



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT BÖBREK HASARINDA SERUM VE İDRAR
ANJİYOTENSİNOJEN DÜZEYLERİ İLE HASTALIĞIN
PROGNOZU ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Ali AKIN

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2020



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT BÖBREK HASARINDA SERUM VE İDRAR
ANJİYOTENSİNOJEN DÜZEYLERİ İLE HASTALIĞIN
PROGNOZU ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Ali AKIN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Kevser DEMİR

TOKAT

2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimleri ile hekimlik sanatını öğrenmemde büyük katkıları olan, başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Faruk Kutlutürk'e olmak üzere, Doç. Dr. Şafak Şahin'e, Doç. Dr. Türker Taşlıyurt'a, Doç. Dr. Abdullah Özgür Yeniova'ya, Doç. Dr. Ayşe Kefeli'ye, Dr. Öğr. Üyesi Süheyla Uzun'a, Doç. Dr. Özge Gümüşay'a, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Başak'a teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen ve bana yol gösteren değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Kevser Demir'e, çalışmamızın istatistik aşamasında emeği geçen Dr. Öğr. Üyesi Emre Kuyucu'ya, laboratuvar çalışmalarında desteklerini esirgemeyen Tıbbi Biyokimya bölümünden Dr. Öğr. Üyesi Zeliha Cansel Özmen'e ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlık eğitiminde beraber çalıştığım başta asistan doktor arkadaşlarım olmak üzere, tüm mesai arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, destekleri ile her zaman yanımda olan anneme, babama ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Asistanlık sürecinde ve tezim boyunca sabır, destek ve sevgilerini yanımda hissettiğim eşim Seher Akın'a kızlarım Nurefşan ve Sümeyye'ye teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Akut böbrek hasarı (ABH) yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden heterojen bir hastalıktır. ABH tanısında kullanılan serum kreatinin değeri böbrek hasara uğradıktan sonra artış göstermektedir. Kreatinin artışının geç olması ABH tanısında gecikmelere neden olabilir. Ayrıca renal fonksiyonlar kötü olduğu halde kreatinin düzeyinin hastalığın şiddeti ile paralel olmaması takip ve tedavide gecikmelere neden olmaktadır. Bu çalışmada ABH tanısı alan hastalarda, tanı ve takipler esnasında serum ve idrar anjiyotensinojen düzeylerinin renal fonksiyonların prognozu ile ilişkisinin irdelenmesi planlanmaktadır. Bu sayede, ABH gelişen hastalardan daha riskli olanların belirlenmesi ve bu hastaların daha sıkı takip ve tedavisinin yapılması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Gaziosmanpaşa Üniversitesi İç Hastalıkları Kliniği tarafından takip ve tedavisi yapılan ABH tanısı almış, 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. ABH gelişen hastalarda, etyoloji araştırılması ve komplikasyonların değerlendirilmesi amacı ile rutin olarak çalışılan serum BUN, kreatin, elektrolitler, idrarda kreatinin kayıt altına alındı. Hastalardan ABH tanısı konulduğu esnada serum ve idrar örneklerinden artan numulere serum ve idrar anjiyotensinojen düzeyleri ölçüldü. Takibi yapılan hastalardan 15. gün ve 30. gün idrar anjiyotensinojen düzeyleri bakıldı. Başlangıç tarihinden itibaren takibi yapılabilen hastalar 3 ay sonra tekrar değerlendirildi ve renal fonksiyonların durumu serum kreatinin düzeyi ölçülerek kayıt altına alındı. Çalışma için rutin tetkikler amacıyla alınan serum ve idrar örneklerinden artan numuneler kullanıldı. Çalışmaya gebeler, tanı anında anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokleri, aldesteron reseptör antagonisti ilaç kullanımı olan hastalar, postrenal ABH gelişen hastalar, malignite tanısı olan, kronik karaciğer hastalığı veya multiorgan yetmezliği olan hastalar, sepsis tanısı olan hastalar dahil edilmedi.

Bulgular: Çalışmaya 79 ABH gelişen hasta dahil edildi. Bu hastaların 44'ü (%56) erkek, 35'i (%44) kadın idi. 54 hasta KDIGO evre 1, 17 hasta KDIGO evre 2 ve 8 hasta KDIGO evre 3 idi. Çalışma süresince vefat eden hasta sayısı 46 (%58) idi. Çalışmamızda, ABH tanı anında bakılan idrar anjiyotensinojen/idrar kreatinin düzeyleri (İAGT/İKr), KDIGO evre 3 hastalarda evre 1 ve 2 hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0,001$). İAGT/İKr düzeyleri hemodiyaliz alan hastalarda ve vefat eden hastalarda daha yüksek olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p > 0,05$). Tanı anında bakılan İAGT/İKr düzeyi ile 3. ay bakılan kreatinin arasında pozitif yönde korelasyon olduğu görüldü ($r = 0,408$, $p = 0,053$)

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları idrar anjiyotensinojen düzeylerinin ABH şiddetinin bir göstergesi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. İdrar anjiyotensinojenin ABH olgularında erken tanı ve prognostik önemini belirlemek için çok sayıda olgunun dahil edildiği klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Akut Böbrek Hasarı, Kreatinin, Üriner Anjiyotensinojen, NGAL, KIM-1, IL-18



ABSTRACT

Aim : Acute kidney injury (AKI) is a heterogeneous disease with high morbidity and mortality. Serum creatinine value used in the diagnosis of AKI increases after kidney damage. Late increase in creatinine may cause delay in the diagnosis of AKI. In addition, although the renal functions are poor, the creatinine level is not parallel with the severity of the disease, causing delays in follow-up and treatment. In this study, it is planned to examine the relationship between serum and urine angiotensinogen levels and the prognosis of renal functions in patients diagnosed with AKI during diagnosis and follow-up. In this way, it is aimed to identify those who are more risky than patients with AKI and to follow up and treat these patients more closely.

Materials and Methods: Patients over the age of 18 who were diagnosed with AKI who were followed up and treated by Gaziosmanpaşa University Internal Medicine Clinic were included in this study. Serum BUN, creatine, electrolytes, and urine creatinine, which were routinely studied in patients with AKI, were recorded for etiology and evaluation of complications. At the time of the diagnosis of AKI, serum and urine angiotensinogen levels were measured in the increased samples from the serum and urine samples. Urine angiotensinogen levels were measured on the 15th and 30th days of the followed-up patients. Patients who could be followed up from the beginning date were re-evaluated 3 months later and the status of renal functions was recorded by measuring serum creatinine level. For the study, residual samples from serum and urine samples taken for routine tests were used. In this study, pregnant women, patients with angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin receptor blocker (ARB), aldosterone receptor antagonist drug use at the time of diagnosis, patients with postrenal AKI, patients with malignancy, chronic liver disease or multiorgan failure, patients with a diagnosis of sepsis patients were not included.

Findings: Seventy nine patients with AKI were included in the study. Of them, 44 (56%) were male and 35 (44%) were female. When the patients were divided according to the stage of KDIGO, 54 patients were stage 1, 17 patients were stage 2, and 8 patients were stage 3. The number of patients who died during the study period was 46 (58%). In our study, urinary angiotensinogen/urinary creatinine (UAGT /UCr) levels at the diagnosis of AKI were found to be statistically significantly higher in KDIGO stage 3 compared to KDIGO stage 1 and 2 patients ($p < 0.001$). Although UAGT / UCr levels were higher in patients who received hemodialysis and those who died, the differences were not statistically significant ($p > 0.05$). It

was observed that there was a positive correlation between UAGT/ UCr level at the diagnosis and creatinine level at 3 months ($r = 0.408$, $p = 0.053$).

Results: The results of our study suggest that urinary angiotensinogen levels can be used as an indicator of acute kidney injury severity. In order to better demonstrate the early diagnosis and prognostic importance of urinary angiotensinogen in acute kidney injury, clinical studies involving a large number of cases are needed.

Key Words: Acute Kidney Injury, Creatinine, Urinary Angiotensinogen, NGAL, KIM-1, IL-18



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Akut Böbrek Hasarı	2
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	2
2.1.2. RIFLE, AKIN, KDIGO Kriterlerine Göre ABH Tanısı ve Evresi.....	3
2.1.2.1. RIFLE Kriterleri.....	3
2.1.2.2. AKIN Kriterleri	4
2.1.2.3. KDIGO Evrelemesi.....	5
2.1.3. Patofizyoloji.....	6
2.1.4. Etyoloji.....	9
2.1.4.1. Prerenal ABH.....	9
2.1.4.2. Renal ABH.....	13
2.1.4.2.1. İskemik Akut Tübüler Nekroz.....	14
2.1.4.2.2. Toksik Akut Tübüler Nekroz.....	15
2.1.4.2.3. Akut İnterstisyel Nefrit.....	16
2.1.4.2.4. Glomerülo nefritler.....	19
2.1.4.2.5. Vasküler Hastalıklar.....	20
2.1.4.3. Postrenal Akut Böbrek Hasarı.....	20
2.1.5. Klinik ve Komplikasyonlar.....	22
2.1.6. ABH İlişkili Parametreler.....	23

2.1.6.1. Üre ve Kreatinin.....	24
2.1.6.1.2. Klirens Kavramı ve Kreatinin Klirensi.....	26
2.1.7.Yeni Biyobelirteçler.....	29
2.1.7.1. İdrar Anjiyotensinojen (İAGT).....	29
2.1.7.2. Nötrofil Jelatinaz ile İlişkili Lipokalin (NGAL).....	31
2.1.7.3. Böbrek Hasarı Molekülü 1 (KIM-1).....	31
2.1.7.4. Karaciğer Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (L-FABP).....	32
2.1.7.5. İnterlökin 18.....	32
2.1.7.6. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein 7 Ve Metaloproteinaz 2'nin Doku İnhibitörü (IGFBP7 ve TIMP-2).....	33
2.1.7.7. Kalprotektin.....	33
2.1.7.8. Üriner microRNA.....	34
2.1.8. ABH Tedavisi.....	34
2.1.8.1 Genel Prensipler.....	34
2.1.8.2. Kontrast Kaynaklı ABH'de Tedavi.....	36
2.1.8.3. ABH'de Komplikasyonların Yönetimi.....	37
2.1.8.4. ABH'de Diyaliz Tedavisi.....	38
2.1.8.5. ABH'de Diyalizin Kesilmesi.....	38
2.1.8.6. ABH Sonrası KBH Gelişimi.....	39
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	40
3.1. Hasta değerlendirilmesi.....	40
3.2. Biyokimya tetkikleri.....	40
3.3. İstatistiksel analiz.....	41
4. BULGULAR.....	42
4.1. Çalışmaya dahil edilen olguların özellikleri.....	42

5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55
7. KAYNAKLAR.....	56
ÖZGEÇMİŞ.....	66



KISALTMALAR LİSTESİ

ABH	Akut böbrek hasarı
ACEİ	Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü
AKIN	Akut kidney injury network
Ang II	Anjiyotensin 2
ARB	Anjiyotensin reseptör blokörü
AGT	Anjiyotensinojen
AT-2	Anjiyotensin 2
ATN	Akut tübüler nekroz
AIN	akut interstisyel nefrit
BUN	Kan üre azotu
CIN	Kontrast ilişkili nefropati
CPB	Kardiyopulmoner bypass
CRRT	Kontinü renal replasman tedavileri
Cys-C	Sistatin C
EKG	Elektrokardiyografi
FENa	Fraksiyonel sodyum ekskresyonu
Gd	Gadolinyum
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
IL-18	İnterlökin 18
IGFBP7	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein 7
İAGT	İdrar Anjiyotensinojen
İAGT /İKr	İdrar Anjiyotensinojen/İdrar Kreatinin
K	Potasyum

KBH	Kronik böbrek hastalığı
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KIM-1	Kidney injury molekül- 1(böbrek hasarı molekülü 1)
L-FABP	karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı protein
NGAL	Nötrofil jelatinaz bağlı lipokalin
NSAİİ	Non-steroid antiinflamatuvar ilaç
PTH	Paratiroid hormon
RRT	Renal Replasman Tedavisi
SAGT	Serum anjiotensinojen
sKr	Serum kreatinin
TIMP -2	Metaloproteinaz 2' Nin Doku İnhibitörü
TGF	Transforme Edici Büyüme Faktörü
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
YBÜ	Yoğun bakım ünitesi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1: Anjiyotensinojenin Metabolizması.....	12
Şekil 2: ABH' da Hasarlanma Mekanizması ve Biyobelirteçler.....	24
Şekil 3: Serum Bun/Kreatinin ile GFH arasındaki ilişki.....	26
Şekil 4: Ang II' nin Böbrekte Salgılanması.....	30
Şekil 5. KDIGO Evresine Göre Hastaların Dağılımı.....	43



TABLULAR LİSTESİ

Tablo No:	Sayfa No:
Tablo 1: RIFLE Sınıflandırması.....	3
Tablo 2: AKIN Sınıflandırması.....	4
Tablo 3: KDIGO Sınıflandırması.....	5
Tablo 4: GFH Hesabında İdeal Madde.....	8
Tablo 5: Prerenal ABH Nedenleri.....	9
Tablo 6: Prerenal ABH-ATN Ayırıcı Tanısı.....	15
Tablo 7: Bazı Nefrotoksik Ajanlar.....	16
Tablo 8: Akut İnterstisyel Nefrit'in Bazı Nedenleri.....	17
Tablo 9: ATN'nin AIN'den ayırt edici özellikleri.....	18
Tablo 10: Glomeronefrit Nedenleri.....	19
Tablo 11: Postrenal ABH'de Lokalizasyon ve Etiyoloji.....	21
Tablo 12: Bun ve Kreatinini Etkileyen Ekstrarenal Faktörler.....	27
Tablo 13: ABH' de Doz Ayarlaması veya Bırakılması Gereken Bazı İlaçlar.....	35
Tablo 14: Hiperkalemide Medikal Tedavi.....	37
Tablo 15: Çalışmaya Dahil Edilen Olguların Özellikleri.....	42
Tablo 16: İAGT/İKre ile SAGT Arasındaki Korelasyon.....	44
Tablo 17: KDIGO Evreye Göre SAGT Ve İAGT/İKre Oranı.....	44
Tablo 18: GFH'ye göre hemodiyaliz ve mortalite durumu.....	45
Tablo 19: KDIGO evrelemeye göre hemodiyaliz ve mortalite durumu.....	45
Tablo 20: İAGT/İKre ile hemodiyaliz ve mortalite ilişkisi.....	46
Tablo 21: sATG ile hemodiyaliz ve mortalite ilişkisi.....	46
Tablo 22: İAGT/İKre ile 90. Gün sKre Arasındaki Korelasyon.....	47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut böbrek hasarı (ABH), böbrek fonksiyonlarında ani ve genellikle geri dönüşlü azalma ile karakterize bir hastalıktır. Tanı ve evrelemesinde Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) rehberi kullanılmakta olup, serum kreatin değerinde yükselme ve idrar çıkışında azalma tanıda kullanılan parametrelerdir. Etyolojik olayın yerine göre, prerenal, renal ve postrenal olmak üzere üç kategoride incelenir.

Sıvı elektrolit denge bozuklukları ve azotlu artık ürünlerin atılamaması nedeniyle ABH, önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Komplike olmayan ABH olgularında mortalite oranı %5 civarında iken yoğun bakım ünitesindeki hastalarda %40'ın üzerindedir. ABH olan hastaların çoğu, takiplerde böbrek fonksiyonlarını geri kazanır, iyileşme idrar miktarında artış ve sKr değerinde kademeli bir azalma ile kendini gösterir. Bununla birlikte, bazı hastalarda başlangıçtaki böbrek fonksiyonları geri dönmez ve kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişebilir. ABH tanısı alan hastalarda sKr değerindeki artış ve idrar çıkışındaki azalma ortaya çıkabilecek komplikasyonlar için sınırlı prognostik öneme sahiptir. ABH'nin prognozu hakkında yeterli bilginin olmaması ise hastaların sonuçlarının iyileştirilmesinde önemli bir engel olarak görülmektedir.

Renin Anjiotensin Aldosteron sisteminin (RAS) ilk ürünü olan anjiotensinojen böbrekte üretilen renin etkisi ile karaciğerden sentezlenir. Anjiotensinojen; Anjiotensin I'e ve anjiotensin I de anjiotensin II' ye dönüşür. RAS; sodyum reabsorpsiyonu, hücre proliferasyonu, sıvı dengesi, apoptozis, fibrozis ve inflamasyonda önemli role sahiptir. RAS aktivasyonu ABH patogenezinde önemli role sahip olup, idrar anjiotensinojen (İAGT) düzeyleri hipertansiyon ve böbrek hastalıklarında intrarenal RAS aktivitesinin bir göstergesidir. Bu nedenle, İAGT düzeyleri ABH prognozunda etkinliğinin araştırılması önerilen biyobelirteçlerdendir.

Bu çalışmaya Gaziosmanpaşa Üniversitesi İç Hastalıkları Kliniği tarafından takip ve tedavisi yapılan ABH tanısı almış hastalar dahil edildi. Çalışmada hastaların serum anjiotensinojen(SAGT) ve İAGT düzeylerinin renal fonksiyonlar ve komplikasyonlar ile ilişkisinin incelenmesi amaçlandı. Bu sayede SAGT ve İAGT düzeyleri yüksek olan hastalar takiplerinde gelişebilecek komplikasyonlar açısından yakın takip edilebilecek, morbidite ve mortalitenin azaltılması sağlanabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT BÖBREK HASARI

2.1.1. TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

ABH, böbrek fonksiyonlarının ani düşmesi ile üre ve diğer azotlu atık ürünlerin birikimine, hücre dışı hacim ve elektrolitlerin dengesinde bozukluğa yol açan bir durumdur. ABH terimi büyük ölçüde akut böbrek yetmezliğinin (ABY) yerini almıştır, bu da böbrek fonksiyonunda yetmezlik ile sonuçlanmayan daha küçük azalmanın önemli olduğunu ve artan morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

ABH saatler ile günler arasında gelişir ve genellikle acil serviste, hastanede yatan hastalarda teşhis edilir. ABH, poliklinik değerlendirmesinde tesadüfen sK_{Cr} değerinde ani bir artış olarak saptanabilir ya da hastalar, doğrudan böbrek fonksiyonlarının kaybindan kaynaklanan ödem, bulantı, kusma, nefes darlığı, kan basıncı yüksekliği, azalmış idrar çıkışı gibi semptom ve bulgularla başvurabilirler. Bununla birlikte, birçok hastada klinik semptom yoktur.

Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların % 25-30'unda ve hastanede yatan hastaların % 3-7'sinde akut böbrek hasarı gelişir [1]. Ayrıca ABH olan birçok hastada tek organ yetmezliğinden ziyade çoklu organ yetmezliği birlikte olmaktadır [2].

ABH'nin tanımını sağlamak için çeşitli ABH konsensüs tanımları geliştirilmiştir. Bu tanımlar sK_{Cr} ve idrar miktarına dayanır ve öncelikle epidemiyolojik ve sonuç çalışmalarında ABH hastalarını tanımlamak için kullanılır. ABH'li hastaların klinik değerlendirmesi ve yönetiminde sınırlı fayda sağlarlar.

Klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanılan ABH tanımı, sırayla geliştirilen spesifik kriterlere dayanmaktadır. KDIGO tanımı ve evreleme sistemi en yeni ve tercih edilen tanımdır [3].

Akut böbrek hasarında idrar miktarı değişkenlik gösterebilir. Oligüri (günde 400 ml' den daha az) ve anüri (günde 100 ml' den daha az) görülebilir veya idrar miktarında azalma olmayabilir.

ABH hastalarında tipik olarak 7 ila 21 gün süren bir böbrek yetmezliği evresi vardır [4]. Bununla birlikte ABH süresi, ilk iskemik atağın uzunluğuna ve şiddetine, tekrarlayan iskemik duruma, nefrotoksik ajanların devamına ve hastanın oligürik olup olmadığına bağlı olarak değişkendir. Bazı hastalar birkaç gün içinde iyileşirken, diğerlerinde aylarca diyaliz gerekebilir. [4].

2.1.2. RIFLE, AKIN, KDIGO KRİTLERLERİNE GÖRE ABH TANISI ve EVRESİ

ABH'in muntazam bir tanımını sağlamak için çeşitli ABH konsensüs tanımları geliştirilmiştir. Bu tanımlar sadece sK_{Cr} ve idrar çıkışına dayanır ve öncelikle epidemiyolojik ve sonuç çalışmalarında ABH hastalarını tanımlamak için kullanılır. Bu tanımların ve evreleme sistemlerinin ABH'li hastaların klinik değerlendirme ve yönetimindeki genel faydası henüz doğrulanmamıştır.

2.1.2.1. RIFLE Kriterleri

ABH'nin yapılan ilk konsensüs tanımıdır. RIFLE kriteri Akut Diyaliz Kalite Girişimi (ADQI) çalışma grubunun, ABH alanında fikir birliği ve kanıta dayalı ifadeler geliştirmek için Mayıs 2002'de Vicenza'da oluşturduğu kriterlerdir [5]. RIFLE kriteri 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 kriteri sK_{Cr} değeri için herhangi bir süre içermediğinden, dinamik bir sürecin analizine izin vermemektedir [6].

Tablo 1. RIFLE Sınıflandırması [7]

ABH sınıflandırması	Serum Kreatin Artışına Göre	İdrar Çıkışına Göre
RİSK	Serum kreatinininde bazale göre 1,5 katına kadar artış	6 ila 12 saat boyunca <0.5 mL / kg / saat idrar çıkışı
İNJURY (Hasar)	Serum kreatinininde bazal değerinin 2 katına kadar artış	12 ila 24 saat boyunca <0.5 mL / kg / saat idrar çıkışı
FAİLURE (Yetmezlik)	Serum kreatinininde bazal değerinin 3 katına kadar artış veya Serum kreatinininde > 0.5 mg / dl ile > 4.0 mg / dl artış veya	> 24 saat boyunca <0.3 mL / kg / saat idrar çıkışı veya > 12 saat boyunca anüri

	Renal replasman tedavisinin başlatılması	
LOSS (Kayıp)	>4 hafta renal replasman tedavisi ihtiyacı	
END STAGE (Son Dönem)	> 3 ay renal replasman tedavisi ihtiyacı	

2.1.2.2. AKIN Kriterleri

RIFLE tanımlama sisteminin duyarlılığını arttırmak amacıyla Acute Kidney Injury Network (AKIN) tarafından yeni bir tanımlama sistemi geliştirilmiştir. Çünkü ABH olan hastalarda sK_r düzeyindeki çok küçük artışların bile mortaliteyi belirgin arttırdığı gösterilmiştir (37). Bu düzenlemeye göre ABH hastaları 3 evreye ayrılmıştır ve RIFLE’de klinik sonuca göre düzenlenen Loss(kayıp) ve End stage(son dönem) sınıflandırmaları kaldırılmıştır. AKIN sınıflandırmasında hastaların bazal kreatinin düzeylerine de ihtiyaç olmayıp 48 saatlik periyodlar içindeki sK_r düzeylerindeki ani artış ya da idrar miktarında ani azalmalara göre evreleme yapılmaktadır. Bunun yanında sK_r düzeyindeki 0,3mg/dl’lik artışlar da ABH olarak belirlenmiştir. Tablo 2 AKIN sınıflandırmasını göstermektedir.

Tablo 2. AKIN Sınıflandırması [8]

ABH sınıflandırması	Serum Kreatin Artışına Göre	İdrar Çıkışına Göre
Teşhis kriteri	Serum kreatinininde 48 saat içinde ≥ 0.3 mg/dl veya \geq % 50 artış	> 6 saat boyunca < 0.5 ml / kg / saat idrar çıkışı
Evre 1	Serum kreatinin ≥ 0.3 mg / dl veya bazale göre % 150 ile 200 artış	6 ila 12 saat boyunca < 0.5 ml/kg /saat idrar çıkışı
Evre 2	Serum kreatininin bazal değerine göre % 200 ile 300'e çıkması	12 ila 24 saat boyunca < 0.5 ml / kg / saat idrar çıkışı

Evre 3	Serum kreatinininde bazal değerine göre $>300\%$ çıkması veya Serum kreatinininde $>4,0$ mg / dL olması veya Renal replasman tedavisinin başlatılması	> 24 saat boyunca <0.3 mL / kg/saat idrar çıkışı veya > 12 saat boyunca anüri
--------	---	---

2.1.2.3 KDIGO Evrelemesi

KDIGO tanımı ve evreleme sistemi en yeni ve tercih edilen kriterdir [9]. KDIGO kriteri RIFLE sınıflandırmasından farklıdır, çünkü KDIGO kriteri sadece sK_r ve idrar çıkışındaki değişiklikleri kullanır, evreleme için GFH değişikliklerini kullanmaz, tek istisna 18 yaşın altındaki çocuklardır; GFH'deki tahmini akut azalış ABH'nin evre 3 kriterlerinde içerildiği gibi $1,73 \text{ m}^2$ başına $<35 \text{ ml/dk}$ ' dir. KDIGO'ya göre ABH'de kriterler iyileştirilerek güncellenmiştir. Tablo 3 KDIGO sınıflandırmasını göstermektedir.

Tablo 3. KDIGO Sınıflandırması [9]

ABH Sınıflandırması	Serum Kreatin Artışına Göre	İdrar Çıkışına Göre
Teşhis kriteri	Serum kreatinininde 48 saat içinde ≥ 0.3 mg/dl veya 7 gün içinde ortaya çıktığı bilinen ya da tahmin edilen serum kreatinininde bazale göre 1,5 kat artış	> 6 saat boyunca < 0.5 mL/kg/saat idrar çıkışı
Evre 1	Serum kreatinininde ≥ 0.3 mg/dl veya bazale göre 1.5 ila 1.9 kat artış	6 ila 12 saat boyunca < 0.5 mL/kg/saat idrar çıkışı

Evre 2	Serum kreatinin bazal değerin 2,0 ile 2,9 katına çıkması	12 ila 24 saat boyunca < 0.5 mL/kg/saat idrar çıkışı
Evre 3	Serum kreatinininde bazal değerin 3 katına kadar artış veya serum kreatinininde ≥ 4.0 mg / dL arasında artış veya renal replasman tedavisinin başlatılması	≥ 24 saat boyunca < 0.3 mL/kg/saat idrar çıkışı veya ≥ 12 saat boyunca anüri

2.1.3. PATOFİZYOLOJİ

ABH'nin patofizyolojisinin anlaşılmasına yardımcı olmak için bazı deneysel modeller kurulmuştur. Bu deneysel modellere rağmen böbreğin fonksiyonlarını etkileyen fizyolojik faktörlerin (sıcaklık, kan basıncı, anestezi, sıvı durumu vb...) kontrol edilememesi, deneysel çalışmalarda komorbiditelerin genellikle olmaması (ileri yaş, bozulmuş böbrek fonksiyonu, multi organ yetmezlik ve varolan vasküler hastalık vb...) kısıtlayıcı faktörler olarak rol oynamaktadır [10].

Deneysel modeller arasında en sık kullanılan iskemi-reperfüzyon metodu renal arterlerin belli bir süre klemplenmesiyle oluşturulan bir model olup basittir ve tekrarlanabilir [11]. Bununla birlikte, fare ve sıçanlar arasındaki inflamatuvar yanıt büyük oranda birbirinden farklıdır. İnsandaki ABH'de saf iskemi vakaların çok az bir kısmında görülür ve böbrek kan akımının tamamen ortadan kalkması genellikle söz konusu değildir. İnsandaki ABH'de tek başına iskemi nadiren görülür ve böbrek kan akımının tamamen ortadan kalkması genellikle görülmez. Renal ABH nedenlerinden olan ATN'de patofizyoloji dört fazda değerlendirilir.

1. Başlangıç: Bu evrede böbrek kan akımının azalmasına bağlı hücre içinde ATP miktarı azalır [12]. Bu da akut hücre hasarı ve disfonksiyonuna yol açar. Devam eden iskemik hasar sürecinde nefronun tüm segmentleri etkilenmesine rağmen proksimal tübül hücreleri daha fazla etkilenir. Proksimal tübül hücreleri üç segmentten (S1, S2, S3) oluşmakta olup medullanın dış katmanını oluşturan S3 segmenti iskemik hasardan en fazla etkilenen bölgedir [13]. Bunun en önemli sebebi anaerobik glikoliz kapasitesinin sınırlı olması ve venöz kapiller kan akımının

tek beslenme kaynağı olmasıdır. Toksinlere bağlı toksik nefropatide endositozun yüksek hızda olması sonucu S1 ve S2 segmentleri daha fazla etkilenmektedir. Yapılan histolojik incelemelerde, ATN'nin klasik bulgusu proksimal hücrelerdeki apikal border brushın kaybıdır [14]. Glomerüller epitel hücre hasarı klasik olarak görülmemesine rağmen bazı çalışmalarda kalınlaşma ve ayaksı çıkıntılarda kabalaşma meydana geldiği gösterilmiştir [15]. Epitelyal hücre hasarı subletal olursa hücre iskeletinde bozulmaya yol açarken, letal olursa apoptozis ve nekroza yol açar [13].

2. Ekstansiyon fazı: Başlangıçtaki iskemik olayı takip eden ve devam eden hipoksinin olması ve inflamatuvar yanıt, ekstansiyon fazının gelişmesine yol açar. Ekstansiyon fazında, kortikomedüller bileşkede bu iki mekanizma belirgin olarak devam etmektedir [13]. Renal vasküler endotelial hücre hasarı, renal tübüler epitel hücrelerinde iskeminin devam etmesinde önemli rol oynar [16]. İlâveten, inflamatuvar yanıt gözlenir. Hayvan deney modellerine dayanılarak, iskemiden sonra en erken ilk 2. saatte lökositler görülmeye başlarken iskemiye takiben 24. saatte inflamatuvar hücre infiltrasyonu dış medüller bölgede oldukça belirgindir [17]. Devam eden kemokin ve sitokin salınımı ve üretimi inflamatuvar kaskadın aktivasyonunu artırır. Bu fazda apoptozis ve nekroza bağlı hücre hasarı ve ölümü devam eder. Bunun tersine, dış korteksteki proksimal tübül hücrelerinde kan akımı neredeyse normal seviyelerine ulaşır. Bu aşamada, morfolojik olarak hücresel tamir ve düzelme meydana gelir. Bu fazda glomerül filtrasyon hızındaki (GFH) düşme devam etmektedir [13].

3. Onarım fazı: Bu fazda hücreler sellüler ve tübül bütünlüğünü sağlamak için onarım, migrasyon, apoptozis ve proliferasyon sürecinden geçerler. GFH bu aşamada stabil kalır. Bu sellüler onarım ve reorganizasyon hücresel fonksiyonları yavaş yavaş düzeltir. Bu da organ fonksiyonlarının düzelmesini sağlar [13].

4. Toparlanma fazı: Hücresel diferansiyasyon devam ederken, epitelyal polarite yeniden kazanılır, hücresel ve organ fonksiyonları normale döner [13].

Patogeneze de anlaşılacağı gibi böbrek fonksiyonlarını tamamen kaybetmemek ve hasarı en aza indirebilmek için ABH'nin nedenini hızlı bir şekilde belirlemek önemlidir. Birçok durumda altta yatan neden hızlı bir şekilde tanımlanır ve giderilirse ABH geri dönüşümlüdür. ABH'de ilk değerlendirme komplikasyonları araştırmak ve temel nedenleri anlamaya odaklanmalıdır.

ABH teşhisinden sonra, böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesi ve progresyonun hızı değerlendirilir, komplikasyonların varlığı ve altta yatan bozukluk teşhis edilir. Öykü ve fizik

muayene ile birlikte, en yararlı bilgiler başlangıçta GFH tahmininden ve idrar sedimentinin incelenmesinden elde edilir. GFH böbrek hastalığının nedeni hakkında hiçbir bilgi vermez. İleri incelemede, idrar tetkiki, idrar protein atılımının ölçülmesi ve gerekirse radyolojik çalışmalar ve/veya böbrek biyopsisi yer alır.

GFH işleyen tüm nefronlardaki filtrasyon hızlarının toplamına eşittir; bu nedenle GFH işleyen nefronların sayısının kabaca bir ölçümünü verir. Böbreğin filtreleme birimleri, glomerüller, günde yaklaşık 180 litre (125 mL/dakika) plazmayı filtreler. GFH normal değeri, yaş, cinsiyet ve vücut büyüklüğüne bağlıdır ve yaklaşık olarak 130 ile 120 ml/dakika / 1.73 m² dir [18].

Tablo 4. GFH Hesabında İdeal Madde

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">-Tübüler reabsorpsiyonu ve sekresyonu olmamalı-Kana sabit bir hızla girmeli (endojen veya ekzojen)-Hücre dışı sıvıda serbest dağılımı olmalı-Proteine bağlanma olmamalı-Glomerüllerden serbest filtre olmalı-Renal metabolizması olmamalı-Böbrek dışı eliminasyonu olmamalıdır. |
|---|

GFH ölçümü klinik uygulamada karmaşık, zaman alıcı ve zahmetlidir. Bu nedenle, GFH genellikle serum belirteçlerinden tahmin edilir. GFH hesaplanmasında Tablo 1'de belirtilen özellikleri taşıyan maddenin klinikte yaygın olarak kullanılabilmesi için yöntemin ucuz, güvenilir, kesin olması, kandaki diğer bileşiklerle etkileşime girmemesi ile birlikte kendisinin de GFH üzerinde herhangi bir etkisinin olmaması gereklidir.

Kreatinin, iskelet kasındaki kreatinin metabolizmasından ve diyet ile et alımından elde edilir. Nispeten sabit bir oranda dolaşıma salınır. Kreatinin glomerül boyunca serbestçe süzülür ve böbrek tarafından yeniden emilmez veya metabolize olmaz. Bununla birlikte, idrar kreatinin düzeyinin yaklaşık yüzde 10 ila 40' ı proksimal tübüldeki organik katyon salgı yolları ile tübüler sekresyondan üretilir [19]. Bununla birlikte GFH azaldıkça kreatininin tübüler sekresyonunda artış görülmektedir.

sK_{Cr} sabit olmayan hastalarda GFH böbrek fonksiyonlarını doğru şekilde yansıtmamaktadır. ABH gelişmiş olan ve sK_{Cr} düzeyi aktif olarak artan hastalar arasında, sK_{Cr}

değerine dayanan tahmini GFH (eGFH), gerçek GFH'yi yüksek gösterebilir. Tersine ABH'den iyileşen hastalar arasında eGFH gerçek GFH'yi düşük olarak gösterebilir [20]. ABH'den sağ kalanların KBH gelişimi için belirgin şekilde artmış riski vardır [21]. Ancak, tüm hastalarda ABH'den KBH'ye geçiş için risk aynı değildir [22].

2.1.4. ETYOLOJİ

ABH'nin nedenleri geleneksel olarak renal anatomisinin en fazla etkilenen kısmına göre sınıflandırılmaktadır [23]. ABH'ye geleneksel yaklaşım bu nedenle klinik etiyolojiyi prerenal (azalmış renal perfüzyon basıncı), intrinsik renal (damarların patolojisi, glomeruller veya tübüllerin durumu) veya postrenal (idrar akışının tıkanması) olarak sınıflandırmak olmuştur. Bununla birlikte bu sınırlar birbirinden tamamen ayrılabilir değildir. Örnek olarak, uzun süreli prerenal azotemi, intrinsik akut tübüler nekroza (ATN) yol açabilir ve tedavi edilmeyen idrar yolu tıkanıklığı, sonunda böbreklerin fibrozisine ve atrofisine neden olabilir.

Prerenal ABH en sık görülen tipdir (% 55- 60). Renal hipoperfüzyon sonucu gelişir, bu tip ABH'de böbrek parankim bütünlüğü korunur. İntrinsik renal ABH tüm ABH'lerin % 35-40'ını oluşturur. İskemi ya da nefrotoksik olaylar sonucu gelişen ATN intrinsik renal ABH'lerin % 90'dan fazlasını oluşturur. Postrenal ABH, üriner traktın tıkanmasıyla gelişir ve tüm ABH olguları içinde % 5'den az yer tutar [24].

2.1.4.1 Prerenal ABH

Prerenal ABH filtrasyon hasarına neden olan renal hipoperfüzyon ile ilişkilidir [25]. Prerenal nedenler ABH nedenlerinin en büyük bölümünü, yaklaşık % 55-60'ını oluşturmaktadır. Renal perfüzyon basıncının düşmesine neden olan faktörler arasında hipovolemiye neden olan kusmalar, kanamalar, fazla diüretik kullanımı, geniş yanıklar, glukozüri, peritonit, akut pankreatit, kardiyovasküler yetersizlik, hipotansiyon, sepsis, kalbin pompalama gücünün yetersiz olduğu durumlar sayılabilir (Tablo 5).

Tablo 5. Prerenal ABH Nedenleri

❖ İnvasküler Volüm Azalması
<ul style="list-style-type: none">• Kanama (cerrahi, gastrointestinal sistem (GİS), postpartum kanamalar)• Gastrointestinal kayıplar (kusma, nazogastrik aspirasyon, diyare)

- Renal kayıplar (diüretik kullanımı, diyabetes insipitus, adrenal yetmezlik)
- Cilt ve müköz membran kayıpları (yanık, hipertermi)
- 3.boşluğa kayıplar (Crush sendromu, pankreatit, hipoalbüminemi)

❖ Kardiyak debi azalması

- Kalp Yetmezliği
- Pulmoner hipertansiyon
- Pulmoner emboli
- Pozitif basınçlı ventilasyon

❖ Sistemik vazodilatasyon yapan durumlar

- İlaçlar (antihipertansifler, anestezi ajanları)
- Septik şok
- Karaciğer yetmezliği
- Anafilaksi
- Renal vazokonstriksiyon
- Hepatorenal sendrom
- Sepsis
- Nöradrenalin
- Radyokontrast ajanlar)

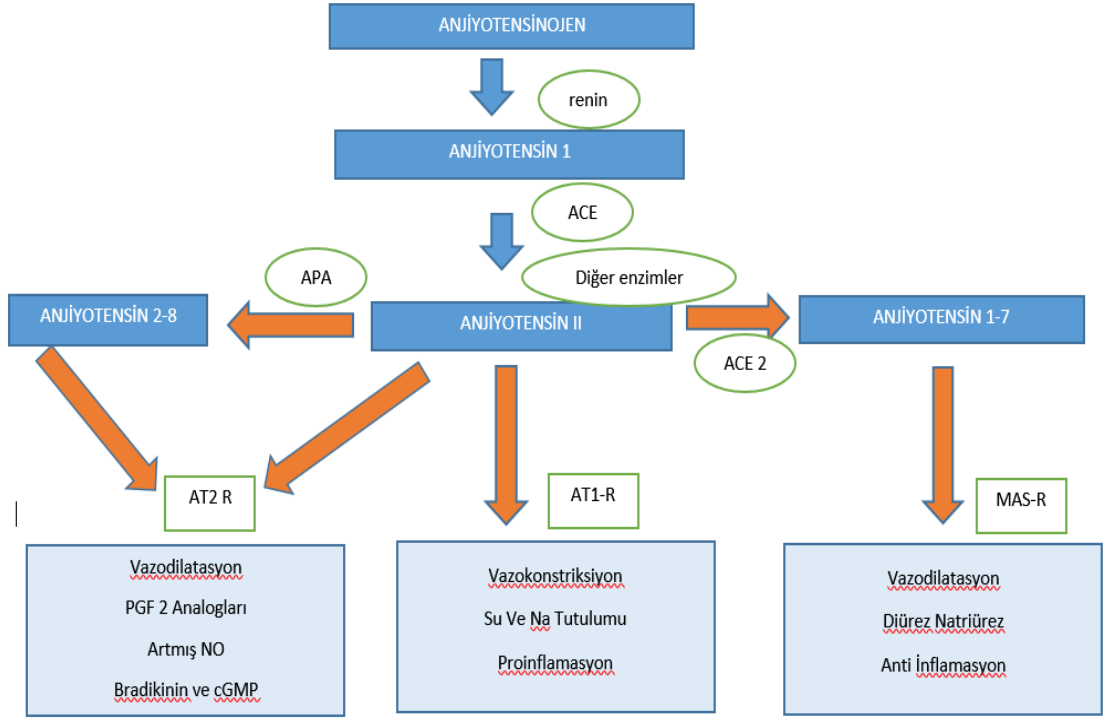
Sistemik hipoperfüzyon başlangıçta basınç (veya gerilme) değişikliklerine yanıt veren arteriyel reseptörler tarafından algılanır. Ortalama arteriyel basınç düştüğünde, kardiyak output veya sistemik vasküler direncin azalmasıyla, bu reseptörler aktive olarak hem renin (anjiyotensin II oluşumuna yol açar) hem de antidiüretik hormonun(ADH) salınımını artırır. Sonraki aşamada arteriyolar ve venüler vazokonstriksiyon ile kardiyak fonksiyonun uyarılması sistemik kan basıncını ve kardiyak debiyi normale döndürür. Arteriyolar vazokonstriksiyon öncelikle böbrek, splanknik ve kas-iskelet dolaşımalarında meydana gelir ve bu da kalbe ve beyne giden kan akımının göreceli olarak korunmasına neden olur.

Bunlar uygun sistemik yanıtlar olmasına rağmen, renal vazokonstriksiyon böbrek kan akımını ve akıma bağlı olan GFH'yi azaltabilir. Ek olarak telafi edici sistemik cevaplar eksikse,

kardiyak output ve/veya arteriyel basınçta kalıcı azalmalar GFH'deki azalmayı daha da kötüleştirir.

Böbrekler total kardiyak outputun % 25'ini aldığından, vücutta genel olarak doku perfüzyonunda azalmanın bir sonucu olarak veya selektif renal iskeminin sonucu olarak böbrek perfüzyonunda azalma olur. Prerenal ABH'de parankimal hasar yoktur. Bu nedenle böbreğin perfüzyonu hızlı bir şekilde geri sağlanırsa renal fonksiyon hızla normalleşir. Kalp yetmezliği gibi durumlarda yeterli hidrasyona rağmen böbrek perfüzyonu sağlanamayarak sıvı resüsitasyonuna yanıt alınamayabilir. Azalmış intravasküler volüm, baroreseptör aktivasyonuna dolayısıyla sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna neden olur. Özellikle nörepinefrin düzeyleri artar. Bu artış, renin, anjiyotensin II ve ADH salınımını arttırarak, sistemik vazokontrüksiyona, su ve ürenin geri emilimine sebep olur [26]. Bu nedenle prerenal azotemide BUN/Kr oranı yüksek beklenir.

Anjiyotensin II çok güçlü bir vazokonstrüktördür. Öncelikle renal efferent arteriolde vazokontrüksiyon oluşturur ve proksimal tübül boyunca sodyumun geri emilimini arttırır. Fraksiyone sodyum ekskresyonu (FeNa), bu nedenle prerenal azotemide %1'den daha az beklenir. FeNa'nın spesifitesi, prerenal hadiseyi tübüler hadiselerden ayırmada %80'dir. Anjiyotensin II, azalmış perfüzyon basıncına yanıt olarak afferent arteriollerde vazodilatasyon yapar ve GFH'yi korumaya çalışır. Bu otheregülasyon sistemik ortalama arteriyel basınç 75-80 mmHg'ya ulaşınca kadar devam eder. Prostaglandinler, kinin, kallikrein ve nitrik oksit (NO) düzeyi de artarak bu vazodilatasyona katkıda bulunmaktadır. Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) verildiğinde prostaglandin düzeyleri azalır ve renal perfüzyon bozulur.



Şekil 1. Anjiyotensinojenin Metabolizması

Anjiyotensin II düzeylerinin artması ile efferent arteriolde oluşan vazokonstriksiyon GFH'yi korumaktadır. Ancak kalp yetmezliği veya bilateral renal arter stenozu gibi durumlarda, afferent arteriol akımında da azalma olacağından anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEİ) verildiği takdirde böbrek fonksiyonları daha da fazla bozulacaktır.

Eğer prerenal ABH tedavisinde gecikilirse, uzamış ve şiddetli iskemi ATN'ye sebep olabilir [27].

ACE İnhibitörlerinin Prerenal ABH ile ilişkisi

ACEİ ve anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB' ler) hipertansiyon, KBH ve kalp yetmezliğinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Etkinliğe ek olarak, bu ajanlar az sayıda idiyosenkratik yan etki ürettikleri, lipid ve glikoz metabolizması üzerinde olumsuz etkilere sahip olmadıkları için özellikle iyi tolere edilme avantajına sahiptirler [28].

Bilateral renal arter stenozu, hipertansif nefroskleroz, kalp yetmezliği, polikistik böbrek hastalığı veya KBH'si olan ACEİ ile tedavi edilen bazı hastalarda, GFH'de düşme olabilir [29]. Bu bozuklukların her birinde, intrarenal perfüzyon basıncı azalabilir bu da GFH'nin kısmen

efferent arteriolde anjiyotensin II ile indüklenen direnç artışı ile korunduğu bir ayardır. Bu cevabı bir ACEİ ile bloke etmek sırayla efferent arteriyolü gevşetir, intraglomerüler basıncı düşürür ve GFH'yi azaltır [30]. Kusma ve/veya diyare nedeniyle akut hacim kaybı olan hastalar buna daha duyarlı olabilir [31].

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan, renal arter darlığı olan veya bu sorun için yüksek risk altında olan bir hastada (şiddetli hipertansiyonu ve aterosklerotik vasküler hastalığı olan yaşlı bir hastada olduğu gibi) bir ACEİ başlatıldığında sKr konsantrasyonu üç ila beşinci günde kontrol edilmelidir [32].

2.1.4.2. Renal ABH

Renal ABH iskemik veya nefrotoksik sebeplere bağlı oluşabilir. Tüm ABH olgularının yaklaşık %35-40'ını oluşturur. Böbreğin 4 majör yapısı olan tübüller, glomerül, interstisyum veya intrarenal kan damarlarının etkilenmesiyle meydana gelir. Tübüler hasar, uzamış ve şiddetli iskemi veya nefrotoksinler sebebiyle oluşur. Nefrotoksinler endojen (myoglobin ve hemoglobin) veya eksojen (kontrast madde, aminoglikozid, amfoterisin gibi) olabilir.

Renal ABH'de patogenez genellenebilir değildir ve patofizyolojik mekanizmalar bazı hastalık koşullarında farklı olabilir. Örnek olarak, sepsis ile ilişkili kardiyak yetmezlik, hem afferent hem de efferent arteriollerin dilatasyonu ile ilişkilidir, bu da renovasküler direnci azaltarak böbrek kan akışını sürdürme eğilimi yapar. Bununla birlikte, efferent arteriyoller genellikle daha büyük ölçüde genişler, bu da intraglomerüler basınçta ve dolayısıyla GFH'de azalmaya yol açabilir [33].

ATN hastanede yatan hastalarda gelişen ABH'nin en sık nedenidir. YBÜ'deki hastalarda gelişen ABH'nin üçte ikisi bozulmuş renal perfüzyon, sepsis ve nefrotoksik ajanların kombine etkisine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır [34].

Uzun süreli ve / veya şiddetli iskemi ile ATN oluşabilir. Bu, nekroz dahil olmak üzere histolojik değişikliklere, epitelin yapısının bozulmasına ve tübüler lümenin dökülmesine ve hücre döküntüsü ile tübülün tıkanmasına neden olabilir.

Klasik ATN'de 1-2 haftalık oligürik fazı, renal iyileşmeyle birlikte olan 10-14 günlük nonoligürik faz takip eder. Ancak bu süreler hastadan hastaya değişebilir [35].

2.1.4.2.1. İskemik Akut Tübüler Nekroz

İskemik ATN özellikle altta yatan komorbiditelerle (KBH, Ateroskleroz, Diabetes Mellitus, ve Malnütrisyon) birlikte şiddetli iskeminin (sıklıkla uzun süreli hipotansiyona bağlı) rol aldığı majör cerrahi ve sepsisin yaygın bir komplikasyonu olarak görülen ABH nedenidir [36].

İskemik ATN'nin altında yatan süreç renal perfüzyonda bozulma ile özellikle tübüler epitelyumun eşlik ettiği böbrek parankiminde iskemik hasar olmasıdır. ATN'de başlıca histolojik değişiklikler şunlardır: proksimal tübül hücrelerinin kaybı, tübül hücrelerinde düzensizlik, proksimal tübülün bazı alanlarında dilatasyon olması, distal tübül dökümü ve böbrek fonksiyonunun iyileşmesi aşamasında ortaya çıkan hücrel rejenerasyon alanlarıdır [23].

ATN'de renal kan akımına göre medüller kan akımında orantısız bir azalma olması medüller iskemiye neden olur. Bununla birlikte endotel hücre hasarı olması ATN'nin başlaması ve genişlemesinde önemli olan mikrovasküler kan akımında bozulmaya neden olur. Mikrovasküler kan akımındaki azalma renal hipoksi ve epitel hücre iskemisine neden olarak GFH'de azalmayla sonuçlanır [37].

ATN'deki iskemik hasar genellikle proksimal tübülün segmentinde ve Henle kulbunun çıkan kolunda en şiddetlidir. Proksimal tübül hücrelerinin iskemiye özellikle duyarlı olduğu görülürken, renal medulla normalde de hipoksinin eşiğinde bulunur, çünkü düşük medüller kan akımı ve karşı akım, pO₂'yi 10 ila 20 mmHg'ye kadar düşürür. Hipoksiye karşı bu duyarlılık endojen olarak üretilen NO ile daha da şiddetlenebilir [38].

Endotel hücre tabakasının bozulması vasküler reaktivitenin bozulmasına, vasküler geçirgenliğin artmasına ve lökosit aktivasyonuna yol açabilir. Endotelin iskemik hasar ile aktivasyonu, hücre içi yapışma molekülü 1 (ICAM-1) ve P-selektin gibi yapışma moleküllerinin regülasyonuna yol açar. Endotel glikokaliks, endoteli kapsayan ve normal fonksiyonuna katkıda bulunan membrana bağlı proteoglikanlar ve glikoproteinlerin bir ağıdır. Endotelin hasar görmesi glikokaliks kaybına ve aktin hücre iskeletinin bozulmasına neden olur [39].

Hücre içi ve hücrel döküntülerden kaynaklanan tübül içi tıkanıklık ATN'nin önemli bir bileşenidir. İntegrin reseptörleri bu süreçte katkıda bulunabilir, çünkü tübüler epitelyal

hücrelerin bazal membran üzerindeki beta1-integrin ligandlarına yapışması tübül hücre ayrılmasını ve tüpler arası tıkanmayı en aza indirebilir. İntralüminal dökümler, kısmen ATN'nin karakteristiği olan yüksek lokal lüminal sodyum konsantrasyonlarının ayarlanmasında jel benzeri bir polimere dönüştürülen Tamm-Horsfall proteinden oluşur [40]. Tablo 6; Prerenal ABH ile ATN arasındaki temel farkları göstermektedir.

Tablo 6. Prerenal ABH-ATN Ayırıcı Tanısı

	Prerenal ABH	Akut tübüler nekroz
BUN/Kreatinin oranı	>20	<20
İdrar osm (mOsm/L)	>500	<350
İdrar Na (mmol/L)	<20	>40
FeNa %	<1	>1
Fraksiyone Üre atılımı (%)	<35	>35

2.1.4.2.2. Toksik Akut Tübüler Nekroz

İlaçlar, pigmentler (hemoglobin, myoglobin) ve kontrast ajanlar apoptoza sebep olarak toksik ABH'ye neden olur. ABH riski, plazma nefrotoksik ilaç düzeyinin artması ile ek nefrotoksik ajanların kullanımı ile ve bilinen KBH varsa artar [41].

Myoglobin normalde glomerüllerden serbestçe filtre olan proteindir. Ancak renal tübüle çok miktarda myoglobin geçtiği zaman Tamm-Horsfall proteini ile etkileşir ve çöker. Asidik idrar bu olayı kolaylaştırır. Özellikle distal tübülde tübüler obstrüksiyon oluşur. Kas ve böbrek epitelyal hücrelerde hasarlanma ile ortaya çıkan reaktif oksijen ürünleri myoglobinde bulunan ferroz oksiti (Fe +2) ferrik oksite (Fe+3)'e dönüştürür. Hem parçaları ve oluşan serbest hidroksil radikalleri özellikle proksimal tübülde direk tübüler toksitesinin önemli bileşenleridir [42].

Kontrasta bağlı ABH ise birkaç yolla oluşmaktadır. Kontrast madde; hemodinamik etkileri, reaktif oksijen ürünleri, serbest radikallerin etkileri ve direk tübüler hücre toksisitesi yaparak kontrast nefropati oluşturabilir [43].

Sisplatin hem ABH'ye hem KBH'ye neden olan bir kemoterapotik ilaçtır. Tübüler epitelyal hücre toksisitesi, renal mikrovasküler düzeyde vazokonstrüksiyon ve inflamasyon olması sisplatinin neden olduğu ABH'ye katkıda bulunur. Aminoglikozidler tedavi edici dozda kullanıldığında bile % 10-30 oranında ABH'ye neden olabilir. NSAİİ'ler, böbrek hemodinamisini bozduğundan GFH'de azalmaya yol açarlar. Özellikle NSAİİ'lerin nefrotoksik etkisi, aterosklerotik kalp hastalığı olan yaşlı hastalarda, KBH'si olan, diüretik kullanan, hiponatremi, hipotansiyonu olan hastalarda daha fazla ortaya çıkmaktadır [44]. Tablo 7'de bazı nefrotoksik ajanlar belirtilmiştir.

Tablo 7. Bazı Nefrotoksik Ajanlar (45)

<ul style="list-style-type: none">❖ Vankomisin (vankomisin, piperasilin-tazobaktam ile birlikte kullanıldığında risk artar)❖ Aminoglikozitler❖ Hem pigmentleri❖ Sisplatin❖ Kontrast ajanlar❖ Pentamidin❖ Foskarnet❖ Sidofovir❖ Tenofovir❖ İntravenöz immünoglobulin (çoğunlukla tübüler hücreler tarafından alındığı ve hücre şişmesi ve tübüler tıkanmaya yol açtığına)❖ Mannitol (öncelikle 200 ila 300 g / gün'den fazla tedavi edilen hastalarda)
--

2.1.4.2.3. Akut İnterstisyel Nefrit

Akut interstisyel nefrit (AIN), renal ABH'nin az bilinen ve az teşhis edilen nedenidir. Renal ABH vakalarının % 15-20'sini oluşturduğu tahmin edilmektedir. İlaçlar, tüm vakaların % 70'ini oluşturmaktadır ve 150'den fazla farklı ajan suçlanmaktadır. Geri kalan vakalar enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve nadiren idiyopatiktir (Tablo 8).

Tablo 8. Akut İnterstisyel Nefrit' in Bazı Nedenleri

Sınıflar	Belirli Ajanlar
Antibiyotikler	Metisilin, Rifampin, Siprofloksasin, Klindamisin, Dimethoxyphenylpenicilloyl, Doksisisiklin, Eritromisin, Trimetoprin-Sülfametaksazol , Tetrasiklin, Telitromisin, Vankomisin
Non Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar	Fenoprofen, İbuprofen, Naproksen; Aseklofenak, İndometasin, Diklofenak, Diflusinal, Flurbiprofen, Mefenamat, Fenazon
Proton Pompa İnhibitörleri, H ₂ Antagonistleri	Omeprazol, Pantoprazol, Simetidin, Famotidin
Neoplastik Ajanlar	Adriamisin, BCG, Bevacizumab, Karboplatin, Sediranib, Gemsitabin, İpilimumab
Diüretikler	Asetazolamid, Klortalidon, Etakriik Asit, Furosemid, Hidroklorotiyazid, İndapamid
Enfeksiyonlar	Adenovirüs, Ascaris, Babesiosis, Kandidya, Coxiella, Kriptokok, Sitomegalovirüs, Dipti, Epstein-Barr Virüsü
Otoimmün	ANCA Vaskülit, Otoimmün Pankreatit, Glomerüler Hastalık, İnflamatuar Bağırsak Hastalığı, Karışık Kriyoglobulinemi
Maligniteler	Lösemi, Lenfoma, Multipl Miyelom

İlaça bağlı AIN vakalarının çoğu, sorumlu ajana maruz kaldıktan günler, haftalar sonra gelişebilir. Genellikle ilaç dozuna bağlı değildir ve aşırı duyarlılığın diğer sistemik belirtileriyle (ateş, deri döküntüsü, eozinofili, artralji) ilişkilidir [46]. Ateş (% 35-70), geçici deri döküntüsü (% 25-40) ve eozinofili (% 35-60) klasik klinik bulgular olup, her zaman mevcut değildir. Glomerüler hastalığın temel belirtileri karakteristik olarak AIN'de yoktur. AIN'de

proteinüri hafiftir, nadiren 2 g/günü aşar ve NSAİİ'lere bağlı durumlar dışında nadiren nefrotik aralıktadır. Mikroskopik hematüri vakaların % 70-90'ında bulunur; nadiren kırmızı kan hücresi döküntüleri tespit edilebilir. AIN'ye bağlı kalıcı böbrek hasarının yaşlı hastalarda ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir ve oligürik olan, azotemi gelişen ve diyaliz gerektirenlerde daha şiddetlidir. Anormal böbrek fonksiyonları ve oligüri hızlı başlangıçlı ATN'yi desteklerken, sistemik semptomlar, hastalığın sinsi başlaması (döküntü, ateş, artralji, yan ağrısı) AIN' yi destekler. Tablo 9 AIN ve ATN arasındaki temel farklara değinmiştir.

Tablo 9. ATN' nin AIN' den ayırt edici özellikleri

	Akut Tübüler Nekroz	Akut İnterstisyel Nefrit
Yaralanmadan Sonra Başlangıç	Saatler - gün	Günlerden haftalara
İdrar Hacmi	Oligüri <500 mL / gün	Poliüri (> 2.000 mL / gün)
Klinik Özellikler	Hemodinamik instabilite	Döküntü, ateş, sırt ağrısı, artralji
Histoloji	Tübüler epitel hücre hasarı	İnterstisyel hücresel infiltratlar, ödem, tubulit
Eozinofili	Yok	% 35-60 görülür
Tübüler disfonksiyon	Nadir	Çok yaygın
FE _{Na}	>% 1	>% 1
İdrar mikroskopisi	Epitel hücre ve geniş taneli dökümler	Hematüri, piyüri, eozinofiliüri
Tedavi	Hemodinamik resüsitasyon, nefrotoksik ajanın geri çekilmesi, destekleyici bakım	Saldırgan ajanın geri çekilmesi, destekleyici bakım, steroidlerin sınırlı denemesi
Prognoz	İyileşme (% 65), KBH (~% 35)	İyileşme (% 65), KBH (~% 35)

2.1.4.2.4. Glomerülonefritler

Renal ABH nedenlerinden biri de glomerulonefrit(GN). GN'ler primer olarak böbrekten kaynaklanabileceği gibi, birçok sistemik hastalığa sekonder de gelişebilir (Tablo 10). GN, hematüri, değişik düzeyde proteinüri, oligüri ödem ve hipertansiyon gibi belirti ve bulguların birlikte oluşturduğu klinik tablodur. GN, inflamasyonun eşlik ettiği glomerüler yaralanma ile karakterize edilen bir takım bozukluklardan kaynaklanır.

Patogenez tam olarak anlaşılmasa da mevcut kanıtların çoğu GN vakasının genetik faktörlerle modifiye edilen otoimmün yanıtta, enfeksiyöz ajanlar da dahil olmak üzere çeşitli etiyojik ajanlara bağlı olduğunu göstermektedir [47]. İmmünolojik yanıt da glomerüler inflamasyon ve yaralanmayla sonuçlanan bir dizi biyolojik süreci (kompleman aktivasyonu, lökosit alımı ve büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin salınması) aktive eder [48]. GN böbreğe (primer glomerülonefrit) izole edilebilir veya sistemik bir bozukluğun (ikincil glomerülonefrit) bir bileşeni olabilir.

Tablo 10. Glomeronefrit Nedenleri

Primer Glomerülonefrit
Membranöz glomerülonefrit
İmmün kompleks aracılı membranoproliferatif glomerülonefrit
C3 bağlı glomerulopatiler (Yoğun birikme hastalığı, C3 glomerülonefrit)
IgA nefropatisi
Anti-glomerüler bazal membran hastalığı
İdiyopatik kresentik glomerülonefrit
İkincil Glomerülonefrit
Streptokok sonrası glomerülonefrit
Enfeksiyöz diğer glomerülonefrit
Enfektif endokardit
Sistemik lupus eritematozus nefriti
Polianjiitli granülomatoz (Wegener granülomatozu)

2.1.4.2.5. Vasküler Hastalıklar

Vasküler hastalıklar mikrovasküler hastalıklar ve büyük damar hastalıkları olarak ikiye ayrılır. Mikrovasküler hastalıklar; küçük ve orta çaplı damarları tutan vaskülitler, malign hipertansiyon, gebeliğin toksemisi, hiperkalsemi, radyokontrast maddeler, skleroderma, ilaçlardan oluşur. Büyük damar hastalıkları ise arteriyel ve venöz nedenler olarak ikiye ayrılır. Bunlar arasında trombotik olaylar, vaskülit, disseksiyon ve tromboemboli yer alır.

2.1.4.3. Postrenal Akut Böbrek Hasarı

Üriner trakt obstrüksiyonu ABH nedenlerinin % 5'ten daha azını oluşturur. Üriner sistemdeki herhangi bir bölgede idrar akışında tıkanma meydana gelebilir (tablo 11). Tıkanıklık akut veya kronik, kısmi veya tam tek taraflı veya çift taraflı olabilir. Tıkanıklığın tanınması önemlidir. Çünkü hızlı bir şekilde düzeltilirse kolayca geri döndürülebilir. Düzeltilmezse tıkanıklık ile ilişkili idrar yolu enfeksiyonuna (İYE) hatta şiddetli sepsise ve neticede renal fonksiyonlarda bozulmaya neden olabilir.

Üriner yoldaki obstrüksiyonun altta yatan etiyoloji olarak bulunma olasılığı klinik ortama ve böbrek yetmezliğinin diğer nedenlerinin göreceli risklerine bağlıdır. Postrenal ABH, hastane ortamında ABH'nin nadir bir nedenidir, ancak ayaktan gelen hastalarda daha yaygındır. Özellikle kanser tanısı ile takip edilen hastalarda önemli ABH nedenidir ve ön tanıda düşünülmelidir [49].

Mesane tümörleri üreterlerden birini, her ikisini veya üretral açıklıkları tıkayabilir. Bilateral tıkanıklığın en yaygın nedenleri mesane çıkış tıkanıklığını (prostatik genişleme veya posterior üretral kapaklardan) ve nörojenik mesanedir. Kadınlarda, tek taraflı veya bilateral hidronefroz tespit edildiğinde uterus, servikal veya over maligniteleri de düşünülmelidir.

Postrenal ABH'nin nedeni hastanın yaşına göre değişebilir. Anatomik anormallikler (üretral kapaklar üreterovezikal veya üreteropelvik bileşkede darlık ve stenoz dahil) çocuklarda vakaların çoğunu oluşturur. Buna karşılık taş, genç erişkinlerde en sık nedenken, prostat hipertrofisi veya karsinom, retroperitoneal veya pelvik neoplazmlar yaşlı hastalarda birincil nedenlerdir [50].

Tablo 11. Postrenal ABH’de Lokalizasyon ve Etiyoloji

Lokalizasyon	Etiyoloji
Böbrek	Üriner taşlar Transizyonel hücreli karsinom Sloughed papilla
Üreter	Üreterde taş Transizyonel hücreli karsinom Sloughed papilla Extrinsik tümörler Retroperitoneal fibrozis Enfeksiyon Tıkanmış stent Travma Ektopi
Mesane	Transizyonel hücreli karsinom Pıhtı Ödem/inflamasyon Mesane disfonksiyonu Posterior üretral valv
Üretra	Prostat hipertrofisi Taşlar Kanal daralması

2.1.5. Klinik ve Komplikasyonlar

ABH olan hastalar, doğrudan böbrek fonksiyonlarından kaynaklanan semptom ve bulgularla başvurabilirler. Hastalar kliniğe ödem, hipertansiyon, azalmış idrar çıkışı veya şiddetli ABH'de anüri ile başvurabilirler. Ayrıca hastalarda üremik semptomlar (iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, kaşıntı, bulantı, kusma, uykuya eğilim) olabilir. Böbrek hasarı ciddi boyutlarda ise üremik komplikasyonlar görülebilir. Üremik koma, metabolik asidoz gibi üremik komplikasyonlarda ağırlı uyaranlara cevap vermeyen şuur kaybı, nefesin idrar kokması, Kussmaul solunumu gibi klinik bulgular tesbit edilebilir. Bununla birlikte, birçok hastada klinik semptom yoktur ve hastanede yatan hastalarda rutin olarak elde edilen laboratuvar testleri ile sK_r artışı tespit edilebilir.

Laboratuvar testleri ile artmış üre (kan üre azotu (BUN)), kreatinin ve hiperkalemi saptanabilir. Bazı hastalar, özellikle aşırı sıvı yükü olanlar hiponatremik olarak başvurabilir.

Genellikle sK_r'si sık izlenen yatan hastalar arasında, sK_r'de bir artış ve/veya idrar çıkışında azalma gösterilerek ABH tanısı kolayca konulabilir. Böbrek fonksiyonundaki değişiklikler için bir dizi diğer biyobelirteçler araştırılmaktadır. Ancak sK_r güncel ABH tanısında ve klinik uygulamada en yaygın olarak kullanılan biyomarker olmaya devam etmektedir. Sonraki tüm değerlendirmeler, tedavi için ABH'nin altta yatan nedenini belirlemeye yöneliktir.

Genel olarak, ABH ile ilişkili komplikasyonlar şiddetlidir ve ABH'nin daha yüksek evrelerinde hayatı tehdit eder. Bununla birlikte, ABH'si olan tüm hastalar komplikasyonlar ve hastalığın şiddetlenmesi olasılığı açısından risk altındadır.

ABH'de Komplikasyonlar:

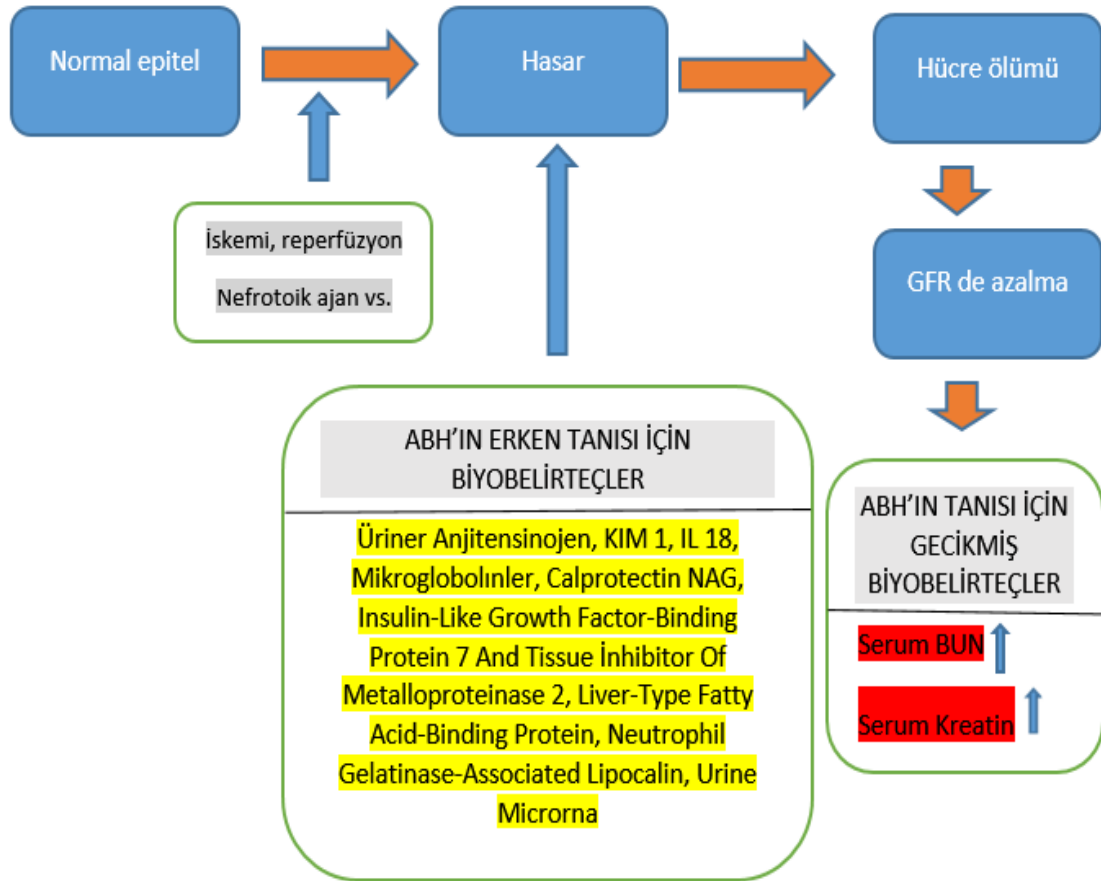
- ❖ **Hiperkalemi;** en sık görülen komplikasyonlardandır. Tanı sırasında belirgin hiperkalemi varsa doku yıkımı düşünülmelidir (Rabdomiyoliz, hemoliz, tümör lizis gibi). Hafif hiperkalemide (< 6 mmol/l) hastalar genelde asemptomatikken ağır hiperkalemide (>6 mmol/l) elektrokardiyografide (EKG) değişiklikler ve aritmiler gelişebilir.
- ❖ **Hipokalemi;** daha nadir görülmekte olup ilaç kullanımına bağlı oligoürik olmayan ATN'de görülebilir [24].
- ❖ **Akciğer ödemi;** ABH ile başvuran ve pulmoner ödem nedeniyle şiddetli hipoksisi olan hastalar genellikle acilen RRT ihtiyaç duyarlar. Bazı hastalar, döngü

diüretiklerine hızlı bir şekilde yanıt verebilir ve bu nedenle RRT ihtiyacından kaçınabilir.

- ❖ **Hiperfosfatemi;** Rabdomiyoliz, hemoliz, tümör lizis olgularında daha yüksektir (10-20 mg/dl). Kalsiyum-fosfor çarpımı 70'den büyük ise metastatik kalsifikasyonlar ve hipokalsemi açısından dikkatli olunmalıdır.
- ❖ **Hiperürisemi;** ürik asit atılımı azaldığından artış olur (12-15 mg/dl).
- ❖ **Anemi;** Genellikle multifaktöryel olarak görülür. Azalmış eritropoez, hemoliz, kanama, hemodilüsyon ve eritrosit yaşam süresinin kısalması ile anemi olmaktadır.
- ❖ **Enfeksiyon;** yaygın ve ciddi görülen bir komplikasyondur (% 50-90) ve ABH'ye bağlı ölümlerin % 75'inden sorumlu tutulmaktadır [24].
- ❖ **Kardiyopulmoner komplikasyonlar;** Aritmi, akut miyokard infarktüsü, perikardit, perikardiyal efüzyon, pulmoner ödem ve pulmoner emboli görülebilir.
- ❖ **Üremiye bağlı belirtiler (üremik perikardit, üremik akciğer, hıçkırık):** Bilinç durumunda açıklanamayan gerileme ile ilişkili **üremik ensefalopati** görülebilir. Üremik sendromun nedenleri arasında üre ve yıkım ürünlerinin birikmesi ile guanidin bileşikleri ve bakteriyel metabolizma ürünlerinin toksik etkileri sorumludur.
- ❖ **Şiddetli metabolik asidoz** (pH <7.1)
- ❖ **Hipervolemi**
- ❖ **Gastrointestinal belirtiler;** bulantı, kusma, gastrit, stomatit, nadiren pankreatit ve hafif gastrointestinal kanama
- ❖ **Malnütrisyon;** iştahsızlık ve artmış katabolizma ile
- ❖ **Diğer Elektrolit Bozuklukları;** Hipernatremi, hipokalemi, hipofosfatemi, hipokalsemi gelişebilir [24].

2.1.6. ABH İlişkili Parametreler

Günümüzde ABH tanısı sK_r değerinin ölçülmesi ve idrar çıkışının izlenmesi ile konulur [51]. sK_r, intrarenal ve ekstrarenal fonksiyonların göstergesidir ve konsantrasyonu, kreatinin üretimi ile atılım arasındaki dengeyi gösterir [52]. sK_r değeri yapısal böbrek hasarını ve fonksiyonel hemodinamik tetikleyicileri tam olarak ayırt etmez ve birçok faktörden etkilenebilir [53]. Kas kütlesi azalmış hastalarda ciddi böbrek hasarına rağmen sK_r değerinde güçlü bir artış olmayabilir. Birçok biyobelirtecin böbrek hasarını kreatininden daha erken saptadığı gösterilmekle birlikte halen kreatinin kadar yaygın kullanımı yoktur.



Şekil 2. ABH' de Hasarlanma Mekanizması ve Biyobelirteçler

2.1.6.1. Üre ve Kreatinin

Üre ve kreatinin, metabolizmanın azotlu son ürünleridir. Üre, diyet proteini ve doku proteini döngüsünden elde edilen primer metabolittir. Kreatinin, kas kreatin katabolizmasının ürünüdür. Birçok laboratuvar, üre içindeki nitrojeni ölçerek BUN sonucunu vermektedir. Bu nedenle üre ve BUN arasındaki ilişkinin bilinmesi önemlidir. BUN, kabaca ürenin yarısıdır (28/60 veya 0.446).

Kan veya serumdaki normal üre azotu, litre başına 5 ila 20 mg/dl veya 1,8 ila 7,1 mmol'dur. Üre sentezinin %99'undan fazlası karaciğerde yapılır. Primer kaynağı diyet proteindir. Bağırsakta proteinleri % 90'dan fazlası emilir ve karaciğere taşınır, burada peptidlere ve yapı taşları olan amino asitlere dönüştürülür. Hepatositte amino asitler deamine edilir ve transamine edilir. Elde edilen fazla azot, üre içine dahil edilecek üre döngüsüne verilir. İnce bağırsaktaki protein ürünleri, ağırlıklı olarak kolonda bağırsak florası tarafından

amonyağa dönüştürülür. Amonyak, üre döngüsüne girmek için portal dolaşım yoluyla karaciğere tekrar alınır.

Üretilen üre miktarı substrat durumuna ve karaciğer fonksiyonunun yeterliliğine göre değişir. Düşük proteinli diyet, yetersiz beslenme veya açlık parankimal karaciğer hastalığı nedeniyle karaciğerde bozulmuş metabolik aktivite veya nadiren üre döngüsü enzimlerinin konjenital eksikliğine bağlı olarak üre düzeyi azalır. Diyetle ortalama 70 g protein alımında yaklaşık 12 g üre üretilir.

Yeni sentezlenen üre total vücut sıvısına dağılır. Yüksek idrar akımında (2 ml / dakikadan daha büyük), filtrelenmiş yükün % 40' ı yeniden emilir ve 2 ml / dakikadan daha düşük akımında, yeniden emilim % 60'a yükselebilir. Ürenin emilimi, hacim azalması, konjestif kalp yetmezliğinde olduğu gibi renal plazma akımının azalması ve GFH azalması gibi durumlarda artar.

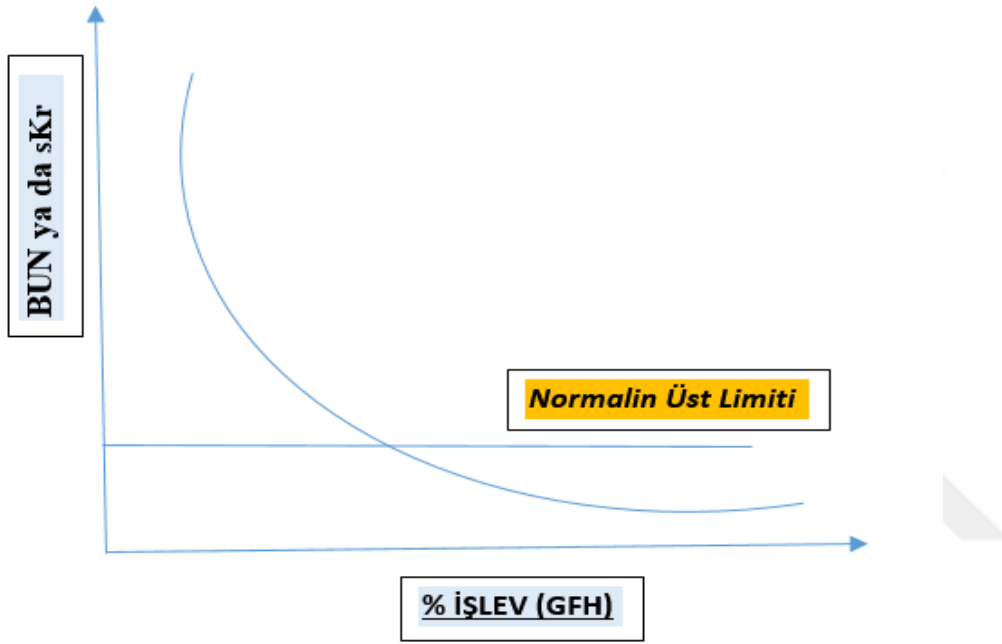
Kreatin dolaşıma girdikten sonra % 90'ı kas dokusu tarafından alınır ve depolanır. Kreatin fosfokinaz (CPK) tarafından katalizlenen bir reaksiyonla, kas kreatininin çoğu, kreatin fosfata fosforile edilir. Kaslarda kreatinin günde yaklaşık % 2'si enzimatik olmayan ve geri dönüşü olmayan bir şekilde kreatinin haline dönüştürülmektedir.

Kreatinin üretimi esas olarak yağsız vücut kütlelerini yansıtır. Bu kütle günden güne çok az değiştiği için üretim oranı genelde sabittir. Mutlak kreatinin üretimi, kas kütlelerinin azalmasına paralel olarak yaşla birlikte azalır. Üreden farklı olarak, kreatinin gastrointestinal kanamadan ateş ve steroid gibi katabolik faktörlerden büyük ölçüde etkilenmez. Bununla birlikte, diyetle hayvansal protein alımı sK_r düzeyini artırabilir. GFH'si düşük olan hastalarda tübüler sekresyonu inhibe eden trimetoprim, simetidin, amilorid gibi ilaçların kullanılması durumunda kreatinin daha yüksek olabilir.

Üre gibi kreatinin de toplam vücut suyuna dağılır. Serumdaki konsantrasyonu genellikle sabit üretim ve atılım oranlarının bir fonksiyonudur. Normal kişilerde, kreatinin esas olarak böbrekler tarafından atılır. Üreden farklı olarak, yeniden emilmez veya idrar akış hızından etkilenmez. Normalde tübüller tarafından küçük fakat önemli bir miktarda salgılanır (toplam atılımın % 10' una kadar). Serum konsantrasyonunda önemli bir değişiklik meydana gelmeden egzersiz sırasında hem üre hem de kreatinin atılımı artar. Normal bir erkekte toplam kreatinin atılımı ortalama 14 ila 26 mg/g/gün ve normal bir kadında 11 ila 20 mg/kg/gün arasındadır. Kreatinin atılımı yaşla birlikte azalır ve 90 yaşında bir erkekte yaklaşık 10 mg/kg/gün'dür.

2.1.6.1.2. Klirens Kavramı ve Kreatinin Klirensi

BUN ve sKr, böbrek fonksiyonlarının tarama testleridir ve esas olarak GFH'yi yansıtır. GFH ile ilişkileri düz bir çizgi değil, parabolik bir eğridir (Şekil 3). Böbrek fonksiyonunun % 50'sinden fazlası kaybolana kadar değerleri normal aralıkta kalır. Bununla birlikte, bu aralık içinde, değerlerin iki katına çıkarılması (örneğin 8'den 16 mg / dl'ye yükselen BUN veya 0.6 ila 1.2 mg / dl'den kreatin) GFH' de % 50 düşüş anlamına gelebilir. Bu nedenle, böbrek hastalığının erken aşamalarında, bu testler yanlış sonuçlar verebilir.



Şekil 3. Serum Bun/Kreatinin ile GFR arasındaki ilişki [54]

Böbrek yetmezliğinin tüm aşamalarında sKr, böbrek fonksiyonlarının BUN'dan çok daha güvenilir bir göstergesidir, çünkü BUN'un böbrek fonksiyonu ile ilişkili olmayan diyet ve fizyolojik durumlardan etkilenme olasılığı daha yüksektir (Tablo 12). Örneğin, konjestif kalp yetmezliği ve sağlam böbrekleri olan hastalar genellikle 50 ila 70 mg/dl BUN ve 1.2 mg / dl'nin altında bir kreatini ile başvururlar.

Tablo 12. Bun ve Kreatinini Etkileyen Ekstrarenal Faktörler [54]

Mekanizma	Serum BUN	Serum Kreatinin
Yüksek Protein Alımı	↑	→ veya ↑
Gis Kanama	↑	→
Katabolik Durumlar (Ateş, Steroidler, Yanıklar Vb.)	↑	→
Rabdomiyoliz	↑	↑↑
Malnütrisyon	↓	→
Açlık	↓	→
Dehidratasyon	↑	→
Kalp Yetmezliği	↑	→
Şok	↑	→
Üriner Yolda Obstrüksiyon	↑	→

↑ = artar ↓ = azalır → = değişmez

Kreatinin Klirensi: Kreatinin klerensinin hesaplanmasında idrar kreatinin ölçümü kullanılır. Kreatinin glomerül boyunca serbestçe filtrelenir ve böbrek tarafından yeniden emilmez veya metabolize olmaz. Bununla birlikte, idrar kreatinin yaklaşık yüzde 10 ila 40'ı proksimal tübüldeki organik katyon salgı yolları ile tübüler sekresyondan türetilir [19]. Böbreklerin bir dakika içerisinde herhangi bir maddeyi kaç ml plazmadan arındırdığını belirlemek için klirens değeri kullanılır.

Sekresyonun göz ardı edilirse, filtrelenen tüm kreatinin (GFH ve sKr konsantrasyonu eşittir) atılır (idrar kreatinin konsantrasyonunu [UCr] ve idrar akışına oranı eşittir). Böylece:

$$\begin{aligned} \text{GFH} \times \text{sKr} &= \dot{\text{IKr}} \times V \\ \text{GFH} &= [\dot{\text{IKr}} \times V] \div \text{sKr} \end{aligned}$$

GFH ; glomeruler filtrasyon hızı

sKr; serum kreatinin

İKr; idrar kreatinin

V; idrar volümü

Bu formüle kreatinin klirensi denir ve gerçek GFH'yi yaklaşık yüzde 10 ila 20 veya daha fazla gösterebilir, çünkü tübüler sekresyondan gelen idrar kreatinin fraksiyonunu da gösterir.

Örnek: 60 kg'lık bir kadında 24 saatlik idrar sonuçları şöyle varsayılırsa:

$$sKr = 1,2 \text{ mg / dL (106 mikromol / L)}$$

$$İKr = 100 \text{ mg / dL (8800 mikromol / L)}$$

$$V = 1,2 \text{ L / gün}$$

Böylece:

$$\text{Kreatin klirensi (CrCl)} = [100 \text{ mg / dL} \times 1,2 \text{ L / gün}] / 1,2 \text{ mg / dL} = 100 \text{ L / gün}$$

Kreatinin klirensi (CrCl) genellikle 24 saatlik idrar toplama işleminden belirlenir, çünkü spot bakılması yanlış sonuç verebilir. CrCl'nin doğruluğunu sınırlayabilen durumlar; idrarın yanlış toplanması, GFH düştükçe kreatinin sekresyonunda ve ekstrarenal kreatinin yıkımında artış olmasıdır. Bu sınırlamalar ve stabil olan sKr konsantrasyonu genellikle böbrek fonksiyonunu yanlış yansıttığı için, GFH çoğu durumda idrar toplama yerine türetilmiş tahmini denklemler kullanılarak sKr konsantrasyonundan tahmin edilir.

Cockcroft-Gault Denklemi: Cockcroft-Gault denklemi, kararlı sKr bir hastada CrCl'nin sKr'den tahmin edilmesini sağlar [55]:

$$\text{CrCl (mL / dak)} = \frac{(140 - \text{Yaş}) \times \text{Yağsız vücut ağırlığı [kg]}}{sKr [\text{mg / dL}] \times 72}$$

Bu formül, kreatinin üretiminin ilerleyen yaşla birlikte azaldığı ve kilolu bireylerde kreatininin daha fazla olduğu varsayımlarını dikkate alır. Bununla birlikte, bu denklem obezitenin daha az yaygın olduğu dönemde geliştirilmiştir. Günümüzde, yüksek kilo, daha fazla yağ kütlesi ve azalmış kas kütlesi ile olmaktadır. Kadınlar için formül, erkeklere kıyasla daha az kas kütlesi olduğundan 0.85 ile çarpmak gerekir.

MDRD Çalışma Denklemi: Bu denkleme göre çalışmaya kaydolun erişkin hastalara ait verilerden, GFH'nin idrarda ürohalamat klerensi kullanılarak ölçülen verilerden elde edilmiştir [56].

$$\text{GFH, } 1,73 \text{ m}^2 \text{ başına mL / dakika} = 2 \times 175 \times \text{SKr} (\exp [-1.154]) \times \\ \text{Yaş} (\exp [-0.203]) \times (\text{kadın ise } 0.742) \times (\text{siyah ise } 1.21)$$

2.1.7. Yeni Biyobelirteçler

ABH'nin yeni biyobelirteçleri, tübüler sistemdeki yaralanmayı ve ABH gelişecek hastaları belirleme açısından önemlidir [57]. Ayrıca, biyobelirteçler yaralanmanın derecesini, ayırıcı tanının ve tedavinin böbrek hasarı üzerindeki etkisinin değerlendirilmesine yardımcı olabilir [58].

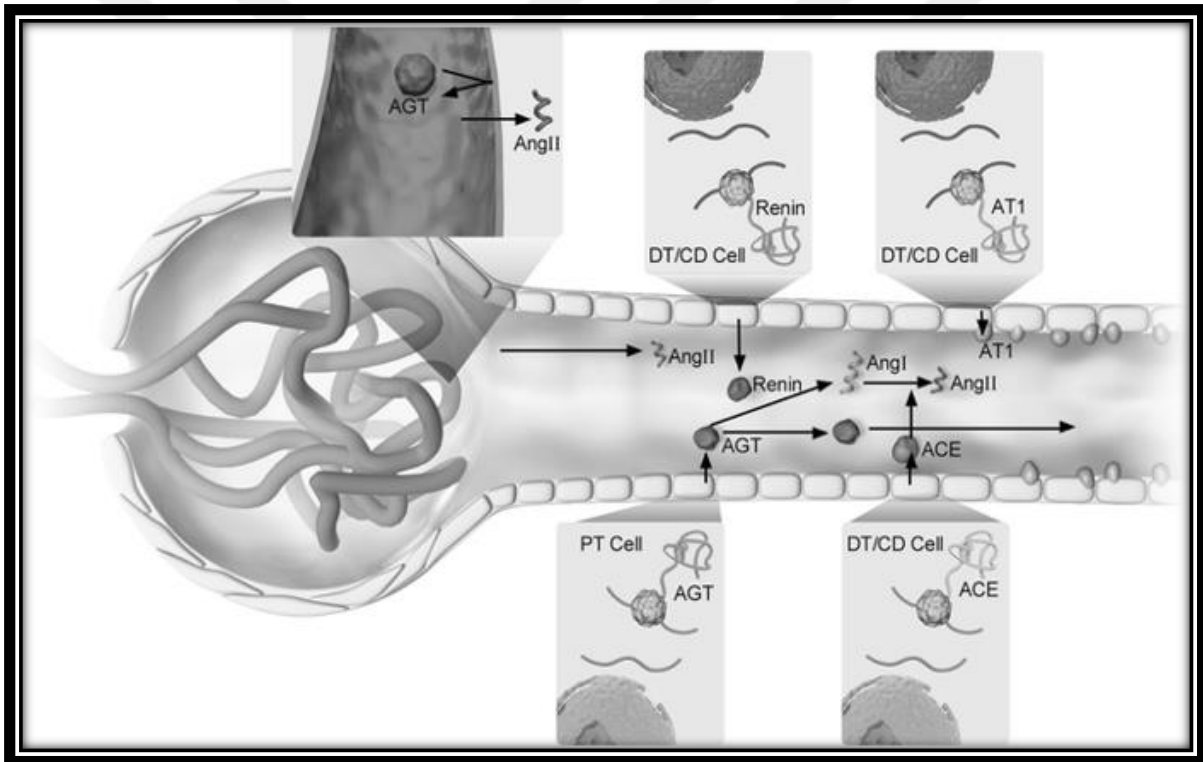
Son 20 yılda, Nötrofil Jelatinaza Bağlı Lipokalin (NGAL) dahil ABH olan hastaların idrar veya plazmasında ölçülebilen yeni potansiyel biyobelirteçler tanımlanmıştır. Bunlar; Böbrek Hasarı Molekülü 1 (KIM-1), İnterlökin 18 (IL-18), Karaciğer Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (L-FABP), Metaloproteinaz 2' nin Doku İnhibitörü (TIMP) -2), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein 7 (IGFBP7), Kalprotektin, İAGT ve İdrar MikroRNA'dır.

2.1.7.1. İdrar Anjiyotensinojen

AGT, renin tarafından parçalanabilen ve anjiyotensin I'e dönüşebilen 10 N-terminal amino aside sahip 453-amino-asit uzunluğunda bir proteindir [55]. Anjiyotensin I ayrıca ACE tarafından anjiyotensin II'ye dönüştürülür ve güçlü biyolojik etkileri vardır [59].

ABH'nin hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, böbrek RAS aktivasyonunun ABH patogenezinin neden olduğunu destekleyen verileri ortaya koymaktadır. İAGT düzeyi RAS aktivasyonunun göstergesi olup, İAGT/İKr'deki artış akut dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda ABH progresyonunun en umut verici biyobelirteçlerinden biri olarak kabul edilmektedir [60]. İAGT düzeyi 24 saatlik idrar AGT ölçümü veya idrar kreatin değerine göre düzeltilmiş idrar AGT/idrar kreatin (İAGT/İKr) oranı ile değerlendirilir.

AGT plazmada bol miktarda bulunur. Dolaşımdaki plazma AGT'nin idrardan mı yoksa primer olarak böbrekten mi salgılandığı hala belirsizdir [61]. Sağlıklı böbreklerde dolaşımdaki AGT, moleküler boyutu 65 kDa olduğu için önemli miktarda idrara filtre edilmemektedir [62]. Ayrıca, AGT'nin efektif tübüler reabsorpsiyonu, idrarda tespitini engellemektedir. AGT'nin böbrek hastalığı olmayan insanlardan ve hayvanlardan alınan idrar örneklerinde tespit edilmesi ve renal anjiyotensin II konsantrasyonlarının dolaşımda saptananlardan çok daha fazla olması AGT'nin esas olarak lokal böbrek kaynaklarından oluştuğu noktasını desteklemektedir [63]. Artmış intrarenal anjiyotensin II'nin olası mekanizması, proksimal renal tübülde AGT mRNA'nın transkripsiyonel upregülasyonu ile olabilir. ABH olan sıçan modellerinde yapılan çalışmalar, dolaşımdaki AGT'nin glomerüler bariyer değiştiğinde böbrek RAS'ı uyarabildiğini göstermiştir [64].



- *CD Toplama kanalları,*
- *ACE anjiyotensin dönüştürücü enzim,*
- *Ang I anjiyotensin I,*
- *AT1 Ang II tip 1 reseptörleri*

Şekil 4. Ang II' nin Böbrekte Salgılanması [65]

Akut dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda Yang ve ark'nın çalışmalarında AGT/İKr 'nin ABH'yi daha iyi tahmin edebildiğini ve idrar NGAL'den daha iyi bir gösterge olduğu görülmüştür [66].

Moriyama ve ark. yaptığı bir çalışmada ise İAGT/İKr 'nin kardiyak cerrahi sonrası ABH'yi öngörme yeteneğini değerlendirmiş ve herhangi bir zaman noktasında ABH olan ve ABH olmayan gruplar arasında İAGT/İKr konsantrasyonlarında anlamlı bir fark bulunmamıştır [67].

Bununla birlikte, İAGT/İKr ölçümü, erken ABH tespiti dışında ciddi ABH ve diğer olumsuz sonuçların tahmini için ek bilgi sağlayabilir. Gözlemsel çalışmalar, kalp cerrahisi sonrası İAGT'nin ABH ciddiyetini ve mortalite riskini tahmin edebileceğini düşündürmektedir [60].

Chen ve ark. yaptığı çalışmada ABH ilerlemesinin öngörülmesinde NGAL, IL-18 ve KIM-1 dahil olmak üzere 3 ABH biyobelirteçiyle kombinasyon halinde İAGT/İKr'nin potansiyel kullanımını araştıran prospektif bir çalışma bulgularını bildirmişlerdir. Düzeltilmiş modelde, en yüksek idrar İAGT/İKr değerine sahip hastalarda, en düşük İAGT/İKr düzeyine kıyasla 10,8 kat daha fazla ABH riski görülmüştür. Ayrıca, İAGT/İKr ABH progresyonu için 0.78 ve ölümle ABH progresyonu için 0.85'lik bir EAA(eğri altında alan) ile diğer 3 biyobelirteçten daha iyi bir gösterge olduğu gösterilmiştir [59].

2.1.7.2. Nötrofil Jelatinaz ile İlişkili Lipokalin (NGAL)

NGAL en kapsamlı araştırılan ABH biyobelirteçlerindedir. İskemik hasar sonrasında böbrek dokusundaki NGAL seviyelerinde hızlı artış meydana gelmekte ve bu artış ilk hasar zamanından sonra birkaç gün boyunca belirgin olarak devam etmektedir. NGAL'deki bu erken ve devamlı yükseliş ABH tanısında NGAL'nin erken biyobelirteç olarak kullanılabileceği görüşünü desteklemektedir. Preeklampsi hastaları üzerinde yapılan bir çalışma NGAL ölçümünün ABH için uygun bir tanı testi olmadığını göstermiştir [68]. Farklı çalışmalarda uygun cut off değerlerinin belirlenememesi, NGAL testinin klinikte sonraki önemli adımı olarak görünmektedir [69].

2.1.7.3. Böbrek Hasarı Molekülü 1 (Kidney injury molecule 1) (KIM-1)

Yetişkinlerde yapılan çalışmalar, idrar KIM-1'in akut tübüler nekrozlu hastaları olumsuz klinik sonuçları olmayanlardan ayırt edebileceğini ve olumsuz klinik sonuçları öngördüğünü göstermiştir [70]. Kardiyopulmoner bypass (CPB) sonrası ABH ortamında, KIM-1 seviyeleri postoperatif olarak hem 2 saat hem de 24 saatte anlamlı derecede artmaktadır [71].

KIM-1'i ABH'nin biyobelirteçleri olarak araştıran çalışmalar değişken sonuçlar göstermiştir. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda Damman ve ark. yaptığı çalışmada yakın zamanda KIM-1'in ABH tespiti için mükemmel bir belirteç olduğunu göstermiştir [100]. Ayrıca, idrar

KIM-1 düzeylerinin yükselmesinin, konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda, tahmini GFH'den bağımsız olarak, artan ölüm veya hastaneye yatış riski ile ilişkili olduğu bulunulmuştur [72].

2.1.7.4. Karaciğer Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (Liver-type fatty acid-binding protein) (L-FABP)

Böbrekte, L-FABP proksimal tübül içinde bulunur ve bağlı toksik peroksizomal ürünlerle birlikte tübüler lümen içine atılır. sKr'deki artıştan önce artmış L-FABP ekspresyonu ve idrar atılımı, iskemi-reperfüzyon ve sisplatin ABH modelleri dahil olmak üzere ABH'nin çeşitli hayvan modellerinde tanımlanmıştır [73].

Pediyatrik hastalarda, üriner L-FABP'nin kardiyak cerrahi sonrası ABH'nin duyarlı erken biyobelirteç olduğu bulunmuştur. Yüksek idrar L-FABP düzeyleri, böbrek fonksiyonlarında hız kaybı olan hastalarda daha kötü sonuçlar ve RRT ihtiyacı ile ilişkili görülmüştür [74].

YBÜ'ne başvuruda L-FABP düzeyleri yüksek olan hastalarda, başvurudan sonraki ilk hafta içinde ABH gelişme riski daha yüksek görülmüştür. Kritik hastalar üzerine yakın zamanda yapılan bir çalışmada, idrar L FABP erken ABH' li hastalar arasında 7 gün içinde ABH progresyonu, diyaliz veya ölüm için bir klinik tahmin modelinin öngörme yeteneğini geliştirmiştir [75].

2.1.7.5. İnterlökin (IL-18)

İnterlökin 18 (IL-18) aktif olmayan bir öncü olarak monositler, makrofajlar, proksimal tübüler epitel hücreleri ve toplama kanallarının araya sokulmuş hücreleri dahil olmak üzere birçok doku tarafından sentezlenir. Kaspaz 1 tarafından aktif bir forma dönüştürülene kadar hücre içinde bulunur. IL-18 seviyeleri sepsis gibi endojen enflamatuvar süreçlerde artmıştır ve çoklu çalışmalar IL-18'i ABH'nin hem aracısı hem de biyobelirleyicisi olarak göstermiştir [76]. IL 18 seviyesi iskemik hasardan yaklaşık 6 saat, ABH tanısından 24-48 saat önce yükselir ve 12 saat sonra normal 25 kat artarak zirve yapar [125].

Genel olarak, sadece birkaç klinik çalışma IL-18'in bir ABH biyobelirteç olarak kullanımını incelemiştir. Bu araştırmalar kalp cerrahisi sonrası ABH olan pediyatrik hastalarda makul sonuçlar göstermiştir. Bununla birlikte, diğer çalışmalar YBÜ ve acil servis popülasyonu arasında IL-18'in ABH için güçlü öngörme yeteneğini gösterememiştir [69]. Yakın zamanda yapılan sistematik çalışma, bu tutarsız sonuçların ABH tanısı için IL-18 düzeyi için tanımlanmış bir değerinin olmadığından kaynaklandığını belirtmiştir [77].

2.1.7.6. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein 7 Ve Metaloproteinaz 2'nin Doku İnhibitörü (IGFBP7 ve TIMP-2)

IGFBP7 ve TIMP-2, 340 potansiyel aday biyobelirteç arasında daha iyi biyobelirteçler olarak tanımlanmıştır. İdrar [TIMP-2] × [IGFBP7] diğer biyobelirteçlerden (NGAL, sistatin C, idrar NGAL, KIM-1, IL-18, L-FABP) ve TIMP-2'den daha üstün bulunmuştur ve tek başına IGFBP7, evre 2 ve evre 3 ABH'de 0.8 EAA ile üstün bulunulmuştur. Ayrıca, takip çalışmaları ABH evre 2 ve 3 olan hastalarda tahmini sırasıyla 0.82 [35] ve 0.79 [36] EAA saptamıştır. Bu bulgular YBÜ ortamında [TIMP2] × [IGFBP7] 'nin 12 saat içinde orta ila şiddetli ABH öngörmede adil ve mükemmel bir biyobelirteç olduğunu göstermiştir. Bu testin esas olarak ABH açısından yüksek risk altında kategorize edilenler arasında daha iyi performans gösterdiği bulunmuştur. Bu testin düşük riskli hastalar arasında uygulanması testin yetersiz performansı ile sonuçlanmıştır [78].

2.1.7.7. Kalprotektin

Kalprotektin, S100A8 (10,835 Da) ve S100A9 (13,242 Da) olmak üzere iki monomerden oluşan 24 kDa'lık bir heterodimerdir. Başlangıçta nötrofil granülositlerinin sitoplazmasında bir antimikrobiyal protein olarak tanınmıştır. Hücre içi kalprotektinin temel işlevi hücre iskeleti ile birleşmektir, oysa aktive edilmiş bağışıklık hücreleri tarafından salgılandığında, bağışıklık ile ilişkili moleküler patern proteini olarak işlev görür [79].

Ebbing ve ark. yaptığı bir çalışmada böbrek tümöründen opere olan hastalarda kalprotektin düzeylerinin zamana bağlı varyasyonlarını incelemiş ve renal arterin geçici olarak kenetlenmesi ile iyatrojenik renal iskemik reperfüzyon hasarına yol açmıştır. İdrar kalprotektin düzeyleri cerrahi sonunda (iskemiden yaklaşık 2 saat sonra) önemli ölçüde artmaya başlamıştır ve ameliyattan sonraki 48 saat içinde taban çizgisinin üzerinde 69 kat artışla maksimum seviyelere ulaşmıştır. Ayrıca, postoperatif beşinci günde kalprotektin düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek kalmıştır [80].

Prerenal ve intrinsik akut allogreft böbrek hasarının ayırt edilmesinde kalprotektinin tanısal doğruluğunu incelemek için yakın zamanda çok merkezli çalışmalar yapılmıştır. Özellikle, renal ABH olan hastaların idrar kalprotektin düzeyleri prerenal allogreft böbrek hasarı olan hastalara göre 36 kat daha yüksek bulunmuştur ve 0.94 EAA değeri ile anlamlı bulunmuştur [81].

2.1.7.8. Üriner microRNA

ABH'de 18 ila 22 nükleotid içeren endojen ve kodlayıcı olmayan RNA molekülleri olan mikroRNA'ların değerinin değerlendirilmesini içerir [82]. Bu kısa RNA dizileri, protein translasyonunu inhibe ederek gen ekspresyonunu düzenler.

Kardiyak cerrahi geçiren hastalarda, renal tübüler epitel hücrelerinin mikroRNA kontrollü apoptozunu düzenleyen ve renal iskemi-reperfüzyon hasarına yanıt olarak hücrel proliferasyonu teşvik eden hem idrar hem de plazma konsantrasyonlarının yararlı olabileceği gösterilmiştir [83].

2.1.8. ABH Tedavisi

2.1.8.1. Genel Prensipler

ABH hastanede yatan hastalarda yaygın olan, kısa ve uzun süreli morbidite ve mortalite ile ilişkili heterojen bir hastalıktır. ABH geliştiğinde, altta yatan nedenin derhal bulunması tedavi için önem taşır.

ABH'yi önlemek için alınacak tedbirler arasında hacim durumunun optimize etmek ve nefrotoksik ilaçlardan kaçınma bulunmaktadır. Kristalloidler çoğu hastada kolloidlere göre tercih edilir. Özellikle ABH olan hastalarda nefrotoksik etkilerinden dolayı hidroksietil nişastalardan kaçınılmalıdır. ABH ortamında hacim yükü olumsuz sonuçlarla ilişkilidir, bu nedenle genel sıvı dengesine dikkat edilmelidir. Şu anda ABH tedavisi için onaylanmış bir farmakoterapi bulunmamaktadır.

ABH'de hastalar ilaçların kesilmesi veya daha az nefrotoksik potansiyele sahip ilaçlar açısından değerlendirilmelidir. ABH'li hastalarda kontrast madde olan gadolinyum maruziyeti nefrojenik ve sistemik fibrozise neden olabilir, bu hasta grubunda kontrast verilmesinden kaçınılmalıdır. Yeni gadolinyum preparatları daha düşük nefrojenik sistemik fibrozis ile ilişkili görülmüştür.

Tablo 13. ABH' de Doz Ayarlaması veya Bırakılması Gereken Bazı İlaçlar

- Analjezikler(Morfin, Meperidin, Gabapentin, Pregabalin)
- Antiepileptikler (Lamotrijin)
- Antiviraller (Asiklovir, Gansiklovir, Valgansiklovir)
- Antifungaller (Flukonazol)
- Antibiyotikler(Azitromisin, Seftriakson, Doksisiklin, Linezolid, Moksifloksasin,Nafsilin,Rifampin Dışındaki Abler)
- Oral Antidyabetikler(Sülfonilüreler, Metformin, Dpp4 Ler(Linagliptin Hariç), Glitazonlar)
- Allüürinol
- Baklofen
- Kolşisin
- Digoksin
- Lityum
- DMAH

ABH'li hastalarda, özellikle şokta olanlarda hemodinaminin yönetimi kritik öneme sahiptir. Normal şartlar altında, oteregülasyon yoluyla kan basıncındaki değişikliklere rağmen nispeten böbrek kan akımı sabit sağlanabilse de ABH'de bu mekanizmalar bozulur.

İzotonik % 0.9 çözeltisi, insanlarda hücre dışı boşluğa göre önemli ölçüde daha yüksek bir klorür içeriğine sahiptir (154'e karşı -110 mmol / L) ve alan hastalar hiperkloremik metabolik asidoz riski altındadır. Hiperkloremi, hayvan çalışmalarında artmış renal vasküler direnç, artmış renin aktivitesi ve azalmış GFH ile ilişkilendirilmiştir. Sağlıklı gönüllülerde, % 0.9 salin çözeltisinin uygulanması, dengeli bir tuz çözeltisine kıyasla artmış ekstravasküler hacim ve azalmış renal kortikal doku perfüzyonu ile ilişkilidir.

Loop diüretikleri, faydaları için kanıt bulunmamasına rağmen oligürik ABH'de yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, klinik çalışmalar ABH'de sürekli olarak diüretiklerin yararını gösterememiştir. ABH'nin ilk saatlerinde, loop diüretiklerine idrar çıkış yanıtının prognostik değere sahip olabileceği ileri sürülmüştür. Hipotez, diüretiklere zorlu yanıt olarak idrar çıkışının artması ABH'li hastaların sağlam tübüler fonksiyona sahip olmaları ve bu nedenle daha iyi bir böbrek prognozuna sahip olmalarıdır. Ancak bu bulgu büyük çok merkezli çalışmalarda doğrulanmamıştır.

ABH katabolik bir durumdur ve ABH'li hastaların enteral veya parenteral beslenme desteğine ihtiyacı olabilir. Genel olarak, enteral yol enfeksiyon riskinin düşük olması (ve eşdeğer kalorileri uygulamak için daha düşük hacimler) nedeniyle tercih edilir. ABH'de beslenme, ABH'nin altta yatan nedenine ve varsa sağlanan RRT formuna bağlı olarak önemli

ölçüde değişecektir. ABH olup kısa sürede düzelecek gibi görünen ve katabolizması fazla olmayan bireylere 0.60-0.80 gr/kg protein içeren diyet önerilirken, katabolizması yüksek olan ve diyaliz tedavisi almakta olan bireylere 1.2-1.4 gr/kg protein içeren diyet önerilmektedir. Günlük kalori alımı 25-30 kcal/kg olmalıdır. Glisemik kontrol ile ilgili olarak, KDIGO kılavuzu kritik hastalarda kan glikoz konsantrasyonlarının 110 ila 149 mg / dl arasında tutulmasını önerir. ABH hastaları, böbreğin insülin metabolizması ve glikoz atılımındaki rolü göz önüne alındığında ciddi hipoglisemi riski altında olabilir. Bununla birlikte, şiddetli hiperglisemi, çeşitli klinik senaryolarda artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir ve bundan da kaçınılmalıdır.

Şiddetli metabolik asidoz olan ABH hastalarında oral veya intravenöz sodyum bikarbonat tedavisi ile düzeltilebilir. Başlangıç tedavi dozu hastanın serum bikarbonat düzeyine göre hesaplanan açığına göre ayarlanmalıdır.

Hiperfosfatemi durumunda diyet ile alınan fosfor alımı kısıtlanmalıdır. Gerekli, görülen durumlarda gastrointestinal sistemde fosfor bağlayıcı etki gösteren ajanlar (alüminyum hidroksit, kalsiyum karbonat gibi) verilebilir.

Anemi mevcutsa nutrisyonel eksiklik düzeltilmeli, semptomatik hastalarda kan transfüzyonu yapılmalı veya rekombinant eritropoetin verilmelidir.

2.1.8.2. Kontrast Kaynaklı ABH'de Tedavi

Kontrast nedenli gelişen ABH, intravasküler iyotlu kontrasta maruz kaldıktan sonraki birkaç gün içinde sKr konsantrasyonunda geçici bir artış olarak ortaya çıkan spesifik bir ABH formudur. Genellikle kendi kendini sınırlayan seyrine rağmen artan kısa ve uzun süreli mortalite ve ilerleyici KBH ile ilişkili olabilir.

Kontrast nefropatisi için birincil risk faktörü KBH'dir ve GFH azaldıkça veya proteinüri/albuminüri arttıkça kontrast nefropati insidansı kademeli olarak artar. Diyabetes Mellitus, KBH olanlarda riski daha da yüksektir. Hastaya özgü ek risk faktörleri arasında hipovolemi ve NSAİİ kullanımı yer alır. Çekim prosedürüne bağlı risk faktörleri arasında daha yüksek kontrast hacmi, arteriyel prosedürler, kısa bir aralıkta çoklu kontrast dozları ve hiperosmolar kontrast maddeleri bulunur.

Kontrast nefropatisinde yönetim öncelikle önlemeyi amaçlamaktır. Mümkünse alternatif kontrastsız çalışmalara dikkat edilmelidir. İyotlu kontrast verilecekse, ideal olarak

işlemden en az 24 saat önce, NSAİİ ve diğer nefrotoksik ajanlar kesilmelidir. Mümkün olan en düşük hacimde düşük veya izo-osmolar radyo kontrast kullanılmalıdır. İzotonik intravenöz sıvı uygulaması kontrast nefropati riskini azaltır ve yüksek risk altında olanlarda kullanılmalıdır. Tipik rejimler, kontrast maruziyetinden 12 saat önce ve 12 saat sonra veya işlemden 4 ila 6 saat sonra 1,5 ml/kg / saat 1 ml/kg/saat izotonik infüzyonu önerir. N-asetilsistein gibi kontrast nefropatisinin önlenmesi için değerlendirilen çeşitli farmakoterapiler vardır, bunların hiçbiri açıkça yararlı değildir. Kontrast uygulandıktan sonra hemodiyaliz, kontrast nefropatisini önlemek için etkisizdir ve zarar verebilir.

2.1.8.3. ABH'da Komplikasyonların Yönetimi

ABH hastalarında, azalmış GFH'ye bağlı olarak hiperkalemi, metabolik asidoz, hacim aşırı yüklenmesi ve üremi semptomları gelişebilir. Hiperkalemi, tabloda tarif edildiği gibi tıbbi olarak yönetilebilir. Metabolik asidoz, ABH'nin kendisi (örn., Organik asitleri atamama) veya ABH ile ilişkili durumlara (örn., Laktik asidoza yol açan hipoperfüzyon) bağlı olarak ortaya çıkabilir. Böbrek, laktat metabolizmasında karaciğer ile birlikte önemli bir rol oynar. Metabolik asidoz tedavisi ciddiyetine bağlıdır ve mutlak pH, asidoz değişim hızı ve altta yatan nedeni dikkate alınmalıdır. Metabolik asidozun kendisi bikarbonat veya diğer baz eşdeğerleriyle tedavi edilebilir. Diüretikler hacim aşırı yüklenmesini yönetmek için kullanılabilir.

Tablo 14: Hiperkalemide Medikal Tedavi

Tedavinin Amacı	İlaç	Doz	Not
Kardiyak Membran Stabilizasyonu	Kalsiyum glukonat veya Kalsiyum klorür	1 gr IV hızlı infüzyon	EKG değişikliği takip edilmeli
Hücre İçine K Girişi	İnsülin infüzyonu	5-10-20 ünite	%5-10-20 dextroz solusyonuyla
	B2 adrenerjik agonist	Albuterol 5 – 20 mg nebülize	Taşikardi varsa dikkatli olunmalı
	Sodyum Bikarbonat	50 meq/50 ml iv	Sodyum yüklenmesi açısından dikkatli olunmalı

Vücut Dışına Çıkışın Artması	Loop diüretifi	Furosemid 40-60 mg	Övolemik veya hipovolemik ise sıvı ile desteklenmeli
	Kasyon değiştirici reğineler	Sodyum Polistren Sülfonat, 15 g oral	İleus/obstrüksiyon ve dehidrate olan hastalarda dikkatli olunmalı

Hiperkalemi; EKG’de sivri T dalgaları, PR aralığının uzaması, QRS genişlemesi, 2. ya da 3. derece kalp bloğu görülebilir.

ABH olan hastaların bir kısmında medikal tedavi ve önlemlere rağmen RRT gerekir. RRT'nin optimal zamanlaması aktif bir araştırma alanıdır ve mevcut verilere ve hastanın klinik durumuna göre değişmektedir. Mevcut verilerle ilgili olarak, retrospektif çalışmalar erken RRT ve olumlu sonuçlar arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. YBÜ hastalarında RRT zamanlamasının etkisini değerlendiren ELAIN (Akut Böbrek Hasarı Olan Kritik Hastalarda Erken ve Geç Böbrek Yerine Koyma Tedavisi) çalışması, erken RRT'ye rastgele atanan hastalarda 90 günlük mortalitenin önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermiştir.

2.1.8.4. ABH’de Diyaliz Tedavisi

ABH olan hastalarda diyaliz tedavisi klinik durum ve laboratuvar verilerine dayanılarak yapılır. Erken ve gereksiz uygulanan hemodiyaliz tedavisi böbrek hipoperfüzyonunu artırabilir. ABH’de diyaliz tedavisinin ne zaman başlatılacağına dair kesin bir bilgi yoktur. Diyaliz tedavisinin başlatılmasının mutlak endikasyonları arasında medikal tedaviye cevap vermeyen asidoz, hiperkalemi semptomatik üremi (flapping tremor, perikardiyal frotman, ensefalopati) ve sıvı yüklenmesi yer almaktadır. Seçilecek diyaliz yöntemi (periton diyalizi, hemodiyaliz, hemofiltrasyon) hastanın klinik durumu, hastanenin teknik donanımı ve hekimin teknik deneyimine göre ayarlanmalıdır.

2.1.8.5. ABH’de Diyalizin Kesilmesi

ABH’li hastalarda RRT'nin kesilmesi kararı, hastanın renal fonksiyonlarının geri dönmesine bağlıdır. Klinisyenlere rehberlik edecek kesin bir prospektif kanıt yoktur, ancak idrar çıkışı yeterli ise RRT tedavisinin kesilmesi açısından yol gösterici olabilir. Diüretik

kullanmayan hastalarda > 400 mL/gün veya diüretik kullanan hastalarda > 2.300 mL/gün 24 saatlik idrar çıkışı varsa >% 80 başarılı RRT kesilme şansına sahiptir. Diğer çalışmalar, idrar kreatinin ve üre atılımının miktarına göre tedavinin kesilmesinin yararlı olabileceğini göstermiştir.

2.1.8.6. ABH Sonrası KBH Gelişimi

Daha önce ABH gelişen hastaların çoğunun tamamen iyileştiğine inanılmakla birlikte, ABH olanların daha sonraki ABH, progresif KBH ve gelecekteki mortalite riskini arttırdığı kabul edilmektedir. ABH'nin hafif aşamaları bile KBH olayı ile ilişkilidir. sK_{Cr} konsantrasyonuna göre böbrek iyileşmesi olan ABH'li hastalarda yapılan bir kohort çalışmasında artmış KBH riski (göreceli risk [RR], 2.14;% 95 CI, 1.96-2.43) ve mortalite görülmüştür.

Hastaneye yatırılan hastalarda kas kaybı olabileceği için sK_{Cr} konsantrasyonuna dayalı renal iyileşmeyi tanımlamak zor olabilir, kreatinin üretimi iltihabi olaylar ile azalabilir ve sK_{Cr} iyatrojenik aşırı sıvı yükü ile seyreltilebilir. Bunlardan dolayı sK_{Cr} düzeyi iyileşmekte olan veya kötüleşen böbrek fonksiyonlarını göstermekte yetersiz kalabilir.

ABH kardiyovasküler hastalık olayları için bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, ABH'nin sonraki kalp yetmezliği olayları için % 58 artmış ve akut Miyokard Enfarktüsü için % 40 artmış risk ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, çoğu çalışma önceden var olan kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda yapıldığı için, ABH' nin K_{VH}'ye katkıda bulunduğu potansiyel mekanizmaları aydınlatmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Şu anda ABH yaşayan tüm hastaların böbrek fonksiyonlarının 3 ay sonra yeniden değerlendirmeleri ve buna göre yönetilmesi gereken yeni/kötüleşen KBH olanları tanımlamaları önerilmektedir. Başlangıçtaki böbrek fonksiyonlarına geri dönenler bile KBH gelişimi için yüksek risk altında kabul edilmelidir. Şu anda, herhangi bir müdahalenin veya izlemedeki artışın, bu hastalarda kötü sonuç riskini azaltıp azaltmayacağı belirsizdir.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Gaziosmanpaşa Üniversitesi İç Hastalıkları Kliniği tarafından ABH tanısı ile takip ve tedavisi yapılan 18 yaş üstü 79 hasta dahil edildi.

Çalışma öncesinde Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı (19-KAEK-052). Tüm hastalardan Dünya Tıp Birliği (WMA) HELSINKİ bildirgesine uygun olarak, bilgilendirilmiş onam formu ile yazılı onamları alındı ve kayıt altında tutuldu.

Tanı esnasında, hastaların ayrıntılı anamnezleri, yaş, cinsiyet, kronik hastalıkları, kullandığı ilaçlar, yakın zamanda nefrotoksik ajan maruziyeti ve cerrahi müdahale geçirip geçirmediği, hastaneye yatış nedenleri ve yoğun bakıma yatan hastaların APACHE II skorları, hemodiyaliz uygulanıp uygulanmadığı, vefat eden hastaların vefat zamanı, taburcu olan hastaların taburculuk zamanı kaydedildi.

Çalışmada ABH gelişen hastalarda, etyoloji araştırılması ve komplikasyonların değerlendirilmesi için rutin tetkik amacı ile çalışılan serum BUN, kreatin, idrar kreatinin düzeyleri kayıt altına alındı. Hastalardan ABH tanısı konulduğu esnada serum ve idrar örneklerinden artan numulere serum ve idrar anjiyotensinojen düzeyleri, takiplerde 15. ve 30. günlerde idrar anjiyotensinojen ve idrar kreatin düzeyleri bakıldı. Başlangıç tarihinden itibaren takiplere gelen hastaların renal fonksiyonlarının durumu 90. güne kadar takip edildi. Çalışma için rutin tetkikler amacıyla alınan serum ve idrar örneklerinden artan numuneler kullanıldı.

Kronik karaciğer hastalığı olan hastalar, gebeler, tanı anında ACEİ, ARB ve aldosteron reseptör antagonisti ilaç kullanımı olan, postrenal ABH gelişen, malignite tanısı olan ve idrar yolu enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.1. Hasta değerlendirilmesi

Hasta grubu 18 yaş üstü 79 ABH tanısı alan hastadan oluşmuştur. Bu hasta grubunda tanı esnasında serum ve idrar anjiotensinojen, 15. ve 30. günde ise idrar anjiotensinojen ve idrar kreatin düzeylerine bakıldı. Hastanın takiplerde böbrek fonksiyonları değerlendirildi. Çalışmanın primer sonlanım noktası RRT ihtiyacı veya mortalite olarak belirlendi.

3.2. Biyokimya tetkikleri

Serum anjiyotensinojen düzeyleri için biyokimya tüpüne alınan numuneler 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Serum kısmı ependorflara alınıp – 80 C derecede muhafaza edildi. İdrar anjiyotensinojen düzeyleri için jelsiz tüpe alınan idrar numuneleri 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Ependorflara alınıp -80 C derecede muhafaza edildi. Tüm numuneler

tamamlandıktan sonra, dondurulan numuneler çalışma saatinden 8 saat önce 2-8 C dereceye alınıp, çözüldü. Serum ve idrar anjiyotensinojen düzeyleri hastanemiz biyokimya araştırma laboratuvarında Human Angiotensinogen kitleri ile (Elabscience Biotechnology Co., Wuhan, PRC) enzim linked immünabsorbant assay (ELİSA) yöntemiyle çalışıldı. Absorbans değerleri elisa okuyucu (Organon Teknika Reader 230S) ile 450 nm’de ölçüldü. Absorbans değerlerinden Microsoft Excel programı kullanılarak konsantrasyon ng/L olarak hesaplandı. İdrar kreatinin değerleri Roche Cobas 6000 cihazının cobas C501 modülünde kinetik kolorimetrik test Jaffé yöntemiyle ölçüldü. İdrar anjiyotensinojen düzeyleri idrar kreatinin değerine göre düzeltildi. Değerler ng/mg olarak raporlandı.

3.3. İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 19.0 (for Windows) paket programı kullanıldı. Bu gruplarda karşılaştırmalı olarak cinsiyet sıklığı pearson chi-square testi; yaş ortalaması, APACHE II skorları, idrar ve serum anjiyotensinojen değerleri Mann Whitney U (MWU) testi; biyobelirteçlerin primer tanılara göre dağılımı Kruskal Wallis analizi; vaka ve kontrol gruplarında biyobelirteçlerin birbirleri ile ilişkisi ise korelasyon analizi ile değerlendirildi.

Veriler ort \pm SD olarak ifade edildi. P değeri 0,05’ in altın istatikselsel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapıldı. Çalışmada deneklerin başlangıç, 15. gün 30. güne ait üriner anjiyotensinojen düzeyleri ile böbrek fonksiyonları izlendi. Bu zaman süresinde elde edilecek değerlere ait farklar tekrarlı ölçümlerde Varyans Analizi testi kullanılarak değerlendirildi. P değerleri 0.05’den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Kategorik değişkenlere ait veriler n(%); sürekli değişkenlere ait veriler Ortalama \pm Standart Sapma şeklinde verilmiştir. Gruplar arası nicel farklar Bağımsız Örneklem T Testi veya Tek Yönlü Varyans Analizi (Anova) ile; nitel farklar ise Ki-Kare Testi ile incelenmiştir. Nicel değerler arası ilişkilerin hesabı Pearson Korelasyon Analizi ile yapılmıştır. P değerleri 0.05’den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı kullanılmıştır. (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).

4.BULGULAR

Çalışmaya Gaziosmanpaşa Üniversitesi İç Hastalıkları Kliniği tarafından ABH tanısı ile takip ve tedavisi yapılan 18 yaş ve üzerindeki çalışma kriterlerini sağlayan toplam 79 hasta dahil edildi.

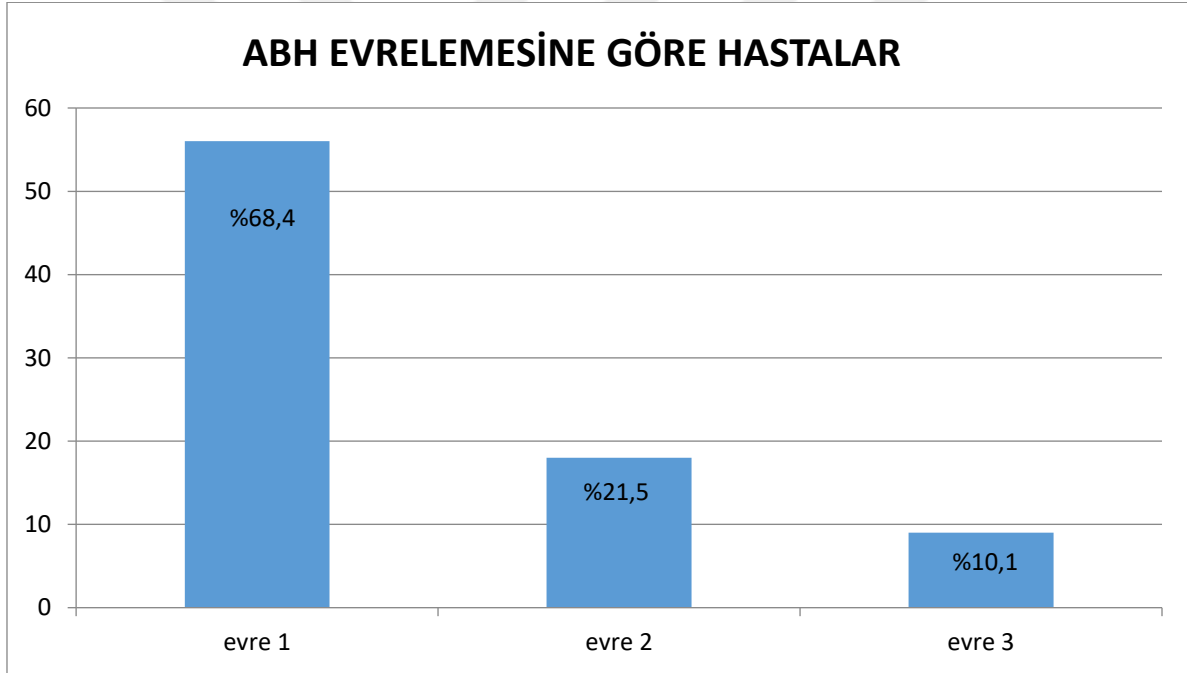
4.1. Çalışmaya dahil edilen olguların özellikleri

Hastaların % 44'ü (n:35) kadın, %55'i (n:44) erkek idi. Hastaların yaş ortalaması 73,8 ve hastaların yaşı 33 ile 96 arasında idi. Yatış yapılan hastalarda etyoloji değerlendirildiğinde hastaların % 25'i serebrovasküler olay, %20'si primer ABH, %12'si pnömoni olup kalan hastalar ise farklı sebepler nedeniyle hastaneye başvuran ve takipleri esnasında ABH gelişen hastalardı. Hastaların %30'unda Diyabetes Mellitus, %56'sında hipertansiyon %48'inde koroner arter hastalığı komorbid hastalık olarak saptandı. Hastaların %58'i takiplerinde exitus oldu. Takibi yapılan hastaların % 58'i hemodiyalize alındı (Tablo 15). Şekil 5'te çalışmaya dahil edilen hastaların KDIGO evresine göre dağılım oranları sunulmuştur.

Tablo 15. Çalışmaya Dahil Edilen Olguların Özellikleri

		n	%
Yatış Nedeni	ABH	20	24,1
	Akut koroner sendrom	11	13,3
	Diyabetik ayak	1	1,2
	GİS Kanama	4	4,8
	İntoksikasyon	1	1,2
	Kalp yetmezliği	3	3,6
	Ketoasidoz	2	2,4
	Kolesistit	1	1,2
	Pankreatit	2	2,4
	Pnömoni	12	14,5
	Sepsis	1	1,2
	Serebrovasküler olay	25	30,1
	Cinsiyet	Erkek	44
Kadın		35	44,3
Diabetes mellitus	Yok	58	69,9
	Var	25	30,1
Hipertansiyon	Yok	36	43,4
	Var	47	56,6

Koroner Arter Hastalığı	Yok	43	51,8
	Var	40	48,2
KDIGO Evre	Evre 1	54	68,4
	Evre 2	17	21,5
	Evre 3	8	10,1
Durumu	Exitus	46	58,2
	Yaşıyor	33	41,8
Hemodiyaliz	Yok	33	41,8
	Var	46	58,2



Şekil 5. KDIGO Evresine Göre Hastaların Dağılımı

Çalışmamızda hastaların idrar anjiyotensinojen değerleri idrar kreatinine göre düzeltilmiş olup, idrar anjiyotensinojen/idrar kreatin (İAGT/İKre) ile serum anjiyotensinojen (sAGT) arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($r=0,063$ $p=0,579$). İAGT/İKre ile sK_r arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0,289$ $p=0,01$). sK_r ile GFH arasında ise beklendiği gibi ters korelasyon bulundu ($r=-0,74$ $p<0,001$) (tablo 16).

Tablo 16. İAGT/İKre ile SAGT Arasındaki Korelasyon

		GFH- Mdrd MI/Min	Serum Anj Ng/L	İdrar Anj Ng/L	İdrar Anj/İdrar Kreatinin	Kreatinin	İdrar Kreatinin m/dl
GFH-Mdrd MI/Min	r		0,202	0,063	-0,079	-0,751	0,132
	p		0,074	0,580	0,490	<0,001*	0,245
Serum Anj Ng/L	r			0,223	0,063	-0,159	-0,134
	p			0,048*	0,579	0,162	0,238
İdrar Anj Ng/L	r				0,182	-0,092	-0,401
	p				0,107	0,421	<0,001*
İdrar Anj/İdrar Kreatinin	r					0,289	-0,536
	p					0,010*	<0,001*
Kreatinin	r						-0,145
	p						0,202
İdrar Kreatinin m/dl	r						
	p						

Hastaların başvuru esnasındaki KDIGO kriterine göre belirlenen evrelerde İAGT/İKre oranları karşılaştırıldığında Evre 1 de $9,93 \pm 10,82$ Evre 2 de $5,03 \pm 5,04$, Evre 3’de ise $32,15 \pm 37,13$ olarak bulundu. Tablo 17’de detaylı gösterildiği üzere Evre 3 olgular Evre 1 ve Evre 2 olgulardan istatistiksel olarak daha yüksek İAGT/İKre değerlerine sahipti.

Tablo 17. KDIGO Evreye Göre SAGT Ve İAGT/İKre Oranı

	Kdigo Evre			p
	Evre 1	Evre 2	Evre 3	
Serum Anj ng/L	$143,97 \pm 190,15$	$103,59 \pm 88,17$	$71,04 \pm 29,68$	0,401
İdrar Anj/İdrar Kreatinin	$9,93 \pm 10,82^{(a)}$	$5,03 \pm 5,04^{(a)}$	$32,15 \pm 37,13^{(b)}$	<0,001*

Hastaların hemodiyalize girme durumu ile GFH'si karşılaştırıldığında (tablo 18) hemodiyalize giren grupta GFH $30,13 \pm 11,88$ hemodiyaliz ihtiyacı olmayan grupta ise GFH $37,03 \pm 9,92$ $p=0,006$ saptandı. KDIGO evresine göre hastalarda hemodiyalize girme oranı Evre 2 ve Evre 3 olgular arasında anlamlı bir farklılık göstermezken Evre 2 ve 3 ile kıyaslandığında Evre 1 olgularda daha düşük oranda hemodiyaliz ihtiyacı gerekli oldu ($p=0,027$). KDIGO evresi ile vefat oranı arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,740$) (tablo 19).

Tablo 18. GFH'ye göre hemodiyaliz ve mortalite durumu

		GFH-mdrd mL/min	p
Hemodiyaliz	Yok	$37,03 \pm 9,92$	0,006*
	Var	$30,13 \pm 11,88$	
Durumu	Ex	$33,21 \pm 10,67$	0,875
	Yaşıyor	$32,80 \pm 12,82$	

Tablo 19. KDIGO evrelemeye göre hemodiyaliz ve mortalite durumu

		KDIGO Evre			p
		Evre 1	Evre 2	Evre 3	
Hemodiyaliz	Yok	28 (51,9)	3 (17,6)	2 (25)	0,027*
	Var	26 (48,1)	14 (82,4)	6 (75)	
Durumu	Ex	33 (61,1)	9 (52,9)	4 (50)	0,740
	Yaşıyor	21 (38,9)	8 (47,1)	4 (50)	

Tablo 20'de İAGT/İKr değeri ile hemodiyaliz, mortalite ve mortalite gelişim süresi arasındaki ilişki incelendi. İAGT/İKre oranı ile hemodiyaliz gereksinimi, mortalite gelişimi ve mortalite gelişim süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 20. İAGT/İKre ile hemodiyaliz ve mortalite ilişkisi

		İdrar Anj/İdrar Kreatinin	P
Hemodiyaliz	Yok	11,56±18,37	0,843
	Var	10,82±14,68	
Durumu	Ex	13,25±19,67	0,170
	Yaşıyor	8,17±9,02	
Ex Gün	0-7	12,27±22,77	0,840#
	8-14	9,83±10,63	
	15 ve Üstü	13,65±20,2	

SATG düzeyleri ile hemodiyalize giren hasta ve girmeyen hastalar arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,408$). Hastaların mortalite gelişimi ve mortalite süresi ile SATG arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (tablo 21).

Tablo 21. SATG ile hemodiyaliz ve mortalite ilişkisi

		Serum Anj Ng/L	p
Hemodiyaliz	Yok	123,1±163,79	0,408
	Var	166,44±216,02	
Durumu	Ex	168,31±216,56	0,242
	Yaşıyor	105,72±135,14	
Ex Gün	0-7	189,67±256,87	0,787
	8-14	119,36±100,84	
	15 ve Üstü	183,67±241,95	

Takip edilen hastalarda 0. gün İAGT/İKre ile 90. gün sKr arasında pozitif yönde zayıf derecede korelasyon saptandı ($r:0,408$). Takiplerinde 15. gün İAGT/İKre bakılan hastalarda 90. gün sKr arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. 30. gün İAGT/İKre bakılan hastalar ile 90. gün sKr arasında güçlü korelasyon bulundu, fakat bu değerler istatistiksel anlamlı değildi. Tablo 22’de hastaların ABH sonrası takip süreleri ile 90. gün bakılan sKr düzeyleri arasındaki ilişki detaylıca sunuldu. Hastalar KBH gelişen ve gelişmeyen olarak iki gruba ayrılıp incelendiğinde 0. gün, 15. gün ve 30. gün İAGT/İKre oranı gruplar arasında istatistiksel farklı değildi ($p>0,05$).

Tablo 22. İAGT/İKr ile 90. Gün sKr Arasındaki Korelasyon

	90. gün sKr	
	r	p
0. gün İAGT/İKr	0,408	0,053
15. gün İAGT/İKr	0,187	0,630
30. gün İAGT/İKr	0,989	0,099



5.TARTIŞMA

Azotlu atıkların vücuttan atılmasını engelleyen, vücudun sıvı ve elektrolit dengesini bozan, böbrek fonksiyonlarının akut değişikliği olarak tanımlanan ABH insidans, morbidite ve mortalite oranları göz önüne alındığında ciddi bir sorun oluşturmaktadır [84]. Özellikle YBÜ’de yatmakta olan hastalarda ABH daha yüksek insidans ve daha yüksek mortalite oranlarıyla seyreden bir sorundur [85]. Hipovolemi, şok, sepsis, nefrotoksik ilaçlar, radyokontrast madde kullanımı, renal vasküler hastalık, kanser ve hepatik hastalık yoğun bakım ünitelerinde ABH’ye neden olan risk faktörleridir [86]. Medikal tedavilerdeki gelişmelere rağmen ABH yüksek mortalite ve morbiditeye neden olur [87]. Prognozu oldukça kötüdür ve YBÜ’nde % 40-80 mortaliteye neden olur [88].

ABH’nin tanı kriterleri idrar çıkışında azalma ve sK_r değerindeki akut artışa dayanmaktadır. Kreatinin esas olarak iskelet kası tarafından salınması nedeniyle genellikle 2-3 günde artar [89]. Bu nedenle, yüksek sK_r kullanılarak ABH teşhisi sırasında uygulanan müdahaleler klinik çalışmalarda değerlendirildiği üzere eksik olabilir. ABH'nin daha erken ve zamanında doğru teşhis edilmesi, böbrek fonksiyon bozukluğunu ve hasarı önlemek için önemlidir [90]. GFH'deki düşüşün erken tanınması kritik olduğu için bu konuda yapılan çalışmalarda bazı biyobelirteçlerin ABH’nin daha erken saptanması hakkında bilgi sağlayabildiği gösterilmiştir [91].

ABH'nin patogenezi henüz çok iyi anlaşılmamıştır, ancak hem laboratuvar hem de klinik çalışmalardaki kanıtlar, inflamasyonun ve ilişkili moleküler belirteçlerin anahtar bir faktör olabileceğini düşündürmektedir [92]. RAS aktivasyonunun uzun süredir KBH’ye katkıda bulunduğu bilinmektedir [93]. Ang II’nin transforme edici büyüme faktörü (TGF) ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi pro-enflamatuar ve pro-fibrotik sitokinlerin ekspresyonunu arttırabildiği ve böylece ABH'de RAS aktivasyonunun rolünü gösterdiği belirlenmiştir. AGT, böbrek hastalıklarında ve hipertansiyonda RAS’ın aşırı aktivitesinin biyobelirteçidir ve potansiyel faydası da giderek daha fazla kabul görmektedir [94]. Bir ABH biyobelirteci olarak İAGT'nin prognostik önemi, ABH şiddetini modüle etmede RAS aktivasyonunun bir indeksi olarak potansiyel değerinden kaynaklanmaktadır [94].

Böbrek RAS sisteminin tüm bileşenlerini içerir. RAS'ın temel efektör peptidi olan lokal olarak üretilen intrarenal Ang II'nin, TNF ve TGF beta gibi pro-enflamatuar ve pro-fibrotik sitokinlerin ekspresyonunu artırarak ABH patogenezinin katkıda bulunabileceğine dair artan kanıtlar vardır [95]. Bu eylemler hemodinamik etkileri, yani hacim azalması, dekompanse kalp

yetmezliği ve genel olarak azalmış böbrek perfüzyonu sırasında GFH'nin korunması açısından koruyucu olan efferent arteriollerin tercih edilen vazokonstriksiyonu ile ilişkilidir ve öncelikle anjiyotensin tip I (AT1) reseptörleri aracılığıyla uygulanır.

Ang II proksimal tübülde [96] eksprese edilir, burada TGF beta sentezini uyarır [97]. Sıçanlarda akut iskemik hasardan sonra TGF beta mRNA ve protein seviyesinde artış gösterilmiştir [98]. Proksimal tübülde, erkek Sprague Dawley sıçanlarında tüm böbrek Ang II seviyeleri ile ilişkili olan renal perfüzyon basıncının azaltılması zerine Ang II seviyesinin 53.5 kat arttığı bulunmuştur [96]. Kontogiannis ve Burns yaptıkları çalışmada bilateral renal iskemiden 24 saat sonra, proksimal tübüler AT1 mRNA reseptörü ekspresyonunda azalma ile birlikte kortikal intrarenal Ang II düzeylerinde artış olduğunu göstermişlerdir [99].

Deneyssel olarak iskemiye maruz bırakılan sıçanlarda yapılan çalışmada ilk 24 saatte idrar Ang II'de artış bildirilmiştir. Bu bulgular ayrıca böbreklere iskemik hasar sırasında dolaşımdaki RAS'tan bağımsız intrarenal RAS'ın salgılandığını desteklemektedir [100]. Başka bir çalışmada, iskemik / reperfüzyon hasarından 4 saat sonra erkek Wistar sıçanlarında intrarenal Ang II artmış, plazma Ang II seviyeleri değişmeden kalmıştır. nceki çalışmalara benzer şekilde, intrarenal Ang II düzeylerindeki artış, iskemi / reperfüzyondan 4 saat sonra AT1 reseptörü mRNA ekspresyonunda anlamlı bir azalma ile ilişkili bulunmuştur [101].

Ang II, hem deneyssel hem de insan modellerinde böbrek hasarının gelişimi ve ilerlemesinde tanımlanmış olan aldosteronu üretmekten de sorumludur [102]. Renal sodyum ve elektrolit taşınmasındaki rolünün ötesinde aldosteron, kan basıncı ve böbrek hemodinamiğinden bağımsız olarak böbrek doku hasarını ortaya çıkarır [103]. ABH'den önce veya sonra uygulanan mineralokortikoid antagonisti spirinolakton'un KBH gelişimine karşı koruma sağlayıp sağlamadığı, sıçan bilateral böbrek iskemisi modelinde incelenmiştir. İskemiden önce veya sonra spironolakton ile tedavi, fibrotik ve enflamatuar yolların aktivasyonunu engeleyerek, ABH ile indüklenen KBH'nin önlenmesi için umut verici bir tedavi olabileceğini göstermiştir [104].

Transgenik farelerde, AGT fazlalığının RAS aktivasyonuna yoluyla progresif böbrek hasarına yol açtığı gösterilmiştir. Proksimal tübüllerde yerel olarak salgılanan AGT'nin [105] İAGT'nin birincil kaynağı olduğu ileri srlmştir [106]. Lokal olarak oluşan AGT öncelikle nefron boyunca Ang II oluşumundan sorumludur [107] ve hem hayvan hem de klinik alışmalar, İAGT'nin intrarenal RAS aktivitesinin potansiyel bir göstergesi olduğunu göstermiştir [107]. Bununla birlikte SAGT, özellikle değişen glomerüler geçirgenlik durumlarında filtrelenebilir ve ana İAGT kaynağı olabilir [108]. İnrarenal anjiyotensinojen

ekspresyonunun ATN'li hastalarda arttığının gösterilmesi RAS'nin ABH gelişiminde potansiyel katkısının olabileceği görüşünü desteklemektedir [21].

Dolaşımdaki AGT'nin İAGT kaynağı olup olmadığını belirlemek için Nakano ve ark. AGT'nin glomerüler geçirgenliğini çok resimli görüntüleme ile incelemiştir. Enjekte edilen eksojen AGT'nin glomerüler geçirgenliği son derece düşük olarak bulunmuştur. Böbrek hasarı varlığında glomerüler hasar nedeni ile AGT'nin filtrasyonunda artış olmasına rağmen intrarenal üretilen AGT'de çok daha güçlü yükselmeler idrarda tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, İAGT'nin çoğunluğunun glomerüler filtrasyondan ziyade böbrekten kaynaklandığını göstermektedir [109]. Ayrıca, daha önce kültürlenmiş glomerüler hücrelerin hem AGT mRNA'yı hem de proteini ürettiğini bildirilmiştir [110]. Bu nedenle, İAGT'nin plazma AGT'den değil böbrekteki AGT'den kaynaklanması muhtemeldir. Öte yandan, Matsusaka ve ark. karaciğer AGT'nin renal Ang II'nin birincil kaynağı olduğunu ve podosit hasarının karaciğer kaynaklı AGT'nin filtrasyonunu arttırdığını bildirmiştir [111].

Yapılan bir çalışmada idrar ve serum AGT değerlendirilmiş ve ATN'li hastalarda İAGT düzeylerinin sağlıklı deneklere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. İAGT düzeylerindeki bu artış, intrarenal RAS ekspresyonundaki artış ile korele bulunmuş, bu da ATN'deki artmış İAGT'sinin böbrekte artan sentezden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Bir başka çalışmada proksimal tübüler hücrelerin apikal membranına yakın yapılarda intrarenal AGT tanımlanmıştır [112] ve bu AGT'nin idrara salgılanmasını mümkün kılar. Bu çalışmada sonuçlar SAGT seviyesinin intrarenal RAS durumu ile ilişkili olmadığını göstermiştir, bu da intrarenal RAS'ın dolaşımdaki RAS'dan bağımsız olarak düzenlendiği görüşünü desteklemektedir. Sonuçlarla uyumlu olarak, birkaç çalışma, dolaşımdaki Ang II'de değişiklik olmaksızın iskemik ABH modelinde intrarenal Ang II üretiminin arttığını gözlemlemiştir [112]. Benzer şekilde, insan AGT'si ile infekte edilmiş sıçanlarda, sınırlı glomerüler geçirgenlik ve / veya tübüler degradasyon nedeniyle insan AGT'si idrarda tespit edilememiştir [113]. Bu bulgular, dolaşımdaki AGT'den ayrı olarak düzenlenen intrarenal AGT'nin, ATN hastalarında birincil İAGT kaynağı olduğu kavramını desteklemektedir. İAGT, bu hastalarda intrarenal RAS durumunu belirlemek için güçlü bir araç olabilir. Literatürdeki mevcut çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda SAGT ve İAGT/İKr değerleri arasında korelasyon saptanmadı. Bu durum intrarenal RAS'ın dolaşımdaki RAS'dan bağımsız olarak düzenlendiği görüşünü desteklemektedir.

Literatürde yakın zamanlı çalışmalarda tespit edilen önemli bir bulgu da İAGT'nin ATN şiddetinin yeni bir biyobelirteci olarak kullanılabileceği konusudur [114]. İnrarenal RAS durumunu yansıtan İAGT'si, biyopsi sırasında yaş, BMI ve eGFH gibi klinik olarak önemli

değişkenlerin [115] etkisini kontrol ettikten sonra ABH evresi ile ilişkili bulunmuştur. Literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda tanı anındaki İAGT/İKr değerleri, KDIGO evre 3 hastalarda evre 1 ve 2 hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0,001$). Bu değerler ABH hastalarında tanı anında bakılan İAGT/İKr değerlerinin bu hastalığın şiddetinin başka bir göstergesi olarak kullanılabileceğini belirtmektedir.

Artan kanıtlar ABH şiddetinin kısa ve uzun vadeli kötü sonuçlarla yakından ilişkili olduğunu göstermektedir [116]. Bu nedenle, ABH'nin şiddetini erken belirlemek, zamanında müdahaleye başlamaya ve sonuçlarını iyileştirmeye yardımcı olacaktır. Son çalışmalar, NGAL [117], KIM-1 [118], İL-18 [119] ve karaciğer yağ asidi bağlama proteini [120] dahil olmak üzere ABH'nin klinik seyri ile ilişkili çeşitli potansiyel biyobelirteçler vermiştir. İAGT'si potansiyel olarak bu biyobelirteçlere eklenebilir ve muhtemelen intrarenal RAS durumunu ve ATN şiddetini belirlemek için bir araç olarak yardımcı olacaktır.

Yoğun bakımda ABH gelişen hastalarda, bir biyobelirteç olarak İAGT/İKr'nin prognostik önemini araştıran çalışmada [121] 45 hastadan numune alınmıştır. Farklı etyolojik nedenlerle ABH gelişen hastaların dahil edildiği bu çalışmada hastaların yaklaşık üçte birinde ABH etyolojisi belirlenemezken bunu sepsis, prerenal nedenler ve iskemik ATN izlemiştir. RRT gereken veya ölüm ile sonlanan hastalarda ortanca İAGT/İKr: 89.4 ng/ng iken bu parametre RRT gerekmeyen hastalarda 25.4 ng/mg olarak tespit edilmiş ve aradaki fark istatistiksel anlamlı bulunmuştur. Ayrıca çalışmada hastalar pre-renal ABH ve ABH'nin diğer etyolojileri olarak iki farklı alt gruba ayrılarak incelendiğinde pre-renal ABH hastalarında ortanca İAGT/İKr 11.3 ng/mg iken, diğer etyolojik nedenli ABH hastalarında bu parametre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olup 80.2 ng/mg tespit edilmiştir. Sonuçta İAGT/İKr ölçümünün yoğun bakım ünitesinde prognostik ABH biyobelirteci olarak kullanılabilmesi, pre-renal azotemili hastalar ile intrarenal ABH arasında ayırım yapmak için yararlı olabileceği belirtilmiştir.

Kardiyak cerrahi sonrası ABH gelişen hastalarda AGT'nin prognostik önemini değerlendirmek için yapılan çalışmada [122], ABH gelişen tüm hastalar arasında, İAGT/İKr maksimum sKr ($r = 0.49; p < 0.001$) hem de sKr'deki maksimum yüzde değişiklik ile korelasyon göstermiştir ($r = 0.29; p = 0.01$). Bu çalışmada daha yüksek İAGT/İKr olan hastalarda, olumsuz sonuç riski artmıştır. İAGT/İKr, AKIN Evre 3 veya ölüm olanlarla diğer hastalar arasında yüksek doğrulukla (AUC = 0.81) ayırım yapmıştır. İAGT/İKr ile hastanede kalış süresi arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır. Tüm ABH hastaları arasında ve AKIN Evre 1 olarak sınıflandırılan hasta alt grubunda, daha yüksek İAGT/İKr konsantrasyonları olan hastalarda daha uzun hastanede kalış süreleri saptanmıştır. Çalışmanın sonuçları İAGT/İKr'nin

ABH tanısı sırasında olumsuz sonuç riskini değerlendirmek için kullanılabileceğini göstermektedir. Bu risk değerlendirmesi, KDIGO Kılavuzunda vurgulandığı gibi terapötik müdahaleye ihtiyaç duyan yüksek riskli hastaları belirleyerek daha iyi sonuçları sağlayabilir [9].

Kalp cerrahisi sonrası 2 gün içinde ABH gelişen hastaların incelendiği bir çalışmada [123]; hastalar ABH evresine bağlı olarak Evre 1, Evre 2 ve Evre 3 olarak üç gruba ayrılmış. İAGT/İKr değeri ile tepe serum kreatinin arasında doğrusal ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca çalışmada daha yüksek İAGT/İKr konsantrasyonu olanların daha fazla RRT ihtiyacı, daha uzun hastanede kalış süresi ve daha yüksek ölüm riskinin olduğu gösterilmiştir. *Alge ve ark.* çeşitli etiyolojilerden ABH gelişen yoğun bakım ünitesi hastalarında [124] artmış İAGT/İKr düzeylerinin, ABH'nin kötüleşmesi, daha uzun hastanede kalma süresi, RRT ihtiyacı veya ölüm ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Böylece, İAGT/İKr'nin bu olumsuz sonuçların güçlü bir bağımsız öngörücüsü olduğu sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte, bu çalışma küçük örneklem büyüklüğü ile sınırlı kalmıştır ve ayrıca İAGT/İKr'nin erken ABH'nin biyobelirteci olarak hizmet edip edemeyeceğini gösterememiştir [124].

Yang ve ark. [125] İAGT/İKr'nin Akut Dekompanse Kalp Yetmezliği olan hastalarda ABH'nin ilerlemesini öngörmedeki gücünü ileriye yönelik iki aşamalı bir çalışma yaparak araştırmıştır. Evre 1'de Akut Dekompanse Kalp Yetmezliği tanısı alan 317 hasta ile Evre 2'de 119 kalp yetmezliği hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada İAGT/İKr için hastaneye yatışın ilk gününde karakteristik bir tepe noktası saptanmış ve İAGT/İKr değeri ABH progresyon riskinin 50 kat artmasıyla ilişkili bulunmuştur [125]. ABH ilerlemesini tahmin etmede diğer böbrek hasarı biyobelirteçleri (NGAL, IL-18 ve KIM-1) ile birlikte İAGT/İKr'nin potansiyel kullanımını incelemek için yapılan çalışmada [128] biyobelirteçler ilk tanı anında ölçülmüştür. Düzeltilmiş modelde, İAGT/İKr'nin en yüksek düzeyine sahip olan hastalarda, en düşük olanlara kıyasla ABH'nin ilerlemesinde 10.8 katlık bir artış görülürken, idrar NGAL'de, 4.7 kat idrar IL-18'de 3.6 kat artış gözlenmiştir. sonuçta İAGT, bu üç biyobelirteçten sadece her birini değil, aynı zamanda ABH ilerlemesini öngörmek için kombinasyonlarının performansını da geride bırakmıştır [126].

Yaptığımız çalışmada hemodiyaliz alan hastalarda daha yüksek İAGT/İKr değeri olmasına rağmen almayan hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer şekilde İAGT/İKr değeri ile hastaların mortaliteleri arasında anlamlı fark görülmemiştir. Hastalar KDIGO evrelerine göre sınıflandırıldığında ABH gelişen hastalarda İAGT/İKr değeri ile hastaların vefat etme durumu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. İAGT/İKr değerinin

hemodiyaliz alan hastalarda ve vefat eden hastalarda daha yüksek olmasına rağmen farkın istatistiksel anlamlı olmaması, çalışmaya alınan olgu sayısının azlığı ve ortalama standart sapmanın yüksekliği ile ilişkili olabilir.

Çeşitli ABH popülasyonları ile yapılan klinik araştırmaların, sonuçları göz önüne alındığında intrarenal RAS'ın ABH'de böbrek hasarının ilerlemesine neden olabileceği ve ABH'li hastaların potansiyel olarak RAS blokajından faydalanabileceğini düşündürmektedir.

Kökene ne olursa olsun, İAGT/İKr'deki artış muhtemel böbrek RAS aktivasyonunu yansıtır ve intrarenal Ang II'deki artışın, plazma anjiyotensinojene bağlı değil İAGT/İKr'deki artışla güçlü bir korelasyon göstermesi, bu görüşü daha da desteklemektedir [107]. Böyle olması ile RAS engelleyicilerinin ABH'de yararlı olacağı söylenebilir. Ang II'nin hem böbrek içinde hem de karaciğerde anjiyotensinojen sentezini düzenlediğine dair kanıtlar vardır [127]. Bu pozitif feedback Ang II'nin aşırı aktiflik durumlarında ABH'de RAS blokerlerinin kullanılmasının bir mantığını gösterir. RAS blokerleri ile yapılan ön tedavinin, inflamasyonu azaltarak ABH'nin şiddetini ve böylece renal iskemik-reperfüzyon hasarını hafiflettiği gösterilmiştir [128]. Bununla birlikte RAS blokerleri, Ang II'ye bağlı glomerüler efferent arteriole vazokonstriksiyonuna müdahale ederek ABH'yi şiddetlendirebilir ve bu da böbrek yetersiz perfüzyonu sırasında GFH'de bir azalmaya yol açar. Bu endişe nedeniyle ABH sırasında veya kalp cerrahisi gibi ABH'ye neden olabilecek girişimlerin öncesinde RAS inhibitörlerini kesilmesi yaygın ve kabul gören bir klinik uygulamadır. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Ayrıca İAGT'nin KBH riski yüksek olan hastaların tanımlanmasında yararlı bir klinik biyobelirteç olabileceğini göstermek için yapılan bir çalışmada [129] İAGT atılımı ile KBH riski arasındaki ilişki araştırılmıştır. 24 saatlik İAGT ve İAGT/İKr oranının tüm dağılımları, KBH hastalarında kontrollere göre daha yüksek seviyelerde saptanmıştır. İAGT düzeyleri KBH hastaları ve kontrolleri arasında benzer saptanmıştır. İAGT atılımı ve İAGT/İKr oranı birbiriyle yüksek derecede korelasyon göstermiştir ($r = 0.87$, $p < 0.0001$). Çalışma bulguları, intrarenal RAS'ın KBH riskinde önemli bir rol oynayabileceğini ve İAGT düzeyinin KBH risk sınıflandırması ve tahmini için yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda ABH hastalarının tanı anında elde edilen İAGT/İKr değeri ile 90. gün sKre düzeyi arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. 30. Gün İAGT/İKr ile 90. Gün sKr arasında güçlü korelasyon bulundu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. 0. Gün, 15. gün ve 30. gün İAGT/İKr değerleri, ABH'den iyileşen hastaların takiplerinde KBH

gelişip gelişmemesine göre incelendiğinde, gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. Bu durum takiplerde olgu sayısının az olmasına bağlı olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

RAS'ın ilk ürünü olan AGT böbrekte üretilen renin etkisi ile karaciğerden sentezlenir. RAS aktivasyonu ABH patogenezinde önemli role sahip olup, İAGT düzeyleri hipertansiyon ve böbrek hastalıklarında intrarenal RAS aktivitesinin bir göstergesidir. Yapılan çalışmalar İAGT'nin lokal olarak böbreklerden salgılandığını ve ABH patogenezinin sorumlu olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, İAGT düzeyleri ABH prognozunda araştırılması önerilen biyobelirteçlerdendir.

ABH tüm dünyada ve ülkemizde önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Özellikle yoğun bakım ünitesindeki hastalarda % 40'ın üzerinde mortalitesinin olması erken tanı ve dolayısıyla erken tedavinin hayati öneme sahip olduğunu göstermektedir. Günümüzde ABH'nin tanısı için kullanılan sKr ve idrar miktarı renal fonksiyonları olabildiğince doğru gösterememektedir. Ayrıca ABH tanısı alan hastalarda sKr değerindeki artış ve idrar çıkışındaki azalma ortaya çıkabilecek komplikasyonlar için sınırlı prognostik öneme sahiptir. Bundan dolayı ABH'nin erken tanısını koyabilecek ve renal fonksiyonların prognozunu daha iyi gösterebilecek biyobelirteçler ABH'nin tanı ve tedavisinde umut verici çalışmalar olarak gözükmektedir.

ABH'de SAGT ve İAGT ile hastalığın prognozu arasındaki ilişkiyi araştırmak amacı ile yaptığımız çalışmamızda, İAGT/İKr değerleri, KDIGO evre 3 hastalarda evre 1 ve 2 hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Bu durum İAGT/İKr'nin ABH şiddetinin bir göstergesi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

İAGT/İKr değeri hemodiyaliz alan hastalarda ve vefat eden hastalarda daha yüksek olmasına rağmen fark istatistiksel anlamlı saptanmadı. Bu durum hasta sayısının azlığına bağlı olabilir. Yapılacak geniş ölçekli hasta çalışmaları İAGT'nin ABH'nin erken tanı ve prognostik önemini göstermede yol gösterici olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Spurney, R.F., W.J. Fulkerson, and S.J. Schwab, *Acute renal failure in critically ill patients: prognosis for recovery of kidney function after prolonged dialysis support*. Crit Care Med, 1991. **19**(1): p. 8-11.
2. Doherty C, D.A., Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG, van Ypersele C. Epidemiology of acute renal failure In Oxford Textbook of Clinical Nephrology. New York: Oxford University Press, 2005; 1435-1443. .
3. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, K.I.S.S.
4. Myers, B.D. and S.M. Moran, *Hemodynamically mediated acute renal failure*. N Engl J Med, 1986. **314**(2): p. 97-105.
5. Ronco, C., J.A. Kellum, and R. Mehta, *Acute dialysis quality initiative (ADQI)*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2001. **16**(8): p. 1555-1558.
6. Brochard, L., et al., *An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement: Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient: an international consensus conference in intensive care medicine*. Am J Respir Crit Care Med, 2010. **181**(10): p. 1128-55.
7. Bellomo, R., et al., *Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group*. Crit Care, 2004. **8**(4): p. R204-12.
8. Mehta, R.L., et al., *Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury*. Crit Care, 2007. **11**(2): p. R31.
9. Khwaja, A., *KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury*. Nephron Clinical Practice, 2012. **120**(4): p. c179-c184.
10. Rosen, S. and N.H. Samuel, *Difficulties in understanding human "acute tubular necrosis": limited data and flawed animal models*. Kidney international, 2001. **60**(4): p. 1220-1224.
11. Uzun, M., et al., *Ischemia modified albumin levels and its association with clinical follow-up in acute renal failure*. Journal of Turgut Ozal Medical Center, 2017. **24**(3).
12. Patschan, D. and G.A. Müller, *Acute kidney injury*. Journal of Injury and Violence Research, 2015. **7**(1): p. 19.
13. Basile, D.P., M.D. Anderson, and T.A. Sutton, *Pathophysiology of acute kidney injury*. Comprehensive Physiology, 2011. **2**(2): p. 1303-1353.

14. Devarajan, P., *Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury*. Journal of the American Society of Nephrology, 2006. **17**(6): p. 1503-1520.
15. Wagner, M.C., et al., *Ischemic injury to kidney induces glomerular podocyte effacement and dissociation of slit diaphragm proteins Neph1 and ZO-1*. Journal of Biological Chemistry, 2008. **283**(51): p. 35579-35589.
16. Molitoris, B.A. and T.A. Sutton, *Endothelial injury and dysfunction: role in the extension phase of acute renal failure*. Kidney international, 2004. **66**(2): p. 496-499.
17. Ysebaert, D.K., et al., *Identification and kinetics of leukocytes after severe ischaemia/reperfusion renal injury*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2000. **15**(10): p. 1562-1574.
18. Stevens, L.A., et al., *Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate*. N Engl J Med, 2006. **354**(23): p. 2473-83.
19. Shemesh, O., et al., *Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients*. Kidney Int, 1985. **28**(5): p. 830-8.
20. Chen, S., *Retooling the creatinine clearance equation to estimate kinetic GFR when the plasma creatinine is changing acutely*. J Am Soc Nephrol, 2013. **24**(6): p. 877-88.
21. Cao, W., et al., *Overexpression of Intrarenal Renin-Angiotensin System in Human Acute Tubular Necrosis*. Kidney Blood Press Res, 2016. **41**(6): p. 746-756.
22. Fischer, K., et al., *High-resolution renal perfusion mapping using contrast-enhanced ultrasonography in ischemia-reperfusion injury monitors changes in renal microperfusion*. Kidney Int, 2016. **89**(6): p. 1388-98.
23. Rose BD. Pathophysiology of Renal Disease, n.e., McGraw-Hill, New York 1987. p.41.
24. Lameire N, B.V., 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.
25. Badr, K.F. and I. Ichikawa, *Prerenal failure: a deleterious shift from renal compensation to decompensation*. N Engl J Med, 1988. **319**(10): p. 623-9.
26. Ueda, N. and S.V. Shah, *Tubular cell damage in acute renal failure-apoptosis, necrosis, or both*. Nephrol Dial Transplant, 2000. **15**(3): p. 318-23.
27. Basile DP, A.M., Sutton TA. Pathophysiology of Acute Kidney Injury. Compr. Physiol. 2012 (2)2:1303-1353.
28. Izzo, J.L., Jr. and M.R. Weir, *Angiotensin-converting enzyme inhibitors*. J Clin Hypertens (Greenwich), 2011. **13**(9): p. 667-75.

29. Toto, R.D., et al., *Reversible renal insufficiency due to angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertensive nephrosclerosis*. Ann Intern Med, 1991. **115**(7): p. 513-9.
30. Rose BD, P.T.C.P.o.A.-B.a.E.D., 5th ed, McGraw-Hill, New York 2001.
31. Stirling, C., et al., *Diarrhoea, vomiting and ACE inhibitors:--an important cause of acute renal failure*. J Hum Hypertens, 2003. **17**(6): p. 419-23.
32. Choudhri, A.H., et al., *Unsuspected renal artery stenosis in peripheral vascular disease*. Bmj, 1990. **301**(6762): p. 1197-8.
33. Wan, L., et al., *Angiotensin II in experimental hyperdynamic sepsis*. Crit Care, 2009. **13**(6): p. R190.
34. Jefferson JA, S.R.P.a.E.o.A.R.F.I.F.J., Floege J, Johnson RJ, editors. Comprehensive Clinical Nephrology 3rd edition. Philadelphia:Elsevier 2007; 755770
35. Bonventre, J.V. and L. Yang, *Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury*. J Clin Invest, 2011. **121**(11): p. 4210-21.
36. Chawla, L.S., et al., *Identifying critically ill patients at high risk for developing acute renal failure: a pilot study*. Kidney Int, 2005. **68**(5): p. 2274-80.
37. Ince, C., *The central role of renal microcirculatory dysfunction in the pathogenesis of acute kidney injury*. Nephron Clin Pract, 2014. **127**(1-4): p. 124-8.
38. Koivisto, A., et al., *Oxygen-dependent inhibition of respiration in isolated renal tubules by nitric oxide*. Kidney Int, 1999. **55**(6): p. 2368-75.
39. Rubio-Gayosso, I., S.H. Platts, and B.R. Duling, *Reactive oxygen species mediate modification of glycocalyx during ischemia-reperfusion injury*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006. **290**(6): p. H2247-56.
40. Wangsiripaisan, A., et al., *Role of polymeric Tamm-Horsfall protein in cast formation: oligosaccharide and tubular fluid ions*. Kidney Int, 2001. **59**(3): p. 932-40.
41. Kagan, A. and D. Sheikh-Hamad, *Contrast-induced kidney injury: focus on modifiable risk factors and prophylactic strategies*. Clin Cardiol, 2010. **33**(2): p. 62-6.
42. Schrier RW, W.W., Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis and therapy. J.Clin. Invest. (2004)114:5-14.
43. Geenen RWF, K.H., van derMolen AJ. Contrast induced nephropathy:pharmacology, patophysiology and prevention. Insights Imaging. (2013)4:811-820.
44. Johnson RJ, F.J., Rennke HG, Feehally J. Introduction to Glomerular Disease: Pathogenesis and Classification. In: Comprehensive Clinical Nephrology 3rd edition.Philadelphia:Elsevier 2007; 181-191.

45. G. A. Porter W. M. Bennett Nephrotoxic acute renal failure due to common drugs, *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 1981. Pages F1-F8
46. Eknoyan G Raghavan R Acute tubulointerstitial nephritis. In: Coffman T, F.R., Molitoris B, Neilson E, Schrier RW (eds). *Schrier's Diseases of the Kidney*. 9th edition. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2013. p. 994-1017.
47. Couser, W.G., *Pathogenesis and treatment of glomerulonephritis-an update*. *J Bras Nefrol*, 2016. **38**(1): p. 107-22.
48. Chadban, S.J. and R.C. Atkins, *Glomerulonephritis*. *Lancet*, 2005. **365**(9473): p. 1797-806.
49. Gottlieb, R.H., et al., *Renal sonography: can it be used more selectively in the setting of an elevated serum creatinine level?* *Am J Kidney Dis*, 1997. **29**(3): p. 362-7.
50. Lameire, N., W. Van Biesen, and R. Vanholder, *Acute renal failure*. *Lancet*, 2005. **365**(9457): p. 417-30.
51. Waikar SS, B.R., Bonventre JV. Creatinine as the gold standard for kidney injury biomarker studies? *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3263–5.
52. Au V, F.J., Barasch J, Sladen RN, Wagener G. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) distinguishes sustained from transient acute kidney injury after general surgery. *Kidney Int Rep* 2016;1:3–9.
53. Medic B, R.B., Vujovic KS, Obradovic D, Duric D, Prostran M. Evaluation of novel biomarkers of acute kidney injury: the possibilities and limitations. *Curr Med Chem* 2016;23:1981–97.
54. Clark, V.L. and J.A. Kruse, *Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations*. *Jama*, 1990. **264**(21): p. 2808-2809.
55. Cockcroft, D.W. and M.H. Gault, *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*. *Nephron*, 1976. **16**(1): p. 31-41.
56. Levey, A.S., et al., *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation*. *Modification of Diet in Renal Disease Study Group*. *Ann Intern Med*, 1999. **130**(6): p. 461-70.
57. Schrezenmeier EV, B.J., Budde K, Westhoff T, SchmidtOtt KM. Biomarkers in acute kidney injury – pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf)* 2016. doi: 10.1111/apha.12764. [Epub ahead of print].
58. Szerlip HM, C.L.P.a.k.i.p.C.O.N.H.

59. Chen C, Y.X., Lei Y, Zha Y, Liu H, Ma C, et al. Urinary biomarkers at the time of aki diagnosis as predictors of progression of aki among patients with acute cardiorenal syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1536–44.
60. Alge JL, K.N., Neely BA, Janech MG, Tumlin JA, Chawla LS, et al. Association of elevated urinary concentration of reninangiotensin system components and severe AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:2043–52.
61. Kobori H, H.-B.L., Navar LG. Urinary excretion of angiotensinogen reflects intrarenal angiotensinogen production. *Kidney Int* 2002;61:579–85.
62. Kobori H, N.M., Navar LG, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev* 2007;59:251–87.
63. Nakano D, K.H., Burford JL, Gevorgyan H, Seidel S, Hitomi H, et al. Multiphoton imaging of the glomerular permeability of angiotensinogen. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1847–56.
64. Matsusaka T, N.F., Shimizu A, Pastan I, Saito A, Kobori H, et al. Liver angiotensinogen is the primary source of renal angiotensin II. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1181–9. .
65. Kobori, H. and M. Urushihara, *Augmented intrarenal and urinary angiotensinogen in hypertension and chronic kidney disease*. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 2013. **465**(1): p. 3-12.
66. Yang X, C.C., Tian J, Zha Y, Xiong Y, Sun Z, et al. Urinary angiotensinogen level predicts aki in acute decompensated heart failure: a prospective, two-stage study. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2032–41.
67. Moriyama T, H.S., Shiramomo T, Nagaoka M, Iwakawa S, Kanmura Y. Comparison of three early biomarkers for acute kidney injury after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *J Intensive Care* 2016;4:41.
68. Moyake, N., E. Buchmann, and N.J. Crowther, *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a diagnostic marker of acute kidney injury in pre-eclampsia*. *J Obstet Gynaecol Res*, 2016. **42**(11): p. 1483-1488.
69. Nickolas, T.L., et al., *Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study*. *J Am Coll Cardiol*, 2012. **59**(3): p. 246-55.
70. van Timmeren, M.M., et al., *Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease*. *J Pathol*, 2007. **212**(2): p. 209-17.

71. Han, W.K., et al., *Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury*. *Kidney Int*, 2008. **73**(7): p. 863-9.
72. Damman, K., et al., *Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure*. *Eur Heart J*, 2011. **32**(21): p. 2705-12.
73. Yokoyama T, K.-I.A., Sugaya T, Hoshino S, Yasuda T, Kimura K. Urinary excretion of liver type fatty acid binding protein accurately reflects the degree of tubulointerstitial damage. *Am J Pathol* 2009;174:2096–106.
74. Ferguson, M.A., et al., *Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts adverse outcomes in acute kidney injury*. *Kidney Int*, 2010. **77**(8): p. 708-14.
75. Parr, S.K., et al., *Urinary L-FABP predicts poor outcomes in critically ill patients with early acute kidney injury*. *Kidney Int*, 2015. **87**(3): p. 640-8.
76. Wu, H., et al., *IL-18 contributes to renal damage after ischemia-reperfusion*. *J Am Soc Nephrol*, 2008. **19**(12): p. 2331-41.
77. Lin, X., et al., *Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis*. *J Nephrol*, 2015. **28**(1): p. 7-16.
78. Kashani, K., et al., *Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury*. *Crit Care*, 2013. **17**(1): p. R25.
79. Ehrchen, J.M., et al., *The endogenous Toll-like receptor 4 agonist S100A8/S100A9 (calprotectin) as innate amplifier of infection, autoimmunity, and cancer*. *J Leukoc Biol*, 2009. **86**(3): p. 557-66.
80. Ebbing, J., et al., *Urinary calprotectin: a new diagnostic marker in urothelial carcinoma of the bladder*. *World J Urol*, 2014. **32**(6): p. 1485-92.
81. Seibert, F.S., et al., *Urinary calprotectin differentiates between prerenal and intrinsic acute renal allograft failure*. *Transplantation*, 2017. **101**(2): p. 387-394.
82. Szerlip, H.M. and L.S. Chawla, *Predicting acute kidney injury prognosis*. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 2016. **25**(3): p. 226-231.
83. Godwin, J.G., et al., *Identification of a microRNA signature of renal ischemia reperfusion injury*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010. **107**(32): p. 14339-14344.
84. Singh TB, R.S., 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.
85. Case J, K.S., Khalid R, Khan A. Epidemiology of Acute Kidney Injury in the Intensive Care Unit, *Crit Care Res Pract* 2013;2013:479730.

86. Debellis RJ, C., Smith BS, Cross JE. (çeviri:Tunçel YE). Böbrek ve karaciğer yetersizliğine ilaç dozlaması: yoğun bakım hastasına farmakokinetik yaklaşım. In: Irwin RS, Rippe JM, editors (çeviri editörleri: Tulunay M, Cuhruk H, Denker Ç). Yoğun Bakım Tıbbı. 6th ed. Ankara, CN: Güneş Tıp Kitabevleri; 2014.p.951-985.
87. Brivet FG, K.D., 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
88. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury J. Am. Soc. Nephrol., J.-.
89. Ronco, C., *Biomarkers for acute kidney injury: is NGAL ready for clinical use?* Critical care, 2014. **18**(6): p. 680.
90. Ronco, C., *Acute kidney injury: from clinical to molecular diagnosis.* Critical Care, 2016. **20**(1): p. 201.
91. Wysocki, J. and D. Battle, *Urinary angiotensinogen: a promising biomarker of AKI progression in acute decompensated heart failure: what does it mean?* 2016, Am Soc Nephrol.
92. Wen, X., et al., *Pathophysiology of acute kidney injury: a new perspective*, in *Cardiorenal Syndromes in Critical Care*. 2010, Karger Publishers. p. 39-45.
93. Siragy, H.M. and R.M. Carey, *Role of the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease.* Am J Nephrol, 2010. **31**(6): p. 541-50.
94. Alge, J.L. and J.M. Arthur, *Biomarkers of AKI: a review of mechanistic relevance and potential therapeutic implications.* Clin J Am Soc Nephrol, 2015. **10**(1): p. 147-55.
95. Wen, X., et al., *Pathophysiology of acute kidney injury: a new perspective.* Contrib Nephrol, 2010. **165**: p. 39-45.
96. Boer, W.H., et al., *Effects of reduced renal perfusion pressure and acute volume expansion on proximal tubule and whole kidney angiotensin II content in the rat.* Kidney Int, 1997. **51**(1): p. 44-9.
97. Wolf, G., et al., *Angiotensin II-induced hypertrophy of cultured murine proximal tubular cells is mediated by endogenous transforming growth factor-beta.* J Clin Invest, 1993. **92**(3): p. 1366-72.
98. Basile, D.P., et al., *Increased transforming growth factor-beta 1 expression in regenerating rat renal tubules following ischemic injury.* Am J Physiol, 1996. **270**(3 Pt 2): p. F500-9.

99. Kontogiannis, J. and K.D. Burns, *Role of AT1 angiotensin II receptors in renal ischemic injury*. Am J Physiol, 1998. **274**(1): p. F79-90.
100. Allred, A.J., et al., *Differential actions of renal ischemic injury on the intrarenal angiotensin system*. Am J Physiol Renal Physiol, 2000. **279**(4): p. F636-45.
101. da Silveira, K.D., et al., *ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas axis in renal ischaemia/reperfusion injury in rats*. Clin Sci (Lond), 2010. **119**(9): p. 385-94.
102. Chrysostomou, A., et al., *Double-blind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, with or without an angiotensin II receptor blocker*. Clin J Am Soc Nephrol, 2006. **1**(2): p. 256-62.
103. Rafiq, K., et al., *Pathophysiological roles of aldosterone and mineralocorticoid receptor in the kidney*. J Pharmacol Sci, 2011. **115**(1): p. 1-7.
104. Barrera-Chimal, J., et al., *Spironolactone prevents chronic kidney disease caused by ischemic acute kidney injury*. Kidney Int, 2013. **83**(1): p. 93-103.
105. Darby, I.A., et al., *Cellular and ultrastructural location of angiotensinogen in rat and sheep kidney*. Kidney Int, 1994. **46**(6): p. 1557-60.
106. Nakano, D., et al., *Multiphoton imaging of the glomerular permeability of angiotensinogen*. J Am Soc Nephrol, 2012. **23**(11): p. 1847-56.
107. Kobori, H., L.M. Harrison-Bernard, and L.G. Navar, *Urinary excretion of angiotensinogen reflects intrarenal angiotensinogen production*. Kidney Int, 2002. **61**(2): p. 579-85.
108. Wysocki, J. and D. Battle, *Urinary Angiotensinogen: A Promising Biomarker of AKI Progression in Acute Decompensated Heart Failure: What Does It Mean?* Clin J Am Soc Nephrol, 2016. **11**(9): p. 1515-7.
109. Nakano, D., et al., *Multiphoton imaging of the glomerular permeability of angiotensinogen*. Journal of the American Society of Nephrology, 2012. **23**(11): p. 1847-1856.
110. Takamatsu, M., et al., *Glomerular angiotensinogen protein is enhanced in pediatric IgA nephropathy*. Pediatric Nephrology, 2008. **23**(8): p. 1257.
111. Matsusaka, T., et al., *Podocyte injury enhances filtration of liver-derived angiotensinogen and renal angiotensin II generation*. Kidney international, 2014. **85**(5): p. 1068-1077.

112. Darby, I.A., et al., *Cellular and ultrastructural location of angiotensinogen in rat and sheep kidney*. *Kidney international*, 1994. **46**(6): p. 1557-1560.
113. Kobori, H., et al., *Urinary angiotensinogen as an indicator of intrarenal angiotensin status in hypertension*. *Hypertension*, 2003. **41**(1): p. 42-49.
114. Cao, W., et al., *Overexpression of intrarenal renin-angiotensin system in human acute tubular necrosis*. *Kidney and Blood Pressure Research*, 2016. **41**(6): p. 746-756.
115. Lechevallier, E., et al., *Posttransplantation acute tubular necrosis: risk factors and implications for graft survival*. *American journal of kidney diseases*, 1998. **32**(6): p. 984-991.
116. Chawla, L.S., et al., *The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease*. *Kidney international*, 2011. **79**(12): p. 1361-1369.
117. Mori, K., et al., *Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury*. *The Journal of clinical investigation*, 2005. **115**(3): p. 610-621.
118. Han, W.K., et al., *Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury*. *Kidney international*, 2002. **62**(1): p. 237-244.
119. Parikh, C.R., et al., *Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis*. *American Journal of Kidney Diseases*, 2004. **43**(3): p. 405-414.
120. Yamamoto, T., et al., *Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury*. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2007. **18**(11): p. 2894-2902.
121. Alge, J.L., et al., *Urinary angiotensinogen predicts adverse outcomes among acute kidney injury patients in the intensive care unit*. *Critical Care*, 2013. **17**(2): p. R69.
122. Alge, J.L., et al., *Urinary angiotensinogen and risk of severe AKI*. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2013. **8**(2): p. 184-193.
123. Alge, J.L., et al., *Urinary angiotensinogen and risk of severe AKI*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013. **8**(2): p. 184-93.
124. Alge, J.L., et al., *Urinary angiotensinogen predicts adverse outcomes among acute kidney injury patients in the intensive care unit*. *Crit Care*, 2013. **17**(2): p. R69.
125. Yang, X., et al., *Urinary Angiotensinogen Level Predicts AKI in Acute Decompensated Heart Failure: A Prospective, Two-Stage Study*. *J Am Soc Nephrol*, 2015. **26**(8): p. 2032-41.
126. Chen, C., et al., *Urinary Biomarkers at the Time of AKI Diagnosis as Predictors of Progression of AKI among Patients with Acute Cardiorenal Syndrome*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016. **11**(9): p. 1536-44.

127. Herrmann, H.C. and V.J. Dzau, *The feedback regulation of angiotensinogen production by components of the renin-angiotensin system*. *Circ Res*, 1983. **52**(3): p. 328-34.
128. Molinas, S.M., et al., *Effects of losartan pretreatment in an experimental model of ischemic acute kidney injury*. *Nephron Exp Nephrol*, 2009. **112**(1): p. e10-9.
129. Mills, K.T., et al., *Increased urinary excretion of angiotensinogen is associated with risk of chronic kidney disease*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2012. **27**(8): p. 3176-3181.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ali AKIN

Doğum Tarihi ve Yeri : 01.05.1990 Kahta/ADİYAMAN

Medeni Durumu : Evli

Adres : Karşiyaka Mah Ayça Sok TOKAT/Merkez

Telefon : 035621209500 / 4224

E-mail : draliakin02@gmail.com

Mezun Olduğın Tıp Fakültesi : İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görev Yerleri : Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı (2016-Devam ediyor)

Şanlıurfa Halfeti İlçe Devlet Hastanesi, Acil, Pratisyen Hekim (2015-2016)

Yabancı Dil : İngilizce