



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

YOĞUN BAKIMDA YATAN HASTALARDA AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ TANISINDA PRESEPSİNİN ROLÜ

Dr. Fatma KUBAT

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Dilek ÖZCENGİZ**

ADANA – 2018



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIMDA YATAN HASTALARDA AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ TANISINDA PRESEPSİNİN ROLÜ

Dr. Fatma KUBAT

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Dilek ÖZCENGİZ

Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri fonu tarafından
TTU-2017-7771 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

ADANA – 2018

TEŞEKKÜR

Çalışmamın her aşamasında desteklerini esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Dilek Özcengiz'e;

Tezimin hazırlanmasında değerli önerileri ve yapıcı eleştirileri ile beni destekleyen değerli hocam Doç. Dr. Ersel Güleç'e;

Eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Abdulkadir Geylan Işık'a, asistanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Anabilim Dalı'ndaki diğer öğretim üyeleri, Prof. Dr. Hayri Tefvik Özbek'e, Prof. Dr. Yasemin Güneş'e, Prof. Dr. Hakkı Ünlügenç'e, Prof. Dr. Mehmet Özalevli'ye, Prof. Dr. Hasan Murat Gündüz'e, Yrd. Doç. Dr. Mediha Türktan'a, Yrd. Doç. Dr. Zehra Hatipoğlu'na, Yrd. Doç. Dr. Ebru Biricik'e, Uzm. Dr. Murat Türkün Ilgınel'e, Uzm. Dr. Feride Karacaer'e, Uzm. Dr. Demet Laflı Tunay'a;

Birer kardeş olarak gördüğüm değerli asistan arkadaşlarıma, ameliyathane, Reanimasyon ve Algoloji Bilim Dalı'nda görevli anestezi teknisyeni, hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Hayatımın her aşamasında benden yardımlarını esirgemeyen ve bugüne gelmemde büyük emekleri olan aileme ve eşime;

Teşekkür ederim

Dr Fatma Kubat

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| TEŞEKKÜR | i |
| İÇİNDEKİLER | ii |
| TABLolar LİSTESİ | iv |
| ŞEKİLLER LİSTESİ | v |
| KISALTMALAR LİSTESİ | vi |
| ÖZET | viii |
| ABSTRACT | x |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Renal Fizyolojisi | 3 |
| 2.1.1. Böbreğin Yapısı ve Görevleri | 3 |
| 2.1.1.1. Böbreğin Temel Anatomisi | 3 |
| 2.1.1.1.1. Glomerüller..... | 4 |
| 2.1.1.1.2. Renal Tübül | 4 |
| 2.1.1.2. Glomerüler Filtrat | 5 |
| 2.1.1.3. Karşı Akım Sistemi (countercurrent sistem) | 5 |
| 2.1.1.4. Maksimum tübüler transport miktarı(T _m veya T _{max})..... | 5 |
| 2.1.1.5. İdrarın Mesaneye Taşınması..... | 6 |
| 2.1.2. Renal Kan Akımı | 6 |
| 2.1.3. Vucut Sıvısının Regülasyonu..... | 6 |
| 2.1.4. İyonların ve Ürenin Plazma Konsantrasyonu | 7 |
| 2.2. Akut Böbrek Yetmezliği | 8 |
| 2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji..... | 8 |
| 2.2.2. Tanı, Sınıflama ve Patofizyoloji | 8 |
| 2.2.2.1. Prerenal ABY | 9 |
| 2.2.2.2. Renal Akut Böbrek Yetmezliği | 14 |
| 2.2.2.2.1. İskemik Akut Tübüler Nekroz..... | 14 |
| 2.2.2.2.2. Toksik Akut Tübüler Nekroz | 19 |
| 2.2.2.2.3. Renal Akut Böbrek Yetmezliğinin Diğer Nedenleri | 23 |
| 2.1.2.3. Postrenal Akut Böbrek Yetmezliği..... | 24 |

| | |
|---|-----------|
| 2.2.2. Kliniği ve Komplikasyonları..... | 25 |
| 2.2.2.1. ABY Ayırıcı Tanısı | 28 |
| 2.2.3. ABY Tanısında Kullanılan Parametreler | 31 |
| 2.2.4. RIFLE, AKIN, KDIGO ve ERBP Kriterlerine Göre ABY Tanısı..... | 33 |
| 2.2.4.1. RIFLE Kriterleri | 33 |
| 2.2.4.2. AKIN Kriterleri | 34 |
| 2.2.4.3. KDIGO Rehberi..... | 35 |
| 2.2.4.4. ERBP ABY Rehberi | 36 |
| 2.2.5. Yeni Biyobelirteçler | 37 |
| 2.2.5.1. NGAL (Neutrophil gelatinase associated lipocalin)..... | 37 |
| 2.2.5.2. Sistatin C | 38 |
| 2.2.5.3. Kidney Injury Molecule-1 | 38 |
| 2.2.5.4. Interlökin-18 | 38 |
| 2.2.6. ABY Tedavisi | 39 |
| 2.2.6.1. Önleme ve Dializ Dışı Tedaviler..... | 39 |
| 2.2.6.2. Destek Tedavisi: | 40 |
| 2.2.6.3. Renal Replasman Tedavisi: | 41 |
| 2.3. Yoğun Bakım Skorlama Sistemleri..... | 41 |
| 2.4. Presepsin | 42 |
| 3. MATERYAL ve METOD | 44 |
| 3.1. Biyokimya Tetkikleri | 45 |
| 3.2. İstatistik..... | 45 |
| 4. BULGULAR..... | 46 |
| 5. TARTIŞMA | 59 |
| 6. SONUÇLAR | 66 |
| KAYNAKLAR | 67 |
| ÖZGEÇMİŞ | 76 |

TABLolar LİSTESİ

| <u>Tablo</u> | | <u>Sayfa No:</u> |
|---------------------|--|-------------------------|
| Tablo 1. | GFR Hesaplanmasında İdeal Maddenin Özellikleri | 9 |
| Tablo 2. | Prerenal azoteminin fizyopatolojisi..... | 11 |
| Tablo 3. | Prerenal ABY İle İntrensek Renal ABY Ayırımında Kullanılan Kan-İdrar Testleri (33) | 12 |
| Tablo 4. | Prerenal Azotemi Sebepleri..... | 13 |
| Tablo 5. | İskemik hücre hasarının potansiyel mekanizmaları..... | 15 |
| Tablo 6. | Renal ABY Nedenleri | 17 |
| Tablo 7. | ATN'ye yol açabilen endojen ve ekzojen toksinler..... | 20 |
| Tablo 8. | Postrenal ABY Nedenleri..... | 25 |
| Tablo 9. | ABY'de sık karşılaşılan komplikasyonlar | 28 |
| Tablo 10. | Böbrek yetmezliği indeksleri..... | 31 |
| Tablo 11. | RIFLE Sınıflandırması | 34 |
| Tablo 12. | AKIN Sınıflandırması | 35 |
| Tablo 13. | KDIGO ABY Rehberi (66) | 36 |
| Tablo 14. | ERBP ABY Rehberi..... | 37 |
| Tablo 15. | APACHE II Skor Değerlendirmesi (A+B+C)..... | 43 |
| Tablo 16. | Verilerin Genel Demografik Özelliklerinin Gruplara Göre Dağılımları | 46 |
| Tablo 17. | Gruplara Göre Komorbite Dağılımı | 47 |
| Tablo 18. | Hastaların Yatış Nedenlerinin Gruplara Göre Dağılımı | 48 |
| Tablo 19. | 1, 2 ve 7.Gün Kan Presepsin Ölçüm Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı | 49 |
| Tablo 20. | 1, 2 ve 7.Gün İdrar Presepsin Ölçüm Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı | 50 |
| Tablo 21. | 1, 2 ve 7.Gün Hemoglobin, Hematokrit, Sodyum Ölçüm Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı | 51 |
| Tablo 22. | 1, 2 ve 7.Gün WBC Ölçüm Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı..... | 51 |
| Tablo 23. | 1, 2 ve 7.Gün Trombosit, İndirekt Bilirubin ve Laktat Ölçüm Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı..... | 52 |
| Tablo 24. | 1, 2 ve 7.Gün Total Bilirubin Ölçüm Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı | 52 |
| Tablo 25. | 1, 2 ve 7.Gün Prokalsitonin Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı..... | 53 |
| Tablo 26. | 1, 2 ve 7.Gün CRP Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı | 54 |
| Tablo 27. | 1, 2 ve 7.Gün Potasyum Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı | 55 |
| Tablo 28. | 1, 2 ve 7.Gün Üre Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı..... | 56 |
| Tablo 29. | 1, 2 ve 7.Gün Kreatinin Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı..... | 56 |
| Tablo 30. | 1, 2 ve 7.Gün GFR Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı | 57 |
| Tablo 31. | Presepsin ile Diğer Parametrelerin Korelasyonu..... | 58 |

ŞEKİLLER LİSTESİ

| <u>Şekil</u> | <u>Sayfa No:</u> |
|--|------------------|
| Şekil 1. Üriner sistem elemanları..... | 3 |
| Şekil 2. Jukstamedüller nefronun şematik çizimi | 5 |
| Şekil 3. Hasta Gruplarının Kan Presepsin Düzeyleri | 49 |
| Şekil 4. Hasta Gruplarının İdrar Presepsin Düzeyleri | 50 |
| Şekil 5. Grupların Prokalsitonin Düzeyleri..... | 53 |
| Şekil 6. Grupların CRP Düzeyleri | 54 |
| Şekil 7. Grupların Potasyum Düzeyleri | 55 |
| Şekil 8. Grupları Kreatinin Düzeyleri..... | 57 |

KISALTMALAR LİSTESİ

| | |
|------------------------|--|
| ABY | : Akut böbrek yetmezliği |
| ACEi | : Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü |
| ADQI | : Akut diyaliz kalite insiyatifi grubu |
| AKIN | : Akut kidney injury network |
| ANP | : Atriyal natriüretik peptit |
| APACHE II | : Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi II |
| ARB | : Anjiyotensin reseptör blokörü |
| AT-2 | : Anjiyotensin 2 |
| ATN | : Akut tübüler nekroz |
| BUN | : Kan üre azotu |
| CIN | : Kontrast ilişkili nefropati |
| COX | : Siklooksijenaz |
| CPB | : Kardiyopulmoner bypass |
| CRP | : C Reaktif Protein |
| CRRT | : Kontinü renal replasman tedavileri |
| Cys-C | : Sistatin C |
| DM | : Diabetes mellitus |
| EKG | : Elektrokardiyografi |
| ERBP | : European Renal Best Practice |
| FABP | : Yağ asidi bağlayıcı protein |
| FE_{Na} | : Fraksiyonel sodyum ekskresyonu |
| Gd | : Gadolinyum |
| GFR | : Glomerüler filtrasyon hızı |
| GİS | : Gastrointestinal sistem |
| GKS | : Glasgow koma skalası |
| Hb | : Hemoglobin |
| HT | : Hipertansiyon |
| IGF-1 | : İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 |
| IL-6 | : İnterlökin 6 |
| IL-18 | : İnterlökin 18 |

| | |
|--------------------------------|---|
| K | Potasyum |
| KY | : Kalp yetmezliği |
| KBH | : Kronik böbrek hastalığı |
| KDIGO | : Kidney Disease: Improving Global Outcomes |
| KIM-1 | : Kidney injury molekül- 1 |
| KOAH | : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı |
| MCP-1 | : Monosit kemotaktik protein |
| MI | : Miyokard İnfarktüsü |
| MODS | : Çoklu organ disfonksiyon skoru |
| n | : Hasta sayısı |
| Na | : Sodyum |
| NAG | : N-asetil- β -D-glukominidaz |
| NGAL | : Nötrofil jelatinaz- ilişkili lipokalin |
| NHE3 | : Na/H değiştiricisi izoform 3 |
| NSAİİ | : Non-steroid antiinflamatuvar ilaç |
| PCT | : Prokalsitonin |
| PTH | : Paratiroid hormon |
| RBP | : Retinol bağlayıcı protein |
| SAPS | : Basitleştirilmiş akut fizyoloji skor |
| sKr | : Serum kreatinin |
| SOFA | Ardışık organ yetmezlik değerlendirme skoru |
| SVO | : Serebrovasküler olay |
| TLR2, 4 | : Toll like reseptör |
| TNF-α | : Tümör nekroz faktör- α |
| WBC | : White Blood Cell |
| YBÜ | : Yoğun bakım ünitesi |

ÖZET

Yoğun Bakım Hastalarında Akut Böbrek Yetmezliğinin Erken Tanısında Presepsinin Rolü

Amaç: Böbrek yetmezliği kritik hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle kritik hastaların bakımında böbrek hasarının tanınması amacıyla RIFLE VE AKI sınıflamaları geliştirilmiştir. Yoğun bakımlardaki böbrek hasarı genellikle sepsis zemininde gelişir. Presepsin sepsis tanısında kullanılan yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip yeni bir biyomarkerdir. Ancak literatürde böbrek yetmezliğinde presepsin düzeylerinin rolünü gösteren yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada böbrek yetmezliği olan kritik hastalarda idrar ve kan presepsin düzeylerinin tanıdaki rolünün araştırılması hedeflendi.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, Çukurova üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D. ve Etik Kurul onayı ile hastalardan bilgilendirilmiş rıza onam formu alınarak yapıldı. Çalışmaya yoğun bakımda yatmakta olan, yaşları 18-75 arasında erişkin 60 hasta alındı. Hastalar iki grupta incelendi. Grup 1(n=30) yoğun bakıma kabulünde böbrek yetmezliği mevcut olmayan, Grup 2 (n=30) yoğun bakıma kabulünde böbrek yetmezliği mevcut olan hastalar olarak belirlendi. Böbrek hasarı değerlendirmesi RIFLE sınıflaması ile yoğun bakım hastalık şiddeti ise APACHE II ve SOFA skorlama sistemi ile yapıldı. Nötropenik olan, HIV enfeksiyonu olan, kronik böbrek yetmezliği olan, hemodiyaliz uygulanan ve septik şokta olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yoğun bakıma yatışın 1. 2. ve 7.günlerinde kan ve idrarda presepsin, kanda Hb, Htc, WBC, platelet, PCT, CRP, bilirubin, Na, K, üre, kreatinin, laktat düzeylerine bakıldı. Veriler SPSS 17.0 programı ile kayıt altına alınarak Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD tarafından analiz edildi.

Bulgular: Hastaları demografik özelliklerine göre incelediğimizde; grup 2'deki hastaların yaş ve APACHE II skorlarının, grup1'e göre anlamlı olarak daha yüksekti.(p <0,05). Gruplar arasında SOFA ve cinsiyet dağılımları arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p>0,05). 7. gün kan Presepsin, WBC ve CRP değerleri grup 2'de anlamlı olarak yüksek bulundu. Grupların zaman içindeki kan presepsin değerlerindeki değişim incelendiğinde; grup1'in değerleri zaman içerisinde azalırken; grup 2'de arttığı saptanmıştır (p=0.001). PCT değerleri grup 2'de anlamlı olarak yüksek bulundu (p <0,005). Her iki grupta da hastaların PCT değerleri zaman içinde azaldı (p<0,05). Üre ve sKr düzeyleri grup 2'de grup 1'e göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p <0,0001). Grup1'in kreatinin değerleri zaman içerisinde azalırken; grup 2'de arttığı saptandı (p=0.001). Grup 2'de GFR düzeyleri grup 1'e göre anlamlı olarak düşük bulundu. Kan ile idrar presepsini arasındaki ilişki karşılaştırıldığında ikisi arasında anlamlı bir korelasyon saptandı (p <0,0001, r=0,65). Kan ve idrar presepsini ile PCT arasındaki ilişki karşılaştırıldığında ikisi arasında negatif korelasyon saptandı.

Sonuç: Yoğun bakımda yatan akut böbrek yetmezliği tanısı alan hastalarda olmayanlara göre presepsin ve prokalsitonin konsantrasyonları kanda belirgin olarak yüksek görülmektedir. Ancak idrar presepsin düzeylerine bakıldığında akut böbrek yetmezlikli hastalarda olmayanlara göre fark yoktur. Akut böbrek

yetmezliği olan hastalarda kan presepsin konsantrasyonu ile hastalık Şiddeti ilişkilidir.

Anahtar Sözcükler: Akut Böbrek Yetmezliği, Presepsin, Prokalsitonin, Kreatinin



ABSTRACT

Role of Biomarkers in Early Diagnosis of Acute Renal Failure in the Intensive Care Patients

Aim: Renal failure is a major cause of morbidity and mortality in critically ill patients. Because of this reason RIFLE and AKIN classifications have been established for recognition of kidney damage in the care of critically ill patients. The kidney damage in intensive care patients usually develops on sepsis ground. Presepsin is a new biomarker with high sensitivity and specificity used in diagnosis of sepsis. However, there are not enough studies in the literature showing the role of presepsin levels in renal failure. We aimed to investigate the role of urine and blood presepsin levels in diagnosis in critically ill patients with renal failure in this study.

Materials and Methods: This study was performed with informed consent from patients and approval of ethics committee and Çukurova University, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation. 60 adult patients aged between 18 and 75 years in the intensive care unit were included in this study. The patients were divided in two groups. The patients with renal failure while receiving intensive care unit were identified as Group I (n=30) and the patients without renal failure while receiving intensive care unit were identified as Group II (n=30). RIFLE classification was used for the assessment of renal damage and APACHE II and SOFA scoring systems were used for assessment of intensive care disease severity. The patients who had neuropenia, HIV infection, septic shock, chronic renal failure and were receiving hemodialysis were excluded from this study. Presepsin levels in blood and urine, Hb, Htc, WBC, platelet, procalcitonin, CRP, bilirubin, Na, K, urea, creatinine and lactate levels in blood were measured during the first, second and seventh days of intensive care. Data were recorded with SPSS 16.0 program and analyzed by Çukurova University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics.

Findings: The age and APACHE II scores of the patients in Group II were significantly higher than Group I ($p < 0.05$) when we analyze patients according to their demographic characteristics. There was no significant difference between SOFA scores and gender distributions between groups ($p > 0.05$). Presepsin, WBC and CRP levels in blood were significantly higher in Group II on the seventh day. When the change of presepsin levels in blood over time was examined in both groups we observed that the values in Group I decreased and the values in Group II increased ($p=0.001$). Procalcitonin levels were significantly higher in Group II ($p < 0.005$). Procalcitonin levels of the patients decreased over time in both groups ($p < 0.05$). Urea and creatinine levels were significantly higher in Group II compared to Group I ($p < 0.0001$). While the creatinine levels of Group I decreased over time, they increased in Group II ($p=0.001$). GFR levels in Group II were significantly lower than Group I. There was a significant correlation between blood and urinary presepsin levels ($p < 0.0001$, $r = 0.65$). Negative correlation was found between blood and urinary presepsin levels and procalcitonin levels.

Results: Presepsin and procalcitonin levels were found significantly higher

than those in patients with acute renal failure in intensive care unit. However, when presepsin levels in urine were considered, there was no difference between patients with or without acute renal failure. Presepsin levels in blood were associated with the disease severity in the patients with acute renal failure.

Key Words: Acute Kidney Injury, Presepsin, Procalcitonin, Creatinine



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akut böbrek yetmezliği (ABY), böbrek fonksiyonlarının saatler ya da günler içinde bozulması sonucu; üre ve kreatinin(sK_r) gibi nitrojen artık ürünlerinin birikmesiyle, sıvı elektrolit ve asit-baz denge bozukluğu ile seyreden klinik bir sendromdur^(1, 2). ABY yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) takip edilen hastaların yaklaşık % 36-67'sinde izlenir ve mortaliteyi belirgin olarak artırır^(3, 4). Yoğun bakım ünitelerinde ABY, etiyopatogenezi multifaktöryel olmakla birlikte; vakaların yarısından fazlasında sepsis, septik şok ve diğer sistemik inflamatuvar durumlar zemininde gelişir. Tıbbi teknolojilerdeki ilerlemelere rağmen yoğun bakım ünitelerinde ABY'ye ikincil gelişen morbidite ve mortalite oranlarında belirgin düzelme sağlanamamıştır^(5, 6). Bu nedenle kritik hastaların takip ve tedavisinde ABY'nin erken tanısı ve tedavisi prognoz açısından büyük önem taşır. 2004 yılında Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) çalışma grubu tarafından ABY tanısında kullanılacak standart bir sınıflandırma yapılmıştır (RIFLE)⁽⁷⁾. Bu sınıflandırmaya göre hastanın sK_r ya da idrar çıkışına göre ilk üç kriter ile risk, hasar, yetmezlik tanımlanırken, son iki kriter ile renal fonksiyonlarda kayıp ve son dönem böbrek yetmezliği tanımlanmıştır. Böylece hafif böbrek hasarından son dönem böbrek yetmezliğine kadar ki bir çerçevede ABY ve sonuçlarını değerlendirme olanağı oluşturulmuştur. 2007 yılında RIFLE kriterlerinin duyarlılığının artırılması amaçlanarak Acute Kidney Injury Network tarafından 48 saat içindeki değişimleri içerecek şekilde RIFLE kriterleri yeniden modifiye edilmiş ve AKIN kriterleri doğmuştur⁽⁸⁾. 2012 yılında RIFLE ve AKIN kriterlerinin geçerliliği temel alınarak basit bir tanımlamayla bazal serum kreatinin düzeyi ve idrar çıkış miktarı kullanılarak KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) rehberi yayınlanmıştır. Yine 2012 yılında KDIGO rehberinden sonra ERPB (European Renal Best Practice) rehberi yayınlanmıştır⁽⁹⁾.

ABY tanısı tüm kısıtlamalara ve yeni gelişmelere rağmen, artmış sK_r seviyesi ve idrar miktarında azalma temelinde yapılmaktadır. Tanıdaki en önemli kısıtlama GFR'daki reel azalmadan sonra olan geçikmiş sK_r yükselmesidir. ABY tanısında gecikme (özellikle yoğun bakım ünitesi hastaları ile yaşlı hastalarda) tedavinin ve koruyucu önlemlerin alınmasında gecikmelere neden olmaktadır. Son dönemde yapılan klinik çalışmalarda ABY tanısının daha erken saptanmasını sağlayabileceği düşünülen

biyobelirteçler incelenmiştir. Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), Interlökin 18 (IL-18), Sistatin c (Cys-C) ve Kidney injury molekül- 1 (KIM-1) bunlardan bazılarıdır (10-12).

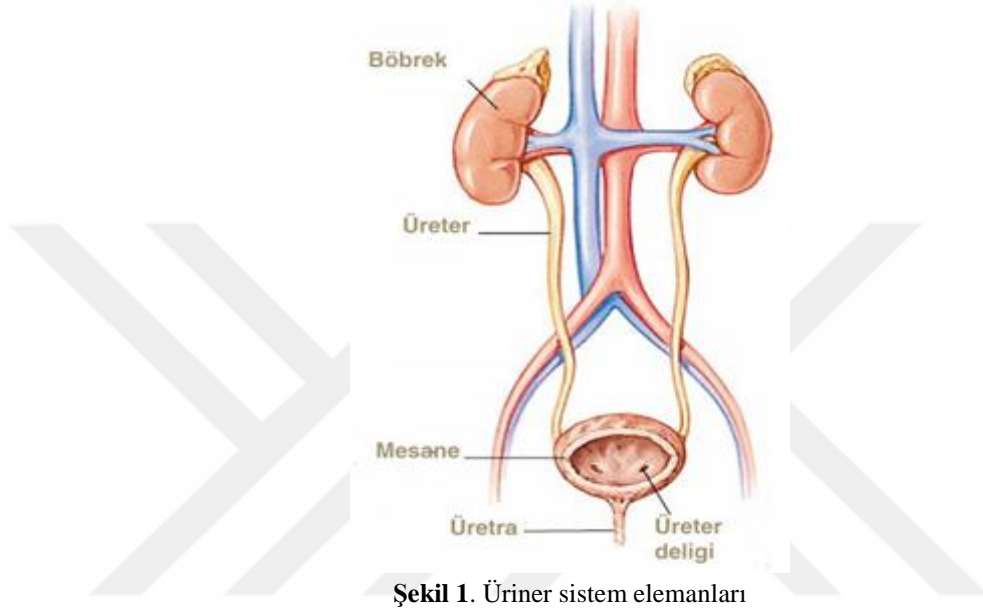
Presepsin (scd14 subtipi) makrofaj ve monositlerden salınır. Glukoprotein yapıdadır. Bakteri varlığında TCR-4'ü aktive ederek proinflamatuvar kaskadı başlatır. Presepsin sepsis tanısında kullanılan yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip yeni bir biomarkerdir ^(13, 14). Ancak literatürde böbrek yetmezliğinde presepsin düzeylerinin rolünü gösteren yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Biz bu çalışmamızda, hastanemiz dahiliye ve reanimasyon yoğun bakım ünitesinde öncesinde bilinen akut veya kronik böbrek yetmezliği öyküsü olan, böbrek transplantasyonu yapılmış, renal replasman tedavisi almış, nütropenik, HIV enfeksiyonu olanlar hariç çeşitli etyolojilerle yatan hastaları inceledik. Hastalar RIFLE kriterlerine göre ABY gelişmeyen (Grup 1) ve ABY gelişen (Grup 2) olarak iki gruba ayrıldı. Hastalarda yoğun bakım skorlama sistemlerinden olan APACHE II ve SOFA skorlama sistemi hesaplandı. Yoğun bakımda böbrek yetmezliği tanısı olan hastalarda presepsin düzeyinin hastalığın şiddeti, prognozu ve tanısında erken bir belirteç olabileceği öngörülerek idrar ve kanda presepsin düzeylerine bakıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Renal Fizyolojisi

Üriner sistem ikişer adet böbrek ve üreterler ile birlikte bir adet mesane ve üretradan oluşur. (Şekil 1)



Şekil 1. Üriner sistem elemanları

Böbrekler, vücut homeostazisinin sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır. Ekstrasellüler sıvı elektrolit bileşimini stabilize eder, asit baz dengesini ve kan basıncını düzenler, eritropoetin ve renin salgılar, toksin ve metabolik atıkları atar. Bu görevler böbreklerin diğer organlar ve sistemler ile kompleks etkileşmesi sonucunda oluşur⁽¹⁵⁾.

2.1.1. Böbreğin Yapısı ve Görevleri

2.1.1.1. Böbreğin Temel Anatomisi

Böbrekler retroperitoneal bölgede bulunan herbiri yaklaşık 120-150gr ağırlığında olan organlardır. Böbrekler korteks ve medulladan oluşmaktadır. Renal arterler abdominal aortadan ayrılır, renal venler vena cava inferiora açılır. Böbrekler sempatik sinir sistemi tarafından innerve edilir. Nefron böbreğin fonksiyonel olan ünitesidir. Her iki böbrekte yaklaşık 2.000.000 nefron vardır. Nefron temel olarak glomerül ve tübülden oluşur.

2.1.1.1.1. Glomerüller

Glomerüller, böbrek korteksinde bulunur ve renal tübülün genişlemiş ucuyla Bowman kapsülü tarafından çevrelenmiş kılcal damarlardan oluşur. Glomerüler kapiller iki çeşit arteriyol arasında yer alır. Kan afferent arteriyolden geçip glomerüle gelir oradan da efferent arteriyole geçerek ilerler. Glomerüler kapiller basınç, su ve moleküler ağırlıklı maddeleri infiltre edilerek Bowman kapsülüne ve renal tübüler sisteme geçişini sağlar.

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) glomerüler filtratın zaman içinde toplanması ile oluşan volümdür. Bu 180 lt glomerüler filtratın %99'ı geri emilir, günlük idrar çıkışı 1 ile 2 lt arasında değişir. Böbreklerin, ortalama arter basıncının GFR üzerindeki etkisini module etmek için otoregülasyon mekanizması vardır. Neredeyse sabit bir filtrasyon basıncı, ortalama arter basıncını belli bir aralıkta tutan GFR'ye neden olur ve ortalama arter basıncı 60-160mmHg arasında nispeten sabit kalır^(15, 16).

2.1.1.1.2. Renal Tübül

Proksimal tübülün temel rolü su ve filtre edilen elektrolit, glikoz ve amino asitlerin geri emilimidir. Su ve sodyumun yaklaşık %65'i, bikarbonatın büyük kısmı, glikoz, protein ve amino asitlerin tamamı, proksimal tübüllerden geri emilir. Kreatinin, üre ve paraminohippurik asit gibi atık maddeler ise bu bölümden tübüler lümenine sekrete edilir⁽¹⁷⁾.

Henle kulpu'nun temel rolü korteks ve medulla arasında intersitiyel sodyum farkı oluşturmaktır. Henle kulbu'nun çıkan kolunda sodyum-potasyum-2 klor taşıyıcısı ile sodyum'un %20-40'ı ve magnezyumun büyük kısmı interstiyuma geri emilir⁽¹⁸⁾. Henle kulbu'nun çıkan kolu suya geçirgen değildir⁽¹⁹⁾. Bu şekilde sağlanan yüksek interstiyel sodyum konsantrasyonu, geçirgenliğin antidiüretik hormon ile ayarlandığı toplayıcı kanallarda idrarın konsantre edilmesini sağlar⁽¹⁸⁾. Distal tübül son idrar sodyum konsantrasyonunun ince ayarında rol oynar. Bu bölümde sodyum-klor taşıyıcısı aracılığı ile sodyum'un %5'i geri emilir⁽¹⁸⁾.

Toplayıcı kanal idrara son şeklinin verildiği bölümdür. Distal tübül ve toplayıcı kanalda aldosteron duyarlı sodyum kanallarından sodyum'un %2'si daha geri emilir⁽²⁰⁾. Aldosteron; sodyum ile birlikte bir miktar suyun da reabsorbsiyonunu sağlarken bir miktar potasyumu da kanal içine sekrete eder. Toplayıcı kanallarda alfa-interkalated

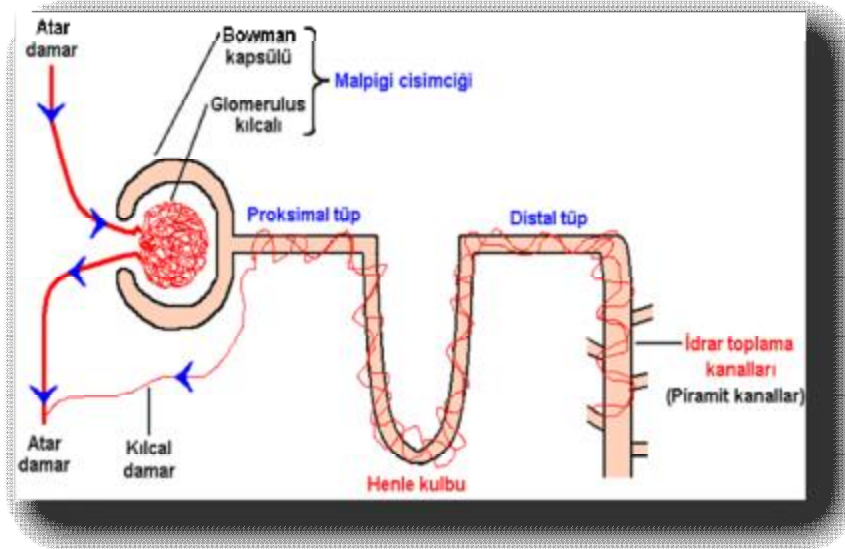
hücrelerce hidrojen+ATPaz ve klor bikarbonat AD-1 pompaları ile karbonikhidraz-2 enzimi kullanılarak tübül lümenine asit sekresyonu gerçekleştirilir ⁽¹⁸⁾. Antidiüretik hormon etkisini vazopressin-2 reseptörleri üzerinden burada göstererek su kanallarından suyun geri emilimini sağlar ⁽¹⁹⁾.

2.1.1.2. Glomerüler Filtrat

Glomerüler filtrat renal tübül boyunca ilerleyerek idrara dönüşür. Na ve suyun emilimini etkileyen en önemli faktörler aldosteron, AVP, renal prostoglandinler ve atriyal natriüretik faktördür.

2.1.1.3. Karşı Akım Sistemi (countercurrent sistem)

Böbreklerin dilüe veya konsantre idrar üretme yeteneği, Henle halkası tarafından yaratılan renal korteks ile renal medulla arasındaki ozmolarite derecesine bağlıdır. Peritübüller kapiller damarların U şeklinde düzenlenmesi Vaza rekta olarak bilinir ve Henle kulpu ile paraleldir. Bu, bir karşı akım sistemi oluşturur; burada kapiller giriş paralel ve kapiller çıkışa zıt yönde çalışır ⁽¹⁵⁾.



Şekil 2. Jukstamedüller nefronun şematik çizimi

2.1.1.4. Maksimum tübül transport miktarı(Tm veya Tmax)

Bir dakikada renal tübüllerin lümenlerinden aktif olarak reabsorbe edilen

maddenin maksimum miktarıdır. Glukoz için Tm dakikada yaklaşık 220mg'dır. Glomerüler kapillerden emilen glukoz miktarı bu değeri aştığında fazla glukoz tekrar absorbe edilemez ve idrara geçer. İdrarda büyük miktarda reabsorbe edilmemiş solütlerin varlığı toplayıcı sistemde su tutarak ozmotik diürece neden olur⁽¹⁵⁾.

2.1.1.5. İdrarın Mesaneye Taşınması

İdrar toplayıcı kanaldan renal pelvis'e gider. Üreter böbreğin pelvisinden kaynaklanır. Üreter distal ucunda, mesaneye oblik bir şekilde penetre olur böylece mesane üreter üzerinde bir basınç üretir, böylelikle mesane basıncı miksiyon sırasında arttığında idrarın üretere geri gönderilmesini önler. Her üreter sempatik ve parasempatik sinir sistemi tarafından innerve edilir. Parasempatik sinir sistemi sitümlasyonu peristaltizm frekansını artırırken, sempatik sinir sistemi stimülasyonu peristaltizmi azaltır⁽¹⁵⁾.

2.1.2. Renal Kan Akımı

Böbrekler toplam vücut ağırlığının yaklaşık %0.5'ini temsil etmekle birlikte, kan akımı bununla orantısız olarak kardiyak outputun %20 ila %25'ini alır. Otoregülasyon yeteneği ile sistemik ortalama arter kan basıncı değeri ile ilişkili böbrek kan akımını sabit tutmaya çalışır. Renal kan akımının yaklaşık %90'ı böbrek korteksine dağılır ve medullaya ise %10'dan daha az renal kan akımı olur. Kortekse kanın rahatça verilmesi, korteksin glomerüler filtrasyon ve tübüler reabsorpsiyon gibi akıma bağlı fonksiyonlarını destekler. Ayrıca düşük kan akımı, medulla'yı kortekse göre iskemiye daha duyarlı hale getirir⁽¹⁵⁾.

Efektif dolaşım hacmi azaldığında, yeterli perfüzyon basıncı olmasına rağmen renal kan akımı azalabilir. Renal kan akımı azaldığında, jünkstaglomerüler hücreler tarafından renin dolaşıma salınır. Renin anjiyotensinojeni anjiotensin I'e dönüştürür ve sonra anjiotensin I anjiotensin dönüştürücü enzimle anjiotensin II'ye dönüştürülür. Anjiotensin II'nin etkileri susuzluk, vazokonstriksiyon ve böbrek kan akımını artırmak için böbrekler tarafından tuz ve suyun reabsorpsiyonunu içerir⁽¹⁵⁾.

2.1.3. Vücut Sıvısının Regülasyonu

Böbrekler, kan ve hücre dışı sıvı hacmini, vücut sıvılarının ozmolaritesini, üre ve

iyonların plazma konsantrasyonunu kontrol eder. Kan hacmindeki artış, genellikle sistemik kan basıncını artıran kardiyak output'u artırır. Artmış kalp debisi ve sistemik arteriyel basınç, böbrek kan akımını ve GFR'yi artıracak ve idrar çıkışında da artışa neden olacaktır. Negatif feedback döngüsü, dolaşımdaki kan hacminde meydana gelen bir azalma ile sonlanır.

Kardiyak atriyal kas, ANP olarak bilinen bir peptid hormonunu sentezler ve salgılar, ANP sağ atriyum ve sol atriyum basınç ve hacimlerinin artmasına yanıt olarak salınır. ANP'nin renal analogu renal kortikal nefronlarda sentezlenen renal natriüretik peptid (ürodilatin)'dir. Renal natriüretik peptid sodyum atılımının intrarenal regülasyonunda görev almaktadır ⁽¹⁵⁾. Vücut sıvısının ozmolaritesinin belirleyicisi, hücre dışı sıvıdaki Na konsantrasyonudur. Sodyum iyonu konsantrasyonu büyük oranda iki mekanizma tarafından kontrol edilir: ozmoreseptör-AVP yanıtı ve susuzluk⁽¹⁵⁾.

Artan hücre dışı osmolaritesine yanıt olarak, hipotalamustaki osmoreseptörler posterior hipofize sinyal göndererek AVP salınımını artırır (renal toplayıcı kanallara etki ederek su tutar ve serum sodyum seviyesi dilüe olur). Susuzluk refleksi öncelikle hücre dışı sıvıdaki Na konsantrasyonundaki artış ile sağlanır.

2.1.4. İyonların ve Ürenin Plazma Konsantrasyonu

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, renal tübüller tarafından Na reabsorbsiyonunu module eder. Anjiyotensin seviyeleri, hipotansiyonun düzeltilmesinde veya dolaşımdaki kan hacminin azalması durumunda yükselir ve anjiyotensin akciğerlerde anjiyotensin II'ye dönüştürülür ve artmış Na reabsorbsiyonu ile sonuçlanır. Potasyum, glomerülde filtre edildikten sonra proksimal tübül ve Henle kulpundan reabsorbe edilir. Potasyum aldosteron seviyesine bağlı olarak distal tübül ve toplayıcı kanalda ya emilir ya da sekrete edilir ⁽¹⁵⁾.

Na ve hidrojen iyonu konsantrasyonlarının düzenlenmesi potasyumun üriner atılımı üzerinde ayrıca bir etkiye sahiptir. Hidrojen iyonları ile potasyum böbrek tübüllerine salınım için yarışır. Böbrekler bir sodyum iyonu için bir hidrojen iyonu değişimi yaparak aşırı hidrojen iyonu salgılar, böylece idrar asitlendirilir ve amonyak sentezinde hidrojen ile birleştirilerek amonyum oluşur. Ürenin eliminasyonu üre plazma konsantrasyonuna ve GFR'ye bağlıdır.

2.2. Akut Böbrek Yetmezliği

2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Böbrek fonksiyonlarının saatler ya da günler içinde bozulması sonucu üre ve kreatinin gibi nitrojen artık ürünlerinin vücutta birikmesi akut böbrek yetmezliği olarak isimlendirilir. Böbrek fonksiyonundaki kaybın şiddetine ve süresine göre hücre dışı alandaki sıvı miktarında, elektrolit ve asid-baz dengesinde, diğer organ fonksiyonlarında bozulmalar ortaya çıkabilir ^(21, 22). İdrar çıkışında azalma genellikle ABY'ye eşlik eder, ancak tanı için mutlak olması gereken bir klinik bulgu değildir. ABY, hastanede özellikle de YBÜ'de yatan hastalarda önemli bir sorundur. Hastanede yatan hastaların %7-18'inde, YBÜ'de yatan hastaların % 36-67'sinde ABY görülmekte ve hastaneye yatan tüm hastaların %5'i renal replasman tedavisine gereksinim duymaktadır ^(1, 23). Ayrıca ABY'nin, uzak organ hasarı ve kronik böbrek yetmezliği gelişim riski ile hastane mortalitesini arttırdığı gösterilmiştir. Özellikle bazal sK_{Cr} seviyeleri yüksek olan hastalarda gelişen ABY, son dönem böbrek yetmezliği gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olarak belirlenmiştir ^(5, 24, 25).

ABY'de idrar miktarı değişkendir. Sıklıkla oligoüri (günde 400 ml' den daha az) ve anüri (günde 100 ml' den daha az) ile birlikte, ancak nadiren de olsa idrar miktarında azalma görülmeyebilir. İdrar miktarında azalma olmazsa oligoürik ve tam obstrüksiyonu olmayan ABY olarak tanımlanır. Nadiren görülen total anüri akut kortikal nekrozu akla getirmelidir. ABY genellikle hastanede yatan hastalarda gelişir. Yapılan çok sayıda çalışmaya ve tedavi tekniklerindeki gelişmelere rağmen akut böbrek yetmezliği gelişen hastaların sağ kalım oranlarında anlamlı iyileşmeler sağlanamamıştır. Mortalitenin yeterince azaltılamama sebepleri; ABY' nin çoğunlukla yaşlı insanlarda görülmesi ve ABY ile neden olan hastalıkların ciddi bir morbidite ve mortaliteye sahip olmasıdır ⁽²⁶⁾.

2.2.2. Tanı, Sınıflama ve Patofizyoloji

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi GFR'nin hesaplanması ya da basit testlere dayalı olarak GFR'nin tahmini ile yapılır. Ancak GFR hızının ölçülmesinde bazı zorluklar vardır. Bu işlem için henüz tam ideal madde bulunamamıştır. Bu özellikleri taşıyan maddenin ayrıca klinikte yaygın olarak kullanılabilmesi için yöntemin ucuz,

güvenilir, kesin olması, kandaki diğer bileşiklerle etkileşime girmemesi ve kendisinin GFR üzerinde herhangi bir etkisinin olmaması gereklidir. Bu değerlendirme basitten karmaşığa doğru serum üre ve kreatinin değerleri, yaşa göre hesaplanmış kreatinin klirensi, sintigrafik yöntemler ve inülin klirensi ile yapılabilir ^(16, 27).

Tablo 1. GFR Hesaplanmasında İdeal Maddenin Özellikleri

- Kana sabit bir hızla girmeli (endojen ya da ekzojen)
- Hücre dışı sıvıda serbestçe dağılmalı
- Proteine bağlanmamalı
- Glomerüllerden serbestçe filtre olmalı
- Renal metabolizması olmamalı
- Tübüler reabsorpsiyonu ve sekresyonu olmamalı
- Böbrek dışı eliminasyonu olmamalıdır.

Akut böbrek yetmezliği, neden olan faktörler ve patofizyolojisine göre prerenal, renal ve postrenal ABY olmak üzere üç ana başlık altında toplanabilir. Bu sınıflandırma aynı zamanda ABY'nin tanı ve tedavisi için de büyük önem taşımaktadır.

2.2.2.1. Prerenal ABY

Prerenal azotemi ABY'nin en sık nedenidir. Böbrekte hipoperfüzyona neden olan durumlar prerenal ABY'ye neden olabilmektedir (Tablo 2). Böbrek parankiminin bütünlüğü korunmuştur ve perfüzyon normale döndüğünde renal fonksiyonlar tamamen düzelir. Prerenal ABY'de böbrek parankiminde henüz hasar oluşmamıştır. Ancak hipoperfüzyonun süresi ve şiddeti arttıkça hasarlanma başlar ve renal ABY gelişir⁽²⁸⁾.

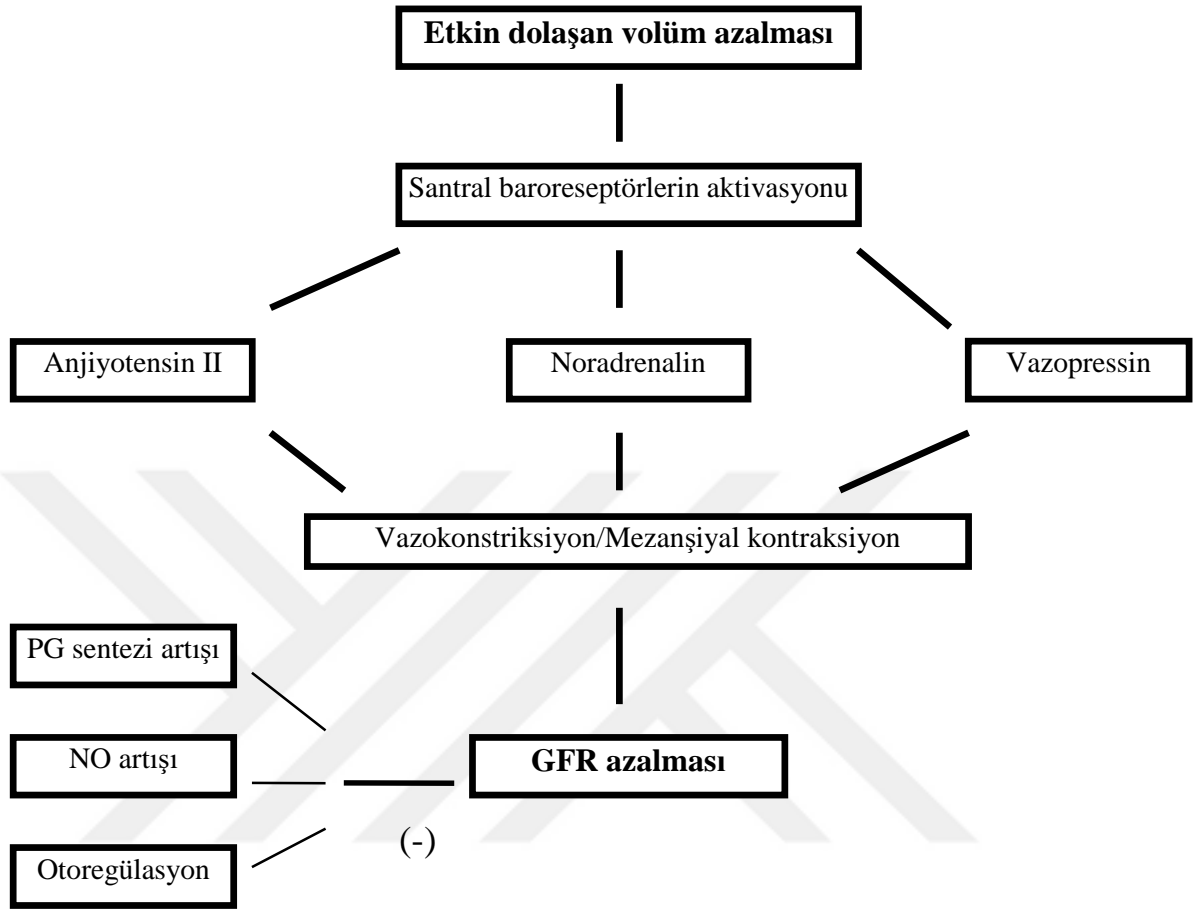
Etkin arteriyel volüm eksikliği ortalama arteriyel basınçta azalmaya yol açarak, arteriyel ve kardiyak baroreseptörleri uyarır. Böylece vazokonstriktör-antinatriüretik mekanizmalar; sempatik sinir sistemi, renin-anjiyotensin sistemi (RAS) ve antidiüretik hormon (ADH); devreye girer. Noradrenalin, anjiyotensin II (AII) ve ADH; göreceli olarak daha az önemli olan vasküler yataklarda (müskülökutanöz, splahnik) vazokonstriksiyonu uyararak, ter bezlerinden tuz kaybını baskılayarak, susama ve tuz iştahını arttırarak, renal su ve tuz tutulumuna yol açarak, kardiyak ve serebral perfüzyonu koruma yönünde görev yaparlar ^(21, 28, 29). Vazokonstrüksiyon

mekanizmasının geri dönebilmesi için tetikleyici mekanizmalar ortadan kalkmalıdır. Efferent arterioller arteriyel kandır ve tübülointertisyel bölgeyi besler. Vazokonstriksiyon devam ederse tübüler ve intertisyel bölgede önce hipoksi, sonra da nekroz oluşacaktır. Böbrekte adaptif bir mekanizma olarak başlayan bu reaksiyon böylece maladaptif bir davranış haline gelecektir⁽³⁰⁻³²⁾.

Hafif hipoperfüzyonda çeşitli kompensatuvar mekanizmalar sayesinde renal kan akımı, ultrafiltrasyon basıncı ve GFR sabit tutulur. Perfüzyon basıncında azalma olduğunda afferent arteriyolde vazodilatasyon olur (otoregülasyon). Vazodilatatör prostaglandinlerin (PGI_2 , PGE_2), kallikrein ve kininlerin, muhtemelen nitrik oksit (NO) intrarenal sentezi artar. AII daha çok efferent arteriyolde vazokonstriksiyona yol açar. Sonuçta intraglomerüler basınç korunur, glomerülde filtre edilen renal plazma fraksiyonu (filtrasyon fraksiyonu) artar ve GFR sabit tutulur⁽²⁸⁾.

Ağır hipoperfüzyon varlığında, bu kompensatuvar mekanizmalar yeterli olmayarak prerenal ABY gelişir (Tablo 3). Sistemik ortalama arteriyel basınç 80 mm Hg düzeyindeyken otoregülasyon en yüksek seviyesindedir. Bu kan basıncının altında ise GFR hızla düşer. Yaşlı, hipertansif nefrosklerozlu ve diabetik nefropatili hastalarda daha az derecedeki hipotansiyonlarda da prerenal azotemi gelişebilir. Ayrıca, AII çok yüksek konsantrasyonlarında her iki arteriyolde eşit derecede vazokonstriksiyon yapar, seçiciliği ortadan kalkar.

Tablo 2. Prerenal azoteminin fizyopatolojisi.



Böbrek normovolemiyi devam ettirebilmek için fazla miktarda sodyum tutar ve böylece su tutar. Bundan dolayı prerenal ABY' de intrinsek renal ABY' den ayırımında önemli bir tanı indeksi olan fraksiyonel sodyum ekskresyonu (FE_{Na}) % 1'in altındadır. Böbrek kan akımının azalmasına bağlı gelişen iskeminin uzun sürmesi ve şiddetli olması akut tübüler nekroza (post-iskemik ATN) neden olabilir. Parankim hasarını önleyebilmek için, böbrek kan akımı en erken sürede düzeltilmeli ve böbreğin iskemik kaldığı süre azaltılmalıdır. Prerenal ABY' de böbrek hipoperfüzyonu düzeltilirse 1-2 gün içinde böbrek fonksiyonlarında düzelme başlar⁽²⁶⁾.

ABY ayırıcı tanısında en değerli testlerden biri böbrek yetmezliği indeksleridir. Özellikle FE_{Na} oldukça duyarlı bir testtir (Tablo 4)⁽³³⁾.

İdrar Sodyumux Serum Kreatinini

$$\text{FeNa} = \frac{\text{İdrar Sodyumu}}{\text{Serum Sodyumu}} \times \frac{\text{İdrar Kreatinini}}{\text{Serum Kreatinini}}$$

Serum Sodyumu x idrar kreatinini

Tablo 3. Prerenal ABY İle İntrensek Renal ABY Ayırımında Kullanılan Kan-İdrar Testleri (33)

| Böbrek Yetmezliği Tipi | BUN/Kreatinin | İdrar Ozmolaritesi | Fraksiyonel Sodyum |
|---------------------------------|----------------------|---------------------------|---------------------------|
| Prerenal Akut Böbrek Yetmezliği | >20:1 | >500 mOsm | <1% |
| İntrensek Renal Akut Böbrek | <20:1 | 250- 300 | >3% |

BUN = Kan üre azot (mg /dL)

ACE İnhibitörleri, AT-2 Antagonistleri, Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar ve ABY İlişkisi: Prerenal ABY'nin önemli nedenlerinden biri de renal prostaglandin sentezinin farmakolojik inhibitörleridir. Renin-anjiyotensin sistemi aktif ancak hipotansif veya etkin kan volümü azalmış (özellikle kalp yetmezliği olan) hastalarda ACE inhibitörü veya AT-2 reseptör antagonisti (ARB) kullanımı ABY gelişimine katkıda bulunabilir. Böbrek kan akımı önemli ölçüde düştüğü zaman böbrekte oluşan AT-2 efferent arteriyolu kasarak ve afferent arteriyolün vazodilatasyonunu sağlayan prostaglandin ve prostasiklin salınımına yol açarak glomerüler filtrasyonun azalmasını engeller⁽³⁰⁾.

Tablo 4. Prerenal Azotemi Sebepleri

| |
|--|
| 1.Hipovolemi -Hemoraji (travma, cerrahi, gastrointestinal sistem (GİS) kanaması, postpartum kanama) -Gastrointestinal kayıplar (kusma, nazogastrik aspirasyon,cerrahi drenaj, diyare) -Renal kayıplar (diüretik, ozmotik diürez,diyabetes insipitus, adrenal yetmezlik) -Cilt ve müköz membran kayıpları (yanık, hipertermi) -Ekstravasküler alana sıvı kayıpları (Crush sendromu, pankreatit,peritonit,ciddi hipoalbüminemi) |
| 2.Düşük kardiyak debi -Miyokard, valvüller, perikard ve iletim sisteminin hastalıkları -Pulmoner hipertansiyon, pulmoner emboli, pozitif basınçlı ventilasyon |
| 3.Sistemik vazodilatasyon -İlaçlar (antihipertansifler, anestezipler) -Sepsis -Karaciğer yetmezliği -Anaflaksi |
| 4.Renal vazokonstriksiyon -Hepatorenal sendrom -Sepsis -Hiperglisemi -Nöradrenalin, ergotamin, radyokontrast ajanlar |
| 5.Otoregülasyon ve GFH'yi akut bozabilen ilaçlar -Ağır renal hipoperfüzyon varlığında anjiyotensin konverting enzim inhibitörü (ACEi) ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı |
| 6.Abdominal kompartman sendromu |

NSAİİ kullanımı, normal böbrek fonksiyonu olan kişilerde de hemodinamik etkileri yoluyla ABY'ye neden olabilmektedir. Kalp yetmezliği veya diyabetes mellitus tanısı olanlar, hipertansifler ve özellikle de diüretik kullanan yaşlı hastalarda bu risk en yüksektir⁽³¹⁾.

Abdominal Kompartman Sendromu: Genelde travmaya maruz kalmış, sıvı ihtiyacı yüksek, cerrahi geçirmiş veya geniş yanık izleri taşıyan yoğun bakım hastalarında görülür. Herhangi bir nedenle gelişen karın içi inflamasyon bu bölgedeki organların kanlanmasını bozar. Ciddi olgularda; intestinal iskemi, karaciğer fonksiyon bozukluğu, oligoürik ABY ve hatta solunum yetmezliği görülebilir. Böbrek fonksiyon bozukluğunun nedeni, renal venöz basıncın yükselmesi ve kalp debisinin azalmasıdır⁽³⁴⁾. Normal karın içi basınç 6.5 mmHg düzeyindeyken, bu basınç >15 mmHg' ya

çıkıldığında oligoüri, >30 mmHg' ya çıktığında ise anüri gelişme olasılığı oldukça yüksektir. Abdominal kompartman sendromu tanısı, Kron yöntemini kullanarak mesane içi basıncın ölçülmesiyle konabilir. Mesane içi basınç >25 mmHg ise tanı konur. Tedavide, karın içi basıncı yükselten sorunların giderilmesi esastır. Bazı olgularda dekompresyon cerrahisi gerekebilmektedir ⁽³⁵⁾.

2.2.2.2. Renal Akut Böbrek Yetmezliği

Tüm ABY olgularının yaklaşık %50'sinden sorumlu olup prerenal ve postrenal azotemilerden farklı olarak parankimal hasar mevcuttur. Renal ABY'nin en sık nedeni iskemi ve/veya nefrotoksik ajanlara bağlı gelişen akut tübüler nekrozdur. Bunun dışında büyük damarlar, glomerüller-mikrodamarlar ve tübülointersitisyumun hastalıkları da intrinsik renal ABY'ye yol açabilir. Tablo 5'de bu hastalıklar özetlenmiştir. ATN hastanede gelişen ABY'nin en sık nedenidir. YBÜ'deki hastalarda gelişen ABY'nin üçte ikisi bozulmuş renal perfüzyon, sepsis ve nefrotoksik ajanların kombine etkisine bağlıdır ^(28, 36). Bu nedenle çoğu zaman renal ABY ile ATN birbirlerinin yerine kullanılmaktadır.

2.2.2.2.1. İskemik Akut Tübüler Nekroz

İntrensek ABY'nin en sık nedeni olup, olguların yaklaşık %85'ini kapsar. Tübül hasarı ön planda olup, en önemli 2 nedeni iskemi ve toksin maruziyetidir. İskemi, tübüler hasara sıklıkla düşük perfüzyon durumlarında yol açarken, öncesinde hemen daima prerenal azotemi söz konusudur. İskemik ABY'de, hem yetersiz GFR, hem de parankim hücrelerinde yetersiz kanlanma vardır. Bu durum, genellikle, dehidratasyon, şok, sepsis gibi uzamış hipotansiyon ve hipoksemi hallerinde görülmektedir. Major cerrahi girişimlerde, özellikle vasodilatasyona yol açan anestezi ajanlarla daha da artan uzamış hipotansif periyodlar görülebilir ⁽³⁷⁾.

İskemik ABY' de prerenal ABY' den farklı olarak özellikle tübüler epitelyumun eşlik ettiği böbrek parankiminde iskemik hasar vardır. En sık, major kardiyovasküler cerrahi geçiren hastalarda, ciddi travmalar ve yanıklarda, sepsis, ciddi kanamalar ve ciddi volüm kayıplarında görülür ⁽³⁸⁾. İskemik ATN, prerenal azoteminin aksine, renal perfüzyonun düzelmesi ile hemen çözülmez. Ağır formunda renal hipoperfüzyon, bilateral renal kortikal nekroz ve geri dönüşsüz böbrek yetmezliğine yol açar.

İskemide hücre hasarını başlatan ilk olay ATP azalmasıdır. Bunu, ATP-bağımlı taşıyıcı sistemlerin işlev bozuklukları, hücre aktin iskeletinin bozulması, hücre içi iyon dengelerinin bozulması ve oksidan hasar izler. Perfüzyon sağlandıktan sonraki hücre içi değişiklikleri de hasarı arttırmaktadır (reperfüzyon hasarı) (Tablo 6). Sonuç olarak, tübül hücre tam olarak ölmesede, subletal işlev bozukluğu tübül kaçak ve tıkanmaya, bu da GFR’de azalmaya sebep olmaktadır.

Tablo 5. İskemik hücre hasarının potansiyel mekanizmaları.

| |
|---|
| Sellüler enerji depolarının (ATP) azalması |
| Aktin hücre iskeletinin bozulması |
| Plazma ve mikrozomal pompa fonksiyonlarının bozulması Hücre elektrolit içeriği değişiklikleri Hücre şişmesi Sitozolik serbest kalsiyum artışı İntrasellüler asidoz |
| Enzim aktivasyonu Fosfolipazlar Proteazlar |
| Reflow sonrası reperfüzyon hasarı Dış medüllerin persistan hipoksisi Reaktif oksijen türevleri oluşumu İntrasellüler asidozun düzelmesi Nötrofil aracılıklı oksidan hasar |

İskemik ABY gelişiminde birçok faktör rol almaktadır. Bunlar, hemodinamik faktörler, endotel ve tübül hücreleri ile ilişkili faktörler ve inflamatuvar faktörlerdir ^(28, 36).

1) Hemodinamik Faktörler: Böbrek kan akımının azalması, iskemik böbrek hasarının başlaması ve devamı için kritik öneme sahiptir. Proksimal tübülün segment 3 kısmı ve henlenin çıkan kalın kısmı, iskemik hasara en hassas olan kısımlardır. Nefronların bu kısımları böbreğin medüller kısmında yer alır. Böbrek kan akımının büyük kısmı ise kortekse giderken, çok az miktarı medüller bölgedeki vaza rektaya gider. Bu bölgelere ulaşan kandaki PO₂ oranı 10-15 mmHg olup çok düşük seviyelerdedir. Bu nedenle bu kısımlar kronik oksijen düşüşlerinden daha çabuk etkilenirler. Ayrıca bu bölgelerde bazolateral

membranda bulunan Na-K ATPase aktivitesi, bu nedenle de enerji ihtiyacı çok fazladır. Proksimal tübül hücrelerinde glikolitik aktivite çok az olup ATP üretimi tama yakın oksidatif fosforilasyon yolu ile olmaktadır. Henlenin çıkan kalın kısmı ise yüksek glikolitik aktiviteye sahiptir. Bu nedenle henlenin bu kısmı, hipoksik ve iskemik olaylara karşı proksimal tübül hücrelerinden daha dayanıklıdır⁽³⁹⁻⁴¹⁾. Böbrekte hemodinaminin bozulması iki şekilde olur:

- **Otoregülasyon mekanizmasında bozulma:** Böbrek kanlanmasının azaldığı durumlarda GFR'yi korumak amacıyla böbrekte bulunan otheregülasyon mekanizması ortalama arter basıncı 80-180 mmHg arasındayken tam çalışır. Basıncı 80 mmHg altına düşüncü bu mekanizma bozulur, iskemik hasar görülmeye başlar ve GFR'de düşüş olur⁽⁴²⁾.
 - **İntrarenal vazokonstriksiyon:** Böbrekteki koruyucu mekanizmalardan diğeri ise tübüloglomerüler feedbacktir. Bu mekanizma ile distal tübülde bulunan, özelleşmiş epitel hücresi olan maküla densaya yüksek konsantrasyonda Na' un gelmesi durumunda afferent arteriyollerde vazokonstriksiyon oluşur. Ancak böbrek hasarında, hasarlanan tübül hücreler tarafından geri emilemeyen sodyumun sürekli yüksek miktarlarda maküla densaya ulaşması dirençli bir intrarenal vazokonstriksiyonun oluşmasına, böylece GFR'de düşmeye ve iskeminin artmasına neden olur^(36, 43).
- 2) **Endotel Hücre Hasarı:** İskemi sonrasında böbrek hücrelerindeki tübül hücreler yanında endotel hücreleri de hasar görür. Reperfüzyona bağılı gelişen oksidan maddeler ya da renal iskemi hasara neden olur. Endotel hücrelerinde, aktin hücre iskeleti ve hücreler arası bağlantılarda bozulmalar, şişme ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonunda artış olur. Bunun sonucu artan lökosit-endotel etkileşimi endotel hasarını ve hücre şişmesini daha da artırır. Endotel hücre fonksiyonunda azalmaya bağılı nitrik oksid ve vazodilatatör prostoglandinlerin salınımında azalma ve buna bağılı bozulmuş vazodilatasyon oluşur. Bunun sonucu medüller kısımdaki peritubuler kapiller damarlarda (vasa recta) konjesyon gelişir. Bu da proksimal tübül S3 segmenti ile henlenin çıkan kalın kolunda hipoksik hasarı daha da artırır^(36, 39, 43).

Tablo 6. Renal ABY Nedenleri

| |
|---|
| <p>1. Renovasküler tıkanıklıklar</p> <p>a- Renal arter tıkanıklıkları</p> <ul style="list-style-type: none">Aterosklerotik plakTrombozEmboliAnevrizma ya da diseksiyonlarVaskülitler <p>b- Renal ven tıkanıklıkları</p> <ul style="list-style-type: none">TrombozDışarıdan bası |
| <p>2. Glomerüler ya da renal mikrovasküler hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none">GlomerulonefritlerVaskülitlerHemolitik üremik sendromTrombotik trombositopenik purpuraDissemine intravasküler koagülasyonHiperviskozite SendromlarıGebelik toksemisiHipertansiyonRadyasyon nefritiSistemik lupus eritematozusSkleroderma |
| <p>3. Akut tübüler nekroz</p> <p>İskemi (prerenal ABY nedenleri)</p> <p>Toksinler</p> <ul style="list-style-type: none">-Ekzojen toksinler (radyokontrast maddeler, siklosporin, antibiyotikler, kemoterapötik ajanlar, organik çözücüler, asetaminofen vb)-Endojen toksinler (rabdomiyoliz, hemoliz, ürik asid, oksalat, plazma hücre diskrazileri) |
| <p>4. İnterstisyel nefrit</p> <ul style="list-style-type: none">Allerjik nefrit (beta laktam, sulfonamidler, trimetoprim, rifampisin gibi antibiyotikler, NSAİİ, diüretikler, kaptopril)İnfeksiyonlarİnfiltrasyon (lenfoma, lösemi, sarkoidozis)İdiyopatik |
| <p>5. İntratübüler tıkanıklık</p> <ul style="list-style-type: none">Multipl myelomÜrik asidOksalatAsiklovirMetotreksatSülfonamidler |
| <p>6. Renal allograft rejeksiyonu</p> |

3) Tübüler epitel hasarı: İskemi sonrası hücre içi enerji depolarında (ATP) azalma ya da toksik maddelerin direkt sitotoksik etkilerine bağlı tübül hücrelerinde hasarlar oluşur. Akut iskemi sonrası gelişen tübül hücre hasarı daha çok reperfüzyon sonrası oluşan reaktif oksijen radikalleri, intrasellüler kalsiyum artışı, nitrik oksid, fosfolipaz A2 ve hücre ilişkili mediatörler aracılığı ile gerçekleşir. Akut tübüler nekrozda tübüler hücrelerin belirli bir bölümünde nekroza bağlı hücre ölümü olur. Tübül hücrelerinin büyük çoğunluğu ise apoptoza gider ⁽²⁴⁾. Ayrıca iskemi sırasında subletal hasarlı hücrelerin karakteristik özelliklerinden biri de aktin hücre iskeletinin hasarıdır. İskemiye sekonder hücre içi kalsiyum miktarının artışına bağlı olarak sistein proteaz kalpainin aktivasyonu sonucu spektrin ve ankrin gibi aktin bağlayıcı proteinlerde azalma olur. Bu durum $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase pompası ve diğer proteinlerin bazolateral membrandan sitoplazma ya da apikal membrana yer değiştirmesine yol açarak hücrede polarite kaybına neden olur. Bu polarite kaybı proksimal tübülde Na^+ emilimini azaltarak tübül içi Na^+ konsantrasyonunu artırır. Bu durum tübüloglomerüler mekanizmayı aktifleştirerek dirençli intrarenal vazokonstriksiyonu daha da artırır. Aktin hücre iskeletindeki bozulma, tübüler hücrelerin bazal membrana bağlanmasını sağlayan integrinlerin de yer değiştirmesine neden olur ve hücreler bazal membrana tutunamayarak tübül lümenine dökülürler. Bunun sonucu tübül lümeninde tıkaçlar oluşur. Ayrıca adhezyon moleküllerinin (E-cadherin) ve hücreler arası bağlantı (tight junction) proteinlerinin kaybı sonucu glomeruler filtratın, hücreler arası oluşan zayıf bölgelerden interstisyuma doğru geçişi başlar. Tüm bu mekanizmalar sonucu GFR' de belirgin azalma gözlenir ^(36, 39, 41, 44).

4) İnflamatuvar faktörler: İnflamatuvar faktörler ATN gelişiminde önemli role sahiptir. Birçok proinlamatuvar sitokin ($\text{TNF } \alpha$, IL-6, IL-1 β) ve kemokinler (mcp-1, IL-8, RANTES) böbrek hücrelerinden ve iskemik bölgeye göç eden lökositlerden üretilirler. Hipoksi sonucu epitel hücreleri bu mediatörleri üretmeye başlar. Ayrıca iskemik hasar doğal immün sistemin elemanları olan kompleman ve toll like reseptör 2 ve 4' ü (TLR2 ve TLR4) aktive eder. Aktive olan kompleman sistemi direkt olarak tübüler epitel hücrelerinde hasara yol

açar ve kompleman reseptörleri ile TLR' leri uyararak epitel hücrelerinden kemokin salınımına neden olur. Hasar bölgesindeki nötrofiller tarafından oluşturulan reaktif oksijen radikalleri ve proteazlar da hasarın daha fazla artmasına neden olurlar⁽³⁹⁾.

2.2.2.2. Toksik Akut Tübüler Nekroz

Böbrekler yüksek kan akımı (kardiak out-put'un % 25M) nedeniyle yüksek miktarda toksik maddeye maruz kalma riskine sahiptirler. Nefrotoksik ATN, endojen veya ekzojen toksinlere bağlıdır. Eksojen nefrotoksinler, endojen nefrotoksinlere kıyasla çok daha sık bu tabloya neden olmaktadır. Toksinler, intrarenal vazokonstriksiyon, doğrudan tübül toksisitesi ve/veya intratübül obstrüksiyona yol açarak ABY'ye sebep olurlar. Nefrotoksik ajanlar, yaşlı ve kronik böbrek hastalığı olan kişilerde, hipovolemi durumlarında ve başka toksik ajanların birlikteliğinde böbrek hasarına daha sık neden olmaktadır⁽⁴⁵⁾. Tablo 7'de ATN'ye yol açabilen endojen ve ekzojen toksinler özetlenmiştir.

Eksojen nefrotoksinler, başlıca ilaçlar, radyolojik görüntüleme kullanılan kontrast ajanlar, organik çözücüler ve ağır metallere oluşur. Hastaneye yatan hastaların %25'inde, terapötik düzeylerde bile olsa, aminoglikozid grubu antibiyotiklerle tedavi edildiklerinde, ATN gelişmektedir. Bu grup ilaçlara maruziyetten genellikle 5-10 gün sonra nonoligürik ABY oluşur. Altta yatan böbrek hastalığının olması, dehidratasyon varlığı ve ileri yaşta olmanın ATN gelişimine yatkınlaştırıcı etkenler olduğu bilinmektedir. Aminoglikozidler, böbrek dokusunda yaklaşık 1 ay boyunca tespit edilebilirken, aminoglikozid tedavisinin sonlandırılmasına rağmen nefrotoksik etkilerin sürmesi beklenir. Bu grup ilaçların serum düzeylerinin tespiti, renal toksisite için fikir verebilir. Antifungal bir ilaç olan amfoterisin B'nin ise, nefrotoksik etkilerinin doz bağımlı olduğu ve genellikle 2-3 gramın üzerindeki dozlarda ATN riskini arttırdığı gösterilmiştir. Amfoterisin B'ye bağlı olarak, özellikle distal tübüler hasar görülmekte, buna bağlı distal renal tübüler asidoz, hipokalemi ve nefrojenik diyabetes insipidus gelişebilmektedir. Vankomisin, asiklovir ve sefalosporinlerin de ATN'ye neden oldukları bilinmektedir⁽⁴⁶⁾. Radyografik kontrast ajanlar da direkt olarak nefrotoksik olabilmektedirler. Kontrast nefropatisi, hastanede yatan hastalardaki ABY'nin en önemli 3 sebebinden biridir. Kontrast nefropatisinin direkt tübüler epitelyal

hücrelerde toksik etkisinin yanısıra, renal medullada da iskemiye yol açtığı düşünülmektedir⁽⁴⁵⁾. Kontrast maddeye bağlı gelişen ABY genelde dozla ilişkilidir. Kontrast maruziyeti sonrası başlangıçta oluşan vazodilatasyonu takiben uzun süren vazokonstriksiyon gelişir. İleri yaş, altta yatan böbrek hastalığının olması (sKr >2 mg/dL), hipovolemi, diyabetik nefropati varlığı, NSAID ve ACE inhibitörleri gibi diğer nefrotoksik ilaçlara maruz kalınması, kontrast nefropatisi için yatkınlaştırıcı etkenler olarak göze çarpmaktadır.

Tablo 7. ATN'ye yol açabilen endojen ve ekzojen toksinler.

| |
|---|
| Endojen toksinler <ul style="list-style-type: none">· Myoglobin· Hemoglobin· Ürik asit kristalleri· Myeloma hafif zincirleri |
| Ekzojen toksinler <ul style="list-style-type: none">· Antibiyotikler Aminoglikozidler, asiklovir, foscarnet, pentamidine, amphotericin B· Organik çözücüler Etilen glikol, toluen· Zehirler Paraquat, yılan sokması· Kemoterapötikler Sisplatin, ifosfamid· Radyokontrast ajanlar· Bakteriyel toksinler |

Özellikle DM ile renal işlev bozukluğunun bir arada olması kontrasta bağlı ATN riskini %15-50'ye kadar yükseltmektedir⁽⁴⁵⁾. Yüksek riskli hastalar için, mümkün olduğunca az miktarda kontrast madde kullanılması ve kullanım öncesi ve sonrasında hastaların en az 12 saat, 1 L izotonik NaCl ile hidrasyonu korunma açısından son derece önemlidir. Mannitolün ve furosemidin korunma açısından hidrasyona karşı üstünlüğü

gösterilmemiştir. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda ise, kontrast öncesi ve sonrasında her 12 saatte bir oral 600 mg dozunda verilecek asetilsistein ile kontrasta bağlı nefropati oranlarında azalma sağlandığı gösterilmiştir^(47, 48). Kontrast maruziyeti öncesi ve sonrasında 48 saatlik dönemde, diğer olası nefrotoksik ilaçlardan ısrarla sakınmak gereklidir^(49, 50).

Kalsinörin inhibitörleri ABY yapan diğer ajanlardır. Takrolimus ve siklosporin gibi ilaçlar bu gruptandır. ABY, ilaç kullanılmaya başlandıktan birkaç gün sonra ortaya çıkar. Oligoürik/anürik ABY gelişebileceği gibi sadece serum kreatinin düzeyinde artışla da görülebilir. Siklosporin toksisitesi genellikle doz bağımlıdır ve ciddi vasokonstriksiyona bağlı olarak distal tübül işlev bozukluğu ile sonlanır. Toksikiteden sakınmak için, düzenli serum siklosporin düzeyi takibi önerilmektedir. Renal transplant rejeksiyonunu önlemek amacıyla siklosporin alan hastalarda, transplant rejeksiyonu ile siklosporin toksisitesini ayırt etmek için renal biyopsi yapılması gerekebilir. İlacın kesilmesi veya dozda azaltmaya gidilmesiyle renal işlevler genellikle düzelmektedir.

Diğer eksojen nefrotoksinler arasında, sisplatin gibi antineoplastik ajanlar, organik çözücüler, civa, kadmiyum ve arsenik gibi ağır metaller yer alır⁽⁵¹⁾. Sisplatin ve karboplatin proksimal tübül hücrelerinde birikir ve ilaç alımından 7-10 gün sonra mitokondriyal hasar ve buna sekonder ATPase inhibisyonuna neden olarak toksik hasara yol açar^(38, 39).

NSAİİ, böbrek hemodinamisini bozarak glomerül filtrasyon hızında azalmaya yol açar. Özellikle NSAİİ'lerin nefrotoksik etkisi, aterosklerotik kalp hastalığı olan yaşlı hastalarda, KBH'sı bulunan, diüretik kullanan, hiponatremi, hipotansiyonu olan hastalarda daha fazladır. Daha az sıklıkta ATN, papiller nekroz ya da tübül interstisyel nefrite yol açabilir^(39, 52). ACEi ya da ARB'ler ise efferent arteriyoller vazokonstriksiyonu inhibe ederek böbrek hemodinamisini bozar ve renal hasara yol açar⁽³⁹⁾. Endojen nefrotoksinler, vücutta endojen olarak meydana gelir ve bu nefrotoksik maddeler arasında hem içeren ürünler, ürik asid ve paraproteinler yer alır. Rabdomiyolizinin bir sonucu olarak ortaya çıkan miyoglobüri, ATN'ye ilerleyebilir. Nekrotik kaslardan, büyük miktarlarda miyoglobin salınımı olması sonrası, sözkonusu miyoglobin glomerüllerden serbest şekilde filtre olur. Daha sonra miyoglobin renal tubüllerden reabsorbe olur ve tubüllerde doğrudan toksik hasara neden olabilir. İntrarenal vasokonstriksiyon ve pigmente silendirlerin distal tübül obstrüksiyona yol

açması sonucu da renal hasar meydana gelmektedir. Bu tip renal hasar, “crush injury”,uzamış bilinç kaybı sonucu kas yıkımı, epileptik nöbetler, kokain ve alkol kullanımı sonrasında görülebilir⁽⁵³⁾. Dehidratasyon ve asidoz, miyoglobinürik ABY gelişiminde yatkınlaştırıcı etkenler olarak sayılabilir. Hastalar, kas ağrısından yakınabilirler ve kas hasarı bulguları sergilerler. Klinik rabdomiyoliz bulgularına, genellikle serum kreatinin kinaz düzeylerinin 20.000-50.000 IU/L üzerinde olduğunda daha sık rastlanır. Miyoglobinürik idrar rengi koyu kahverengi olup, idrarda eritrosit bulunmamasına rağmen, idrarın dipstick ile incelemesinde hemoglobin için yanlışlıkla pozitif sonuç bulunabilir. Kas hücrelerinin lizisi ile hastalarda eş zamanlı olarak hiperpotasemi, hiperfosfatemi ve hiperürisemi görülebilir. Tedavide öncelikli yaklaşım yeterli hidrasyondur. Ayrıca, serbest radikallerin klirensini artırabilmek ve idrarın alkalinizasyonu ile diürezin sağlanması amacıyla mannitol kullanımı sözkonusu olabilir.

Hemoglobin de benzer şekilde ATN’a neden olabilir. Bazı hemolitik anemilerde ve transfüzyon reaksiyonlarında masif intravasküler hemoliz sonrası hemoglobinüri görülebilir. Altta yatan hastalığın tedavisi ve uygun şekilde hidrasyon tedavinin köşe taşlarıdır. Hiperürisemi hızlı hücre yapımı ve yıkımı olduğu dönemlerde gelişebilmektedir. Germ hücre neoplazmları, lösemi ve lenfoma gibi tümör yükü yüksek olan malignitelerin kemoterapilerinin ardından, özellikle serum ürik asid düzeylerinin 20 mg/dL’den fazla ve idrar ürik asid düzeyinin 600 mg/24 saatten fazla olduğu hallerde, ürik asid kristallerinin intratubuler depolanması ile ABY gelişebilmektedir. İdrar ürik asid düzeyinin, idrar kreatinin düzeyine oranının 1,0’in üzerinde olması, akut böbrek yetmezliği için risk göstergesidir.

Multipl miyelomda ortaya çıkan Bence-Jones proteini hem doğrudan tübüler hasara, hem de tübüler obstrüksiyona yol açabilir. Multipl miyeloma bağlı diğer renal komplikasyonlar arasında hiperkalsemi ve proksimal renal tübüler asidozdan söz edilebilir. ATN’da idrar analizi ile, gerek makroskobik olarak kahverengi idrar görülmesi, gerek mikroskobik olarak pigmente granüler silendirlerin yada “çamur renkli” silendirlerin görülmesi tanıda yardımcı bulgulardır. Renal tübüler epitelyal hücreler ve tübüler hücre silendirleri de saptanabilir. Eşlik eden hiperpotasemi ve hiperfosfatemi de olabilir.

2.2.2.2.3. Renal Akut Böbrek Yetmezliğinin Diğer Nedenleri

Akut glomerulonefrit ABY'nin göreceli olarak nadir bir nedeni olup, intrinsek böbrek yetmezliğinin yaklaşık %5'inden sorumludur. Patolojik olarak, inflamatuvar glomerular hücreler görülebilir. Bunlar arasında, mezengioproliferatif, fokal ve diffüz proliferatif ve kresentik lezyonlar söz konusudur. Glomerulların ne kadar yüksek bir yüzdesi tutulmuş ve ne kadar ciddi bir lezyon varsa, klinik gidiş o denli kötü seyreder.

Akut glomerulonefrit (AGN), serolojik analizle sınıflandırılabilir. İmmün marker'lar arasında; antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA), antiglomerular bazal membran antikorları (antiGBM) yer almaktadır.

İmmün kompleks depolanması genellikle antikor yapımından orta derecede daha fazla antijenin dolaşımında olması durumunda görülmektedir. Belirgin antijen olması halindeyse, oluşan immün kompleksler sıklıkla dolaşımında kalma eğilimindedirler. Antikor miktarının daha yüksek düzeyde olması ise, fagositoz ve dalak ile karaciğerdeki mononükleer fagositer sistemde immün komplekslerin klirensi ile sonuçlanır. AGN nedenleri arasında; IgA nefropatisi (Berger Hastalığı), peri- veya post-enfeksiyöz glomerulonefrit, endokardit, lupus nefriti, genellikle HCV enfeksiyonu ile seyreden kriyoglobulinemik glomerulonefrit ve membranoproliferatif glomerulonefrit sayılabilir.

AntiGBM ile ilişkili AGN, yalnızca böbrekle sınırlı olabileceği gibi, akciğerlerde kanama da eşlik edebilir. Eğer akciğer tutulumu da varsa, klinik tablo Goodpasture sendromu olarak adlandırılır. Glomerular hasar, GBM'nda yer alan tip IV kollajene karşı oluşmuş olan otoantikorlara bağlı gelişmektedir. Pauci-immune glomerulonefrit, ANCA ilişkili küçük damar vaskülit olup, immün kompleks depolanması ve antikor bağlanması olmaksızın birincil ve ikincil renal hasara neden olmaktadır. Doku hasarının hücre sel aracılıklı immün olaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Bir örnek olarak, intravasküler ve ekstravasküler granülom oluşumuyla ilişkili küçük arter ve venlerin sistemik nekrotizan vaskülit tablosuyla kendini gösteren Wegener Hastalığı verilebilir. Glomerulonefrite ek olarak, bu hastalarda, üst havayolları, pulmoner ve cilt bulguları da mevcuttur. Sitoplazmik ANCA (cANCA), Wegener için hem sensitif (%95), hem de spesifik (%88) bir immün marker'dır. Mikroskopik polianjit bir diğer AGN nedeni olan Pauci-immune glomerulonefrittir. Perinükleer boyanma (pANCA) sık görülen bir bulgudur. ANCA

ilişkili ve antiGBM ilişkili AGN kresentik glomerulonefrite yol açabilir ve tedaviye erken dönemde başlanmazsa kötü prognozla seyreder. AGN'in diğer vasküler nedenleri arasında, malign hipertansiyon ve hemolitik üremik sendrom ve trombotik trombositopenik purpura gibi trombotik mikroangiopatiler sayılabilir.

İleri derecede ateroskleroza olan kişilerin, aort veya renal arterlerine yönelik yapılan cerrahi ya da anjiyografik girişimsel işlemler sırasında ya da nadiren de olsa travma sonrası spontan olarak emboliler gelişebilir. Bu da ateroembolik ABY gelişimine yol açar. Vücuttaki kolesterol kristalleri ise dev hücreleri ve fibrotik aktiviteyi uyararak damarlarda daralmalara ve tıkanmalara neden olur. Bunun sonucu geri dönüşümsüz böbrek hasarı oluşabilir. Bunların dışında penisilin, sefalosporin, trimetoprim, sülfonamid, rifampisin gibi ilaçlara bağlı gelişen granülosit, makrofaj ve/veya lenfositlerin tübülointerstisyel infiltrasyonu ve interstisyel ödemin eşlik ettiği tübüler interstisyel nefrit de renal ABY'nin diğer nedenleri arasında sayılabilir ^(38, 39)(Tablo 5).

2.1.2.3. Postrenal Akut Böbrek Yetmezliği

ABY'nin en az sıklıkta görülen formu olup, vakaların %5-10'undan sorumludur, fakat tespiti halinde yüksek oranda böbrek fonksiyonlarında düzelme sağlanabildiği için mutlaka akla getirilmelidir. Post renal azotemi gelişebilmesi için ya her iki böbreğin de idrar akımının engellenmesi ya da, işlev gören tek böbreğin idrar akımının obstrüksiyonu gerekmektedir. Akut böbrek yetmezliği olan bütün hastalarda postrenal ABY mutlaka dışlanmalıdır. Postrenal ABY böbreğin ana toplayıcı sistemlerinden üretranın distaline kadar olan herhangi bir bölgede mekanik tıkanıklıklar sonucu oluşur (Tablo 8). Mesane boynu obstrüksiyonu postrenal ABY'nin en yaygın sebebidir ve sıklıkla prostatik hastalık (örneğin, neoplazi, hipertrofi veya enfeksiyon), nörojenik mesane veya antikolinergik ilaç kullanımına bağlıdır. Daha nadir sebepler arasında, kan pıhtıları, bilateral üreter taşları, üretral taş veya striktür, bilateral papiller nekroz sayılabilir. İşlev gösteren tek böbreği olan hastalarda, soliter üreterin obstrüksiyonuyla postrenal ABY gelişebilmektedir.

Obstrüksiyonun erken safhalarında (saatler, günler), devam eden glomerüler filtrasyon obstrüksiyonun yukarısına doğru intralüminal basıncın artmasına neden olur. Sonuç olarak aşamalı olarak proksimal üreter, renal pelvis ve kalikslerde distansiyon

gelişir ve GFH azalır. Postrenal ABY' ye erken müdahale edildiğinde çok hızlı düzelir. Geç kalınırsa böbrekte parankimal hasara yol açarak kalıcı böbrek yetmezliğiyle sonuçlanabilir^(54, 55)

Tablo 8. Postrenal ABY Nedenleri

| |
|--|
| 1. Üreterle ilişkili hastalıklar Taş Pıhtı Kanser Dışarıdan bası Retroperitoneal fibrozis |
| 2. Mesane ile ilişkili hastalıklar Nörojenik mesane Prostat hipertrofi Taş Kanser Pıhtı |
| 3. Üretra ile ilişkili hastalıklar Üretral darlık Konjenital üretral valv Fimozis |

2.2.2. Kliniği ve Komplikasyonları

Akut böbrek yetmezliği belirtileri geliştiğinde, belirtiler sıklıkla azotemiye bağlıdır. Bulantı, kusma, halsizlik ve algıda bozukluk görülebilir. Hipertansiyon nadir görülse de sıvı hemostazı sıklıkla bozulmuştur. Prerenal ABY'de hipovolemi görülebilirken, intrinsek ve post renal ABY'de hipervolemi gelişmektedir. Azotemiye bağlı perikardiyal effüzyon oluşabilir ve oskültasyonda sürtünme sesi duyulabilir. Effüzyonlar, kardiyak tamponada ilerleyebilir. Kardiyak aritmiler, sıklıkla hiperpotasemiye bağlıdır. Akciğer muayenesinde de hipervolemiye bağlı raller duyulabilir. Nonspesifik diffüz ağrı, ileus ve trombosit işlev bozukluğuna bağlı kanamalar görülebilir. Nörolojik muayenede, konfüzyon ve asteriksiz bulunabilir (Tablo 9). Eğer ABY uygun şekilde tedavi edilmezse sıvı ve elektrolit bozukluklarına bağlı paresteziler, fosfat retansiyonuna ikincil hipokalsemi görülebilir⁽⁵⁶⁾.

Klinik durumun ağırlığı genellikle renal hasar ve katabolik durum ile paralellik gösterir. Oligoürik-katabolik olmayan hastalarda günlük ortalama BUN ve kreatinin artışı sırası ile, 10-20 mg/dl ve 0.5-1.0 mg/dl kadardır. Oligoürik- katabolik hastalarda ise günlük artışlar 20-100 mg/dl ve 2-3 mg/dl kadar olabilir. Dolayısıyla ikinci grup hastalarda komplikasyon riski daha yüksek ve prognoz daha kötüdür⁽⁵⁷⁾. Hemen tüm hastalarda intravasküler volüm artışı mevcuttur. Kan basıncı genellikle ılımlı yükselir. Aşırı yüksek kan basıncı, ATN dışı ABY sebeplerini akla getirmelidir. Aşırı hipotonik sıvı yüklenmesi hiponatremiyi kötüleştirir⁽⁵⁷⁾.

Hiperkalemi sık bir komplikasyondur. Oligoanürik hastalarda K⁺ günde 0.5 mmol/L artar. Tanı sırasında belirgin hiperpotasemi saptanması doku yıkımını düşündürür (rabdomiyoliz, hemoliz, tümör lizis). Hafif hiperkalemi (6 mmol/L) genellikle asemptomatiktir. Daha ağır ise elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri ve aritmiler gelişebilir. Ayrıca pareteziler, hiporefleksi, asendan flask paralizi ve solunum yetmezliği olabilir. Hipokalemi daha nadir olup; aminoglikozid, sisplatin, amfoterisin B' ye bağlı oligoürik olmayan ATN' de görülebilir⁽⁵⁷⁾. ABY' de serum anyon gap artışı ile birlikte olan metabolik asidoz gelişir. Bazı durumlarda asidoz çok ağır olabilir (diyabetik ketoasidoz, laktik asidoz, karaciğer hastalığı, sepsis, etilen glikol zehirlenmesi). Metabolik alkaloz nadir olup; aşırı bikarbonat replasmanı, kusma veya gastrik aspirasyona bağlı olabilir. Ürik asit atılımında defekte bağlı asemptomatik hiperürisemi gelişebilir (12-15 mg/dl). Daha yüksek düzeyler oluşum artışını düşündürür⁽⁵⁷⁾.

Hafif hiperfosfatemi (5-10 mg/dl) sık bir bulgudur. Rabdomiyoliz, hemoliz, tümör lizis olgularında daha ağırdır (10-20 mg/dl). Kalsiyum-fosfor çarpımı 70' den büyük olgularda metastatik kalsifikasyonlar ve hipokalsemi gelişebilir. Hipokalseminin diğer sebepleri; kemiklerin paratiroid hormonuna (PTH) direnci, D vitamini oluşumunun azalması ve nekrotik dokularda kalsiyumun sekestrasyonudur. Hafif hipermagnezemi de sık bir bulgudur. Ancak, sisplatin ve amfoterisin B' ye bağlı oligoürik olmayan ATN olgularında hipomagnezemi de ortaya çıkabilir⁽⁵⁷⁾.

ABY' de anemi hızla gelişir ve genellikle multifaktöryeldir. Anemi genellikle hafiftir. Azalmış eritropoez, hemoliz, kanama, hemodilüsyon ve eritrosit yaşam süresinin kısalması ile ilişkilidir. ABY' de ayrıca, kanama zamanı uzaması (trombositopeni, trombosit disfonksiyonu, faktör 8 disfonksiyonu) ve lökositoz (stres

yanıtı, sepsis, eşlik eden hastalıklar) da gelişebilir. İnfeksiyon yaygın ve ciddi bir komplikasyondur (% 50-90) ve ABY' ye bağlı ölümlerin % 75'inden sorumludur. Pnömoni, yara infeksiyonu, intravenöz giriş yolu infeksiyonu, üriner yol infeksiyonu ve septisemi şeklinde ortaya çıkabilir. Kardiyopulmoner komplikasyonlar aritmi, akut miyokard infarktüsü, perikardit ve perikardiyal efüzyon, pulmoner ödem ve pulmoner embolizmdir. Bulantı, kusma, gastrit, stomatit, bazen pankreatit gelişebilir. Hafif gastrointestinal kanama da görülebilir (% 10-30)⁽⁵⁷⁾.

Malnütrisyon sıktır. Net protein yıkımı vardır ve bazı hastalarda 200 g/günü aşabilir. Sebepleri; iştahsızlık, hastalığın katabolik doğası (doku yıkımı), kas protein yıkım artışı ve yapım azalışı, yetersiz nütrisyonel destektir. Hastalarda üremik sendrom gelişebilir. Üremik sendromun başlıca sebepleri; üre ve yıkım ürünleri, guanidin bileşikleri ve bakteriyel metabolizma ürünleridir. İyileşme fazında aşırı diürez volüm eksikliğine yol açarak renal fonksiyonların düzelmesini geciktirebilir. Hipernatremi, hipokalemi, hipofosfatemi, hipokalsemi gelişebilir. Hiperparatiroidizme ve rabdomiyolizde sekestre olan kalsiyumun mobilizasyonuna bağlı hiperkalsemi de ortaya çıkabilir⁽⁵⁷⁾.

Tablo 9. ABY’de sık karşılaşılan komplikasyonlar.

| | | |
|---|---|---|
| Metabolik Hiperkalemi Metabolik asidoz Hiponatremi Hipokalsemi Hiperfosfatemi Hipermağnezemi | Nörolojik İrritabilite Asteriksiz Konvülsiyonlar Mental değişiklikler Somnolans Koma | Kardiyovasküler Hipertansiyon Pulmoner ödem Pulmoner emboli Perikardit Aritmi-Akut Mİ Pnömonitis |
| Gastrointestinal Bulantı-kusma Malnütrisyon Gastritis Ülserler-kanama Stomatit Pankreatit | İnfeksiyöz Pnömoni Yara infeksiyonu IV giriş infeksiyonu Üriner trakt infeksiyonu Septisemi | Hematolojik Anemi Kanama diyatezi Lökositoz |
| Diğer Hıçkırık İnsülin direnci PTH artışı Aktif Dvit azalışı TT3 ve TT4 azalışı | | |

2.2.2.1. ABY Ayırıcı Tanısı

Klinik değerlendirme: Serum kreatinin değerinin yükselmesi hemoraji, aşırı sıvı kaybı veya yanıklardan sonra ortaya çıkmışsa ve özellikle de sıvı alımı iyi değilse (çocuk ya da ileri yaşlı, komatö hasta) öncelikle prerenal azotemi düşünülmelidir. Destekleyici özellikler; susama, ortostatik baş dönmesi, ortostatik hipotansiyon ve taşikardi, boyun ven dolgunluğunun kaybolması, cilt turgorunun azalması, mukozaların

kuruluğu, koltuk altı kuruluğudur,

İdrar miktarında azalma, vücut ağırlığı azalması, yakın zamanda NSAİ ilaç ya da ACE inhibitörü kullanımı sorgulanmalıdır. Fizik muayene ile kronik karaciğer hastalığı, ileri kalp yetmezliği veya etkin volüm eksikliğinin diğer sebepleri ortaya çıkarılabilir. Komplike olgularda santral ven basıncı ya da pulmoner kapiller wedge basınç ölçümü gerekebilir. Prerenal azoteminin kesin tanısı, renal perfüzyonun düzeltilmesi ile ABY'nin belirgin olarak düzelmesi ile konur.

ABY uzun süreli ve ağır hipovolemi sonrası gelişmiş ise ya da renal perfüzyonun düzeltilmesi sonrası da devam ediyorsa ATN olasılığı yüksektir. Nefrotoksik ilaç öyküsü, rabdomyoliz (ağır travma, konvülsiyonlar, aşırı egzersiz, alkol alımı, kas hassasiyeti, ekstremitte iskemisi) ve hemoliz (transfüzyon öyküsü) kanıtları araştırılmalıdır.

ABY'lerin çoğu, prerenal ya da ATN'ye bağlı olmakla birlikte, diğer renal parankimal hastalıklar da göz önüne alınmalıdır. Böğür ağrısı, akut renal arter veya ven oklüzyonu, akut piyelonefrit, bazen de nekrotizan glomerülonefritin bir belirtisi olabilir. Deri muayenesinde subkutan nodüller, livedo retikularis, palpabl purpura ateroembolizm veya vaskülit, makülopapüler döküntü akut intersitisyel nefriti, ponksiyon izleri IV ilaç kullanımını, kızılımsı erüpsiyonlar toksik şok sendromunu düşündürülebilir. Göz muayenesi ile hipertansif ya da diyabetik nefropati, vaskülit tanılarına yaklaşılabılır. Solunum yetmezliği ve hemoptizi varlığı pulmoner-renal sendromu akla getirir. Çok yüksek kan basıncı malign hipertansiyonu, yeni ortaya çıkan aritmi tromboembolizmi düşündürülebilir.

Postrenal azotemi tıkanma yavaş gelişmişse asemptomatik olabilir. Akut mesane distansiyonunda suprapubik, renal toplayıcı sistem ve kapsülün akut distansiyonunda ise böğür ağrısı olabilir. Kasığa vuran kolik ağrı üreteral obstrüksiyonu düşündürür. Noktüri, pollaküri prostatik hastalığı akla getirir ve rektal tuşede hipertrofi saptanabilir. Rektal ve pelvik muayene kadın hastalarda obstrüktif bir tümörü ortaya çıkarabilir. Mesane boynu veya üretral tıkanmada glob vezikal saptanabilir. Postrenal azoteminin kesin tanısı, radyolojik değerlendirmeler ve obstrüksiyonun ortadan kaldırılması ile renal fonksiyonun hızla düzelmesi ile konur.

İdrar incelemesi: ABY incelemesinde temeldir. Anüri tam obstrüksiyonu düşündürürse de ağır prerenal veya intrinsik renal ABY'de de ortaya çıkabilir (renal

arter oklüzyonu, ağır proliferatif glomerülonefrit, vaskülit, bilateral kortikal nekroz).

İdrar sediment ya da süpernatant incelemesi ayırıcı tanıda çok yararlıdır. Prerenal azotemide sediment asellüler, benignidir ve transparan hyalen silendirler içerebilir. Postrenal azotemide de benign sediment olabilir, ancak intralüminal tıkanma varsa hematüri, piüri gelişir. ATN'de kirli-kahverengi granüler silendirler ve tübüler epitelyal hücre silendirleri karakteristiktir. Genellikle mikroskopik hematüri ve tübüler proteinüri ile birlikte bulunurlar. Hastaların %20-30'unda ise silendir bulunmaz. Eritrosit silendirleri glomerüler hasarı gösterir. Ancak nadiren akut intersitisyel nefritte de olabilir. Eozinofilüri (idrar lökositlerinin %1-50'si) allerjik intersitisyel nefritte sık bir bulgudur. Hansel boyası ile %90 saptanır. Fazla miktarda ürik asit kristallerinin varlığı akut urat nefropatisini düşündürür. Oksalat (zarf şeklinde) ve hipürat (iğne şeklinde) kristalleri etilen glikol zehirlenmesini destekler.

Kesinleştirici testler: Belirgin hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi rabdomyolizi düşündürür. Tümör lizis'de ürik asit artışı ön plandadır. Hemoraji olmaksızın ağır anemi, hemoliz, multipl myelom veya trombotik mikroanjyopatiji (HUS/TTP, DIC, gebelik toksemisi, skleroderma krizi, SLE, radyasyon hasarı) akla getirir. Sistemik eozinofili intersitisyel nefrit, ateroembolizm, PAN gibi durumları düşündürür. Glomerülonefrit ya da vaskülitli hastalarda kompleman düzeyleri, anti-GBM antikoları, ANCA, ANA, dolaşkan immün kompleks ve kriyoglobulin yararlı olur.

Radyolojik incelemeler ABY-KBY-obstrüksiyon ayırıcı tanısında yararlıdır. Direk filmle böbrek boyutları izlenebilir. US ile boyutlar, kortikal kalınlık, ekojenite, toplayıcı sistem izlenir. Sintigrafi kan akımı, GFR, inflamatuvar hücre infiltrasyonunu gösterebilir, ancak spesifitesi azdır. Damarlar, doppler US, MRI anjiyo, spiral CT ile değerlendirilebilir de en kesin yöntem anjiyografidir. ABY'de IVP kesinlikle yapılmamalıdır. Prerenal ve postrenal sebepler ekarte edilmişse, intrinsik renal ABY'nin sebebi saptanamamışsa ve özellikle iskemik ya da toksik ATN dışı bir sebep düşünülüyorsa renal biyopsi yapılmalıdır. ABY ayırıcı tanısında en değerli testlerden biri böbrek yetmezliği indeksleridir. Özellikle fraksiyonel sodyum ekskresyonu (FENa) oldukça sensitif bir testtir. Tablo 10'de bu testler gösterilmiştir⁽³³⁾.

Tablo 10. Böbrek yetmezliği indeksleri.

| | Prerenal azotemi | ATN |
|---------------------------|-------------------------|---------------------------|
| FENa (%) | <1 | >2 |
| İdrar Na (mmol/L) | <10 | >20 |
| İdrar dansitesi | >1.018 | <1.012 |
| İdrar osmolalitesi | >500 | <250 |
| BUN/Kreatinin | >20 | <15 |
| İdrar sediment | Hyalen | Kirli kahverengi granüler |

2.2.3. ABY Tanısında Kullanılan Parametreler

Böbrek fonksiyonunu değerlendirmede renal plazma ve kan akımı, glomerüler filtrasyon hızı ve filtrasyon fraksiyonu gibi yöntemler kullanılabilir. Ancak GFH'nin değerlendirilmesi en uygun yoldur. Renal plazma ve kan akımı daha çok klinik ve deneysel çalışmalarda kullanılmaktadır. Renal kan akımı 1200 ml/dk, renal plazma akımı 600 ml/dk' dır. Bu akımın yaklaşık % 20'si ultrafiltrata geçer ve GFH normal bir erişkinde 125 ml/dk/1.73 m²'dir. Bu da günlük 180 litrelik bir ultrafiltratı oluşturur^(27, 58). Kan ve idrar testlerinden destekleyici veriler elde edilebilir. Tam kan sayımı, serum kreatinini, kan üre azotu, serum elektrolitleri, kalsiyum, fosfor, albumin, tam idrar tetkiki, idrar mikroskopisi, idrarda sodyum ve kreatinin düzeyi ve idrar ozmolaritesi düzeyleri bakılmalıdır. Gerekirse ileri tetkik istenerek ABY'nin daha nadir görülen sebepleri araştırılmalıdır.

Üre (BUN): Birçok laboratuvar üre içindeki nitrojeni ölçerek BUN sonucu vermektedir. Bu nedenle üre ve BUN arasındaki ilişkinin bilinmesi önemlidir. Bu ilişki:

Üre = BUN X 2.14 olarak formüle edilir.

Üre karaciğer tarafından protein metabolizması sonucunda ortaya çıkan amonyaktan sentezlenir. Kan BUN düzeyleri laboratuvardan laboratuvara değişmekle birlikte 10-21 mg/dL' dir. Karaciğerde sentezlendiği ve tübüler reabsorpsiyonu da olduğu için renal fonksiyon bozukluğu olmadan da kan BUN düzeylerinde değişimler olabilmektedir. Protein alımının artması, aminoasit infüzyonu, GİS kanaması, her türlü katabolik durumlar ile kortikosteroid ya da tetrasiklin kullanımı BUN düzeylerini artırabilir. Protein eksikliği (ciddi malnütrisyon, çölyak hastalığı, nefrotik sendromlu bazı hastalar), herhangi bir nedenle oluşmuş akut ya da kronik ağır karaciğer hastalığı

gibi durumlarda kan BUN düzeyleri düşük çıkabilmektedir^(16, 58).

Kreatinin: Kreatinin kas metabolizması sonucunda kreatinden oluşur ve yapım oranı kas kitlesi ile yakından ilgilidir. Sağlıklı bir insanda kreatininin tübüler sekresyonu % 10- 15' tir, ilerlemiş böbrek yetmezliğinde bu oran % 40' lara kadar çıkabilir. Bu nedenle 24 saatlik idrar toplanarak yapılan kreatinin klirens hesaplaması, gerçek GFR' den bu durumlarda daha yüksek çıkacaktır. Pratikte sK_r düzeyi renal fonksiyonları değerlendirmede üreye göre daha değerlidir. Ağır egzersiz ya da travma gibi kaslardan artmış kreatinin salınımında, kreatinin düzeyi renal fonksiyon bozukluğu olmadan da yüksek olabilir. Oral kreatin kullanan sporcularda da kreatinin düzeyi geçici olarak yüksek bulunabilir. GFR' si düşük olan hastalarda tübüler sekresyonu inhibe eden trimetoprim, simetidin, amilorid gibi ilaçların kullanılması durumunda kreatinin daha yüksek olabilir. Kas kitlesi aşırı miktarda azalmış malnütrisyonlu hastada azalmış kreatinin yapımı sonucunda kreatinin düşük bulunabilir. Gebeliğin ikinci trimesterinde ve diyabetik nefropatinin ilk evresi olan hiperfiltrasyon evresinde artmış kan akımı ve GFR' ye bağlı olarak kreatinin düzeyi düşük olabilir^(16, 58, 59). Serum kreatinin düzeyi rutin taramalar ve seri izlemler için yararlı bir testtir. Serum kreatinin düzeyi ile GFR arasında ters lineer bir ilişki bulunmaktadır. Normal kreatinin değerleri ortalama olarak 0.3-1.2 mg/dl' dir. Pratik değerlendirmede normal limitler içerisinde bile kreatinin değişimlerinin renal fonksiyonda önemli oranda azalmaya işaret edebileceği akılda tutulmalıdır. Örneğin kan kreatinin düzeyinin 0.6 mg' dan 1.2 mg' a çıkması her iki değer de normal olsa bile renal fonksiyon ve GFR' de % 50' lik bir kaybın olduğunu göstergesidir. Ayrıca değerlendirmede dikkat edilmesi gereken bir başka nokta yaşla birlikte GFR' de düşme olmasıdır. 40 yaşından sonra bir hastalığı olmayan sağlıklı insanlarda GFR' de yıllık ortalama 1 ml/dk' lık azalma olur. İlerlemiş yaşla birlikte kas kitlesindeki azalma daha düşük kreatinin düzeylerine neden olur. Yaşlılarda normal kreatinin düzeylerine rağmen GFR' de önemli düşüşler olabilmektedir^(16, 58, 59).

Klirens Kavramı ve Kreatinin Klirensi: Böbreklerde kan plazması belli maddelerden arındırılmaktadır. Böbreklerin bir dakika içerisinde herhangi bir maddeyi kaç ml plazmadan arındırdığını belirlemek için klirens değeri kullanılır, aşağıdaki formüle göre hesap edilmektedir:

$$\text{Klirens} = \frac{(\text{İdrar Konsantrasyonu} \times \text{İdrar Volümü})}{(\text{Plazma Konsantrasyonu} \times \text{Zaman})}$$

Klirens formülü: $C \text{ (ml/dk)} = U/P \times V$

U: İdrardaki madde konsantrasyonu (mg/dl)

P: Plazmadaki madde konsantrasyonu (mg/dl)

V: 1 dk' lık idrar hacmi (ml/dk)

Kreatinin klirensi hesaplanmasında zorluk olmasına rağmen tarama testleri dışında GFR'yi belirlemede pratikte en fazla kullanılan yöntemdir. Normal değeri 90-120 ml/dk'dır. Daha önceden belirtilen kreatinin sekresyonu nedeni ile klirensin hesaplanması sonucunda elde edilen değer gerçek GFR'nin üzerindedir ve hastanın böbrek yetmezliği arttıkça bu fark daha da artar. Genelde kullanılan 24 saatlik kreatinin klirensi yönteminde de idrar toplamada sorunlar ortaya çıkabilir. Az idrar toplanmış olması düşük sonuca, daha fazla idrar toplanması da yüksek kreatinin klirensi sonucu elde edilmesine neden olur. Sağlıklı bir insanda kreatinin yapımı ve atılımı sabit orandadır. Ortalama olarak kadınlar 15-20 mg/kg, erkekler ise 20-25 mg/kg miktarında kreatinin atarlar. Beklenenden daha farklı sonuçlar ortaya çıktığında 24 saatlik kreatinin atılım miktarı ile hastanın uygun idrar toplayıp toplamadığı kontrol edilmelidir ^(10, 31). Yaşa, cinse ve kiloya göre hesaplanan kreatinin klirensi tek başına kreatinin düzeyine göre GFR' yi tahmin etmede daha başarılıdır. Yöntemin avantajı idrar toplanmasına ihtiyaç göstermemesidir ^(16, 60).

$$\text{GFR} = (140 - \text{Yaş}) \times \text{Vücut Ağırlığı} / \text{Serum Kreatinin} \times 72 \times [0.85(\text{Kadınlarda})]$$

2.2.4. RIFLE, AKIN, KDIGO ve ERBP Kriterlerine Göre ABY Tanısı

2.2.4.1. RIFLE Kriterleri

Yoğun bakımda ABY gelişme insidansı ve mortalite oranlarıyla ilgili ciddi farklılıklar olması konuyla ilgili bir konsensus gerekliliğini doğurmuştur^(61, 62). Nefroloji ve yoğun bakım alanında uluslararası uzmanlardan oluşan bir panel olan Akut Diyaliz Kalite İnsiyatifi grubu (ADQI), ABH açısından ortak bir tanıma duyulan ihtiyaca yanıt olarak; ABH tanımlaması ve sınıflandırması için bir dizi ortak fikir geliştirmiş ve yayınlamıştır ⁽⁷⁾. Baş harfleri RIFLE kelimesini oluşturan bu kriterler Mayıs 2002' de Vicenza' da ADQI konferansı esnasında oluşturulmuştur ve taslak halinde yayımlanmıştır ⁽⁶³⁾. RIFLE sınıflandırma sistemi bir hasta topluluğunu

böbrek fonksiyonlarına göre sınıflandırma imkanı sağlamaktadır. RIFLE kriterleri renal disfonksiyonu mevcut bozukluk derecesine göre sınıflamaktadır; Üç şiddet derecesi; Risk (R=risk), Injury (I=hasarlanma), Failure (F=yetmezlik) ve iki sonuç sınıfı; Loss (L=böbrek fonksiyonlarının uzun süreli kaybı), End Stage Renal Failure (E=son dönem böbrek yetmezliği) mevcuttur. RIFLE sınıflaması RIFLE-R grubunda yüksek duyarlılığa, RIFLE-F grubunda yüksek özgüllüğe sahiptir ^(1, 64). Yapılan çalışmalarda, böbrek hasarının hala önlenebilir olduğu (R) dönemi için diagnostik tanımlamalar sunma avantajına sahip olan RIFLE sınıflamasının; böbrek fonksiyonlarındaki erken değişikliklere duyarlı olduğu, böbrek fonksiyonlarının düzelmesini, renal replasman tedavisine gereksinimi, hastanede kalış süresini, hastane mortalitesini öngörebildiği ileri sürülmektedir ^(1, 64). Tablo 11 RIFLE sınıflamasını göstermektedir ⁽⁷⁾. Ancak RIFLE kriterleri kreatinin için bir zaman bileşeni içermediğinden, dinamik bir sürecin analizine izin vermemektedir ⁽⁶⁵⁾.

Tablo 11. RIFLE Sınıflandırması

| ABYSınıflandırması | sKr artışına | İdrar çıkışına göre |
|------------------------------|---|---|
| Risk | sKr x1,5 veya GFH' de > %25 | İdrar çıkışı <0,5ml/kg/st (6 |
| Hasar (Injury) | sKr x2 veya GFH' de > %50 | İdrar < 0,5ml/kg/st (12 |
| Yetmezlik (Failure) | sKr x3 veya GFH' de > %75 azalma veya sKr > 4mg/dl (> 0,5 mg/dl akut artış) | İdrar < 0,3ml/kg/st (24 saat süreyle) ya |
| Kayıp (Loss) | >4 hafta tam renal fonksiyon kaybı | |
| Son Dönem (End Stage) | > 3 ay tam renal fonksiyon kaybı | |

2.2.4.2. AKIN Kriterleri

Akut böbrek yetmezliği ile ilgili yapılan çalışmalarda sKr düzeyinde 0,3 mg/dl' lik artışın bile mortaliteyi belirgin arttırdığı gösterilmiştir⁽⁸⁾. Buna göre RIFLE tanımlama sisteminin duyarlılığını arttırmak amacıyla daha sonraları Acute Kidney

Injury Network (AKIN) tarafından yeni bir tanımlama sistemi geliştirilmiştir. Bu sınıflandırmaya göre ABY hastaları 3 evreye ayrılmıştır ve RIFLE' da klinik sonuca göre düzenlenen Loss ve End stage sınıflandırmaları kaldırılmıştır. AKIN sınıflandırmasında hastaların bazal kreatinin düzeylerine de ihtiyaç olmayıp 48 saatlik periyodlar içindeki sKr düzeylerindeki ani artış ya da idrar miktarındaki ani azalmalara göre evreleme yapılmaktadır. Aynı zamanda sKr düzeyindeki 0,3mg/dl' lik ani artışlar da ABY olarak tanımlanmıştır. Buna göre 48 saatlik periyod içinde sKr düzeyinde >0,3mg/dl artış olması ya da sKr düzeyinin >% 150-% 200 artması ya da idrar çıkışının 6 saatlik süreyle 0,5 ml/kg/saat altına düşmesi evre 1, sKr düzeyinin >% 200-% 300 artması ya da idrar çıkışının 12 saat süreyle 0,5 ml/kg/saat altına düşmesi evre 2, sKr düzeyinin >% 300 artması ya da sKr düzeyinin >4 mg/dl olmasıyla birlikte sKr düzeyinde >0,5 mg/dl ani artış olması ya da renal replasman ihtiyacı olması, idrar miktarına göre ise idrar çıkışının 24 saat boyunca 0,3 ml/kg/saat altında olması ya da 12 saat süreyle anüri olması evre 3 olarak tanımlanmaktadır⁽⁸⁾(Tablo 12).

Tablo 12. AKIN Sınıflandırması

| ABY sınıflandırması | sKr artışına göre | İdrar çıkışına göre |
|---------------------|--|-------------------------------|
| Evre 1 | sKr'de > 0,3 mg/dl artış ya da % 150 <sKr <% 200 | İdrar < 0,5 ml/kg/st (6 saat |
| Evre 2 | % 200 <sKr <% 300 artış | İdrar < 0,5 ml/kg/st (12 |
| Evre 3 | % 300<sKr artış ya da sKr > 4 mg/dl olması | İdrar < 0,3 ml/kg/st (24 saat |

2.2.4.3. KDIGO Rehberi

RIFLE ve AKIN kriterlerinin geçerliliği temel alınarak klinik uygulamalar, araştırmalar ve halk sağlığı için tek bir basit tanımlama ile ABH tanısı koymak amacıyla 2012 Mart ayında yayınlanmıştır. Bazal serum kreatinin düzeyi ve idrar çıkış miktarı kullanılmaktadır. AKIN kriterlerine benzer olarak ABH 3 ayrı evreye ayrılmıştır (Tablo 13).

KDIGO tanımında, serum kreatininin 0,3 mg/dl' lik mutlak artışı için öngörülen zaman dilimi AKIN' ın yaptığı tanımdan alınmıştır (48 saat), bununla birlikte, serum kreatininindeki % 50 artış için öngörülen zaman dilimi, orijinal olarak RIFLE kriterleri tarafından önerilen 7 gündür ⁽⁸⁾.KDIGO kriterleri sadece serum kreatinin ve idrar çıkışındaki değişiklikleri kullanır, evreleme için GFR değişikliklerini kullanmaz, tek istisna 18 yaşın altındaki çocuklardır; GFR'deki tahmini akut azalış ABY'nin evre 3 kriterlerinde içerildiği gibi 1,73 m² başına <35 ml/dk' dır.

Tablo 13. KDIGO ABY Rehberi (66)

| Evre | sKr değeri | İdrar çıkışı |
|--------|---|---|
| Evre-1 | sKr seviyesinde bazalden 1.5-1.9 kat artış ya da 6 ila 12 saat boyunca sKr seviyesinde ≥ 0.3 mg/dl | saatte <0.5 mL/kg idrar çıkışı |
| Evre-2 | sKr seviyesinde bazalden 2.0-2.9 kat artış olması | ≥ 12 saat boyunca saatte <0.5 mL/kg idrar çıkışı |
| Evre-3 | sKr seviyesinde bazalden 3 kat artış ya da sKr seviyesinin ≥ 4.0 mg/dl olması ya da RRT başlaması ya da <18 yaş hastalarda 1,73m ² başına GFH' de tahmini olarak <35 ml/dk azalış | ≥ 24 saat boyunca saatte <0.3 mL/kg idrar çıkışı, ya da ≥ 12 saat boyunca anüri |

2.2.4.4. ERBP ABY Rehberi

Mart 2012' de yayınlanan KDIGO ABY kriterlerine karşı ERBP' nin pozisyonunu ifade etmek için Ekim 2012'de yayınlanmıştır. Genel olarak kabul edilmekle birlikte bazı noktalara karşı çıkmaktadır. Literatür dayanaklarında eksiklik olduğu belirtilmektedir. KDIGO kriterlerine benzer olarak, bazal serum kreatinin düzeyi ve idrar çıkış miktarı kullanılmaktadır. ABY 3 ayrı evreye ayrılmıştır (Tablo 14). ERBP rehberi KDIGO'nun aksine ABY için henüz direkt tanı kriteri

koymamıştır. ABY tanısı için bazal serum kreatinin düzeyi ve idrar çıkış miktarının birlikte kullanılmasını önermektedir. Bazal kreatinin değeri olarak geçmiş değerlerden ziyade hastaneye ilk başvurudaki değeri temel almaktadır. İdrar çıkış kriteri için 'shift-based' hesaplamayı ve 'ml/dk/kg' için reel vücut ağırlığından ziyade ideal vücut ağırlığının kullanılmasını (derecelendirilmemiş) önermektedir.

Tablo 14. ERBP ABY Rehberi

| Evre | Serum kreatinin düzeyi | İdrar miktarı |
|------|---|---|
| 1 | Bazal değerden 1.5-1.9 kat ya da >0.3 mg/dl artış | 6 saatlik blok boyunca <0.5 ml/kg/saat |
| 2 | Bazal değerden 2.0-2.9 kat artış | İki 6 saatlik blok boyunca <0.5 ml/kg/saat |
| 3 | Bazal değerden 3 kat artış ya da Serum kreatinin >4.0mg/dl ya da RRT başlanması | 24 saatten daha uzun süre boyunca <0.3 ml/kg/saat ya da |

2.2.5. Yeni Biyobelirteçler

Böbrek hasarı sonrası böbrekten kana ve idrara salınan çeşitli biyomarkırlar, henüz serum kreatinin artışı olmadan, ABY'nı daha erken dönemde tanımlayabilir. ABY için ideal biyomarkerlar non-invasive olmalı, erken tanı koymalı, idrar ve kan gibi basit örneklerde kolayca saptanmalı, ABY için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmalı, hasarın süresi, etiyojisi ve doğası hakkında bilgi vermeli, hem böbrek fonksiyonunu hem de hasarı ölçebilmeli, ABY'nin şiddetini ve iyileşmesini öngörebilmeli, diğer biyolojik değişkenlerden etkilenmemeli ve tüm bunların yanında pahalı olmamalıdır⁽⁶⁷⁾.

2.2.5.1. NGAL (Neutrophil gelatinase associated lipocalin)

NGAL, nötrofiller ve böbrek proksimal tübüllerini de içeren çeşitli epitellerden sentez edilen küçük, stabil 25 kDa ağırlığında bir proteindir. Birimi ng/ml'dir^(68, 69). Başlangıçta enfeksiyon ve bazı adenokanser türleri için tanısal amaçlı kullanımı ileri sürülürken, böbrek hasarı sonrası idrarda dramatik yükselişli NGAL'i günümüzde böbrek hasarı için kullanışlı bir biyobelirteç yapmıştır. Trakea, akciğer, mide, kolon ve böbrek gibi insan dokularında lokalizedir⁽⁷⁰⁾. Böbrek tübül hücrelerine demir taşınmasında görev alır.

NGAL böbrek progenitör hücrelerin epitelyal tübüllere dönüşmesini sağlayarak hasar-tamir sürecinde rol alır^(71, 72). NGAL'in değişik formları salgılanabilir. Böbrek epitel hücrelerinden monomerik, nötrofillerden dimerik NGAL salgılanır⁽⁷³⁾. Patofizyolojik değişikliklere yanıt olarak ABY gelişirse renal hücre hasarının göstergesi olarak erken dönemde monomerik NGAL artar.

2.2.5.2. Sistatin C

Nonglikolize sistein proteaz inhibitörüdür. Bütün çekirdekli hücrelerden kana salınır⁽⁷⁴⁾. Birimi ng/ml' dir. Plazma Cys-C düzeyi yaş, ırk, cinsiyet, kas kütlesi ve hidrasyon düzeyinden bağımsızken, tiroid fonksiyonu, glukokortikoid anormallikleri ve inflamasyondan etkilenir^(75, 76). Cys-C idrara glomerüler filtrasyonla salınır. Sağlıklı bireylerde proksimal renal tübülden tamamen reabsorbe olarak katabolize olur. Tübüler sekresyonu yoktur ve normalde idrarda önemli miktarda bulunmaz. Üretiminin sabit bir hızda olmasından ötürü GFR için bir marker olabilir.

2.2.5.3. Kidney Injury Molecule-1

KIM-1 immunglobulin süperailisine ait tip1 hücre transmembran glikoproteinidir⁽⁷⁷⁾. İskemik ve toksik ABY' ye cevap olarak epitelyal proksimal tübüler hücrelerden salınır⁽⁷⁷⁾. KIM-1 ve soluble ürünleri epitelyal hasar sonrası rejenerasyonda rol alır. Hücrelerdeki iyileşme tamamen olana kadar epitelyal hücrelerde kalır.

2.2.5.4. Interlökin-18

IL-18, IL-1 sitokin ailesindedir. 23 kDa ağırlığında inaktif prekürsör olarak monosit, makrofaj içeren bazı dokulardan ve renal proksimal tübüler epitelyal hücrelerden salınır. Kaspaz 1 tarafından 18 kDa'luk aktif sitokine dönüştürülür^(78, 79). IL-18 moleküler ağırlığı 18 kDa olan proinflamatuvar sitokindir ve sepsiste önemli bir rol oynar. Konsantrasyonları eşlik eden endotoksemi, otoimmün hastalıklar ve inflamatuvar hastalıklardan etkilenebilir. İnflamatuvar artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, sistemik lupus eritamatozus, psöriazis, hepatit ve multiple skleroz gibi patofizyolojik durumlarda IL-18 düzeyi artabilir. Renal tübüler hücreler ve makrofajlardan salınır. Bazı renal hadiselerde (apoptoz, iskemi/reperfüzyon hasarı, allograft reddi, infeksiyon,

otoimmün hadiseler, malignensi) IL-18 aktif rol alır. Akut tübüler nekroz ve renal parankimine monosit ve nötrofil infiltrasyonuna sebep olur. Endojen inflamatuvar hadiselerde ve iskemik hasardan sonra idrarda belirlenir⁽⁸⁰⁾. Şimdiye kadar ABY tahmininde IL-18' in uygun eşik değeri için fikirbirliği yoktur ve farklı çalışmalarda farklı eşik değerler belirtilmiştir⁽⁸¹⁾.

2.2.6. ABY Tedavisi

ABY'de başlıca tedavi seçenekleri; (1) önleme ve diyaliz dışı tedaviler, (2) destek tedavisi ve (3) renal replasman tedavisi olarak 3 ana başlıkta toplanabilir.

2.2.6.1. Önleme ve Dializ Dışı Tedaviler

Prerenal azotemi ve buna ikincil ABY'nin önlenmesinde volüm durumu ve kardiyak atımın yakın takibi ve nefrotoksik ajanlardan uzak durulmasının çok önemli bir yeri vardır. Özellikle, renal kan akımının zaten azalmış olduğu, kalp yetmezliği, hepatik yetmezlik, renal arter stenozu ve diyabeti olan hastalarda bu önlemler çok daha önemli bir hal alır. Böbrek kan akımının otoregülasyonunu bozan NSAID, ACE inhibitörü ve AT II bloker grubu ilaçların kullanımı halinde, böbrek fonksiyonlarının yakın takibi şarttır. Nefrotoksik olduğu bilinen aminoglikozid grubu antibiyotikler ve siklosporin gibi ajanların kullanılmasının zorunlu olduğu durumlarda ise, bu ilaçların plazma düzeylerinin takibi ve gerekirse doz ayarlamasına gidilmesi faydalı olabilir. Ürik asid nefropatisi riski yüksek olan lösemi ve lenfoma gibi maligniteleri olan hastalarda, allopurinol ve bir rekombinant urat oksidaz olan rasburikaz (ürrikaz) kullanımı, önleyici tedavide yer almalıdır⁽⁸²⁾. Alkalen diürez sağlanması da, bu malignensilerde renal tübüllerin ürik asid tarafından, rabdomiyolizde ise silendirler tarafından obstrüksiyon riskini azaltmaktadır.

Sepsis gelişmiş olan hastalarda, uygun antibiyotik tedavisinin seçimi ve doz ayarlamalarının uygun yapılması, tabloya ABY'nin eklenmesini önleyebilir. ABY gelişmiş olan hastalarda, enfeksiyonun kontrol altına alınması, ABY'nin düzelmesini kolaylaştırmaktadır^(83, 84).

Hidrasyon; ameliyat sonrası gelişen ATN, kontrast madde, amfoterisin B'ye bağlı oluşan ATN ve yüksek doz metotreksat, sulfonamid, asiklovir tedavisi sonrası gelişen intrarenal tübüler kristal depolanması durumlarında mutlaka uygulanması

gereken bir tedavidir. Fakat, unutulmaması gereken bir diğer nokta, özellikle oligürük ve anürük hastalarda aşırı sıvı replasmanının pulmoner ödeme sonuçlanabileceğidir. ABY tedavisinde diüretik ve vasopresör ilaçların kullanımının farklı ve tartışmalı sonuçları vardır. Son yıllarda yapılan geniş, çok merkezli çalışmalarda, diüretiklerin klinik gidişat üzerine olumlu yada olumsuz etkilerinin olmadığı belirtilmektedir ⁽³⁶⁾.

2.2.6.2. Destek Tedavisi:

Günümüzde, akut böbrek yetmezliği tedavisi, esas olarak eşlik eden komplikasyonları önleme ve destek tedavileri üzerine kuruludur. Hiperpotasemiden kaçınmak için diyetle ve infüzyonlarda potasyumdan kaçınılması ve potasyum içeren ilaçların kullanılmaması çok önemlidir. Hiperpotaseminin acil tedavisi, elektrokardiyogram değişikliklerinin yakın takibi ile, intravenöz kalsiyum ve glukoz-insülin infüzyonu ile, potasyumun hücre içine uzaklaştırılması ile sağlanabilir. Bu tedaviye ek olarak, sodyum-potasyum değiştirici bir reçine olan “sodyum polistiren sulfonat” verilebilir. Hemodiyaliz, potasyumu uzaklaştırmak için bir diğer ve en hızlı yöntemdir ⁽⁸⁵⁾. Akut böbrek yetmezliğinde, su ve sodyum metabolizmasındaki değişiklikler yakından takip edilmelidir. Günlük vücut ağırlığı ölçümü yapılmalı, günlük sıvı alım ve çıkarımı kaydedilmelidir. Oligürük bir hastada, hastanın volüm depleyonu veya volüm aşırı-yüklenmesi bulguları yoksa, sıvı alımı 400 mL ile bir önceki günün çıkan idrar miktarının toplamı ile sınırlandırılmalıdır.

Asidoz da ABY’de sık rastlanan bir bulgudur. Eğer serum bikarbonat konsantrasyonu 15-18 mmol/L’nin altına düşerse, volüm aşırı yüklenmesine dikkat ederek az miktarda sodyumbikarbonat replasmanı yapılabilir. Hiperfosfatemi, kalsiyumkarbonat ve diğer fosfat bağlayıcı ajanlarla düzeltilmelidir. Ciddi hiperfosfatemi ve hipermagnezemi diyalizle düzeltilebilir. Beslenme desteği, ABY tedavisinde önemli bir basamaktır. Aşırı volüm yüklemeyen, yeterli kalori desteği esastır. Akut böbrek yetmezliği olan hastalarda, özellikle hiperkatabolik tablodaysa, kalori ihtiyacı çok fazladır. Protein ve karbonhidrat ihtiyacı, klinik duruma göre belirlenmelidir.

Son yıllarda, hipergliseminin olumsuz etkileri gözönüne alınarak, özellikle yoğun bakımda yatan hastalarda yakın kan şekeri takibi ve kontrolünün, mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir ^(86, 87). Düşürülen kan glukoz

konsantrasyonu, mortalite, nöropati, bakteriyemi ve inflamasyonu azaltmaktadır ⁽⁸⁸⁾.

2.2.6.3. Renal Replasman Tedavisi:

Diyaliz tedavisine başlama zamanı konusunda kesin kurallar yoktur. Fakat, hastada komplikasyonlar gelişmeden başlanması önerilmektedir ⁽⁸⁹⁾. ABY gelişen hastalarda, acil diyaliz endikasyonları; hayatı tehdit eden elektrolit bozuklukları (hiperkalemi gibi), diürece cevapsız aşırı volüm yüklenmesi, giderek kötüleşen asidoz, ve ensefalopati, perikardit ve nöbetler gibi üremik komplikasyonlardır. ABY gelişen hastalarda, enfeksiyonlar en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Özellikle hemodiyalize giren hastalarda, kateter bakımı ve kateter giriş yeri temizliği olası enfeksiyonları önlemek açısından büyük önem taşır. Renal yolla atılan ve hemodiyalizle farmakokinetiği değişen ilaçların doz ayarlamasına özen gösterilmelidir.

2.3. Yoğun Bakım Skorlama Sistemleri

Yoğun bakım ünitelerinde skorlama sistemleri yoğun bakım tedavisi gerektiren hasta gruplarının tanınmasını kolaylaştırmak ve hasta gruplarında standartları sağlamak, klinik çalışmalara dahil edilecek hasta gruplarının tanımlanmasını kolaylaştırmak, mevcut tedavilerin etkinliğini değerlendirmek, ünitelerin kendi performanslarını önceki yıllarla ve başka merkezlerle karşılaştırmasını sağlamak, değişik zaman dilimleri içerisinde aynı yoğun bakımın performansını değerlendirmek, prognozu önceden tahmin edebilmek ve hastalığın ciddiyetini belirlemek amacı ile kullanılırlar ⁽⁹⁰⁻⁹²⁾. Akut bir nedenle yoğun bakıma alınan hastada sonucu primer olarak hastalığın tipi, ciddiyeti, hastanın yaşı, hastanın fizyolojik rezervi ve organ fonksiyonlarının yeterliliği belirler^(93, 94).

Acute Physiological and Chronic Health Evaluation (APACHE) hastalığın ciddiyetini değerlendiren ilk skorlama olup Knaus ve arkadaşları tarafından 1981' de geliştirilmiştir⁽⁹⁵⁾. Yedi organ sistemine ait 34 fizyolojik ölçümün her birine belirlenmiş bir skala yardımı ile verilen 0- 4 arası puanların toplamı akut fizyolojik skoru oluşturur. Fizyolojik ölçümlerin puanlandırılmasının, yoğun bakımda geçirilen ilk 24 saat içindeki normalden en fazla sapma gösteren değerler üzerinden yapılması esastır. Toplam akut fizyolojik skor hastalığın ciddiyetini gösterir. Orijinal APACHE sisteminin ikinci bölümünü oluşturan kronik sağlık durumu ise harflerle belirlenir (A, B, C, D). 'A', akut

hastalıktan önceki son 6 aylık dönemde sağlıklı bir bireyi gösterirken; 'D', ciddi, kronik organ sistem yetmezliğini ifade eder. Her hastanın akut fizyolojik skoru rakamla, kronik sağlık durumu harfle ifade edilerek, durumu APACHE skoruna göre belirlenir. APACHE II oniki fizyolojik parametre, yaş ve önceki sağlık durumu bilgisine dayalı bir skordur. Olası en yüksek APACHE II skoru 71' dir. Bu skorldama sisteminin mortalite ile iyi bir korelasyon gösterdiği bilinmektedir^(96, 97). APACHE II skorldama sistemi hastalığa spesifik değildir⁽⁹⁸⁾. Daha sonra 1991 yılında APACHE III ve 2006 yılında da APACHE IV geliştirilmiş olsa da APACHE II, yoğun bakım ünitesinde en çok kullanılan skorldardan biridir (Tablo 15). Bu skorldama sistemleri doktorlar ve ileri hemşirelik uygulamaları için hastanın durumunun şiddetini belirlemek kadar, hastayı ne zaman yoğun bakım ünitesinden transfer edeceğini bilmeye yardımcı olurlar⁽⁹⁹⁾. Sequential Organ Failure Assesment Score (SOFA) 1994 yılında Avrupa Yoğun Bakım Derneğinin septik hastalarda organ yetersizliğinin derecesini objektif olarak tanımlamak amacı ile geliştirdiği bir sistemdir. Solunum, kardiyovasküler, santral sinir sistemi, hepatik, renal ve koagülasyon sistemlerini içeren altı organ sistemi değerlendirilir. Her gün için en kötü değerler alınarak puanlanır. Normal fonksiyon için 0, en kötü fonksiyon durumu için 4 olacak şekilde puanlama yapılır⁽¹⁰⁰⁾.

2.4. Presepsin

CD14, mononükleer hücrelerin yüzeyinde ve serbest olarak serumda (sCD14) bulunan ve lipopolisakkarite (LPS) bağlanma afinitesi yüksek olan bir proteindir. LPS-LBP (lipopolisakkarit-lipopolisakkarit binding protein) kompleksinin bir reseptörüdür. LPS'lerin TLR4'e bağlanmasını sağlayarak TLR4 aktivasyonunu kolaylaştırır. Bu aktivasyon sonucu proinflamatuvar sitokin ve nitrik oksit salgılanmasını tetikler, bu da endotoksik şok'a yol açar. CD14'ün membrana bağlı (mCD14) ve serbest halde serumda bulunan (sCD14) iki tipi vardır. Sağlıklı insanların plazmasında mikrogram düzeyinde iki tür sCD14 tespit edilebilir: 49kDa ve 55kDa. sCD14, endotel hücreleri ve epitel hücreleri gibi CD14 negatif hücrelerin LPS'ye karşı bağışıklık tepkilerinde aracılık etmede önemli bir rol oynamaktadır. sCD14, katapsin D ve plazmada diğer proteazlar tarafından bölünür⁽¹⁰¹⁾ ve 13kDa'nın N-terminal fragmanları son zamanlarda presepsin olarak adlandırılan sCD14 alt tipini (sCD14-ST) teşkil eder⁽¹⁰²⁾. Sağlıklı kişilerin serumunda daha çok 49kDa büyüklüğündeki forma rastlanırken, septik şoktaki

hastaların serumunda her iki form birlikte bulunmakla birlikte 55kDa formunun oranında ciddi artış gözlenmektedir⁽¹⁰³⁻¹⁰⁵⁾.

Presepsin, CD14'e ait N-terminal ucundan kesilen 13-kDa glikoproteindir (soluble CD14 subtype). Bu molekülün PCT, CRP, IL-6 gibi inflamatuvar belirteçlerden farklı 3 biyolojik özelliği vardır. Bunlardan biri, enfeksiyonun başlangıcında daha erken tespit edilebilir. Diğer özelliği şiddetli travma, yanık, invaziv cerrahi girişimlerden etkilenmez. Bir diğer özelliği ise sepsis hastalarının kliniğini yansıtır⁽¹⁰³⁾. Presepsin sepsis tanısında kullanılan yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip yeni bir biyobelirteçtir.

Aslında presepsin, teorik olarak glomerulus tarafından tamamen filtre edilen ve proksimal tübüller tarafından reabsorbe ve metabolize edilen 13 KDa molekülüdür. Bu nedenle presepsinin plazma seviyesi, sepsis sırasında akut böbrek hasarından veya önceden varolan kronik böbrek hastalığından oldukça etkilenebilir⁽¹⁰⁶⁾.

Tablo 15. APACHE II Skor Değerlendirmesi (A+B+C)

| A(Fizyolojik skor) | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--------------------|-----|----------|---------|-----------|-----------|---------|-----------|-----------|------|
| Isı | 41 | 39-40.9 | | 38.5-38.9 | 36-36.8 | 34-33.9 | 32-33.9 | 30-31.9 | 29.9 |
| MAP | 160 | 130-159 | 110-129 | | 70-109 | | 50-69 | | 49 |
| Kalp hızı/dk | 140 | 140-179 | 110-139 | | 70-109 | | 55-69 | 40-54 | 39 |
| Solunum sayısı/dk | 50 | 35-49 | | 25-24 | 12-24 | 10-11 | 6-9 | | 5 |
| PaO2(mmHg) | 500 | 350-499 | 200-349 | | 200-70 | 61-70 | | 55-60 | 55 |
| pH | 7.7 | 7.6-7.69 | | 7.5-7.59 | 7.33-7.49 | | 7.25-7.32 | 7.15-7.24 | 7.15 |
| Na (mmol/l) | 180 | 160-179 | 155-159 | 150-154 | 130-149 | | 120-129 | 111-119 | 110 |
| K (mmol/l) | 7 | 6-6.9 | | 5.5-5.9 | 3.5-3 | 3-3.4 | 2.5-2.9 | | 2.5 |
| Kreatin (mg/dl) | 3.5 | 2-3.4 | 1.5-1.9 | | 0.6-1.4 | | 0.6 | | |
| Hematokrit (%) | 60 | | 50-59.9 | 46-49.9 | 30-45.9 | | 20-29.9 | | 20 |
| Lökosit | 40 | | 20-39.9 | 15-19.9 | 3-14.9 | | 1-2.9 | | 1 |

| B(Yaş) | | C(Kronik durum skoru) | |
|--------|---|-------------------------|---|
| <44 | 0 | Acil cerrahi sonrası | 5 |
| 45-54 | 2 | | |
| 55-64 | 3 | Elektif cerrahi sonrası | 2 |
| 65-74 | 5 | | |
| >75 | 6 | | |

3. MATERYAL ve METOD

Çalışma öncesinde Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındıktan sonra 1 Eylül 2017- 30 Ocak 2018 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ve Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesine yatırılıp yapılan 18 -75 yaş arası toplam 60 hasta dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, mevcut tanıları ve yatış sebebi kaydedildi.

Çalışmaya alınan hastaların yoğun bakım ünitesine yatışlarının ilk günü bakılan kreatinin değerleri bazal değer olarak kabul edildi. Böbrek hasarı değerlendirmesi RIFLE kriterlerine göre yapıldı. Her hastanın 1, 2 ve 7.günlerdeki kreatinin ve GFR değerleri kaydedildi.Yoğun bakıma yatışının ilk günü böbrek yetmezliği olmayan hastalar kontrol grubuna (Grup 1), yatış esnasında bakılan kreatinin değerleri yüksek olan hastalar çalışmanın böbrek yetmezliği grubuna (Grup 2) dahil edildi. Böbrek yetmezliği olan grupta GFR değerinde %25'ten daha fazla azalma olan hastalar Risk sınıfına, %50'den fazla azalma olan hastalar Hasar(Injury) sınıfına, %75'ten fazla olan hastalar Yetmezlik (Failure) sınıfına dahil edildi. Kayıp (Loss) ve son dönem böbrek yetmezliği (End Stage) olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların (Grup 1 ve Grup 2) yoğun bakım hastalık şiddeti ise APACHE II ve SOFA skorlama sistemi ile yapıldı. Bu hastaların yatışının ilk günü içerisinde APACHE II skorunu oluşturan değişkenlerin en kötü değerleri alınarak APACHE II skorları hesaplandı ve kaydedildi.Yine çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yatışlarının ilk günü SOFA skorunu oluşturan değişkenlerin en kötü değerleri alınarak SOFA skorları hesaplandı ve kaydedildi.

Grup 1ve grup 2 hastaların yoğun bakıma yatışının 1, 2 ve 7. günlerinde kan ve idrarda presepsin, kanda Hb, Htc, WBC, trombosit, prokalsitonin, CRP, total bilirubin,indirekt bilirubin, Na, K, üre, kreatinin, laktat düzeylerine bakıldı.

Nötropenik hastalar, HIV enfeksiyonu olan hastalar, kronik böbrek yetmezliği olan ve hemodiyaliz uygulanan hastalar, renal transplantasyon geçirmiş hastalar, septik şokta olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya katılan tüm hastalardan veya hasta yakınlarından bilgilendirilmiş yazılı onam alındı.

3.1. Biyokimya Tetkikleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların yatışının 1. 2. ve 7.günü kan ve idrarları alındı. Presepsin düzeyi ölçümü için periferik venden EDTA(Etilendiamin tetraasetik asit)'li tüpe 3cc kan alındı.Hastalardan alınan kan örnekleri 4000rpm'de 5dakika santrifüj edildikten sonra plazma kısmı Pasteur pipeti yardımıyla ayrıldı.Örnekler presepsin düzeyi çalışmak üzere -80° deep-freezer dolapta saklandı. Analiz gününde oda ısısında erimeye bırakıldı. Örnekler üretici firmanın (Sunred) önerileri doğrultusunda ELISA kit yöntemi ile manuel olarak çalışıldı. İdrar presepsin düzeyi ölçümü için toplanan idrar numuneleri bekletilmeden 3000rpm'de 5 dk santrifüj edilerek analiz gününe kadar -80° de deep-freezer dolapta saklandı. Analiz gününde oda ısısında erimeye bırakıldı. Örnekler üretici firmanın (Sunred) önerileri doğrultusunda ELİSA kit yöntemi ile manuel olarak çalışıldı.

PCT ve CRP düzeylerini belirlemek için periferik venden 5cc kan alındı. Alınan örnekler 4000rpm'de 5 dk santrifüj edildikten sonra üstte kalan plazma kısmı Pasteur pipeti yardımı ile ayrıldı. Örnekler PCT ve CRP düzeyi çalışılmak üzere -80° deep-freezer dolapta saklandı. Analiz gününde oda ısısında erimeye bırakıldı. Örneklerden SNIBE MAGLUMI 1000 otoanalizatöründe Kemiluminesan yöntemiyle PCT testi ve BECKMAN COULTER IMAGE 800 otoanalizatöründe Nefelometrik yöntemle CRP testi çalışıldı. Laktat düzeyi ölçümü için ise arterden heparinize enjektöre 1cc kan alındı. Alınan örnekler ABL 800 kan gazı Analizatöründe İyon Selektif Elektrot (Amperometrik) yöntemiyle çalışıldı. Hastaların presepsin, CRP, PCT ve laktat için eş zamanlı kanları alınmış oldu.

3.2. İstatistik

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi, parametrik dağılım gösteren değişkenler için Student T testi, parametrik dağılım göstermeyen değişkenler için de Mann Whitney U testi kullanıldı. Yapılan ölçümlerin zaman içerisindeki değişimin gruplara göre istatistik olarak anlamlı olup olmadığı Tek Yönlü varyans Analizi- Greenhouse-Geisser testi ile değerlendirildi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

1 Eylül 2017- 30 Ocak 2018 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ve Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesine yatırılan 18 -75 yaş arası hastalar dahil edildi. Bu çalışma Grup1'de (kontrol grubu) 30, Grup 2'de (böbrek yetmezliği olan grup) 30 hasta olmak üzere toplam 60 hastada yapılmıştır (Tablo 16).

Tablo 16. Verilerin Genel Demografik Özelliklerinin Gruplara Göre Dağılımları

| | Grup 1 | | Grup 2 | | p |
|-----------------|-----------|---------------|-----------|---------------|--------------------|
| | Ort±SS | Med(Min-Maks) | Ort±SS | Med(Min-Maks) | |
| Yaş | 51,8±15,0 | 54(22-76) | 63,5±11,8 | 67(31-78) | 0,001 |
| APACHE II | 15,7±7,8 | 13,5(6-36) | 21,1±9,2 | 19(10-38,3) | 0,038* |
| SOFA | 2,3±1,9 | 2,0(0-6) | 2,8±1,6 | 2(1-6) | 0,218* |
| | n | % | n | % | |
| Cinsiyet | | | | | |
| E | 16 | 53,3 | 18 | 60,0 | 0,795 ^a |
| K | 14 | 46,7 | 12 | 40,0 | |

p:student t testi; p*: Mann Whitney U testi; p^a:Ki-Kare testi

Hastaları demografik özelliklerine göre incelediğimizde; grup 2'deki hastaların yaş ve APACHE II skorlarının, grup1'e göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (p <0,05). Gruplar arasında SOFA ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 16).

Tablo 17. Gruplara Göre Komorbite Dağılımı

| | Grup 1 | | Grup 2 | |
|------------------------|--------|------|--------|------|
| | n | % | n | % |
| Komorbidite | | | | |
| Alzheimer Hastalığı | 1 | 3,3 | 0 | 0,0 |
| Astım | 0 | 0,0 | 1 | 3,3 |
| Astım+HT | 1 | 3,3 | 1 | 3,3 |
| DM | 0 | 0,0 | 1 | 3,3 |
| DM+HT | 4 | 13,3 | 5 | 16,7 |
| DM+HT+KY | 0 | 0,0 | 2 | 6,7 |
| DM+HT+KY+Geçirilmiş MI | 0 | 0,0 | 1 | 3,3 |
| DM+SVO | 1 | 3,3 | 0 | 0,0 |
| EPİLEPSİ | 1 | 3,3 | 0 | 0,0 |
| Gıs Kanama | 0 | 0,0 | 2 | 6,7 |
| Gullian Barre Sendromu | 1 | 3,3 | 0 | 0,0 |
| HT | 5 | 16,7 | 0 | 0,0 |
| HT+KOAİ | 0 | 0,0 | 4 | 13,3 |
| HT+SVO | 2 | 6,7 | 2 | 6,7 |
| Kalp Yetmezliği | 1 | 3,3 | 0 | 0,0 |
| Kronik Kc Hastalığı | 1 | 3,3 | 1 | 3,3 |
| KY+Geçirilmiş MI | 0 | 0,0 | 2 | 6,7 |
| KY+HT | 0 | 0,0 | 2 | 6,7 |
| KY+KOAİ+Geçirilmiş MI? | 0 | 0,0 | 1 | 3,3 |
| MI öyküsü+KY | 0 | 0,0 | 1 | 3,3 |
| Myastenia Graves | 1 | 3,3 | 0 | 0,0 |
| Postresüste Hasta | 1 | 3,3 | 1 | 3,3 |
| SVO | 1 | 3,3 | 1 | 3,3 |
| YOK | 9 | 30,0 | 2 | 6,7 |

Tablo 18. Hastaların Yatış Nedenlerinin Gruplara Göre Dağılımı

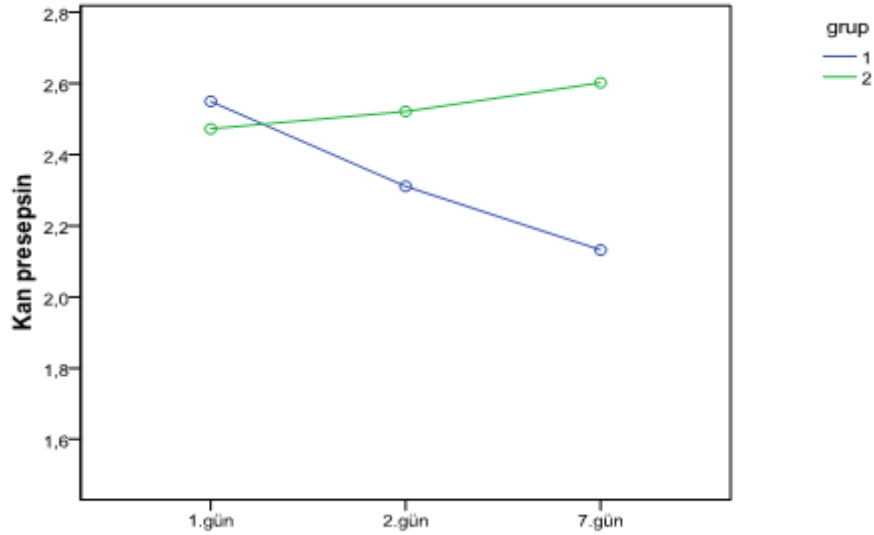
| | Grup 1 | | Grup 2 | |
|-------------------------------|--------|------|--------|------|
| | n | % | n | % |
| Yatış nedeni | | | | |
| ABY | 0 | 0,0 | 18 | 60,0 |
| ADTK | 1 | 3,3 | 0 | 0,0 |
| AF | 0 | 0,0 | 1 | 3,3 |
| AİTK | 4 | 13,3 | 0 | 0,0 |
| Akciğer Ödemi | 1 | 3,3 | 0 | 0,0 |
| Aspirasyon Pnömonisi | 2 | 6,7 | 0 | 0,0 |
| Astım Atak | 1 | 3,3 | 1 | 3,3 |
| Atrial Fibrilasyon | 1 | 3,3 | 0 | 0,0 |
| Bilier Sepsis | 1 | 3,3 | 0 | 0,0 |
| Dil Kökü Ca | 1 | 3,3 | 0 | 0,0 |
| Fournier Gangreni | 2 | 6,7 | 0 | 0,0 |
| Hemikolektomi | 1 | 3,3 | 0 | 0,0 |
| Hepatik Ensefalopati | 1 | 3,3 | 1 | 3,3 |
| Hipoksik İskemik Ensefalopati | 1 | 3,3 | 1 | 3,3 |
| Kafa Travması | 2 | 6,7 | 0 | 0,0 |
| Karaciğer Hematomu | 1 | 3,3 | 0 | 0,0 |
| Koah Atak | 1 | 3,3 | 0 | 0,0 |
| Kolesistit | 2 | 6,7 | 0 | 0,0 |
| Kontrast Nefropatisi | 0 | 0,0 | 3 | 10,0 |
| Nazofareks Ca | 1 | 3,3 | 0 | 0,0 |
| Organofosfat Zehirlenmesi | 1 | 3,3 | 0 | 0,0 |
| Pnömoni | 2 | 6,7 | 0 | 0,0 |
| Pulmoner Emboli | 1 | 3,3 | 0 | 0,0 |
| Pulmoner Ödem | 0 | 0,0 | 1 | 3,3 |
| Sağ Lobektomi | 0 | 0,0 | 1 | 3,3 |
| Solunum Sıkıntısı | 0 | 0,0 | 2 | 6,7 |
| Status Epilepticus | 1 | 3,3 | 0 | 0,0 |
| Suda Boğulma | 1 | 3,3 | 0 | 0,0 |
| Toksik ATN | 0 | 0,0 | 1 | 3,3 |

Tablo 19. 1, 2 ve 7.Gün Kan Presepsin Ölçüm Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı

| | Grup 1 | Grup 2 | | |
|----------------------|----------------|---------------|---------------|--------------|
| Kan Presepsin | Med(Min-Maks) | Med(Min-Maks) | p | p* |
| 1.gün | 2,2(1,4-4,8) | 2,27(1,4-3,5) | 0,912 | 0,001 |
| 2.gün | 2,23(1,43-4,8) | 2,28(1,7-3,5) | 0,149 | |
| 7.gün | 2,02(0,95-4,8) | 2,44(1,8-3,6) | 0,0001 | |

p: Mann Whitney U testi; p*: Tekrarlı ölçüm Varyans Analizi

Kan presepsin ortanca değerleri gruplara göre incelendi. Birinci ve ikinci gün kan presepsin ortanca değerleri gruplara göre istatistiksel olarak farklı değildi. Ancak 7.gün kan presepsin değerleri incelendiğinde grup 2'nin ortanca kan presepsin değeri 2.44(1.8-3.6) iken; grup 1'in 7.gün kan presepsin değeri 2.0.2(0.9-4.8) olduğu saptanmıştır (p=0.0001). Bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (Tablo 19). Grupların zaman içindeki kan presepsin değerlerindeki değişim incelendiğinde de istatistiksel olarak farklılık saptanmıştır; grup1'in değerleri zaman içerisinde azalırken; grup 2'deki hastaların kan presepsin değerleri zaman içerisinde arttığı saptanmıştır (p=0.001) (Şekil 3).



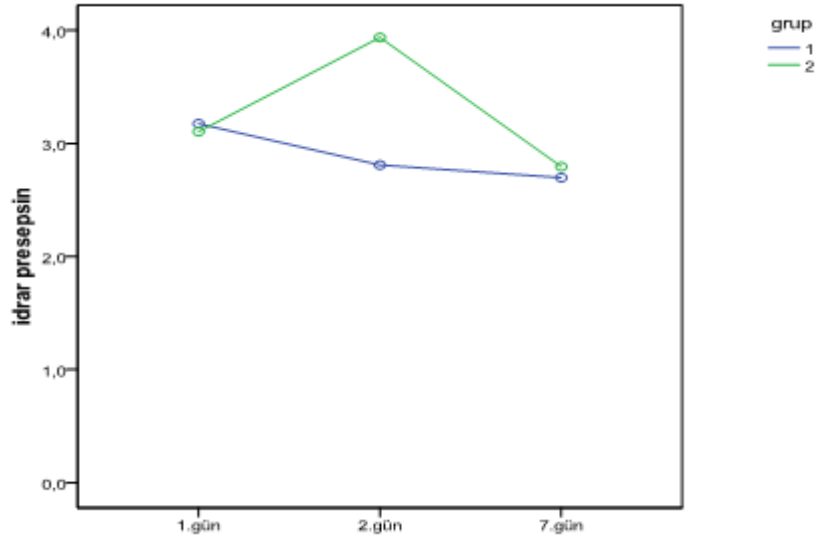
Şekil 3. Hasta Gruplarının Kan Presepsin Düzeyleri

Tablo 20. 1, 2 ve 7.Gün İdrar Presepsin Ölçüm Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı

| | Grup 1 | Grup 2 | | |
|------------------------|-----------------|-----------------|-------|-------|
| İdrar presepsin | Med(Min-Maks) | Med(Min-Maks) | p | p* |
| 1.gün | 3,1(1,4-4,8) | 2,82(2,1-4,8) | 0,734 | 0,086 |
| 2.gün | 2,74(0,45-4,49) | 2,87(1,42-14,3) | 0,075 | |
| 7.gün | 2,93(0,01-4,33) | 2,91(1,02-4,8) | 0,900 | |

p: Mann Whitney U testi; p*: Tekrarlı ölçüm Varyans Analizi

Gruplara göre idrar presepsin sonuçları değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 20).



Şekil 4. Hasta Gruplarının İdrar Presepsin Düzeyleri

Tablo 21. 1, 2 ve 7.Gün Hemoglobin, Hemotokrit, Sodyum Ölçüm Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı

| | Grup 1 | Grup 2 | |
|-------------------|-----------|-----------|-------|
| Hemoglobin | Ort±SS | Ort±SS | p |
| 1.gün | 10,7±1,7 | 11,1±2,8 | 0,487 |
| 2.gün | 10,7±1,3 | 10,9±2,8 | 0,799 |
| 7.gün | 10,8±1,5 | 10,5±1,9 | 0,412 |
| Hemotokrit | | | |
| 1.gün | 33,6±4,8 | 34,1±8,1 | 0,774 |
| 2.gün | 33,3±3,6 | 32,6±7,8 | 0,687 |
| 7.gün | 33,9±4,1 | 31,9±5,9 | 0,152 |
| Sodyum | | | |
| 1.gün | 137,9±4,4 | 139,2±4,5 | 0,273 |
| 2.gün | 138,4±4,2 | 139,8±4,9 | 0,281 |
| 7.gün | 137,9±3,8 | 140,2±5,2 | 0,060 |

p:student t testi

Gruplara göre Hgb, Htc ve sodyum sonuçları değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 21).

Tablo 22. 1, 2 ve 7.Gün WBC Ölçüm Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı

| | Grup 1 | Grup 2 | | |
|------------|-------------------|-------------------|--------------|-------|
| WBC | Med(Min-Maks) | Med(Min-Maks) | p | p* |
| 1.gün | 9780(3041-29430) | 14935(6140-29430) | 0,371 | 0,809 |
| 2.gün | 10120(3750-22950) | 13680(6350-18500) | 0,158 | |
| 7.gün | 9025(13-19480) | 12300(7430-17540) | 0,043 | |

p: Mann Whitney U testi; p*: Tekrarlı ölçüm Varyans Analizi

WBC ortanca değerleri gruplara göre incelendi. Birinci ve ikinci gün WBC ortanca değerleri gruplara göre istatistiksel olarak farklı değildi. Ancak 7.gün WBC ortanca ölçüm sonuçları incelendiğinde grup 2'nin ortanca WBC değeri 9025 (13-19480) iken; grup 1'in 7.gün WBC değeri 12300 (7430-17540) olduğu saptanmıştır (p=0.043). Bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Grupların zaman

içindeki WBC değerlerindeki değişim incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$)(Tablo 22).

Tablo 23. 1, 2 ve 7.Gün Trombosit, İndirekt Bilirubin ve Laktat Ölçüm Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı

| | Grup 1 | Grup 2 | |
|---------------------------|----------------------|----------------------|-------|
| Trombosit | Med(Min-Maks) | Med(Min-Maks) | p |
| 1.gün | 285500(17000-641000) | 182000(41000-688000) | 0,169 |
| 2.gün | 243000(23000-769000) | 171000(23000-754000) | 0,233 |
| 7.gün | 268000(32000-918000) | 197500(32000-544000) | 0,158 |
| İndirekt bilirubin | | | |
| 1.gün | 0,23(0,03-14,0) | 0,17(0,12-9,7) | 0,599 |
| 2.gün | 0,20(0,04-12,0) | 0,21(0,13-7,5) | 0,250 |
| 7.gün | 0,17(0,03-10,0) | 0,20(0,10-5,4) | 0,103 |
| Laktat | | | |
| 1.gün | 1,1 (0,7-2,1) | 1,1 (0,6-2,1) | 0,550 |
| 2.gün | 1,2 (0,6-2,1) | 0,9 (0,6-2,2) | 0,727 |
| 7.gün | 1,2 (0,5-21,0) | 1,2 (0,5-2,2) | 0,694 |

p: Mann Whitney U testi

Grupların laktat, indirekt bilirubin ve platelet değerleri 1, 2 ve 7.günlerde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 23).

Tablo 24. 1, 2 ve 7.Gün Total Bilirubin Ölçüm Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı

| | Grup 1 | Grup 2 | | |
|------------------------|-----------------|-----------------|---------------|-------|
| Total Bilirubin | Med(Min-Maks) | Med(Min-Maks) | p | p* |
| 1.gün | 0,69(0,23-25,0) | 0,89(0,44-17,0) | 0,016 | 0,625 |
| 2.gün | 0,66(0,25-23,0) | 0,90(0,49-12,9) | 0,0001 | |
| 7.gün | 0,61(0,35-21,0) | 0,82(0,53-9,3) | 0,0001 | |

p: Mann Whitney U testi; p*: Tekrarlı ölçüm Varyans Analizi

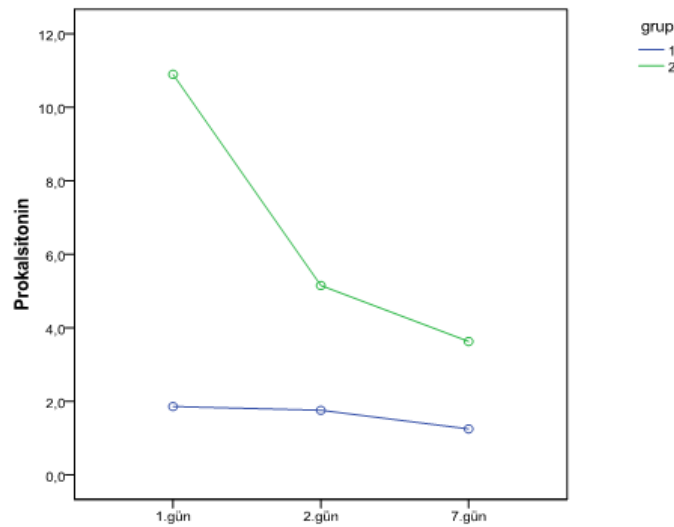
Grupların 1, 2 ve 7.günlerde ölçülen total bilirubin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Grup 2’de 1, 2 ve 7.günlerde total bilirubin değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 24).

Tablo 25. 1, 2 ve 7.Gün Prokalsitonin Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı

| | Grup 1 | Grup 2 | | |
|----------------------|-----------------|-----------------|---------------|--------------|
| Prokalsitonin | Med(Min-Maks) | Med(Min-Maks) | p | p* |
| 1.Gün | 0,45(0,06-21,4) | 3,46(0,14-64,4) | 0,019 | 0,045 |
| 2.Gün | 0,43(0,03-21,7) | 3,04(0,75-21,7) | 0,0001 | |
| 7.Gün | 0,32(0,03-18,3) | 1,08(0,84-18,3) | 0,0001 | |

p: Mann Whitney U testi; p*: Tekrarlı ölçüm Varyans Analizi

Prokalsitonin ortanca değerleri gruplara göre incelendi. Grup 1’in 1.gün PCT ortanca değeri 0,45(0,06-21,4), 2.gün ortanca değeri 0,43(0,03-21,7) ve 7.gün ortanca değeri 0,32(0,03-18,3) iken grup 2’nin 1.gün PCT ortanca değeri 3,46(0,14-64,4), 2.gün ortanca değeri 3,04(0,75-21,7) ve 7.gün ortanca değeri 1,08(0,84-18,3) olduğu saptanmıştır (p <0,005). Bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (Tablo 25).Grupların zaman içindeki PCT değerlerindeki değişim incelendiğinde yine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p* <0,05). Her iki grupta da hastaların PCT değerleri zaman içinde azalmıştır (Şekil 5).



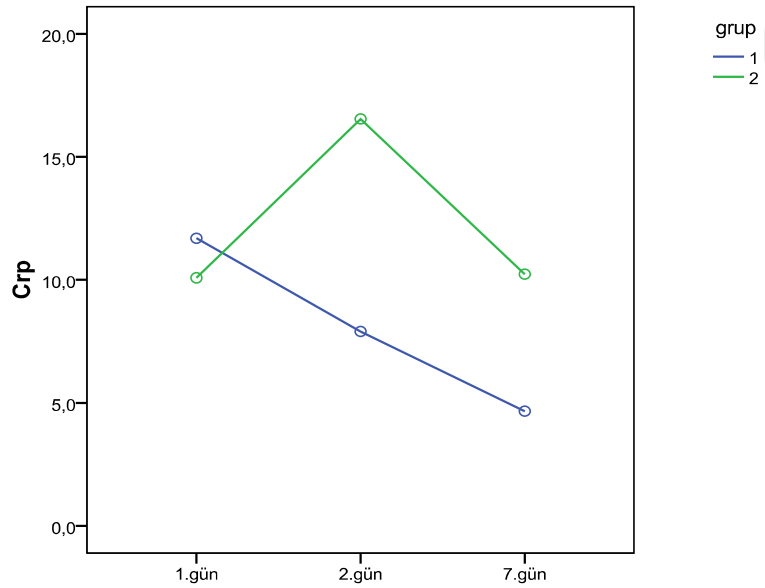
Şekil 5. Grupların Prokalsitonin Düzeyleri

Tablo 26. 1, 2 ve 7.Gün CRP Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı

| | Grup 1 | Grup 2 | | |
|------------|---------------|-----------------|---------------|-------|
| CRP | Med(Min-Maks) | Med(Min-Maks) | p | p* |
| 1.gün | 9,2(0,5-46) | 8,46(3,7-32,2) | 0,492 | 0,058 |
| 2.gün | 7,4(0,5-20,3) | 8,81(4,4-108,0) | 0,059 | |
| 7.gün | 3,1(0,5-18,1) | 11,4(2,1-19,8) | 0,0001 | |

p: Mann Whitney U testi; p*: Tekrarlı ölçüm Varyans Analizi

CRP ortanca değerleri gruplara göre incelendi. Birinci ve ikinci gün CRP ortanca değerleri gruplara göre istatistiksel olarak farklı değildi. Ancak 7.gün CRP ortanca ölçüm sonuçları incelendiğinde grup 1'in ortanca CRP değeri 3,1(0,5-18,1) iken; grup 2'nin 7.gün ortanca CRP değeri 11,4(2,1-19,8) olduğu saptanmıştır (p=0,0001). Bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (Tablo 26). Grupların zaman içindeki CRP değerlerindeki değişim incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p*>0,05)(Şekil 6).



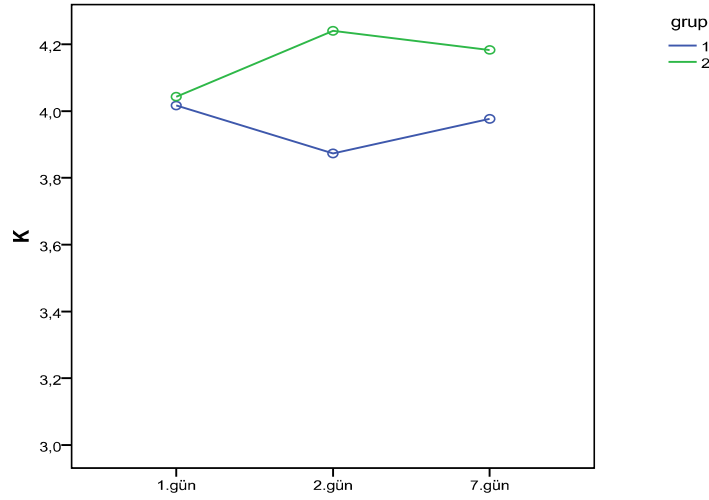
Şekil 6. Grupların CRP Düzeyleri

Tablo 27. 1, 2 ve 7.Gün Potasyum Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı

| | Grup 1 | Grup 2 | | |
|----------|----------|----------|--------------|--------------|
| Potasyum | Ort±SS | Ort±SS | p | p* |
| 1.gün | 4,02±0,5 | 4,04±0,6 | 0,859 | 0,025 |
| 2.gün | 3,87±0,4 | 4,24±0,6 | 0,007 | |
| 7.gün | 3,98±0,3 | 4,18±0,6 | 0,114 | |

p:student t testi ; p*: Tekrarlı ölçüm Varyans Analizi

Potasyum ortalama değerleri gruplara göre incelendi. 1 ve 7.gün Potasyum ortalama değerleri gruplara göre istatistiksel olarak farklı değildi. Ancak 2.gün Potasyum ortalama ölçüm sonuçları incelendiğinde grup 1'in ortalama Potasyum değeri 3,87±0,4 iken; grup 2'nin 2.gün ortalama Potasyum değeri 4,24±0,6 olduğu saptanmıştır (p=0,007). Bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (Tablo 27).



Şekil 7. Grupların Potasyum Düzeyleri

Tablo 28. 1, 2 ve 7.Gün Üre Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı

| | Grup 1 | Grup 2 | | |
|-------|------------------|-------------------|---------------|-------|
| Üre | Med(Min-Maks) | Med(Min-Maks) | p | p* |
| 1.gün | 14,6 (6,0-49,3) | 58,6 (21,6-149,0) | 0,0001 | 0,126 |
| 2.gün | 12,0 (5-100) | 100,0 (23-127) | 0,0001 | |
| 7.gün | 12,0 (5,1-136,0) | 79,0 (35-127) | 0,0001 | |

p: Mann Whitney U testi; p*: Tekrarlı ölçüm Varyans Analizi

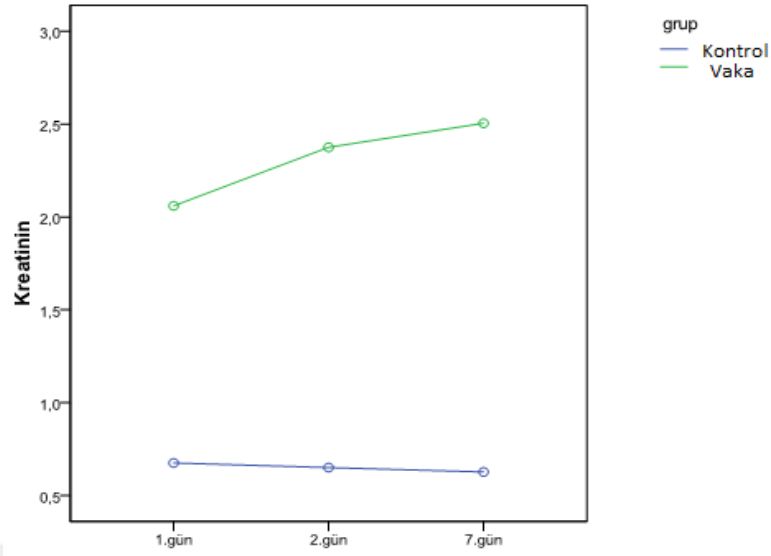
Üre ortanca değerleri gruplara göre incelendi. Grup 1'in 1.gün üre ortanca değeri 14,6 (6,0-49,3) , 2.gün ortanca değeri 12,0 (5-100), 7.gün ortanca değeri 12,0 (5,1-136,0) ve Grup 2'nin 1.gün üre ortanca değeri 58,6 (21,6-149,0), 2.gün ortanca değeri 100,0 (23-127) 7.gün ortanca değeri 79,0 (35-127) olarak bulunmuştur. Grupların 1,2 ve 7.gün üre değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,0001). 1,2 ve 7.günlerdeki üre düzeyleri Grup 2'de grup 1'e göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 28).

Tablo 29. 1, 2 ve 7.Gün Kreatinin Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı

| | Grup 1 | Grup 2 | | |
|-----------|-----------------|----------------|---------------|--------------|
| Kreatinin | Med(Min-Maks) | Med(Min-Maks) | p | p* |
| 1.Gün | 0,71(0,21-1,25) | 1,52(0,85-5,8) | 0,0001 | 0,048 |
| 2.Gün | 0,64(0,28-1,92) | 1,68(0,8-6,9) | 0,0001 | |
| 7.Gün | 0,64(0,24-1,2) | 1,89(1,21-4,8) | 0,0001 | |

p: Mann Whitney U testi; p*: Tekrarlı ölçüm Varyans Analizi

Grup1'in 1.gün sKr ortanca değeri 0,71(0,21-1,25), 2.gün ortanca değeri 0,64(0,28-1,92), 7.gün ortanca değeri 0,64(0,24-1,2) ve grup 2'nin 1.gün sKr ortanca değeri 1,52(0,85-5,8), 2.gün ortanca değeri 1,68(0,8-6,9), 7.gün ortanca değeri 1,89(1,21-4,8) olarak bulunmuştur. Grupların 1, 2 ve 7.gün sKr değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.001). Grup 2'de 1, 2 ve 7.gün sKr düzeyleri grup 1'e göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 29). Grupların zaman içindeki sKr değerlerindeki değişim incelendiğinde de istatistiksel olarak farklılık saptanmıştır; grup1'in değerleri zaman içerisinde azalırken; grup 2'deki hastaların sKr değerleri zaman içerisinde arttığı saptanmıştır (p=0.001) (Şekil 6).



Şekil 8. Grupları Kreatinin Düzeyleri

Tablo 30. 1, 2 ve 7.gün GFR Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı

| | Grup 1 | Grup 2 | | |
|------------|-------------------|-----------------|---------------|-------|
| GFR | Med(Min-Maks) | Med(Min-Maks) | p | p* |
| 1.gün | 107,4(49,5-601,4) | 41,0(9,4-103,8) | 0,0001 | 0,104 |
| 2.gün | 112,6(30,2-414,4) | 41,29(7,7-98,4) | 0,0001 | |
| 7.gün | 128,4(51,9-515,0) | 35,3(10,5-63,6) | 0,0001 | |

p: Mann Whitney U testi; p*: Tekrarlı ölçüm Varyans Analizi

Grup1'in 1.gün GFR ortanca değeri 107,4(49,5-601,4), 2.gün ortanca değeri 112,6(30,2-414,4), 7.gün ortanca değeri 128,4(51,9-515,0) ve grup 2'nin 1.gün GFR ortanca değeri 41,0(9,4-103,8), 2.gün ortanca değeri 41,29(7,7-98,4), 7.gün ortanca değeri 35,3(10,5-63,6) olarak bulunmuştur. Grupların 1, 2 ve 7.gün GFR değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.001). Grup 2'de 1, 2 ve 7.gün GFR düzeyleri grup 1'e göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Tablo 30). Grupların zaman içindeki GFR değerlerindeki değişim incelendiğinde istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır.

Kan presepsini ile idrar presepsini arasındaki ilişki karşılaştırıldığında ikisi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (p <0,0001, r=0,65).

Kan presepsini ile PCT arasındaki ilişki karşılaştırıldığında ikisi arasında negatif korelasyon saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p <0,005, r= -0,25).

İdrar presepsini ile PCT arasındaki ilişki karşılaştırıldığında ikisi arasında negatif korelasyon saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,005$, $r = -0,27$). CRP, üre, sKr ve GFR değerleri ile kan presepsini ve idrar presepsini arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (Tablo 31).

Tablo 31. Presepsin ile Diğer Parametrelerin Korelasyonu

| | Kan Presepsin | İdrar Presepsin |
|-----------------|----------------------|------------------------|
| | Korelasyon katsayısı | Korelasyon katsayısı |
| idrar presepsin | 0,65** | - |
| prokalsitonin | -0,25* | -0,27* |
| CRP | 0,01 | -0,11 |
| Ure | -0,01 | -0,05 |
| kreatinin | 0,14 | 0,14 |
| GFR | -0,15 | -0,15 |

* $p < 0.005$; ** $p < 0.0001$

Spearman's rho Correlations

5. TARTIŞMA

ABY böbreğin atık ürünleri elimine etme fonksiyonlarında saatler ya da günler içinde hızlı azalma ile karakterizedir. Mali yükü fazla olan, tatmin edici tedavi seçeneklerinden yoksun, sıklığı giderek artan ve yıkıcı bir klinik durumdur. Hastanede yatan hastaların % 7' sinde ABY görülür^(107, 108). RIFLE kriterleri mortalite ile iyi korelasyon gösterir⁽¹⁰⁹⁾. ABY'nin (RIFLE' ye göre) YBÜ'nde görülme sıklığı % 25- % 36 arasındadır⁽¹¹⁰⁻¹¹²⁾. Medikal tedavilerdeki gelişmelere rağmen yüksek mortalite ve morbidite ile gider⁽¹¹³⁻¹¹⁵⁾. Prognozu oldukça kötüdür ve YBÜ'nde % 40-80 mortaliteyle gider^(116, 117). Tanının kreatinine dayalı olması tanıda gecikmelere neden olur^(118, 119). Yoğun bakımdaki böbrek hasarı genellikle sepsis zemininde gelişir. Sepsis günümüzde sık karşılaşılan ve ciddi mortalite ile sonuçlanan enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtına bağlı organ disfonksiyonudur.

Klinik olarak sepsisli hastalarda enfeksiyon biyobelirteçlerinden CRP, PCT ve Presepsin için birçok metaanaliz yapılmıştır. Birçok metaanalizde CRP'nin en büyük dezavantajının özgülüğünün az olması ve sepsisteki prognostik değerinin tartışmalı olması sonucuna varılmıştır^(120, 121). Diğer yandan birçok metaanaliz PCT mortalite prediktif değerini açıkça göstermiştir. PCT sepsis için güvenilir bir biyobelirteçtir, ancak özgülüğü ve prognostik değeri düşüktür^(122, 123). Presepsin sepsis tanısında kullanılan yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip yeni bir biyobelirteçtir. Yang HS ve ark. presepsinin prognostik değerini kapsamlı bir şekilde gözden geçirmek, sepsiste presepsinin mortalite prediktif değerini değerlendirmek için bir metaanaliz yapmışlardır. Bu metaanalize toplam 10 çalışma ve 1617 hasta dâhil edilmiş. Bunlardan 1037 hasta hayatta kalmış. İlk gün bakılan presepsin değerleri hayatta olmayanlarda belirgin olarak daha yüksek bulunmuş. Bu metaanaliz sonucuna göre ilk gün bakılan presepsin değeri sepsiste mortaliteyi erken öngörmek açısından etkili bir biyobelirteç olabilir⁽¹⁰⁶⁾.

Aslında presepsin, teorik olarak glomerulus tarafından tamamen filtre edilen ve proksimal tübüller tarafından reabsorbe ve metabolize edilen 13 KDa molekülüdür. Bu nedenle presepsinin plazma seviyesi, sepsis sırasında akut böbrek hasarından veya önceden varolan kronik böbrek hastalığından oldukça etkilenebilir. Birçok çalışmada, özellikle presepsin ve böbrek yetmezliği arasındaki ilişkiyi açıklamak için, presepsin'in klinik değeri üzerine daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır⁽¹²⁴⁻¹²⁸⁾.

Bizim çalışmamızda ise yoğun bakımda akut böbrek yetmezliği tanısı olan hastalarda presepsin düzeyinin yükselebileceğini öngörerek idrar ve kanda presepsin düzeylerine bakıldı. Bu çalışmada kan presepsin değerlerinin böbrek yetmezliği olmayan hastalarda zaman içinde giderek azalırken, böbrek yetmezliği olanlarda arttığını bulduk. Ayrıca kan presepsini ile idrar presepsini arasında pozitif korelasyon tespit ettik.

Galeano D ve ark. yayınlamış olduğu bir makalede böbrek yetmezliği olan sepsis tanılı hastalarda presepsinin kullanılabilirliğini tartışmışlardır⁽¹²⁴⁾. Yazarlar için interleukinler, CRP, TREM-1 ve soluble ürokinaz tipi plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR) gibi sepsis biyobelirteçleri hala tartışmalı ve belirsiz bir klinik değer taşımaktadır. Bu çalışma sonucu yazarlar, yeni bir biyobelirteç olan presepsinin böbrek yetmezliği olan sepsis hastalarında tanı ve prognostik değerlendirmesinde iyi performans gösterdiğini düşünmüşlerdir.

Takahashi G ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada sepsis biyomarkerlarından prokalsitonin ve presepsinin böbrek yetmezliğinde tanısal doğruluğunu araştırmışlardır. Bu retrospektif çalışmaya 91 hasta dâhil edilmiştir. Hastalar böbrek yetmezliği olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Enfeksiyonu olan böbrek yetmezliği hastalarında prokalsitonin ve presepsin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Böbrek yetmezliğinde prokalsitonin ve presepsin düzeyleri enfeksiyonun ve böbrek yetmezliğinin şiddetiyle ilişkili bulunmuştur. Yine bu çalışmada NGAL, cys C ve GFR değerlerinin her biri prokalsitonin, presepsin ve APACHE II skoruyla anlamlı olarak ilişkilidir. Prokalsitonin ve presepsin böbrek yetmezliği olan hastalarda bakteriyel enfeksiyonun iyi göstergeleridir⁽¹²⁹⁾.

Ancak Nakamura ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada ise böbrek yetmezliği olan ve böbrek yetmezliği olmayan sepsis tanılı hastalarda presepsinin tanısal doğruluğunu araştırmışlardır. Bu çalışma tek merkezli retrospektif bir çalışmadır. 247 yoğun bakım hastası çalışmaya dâhil edilmiştir. RIFLE kriterlerine göre hastaları böbrek yetmezliği olanlar ve olmayanlar diye sınıflamışlardır. Daha sonra her gruptaki hastaları sepsis olanlar ve olmayanlar şeklinde alt gruplara ayırmışlar ve presepsin düzeyine göre sepsis tanısını analiz etmişlerdir. Bu çalışmada böbrek yetmezliği olan ve olmayan sepsis hastalarında presepsin düzeyi sepsis olmayan gruplara kıyasla anlamlı olarak artmıştır. Yine bu çalışmada presepsin seviyesinin, sadece böbrek yetmezliği olmayan hastalar arasında değil, aynı zamanda daha az şiddette böbrek yetmezliği olan

hastalarda da sepsisin güvenilir bir göstergesi olabileceği sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte, böbrek yetmezliği daha şiddetli olan hastalarda sepsisin güvenilir bir göstergesi olmayabileceği vurgulanmıştır⁽¹³⁰⁾.

Kotera ve ark. ise böbrek disfonksiyonu olan hastalarda presepsin düzeylerini doğrulamak için olgu sunumu yapmışlardır. Burada akut böbrek yetmezliği veya kronik böbrek yetmezliği olan dört hastada presepsin ile böbrek disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi tartışmışlardır. Akut böbrek yetmezliği olan hastalarda presepsin düzeyleri kronik böbrek yetmezliği olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yine bu çalışmada böbrek yetmezliği olan hastalarda enfeksiyon olmamasına rağmen presepsin değerleri yüksek çıkmıştır. Yazarlar böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda Presepsin ile enfeksiyon tanısı koyarken dikkatli olunmasını önermişlerdir⁽¹³¹⁾.

Bizim çalışmamızda ise böbrek yetmezliği olan hastalarda olmayanlara göre kan presepsin değerlerinin yüksek olduğunu bulduk. Yine bizim çalışmamızda böbrek yetmezliği olan hastalarda olmayanlara göre prokalsitonin düzeyi anlamlı olarak yüksekti. Aynı zamanda prokalsitoninin zaman içindeki değişimlerine bakıldığında her iki grup hastada da zamanla azaldığı tespit edildi. Aynı zamanda prokalsitonin ile kan ve idrar presepsini arasında negatif yönde korelasyon tespit ettik. Bizim hasta grubumuzda sepsis hastalarının dışında da hastalar mevcut olduğundan daha önceki çalışmalarda görülen prokalsitonin yüksekliği bizim çalışmamızda gözlenmemiş olabilir. Kan presepsin düzeyleri böbrek yetmezliği olan grupta zamanla artarken, prokalsitonin düzeyleri de zamanla azaldı.

Böbrek yetmezliği yoğun bakımda tedavi gören hastaların hastalık şiddeti ile ilişkili olabilmektedir. Nejat M ve ark. yaptığı bir çalışmada ABY gelişen ve ABY gelişmeyen gruplarda APACHE II skoru belirlenmiş ve gruplar arasında APACHE II skoru ABY gelişen grupta anlamlı olarak yüksektir bulunmuş⁽¹³²⁾. Yine Nejat M ve ark. yaptığı aynı çalışmada ABY gelişen ve ABY gelişmeyen gruplarda SOFA skoru belirlenmiş ve gruplar arasında ABY gelişen grupta SOFA skoru anlamlı olarak yüksek bulunmuş⁽¹³²⁾. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da her iki grup arasında APACHE II skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Grup 2'nin APACHE II skorları grup 1'e göre anlamlı olarak yüksektir. Ancak bizim çalışmamızda her iki grup SOFA skorları açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark

bulunamamıştır.

Nagata T ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada böbrek fonksiyonunun presepsin seviyelerine klinik etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmaya 71 hasta dahil etmişlerdir. Hemodiyaliz yapılmayan hastalar inülin klirensiyle GFR hesaplanması koşuluyla, hemodiyaliz yapılan hastalar ise anürik olma koşuluyla çalışmaya dahil edilmiş. Bu çalışmada hemodiyaliz yapılmayan hastalarda ölçülen presepsin değerleri, ölçülen GFR ile ters korelasyon göstermiş. Hemodiyaliz yapılmayan hastalarda GFR değerleri azaldıkça presepsin değerleri anlamlı olarak artmış. Hemodiyaliz yapılan anürik hastalarda ise presepsin değerleri sepsis ve septik şoktaki hastalarda görülen değerlere benzer şekilde belirgin olarak yüksek bulunmuş. Ayrıca serum üre, kreatinin ve hemoglobin düzeylerinin yanı sıra ölçülen GFR düzeylerinin presepsin düzeyleri ile anlamlı derecede koreli olduğunu bulunmuş⁽¹³³⁾. Bizim çalışmamızda ise üre, kreatinin ve GFR değerlerinin kan ve idrar presepsini arasındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı bir korelasyon bulunamadı.

Matera G ve ark. yapmış olduğu prospektif çalışmada, presepsinin kritik hastalığı olan septik hastalarda prognostik performansını değerlendirmişlerdir. Bu çalışma cerrahi ve medikal yoğun bakım ünitesinde sepsis öntanısı ile yatan 58 hasta ile yapılmıştır. Tüm hastalarda geriye dönük 28 günlük sağkalıma göre hayatta kalanlar ve kalmayanlar olarak gruplara ayrıldı. Bu gruplar kan kültürü pozitif ve negatif olanlara göre sınıflandırıldı. Kan örnekleri hastaların kabul sırasında, ilk 24-48 saatte ve 7.günde alındı. Presepsin seviyeleri hayatta kalanlara kıyasla kalmayan grupta belirgin olarak daha yüksekti. Presepsin konsantrasyonları kan kültürü pozitif olanlarda negatif olanlara kıyasla belirgin olarak daha yüksek bulundu. Sonuç olarak presepsin sepsisli hastalarda optimal prognostik performans gösterdiği belirtilmiş⁽¹³⁴⁾.

Yine Ali FT ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada SIRS ve sepsis şüphesi bulunan hastalarda presepsinin prokalsitonin ve CRP'ye kıyasla tanı ve prognostik performansını araştırmayı hedeflemişlerdir. Bu çalışmaya, 51 SIRS hastası ve 25 sağlıklı birey dahil olmak üzere toplam 76 hasta alınmıştır. Kan kültürü pozitif olanlar (n=33) sepsis grubuna, negatif olanlar sepsis olmayan gruba dahil edilmiştir. Bu çalışmada tüm seri ölçümlerde Presepsin düzeyi, CRP ve PCT ile pozitif yönde korele bulunmuştur. Prokalsitonin ve presepsin 28 günlük mortaliteyi tahmin etmede benzer performans göstermişken, her iki biyobelirteç de CRP'ye göre anlamlı olarak daha iyi

performans göstermiştir. Septik hastalarda presepsin, PCT ve CRP'ye kıyasla zamanla daha erken konsantrasyon değişikliklerini ortaya çıkarmıştır. Presepsin ve PCT, septik olan ve olmayan hastaları benzer doğrulukta ayırt edebilmiştir ⁽¹²⁸⁾.

Saito J ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada kardiyak cerrahi sonrası CRP ve PCT'ye kıyasla Presepsin konsantrasyonunu karşılaştırmışlardır. Son dönem böbrek yetmezliği olan ve preoperatif enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Yazarlar kardiyak cerrahi geçiren hastaları kardiyopulmoner bypass uygulanan ve uygulanmayan şekilde iki gruba ayırmıştır. Kan örnekleri preoperatif ve postoperatif 1, 2 ve 3.günler alınmıştır. Tüm hastalardaki Presepsin değerleri preoperatif değerlere göre belirgin olarak artmıştır. Her iki grupta da Presepsin konsantrasyonlarında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Postoperatif bakılan presepsin konsantrasyonları her iki grupta da cerrahinin süresi ile doğrusal bir korelasyona sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu çalışmada Presepsin konsantrasyonları serum kreatinin konsantrasyonları ile anlamlı olarak korele bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışmada her iki grupta da Presepsin değerleri PCT ve CRP'ye göre anlamlı olarak erken sürede yükseldi ⁽¹³⁵⁾.

Nakamura Y ve ark. yapmış olduğu diğer bir çalışmada akut böbrek hasarı olan ya da olmayan septik hastalarda prokalsitoninin biyolojik belirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmışlardır. Çalışmaya 393 hasta dâhil edilmiştir. Hastaları RIFLE kriterlerine göre böbrek yetmezliği olanlar ve olmayanlar şeklinde sınıflandırmışlar. Her iki gruptaki hastaları da sepsis tanısı olanlar ve olmayanlar şeklinde sınıflandırmışlar. Bu çalışma sonucunda böbrek yetmezliği olsun ya da olmasın sepsis grubunda PCT düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş. RIFLE sınıflamasına göre yetmezlik grubunda olan hastalarda PCT düzeyinin tanısal doğruluğu böbrek yetmezliği olmayan gruba göre anlamlı oranda düşüktür. Bu nedenle yazarlar, RIFLE sınıflamasına göre yetmezlik sınıfında olan hastalarda sepsisin teşhisinde prokalsitonin değerini kullanırken dikkatli olmamızı önermişlerdir ⁽¹³⁶⁾.

Yine Heredia Rodriguez ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada akut böbrek yetmezliğinin, kardiyak cerrahi geçiren hastalarda prokalsitonin düzeylerini etkileyip etkilemediğini ve prokalsitoninin akut böbrek yetmezliği olan hastalarda enfeksiyon biyobelirteci olup olmayacağını değerlendirmeyi amaçlamışlar. Kardiyak cerrahi geçiren 440 hastayı çalışmaya dahil etmişler ve bu hastaları böbrek fonksiyonuna göre iki gruba ayırmışlar. Her iki grupta da sepsis ve septik şok tanıları olan hastaları kayıt

altına almışlar. Medyan PCT düzeyleri postoperatif 10 gün boyunca akut böbrek yetmezliği olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş. Sonuç olarak kardiyak cerrahi sonrası PCT düzeylerini etkileyen faktörler olarak enfeksiyon varlığı, kreatinin düzeyi, postoperative süreci kabul etmişler. Ancak en etkili faktör olarak kreatinin düzeyini göstermişlerdir. Sonuç olarak yazarlara göre akut böbrek hasarında gösterilen kreatinin düzeyleri (≥ 2 mg / L), enfeksiyon biyobelirteci olarak PCT'nin tanı değerini tehlikeye atmaktadır⁽¹³⁷⁾.

Bizim çalışmamızda ise böbrek yetmezliği olan grupta diğer gruba kıyasla prokalsitonin düzeyleri anlamlı olarak yüksekti. Böbrek yetmezliği olan grupta prokalsitoninin zaman içindeki değişimine bakıldığında zamanla azaldığı tespit edildi. Yine böbrek yetmezliği olan grupta kreatinin ve GFR değerlerinin zaman içindeki değişimine bakıldığında zamanla kreatinin değerleri artarken, GFR değerleri de azalmış bulundu. Bu bulgular bize böbrek yetmezliği olan grupta, böbrek hasarının zamanla şiddetlendiğini düşündürdü. Çalışmamızda böbrek yetmezliği olan hastalarda, yetmezlik giderek şiddetlenirken prokalsitonin düzeylerinin zamanla azalması, PCT'nin böbrek yetmezliği olan hastalarda değerlendirirken dikkatli olmamız gerektirdiğini düşündürdü.

Saito J ve ark yapmış olduğu diğer bir çalışmada ise son dönem böbrek yetmezliği olan ve canlı böbrek nakli geçiren hastalardaki Presepsin konsantrasyonundaki değişiklikleri incelemişlerdir. Bu çalışmaya enfeksiyonu olan hastalar dışlanarak hemodiyalize giren SDBY olan 8 hasta dâhil edilmiş. Preoperatif, perioperatif ve postoperatif 1 ve 2.günlerde Presepsin, PCT ve CRP düzeylerine bakılmış. Preoperatif Presepsin düzeyleri normal limitin üst sınırından belirgin olarak daha yüksek, PCT düzeyleri ise normal aralıktan biraz yüksek, CRP ise normal aralıkta bulunmuş. Böbrek transplantasyonu sonrası Presepsin düzeyleri sürekli olarak azalmış, PCT konsantrasyonları ise postoperatife dönemde anlamlı olarak değişmemiş, CRP düzeyleri ise postoperatif dönemde anlamlı olarak artmış. Ayrıca Presepsin konsantrasyonu kreatinin konsantrasyonu ile anlamlı olarak korele bulunmuş. Araştırmacılar bu sonuçlarla böbreklerin presepsin metabolizması ve/veya atılımında önemli rol oynadığını düşünmüşlerdir⁽¹³⁸⁾.

Chenevier Gobeaux C ve ark. acil serviste bulunan presepsinin eşik değerine duyulan ihtiyaçtan dolayı yapmış oldukları bir çalışmada enfeksiyonu olmayan hastalardaki Presepsin düzeyini araştırmışlar. Bu çalışmaya 54'ü sağlıklı olan toplam

198 hasta dâhil etmişler. Enfeksiyon bulgusu olan hastaları çalışma dışı bırakmışlar. Bu çalışmada 70 yaş üzeri hastalarda Presepsin değeri daha genç olan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş. Yine Presepsin düzeyleri böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda anlamlı derecede artmış. Yazarlar Presepsin konsantrasyonlarının yaşlanma ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile birlikte artmakta olduğu sonucuna varmışlar ⁽¹³⁹⁾. Bizim çalışmamızda böbrek fonksiyon bozukluğu olan hasta grubunda yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksekti.



6. SONUÇLAR

Yoğun bakımda yatan akut böbrek yetmezliği tanısı alan hastalarda olmayanlara göre presepsin ve prokalsitonin konsantrasyonları kanda belirgin olarak yüksek görülmektedir. Ancak idrar presepsin düzeylerine bakıldığında akut böbrek yetmezlikli hastalarda olmayanlara göre fark yoktur. Akut böbrek yetmezliği olan hastalarda kan presepsin konsantrasyonu ile hastalık şiddeti ilişkilidir.



KAYNAKLAR

1. **Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C.** An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med.* **2006**; 34(7): 1913-1917.
2. **Nash K, Hafeez A, Hou S.** Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* **2002**; 39(5): 930-936.
3. **Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R.** A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant.* **2008**; 23(4): 1203-1210.
4. **Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu, Morgera S, et al.** Acute Renal Failure in Critically Ill Patients. *JAMA.* **2005**; 294(17): 813-818.
5. **Cartin-Ceba R, Haugen EN, Iscimen R, Trillo-Alvarez C, Juncos L, Gajic O.** Evaluation of "Loss" and "End stage renal disease" after acute kidney injury defined by the Risk, Injury, Failure, Loss and ESRD classification in critically ill patients. *Intensive Care Med.* **2009**; 35: 2087-2095.
6. **Bagshaw SM, George C, Bellomo R;** ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care.* **2008**; 12(2): 47.
7. **Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P;** Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* **2004**; 8(4): 204-212.
8. **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. *Crit Care.* **2007**; 11(2): 31.
9. **ERBP: a-hwgo, Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, et al.** A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation.* **2012**;27(12):4263-72.
10. **Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, Perazella MA, Lentini P, Corradi V, et al.** Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive care medicine.* **2010**;36(3):444-51.
11. **Han WK, Wagener G, Zhu Y, Wang S, Lee HT.** Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* **2009**;4(5):873-82.
12. **Spahillari A, Parikh CR, Sint K, Koyner JL, Patel UD, Edelstein CL, et al.** Serum cystatin C—versus creatinine-based definitions of acute kidney injury following cardiac surgery: a prospective cohort study. *American Journal of Kidney Diseases.* **2012**;60(6):922-9.
13. **Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, Ishikura H, Murai A, Nishida T, Irie Y, Miura M, Iguchi H, Fukui Y, Tanaka K, Nojima T, Okamura Y** Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother.* **2012** Dec; 18(6):891-7.

14. **Okamura Y, Yokoi H** Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST). *Clin Chim Acta*. **2011** Nov 20; 412(23-24):2157-.
15. **Stoelting R, Flood P, Rathmell JP, Shafer S.** Stoelting's Handbook of Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice: Wolters Kluwer Health; **2014**.
16. **Anderson S, Greenberg A, Coffman T, ed.** Primer on Kidney Diseases. In 3rd ed. San Diego, CA: Academic Press; **2001**; 42-46.
17. **Hall J.E., Urine Formation by the Kidneys: II.**Tubular Reabsorption and Secretion. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 12 th Edition, USA, Saunders Elsevier, s.323-343, **2011**.
18. **Clatworthy M.,** Temel Bilim. Klinik Olgu Çözümleri Nefroloji. Çeviri Edt: Ertürk Ş., Adana, Nobel Kitabevi, s.1-7, **2011**.
19. **Barret K.E.,Barman S.M., Boitano S.,Brooks H.L.,** Renal Physiology, Renal Function & Micturation. Ganong's Review of Medical Physiology.23rd edition, Singapore, The Mc Graw-Hill Medical Lange, s.639-663, **2010**
20. **Sherwood L.,** Human Physiology, from Cells to Systems, 4th Ed., USA, Brooks/Cole, **2001**.
21. **Brady HR, Brenner BM.** Acute renal failure. In: Hauser K, Longo B, Jameson F, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. *New York: Mc Graw Hill*, **2005**:1644–53.
22. **Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R.** Acute renal failure. *Lancet* **2005**; 365(9457): 417-430.
23. **Ostermann M, Chang RW.** Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med*. **2007**; 35(8): 1837-1843.
24. **Feltes CM, Van Eyk J, Rabb H.** Distant-organ changes after acute kidney injury. *Nephron Physiol*. **2008**; 109(4): 80-84.
25. **Bagshaw SM, George C, Bellomo R; ANZICS Database Management Committee.** A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. **2008**; 23(5): 1569-1574.
26. **Feest TG, Round A, Hamad S.** Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *BMJ* **1993**; 306:481-83.
27. **Becker GJ, Fairley KF, Massry SG, Glasscock RJ, ed.** Urinalysis In Textbook of Nephrology, 4th ed, *Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins*, **2001**; 1765-1783.
28. **Jefferson JA, Schrier RW.** Pathophysiology and Etiology of Acute Renal Failure. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology 3rd edition. Philadelphia:Elsevier* **2007**:755-770.
29. **Hilton R.** Acute renal failure. *BMJ*. **2006**; 333: 786-790.
30. **Tonelli M, Gill J, Pandeya S, Bohm C, Levin A, Kiberd BA.** Barriers to blood pressure control and angiotensin enzyme inhibitor use in Canadian patients with chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* **2002**; 17(8):1426-33.
31. **Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA.** Nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis* **2005**; 45(3):531-539.

32. **Szalat A, Krasilnikov I, Bloch A, Meir K, Rubinger D, Mevora D.** Acute Renal Failure and Interstitial Nephritis in a Patient Treated With Rofecoxib: Case Report and Review of the Literature. *Arthritis Rheum* **2004**; 51:670-673.
33. **Horoz M, Özgür Ö.** Akut Böbrek Yetmezliği. *Harran Ünv Tıp Fak Dergisi* **2004**; 1(3): 48-63.
34. **Doty JM, Saggi BH, Blocher CR, Fakhry I, Gehr T, Sica D, Sugerman HJ.** Effects of increased renal parenchymal pressure on renal function. *J Trauma* **2000**; 48(5):874-877.
35. **Kron IL, Harman PK, Nolan SP.** The measurement of intraabdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. *Ann Surg* **1984**; 199:28-30.
36. **Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A.** Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest.* **2004**; 114(1): 5-14.
37. **Carmichael P, Carmichael AR.** Acute renal failure in the surgical setting. *Aust NZ J Surg* 73; 144-153, **2003**.
38. **Brady HR, Brenner BM.** Acute renal failure. In: Hauser K, Longo B, Jameson F, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. *New York: Mv Graw Hill, 2005*; 1644-53.
39. **Jefferson JA, Schrier RW.** Pathophysiology and Etiology of Acute Renal Failure. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology* 3rd edition. Philadelphia:Elsevier **2007**; 755- 770.
40. **Friedewald JJ, Rabb H.** Inflammatory cells in ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* **2004**; 66(2): 486-491.
41. **Bonventre JV.** Mechanisms of ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* **1993**; 43(5): 1160-1178.
42. **Bagshaw SM, George C, Bellomo R; ANZICS Database Management Committee.** Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care.* **2008**; 12(2): 47.
43. **Bonverte JV, Weinberg JM.** Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* **2003**; 14(8): 2199-2210.
44. **Lameire N, Vanholder R.** Pathophysiologic features and prevention of human and experimental acute tubular necrosis. *J Am Soc Nephrol.* **2001**; 12: 20-32
45. **Kagan A, Sheikh-Hamad D.** Contrast-induced kidney injury: focus on modifiable risk factors and prophylactic strategies. *Clin Cardiol.* **2010**; 33(2): 62-66
46. **Evenepoel P.** Acute toxic renal failure. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 18; 37-52, **2004**.
47. **Alonso A, Lau J, Jaber BL, Weintraub A, Sarnak MJ.** Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomised, controlled trials. *Am J Kidney Dis* 43; 1-9, **2004**.
48. **Birck R, Krzossok S, Markowetz F, Schnulle P, van der Woude FJ, Braun C.** Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 362; 598-603, **2003**.
49. **Gruber SJ, Shapiro CJ.** Nephropathy induced by contrast medium. *N Eng J Med* 348; 2257-2259, **2003**.
50. **Boccalandro F, Anderson HV.** Contrast-induced nephropathy: back to basics. *J Invasive Cardiol* 18; 37-52, **2004**.

51. **Evenepoel P.** Acute toxic renal failure. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 18; 37-52, **2004**.
52. **Stürmer T, Elseviers MM, De Broe ME.** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* **2001**; 10(2): 161-163.
53. **Sever MS, Ereğ E, Vanholder R.** Lessons learned from the catastrophic Marmara earthquake: factors influencing the final outcome of renal victims. *Clin Nephrol* 61; 414-421, **2004**.
54. **Bhandari S, Johnston P, Fowler RC, Joyce A, Turney JH.** Nondilated bilateral ureteric obstruction. *Nephrol Dial Transplant* 10; 2337-2339, **1995**.
55. **Chapman ME, Reid JH.** Use of percutaneous nephrostomy in malignant ureteric obstruction. *Br J Radiol* 64; 318-320, **1991**.
56. **Albright RC Jr,** Acute renal failure: a practical update. *Mayo Clin Proc* 76; 67, **2001**.
57. **Lameire N, Biesen VW, Vanholder R, Feehally J, Floege J, Johnson RJ ed.** Epidemiology, Clinical evaluation, and prevention of acute renal failure. In *Comprehensive Clinical Nephrology. Philadelphia: Mosby, 2007*; 979-1000.
58. **Reiser IW, Porush JG, Massry SG, Glasscock RJ, ed.** Evaluation of renal function. In *Textbook of Nephrology, 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001*; 1793-1802.
59. **Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV.** Acute renal failure. *N Engl J Med.***1996**; 334(22): 1448-1460.
60. **Kasiske BL, Keane WF.** Laboratory assessment of renal disease. In Brenner BM, ed. *The Kidney* 6th ed. Philadelphia, *WB Saunders Co. 2000*; 1129-1170.
61. **Singh TB, Rathore SS, Choudhury TA, Shukla VK, Singh DK, Prakash J.** Hospital-acquired acute kidney injury in medical, surgical, and intensive care unit: A comparative study. *Indian J Nephrol* **2013**;23:24-9.
62. **Bellomo R, Kellum J, Ronco C.** Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Med* **2001**;27:1685-8.
63. **Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N.** Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* **2002**; 8: 509–514.
64. **Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, El Nahas AM:** The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: Model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis* **2005**; 46:1038- 1048.
65. **Brochard L, Abrog F, Brenner M, et al.** Acute Renal Failure *Am J Respir Crit Care Med* **2010**; Vol 181. pp 1128–1155.
66. *Kidney International Supplements* **2012**; 2, 8–12.
67. **J. Mårtensson C.-R. Martling M. Bell ,BJA:** *British Journal of Anaesthesia*, Volume 109, Issue 6, 1 December **2012**, Pages 843–850.
68. **Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, Borregaard N.** Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem* **1993**; 268:10425–32.
69. **Xu SY, Carlson M, Engstrom A, Garcia R, Peterson CG, Venge P.** Purification and characterization of a human neutrophil lipocalin (HNL) from the secondary granules of human neutrophils. *Scand J Clin Lab Invest* **1994**; 54: 365–76.

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: 17–23.
71. **Yang J, Goetz D, Li JY, et al.** An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell* **2002**; 10: 1045–56.
72. **Mori K, Lee HT, Rapoport D, et al.** Endocytic delivery of lipocalin–siderophore–iron complex rescues the kidney from ischemia–reperfusion injury. *J Clin Invest* **2005**; 115: 610–21.
73. **Cai L, Rubin J, Han W, Venge P, Xu S.** The origin of multiple molecular forms in urine of HNL/NGAL. *Clin J Am Soc Nephrol* **2010**; 5: 2229–35.
74. **Westhuyzen J.** Cystatin C: a promising marker and predictor of impaired renal function. *Ann Clin Lab Sci* **2006**; 36:387-94.
75. **Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruck F, Janssen O et al.** Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* **2004**; 66:1115-22.
76. **Uchida K, Gotoh A.** Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta* **2002**; 323:121-8.
77. **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 Int* , **2002**, vol. 62 (pg. 237-44).
78. **Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ, et al.** Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function, *Kidney Int* , **2011**, vol. 79 (pg. 1119-30).
79. **Dinarello CA.** Interleukin-18 and the pathogenesis of inflammatory diseases. *Semin Nephrol.* **2007**; Jan;27(1):98-114.
80. **Lane BR.** Molecular markers of kidney injury. *Urol Oncol* **2013**; Jul;31(5):682-5.
81. **Lin X, Yuan J, Zhao Y, Zha Y.** Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *J Nephrol.* **2014**; 10.1007/s40620-014-0113-9.
82. **Ribeiro RC, Pui CH.** Recombinant urate oxidase for prevention of hyperuricemia and tumor lysis syndrome in lymphoid malignancies. *Clin Lymphoma* 3; 225-232, **2003**.
83. **De Vriese AS.** Prevention and treatment of acute renal failure in sepsis. *J Am Soc Nephrol* 14; 792-805, **2003**.
84. **Hotchkiss RS, Karl IE.** The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 348; 138-150, **2003**.
85. **Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R.** Acute renal failure. *Lancet* 365; 417-430, **2005**.
86. **Schetz M, Van Den BG.** Glucose control in the critically ill. *Contrib Nephrol* 144; 119-131, **2004**.
87. **Van Der Berghe G, Wouters P, Weekers F.** Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345; 1359-1367, **2001**.
88. **Van Der Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R.** Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glysemic control. *Crit Care Med* 31; 359-366, **2003**.

89. **D'Intini V, Ronco C, Bonello M, Bellomo R.** Renal replacement therapy in acute renal failure. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 18; 145-157, **2004**.
90. **Ball JAS, Redman JW, Grounds RM.** Severity of Illness Scoring Systems. In: Vincent JL, ed, Yearbook of Intensive Care Medicine, Berlin, *Heidelberg: Springer- Verlag*, **2006**, pp 911- 933.
91. **Zygun DA, Doig CJ.** Measuring Organ Dysfunction. In: Vincent JL, ed, Yearbook of Intensive Care Medicine. Berlin, *Heidelberg: Springer- Verlag*, **2002**, pp 899- 910.
92. **Hariharan S, Zbar. A.** Risk Scoring in Perioperative and Surgical Intensive Care Patients: A Review. *Curr Surg* 63: 226- 236, **2006**.
93. **Scheffler RM, Knaus WA, Wagner DP.** Severity of illness and the relationship between intensive care and survival. *Am J Publ Health* 72: 449- 454, **1982**
94. **Wagner DP, Knaus WA, Draper EA.** Statistical validation of a severity of illness reasure. *Am J Public Health* 73: 878- 884, **1983**
95. **Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP.** APACHE- acute physiology and chronic health evaluation: A physiologically based classification system. *Crit Care Med* 9: 591- 597, **1981**.
96. **Kılıç YA.** Yoğun bakım skörlama sistemleri: neden, nasıl, biz neredeyiz? *Yoğun Bakım Dergisi* **2002**;2:26.
97. **Al-Khafaji A, Angus DC, Knaus WA.** The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II article of Knaus et al with expert commentary by Dr Derek Angus. *J Crit Care* **2007**;22:85–8.
98. **Daley J, Jencks S, Draper D, Lenhart G, Thomas N, Walker J.** Predicting hospital-associated mortality for medicare patients. A method for patients with stroke, pneumonia, acute myocardial infarction, and congestive heart failure. *JAMA* **1988**;260:3617-24.
99. **Wheeler MM.** APACHE an evaluation. *Crit Care Nurs Q* **2009**;32:46–8.
100. **Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al.** The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* **1996**;22:707–10.
101. **Shirakawa K, Naitou K, Hirose J, Takahashi T, Furusako S.** Presepsin (sCD14-ST): development and evaluation of one- step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients. *Clin Chem Lab Med* **2011**; 49: 937–939.
102. **Mussap M, Noto A, Fravega M, Fanos V.** Soluble CD14 subtype presepsin (sCD14-ST) and lipopolysaccharide binding protein (LBP) in neonatal sepsis: new clinical and analytical perspectives for two old biomarkers. *J Matern Fetal Neonatal Med* **2011**; 24: 12–14.
103. **Landmann R, Zimmerli W, Sansano S, et al.** Increased circulating soluble CD14 is associated with high mortality in gram-negative septic shock. *J Infect Dis* **1995**;171:639-44.
104. **Leturcq DJ, Moriarty AM, Talbott G, et al.** Antibodies against CD14 protect primates from endotoxin-induced shock. *J Clin Invest* **1996**;98:1533-8.
105. **Aderem A, Ulevitch RJ.** Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. *Nature* **2000**;406:782-7.

106. **Yang H, Hur M, Yi A, Kim H, Lee S, Kim S.** Prognostic value of presepsin in adult patients with sepsis: Systematic review and meta-analysis. *PloS one.* **2018**;13(1):e0191486-e.
107. **Chertow GM, Lee J, Kuperman GJ, Burdick E, et al.** Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency *J Am Med Assoc,* **2001**; Dec 12;286(22):2839-44.
108. **Liangos O, Wald R, O'Bell JW, Price L.** Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.,* **2006**; Jan;1(1):43-51.
109. **Ricci Z, Cruz D, Ronco C.** The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: a systematic review *Kidney Int.,* **2008**; Mar;73(5):538-46.
110. **de Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R.** Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score *Intensive Care Med.,* **2000**; Jul;26(7):915-21.
111. **Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R.** A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients *Nephrol. Dial. Transplant.,* **2008**; Dec;23(12):4072-3.
112. **Ostermann M, Chang RW.** Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE Crit. Care Med., **2007**; Aug;35(8):1837-43.
113. **Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P et al.** Acute renal failure in intensive care units—causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* **1996**; 24: 192–198.
114. **Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al.** Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* **2005**; 16: 3365–3370.
115. **Lameire N, Van BW, Vanholder R.** Acute renal failure. *Lancet* **2005**; 365: 417–430.
116. **Devarajan P.** Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury *J. Am. Soc. Nephrol.,* **2006**; Jun;17(6):1503-20.
117. **Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV.** Biomarkers of acute kidney injury *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.,* **2008**; 48:463-93.
118. **Waikar SS, Bonventre JV.** Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* **2009**; 20:672–679.
119. **Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ.** Clearance and beyond: the complementary roles of GFR measurement and injury biomarkers in acute kidney injury (AKI). *Am J Physiol Renal Physiol* **2011**; 301:F697–F707.
120. **Zhang Z, Ni H.** C-reactive protein as a predictor of mortality in critically ill patients: a meta-analysis and systematic review. *Anaesth Intensive Care.* **2011**;39(5):854–61. pmid:21970129.
121. **Mitaka C.** Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta.* **2005**;351(1–2):17–29. pmid:15563869. .
122. **Arora S, Singh P, Singh PM, Trikha A.** Procalcitonin Levels in Survivors and Nonsurvivors of Sepsis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Shock.* **2015**;43(3):212–21. pmid:25423128.
123. **Liu D, Su L, Han G, Yan P, Xie L.** Prognostic Value of Procalcitonin in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* **2015**;10(6):e0129450. pmid:26076027. .

124. **Galeano D, Zanoli L, Fatuzzo P, Granata A.** Usefulness of sCD14-ST in the diagnosis of sepsis in patient with renal failure. *Giornale italiano di nefrologia: organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia.* **2016**;33(2).
125. **Chenevier-Gobeaux C, Borderie D, Weiss N, Mallet-Coste T, Claessens Y-E.** Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis. *Clinica Chimica Acta.* **2015**;450:97-103.
126. **Pizzolato E, Ulla M, Galluzzo C, Lucchiari M, Manetta T, Lupia E, et al.** Role of presepsin for the evaluation of sepsis in the emergency department. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* **2014**;52(10):1395-400.
127. **Behnes M, Bertsch T, Lepiorz D, Lang S, Trinkmann F, Brueckmann M, et al.** Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment. *Critical Care.* **2014**;18(5):507.
128. **Ali FT, Ali MA, Elnakeeb MM, Bendary HN.** Presepsin is an early monitoring biomarker for predicting clinical outcome in patients with sepsis. *Clinica Chimica Acta.* **2016**;460:93-101.
129. **Takahashi G, Shibata S, Fukui Y, Okamura Y, Inoue Y.** Diagnostic accuracy of procalcitonin and presepsin for infectious disease in patients with acute kidney injury. *Diagnostic microbiology and infectious disease.* **2016**;86(2):205-10.
130. **Nakamura Y, Ishikura H, Nishida T, Kawano Y, Yuge R, Ichiki R, et al.** Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in patients with or without acute kidney injury. *BMC anesthesiology.* **2014**;14(1):88.
131. **Kotera A, Sagishima K, Tashiro T, Niimori D, Kamohara H, Kinoshita Y.** A validation of presepsin levels in kidney dysfunction patients: four case reports. *Journal of intensive care.* **2014**;2(1):63.
132. **Nejat M, Pickering J, Devarajan P et al.** Some biomarkers of acute kidney injury are increased in pre-renal acute injury. *Kidney Int* **2012**; 81: 1254–1262.
133. **Nagata T, Yasuda Y, Ando M, Abe T, Katsuno T, Kato S, et al.** Clinical impact of kidney function on presepsin levels. *PloS one.* **2015**;10(6):e0129159.
134. **Matera G, Quirino A, Peronace C, Settembre P, Marano V, Loria MT, et al.** Soluble CD14 subtype—a new biomarker in predicting the outcome of critically ill septic patients. *The American journal of the medical sciences.* **2017**;353(6):543-51.
135. **Saito J, Hashiba E, Mikami A, Kudo T, Niwa H, Hirota K.** Pilot Study of Changes in Presepsin Concentrations Compared With Changes in Procalcitonin and C-Reactive Protein Concentrations After Cardiovascular Surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia.* **2017**;31(4):1262-7.
136. **Nakamura Y, Murai A, Mizunuma M, Ohta D, Kawano Y, Matsumoto N, et al.** Potential use of procalcitonin as biomarker for bacterial sepsis in patients with or without acute kidney injury. *Journal of infection and chemotherapy.* **2015**;21(4):257-63.
137. **Heredia-Rodríguez M, Bustamante-Munguira J, Fierro I, Lorenzo M, Jorge-Monjas P, Gómez-Sánchez E, et al.** Procalcitonin cannot be used as a biomarker of infection in heart surgery patients with acute kidney injury. *Journal of critical care.* **2016**;33:233-9.
138. **Saito J, Hashiba E, Kushikata T, Mikami A, Hirota K.** Changes in presepsin concentrations in surgical patients with end-stage kidney disease undergoing living kidney transplantation: a pilot study. *Journal of anesthesia.* **2016**;30(1):174-7.

139. **Chenevier-Gobeaux C, Trabattoni E, Roelens M, Borderie D, Claessens Y-E.** Presepsin (sCD14-ST) in emergency department: the need for adapted threshold values? *Clinica Chimica Acta.* **2014**;427:34-6.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Fatma Kubat
Doğum Tarihi ve Yeri : 15.04.1984 Mersin
Medeni Durumu : Evli
Adres : Türkmenbaşı Mah. Serapark 1 evleri C blok 11/22
Seyhan/ADANA
Telefon : 0507 443 9898
E-mail : ftmclk2956@hotmail.com
Mezun Olduğın Tıp Fakültesi : Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : Niğde Çamardı Yeletan Sağlık Ocağı
Niğde Çamardı İlçe Devlet Hastanesi
Niğde Dr Doğan Baran Kadın Hastalıkları ve Çocuk
Hastanesi
Yabancı Dil : İngilizce