızda bulduğumuz bu farklı sonuç NGAL ve KIM-1 düzeylerinin araştırıldığı örneklerin farklılığından (bizim çalışmamızda kanda, Koyner ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise idrar örneklerinde) kaynaklanabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca çalışmamızda ABY tanısı alan hastalarda sadece 1 kez, hastaların acil servise başvurusu sırasında NGAL ve KIM-1 düzeyine bakılmıştır. Bu da farklı bir sonuç almamıza sebep olmuş olabilir. Çalışmamızda hastaların servis ve yoğun bakım birimine yatışı ve tedavi sürecinde belli saat aralıklarında kan örneği alınarak NGAL ve KIM-1 düzeylerine bakılabileseydi sonucun daha farklı olabileceğini düşünüyoruz. Nitekim Koyner ve ark. tarafından yapılan bu çalışmada GFR < 60 ml/dk olan (48 hasta) hastaların acil servise kabulü sırasında NGAL düzeyi 0.81 pg/ml, GFR > 60 ml/dk olan hastalarda (74 hasta) 0.59 pg/ml bulunmuştur. Yoğun bakıma yatış sırasında NGAL düzeyi GFR < 60 ml/dk olan hastalarda 0.68 pg/ml, GFR > 60 ml/dk olan hastalarda 0.92 pg/ml bulunmuştur. Aynı çalışmada yoğun bakıma yatışı takip eden 6. Saatte ise NGAL düzeyi GFR < 60 ml/dk olan hastalarda 0.73 pg/ml ve GFR > 60 ml/dk olan hastalarda 0.97 pg/ml bulunmuştur. Görüldüğü gibi böbrek fonksiyonları daha az etkilenmiş olan hasta grubunda (GFR > 60 ml/dk) yoğun bakım takipleri sırasında NGAL düzeyleri progressif olarak yükselmiş ve böbrek fonksiyonları ağır etkilenmiş hastalardan daha yüksek bulunmuştur. Koyner ve ark. çalışmalarında idrarda araştırdıkları çok sayıda biyobelirteçten (NGAL, cystatin C, KIM-1, hepatocyte growth factor, π -glutathione-S-trans-ferase, α -GST) hiç birinin tek başına GFR < 60 ml/dk 3. evre ABH gelişmesi olasılığını tutarlı bir şekilde öngöremediğini de bildirmişlerdir.

Mori ve ark. 2005 yılında Kolombiya üniversitesinde yaptıkları prospektif deneysel bir çalışmada iskemi - reperfüzyon hasarı gerçekleştirdikleri farelerde NGAL'in böbrek hasarı ve fonksiyonları üzerine koruyucu etkisi olup olmadığını araştırmışlardır. Çalışmada gruplara ayrılan farelere akut tübüler nekrozun erken evresinde (renal arter klemplenmeden 15 dk önce) 1-300 mikrogram arasında tek doz sistemik olarak (subkutan veya intraperitoneal) demir bağlayıcı siderophore ile kompleks formunda (Ngal:siderophore:Fe) NGAL verilmiş ve 24 saat sonra serum kreatinin düzeyleri ölçülmüştür. Bu kompleksin renal ana hücreleri renal tübül hücrelerine dönüştürdüğü belirtilmektedir. Çalışmada renal pedikül klemplenmeden 15 dakika önce 100 µg NGAL tedavisi verilen grupta reperfüzyondan 24 saat sonra ölçülen plazma kreatinininde artış olmadığı görülmüştür (NGAL ile tedavi edilen farelerde kreatinin 1.18 ± 0.18 mg/dl, n =7, NGAL ile tedavi edilmeyen farelerde 3.16 ± 0.17 mg/dl, n = 8; P < 0.001). Gruplarda 10 ila 300 µg NGAL aralığındaki dozlarla tedavi için benzer veriler elde edilmiş, ancak 1 µg NGAL verilen grupta koruyucu etki görülmemiştir (kreatinin 3.09 ± 0.11 mg/dl; n = 3). Bu çalışmada Mori ve ark. reperfüzyondan 1 saat sonra NGAL uygulanmasının azotemiye bloke ettiğini (kreatinin 1.60 ± 0.28 mg/dl; n = 3, P < 0.001), ancak bu etkinin NGAL ile ön tedavi yapılan gruptan daha az düzeyde olduğunu bulmuşlardır. İskemiden 2 saat sonra verilen NGAL tedavisinin ise koruyucu bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (kreatinin 3.12 ± 0.35 mg/dl). Çalışmada NGAL'in böbrek dokusu üzerindeki koruyucu etkisi histolojik olarak da desteklenmiştir. NGAL tedavisi verilen grupların böbrek dokusu bulguları ile NGAL tedavisi verilmeyen grubun böbrek dokusu bulguları karşılaştırıldığında tedavi alan grupta nekrotik tübüller ve intraluminal debrisler değil, normal epitel morfolojisi görülmüştür. Araştırmacılar bu çalışmada sonuç olarak farelere enjekte ettikleri NGAL'in böbrek histolojisini koruduğunu ve serum kreatininini normalize ettiğini bildirmişlerdir (70). Bu deneysel çalışmaya göre NGAL ABH'nda renal rejenerasyon kapasitesini de gösterebilecek bir belirteç gibi görünmektedir.

Allegretti ve ark. yaptıkları bir çalışmada ABH'nın ATN, siroza veya hepatorenal sendroma bağlı gelişip gelişmediğini ayırt edebilmede NGAL'in değerini araştırmışlardır. Bu çalışmaya sağlıklı kontrol grubu, ATN, hepatorenal sendrom ve siroz hastası olmak üzere 213 gönüllü alınmıştır. Hastalarda üriner NGAL düzeylerinin hem ABH nedenini belirlemedeki değeri hem de prognoz

(mortalite) ile ilişkisi ve prediktif değeri analiz edilmiştir (87). Kontrol grubuna ABH olmayan 52 hasta alınmıştır. ABH olan 161 hasta, 57'si (%35) prerenal ABH, 55'i (%34) hepatorenal sendrom ve 49'u (%30) ATN olarak gruplandırılmıştır. Çalışmada prognostik kriter olarak 90 günlük mortalite değerlendirilmiştir. NGAL'ın ABH hastalarında, ATN gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında ayırıcı özelliğinin olup olmadığı da araştırılmıştır. ATN olan hastalarda NGAL düzeyi en yüksek (NGAL 344 µg/g), hepato-renal sendromlu hastalarda daha düşük (110 µg/g) ve prerenal akut böbrek hasarı olan grupta en düşük (45 µg/g) değerde ölçülmüştür. Çalışmada hastaların 90 günlük takibi sonunda 71 tanesi (%33,3) exitus olmuştur. Çalışmada NGAL medyan düzeylerinin mortalite ile sonuçlanan grupta belirgin olarak yüksek olduğu (159 [50 - 865] vs 58 [0 - 191] µg/g; $p < 0.001$) görülmüştür. Ek olarak çok değişkenli cox regresyon analizinde NGAL düzeylerinin 90 günlük mortalite üzerinde belirgin bir prediktif değerinin olduğunu ve mortaliteyi öngörmeye anlamlı olduğu bildirilmiştir ($p < 0,001$). Çalışmanın sonucunda NGAL düzeylerinin sirozlu hastalarda ABH'nın tipini ayırabileceği ve kısa dönem mortalite tahminini iyileştirebileceği bildirilmiştir.

Çalışmamızda ABY hastalarında komorbid hastalıklarına ve sağ kalım durumuna göre NGAL düzeylerini karşılaştırdık. Elde ettiğimiz sonuçlara göre NGAL değerleri sağ kalıma göre gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p=0,704$) ve mortalite üzerinde anlamlı bir prediktif ilişki tespit edilmemiştir ($p=0,614$). Ayrıca 1 veya daha fazla sayıda komorbiditesi olan hastalar ile komorbiditesi olmayan hastaların kan NGAL düzeyleri arasında da anlamlı bir fark bulunmamıştır. Allegretti ve ark. çalışmasında ABH hastalarında mortalite oranı %33,3 ($n=71$) olarak bildirilmiş, bizim çalışmamızda ise bu oran %22,5 ($n=18$) bulunmuştur. Allegretti ve ark. çalışmasındaki siroz hastalarının daha fazla mortal seyredeceği öngörülebilmekle beraber, çalışmalarında mortalite grubunun daha yüksek örneklem sayısı içermesi ($n=71$) ve nispeten mortalite açısından daha dengeli veri seti (balanced data) içermesi sonuçlarımız arasındaki farklılığın temel nedeni olabilir. Ayrıca Allegrini ve ark. çalışmalarında NGAL'ın özellikle sirozlu ve hepato-renal sendromlu hastalarda ABH riskini ve prognozunu tahmin etmede kullanılabilirliğini araştırmışlardır. Literatürde NGAL değerlerinin mortalite üzerindeki etkisine yönelik farklı ve çelişkili sonuçlar mevcut olup; başka bir çalışmada Yi ve ark. üriner NGAL değerlerinin mortalite ile ilişkisi incelemiş (88) ve

sağ kalım gruplarına göre üriner NGAL değerlerinin anlamlı farklılık teşkil etmediğini göstermişlerdir ($p=0,064$). Yine aynı çalışmada serum NGAL değerlerinin sağ kalım ve YBÜ yatış gruplarına göre anlamlı farklılık arz ettiği ve mortal seyreden ($p=0,023$) ve YBÜ yatışı alan ($p<0,001$) gruplarda daha yüksek olabileceği not edilmiştir. Duda ve ark. tarafından mortalite prediksyonunun incelendiği bir başka çalışmada ise NGAL düzeylerinin farklı günlerde, farklı cut-off ve AUC değerlerinin olabileceği, günlere göre prediktif özelliklerin değişkenlik gösterebileceği de ayrıca not edilmiştir(89). Bu veriler sonuçlar arasındaki farklılığın temel nedeni olabilir. İlgili veriler ışığında literatürde farklı sonuçların olduğu, NGAL düzeylerinin ve prediktif kabiliyetlerinin gün bazında bile değişkenlik gösterebileceği ve mortalite prediksyonu ve ABH açısından marker kabiliyetinin incelenmesi daha kapsamlı, daha fazla örneklem sayısı (daha dengeli veri setleri) ile gerçekleştirilen çalışmalara ihtiyaç duyulduğu aşikârdır.

Pezeshgi ve ark. tarafından bir başka çalışmada koroner arter bypass grefti sonrası, ABH gelişiminde üriner NGAL değerlerinin marker kabiliyeti ve prediktif özellikleri incelenmiş ve anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir(90). İlgili çalışma 29 hasta gibi kısıtlı bir örneklem sayısı ile gerçekleştirilmiş ve ABH gelişen hasta grubunun oranı %37,9 olarak not edilmiş ve üriner NGAL düzeylerinin cerrahi sonrası ABH gelişiminde anlamlı özelliklerinin olmadığını altı çizilmiştir. Literatürde genel olarak ABH tanısında NGAL değerlerinin prediktif özelliklerinin olması aksine, ilgili çalışmada anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir. Wheeler ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise serum NGAL düzeylerinin ABH tanısında nonspesifik bir parametre olduğu ve yeterli spesifiteye sahip olmadığı not edilmiştir(91). ABH açısından bizim çalışmamızda anlamlı prediktif özellikler olmasına rağmen, ABH grubunda NGAL değerleri daha düşük olarak not edilmiştir. Bu bağlamda NGAL düzeylerinin kreatinin kadar genel kabul görmüş stabil bir marker olmadığı, çalışmalar arasında farklı ve çelişkili sonuçların olduğu düşünülmüş; NGAL parametrelerinin örneklem sayısı, veri dengesi, örneklem içi kovaryantlardan ve fizyolojik özelliklerden etkilenebilen bir parametre olduğunu düşünme ve ilgili farklılıkların bunlardan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Cai ve ark. 2015 – 2017 yıllarında Zhongshan hastanesinde retrospektif olarak gerçekleştirdikleri bir çalışmada, akut tubuler hasar görülen 27 hastanın serum ve idrar KIM-1 düzeylerini incelemiş, 14 kişilik bir kontrol grubu ile kıyaslamışlardır

(92). Bu çalışmaya 18 yaş ve üstü bireyler alınmış, hem kontrol hem de hasta grubunda örneklemin erkek ağırlık olduğu görülmüştür (sırasıyla %64,3 ve %77,8; $p=0,355$). Çalışmada hasta grubunda, hem serum hem de üriner KIM-1 düzeylerinde anlamlı artışların görüldüğü ve eGFR değerleri ile ters yönlü (negatif) anlamlı ve güçlü bir korelasyon ilişkilerinin olduğu not edilmiştir. Ayrıca serum KIM-1 düzeyleri ile serum kreatinini arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi görülmezken, serum BUN (kan üre azotu) düzeyleri ile ters yönlü (negatif) anlamlı ve güçlü bir korelasyon ilişkisi görülmüştür ($r=-0,705$; $p=0,001$). Aynı çalışmada ROC analizinde serum KIM-1 düzeyindeki artışın akut böbrek hasarı açısından anlamlı prediktif değeri olduğu ($AUC=0,761$; $p=0,021$) bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da kontrol grubu ve hasta grubunda erkek cinsiyet daha fazladır (sırasıyla %53,8 ve %63,8; $p=0,199$). Yine bu Cai ve ark. tarafından yapılan çalışma ile benzer şekilde bizim çalışmamızda da serum KIM-1 düzeylerinin, serum kreatinin ve azot yükü açısından BUN eşdeğeri olarak kabul edilebilecek bir parametre olan üre ile herhangi bir anlamlı korelasyon ilişkisi tespit edilmemiştir. Diğer taraftan Cai ve ark. çalışmasında ROC analizinde serum KIM-1 düzeylerindeki artışın akut böbrek hasarını göstermede anlamlı bir belirteç olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise serum KIM-1 düzeylerindeki düşük değerlerin anlamlılık teşkil ettiği ($AUC=0,756$; $p<0,001$) görülmüştür. Cai ve ark. tarafından yapılan çalışmada KIM-1 düzeylerinde serum kreatinine göre düzeltme yapılmış, histolojik inceleme ile korelasyon sağlanmış, üriner ve serum KIM-1 düzeyleri birlikte çalışılmış ve hastaların 3 aylık takibe alınmıştır. Yani bu çalışmada bizim çalışmamıza kıyasla daha farklı ve kapsamlı bir metot ile yapılmıştır. Diğer taraftan bizim çalışmamızda örneklem sayısının çok daha fazla olması, yeterli örneklem sayılarından dolayı logistik regresyon gibi hipotezleri destekleyen güçlü analizlerin de yapılabilmış olması çalışmamızın en büyük avantajlarından. Ek olarak çalışmamızda, ANCOVA gibi özellikli analizler ile sonuçları etkileyebilecek olası kovaryantların etkisi ortadan kaldırılmış ve daha objektif kıyaslama yapılmış, ilgili kovaryantların (yaş, cinsiyet) markerlar üzerinde anlamlı bir etki düzeylerinin olmadığı da ayrıca kanıtlanmıştır. Bu yönüyle kıyaslama ve analiz metodlarımızın daha objektif ve nitelikli olduğunu düşünmekteyiz.

Tu ve ark. 2011-2013 yılında Çin’de gerçekleştirdikleri 200 hastayı kapsayan bir çalışmada (49’u ABH olan, 101 ABH olmayan ve 50’si sağlıklı kontrol grubu)

YBÜ yatışı verilen, ABH gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında üriner KIM-1 düzeylerini karşılaştırmış ve prediktif değerini araştırmışlardır (93). Çalışmada serum ve üriner KIM düzeylerine 6 farklı zaman diliminde bakılmış ve prediktif özelliği 0., 1., 3., 6., 24. ve 48. saatlerde ayrı ayrı araştırılmıştır. Yapılan incelemede yaş ve cinsiyet dağılımında gruplar arasında anlamlı dağılımsal farklılık bulunmamıştır (p değerleri >0,05). Bu bulgu çalışmamız ile benzerlik göstermiştir. İlgili çalışmada KIM-1 molekülünün prediktif özelliklerini araştırmak için gerçekleştirilen ROC analizinde, 0., 1. ve 3. saatlerdeki üriner KIM-1 düzeylerinde eğri altında kalan alanın (AUC) tümünün <%70 bulunması en önemli ve ilgi çekici sonuçtur (AUC sırasıyla 0,299, 0,471 ve 0,476). Ayrıca bu çalışmada KIM-1 düzeylerinin YBÜ yatışın ilk saatlerinde yeterli prediktif değerinin olmadığı bildirilmiştir. YBÜ yatışın 6., 24. ve 48. saatlerinde ise AUC değerlerinin >%70 olduğu (sırasıyla 0,864, 0,916 ve 0,972) ve ilerleyen saatlerde KIM-1 düzeylerindeki artışın klinik olarak anlamlı düzeyde prediktif değerinin olduğu bulunmuştur. En yüksek sensitivite oranı %94 ile 6. saatte, en yüksek spesifisite oranı ise %78 ile 24. saatte tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonuç bölümünde ABH'nin erken dönemlerinde KIM-1 molekülünün anlamlı prediktif değerinin olmadığı, fakat ilerleyen saatlerde KIM-1 düzeylerindeki artışın prediktif değerinin olabileceği, KIM-1 molekülünün farklı zamanlarda farklı istatistiksel sonuçlar verebileceği vurgulanmıştır. Tu ve ark. çalışmasından farklı olarak bizim çalışmamızda tek zaman diliminde serum KIM-1 molekülü çalışılmış ve düşük KIM-1 düzeylerinin ABH açısından anlamlı olduğu görülmüştür. İki çalışma arasındaki bu farklılıkların KIM-1 molekülünün zamana göre farklı düzey ve istatistiksel sonuçlar sergileyebilmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Diğer taraftan literatürde zamana göre KIM-1 molekülünün değişimini inceleyen farklı sonuçlar da mevcuttur. Örneğin Ren ve ark. tarafından 2013 yılında plastik cerrahi ünitesinde yapılan ve farklı şiddetlerdeki 95 yanık hastasında ABH gelişiminin araştırıldığı bir çalışmada, üriner KIM-1 molekülünün ilk başvuruda (0. saat) ve kabulden sonra 48. saatteki düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın görülmediğinin altı çizilmiştir (p>0,05) (94). Nitekim Kooiman ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 511 KBY hastasında kontrast madde ile bilgisayarlı tomografi (BT) çekimi sonrası kontrast nefropatisi gelişimi (KBY zemininde ABY gelişimi) araştırılmıştır. Çalışmada üriner KIM-1 ve NGAL düzeylerinin zamana göre anlamlı bir değişim gösterip göstermediği değerlendirilmiştir. İlgili çalışmada KIM-1 ve NGAL düzeylerinin başlangıçta, 4-6 ve 48-96 saat dilimlerindeki

değişimlerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir (sırasıyla p değerleri 0,39 ve 0,07) (95). Yine bu çalışmada ayrıca KIM-1 ve NGAL düzeylerinin yaş grupları, KBY'nin şiddeti, komorbidite varlığı ve kontrast madde dozlarına göre anlamlı farklılık teşkil etmediği de bulunmuştur. Yukarıda bahsedilen üç çalışmadaki bulgular dikkate alındığında, farklı klinik senaryolarda ve farklı örneklem gruplarında KIM-1 molekül düzeylerinin farklı değişim paternleri sergileyebileceği görülmektedir. Literatürde KIM-1 molekülünün ABH'da zamanla artabileceği, bazı durumlarda ise anlamlı değişim sergilemeyeceği gibi farklı sonuçlar bildirilmektedir. Ayrıca çalışmanın gerçekleştirildiği örneklem grubunun özelliği, belirteçlerin hangi saat diliminde çalışıldığı, kreatinine göre düzeltme yapılıp yapılmaması gibi faktörler sonuçlar üzerinde değişkenliğe neden olabilmektedir. Bizim çalışmamızda kreatinine göre düzeltme yapılmaması, çalışmanın tek bir zaman diliminde gerçekleştirilmiş olması (başvuru anında) ve sadece serum düzeylerinin çalışılmış olması ve hastaların şikayetlerinin başlangıcından itibaren hangi zaman diliminde acil servise başvurulduğunun bilinmemesi gibi etkenler (kısa veya daha uzun dönemde KIM-1 molekül düzeylerinin değişkenlik gösterebilmesi) çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır ve sonuçlarımızdaki farklılığın bu unsurlardan kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz.

Westhoff ve ark. tarafıdan yapılan prospektif bir çalışmada YBÜ'de ABH gelişen 0-18 yaş aralığındaki 141 pediyatrik hastada (ABY gelişen 55 hasta, ABY gelişmeyen 27 hasta ve 59 sağlıklı birey) üriner KIM-1 ve NGAL düzeyleri araştırılmıştır. Çalışmada KIM-1 ve NGAL düzeylerinin tanısal prediktif ve prognostik değeri incelenmiştir (96). Araştırmacılar bu çalışmada gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı dağılımsal bir farklılık görmemiştir. Aynı çalışmada ABY gelişen grupta, ABY gelişmeyen grup ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında üriner KIM-1 ve NGAL düzeylerinin belirgin olarak daha yüksek seyrettiği görülmüştür (p değerleri <0,001). Üriner KIM-1 ve NGAL düzeyleri, kontrol ve ABY gelişmeyen gruplar arasında anlamlı bir farklılık teşkil etmezken, ABY grubunda anlamlı olarak daha yüksek seyretmiştir. Diğer taraftan renal replasman terapisi (RRT) ihtiyacı olan hastalarda KIM-1 (p=0,014) molekül düzeylerinin daha yüksek olduğu da bildirilmiştir. ROC analizleri incelendiğinde KIM-1 molekülünün 30 günlük ve 3 aylık mortalite prediksyonunun zayıf olduğu, RRT gereksiniminin tahmini açısından ise orta düzeyde prediktif değerinin olduğu

bulunmuştur. Diğer taraftan NGAL düzeylerinin ise 30 günlük ve 3 aylık mortalite tahmini için iyi bir gösterge olduğu vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda ise serum KIM-1 ve NGAL düzeylerinin sağ kalım grupları arasında anlamlı farklılık teşkil etmediği ve mortalite tahmininde prediktif değerinin olmadığı bulunmuştur. Westhoff ve ark. yaptığı çalışmadan farklı olarak çalışmamızda düşük NGAL ve KIM-1 düzeylerinin ABY ile ilişkili olduğu, kontrol grubuna kıyasla ABY hastalarında NGAL ve KIM-1 düzeylerinin daha düşük olduğu ve ROC analizlerinde bu yönü ile anlamlı prediktif değerlerinin olduğu bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda KIM-1 ve NGAL düzeyleri diyaliz tedavisi alma durumuna göre değerlendirildiğinde, diyaliz alan ve almayan hastalar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (p değerleri >0,05). Bizim çalışmamızın modeli ile ilgili çalışmanın modeli arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır. Sonuçlar arasında farklılıkların sebebi de bu durumdan kaynaklanmış olabilir. Örneğin ilgili çalışmanın YBÜ hastalarında gerçekleştirilmiş olması, pediatrik hastaları kapsamaması, 30 günlük ve 3 aylık mortaliteye yönelik inceleme yapılması ve çok katmanlı yaş kategorizasyonu yapılması en önemli metodsal farklılıklardandır.

KIM-1 molekülünün farklı senaryo ve klinik tablolarda yüksek seyredebileceğine dair başka çalışmalar da mevcuttur. Vogel ve ark.yaptıkları bir çalışmada KIM-1 molekülünün AKI için anlamlı bir biomarker olabileceğini, buna ek olarak COVID-19 hastalığında hastalık şiddetini predikte etmede de yararlı olabileceği ortaya konmuştur (97). Han ve ark. proksimal tübül hasarında KIM-1 molekülünün anlamlı olarak yüksek seyrettiğini ve diagnostik bir özelliğinin olduğunu göstermişlerdir(98). Benzer şekilde tübüler hasarda KIM-1 molekülünün yüksek seyrettiğini gösteren çalışmalar da literatürde mevcuttur (99-102). Bizim çalışmamızda KIM-1 molekülünün ABH pediksiyonunda anlamlı olduğu görülmekle beraber, ABH hastalarında anlamlı olarak medyan değerleri daha düşük olarak görülmüştür (p<0,001). Dengesiz (imbalanced) veri setleri, daha fazla örneklem sayısı gereksinimi, KIM-1 molekülünün fizyolojik özellikleri ve kontrol grubunda KIM-1 molekülünü etkileyebilen birçok kovaryant ve karıştırıcı faktörlerin (confounders) çalışmamızda tanımlanmamış olması bu durumun temel nedeni olabilir. Diğer taraftan Peng. ve ark. yaş ile KIM-1 molekülü arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi tespit ederken, bunun aksine bizim çalışmamızda yaş ile KIM-1 molekülü arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi görülmemiştir. Ayrıca çalışmamızda YBÜ, servis yatış

süreleri, eGFR, kreatinin ve diğer laboratuvar parametreleri ile KIM-1 değerleri arasında anlamlı bir korelasyon not edilmemiştir. Çalışmamızda KIM-1 molükülü sadece NGAL değeri ile anlamlı ve güçlü korelasyon ilişkisi içerisinde olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$).

Görüldüğü gibi ilgili biyobelirteçlerin ABH'daki yeri ve prediktif özelliklerinin daha net değerlendirilmesi için daha fazla örneklem sayısı ile dengeli veri setlerinin kullanıldığı, gerek hasta grubunda gerekse kontrol gruplarında tüm karıştırıcı faktörlerin (confounders) tanımlandığı, yaşa göre çok katmanlı kategorizasyonların yapıldığı, hastalık başlangıcı ve başvuru sürelerinin daha net olarak tanımlandığı, serum, idrar ve doku düzeylerinin birlikte değerlendirildiği, kreatinin değerlerine göre biyobelirteç düzeltmelerinin de gerçekleştirildiği ve örneklemin daha uzun soluklu olarak takip edildiği ileri ve daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Elde edilen sonuçlara göre NGAL (sırasıyla 44,94 [17,08-662,33]’e karşın 122,44 [5,0-558,18]; $p<0,001$) ve KIM-1 (sırasıyla 1,037 [0,05-10,414]’e karşın 1,928 [0,5-10,0]; $p<0,001$) değerleri hasta grubunda (ABY), kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu görülmüş ve anlamlı istatistiksel farklılık teşkil etmiştir ($p<0,001$). Yaş ve cinsiyet dağılımında ise kontrol grupları arasında anlamlı bir istatistiksel farklılık görülmemiştir. Ayrıca NGAL ve KIM-1 parametreleri, yaş ve cinsiyet kovaryantları kontrol altına alındığında gruplar arası anlamlılık düzeylerinde değişiklik olmadığı, ilgili kovaryantların (yaş ve cinsiyet) sonuçları etkileyecek düzeyde olmadığı şeklinde yorumlanmıştır. Parametreler için ayrı ayrı LR analizi gerçekleştirildiğinde; NGAL ($B=-2,802$; $OR=0,061$; $p<0,001$) ve KIM-1 ($B=-2,616$; $OR=0,073$; $p<0,001$) parametrelerindeki düşüklüğün ABY lehine olduğu ve anlamlı prediktif özelliklerinin olduğu görülmüştür. Gerçekleştirilen çok değişkenli LR analizinde ise NGAL parametresinin ABY prediksyonunda diğer parametrelere kıyasla daha baskın olduğu, ABY açısından prediktif özelliğinin olduğu görülmüştür ($B=-2,036$; $OR=0,131$; $p=0,004$). KIM-1 ve diğer kovaryantlarda ise (yaş ve cinsiyet) çok değişkenli model içerisinde anlamlılık görülmemiştir. Parametrelerin prediktif özellikleri ROC analizi ile detaylandırılmış; NGAL parametresinin 74,76 pg/ml değerinde AUC değeri %81,8 olarak görülmüş ve marker olarak kullanılabilirliği kabul edilebilir düzeyde olduğu (sensitivite %82,5 ve spesifite %83,8) ve anlamlılık teşkil ettiği görülmüştür ($p<0,001$). Diğer taraftan KIM-1 parametresinin 1,588 ng/ml cut-off değerinde AUC değeri %75,6 olarak görülmüş (sensitivite ve spesifite %70,0) ve anlamlılık teşkil ettiği ($p<0,001$), fakat marker kabiliyetinin NGAL parametresine göre nispeten daha zayıf olduğu not edilmiştir.

Cinsiyet ve yaş gruplarına göre NGAL, KIM-1, YBÜ yatış ve servis yatış süreleri farklılık arz etmemiştir. Kontrol grubunda yaşa göre NGAL ve KIM-1 farklılık arz etmemiştir. Kontrol grubunda KIM-1 düzeyleri kadın hastalarda daha yüksek olarak görülmüş ve anlamlı farklılık teşkil etmiştir (2,147 [1,043-10,0]’e karşın 1,785 [0,50-4,864]; $p=0,011$). NGAL düzeyleri ise kontrol grubunda cinsiyete göre farklılık teşkil etmemiştir.

NGAL ve KIM-1 parametrelerinde sağ kalım grupları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Ayrıca malignite ($p=0,028$) , YBÜ yatış ($p<0,001$)

ve diyaliz alma ($p=0,041$) oranları exitus grubunda daha yüksek olduğu görülmüş ve anlamlı farklılık teşkil etmiştir. Mortaliteye yönelik gerçekleştirilen LR analizinde diyaliz alma durumunun mortaliteyi 3,747 kat artırdığı ($B=1,321$; $OR=3,747$; $p=0,028$), YBÜ yatışının ise mortaliteyi 14,545 kat artırdığı ($B=2,677$; $OR=14,545$; $p=0,001$) ve mortalite prediksyonu açısından anlamlılık teşkil ettiği görülmüştür. NGAL ve KIM-1 parametrelerinde ise mortalite üzerinde anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

NGAL ve KIM-1 parametreleri, YBÜ ve servis yatış gruplarına göre kıyaslandığında anlamlı bir istatistiksel farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Yaş ve YBÜ yatış süresi arasında pozitif yönde zayıf bir anlamlı korelasyon ilişkisi görülmüş olup ($\rho=0,329$; $p=0,003$), yaş - NGAL ve yaş - KIM-1 eşleştirmelerinde ve diğer parametrelerle yaş arasında herhangi bir korelasyon ilişkisi tespit edilmemiştir. NGAL ve KIM-1 arasında anlamlı ve pozitif yönde güçlü bir korelasyon ilişkisi olduğu tespit edilmiştir ($\rho=0,692$; $p<0,001$).

NGAL ve KIM-1 parametrelerinin ABY açısından prediktif özelliklerinin olduğu ve kliniklerde marker olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. NGAL ve KIM-1 düzeylerinin mortalite prediksyonu ve ABH açısından marker kabiliyetinin incelenmesi için daha kapsamlı, daha fazla örneklem sayısı (daha dengeli veri setleri) ile gerçekleştirilen, gerek hasta grubunda gerekse kontrol grubunda kovaryantların ve kafa karıştırıcı (confounder) faktörlerin tanımlandığı çok yönlü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Mehta RL, Cerdá J, Burdmann EA, Tonelli M, García-García G, Jha V, et al. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet* (London, England). 2015;385(9987):2616-43.
2. Agrawal M, Swartz R. Acute renal failure. *American family physician*. 2000;61(7):2077-88.
3. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *The New England journal of medicine*. 1996;334(22):1448-60.
4. Feest TG, Round A, Hamad S. Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *BMJ (Clinical research ed)*. 1993;306(6876):481-3.
5. Brady HR, Singer GG. Acute renal failure. *Lancet* (London, England). 1995;346(8989):1533-40.
6. Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2008;48:463-93.
7. Daehn IS, Duffield JS. The glomerular filtration barrier: a structural target for novel kidney therapies. *Nature reviews Drug discovery*. 2021;20(10):770-88.
8. Miner JH. The glomerular basement membrane. *Experimental cell research*. 2012;318(9):973-8.
9. Patrakka J, Tryggvason K. Nephrin – a unique structural and signaling protein of the kidney filter. *Trends in Molecular Medicine*. 2007;13(9):396-403.
10. Fattah H, Layton A, Vallon V. How Do Kidneys Adapt to a Deficit or Loss in Nephron Number? *Physiology* (Bethesda, Md). 2019;34(3):189-97.
11. Asmar A, Cramon PK, Simonsen L, Asmar M, Sorensen CM, Madsbad S, et al. Extracellular Fluid Volume Expansion Uncovers a Natriuretic Action of GLP-1: A Functional GLP-1-Renal Axis in Man. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019;104(7):2509-19.
12. Ghezzi C, Loo DDF, Wright EM. Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. *Diabetologia*. 2018;61(10):2087-97.
13. Katz AI. Renal Na-K-ATPase: its role in tubular sodium and potassium transport. *The American journal of physiology*. 1982;242(3):F207-19.
14. Agarwal SK, Gupta A. Aquaporins: The renal water channels. *Indian journal of nephrology*. 2008;18(3):95-100.
15. Verrey F, Singer D, Ramadan T, Vuille-dit-Bille RN, Mariotta L, Camargo SM. Kidney amino acid transport. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 2009;458(1):53-60.
16. Gueutin V, Deray G, Isnard-Bagnis C. [Renal physiology]. *Bulletin du cancer*. 2012;99(3):237-49.
17. Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*: Elsevier Health Sciences; 2015.
18. Kaufman DP, Basit H, Knohl SJ. Physiology, Glomerular Filtration Rate. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Hajira Basit declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Stephen Knohl declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

19. Walker HK, Hall WD, Hurst JW. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations: Butterworth; 1980.
 20. Baum N, Dichoso CC, Carlton CE. Blood urea nitrogen and serum creatinine. Physiology and interpretations. Urology. 1975;5(5):583-8.
 21. Delanaye P, Rule AD. Chapter 4 - Assessing Kidney Function. In: Kimmel PL, Rosenberg ME, editors. Chronic Renal Disease. San Diego: Academic Press; 2015. p. 31-42.
 22. Goyal A, Daneshpajouhnejad P, Hashmi MF, Bashir K. Acute Kidney Injury. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Parnaz Daneshpajouhnejad declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Muhammad Hashmi declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Khalid Bashir declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing
- Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
23. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. Nature reviews Nephrology. 2018;14(10):607-25.
 24. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Critical care (London, England). 2004;8(4):R204-12.
 25. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clinical practice. 2012;120(4):c179-84.
 26. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Critical care (London, England). 2007;11(2):R31.
 27. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ. Acute kidney injury. Nature reviews Disease primers. 2021;7(1):52.
 28. Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, et al. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2006;17(4):1135-42.
 29. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2013;8(9):1482-93.
 30. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard NJJoBC. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. 1993;268(14):10425-32.
 31. Oh D-JJRf. A long journey for acute kidney injury biomarkers. 2020;42(1):154-65.
 32. Bouchard J, Acharya A, Cerda J, Maccariello ER, Madarasu RC, Tolwani AJ, et al. A Prospective International Multicenter Study of AKI in the Intensive Care Unit. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2015;10(8):1324-31.
 33. Bouglé A, Duranteau J. Pathophysiology of sepsis-induced acute kidney injury: the role of global renal blood flow and renal vascular resistance. Contributions to nephrology. 2011;174:89-97.
 34. Uber AM, Sutherland SM. Nephrotoxins and nephrotoxic acute kidney injury. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 2020;35(10):1825-33.

35. Myers BD, Moran SM. Hemodynamically mediated acute renal failure. *The New England journal of medicine*. 1986;314(2):97-105.
36. Brezis M, Rosen S, Silva P, Epstein FH. Renal ischemia: a new perspective. *Kidney international*. 1984;26(4):375-83.
37. Post EH, Kellum JA, Bellomo R, Vincent JL. Renal perfusion in sepsis: from macro- to microcirculation. *Kidney international*. 2017;91(1):45-60.
38. Seeliger E, Sendeski M, Rihal CS, Persson PBJEhj. Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors, and prevention. 2012;33(16):2007-15.
39. Fujita E, Nagahama K, Shimizu A, Aoki M, Higo S, Yasuda F, et al. Glomerular capillary and endothelial cell injury is associated with the formation of necrotizing and crescentic lesions in crescentic glomerulonephritis. *Journal of Nippon Medical School = Nippon Ika Daigaku zasshi*. 2015;82(1):27-35.
40. Batuman VJAickd. The pathogenesis of acute kidney impairment in patients with multiple myeloma. 2012;19(5):282-6.
41. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nature reviews Nephrology*. 2010;6(8):461-70.
42. Carvajal JA, Anderson WR, Weiss L, Grismer J, Berman R. Atheroembolism. An etiologic factor in renal insufficiency, gastrointestinal hemorrhages, and peripheral vascular diseases. *Archives of internal medicine*. 1967;119(6):593-9.
43. Darsee JR. Cholesterol embolism: the great masquerader. *Southern medical journal*. 1979;72(2):174-80.
44. Walters GD, Willis NS, Cooper TE, Craig JCJCDoSR. Interventions for renal vasculitis in adults. 2020(1).
45. Zamzami Z, Rayendra H, Az-Zahra N. Associations Between Kidney Dysfunction and Risk Factors in Patients with Transurethral Resection of the Prostate. *Research and reports in urology*. 2021;13:665-72.
46. Abdelsalam M, Elnagar SSE, Mohamed AH, Tawfik M, Sayed Ahmed N. Community Acquired Acute Kidney Injury in Mansoura Nephrology Dialysis Unit: One Year Prospective Observational Study. *Nephron*. 2018;140(3):185-93.
47. Azzalini L, Vilca LM, Lombardo F, Poletti E, Laricchia A, Beneduce A, et al. Incidence of contrast-induced acute kidney injury in a large cohort of all-comers undergoing percutaneous coronary intervention: Comparison of five contrast media. *International journal of cardiology*. 2018;273:69-73.
48. Mendoza SA. Nephrotoxic drugs. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 1988;2(4):466-76.
49. Gaba S, Jesrani G, Gupta S, Gupta M. Acute Kidney Injury and Hyperkalemia With Precarious Electrocardiographic Changes Caused by Concurrent Use of Telmisartan and Diclofenac. *Cureus*. 2020;12(8):e9858.
50. Lobo VA. Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury: Which Mode and When? *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*. 2020;24(Suppl 3):S102-s6.
51. Mishra RC, Sodhi K, Prakash KC, Tyagi N, Chanchalani G, Annigeri RA, et al. ISCCM Guidelines on Acute Kidney Injury and Renal Replacement Therapy. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*. 2022;26(Suppl 2):S13-s42.
52. Cahn A, Melzer-Cohen C, Pollack R, Chodick G, Shalev V. Acute renal outcomes with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: Real-world data analysis. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2019;21(2):340-8.

53. Hewitt J, Uniacke M, Hansi NK, Venkat-Raman G, McCarthy K. Sodium bicarbonate supplements for treating acute kidney injury. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;2012(6):Cd009204.
 54. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* (London, England). 2005;365(9457):417-30.
 55. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney international*. 2004;66(4):1613-21.
 56. Lameire NH, Bagga A, Cruz D, De Maeseneer J, Endre Z, Kellum JA, et al. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet* (London, England). 2013;382(9887):170-9.
 57. Cerdá J, Lameire N, Eggers P, Pannu N, Uchino S, Wang H, et al. Epidemiology of acute kidney injury. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3(3):881-6.
 58. Bindroo S, Quintanilla Rodriguez BS, Challa HJ. Renal Failure. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Bryan Quintanilla Rodriguez declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Hima Challa declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing
- Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
59. Rifkin DE, Coca SG, Kalantar-Zadeh K. Does AKI truly lead to CKD? *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2012;23(6):979-84.
 60. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney international*. 2012;81(5):442-8.
 61. Schiffl H, Lang SM, Fischer R. Long-term outcomes of survivors of ICU acute kidney injury requiring renal replacement therapy: a 10-year prospective cohort study. *Clinical kidney journal*. 2012;5(4):297-302.
 62. Jin DC, Yun SR, Lee SW, Han SW, Kim W, Park J, et al. Lessons from 30 years' data of Korean end-stage renal disease registry, 1985-2015. *Kidney research and clinical practice*. 2015;34(3):132-9.
 63. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62(1):3-16.
 64. Ishigami J, Matsushita K. Clinical epidemiology of infectious disease among patients with chronic kidney disease. *Clinical and experimental nephrology*. 2019;23(4):437-47.
 65. Lees JS, Welsh CE, Celis-Morales CA, Mackay D, Lewsey J, Gray SR, et al. Glomerular filtration rate by differing measures, albuminuria and prediction of cardiovascular disease, mortality and end-stage kidney disease. *Nature medicine*. 2019;25(11):1753-60.
 66. Schnaper HW. Remnant nephron physiology and the progression of chronic kidney disease. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2014;29(2):193-202.
 67. Ni X, Zhang J, Zhang P, Wu F, Xia M, Ying G, et al. Effects of spironolactone on dialysis patients with refractory hypertension: a randomized controlled study. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2014;16(9):658-63.
 68. Büğet Mİ, Özkilitçi E, Küçükgergin C, Seçkin Ş, Küçükay S, Yenigün Y, et al. Diagnosis of Acute Kidney Failure in Intensive Care Unit: Neutrophil Gelatinase Associated Lipocain (NGAL), Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), Interleukine-18 (İL-18), Cystatin C. *Turkish Journal of Intensive Care*. 2014;12(3):0-.

69. Kjeldsen L, Cowland JB, Borregaard N. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse. *Biochimica et biophysica acta*. 2000;1482(1-2):272-83.
70. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics*. 1997;45(1):17-23.
71. Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(3):610-21.
72. Shyam R, Patel ML, Sachan R, Kumar S, Pushkar DK. Role of Urinary Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin as a Biomarker of Acute Kidney Injury in Patients with Circulatory Shock. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*. 2017;21(11):740-5.
73. Supavekin S, Zhang W, Kucherlapati R, Kaskel FJ, Moore LC, Devarajan P. Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion. *Kidney international*. 2003;63(5):1714-24.
74. Devarajan P, Mishra J, Supavekin S, Patterson LT, Steven Potter S. Gene expression in early ischemic renal injury: clues towards pathogenesis, biomarker discovery, and novel therapeutics. *Molecular genetics and metabolism*. 2003;80(4):365-76.
75. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2003;14(10):2534-43.
76. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *American journal of nephrology*. 2004;24(3):307-15.
77. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Yang J, Mitsnefes M, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004;15(12):3073-82.
78. Schmidt-Ott KM, Mori K, Kalandadze A, Li JY, Paragas N, Nicholas T, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2006;15(4):442-9.
79. Romejko K, Markowska M, Niemczyk S. The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). 2023;24(13):10470.
80. Bailly V, Zhang Z, Meier W, Cate R, Sanicola M, Bonventre JV. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277(42):39739-48.
81. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *The Journal of biological chemistry*. 1998;273(7):4135-42.
82. Zhou Y, Vaidya VS, Brown RP, Zhang J, Rosenzweig BA, Thompson KL, et al. Comparison of kidney injury molecule-1 and other nephrotoxicity biomarkers in urine and kidney following acute exposure to gentamicin, mercury, and chromium. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2008;101(1):159-70.

83. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney international*. 2002;62(1):237-44.
84. Song J, Yu J, Prayogo GW, Cao W, Wu Y, Jia Z, et al. Understanding kidney injury molecule 1: a novel immune factor in kidney pathophysiology. *American journal of translational research*. 2019;11(3):1219-29.
85. Waikar SS, Betensky RA, Bonventre JV. Creatinine as the gold standard for kidney injury biomarker studies? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(11):3263-5.
86. Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, Ma Q, Worcester E, Akhter SA, et al. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010;5(12):2154-65.
87. Allegretti AS, Parada XV, Endres P, Zhao S, Krinsky S, St Hillien SA, et al. Urinary NGAL as a Diagnostic and Prognostic Marker for Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. *Clinical and translational gastroenterology*. 2021;12(5):e00359.
88. Yi A, Lee CH, Yun YM, Kim H, Moon HW, Hur M. Effectiveness of Plasma and Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Predicting Acute Kidney Injury in High-Risk Patients. *Annals of laboratory medicine*. 2021;41(1):60-7.
89. Duda I, Krzych Ł. Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Is Useful for Predicting Mortality in Critically Ill Patients. 2021;10(12):2576.
90. Pezeshgi A, Behmanesh A, Esmaeilzadeh A, Chiti H, Kamali K, Hedaiaty M. Can urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin have a role in the early diagnosis of acute kidney injury after coronary artery bypass graft? 2020;9(2):e12-e.
91. Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, Harmon K, Monaco M, Cvijanovich N, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Critical care medicine*. 2008;36(4):1297-303.
92. Cai J, Jiao X, Luo W, Chen J, Xu X, Fang Y, et al. Kidney injury molecule-1 expression predicts structural damage and outcome in histological acute tubular injury. *Renal failure*. 2019;41(1):80-7.
93. Tu Y, Wang H, Sun R, Ni Y, Ma L, Xv F, et al. Urinary netrin-1 and KIM-1 as early biomarkers for septic acute kidney injury. *Renal failure*. 2014;36(10):1559-63.
94. Ren H, Zhou X, Dai D, Liu X, Wang L, Zhou Y, et al. Assessment of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 in the early post-burn period to predict acute kidney injury for various degrees of burn injury. *BMC nephrology*. 2015;16:142.
95. Kooiman J, van de Peppel WR, Sijpkens YW, Brulez HF, de Vries PM, Nicolaie MA, et al. No increase in Kidney Injury Molecule-1 and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin excretion following intravenous contrast enhanced-CT. *European radiology*. 2015;25(7):1926-34.
96. Westhoff JH, Seibert FS, Waldherr S, Bauer F, Tönshoff B, Fichtner A, et al. Urinary calprotectin, kidney injury molecule-1, and neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the prediction of adverse outcome in pediatric acute kidney injury. *Eur J Pediatr*. 2017;176(6):745-55.

97. Vogel MJ, Mustroph J, Staudner ST, Leininger SB, Hubauer U, Wallner S, et al. Kidney injury molecule-1: potential biomarker of acute kidney injury and disease severity in patients with COVID-19. *Journal of nephrology*. 2021;34(4):1007-18.
98. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney international*. 2002;62(1):237-44.
99. Wang K, Xie S, Xiao K, Yan P, He W, Xie L. Biomarkers of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *BioMed research international*. 2018;2018:6937947.
100. Ichimura T, Hung CC, Yang SA, Stevens JL, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *American journal of physiology Renal physiology*. 2004;286(3):F552-63.
101. Huang Y, Don-Wauchope AC. The clinical utility of kidney injury molecule 1 in the prediction, diagnosis and prognosis of acute kidney injury: a systematic review. *Inflammation & allergy drug targets*. 2011;10(4):260-71.
102. Shao X, Tian L, Xu W, Zhang Z, Wang C, Qi C, et al. Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(1):e84131.

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Acil serviste akut böbrek yetmezliği tanısı konulan hastalarda nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin (NGAL) ve böbrek hasarı molekülü 1 (KIM-1) düzeylerinin biyokimyasal parametrelerle ilişkisi

Dr. Furkan YAĞCI

Acil Tıp Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ / KONYA, 2024

Amaç: NGAL ve böbrek hasarı molekülü 1 (KIM-1) düzeylerinin biyokimyasal parametrelerle ilişkisi ve parametrelerin prediktif özelliklerinin prospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Akut böbrek yetmezliği tanısı konulmuş ve semptomların başlangıcından itibaren ilk 48 saat içinde olan 18 yaş üstü gönüllü hasta grubu ve benzer yaş grubunda olan kontrol grubu sağlıklı gönüllüler arasında NGAL ve KIM-1 parametreleri incelenmiştir. Çalışma prospektif olarak 80 adet ABY hastası ve 80 adet sağlıklı gönüllü (kontrol grubu) olmak üzere toplam 160 hasta ile gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel Analiz: Analizler SPSS 21.0 programı ile gerçekleştirilmiştir. Kategorik veriler yüzde (%) ve frekans (N), nicel veriler ise dağılım şeklinde göre ortalama $\pm$ SS veya medyan (ortanca), minimum ve maksimum şeklinde ifade edildi. Nicel parametrelerin normallik özellikleri histogram analizleri, basıklık ve çarpıklık verileri ve Kolmogrov-Smirnov analizleri kullanılarak irdelendi. İki grup (bağımsız) kıyaslaması için bağımsız t-testi ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Kafa karıştırıcı parametreler (kovaryantlar) ANCOVA analizi ile kontrol altına alınarak değerlendirme yapıldı. ANCOVA analizi öncesi normal dağılmayan parametreler için logaritmik transform işlemi gerçekleştirildi. Kategorik parametrelerin kıyaslanmasında Pearson ki-kare analizi veya Fisher's exact testleri kullanıldı. Mortalite ve hasta grup üzerindeki prognostik faktörlerin tespiti için binary Lojistik Regresyon modelleri kuruldu. Prediktif özellikler ROC analizine gerçekleştirildi. Nicel parametrelerin korelasyon ilişkileri için Pearson veya Spearman korelasyon analizleriyle değerlendirildi. Tip-1 hata (α) %5 ve p anlamlılık düzeyi <0,05 kabul edilmiştir.

Bulgular ve Sonuç: Elde edilen sonuçlara göre NGAL ve KIM-1 değerleri hasta grubunda (ABY), kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu görülmüş ve anlamlı istatistiksel farklılık teşkil etmiştir ($p<0,001$). NGAL ($B=-2,802$; $OR=0,061$; $p<0,001$) ve KIM-1 ($B=-2,616$; $OR=0,073$; $p<0,001$) parametrelerindeki düşüklüğün ABY lehine olduğu ve anlamlı prediktif özelliklerinin olduğu görülmüştür. Parametrelerin prediktif özellikleri ROC analizi ile detaylandırılmış; NGAL parametresinin 74,76 pg/ml değerinde AUC değeri %81,8 olarak görülmüş ve marker olarak kullanılabilirliği kabul edilebilir düzeyde olduğu (sensitivite %82,5 ve spesifite %83,8) ve anlamlılık teşkil ettiği görülmüştür ($p<0,001$). Diğer taraftan KIM-1 parametresinin 1,588 ng/ml cut-ff değerinde AUC değeri %75,6 olarak görülmüş (sensitivite ve spesifite %70,0) ve anlamlılık teşkil ettiği ($p<0,001$), fakat marker kabiliyetinin NGAL parametresine göre nispeten daha zayıf olduğu not edilmiştir. NGAL ve KIM-1 parametrelerinde sağ kalım grupları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). NGAL ve KIM-1 parametrelerinde ise mortalite üzerinde anlamlı bir ilişkisi tespit edilmemiştir ($p>0,05$). NGAL ve KIM-1 arasında anlamlı ve pozitif yönde güçlü bir korelasyon ilişkisi olduğu tespit edilmiştir ($p=0,692$; $p<0,001$).

Anahtar Sözcükler: ABY, Akut böbrek hasarı, NGAL, KIM-1, prognoz, GFR

SUMMARY

The relationship between neutrophil gelatinase-related lipocalin (NGAL), kidney injury molecule 1 (KIM-1) levels and biochemical parameters in patients diagnosed with acute renal failure in the emergency department.

Dr. Furkan YAĞCI

Department of Emergency Medicine

SPECIALIZATION THESIS IN MEDICINE / KONYA, 2024

Aim: It was aimed to prospectively examine the relationship of NGAL and kidney injury molecule 1 (KIM-1) levels with biochemical parameters and their predictive values.

Methods: NGAL and KIM-1 parameters were examined among the volunteer patient group over the age of 18 who were diagnosed with acute renal failure and within the first 48 hours from the onset of symptoms, and the control group healthy volunteers in the similar age group. The study was conducted prospectively with a total of 160 patients, including 80 Acute kidney injury (AKI) patients and 80 healthy volunteers (control group).

Statistical Analysis: Analyses were carried out with SPSS 21.0 program. Categorical data were expressed as percentage (%) and frequency (N), and quantitative data were expressed as mean $\pm$ SD or median, minimum, and maximum according to distribution. Normality assumptions of quantitative parameters were examined using histogram analyses, kurtosis and skewness data, and Kolmogorov-Smirnov analyses. Independent t-test and Mann-Whitney U tests were used for comparison of two groups (independent). Confounding parameters and covariates were evaluated by controlling them with ANCOVA analysis. Prior to ANCOVA analysis, logarithmic transformation was performed for non-normally distributing parameters. Pearson chi-square analysis or Fisher's exact tests were used to compare categorical parameters. Binary Logistic Regression modeling was established to determine mortality and prognostic factors on the patient group. Predictive properties were evaluated with ROC analysis. Correlations between quantitative parameters were evaluated with Pearson or Spearman correlation analyses. Type-1 error (α) was accepted as 5% and p significance level was accepted as <0.05 .

Results and Conclusion: The results indicate that the levels of NGAL and KIM-1 were lower in the patient group with acute kidney injury (AKI) compared to the control group ($p<0.001$). It was also observed that low levels of NGAL ($B=-2.802$; $OR=0.061$; $p<0.001$) and KIM-1 ($B=-2.616$; $OR=0.073$; $p<0.001$) parameters were associated with AKI and had significant predictive properties. The predictive properties of the parameters were detailed with ROC analysis; the AUC value of the NGAL parameter at 74.76 pg/ml was seen as 81.8% and its usability as a marker was

found to be at an acceptable level (sensitivity 82.5% and specificity 83.8%) and was found to be significant ($p<0.001$). On the other hand, the AUC value of the KIM-1 parameter at the 1.588 ng/ml cut-off value was seen as 75.6% (sensitivity and specificity 70.0%) and was significant ($p<0.001$), but its marker ability was relatively weaker than the NGAL parameter. It has been noted that there was no significant difference between the survival groups in NGAL and KIM-1 parameters ($p>0.05$). No significant relationship was detected in NGAL and KIM-1 parameters in regards to mortality ($p>0.05$). It was determined that there was a significant and strong positive correlation between NGAL and KIM-1 ($\rho=0.692$; $p<0.001$).

Keywords: AKI, acute renal failure, NGAL, KIM-1, prognosis, GFR



EKLER

Evrak Tarih ve Sayısı: 21.09.2022-E.357456



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Yerel Etik Kurulu

Sayı :E-70632468-050.01.04-357456
Konu :Dr. Ayşegül BAYIR (Etik Kurul Kararı)

21.09.2022

Sayın Prof. Dr. Ayşegül BAYIR

06.09.2022 tarihli "Acil Serviste Akut Böbrek Yetmezliği Tanısı Konulan Hastalarda Nötrofil Jelatinaz ile İlişkili Lipokalin (NGAL) ve Böbrek Hasarı Molekülü 1 (KIM-1) Düzeylerinin Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisi" başlıklı araştırma projeniz, 20.09.2022 tarihli Yerel Etik Kurul Toplantısında görüşülmüş olup, kurulun konu ile ilgili 2022/391 sayılı kararı ekte sunulmuştur. Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Kamil Hakan DOĞAN
Etik Kurul Başkanı