



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AKUT RENAL HASARDA ARTAN ÜRİNER MATRİKS
METALLOPROTİNAZ 7 DÜZEYİNİN RENAL PROGNOZ VE
MORBİDİTE -MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Fadime ALTINBAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Danışman
Doç. Dr. Yasemin COŞKUN YAVUZ**

Konya-2022

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AKUT RENAL HASARDA ARTAN ÜRİNER MATRİKS
METALLOPROTİNAZ 7 DÜZEYİNİN RENAL PROGNOZ VE
MORBİDİTE -MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Fadime ALTINBAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Yasemin COŞKUN YAVUZ

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 21122011 proje numarası ile desteklenmiştir.

Konya-2022

i. ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve katkılarıyla bana yol gösteren, tezimin seçiminde ve hazırlanmasında her türlü koşulda gece-gündüz demeden yardım eden ve destek olan kıymetli canım hocam Doç. Dr. Yasemin COŞKUN YAVUZ'a,

Uzmanlık eğitimim süresince her açıdan yetişmemde emekleri olan değerli hocalarıma,

Asistanlık sürecinde ve tezimin hazırlamasında her zorlukta yanımda olan ve benim için ailem kadar değerli, sevgili arkadaşlarım Hatice DÖKMECİ YILDIZ'a ve Emel YILMAZ KAYA'ya,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum, unutamayacağım anılar biriktirdiğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm hemşire ve hastane personeline,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, sevgisini ve desteğini her daim yanımda hissettiğim canım annem Havva AKYÜZ'e, canım babam Mehmet AKYÜZ'e, biricik kardeşlerim Ali ve Mustafa AKYÜZ'e,

Zorlu uzmanlık eğitimim boyunca sevgi ve desteğini her zaman hissettiğim, her koşulda yanımda olan ve ellerimi hiç bırakmayan değerli eşim Burhan ALTIBAŞ'a ve varlığıyla hayatımızı anlamlandıran canım oğlum, her şeyim Atahan ALTINBAŞ'a

Sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Fadime ALTINBAŞ
KONYA/2022

ii. İÇİNDEKİLER

Sayfa No

i. ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	i
ii. İÇİNDEKİLER	ii
iii. TABLOLAR LİSTESİ.....	iv
iv. ŞEKİLLER LİSTESİ	v
v. SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Böbreğin Yapısı ve Anatomisi.....	4
2.2. Böbreğin Histolojisi	5
2.3. Böbreğin Fizyolojisi.....	9
2.3.1. İdrar Oluşumu	9
2.3.2. Böbreğin Asit-Baz Dengesi Üzerine Etkisi	10
2.4. Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi.....	10
2.4.1. Üre.....	10
2.4.2. Kreatinin	11
2.4.3. Kreatinin Klirensi.....	11
2.4.4. İdrar Analizi	12
2.5. ABH	13
2.4.1. Tanım	13
2.4.2. Epidemiyoloji.....	16
2.4.3. Sınıflama	18
2.4.4. Etiyoloji.....	18
2.4.4.1. Prerenal	19
2.4.4.2. Renal	20
2.4.4.3. Postrenal	21
2.4.5. Tanı	21
2.4.6. Tedavi	22
2.4.7. Prognoz	26
2.6. Matriks Metalloproteinazlar.....	28
2.5.1. Matriks Metalloproteinazların Yapısı	28

2.5.2. Matriks Metalloproteinazların Sınıflandırılması.....	29
2.5.3. Matriks Metalloproteinazların Aktivitesinin Düzenlenmesi.....	32
2.5.4. Matriks Metalloproteinazların İşlevi.....	32
2.5.5. Matriks Metalloproteinaz 7 (Matrilizin)	33
2.5.6. Matriks Metalloproteinazlar ve Renal Hastalıklar	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ	59
7. KAYNAKLAR	60
8. ÖZET.....	74
9. ABSTRACT	76

iii. TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1. Glomerüler Filtrasyon Hızını Hesaplama Formülleri (32)	12
Tablo 2.2. RIFLE Sınıflaması (37).....	14
Tablo 2.3. AKIN Sınıflaması (38).....	15
Tablo 2.4. KDIGO Sınıflaması (42).....	15
Tablo 2.5. MMP'ler ve Substratları (111).....	31
Tablo 4.1. Akut böbrek yetmezliğindeki MMP-7 düzeyinin prognoza etkisi.....	42
Tablo 4.2. uMMP-7 düzeyinin diğer hastalıklar ile ilişkisi.....	43
Tablo 4.3. ACEİ- ARB kullanımına göre u -MMP7 düzeyleri	44
Tablo 4.4. uMMP-7 düzeyinin, kreatinin ve GFR ile ilişkisi.....	44
Tablo 4.5. UMMP-7 düzeyinin, AKIN ve RIFLE kriterleri ile ilişkisi.....	45
Tablo 4.6. Kronik böbrek yetmezliği olmayanlardaki uMMP-7 düzeyinin prognoza etkisi	46
Tablo 4.7. ESRD'nin Başlangıç Kreatinin Düzeyi ve GFR ile İlişkisi	48
Tablo 4.8. Komorbid hastalıkların mortalite ile ilişkisi	48

iv. ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Böbreğin Anatomik Yapısı (24)	4
Şekil 2.2. Nefronun Yapısı (28).....	6
Şekil 2.3. Glomerul Yapısı (28).....	7
Şekil 2.4. MMP Alt Tipleri ve Yapıları (110)	30
Şekil 2.5. Nefron Boyunca Metalloproteinazların (TIMP'ler) MMP/Doku İnhibitörlerinin Ekspresyon Profili (111)	36
Şekil 4.1. A) başlangıç eGFR düzeyi ve (B) başlangıç kreatinin düzeyinin idrar MMP-7 düzeyi ile dağılım grafiği. Analiz için Spearman rho korelasyonu kullanıldı. Her çizimdeki mavi çizgi, loess regresyon çizgilerini temsil eder; turuncu gölgeli alan, lös regresyon çizgilerinin %95 güven aralıklarını gösterir.....	45
Şekil 4.2. AKIN (A) ve Tüfek (B) kriterlerine göre idrar MMP-7 düzeylerinin kutu çizimleri. Kutunun üst ve alt uçları, çeyrek değerler aralığını temsil eder; kutudaki çizgiler medyan değeri temsil eder; kutudaki büyük noktalar ortalama değeri gösterir; yıldız işareti istatistiksel önemi gösterir. Grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testleri kullanıldı; Post-hoc analiz için Bonferroni düzeltmeli Dunn testleri yapıldı.....	46
Şekil 4.3. Şiddetli AKI'yi şiddetli olmayan AKI'den ayırt etmede idrar MMP-7 seviyesinin tanısal performansı için alıcı çalışma özellikleri (ROC) eğrisi. Referans çizgisi açık gri ile renklendirilmiştir; idrar MMP-7 seviyesinin ROC eğrisi kırmızı ile renklendirilmiştir (Cut-off değeri 12.39 ile Duyarlılık, %66.7 (%95 GA, 55.1 – 76.9); Özgüllük, %67.1 (%95 GA, 55.8 – 77.1); PPV , %65.8 (%95 GA, 57.7 – 73.1); NPV, %67.9 (%95 GA, 59.9 – 75)).	47

v. SİMGELER VE KISALTMALAR

ABH	: Akut Böbrek Hasarı
ACEI	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
AKI	: Acute Kidney İnjury
ARB	: Anjiyotensin II Tip 1 Reseptör Blokerleri
BUN	: Blood Urea Nitrogen
CD2AP	: CD2 İlişkili Protein
CKD-EPI	: Chronic Kidney Disease Epidemiology Callaboration
CrCl	: Kreatin Klirens
DIC	: Disseminated İntravascular Coagulation
DKK3	: Dickkopf-3
ECM	: Extracellular Matrix
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent assay
FGF-23	: F ibroblast Büyüme Faktörü-23
FMF	: Ailesel Akdeniz Ateşi
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HOCI	: Hipokloröz asit
HÜS	: Hemolytic Uremic Syndrome
KBH	: Kronik Böbrek Hasarı
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
KİM-1	: Kidney İnjury Molecule 1
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
MDRD	: Modification of Diet in Renal Diseases Sturdy
MMP-7	: Matrix Metalloproteinase-7
NGAL	: Neutrophil Gelatinase- Associated Lipocalin
RRT	: Renal Replacement Therapy

SCr	: Serum Kreatin Düzeyi
SNP	: Single Nucleotide Polymorphism
SVO	: Serebrovasküler Olay
TGF-B	: Transforming Growth Factor-Beta
TIMP	: Tissue İnhibitor of Metalloproteinase
TIMP-2/IGFBP7	: İnhibitor of Metalloproteinases-2 (TIMP-2) and İnsulin-Like Growth Factor-Binding Protein 7
TTP	: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura
uMMP-7	: Urinary Matrix Metalloproteinase-7



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut böbrek hasarı (ABH), çeşitli etiyolojiler ve patofizyolojik mekanizmalarla ilişkili, vücudun elektrolit, asit-baz ve su dengesini koruyamama ile sonuçlanan, böbreğin ani veya hızlı fonksiyon kaybı olarak tanımlanan komplike bir tablodur (1,2). ABH, ciddi morbidite ve mortalite nedeni olarak sağlık bakım maliyetleri üzerinde gözardı edilemeyecek kadar büyük bir etkisi olan yaygın bir hastalık veya hastalıkların komplikasyonu olarak da tanımlanabilir (3,4).

Günümüzde hastanede yatan hasta popülasyonunda ABH insidansı ve diyaliz gerekli olan ABH hastaların mortalitesinde artış görülmektedir (5,6). Dolaylı olarak ABH için kaynak kullanımı da artmaktadır (7).

ABH için kesin tedavi edici, etkinliği kanıtlanmış ortak bir tedavi yöntemi yoktur. Günümüzde mevcut tedaviler de destekleyici özelliktedir. Bu nedenle, ABH'lı hastaların erken tespiti, zamanında tedavisi ve prognozunun tahmin edilmesi kaderini değiştirebilir. Erken teşhisle böbrek hasarının ilerlemesinin yavaşlatılması ve komplikasyonların önlenmesi mümkün olabilir. Fakat ABH tanısında kullanılan serum kreatinin ve üre düzeyi böbrek hasarı ilerledikten sonra yükselir ve dolayısıyla gerekli önlem ve tedavilerde gecikme olabilir (8). ABH olan hastaların erken tespiti ve prognostik değerlendirilmesi için fonksiyon kaybı olmadan hasarı tanımlayan ve prognozu öngörebilen yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Yeni biyobelirteçler erken teşhise ve sonrasında komplikasyonların daha kolay yönetimine olanak sağlayabilir. Ayrıca, hastanede yatan kritik hastalarda veya maraton koşucularında serum kreatinin ve idrar çıkışında benzer değişiklikler görülebilir. Benzer şekilde ACEİ'ler veya GFR'yi azaltan diğer ilaçların kullanımında da serum kreatinin artışı görülebilir. Böbrek hasarını doğrudan değerlendirebilen tek yöntem biyopsidir. Bu yüzden sınıflamalarda serum kreatinin ve idrar çıkışı dışında hasar biyobelirteçleri de ABH tanımına dahil edilmelidir (9).

Nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin (NGAL), böbrek hasarı molekülü-1 (Kim-1), metalloproteinaz-2/IGF bağlayıcı protein-7'nin doku inhibitörü (TIMP-2/IGFBP7), üriner dickkopf-3 (DKK3) son yıllarda tanımlanmış biyobelirteçlerdir

(10–14). MMP-7 birçok böbrek hastalığında ekspresyonu artan, aktif bölgesinde çinko bulunan, kalsiyum bağımlı bir endopeptidaz ailesi olan matriks metalloproteinazların en küçük üyelerinden biridir. MMP-7, ağırlıklı olarak renal tübüler epitelde lokalize olup idrarla kolaylıkla atılabilir. Normal böbrekte uMMP-7 ekspresyonu yok denecek kadar azdır. ABH’da ise ekspresyonu indüklenir (15,16). Diğer matriks metalloproteazlardan farklı olarak ekstrasellüler matriks (ESM) dışında E-cadherin, pro- α -defensin, Fas ligandı, pro-MMP-2, nefrin gibi farklı substratları da ayrıştırdığı bilinmektedir. MMP-7, ABH’da E-cadherin ve FasL’yi bozarak renal tübüler hücreleri apoptozdan koruyup çoğalma için uyararak ABH’a karşı koruyucu bir etki gösterir (17). KBH’da E-cadherin’in MMP-7 tarafından parçalanması, β -katenin’i Wnt’den bağımsız bir şekilde aktive ederek böbrek fibrozuna yol açar (18). Podosit diyafram proteinini nefrini parçalayarak podosit disfonksiyonu ve proteinüriye sebep olabilir (19).

Gün geçtikçe uMMP-7’nin ABH prognozunu tahmin etmek, KBH progresyonunu izlemek için noninvaziv bir belirteç olma yönündeki çalışmalar ve kanıtlar artmaktadır (20,21).

Kalp cerrahisi geçiren 721 hastadan oluşan prospektif, çok merkezli, iki aşamalı bir kohortta hastaların ilk 6 saat içindeki ortalama uMMP-7 seviyeleri, daha sonra şiddetli ABH gelişen hastalarda, hafif ABH gelişen veya ABH olmayanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuş. ABH hastalarında uMMP-7 düzeyi 6 saatte zirve yapıp 48 saat boyunca yüksek kalmış, buna karşılık serum kreatinin düzeylerindeki zirve operasyondan ancak 24 saat sonra gözlenmiştir. uMMP-7 ABH gelişme riski olan hastaların, serum kreatinin düzeyine göre çok daha erken saptanmasını sağlamıştır (22) Taburculukta, ilk 6 saat daha yüksek uMMP-7 düzeyi olan hastaların renal fonksiyonları düzelmeme eğiliminde bulunmuş. uMMP-7 ABH’ı öngörmek, progresyonunu tahmin etmek üzere bir biyobelirteç olabilmesi için, bu tarz çalışmaların farklı popülasyonlarda farklı ortamlarda ve farklı etiyojilerde tekrarlanmasına ihtiyaç vardır (23).

Çalışmamızda Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Kliniği’nde 10 Nisan 2021-4 Şubat 2022 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen çeşitli etiyojik nedenlere bağlı ABH gelişen 18 yaş ve üstündeki 160 hastada, ABH

esnasında uMMP-7 düzeyi ölçölüp ortalama 59 gün sonra serum kreatinin seviyelerine bakılarak uMMP-7 düzeyi ile ABH hastalarının renal prognoz, morbidite ve mortalite arasındaki ilişkinin değerdendirilmesi amaçlanmıştır. Bu hastaların uMMP-7 düzeyleri ile yaş, cinsiyet, ek hastalık, sepsis varlığı, RRT gibi parametrelerle ilişkisinin yanı sıra hayatını kaybeden hastalar ile taburcu olan hastalar arasındaki idrar MMP düzeyleri arasında fark olup olmadığı analiz edilecektir.



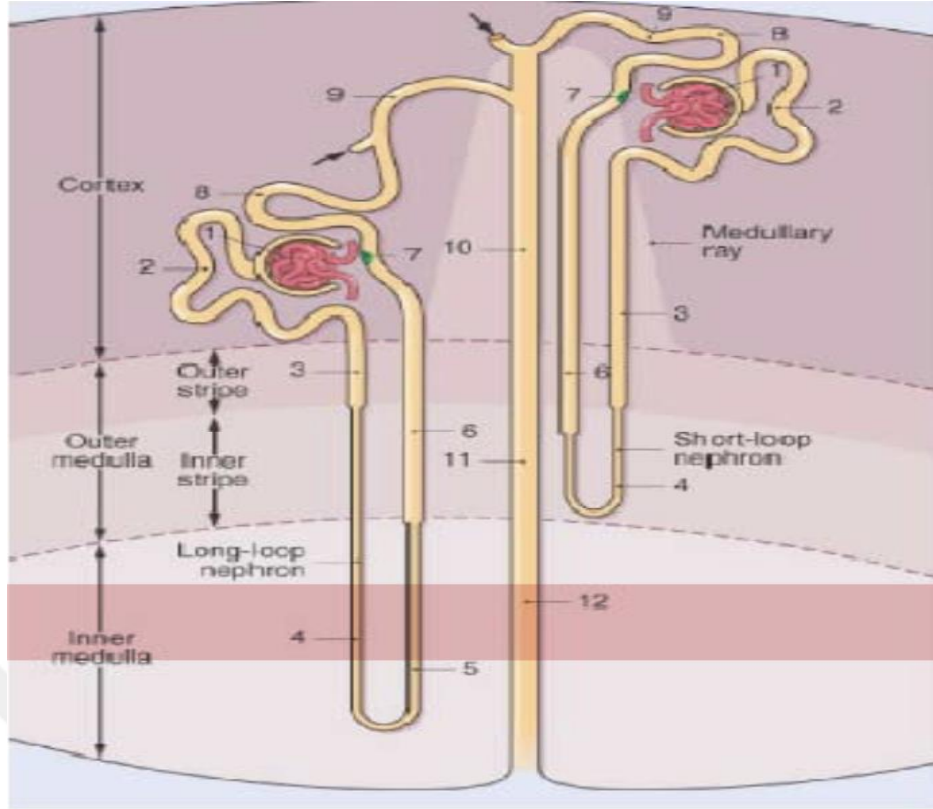
Korteks, ie göre daha koyu renkli ve daha ince olan yaklaşık 1 cm kalınlığında glomerüller, proksimal, distal tblsler ve henle kulplarının bir kısmını içeren böbreğin dış kısmındaki dokudur. Korteks dokusu bertin kolonları adı ile medulla içerine uzanım gösterir. Korteks, kortikal cevhere ait olan pars convulata ve medullar cevhere ait olan pars radiatadan oluşur. Pars radiata daha koyu renkli olup medullanın korteks içine gönderdiği ışınsal tarzda uzantılardır (Ferrein uzantıları). Pars convulata ise corpuculum renale (malpighi cisimciği) ve idrar kanalcıklarının bir kısmını içerir. Bir pars convulata ve bir pars radiata bir böbrek lobcuğunu oluştururlar (lobuli corticalis).

Medulla, böbreğin iç kısmında daha açık renkli olup, kortekse dayanıp tepesi papilla adını alarak minör kaliks içine doğru çıkıntı yapan yaklaşık 8-18 adet pyramis renalisden meydana gelir. Bir kaç piramid aynı papillaya açılabilir. Bir piramid ve etrafını saran kortikal cevher lobus renalisini oluşturur. Yenidoğanlarda bu lobların sınırları bellidir ve sonradan kaybolup böbreğin dış kısmı düz bir hal alır. Papillaların tepesinde kalbur görünümlü area cribrosada 15 veya daha fazla kollektör kanal (Bellini) deliği bulunur. İdrar buradan önce minör kalikslere sonra pelvisi boşalı. Medullada henle kulpları, kollektör kanallar ve vasa rektalar vardır.

Toplayıcı sistem, parankimde oluşan idrarın toplandığı kaliksler ve pelvissten oluşan bölümdür. Kaliksler papillaları çepeçevre saran huniye benzeyen tübüler yapılarıdır. Minör kaliks 1-3 papillayı drene edip, 2-4 minör kaliks birleşmesiyle de 1 majör kaliks oluşur. Genellikle 3 majör kaliks huni şeklinde birleşerek renal pelvisi oluşturup hilustan dışarı çıkıp üreter olarak devam eder (25–27).

2.2. Böbreğin Histolojisi

Böbreğin en küçük fonksiyonel birimi nefrondur. Bir böbrekte yaklaşık 1.200.000 tane nefron bulunur. Glomerul ve tubulus denilen iki bölümden oluşur. Tubuluslar proksimal tubulus, henle kulpu, distal tubulus ve toplayıcı kanaldan oluşur. Nefronların %85'i korteksin dış kısmında bulunup henle kulpları kısadır, medullaya yakın yerleşimli nefronların (juktameduller nefron) ise henle kulpları uzun olup papillanın derinliklerine doğru gider. Juktameduller nefronlar, medullada hipertonic bir ortam oluşturarak konsantre idrar yapımını sağlarlar.



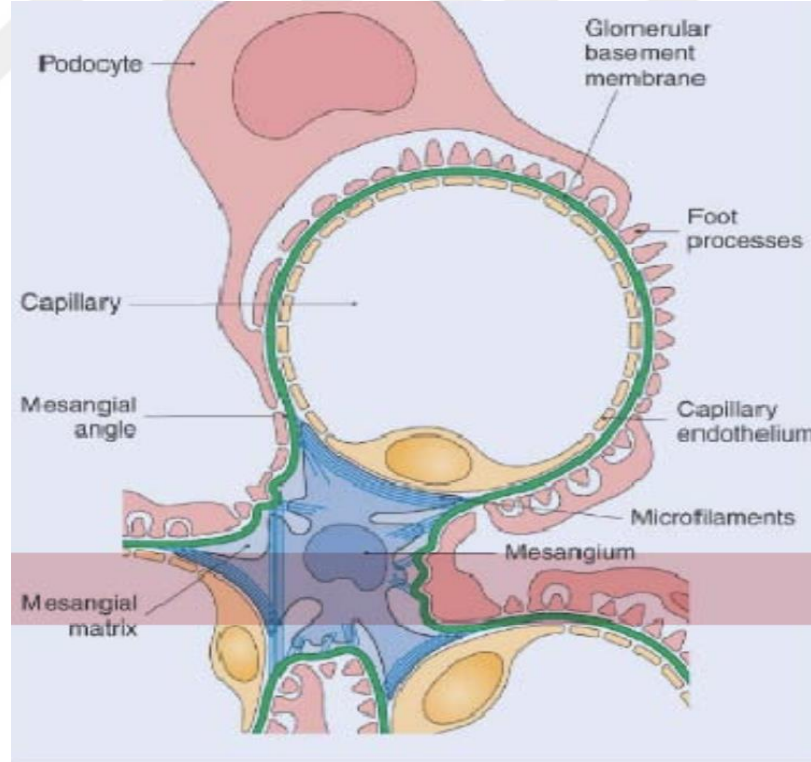
Şekil 2.2. Nefronun Yapısı (28)

Glomeruler filtrasyonun gerçekleştiği yer olan glomerul, afferent arteriyolden başlayan bir kapiller yumak ve bunun çevresinde epitel hücrelerin oluşturduğu bir boşluktan (Bowman boşluğu) oluşur. Glomerulde damarların giriş yaptığı bir hilus ve bunun tam karşısından bowman boşluğundan başlayan bir ağız bulunur. Buradan proksimal tubulus başlar. Hilustan giriş yapan afferent arteriyol 4-8 dala ayrılır bu dallar kendi arasında anastomozlar yapar ve sonrasında tekrar birleşerek efferent arteriyolü oluşturup hilustan çıkış yapar. Kapiller yumağın arasında mesangial matriks ve mesangial hücrelerden oluşan mesangium bulunur. Kapiler yumak için bir destek görevi gören mesangial matriks tip 4 ve tip 5 kollajen, fibronektin içeren amorf bir ara maddedir. Mezenjiyal hücreler, düz kas hücreleri ve makrofajların özelliklerini taşıyan perisitlerdir. Mezenjiyal hücreler, kasılabilen, fagositik, çoğalabilen, matriks ve kollajen sentezleyen ve biyolojik olarak aktif maddeleri (prostoglandinlar ve endotelinler) salgılayan hücrelerdir.

Glomerulde mesangial hücrelerin dışında endotelial hücreler, epitel hücreler ve makrofajlar bulunur. Glomeruldeki hücrelerin %40'ını oluşturan endotel hücreler kapillerin içini döşer ve bazal membran ile birleşerek glomerul kapiller duvarını

oluşturur. Endotel hücrelerin nukleusları mezenjiyuma bitişik olup 70-100 nm çapındaki porlar fenestrasyonlara sahiptir ve büyük moleküllerin geçişine karşı önemli bir bariyer oluşturmazlar. Polianyonik glikoproteinler nedeniyle endotel yüzeyi negatif yüklüdür.

Bowman boşluğunun pariyetal ve visseral yaprağını oluşturan pariyetal epitel hücreleri tek katlı yassı epitel özelliğindedir. Visseral hücreler (podosit) ayaklı çıkıntılara (pedisel) sahip olup kapiller bazal membranı üzerine oturur. Ayaklı çıkıntıların arasında çok dar aralıklar ve burayı döşeyen ince bir membran bulunur. Filtrasyon yarığı diyaframı denilen bu membran aktin filamentlerine (pedisel içinden) CD2AP proteini ile tutunan nefrin proteinlerinden meydana gelir. Pediseller bazal laminaya integrinler ile tutunur. Ayaklı çıkıntıların kontraksiyon özelliği sayesinde membranın geçirgenliği ayarlanır. Pedisellerin ve bu slit membranın yüzeyi siyaloproteinlerden zengin glikoproteinlerle örtülüdür. Bu sayede albümin gibi negatif yüklü makromoleküllerin geçişi engellenir.



Şekil 2.3. Glomerul Yapısı (28)

Glomeruler bazal membran tip-IV kollojen, laminin, heparan sülfat ve diğer nonkolajen glikoproteinlerden oluşur. Bazal membran ile endotel hücresi ve

podositlerden filtrasyon membranı meydana gelir. Bu membran ince delikli bir süzgeç görevi görür ve glomerular filtratın oluşmasını sağlar.

Tubuluslar farklı anatomik, histolojik ve fonksiyonel segmentlerden oluşurlar. Bowman boşluğundan başlayıp böbrek pelvisine kadar uzanır. Tubuluslar bir günde yaklaşık 180 litre glomerular filtratı tranpost mekanizmaları sayesinde 1 litre civarında idrara dönüştürürler. Tubulus başlıca proksimal tubulus, henle kulpu, distal tubulus, toplayıcı kanal olarak bölümlere ayrılır.

Tubulusun ilk ve en uzun olan kısmı proksimal tubulustur. Proksimal tubulusun kıvrımlı kısmı kortekste, düz kısmı hem korteks hem medullada yer alır. Metabolizması yüksek olan proksimal tubulusda çok sayıda mitekondri yer alır. Proksimal tubulus, luminal tarafta yüzey alanı genişleten mikrovillus ve fırçası kenar ile döşelidir.

Proksimal tubulustan distal tubulusa bir geçiş bölgesi olan Henle kulpu proksimal tubulusun inen kalın kısmı, ince bir inen kısım, çıkan bir ince kısım ve distal tubulusun çıkan kalın kısmının bir bölümünden oluşur. Henle kulpu distal tubulusun düz kısmı ile devam eder.

Distal tubulus proksimal tubulusa göre daha kısa, daha az kıvrıntılı, hücreleri basık ve mikrovillusları azdır. Distal tubulusun kendi glomerulünün damar kutbuna dokunduğu kısmına makula densa denir. Makula densa jukstaglomeruler aparatusun bir parçası olup devamında distal tubulusun kıvrımlı kısmı başlar. Distal tubulustan sonra ara hücrelerin yer aldığı birleştirici tubulus vardır. Esas hücrelerin görünmesiyle kortikal toplayıcı kanal başlar. Normalde suya geçirgen olmayan bu kısım ADH varlığında tübüler sıvıyı emerek idrarı konsatre hale getirir. Toplayıcı kanallar foramen papillalar aracılığı ile minör kalikslere açılır.

Böbreğin hemodinamik ve biyokimyasal en önemli yapılarından biri de jukstaglomeruler aparatustur. Renin-anjiotensin-aldesteron sisteminin odak noktası olan jukstaglomeruler aparatusun afferent arteriyol, efferent arteriyol, makula densa denilen distal tubulusun bu arterlere değdiği kısmı ve ekstraglomeruler mesangiumdan oluşur. Makula densa en önemli bölümü olup burdan geçen filtratın

sodyum klorür yoğunluğuna göre renin sekresyonu ayarlanır. Bu ayarlama mekanizmasına tubuloglomerüler feedback denilir. Afferent arteriyol duvarının epitelooid karakterdeki granüllü düz kas hücrelerinde renin sentezi yapılır ve bu hücrelerin sitoplazmalarında depolanır. Ekstraglomerüler mesangium jukstaglomeruler apparatusun bütünlüğü için bir destek oluştururken, kontraktıl özellikleri sayesinde afferent arteriyolde kontraksiyon veya dilastasyon yaparak kan akım hızını ayarlarlar.

İnterstisyel matriks ve hücrelerden meydana gelen interstisyum nefronların arasında yer alan dokudur. Kortekse göre medullada daha belirgindir (24,25,29–31).

2.3. Böbreğin Fizyolojisi

Böbreğin fizyolojik katkısı olmadan yaşamın devamı mümkün değildir. Metabolik ve endokrin görevleri vardır. Metabolik görevlerin başında; idrar yapımı ile zararlı maddelerin vücuttan uzaklaştırılması, sıvı elektrolit dengesi, asit-baz dengesi ile ilaçların detoksifiye ve elimine edilmesi vardır.

2.3.1. İdrar Oluşumu

İdrar oluşumunun amacı kan hacmini ve bileşenlerini koruyarak üre, kreatinin ve ürik asit gibi işe yaramayan organik maddeleri su kaybını en az seviyede tutarak itirah etmektir. İdrar glomeruler filtrasyon ve tubuler transport olarak iki aşama ile oluşur.

Filtrasyon glomerülde gerçekleşir. Glomerüler kapiller içindeki basınç sıvıyı bowman kapsülüne doğru iter. Kapiller endotel (porlar), kapilleri saran bazal membran (lamina densa) ve podositler sayesinde kan elemanları ve proteinlerin çoğu hariç herşey bowman kapsülüne filtre olur. Bu maddelerin kapillerden bowman kapsülüne geçişini zorlayan basınçlar kapiller onkotik ve hidrostatik basınç ile bowman kapsülü içi onkotik ve hidrostatik basıncın net etkisidir.

GFH bir dakikada oluşan filtrat miktarı olarak ifade edilir. Kreatinin klerens testi ile ölçülür. Yaş, cinsiyet, ırk, vücut ağırlığı, kas kitlesi, diyet, ilaçlar, gebelik gibi bir çok faktöre bağlı olarak değişir. Glomerüler filtrasyon, yaşla, egzersizle,

volüm depresyonuyla azalırken, glomerül kapillerdeki geçirgenlik artışı veya efferent arteriyolde daralma ile artar. Normalde böbrekler günde 180 litre, dakikada 125 ml plazmayı filtre ederler. Normal bir erişkinde günlük idrar miktarı ise 1-1.5 litredir. Glomerüler filtratın bu kadar azalabilmesi tubulusların transport mekanizmaları ile gerçekleşir.

Glomerüler filtrattan maddelerin tubuluslar tarafından geri emilmesi veya sekrete edilmesi tubuler transport olarak adlandırılır. (24,25).

2.3.2. Böbreğin Asit-Baz Dengesi Üzerine Etkisi

Böbreğin asit-baz dengesi üzerindeki etkisi diğer işlevlerinde olduğu gibi vücut için hayati önem taşır. Vücut sıvılarındaki pH değişiklikleri böbrek tarafından algılanır ve uygun kompensatuar yanıtlar uygun hızda oluşur. Böbreğin asit baz dengesinin korunmasında bikarbonatın geri emilimi ve rejenerasyonu olmak üzere 2 mekanizma ile görev alır. İlk mekanizmada glomerüler filtrata geçen bikarbonatın tamamına yakını aktif bir şekilde geri emilir. İkinci mekanizma ise böbreklerin bikarbonat üreterek kana yeni bikarbonat iyonları eklemesi ile olur. Rejenerasyon asidoz için çok etkili bir kompensasyondur. Fosfat tuzlarının kullanılması ve amonyum ekskresyonu şeklinde hem kana yeni bikarbonat eklenmesi hem de asit ekskresyonu gerçekleşmiş olur (25).

2.4. Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Böbreklerin en önemli görevlerinden biri günlük metabolizmada açığa çıkan toksik maddelerin kandan uzaklaştırılmasıdır. Dolayısıyla böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi için bu maddelerin bazılarının kan düzeylerine bakılır. Böbrek yetmezliğinde birçok atık madde birikirken ölçümü ucuz, kolay olması ve kan düzeylerinin diğer üremik toksinlerle paralellik göstermesi nedeniyle en sık kullanılan maddeler üre ve kreatinindir.

2.4.1. Üre

Üre, karaciğer tarafından protein metabolizmasında amonyak ve aminoasitlerden sentezlenen bir maddedir. Normal düzeyi 18-40 mg/dl arasındadır.

Bazı laboratuvarlarda üre yerine kan üre azotu (BUN) kullanılır. Normal değeri 8.5-19 mg/dl dir. BUN değerinin 2.14 ile çarpılması ile üre düzeyi bulunur. Üre glomerullardan serbestçe filtre olur, tubulus transportu esnasında geri emilim ve sekresyona uğrar. Böylece böbrek kan akımını azaltan nedenlerde geri emilim artacağından kan üre düzeyi yükselir. Protein alımının artması, gastrointestinal sistem kanaması, tetrasiklin veya kortikosteroid kullanımı, aminoasit infüzyonu gibi durumlarda üre artarken, karaciğer hastalıkları, malignite, enfeksiyon ve protein eksikliğine neden olan hastalıklarda üre azalmaktadır.

2.4.2. Kreatinin

Kreatinin kas metabolizması sonucu kreatin ve fosfokreatinin yıkılmasından oluşur. Vücut kas kitlesi, yaş, ırk ve cinsiyetten etkilenmekte olup normal bir erkekte günlük kg başına 20-25 mg kadında 15-20 mg kreatinin oluşur. Normal kan düzeyi 0.7-1.3 mg/dl arasındadır. Kreatinin proteinlere bağlanmaz, glomerülden serbestçe filtre olur, reabsorbe ve metabolize olmaz fakat %10-15 tübüler sekresyona uğrar. Fazla protein alımı, ağır egzersiz ve travma gibi durumlarda böbrek yetmezliği olmadan kan kreatinin düzeyi artabilir. Malnutrisyon, uzuv kaybı, gebelik, diyabetik nefropatinin hiperfiltrasyon evresinde kan kreatinin düzeyi düşük olabilir. Trimetoprim, simetidin, amilorid, fibrik asit türevleri gibi tübüler sekresyonu inhibe eden ilaçların kullanımında kan kreatinin düzeyi yükselebilir.

Serum kreatinin düzeyi üreye göre daha objektif bir değerlendirme sağlar, klinik pratikte seri takipler veya rutin taramalar için daha faydalı bir testtir. Normal sınırlar içerisinde ufak değişimlerde bile böbrek fonksiyonlarında önemli düşüşler olabileceği unutulmamalıdır. Özellikle yaşlı hastalarda kreatinin seviyelerinde küçük artışlarda bile önemli GFH düşüşü ve renal fonksiyon kaybı görülebilir. Yaşlı insanlarda GFH azalmasına rağmen kreatinin düzeyinin artmamasının sebebi yaşlılarda kas kitlesinin azalmasıyla kreatinin oluşumunun da azalmasıdır.

2.4.3. Kreatinin Klirensi

Klirens birim zamanda belli bir maddeden temizlenen plazma miktarıdır. Bir maddenin klirensi glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorbsiyon ve sekresyona

bağlıdır. Bir madde glomeruler filtrasyondan sonra geri emilime ve sekresyona uğramazsa o maddenin klirensi glomeruler filtrasyonu gösterir.

Klirens= (İdrar Konsantrasyonu x İdrar Volümü) / (Plazma Konsantrasyonu x Zaman) Hesaplamasında zorluk olmasına rağmen GFH tayininde en sık kullanılan yöntem kreatinin klerensidir. Kreatininin, tübüler sekresyonundan dolayı GFH gerçek değerinden %10-15 fazla hesaplanır. Hastada böbrek yetmezliği arttıkça sekrete edilen kreatinin oranı da artar ve gerçek değer ile arasındaki fark da giderek artmış olur (25).

Tablo 2.1. Glomerüler Filtrasyon Hızını Hesaplama Formülleri (32)

Cockcroft- Gault formülü	Erkek Kreatin Klirens (CrCl): $(140 - \text{yaş}) \times \text{ağırlık (kg)} / 72 \times \text{serum kreatinin (mg/dl)}$ KadınCrCl: $(140 - \text{yaş}) \times \text{ağırlık (kg)} \times 0.85 / 72 \times \text{serum kreatinin (mg/dl)}$
Modification of Diet in Renal Diseases Study (MDRD)	Glomerüler Filtrasyon Hızı (ml/dk/1.73m ²) = $186 \times (\text{Scr})^{1.154} \times (\text{Yaş})^{-0.203}$ (eğer kadınsa) $\times 0.742$ (eğer siyahsa) $\times 1.212$
Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)	Kadın Scr≤0.7 mg/dL (≤62 µmol/L): $144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times 0.993^{\text{Yaş}}$ [eğer siyah ırk ise $\times 1.159$] Kadın Scr>0.7 mg/dL (>62 µmol/L): $144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Yaş}}$ [eğer siyah ırk ise $\times 1.159$] Erkek Scr≤0.9 mg/dL (≤80 µmol/L): $141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times 0.993^{\text{Yaş}}$ [eğer siyah ırk ise $\times 1.159$] Erkek Scr>0.9 mg/dL (>80 µmol/L): $141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Yaş}}$ [eğer siyah ırk ise $\times 1.159$]

CrCl: Kreatinin klirensi, SCr: Serum kreatin düzeyi

2.4.4. İdrar Analizi

İdrar analizi ucuz ve noninvaziv olması, kolay ulaşılabilmesi nedeniyle böbrek hastalıkları tanısında önemli bir yer tutar. İdrar analizi için öncelikle numunenin toplanma aşamasında dikkat edilmesi gereken hususlar vardır. Öncelikle temiz ve kuru bir kaba alınmalı, mümkünse orta akım idrarı veya sondalı hasta ise direk kataterden alınmalıdır. İdrar örneği sabah alınmalı, 2 saat içinde incelenmeli eğer incelenmeyecekse 2-8 C de saklanmalı ve inceleneceği zaman tekrar oda sıcaklığına ısıtılmalıdır.

İdrar makroskopik bakısında rengine, bulanıklığına ve kokusuna bakılır. Normal idrar rengi açık sarı, berrak görünümde ve hafif aromatik bir kokuya sahiptir.

İdrarın kimyasal analizleri genellikle pratik olduğundan kağıt şeritler veya plastik çubuklarla yapılmaktadır. Kimyasal reaktif emdirilmiş pedler bulunan bu çubuklar idrar ile temas edince renk değişikliği olur. Bu yöntemle dansite (gravite), pH, hemoglobin, glukoz, protein, albumin, nitrit, lökosit esterase, safra pigmentleri ve keton bakılabilmektedir. Testi yapan kişi test çubukları hakkında tecrübeli olmalı ve kullanıcı talimatlarına uymalıdır.

İdrarın mikroskopik incelemesi de tecrübeli kişiler tarafından yapıldığında tanı koymada klinisyenler kadar başarılıdır. Sabah idrarından 10-15 ml 3000 devirde santrifüj edildikten sonra süpernatant atılır, sedimentten 1 damla alınarak lam-lamel arasında mikroskopla incelenir. Farklı özelliklerde kırmızı kan hücreleri, beyaz kan hücreleri, epitel hücreler, silendirler, kristaller, lipidler görülebilir (33–35).

2.5. ABH

2.4.1. Tanım

Akut böbrek hasarı (ABH), çeşitli etiyolojiler ve patofizyolojik mekanizmalarla ilişkili, vücudun elektrolit, asit-baz ve su dengesini koruyamama ile sonuçlanan, böbreğin ani veya hızlı fonksiyon kaybı olarak tanımlanan komplike bir tablodur (1,2). Böbreğin sayısız işlevi olmasına rağmen, ABH'nin birçok tanımlamasında kolay ölçülebildiği için serum kreatinin düzeyi ve idrar çıkışı kullanılmaktadır (36,37). Geçmişten günümüze bu parametreleri esas alan pratikte kullanılan başlıca tanımlamalar; RIFLE, AKIN, KDIGO kriterleridir (37–39).

Nefroloji ve yoğun bakım uzmanlarından oluşan çalışma grupları tarafından önceden belirlenen konular hakkında PUBMED ve MEDLINE 'da İngilizce ve diğer dillerde literatür taraması yaparak Mayıs 2002'de Kuzey İtalya'nın Vicenza şehrinde düzenlenen AKUT DİYALİZ KALİTE GİRİŞİMİ (ADQI) GRUBUNUN İKİNCİ ULUSLARARASI KONSENSUS KONFERANSI'nda RIFLE kriterleri belirlenmiştir ve taslak olarak sunulmuştur. Bu kriterin önemli özelliği hafif veya

şiddetli vakaları dahil edip, ayırabilmesidir. Erken evre yani hafif hastalar için yüksek hassasiyet, geç evre yani şiddetli vakalar için yüksek özgüllük sağlar. Böylece hastalığın birçok spektrumunu içeren basamaklı bir sınıflandırma sistemi oluşturulmuştur. İlk 3 basamak böbreğin fonksiyon bozukluğunu tanımlarken, son 2 basamak ise böbreğin fonksiyon kaybı ve son dönem böbrek yetmezliği olarak klinik sonuçları tanımlar (37).

Tablo 2.2. RIFLE Sınıflaması (37)

RIFLE SINIFLAMASI	Serum Kreatinin (SCr) kriterleri	İdrar Çıkışı Kriteri
Risk (R)1	SCr ≥ 1.5 x başlangıç seviyesinde artış veya GFR'de $\geq \%25$ azalma	< 0,5 ml/kg/hx 6 saat
İnjury (İ)2	SCr $\geq 2,0$ x başlangıç seviyesinde artış veya GFR $\geq \%50$ 'de azalma	< 0,5 ml/kg/hx 12 saat
Failure (F)3	En az 0,5 mg/dl'lik bir akut artış veya GFR'de $\geq \%75$ azalma ile SCr $\geq 3,0$ x başlangıç veya mutlak serum kreatinin $\geq 4,0$ mg/dl artışı	< 0,5 ml/kg/saat x 24 saat veya anüri x 12 saa
Loss (L)4	Böbrek fonksiyonunun tamamen kaybı > 4 hafta	
End Stage Kidney Injury (E)5	Son dönem böbrek hastalığı (>3 ay)	

SCr: Serum kreatinin düzeyi

Bu tanımlamanın hastaların klinik yönetiminden daha çok epidemiyolojik çalışmalara faydası olmuştur (40).

Akut Diyaliz Kalite Girişim grubu (ADQI), Amerikan Nefroloji Derneği (ASN), Uluslararası Nefroloji Derneği (ISN), Ulusal Böbrek Vakfı (NKF) ve Avrupa Yoğun Bakım Tıbbi Derneği Eylül 2004'te yine İtalya'nın Vicenza şehrinde bir araya gelerek Akut Böbrek Hasarı Ağını (AKIN) kurarak akut böbrek yetmezliği terimi yerine akut böbrek hasarı terimini tanımladılar. Akut böbrek yetmezliğinin tüm spektrumlarını kapsayan bu yeni terimin ortaya çıkış amacı RIFLE kriterlerini karşılamayan serum kreatininindeki küçük artışların da kısa ve uzun vadeli olumsuz sonuçlarla ilişkili olmasıydı. ABH gibi dinamik bir hastalığın tanısında zaman

faktörünün olmaması büyük eksiklikti. 2007 yılında Acute Kidney Injury (AKIN) kılavuzu yayınlandı. AKIN Kriterlerinde ABH böbrek fonksiyonlarında akut (48 saat) bir düşüş olarak tanımlandı (38).

Tablo 2.3. AKIN Sınıflaması (38)

AKIN SINIFLAMASI	Serum Kreatinin Kriteri	İdrar Çıkışı Kriteri
1. Evre	Serum kreatinininde $\geq 26,2$ $\mu\text{mol/L}$ artış veya başlangıca göre $\geq 150-199$ 'a (1,5 ila 1,9 kat) artış	≥ 6 saat için <0.5 mL/kg/saat
2. Evre	Serum kreatinininde başlangıçtan $\geq 200-299$ 'a ($>2-2,9$ kat) artış	≥ 12 saat için <0.5 mL/kg/saat
3. Evre	Serum kreatinininde başlangıca göre ≥ 300 'e (≥ 3 kat) artış veya serum kreatinin ≥ 354 $\mu\text{mol/L}$ 'ye akut artışla en az 44 $\mu\text{mol/L}$ veya RRT başlangıcı	$<0,3$ mL/kg/saat ≥ 24 saat veya anüri ≥ 12 saat

Akut SCr değişiklikleri hastanede yatış sırasında 48 saat içinde meydana gelir.

2012 yılında Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) klavuzu yayınlanmıştır. KDIGO klavuzu RIFLE ve AKIN kriterlerini esas alarak klinik uygulamalar ve araştırmalar için uygulanabilir basit bir tanımlama geliştirmiştir. Diğerlerinde olduğu gibi temel olarak serum kreatinin ve idrar çıkışı kullanılmaktadır (39,41).

Tablo 2.4. KDIGO Sınıflaması (42)

KDIGO SINIFLAMASI	Serum Kreatinin Düzeyi	İdrar Miktarı
Evre 1	Bazal değerden 1,5-1,9 kat ya da $>0,3$ mg/dl artış	6 saatlik blok boyunca
Evre 2	Bazal değerden 2,0-2,9 kat artış	İki 6 saatlik blok boyunca
Evre 3	Bazal değerden 3 kat artış ya da Serum kreatinin $>4,0$ mg/dl ya da RRT başlanması	24 saatten daha uzun süre boyunca $<0,3$ ml/kg/saat ya da ≥ 12 saat anüri

Önceki 7 gün içinde meydana gelen $\geq 1.5 \times$ başlangıç SCr değışiklikleri veya SCr’de 0.3 mg/d’lik bir artış 48 saatlik bir süre içinde meydana gelmelidir.

ABH hem kritik hastalar hem de kritik olmayan hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindendir (43). Günümüzde ABH’nın tek başına bir hastalık değil kardiyorenal, hepatorenal sendrom gibi birçok organın fonksiyon bozukluğu ile birlikte olabildiğı anlaşıldığından yeni tanımlamalara ve sınıflandırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (1,36).

Bu kriterlerin hiç biri ABH’n etiyojoloji konusunda ayırım yapmamaktadır ve çok çeşitli etiyojijilere ve klinik sonuçlara sahip bu klinik tabloyu tek bir hastalık gibi düşünüp tedavi etmek yanlıştır. Bu kriterlere etiyojijik ve anatomik tanıların eklenmesi, renal hasara özgü ve hassas biyobelirteçlerin kullanılması gerekmektedir (44). Fakat yeni biyobelirteçlerin dünya çapında kullanımının kısıtlı olduğunu göz önüne aldığımızda bunları tanımlamalarda kullanmak güçtür (45). ABH tanımlamalarında serum kreatinin düzeyi ve idrar çıkışı kullanılmaya devam edilmelidir (4).

2.4.2. Epidemiyoloji

Literatürde 30’dan fazla tanım varken ABH’n genel epidemiyolojisini belirlemek neredeyse imkansızdır (37). Serum kreatinin seviyesi genellikle böbrek fonksiyonları değerlendirmek amacıyla ABH için tarama testi olarak kullanılır. Fakat normal kreatinin düzeyinde de GFR azalabilir ve tanı gecikebilir (46). Oysaki hastaların klinik yönetimi, kaynak kullanımının belirlenmesi, ABH önlemek için stratejilerin belirlenmesi açısından ABH’n insidansını, etiyojijisini, klinik özelliklerini bilmek önemlidir.

ABH için birçok farklı tanım kullanılarak farklı popölasyonlarda çok sayıda insidans ve mortalite oranı bildirilmiştir (47).

Amerika Birleşik Devletlerinde 1988 ve 2002 yılları arasında hastanede yatan hastalarda yapılan bir çalışmada 15 yıllık süre içinde ABH insidansı 100.000 kişide

61'den 288'e yükselirken, diyaliz ihtiyacı olan ABH insidansı 100.000 kişide 4'ten 27'ye çıkmıştır. Diyaliz gereksinimi olan veya olmayan tüm hastalarda hastane içi mortalitenin istikrarlı olarak azaldığı görülmüş. Komorbitedesi olan hastaların oranı %16.4'ten %26.6'ya yükselmiş. Özetle ABH insidansı ve kormobidite derecesindeki artışa rağmen hastane için mortalitede azalma izlenmiştir (48).

Yine Amerika Birleşik Devletleri'nde 2001 yılında yapılan retrospektif bir çalışmada hastaneye yatışların yaklaşık %1.9'u taburculuk tanısı olarak ABH içermekteymiş. ABH tanısı yaşlı, erkek ve siyahi hastalarda daha yaygın saptanmış. Konjestif kalp yetmezliği, kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kanser ve HIV enfeksiyonu tanısı olan hastalarda daha çok; koroner arter hastalığı, hipertansiyon tanısı olan hastalarda daha az ABH tanısı konulmuş. ABH tanısı alan hastaların toplam %7,5'inde diyaliz gereksinimi olmuş ve ölüm oranı ABH olmayanlara göre daha yüksek bulunmuş (7).

2004 ile 2012 yılları arasında literatürde 143 çalışmayı inceleyen 3.5 milyondan fazla hastayı içeren KDIGO kriterlerinin kullanıldığı bir meta-analizde ABH evrensel insidansı %22 bulunmuştur (49).

ABD'de de 2000-2014 yıllarını kapsayan bir araştırmada ABH'lı hastaların hastaneye yatış oranlarında diyabetiklerde %139,diyabetik olmayanlarda %230 artış bulunmuş (50).

2015'de yayımlanan çok merkezli Akut Böbrek Hasarı-Epidemiyolojik Prospektif Araştırma (AKI-EPI) çalışmasında KDIGO Kriterleri kullanılmış olup yoğun bakım hastalarının %50 sinden fazlasında ABH tanımlanmış ve ABH şiddeti arttıkça mortalite de artmış. Yaklaşık 97 merkez ile yapılan bu çalışmada merkezler arası epidemiyoloji farklılık göstermiş olsa da kritik hastalıklarda renal replasman tedavisi ihtiyacının insidansı ve mortalite oranı benzer çıkmış (47).

İspanyanın Madrid şehrinde yapılan 4.2 milyon kişilik prospektif bir çalışmada ABH sıklığını milyon kişide 209 olarak saptamış olup en sık nedenler olarak sırasıyla akut tübüler nekroz (%45), prerenal (%21), kronik zeminde akut yetmezlik (%12.7) ve postrenal (%10) olarak bildirilmiştir (51).

İskoçya'nın Grampian bölgesinde yapılan 500.000 den fazla hastanın tarandığı renal ünite bazlı tek merkezli bir çalışmada ABH insidansı (serum kreatinin $>300 \mu\text{mol/L}$) milyon kişide 620 olduğunu, yaşla birlikte insidansın arttığını ve çok sayıda popülasyonlarda yapılan çalışmaların da buna benzer sonuçları olduğunu saptamışlardır (52) Oysaki, toplumda şiddetli ABH insidansı, renal ünite bazlı çalışmalarda bildirilen insidansın en az iki katıdır (53).

2.4.3. Sınıflama

Klinik olarak prerenal, renal, postrenal olarak sınıflandırılır. Bu geleneksel taksonomi ABH'nın patofizyolojisini anlamak için uygun olabilir (24,45)

Epidemiyolojik olarak; toplumdan kazanılmış ve hastane kaynaklı olarak sınıflandırılabilir. Burada özellikle etiyoloji ön plana çıkmaktadır. Toplumdan kazanılmış ABH'da etiyoloji çoğunlukla volüm kaybı veya geri döndürülebilen tek bir etkene bağlı iken hastane kaynaklı ABH yoğun bakım ünitesinde takipli hastaları daha çok etkilemekte olup sepsis veya çoklu organ yetmezliği ile ilişkilidir (54). Toplum kaynaklı ABH genellikle düşük gelirli ülkelerde görülürken, hastane kaynaklı ABH daha çok yüksek gelirli ülkelerde görülür. Ayrıca düşük gelirli ülkelerde hastalar daha gençtir ve kadınlar hasta popülasyonunda yeterince yer almaz (55).

İdrar çıkışına göre oligürik ve anürik olarak ayrılır. Oligürinin derecesi ABH'nın şiddetini yansıtır ve prognoz tahmininde yarar sağlar (54).

2.4.4. Etiyoloji

ABH'nın çok çeşitli etiyolojisi, bir çok patofizyolojik mekanizmayı da beraberinde getirir (55). ABH pek çok faktöre bağlı farklı mekanizmalarla oluşmasına rağmen, klinik sürecin yönetilebilmesi için etiyolojinin saptanması çok önemlidir (45).

ABH çevresel, hastaya bağlı ya da kazanılmış faktörler veya bakım süreci ile ilişkili birçok nedenden kaynaklanabilir (56).

Etiyolojiyi belirlemede en önemli etken hastanın öyküsü ve fizik muayenedir. İyi bir öykü ve fizik muayene bize nefrotoksik ajanlar, hastanın volüm durumu ya da altta yatan hastalığı hakkında bilgi verebilir (57).

Düşük gelirli ülkelerde yetersiz içme ve atık su sistemleri, bulaşıcı hastalıklar nedeniyle dehidratasyon ve enfeksiyonlar en önemli ABH nedenleridir. Yüksek gelirli ülkelerde ise ABH genellikle yaşlı, hastanede yatan hastalarda nefrotoksik ilaçlar, invaziv işlemler, sepsis ve kronik hastalıklarla ilişkilidir (55,56).

ABH tanı ve tedavide kolaylık olması nedeniyle idrar oluşum aşamalarına göre etiyolojik açıdan 3 gruba ayrılabilir.

- 1) Prerenal
- 2) Renal
- 3) Postrenal

2.4.4.1. Prerenal

Böbrek yetmezliği nedenlerinin %50-70'ini prerenal ABH oluşturur. Temel mekanizma böbreğin hipoperfüzyonu ve glomerüler filtrasyonun azalmasıdır. Perfüzyonun azalması ile afferent arteriyollerde daralma, efferent arteriyollerde genişleme, glomerüler hidrostatik basınçta düşme gerçekleşir. Glomerüler filtrasyonun azalması ile hipofizden ADH salınımı artar ve ABH şiddetlenir. Böbrek perfüzyonu ve glomerüler filtrasyonun hızlı bir şekilde düzeltilmesi ile böbreğin işlevleri de geri döner (58). Azalan perfüzyonu telafi etmeye çalışan mekanizmaların hasarlı olduğu kronik böbrek hasarında ABH riski de yüksektir (57). Hipoperfüzyonun süresi uzarsa glomerüler hasar meydana gelir ve intrarenal ABH'a yani iskemik akut tübüler nekroza dönüşüm olur.

Prerenal ABH sebepleri arasında;

- Hipovolemi: Kusma, diyare, cerrahi drenaj , kanama, yanık, fazla diüretik kullanımı, adrenal yetmezlik, hiperpireksi, travma, hipoalbüminemi, peritonit ve akut pankreatit
- Düşük kalp debisi: Miyokardit, valvüler ve perikardiyal hastalıklar, ciddi kor pulmonale, pulmoner emboli, aritmi
- Sistemik vazodilatasyon: Sepsis, anaflaksi, hipoksi, hiperkapni, antihipertansif ilaçlar
- Selektif vazokontrüksiyon: Amfoterisin B, norepinefrin, siklosporin, hiperkalsemi, hepatorenal sendrom
- İntraabdominal basınç artışı: Abdominal kompartman sendromu

2.4.4.2. Renal

Böbrek yetmezliği nedenlerinin yaklaşık %25'ini oluşturur. Renal hipoperfüzyon, nefrotoksik ajanlar ve parankimal böbrek hastalıkları nedeniyle oluşur.

Intrarenal ABH sebepleri arasında;

- Renal vasküler hastalıklar: Tromboz, emboli, cerrahi, kompresyon, anevrizma, vaskülitler, skleroderma, HÜS, TTP, DIC ve malign hipertansiyon
- Glomerüler hastalıklar: Postenfeksiyöz, membranoproliferatif glomerülonefritler (MPGN), hızlı ilerleyen glomerülonefritler
- Akut tübüler nekroz: İskemi ve endojen veya eksojen toksin
- Tubulus içi birikim ve obstrüksiyon: Myelom proteinleri, ürik asit, okzalat, metotreksat, sülfonamid
- İnterstisyel nefritler: Alerjik, enfeksiyon, ilaçlar ve infiltrasyon
- Renal allogreft rejeksiyonu.

2.4.4.3. Postrenal

ABH nedenlerinin yaklaşık %5'ini oluşturur. Extrarenal nedenli obstrüksiyona bağlı olarak idrar retansiyonundan kaynaklanır. Postrenal ABH sebepleri arasında üreter, mesane boynu ve üratra düzeyinde idrar akışını kesintiye uğratan taş, tümör, kan pıhtısı, dökülmüş papilla, kanser, nörojenik mesane, prostat hiperplazisi, striktür ,konjenital valv, fimozis gibi patolojiler yer alır (58).

2.4.5. Tanı

ABH tanısında temel olarak serum kreatinin ve idrar çıkışına bakılırken, bunun yanında idrar analizi, idrar mikroskopisi, idrar elektrolitleri, kreatinin klerensi, renal ultrasonografi kullanılmaktadır (57).

Serum kreatinin ve idrar çıkışı esasen böbreğin fonksiyonunu gösterir. Bu belirteçler düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir ve değişimleri her zaman böbrekteki hasarlanmayı göstermeyebilir. Normal insanlarda da kısa süreli hipovolemiler, renin anjiotensin sistem inhibitörleri ve GFR'yi düşüren diğer ilaçlar serum kreatinin ve idrar çıkışında değişiklik oluşturabilir ama bu durum geçici olabilir ve böbrekte kalıcı hasar bırakmayabilir. Yeterli volüm tedavisi ile böbrek fonksiyonlarında düzelme yoksa muhtemelen böbrekte yapısal hasar oluşmuş olabilir. Günlük klinik uygulamada mümkün olmasa da böbrekteki hasarı gösteren en iyi yöntem biyopsidir (59,60).

Hastalar genellikle hipertansiyon, idrar çıkışının azalması, ödem, üremi bulguları gibi azalmış böbrek fonksiyonlarının belirtileri ile başvurabilir. Bazıları ise asemptomatik olup rutin ölçümler esnasında yükselmiş serum kreatinin, anormal idrar bulguları (mikroskopik hematüri, proteinüri) ile saptanabilir. Her durumda hızlı tedavi için ABH tanısı hızlı bir şekilde koyulmalı ve altta yatan neden saptanmalıdır. ABH'nin erken teşhisi sonuçların iyileştirilmesi için zamanında müdahalelere olanak sağlar.

İyi bir öykü ve fizik muayene çoğu zaman etiyolojiyi ortaya koymaya yeterli olur. Nefrotoksik ilaç veya kontrast kullanımı, ek hastalık öyküsü, dehidratasyona

neden olabilecek aktiviteler dikkatlice sorgulanmalıdır. Fizik muayenede hipovolemi bulguları prerenal ABH düşündürürken , sarılık ve asit hepatorenal sendromu, kalp yetmezliği belirtileri ve hacim yüklenmesi kardiyorenal sendromu düşündürür.

İlk yapılacak testler arasında idrar tahlili gelir. Ucuz, kolay ve yönlendiricidir. İdrar mikroskobisi deneyimli kişiler tarafından bakıldığından tanı koydurucu gücü oldukça yüksektir. Etiyoloji tespit edilemediğinde postrenal ABH açısından görüntüleme tetkiklerine başvurulabilir. Renal ultrason en sık tercih edilen tekniktir. Ürolitiazisli hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT)kullanılabilir. Gadolinyumlu manyetik rezonans görüntüleme ABH'lı hastalarda kaçınılması gereken bir tetkiktir.

ABH için bir neden bulunamayan serum kreatinin artışı devam eden, böbrek fonksiyonları giderek kötüleşen hastalarda böbrek biyopsisi düşünülmelidir. Renal biyopsi genellikle bir doku tanısı verir ve gerekli tedavi için yol göstericidir (61–63).

2.4.6. Tedavi

ABH tedavisi ve önlenmesinde, alta yatan nedenin hızlı teşhis ve tedavisi ile birlikte yeterli hacim durumunun sağlanması temeli oluşturur. Erken evre akut böbrek hasarı olan hastalar oligüri sebebi ile sıvı yüklenmesi riski taşırlar. Sıvı yüklenmesi artmış mortalite ile ilişkili olduğundan hemodinamik değerlendirme ile uygun endikasyonda yeterli hacim ve sürede IV hidrasyon uygulanmalıdır (45,64).

IV hidrasyon verilecekse başlangıçta kolloidler yerine izotonik kristaloidler tercih edilmelidir (39,65).

2008-2009 yıllarında Avustralya'da yapılan bir çalışmada fazla klorürün asit-baz dengesizliğine neden olduğu ve böbrek fonksiyonlarını kötüleştirdiği öne sürülmüş. Yoğun bakımda takipli hastalara klorür kısıtlayıcı rejimler uygulanmış ve ABH insidansının ve RRT gereksiniminin azaldığı görülmüş (66).

2014 yılında yeni Zelanda da yine yoğun bakım hastaları üzerinde yapılan tamponlu kristaloidlerin %0.9'luk sodyum klorür ile karşılaştırıldığı bir çalışmada akut böbrek hasarı açısından anlamlı fark saptanmamış (67).

2013’de yayınlanan bir meta-analizde hidroksietil nişata kullanımı ABH, RRT gereksinimi ve mortalite ile ilişkilendirilmiş ve kullanımı önerilmemektedir (68).

2012 KDIGO AKI kılavuzunda, böbreğin sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesini sağlayamadığında yaşamı tehdit eden metabolik değişiklikler oluştuğunda acil olarak RRT başlatılması önerilmiştir (45).

Özellikle uygun tıbbi tedaviye rağmen pulmoner ödem, şiddetli hiperkalemi, perikardit gibi üremi belirtileri, şiddetli metabolik asidoz, akut zehirlenme gibi durumlarda acil RRT başlanmalıdır.

Konservatif tedaviye yanıt vermeyen şiddetli hiperkalemi veya pulmoner ödem gibi durumlarda RRT hayat kurtarıcı olsa da akut RRT için optimal bir zaman bilinmemektedir. Kreatinin düzeyi daha yüksek olan hastalarda RRT sağ kalımı artırırken, kreatinin düzeyi daha düşük hastalarda RRT mortaliteyi arttırmaktadır (69,70).

Fransa’da 2012 ile 2016 yılları arasında çok merkezli, randomize kontrollü bir çalışmada septik şoku ve ABH’ı olan 488 hastada erken ve geç başlangıçlı RRT de 90 günlük mortalitede anlamlı fark bulunamamış (71).

2015 ile 2019 yılları arasında 15 ülke 168 hastanede 3019 hasta ile gerçekleştirilen Standard ve Accelerated Initiation of Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury (STARRT-AKI) çalışmasında erken (12 saat içinde) başlangıçlı RRT alan hasta grubu ile RRT için gerekli endikasyonların karşılanmasını bekleyen standart hasta grubu karşılaştırılmıştır. Standart gruptaki hastalara RRT başlanma zorunluluğu yokmuş. Erken başlangıçlı grupta hastaların %97’si RRT alırken standart gruptaki hastaların %62’sine RRT başlanmış. Her iki grupta da RRT kesilmesi böbrek fonksiyonlarının düzelmesi, yaşam sürdürme desteğinin kesilmesi ya da ölüm ile meydana gelmiş. 90 günde ölüm ve RRT bağımlılıkta her iki grup arasında anlamlı fark yokmuş. Ölüm nedenleri de benzermiş. Erken başlangıçlı grupta hastaneye tekrar yatış riski daha yüksekmış fakat 90 günde hastanede yatışsız gün sayıları arasında anlamlı fark yokmuş (72).

Birçok çalışmada gecikmeli RRT desteklense de bu gecikmenin ne kadar olacağı konusu belirsizdir. Hastalar için RRT'nin kar-zarar sınırı bilinmemektedir. Bir çok çalışma göz önüne alındığında endikasyon olmadığında RRT'yi erken başlatmanın klinik faydası gösterilmemiştir. Şiddetli hipoksisi olan ABH ve pulmoner ödemli hastalarda acil RRT gereksinimi olsa da bazı hastalar intravenöz loop diüretiklerine yanıt verebilir ve RRT gereksinimi ortadan kalkabilir. Diüretik kullanımının ABH şiddetini azalttığına dair veya doz stratejisi ile ilgili kesin bir bilgi yoktur, bu yüzden amaç hipervolemiyi tedavi etmektir. ABH hastalarında hipervolemi sıklıkla izlenen bir bulgudur. Böbreğin sodyum ve su itirah yeteneğinin bozulması ile tanı esnasında olabileceği gibi sonrasında aşırı intravenöz sıvı uygulanmasıyla da ortaya çıkabilir. Tedavide kullanılan kan ürünleri, antibiyotikler, beslenme desteği uygulanması da hipervolemiye katkıda bulunur. Daha az görülmekle birlikte kalp yetmezliği de hipervolemi nedeni olarak sayılabilir (73).

80 ile 200 mg arası dozlarda intravenöz furosemid veya eşdeğeri kullanılıp idrar çıkışı dikkatlice izlenmelidir. İlaç uygulamasından sonraki 2 saat içinde 200 ml idrar çıkışı yanıt olduğunu gösterir (74)Öncelikle 80 mg furosemid veya eşdeğeri ile başlanır ,2 saat içinde yeterli idrar çıkışı sağlanamaz ise doz iki katına çıkarılır. ABH'den önce diüretik kullanıyor ise tedaviye önceki dozun 2 katı ile başlanmalıdır. Bazen tiazid diüretiğin de eklenmesi işe yarayabilir. Tedaviye tiazid diürtiği eklensin ya da eklenmesin 200 mg furosemid veya eşdeğerine yanıt yoksa acil RRT düşülmelidir (74,75).

Hiperkalemi ABH'da karşımıza sıklıkla çıkan diğer bir klinik sorundur. Öncelikli yaklaşımımız tedavide aciliyetin belirlenmesidir. Hiperkaleminin en ciddi belirtileri kas güçsüzlüğü, felç, kardiyak ileti anormallikleri, aritmilerdir. Klinik semptom ve EKG değişikliği olanlar, serum potasyumu>6.5 meq/L olanlar, serum potasyumu>5.5 ile birlikte böbrek fonksiyon bozukluğu olup potasyum emilimi veya doku yıkımı devam eden hastalara acil tedavi gerekir. EKG değişikliği olan veya serum potasyum>6.5 olan hastalara kalp zarlarını stabilize etmek için 2-3 dakika içinde intravenöz 1000 mg kalsiyum glukonat veya 500-1000 mg kalsiyum klorür verilir. Tüm acil durumlar için geçerli olan hücre dışı potasyumu hücre içine kaydırmak için intravenöz insülin verilir. Hipoglisemiye önlemek için bereberinde intravenöz glukoz verilmelidir. Bir sonraki aşama potasyumun vücuttan

uzaklaştırılmasıdır. Ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda hemodiyaliz tercih edilirken ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan oligürik olmayan hastalara loop diüretikleri, volüm durumuna göre salin infüzyonu verilebilir. Ek olarak gastrointestinal katyon değişticiler kullanılabilir. Serum potasyumu artıran ilaçlar kesilmeli, hipovolemi varsa düzeltilmelidir (76–80).

ABH'lı hastalarda şiddetli perikardiyal effüzyon, üremiye bağlanan nöbetler ve bilişsel değişiklikler gibi üremik semptomların varlığında acil RRT uygulanmalıdır (81).

ABH yönetiminde acil durumlar haricinde dikkat edilmesi gereken bir çok klinik durum söz konusudur. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, aminoglikozid antibiyotikler, piperasilin-tazobaktam, amfoterisin, tenofovir gibi ilaçlar kesilmeli, glomerüler filtrasyon hızına göre tüm ilaçlar dozlama için gözden geçirilmelidir. GFR tahmin edilirken serum kreatinin artma eğiliminde olan hastalarda gerçek değerden daha yüksek ,serum kreatinin düşme eğiliminde olan hastalar için gerçek değerden daha düşük hesaplandığını akılda tutmalıyız. Ayrıca alternatif olan renal yoldan atılmayan ilaçlara geçilmelidir (82).

Hipovolemi sebebi ne olursa olsun ABH'ı hızlandırabilir veya daha komplike bir hale dönüştürebilir. Hipotansiyonun nedeni hızla saptanmalı ve tedavi edilmeye çalışılmalıdır (83).

ABH'da hayat kurtarıcı bir prosedür söz konusu olmadıkça iyotlu kontrast maddeler verilmemeli, verilecek olsa bile gerekli profilaktik önlemler alınmalı ve mümkün olan en düşük doz kullanılmalıdır (84).

Metabolik asidoz akut böbrek hasarında oluşan asit -baz dengesizliklerinin en sık görülenidir. Altta yatan neden hızla düzeltilerek, düzelmeyen şiddetli metabolik asidozlu hipervolemik hastalara bekletilmeden RRT başlanmalıdır (85).

ABH'da RRT'nin başlanma zamanı ve yöntemi hala tartışmalı konular içindedir. Acil ya da elektif endikasyonlar yokken RRT'ye erken başlamak

çoğunlukla faydalı değildir ve hatta zararlı olabilir. RRT’de periton diyalizi, aralıklı hemodiyaliz, sürekli böbrek replasman tedavisi ve sürekli düşük verimli hemodiyaliz gibi tedavi modaliteleri mevcuttur. ABH’da bir çok çalışma değerlendirildiğinde modalitelerin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir (86–88).

ABH volüm durumu, asit baz bozuklukları, elektrolit dengesizlikleri, beslenme, diyaliz ihtiyacı gibi bir çok yönüyle değerlendirilmesi tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır.

Akut böbrek hasarı olan hastalarda RRT ihtiyacı olsun ya da olmasın erken Nefroloji konsültasyonu önerilmektedir (89).

2.4.7. Prognoz

Yaşam süresinin uzaması ve dolaylı olarak çoklu komorbiditelerin artışı, tanınal ve terapötik müdahalelerin artışı ile nefrotoksik ajanlara maruz kalma gibi nedenlerden dolayı hastanede yatan hastalar ve toplumdaki nüfusun büyük bir kısmı ABH atağı geçirme riski altındadır. ABH’ın günümüzde kısa vadeli sonuçlarının iyileştirilmesi nedeniyle bu hastaların ABH’ın uzun vadeli sonuçlarını geliştirmeye yatkınlaşmışlardır (90).

ABH hastaların kısa dönemde karşılaştığı sorunları bilsek de uzun dönemde karşılaştıkları sağlık problemleri hakkında yeterli çalışma yok. Oysa ki ABH uzun vadede neden olabildiği sağlık sorunları ciddi maliyetlere sebep olur ve bu konuya da önem verilmesi gerekir (91).

1991’de kalp cerrahisi geçirmiş 843 hastayı içeren bir çalışmada ameliyat sonrası ABH gelişen hastalarda hastane içi mortalite %14.5 iken, ABH gelişmeyen hastalarda %1.1 saptanmış. Taburculuktan sonra uzun süreli (100 ay) takibe alınan hastalarda postoperatif ABH gelişen hastalarda gelişmeyenlerle kıyaslandığında mortalite oranı artmaya devam etmiştir. Taburculukta böbrek fonksiyonlarının düzelmesinden bağımsız olarak postoperatif ABH gelişen hastaların hem hastane içi hem uzun vadeli mortaliteleri daha yüksek bulunmuş (92).

2004 -2007 yılları arasında RIFLE kriterlerini kullanan 24 çalışmanın 71.000 den fazla hastanın incelendiği bir literatür taramasında hasar derecesi ile mortalite riskinin de kademeli olarak arttığı gösterilmiştir (93).

KDIGO kriterlerinin kullanan 154 çalışmayı inceleyen bir metanalizde ABH ilişkili mortalite %23.9 olarak bulunmuş (49)

ABH'nın bütün aşamaları, öncelikle KBH olmak üzere son dönem böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar ve düşük yaşam kalitesi ile doğrudan ilişkilidir (94,95).

2000 yılında hastanede yatan ve taburculuktan sonra 2 yıl takip edilen 233.803 hasta ile yapılan bir çalışmada ABH tanılı yaşlı hastalarda önceden KBH tanısı olanlar son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) için diğerlerine göre önemli ölçüde daha riskli bulunmuş. Kısacası ABH atakları böbrek hastalığının ilerlemesini hızlandırır (96).

2008 ve 2011 yılları arasında Kuzey Kaliforniya'da hastanede yatan önceden normotansif 43.611 hastanın taburculuktan sonra 2 yıl içinde incelendiği retrospektif bir kohort çalışmasında hastaların %6'sı ABH epizodu geçirmiş ve ABH'dan kurtulananların, ABH'ı olmayanlara göre yeni başlangıçlı hipertansiyon oluşturma riski %22 daha yüksek bulunmuş (97).

Yine Kuzey Kaliforniya'da 1996 ile 2003 yılları arasında GFR<45 ml/dk olan 39.805 KBH hastası incelenmiş ve üst üste ABH atağı yaşayan hastalarda yaşamayanlara göre uzun vadeli ölüm ve SDBY riski %30 daha yüksek bulunmuş (98).

Ağustos 2015'e kadar olan 18 çalışmanın incelendiği bir sistematik incelemede ABH süresi, bağımsız olarak uzun vadeli mortalite, kardiyovasküler olaylar ve KBH Evre 3 gelişimi ile ilişkili bulunmuş (99).

ABH epizodu geçiren hastaların taburculuktan sonraki 1 ay içinde kontrolü ve hastanede yatan tüm hastaların taburcu olurken taranması önerilse de ABH ‘dan kurtulan hastaların prognozunu iyileştirmek için optimal strateji ve takip süresi konusunda popülasyona ait kanıta dayalı müdahalelerin olmaması nedeniyle ortak bir karar yoktur (45, 91) .

ABH’ın önlenbilmesi için böbrek hasarı oluşmadan önce risk altındaki hastaların belirlenmesi ve mümkün olan en kısa sürede ABH tanısı koyulması gerekmektedir (9).

2.6. Matriks Metalloproteinazlar

MMP’ler diğer bir ismi ile matrisinler, ekstrasellüler matriksteki (ECM) proteinleri parçalayarak yeniden şekillenmeye öncülük eden, aktif bölgesinde çinko olan kalsiyum bağımlı bir endopeptidaz grubudur. Proteinazların 5 alt sınıfından biri olan metalloproteinazlar ailesinin bir üyesidirler (100).

1962 de Gross ve Lapiere tarafından iribaş (kurbağa gelişim evrelerinden biri) kuyruğunun rezorbsiyonu ile ilişkili ECM ayrışması esnasında bir proteolitik olarak keşfedilmiştir (101) Çoğunlukla hücre dışı proteinler olarak bilinse de MMP-1,MMP-2 ve MMP-11’in hücre içi proteinlerde de etkili olabileceği öne sürülmüştür (102).

2.5.1. Matriks Metalloproteinazların Yapısı

Genel yapısı N-terminal uçta 80 aminoasitlik bir propeptid dizisi ile başlayıp, 170 aminoasitlik çinko içerikli enzimatik aktiviteden sorumlu üç histidinden oluşan bir bağlanma bölgesi içeren katalitik alan, değişken uzunlukta bir bağlantı bölgesi veya bir bağlayıcı peptit ve C-terminal uçta 200 aminoasitlik dört kanatlı pervaneye benzer hemopeksin alan ile sonlanan çok alanlı enzimlerdir (103). Propeptit dizisi çinko iyonunu stabilize ederek inaktif halde tutmak için bir sistein anahtarı (PRCGXPD) içerir. MMP-2 ve MMP-9 katalitik alanlarında bir dizi fibronektin tekrarı içerir. Hemopeksin alanın substrat tanıma ve endojen inhibitörlerle bağlanma

işlevini gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Kollejenazların kollajenin üçlü sarmal yapısını parçalamak için hemopeksin alan olmazsa olmazdır (104,105).

2.5.2. Matriks Metalloproteinazların Sınıflandırılması

Omurgalılarıdaki MMP'lere numaralar verilmiştir. İnsanlarda 24 MMP geni bulunur. MMP-4, MMP-5, MMP-6 ve MMP-22 diğer MMP'ler ile aynı olduğu için sınıflamada yer almaz (102).

MMP'ler substratlarına ve dizi türlerine göre kollajenazlar, jelatinazlar, stromelisinler, matrilisinler, membran tipi MMP'ler ve diğer MMP'ler olarak 6 gruba ayrılır. MMP-1, MMP-8, MMP-13 ve MMP-18 kollejenazlar grubunda olup kollajen 1-2-3'ü ayrıştırarak 2 parçaya bölerler. MMP-2 ve MMP-9'u içeren jelatinazlar grubu bazal membranlardaki bozulmuş kollajenleri (jelatin), tip IV kollajeni, laminini ve bazı kemokinleri parçalarlar (106). MMP-3 ve MMP-10'u içeren stromelisinler fibronektin, laminin, kazein, kollajen, jelatin gibi proteinleri ve başka MMP'lerin propeptitlerini parçalarlar (107) MMP-7 ve MMP-26 matrilisinler grubunda olup hemopeksin alan içermezler. MMP-7, ECM dışında pro- α -defensin, e-cadherin gibi hücre yüzey moleküllerini parçalamasıyla, MMP-26 ise diğerlerinden farklı bir sistein anahtarı içermesi ve ECM bileşenlerini parçalarken MMP-9'u da aktif hale getirebilme özeliği ile dikkat çeker (108).

MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-25 ve MMP-26 membran tipi (MT) MMP grubunda yer alır. Membran tipi MMP'ler çözünür MMP'lerden farklı olarak hücre zarı dışında sabitlenirler. MT-MMP'lar kısa bir sitoplazmik kuyruğu olan transmembran bölgeye sahiptir ve bu yapı veya glikozilfosfotidil inozitol kancası ile hücre yüzeyine tutunurlar (109).

Bu özelliklere uymayan MMP-11, MMP-12, MMP-19, MMP-20, MMP-21, MMP-22, MMP-23a, MMP-23b, MMP-28 diğer MMP'ler şeklinde gruplandırılmıştır (110).

- **COLLAGENASES**
MMP-1, 8, 13, 18
- **STROMELYSINS**
MMP-3, 10
- **OTHER MMPS**
MMP-12, 19, 20, 22, 27

- **GELATINASES**
MMP-2, 9

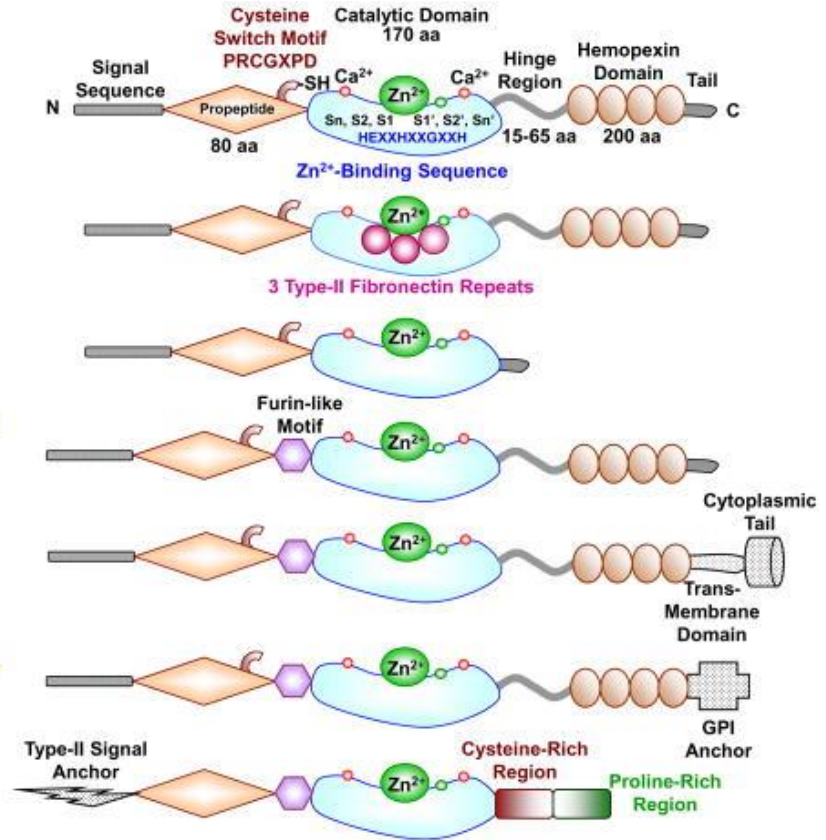
- **MATRILYSINS**
MMP-7, 26

- **FURIN-CONTAINING MMPS**
- Secreted
MMP-11, 21, 28

- Type-I MT-MMPs
(MT-1, 2, 3, 5-MMP)
(MMP-14, 15, 16, 24)

- GPI Anchored MT-MMPs
(MT-4, 6-MMP)
(MMP-17, 25)

- Type-II MT-MMPs
(MMP-23)



Şekil 2.4. MMP Alt Tipleri ve Yapıları (110)

Tablo 2.5. MMP'ler ve Substratları (111)

MMP	Alternatif İsimler	Seçilen Yüzeyler
MMP-1	kollajenaz-1	Kollajen I, II, III, entaktin, perlektan, IGF-BP-2 ve -3, pro-IL-1 β , IL-1 β
MMP-2	jelatinaz A	Jelatin, kolajen IV, V, XI, laminin, agrekan, pro-TGF- β , pro-TNF- α , IGFBP-3 ve -5
MMP-3	stromelisin-1	Agrekan, laminin, fibronectin, fibrinojen, MCP-1 ila -4, pro-MMP-1, -3, -7, -8, -9, -13
MMP-7	matrilisin	Plazminojen, pro- α -defensin, FasL, pro-TNF- α , E-cadherin, syndecan, pro-MMP'ler
MMP-8	kollajenaz-2	Kollajen I-III, VII, X, agrekan, fibronectin, pro-TNF- α , IGF-BP, MCP-1, anjiyotensin
MMP-9	jelatinaz B	Jelatin, kolajen IV, V, XI, pro-IL-8, Pro-TNF- α , pro-TGF- β , pro-MMP-2, -9, -13
MMP-10	Stromelisin-2	Jelatinler, fibronectin, proteoglikan, pro-MMP-1, -8, -10
MMP-11	Stromelisin-3	Fibronectin, laminin, agrekan, IGFBP-1
MMP-12	metalloelastaz	Elastin, fibronectin, laminin, plazminojen, pro-TNF- α
MMP-13	kollajenaz-3	Kollajen I, II, III, entaktin, agrekan, tenascin, pro-TNF- α , pro-MMP-9, -13
MMP-14	MT1-MMP	Kollajen I, II, III, laminin, fibronectin, pro-MMP-2, -13, CD44, doku transglutaminaz
MMP-15	MT2-MMP	Pro-MMP-2, pro-TNF- α , doku transglutaminaz
MMP-16	MT3-MMP	Kollajen III, pro-MMP-2, pro-TNF- α , doku transglutaminaz
MMP-17	MT4-MMP	Jelatin, fibronectin, fibrin, pro-MMP-2, ADAMTS-4, TIMPs, pro-TNF- α
MMP-18	kollajenaz-4	Kollajen I, II, III
MMP-19	stromelisin-4	Kollajen IV, jelatin, laminin
MMP-20	emayelisin	Amelogenin, agrekan, kırkırdak oligomerik matris proteini (COMP)
MMP-21		Jelatin, α -1-antitripsin
MMP-23		Stromelisinlere ve kollajenazlara benzer olabilir
MMP-24	MT5-MMP	Pro-MMP-2
MMP-25	MT6-MMP	Kollajen IV, jelatin, fibrin, fibronectin, pro-MMP-2 ve -9, TIMP'ler, uPAR
MMP-26	matrilisin-2	Kollajen IV, fibronectin, fibrin, fibrinojen, pro-MMP-9
MMP-27		jelatin, kazein
MMP-28	epilizin	Nöral hücre yapışma molekülü (NCAM), kazein

2.5.3. Matriks Metalloproteinazların Aktivitesinin Düzenlenmesi

Lökositler, vasküler düz kas hücreleri, fibroblastlar gibi birçok hücreden inaktif formlarda salgılanır. Propeptit alanda proteazlara duyarlı bir 'yem' bölgesi bulunur ve böylece doku ve plazmadaki çeşitli proteazlar tarafından inaktif MMP'lerin aktifleşmesi sağlanır. Proteazlar propeptit alanının sadece bir kısmını çıkarabilirler. Genellikle tam aktifleşme diğer aktif MMP'ler veya ara ürünler sayesinde olur. Bu mekanizmaya kademeli aktivasyon denir. Ekspresyonları; sitokinler, büyüme faktörleri, hormonlar tarafından transkripsiyonel olarak düzenlenir (112).

MMP'lerin aktiviteleri 2 çeşit endojen inhibitör tarafından kısıtlanır. Bunlardan ilki dokuda MMP'leri bağlayan spesifik endojen doku inhibitörleridir (TIMP) (110). MMP'lerle birleşip katalitik alanı ve hemopeksin alanları kapatarak inhibisyonu sağlar (102).

Omurgalılarda dört tane TIMP (TIMP-1–4) tanımlanmış olup, MMP'lerin katalitik alanının aktif bölgesine uyumlu yapıları mevcuttur. TIMP'ler, TIMP1 hariç tüm MMP'leri inhibe ederler. TIMP1 MMP14-16-24'ü inhibe etmez. MMP'leri inhibe etmek dışında hücre büyümesini aktive edici özellikleri de vardır. TIMP1 ve TIMP2'nin bazı kanserlerde büyüme faktörü olarak görev aldığı ve hastalık progresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (103). Bir diğer inhibitör ise dolaşımda MMP'leri bağlayan bir plazma proteini olan α 2-makroglobilindir. Proteazı içine hapsederek inhibe eder ve reseptör aracılı endositoz ile hızla temizlenir (113).

2.5.4. Matriks Metalloproteinazların İşlevi

Ekstrasellüler matriks yeniden şekillenmesinde görevli metalloproteinazlar hamilelik, yara iyileşmesi, angiogenez, embriyonik gelişim, saç folikül döngüsü, kemik yeniden şekillenmesi, servikal dilatasyon, apoptoz, endometrial döngü, yumurtlama gibi fizyolojik süreçlerde yer alırken, aynı zamanda ateroskleroz, anevrizma, miyokard enfarktüsü, artrit, ülser, amfizem, nefrit, ensefalomiyelit, tümör invazyonu ve metastazı gibi patolojik doku yıkımlarından da sorumludur (114).

Postpartum uterus involüsyonunda MMP-8 ve MMP-13'ün ekspresyonları artar (115,116).

Pubertede meme bezlerinin morfogenezi için MMP-2 ve MMP-3 ekspresyonu artar (117).

Yara iyileşmesinde fibriller tip I kollajeni parçalayan MMP-1 epitelizasyon için gerekli olan keratinosit göçünü indükler (118)

Farelerde MMP-14 inaktive edilerek iskelet gelişimi ve anjiogeneze MMP-14'ün etkin rol oynadığı gösterilmiştir (119).

Ovulasyonun bir çok aşamasında farklı MMP'lerin eksprese olduğu ve foliküller duvarın parçalamasında da etkin oldukları bildirilmiştir (120).

Adiposit dokunun farklılaşmasında, adipoz doku metabolizmasında MMP-2 ve MMP-9 önemli rol oynamaktadır (121).

Kanserlerde invazyon ve progresyon ile ilişkilendirilmiştir (114) Patolojik ve fizyolojik süreçler esas olarak MMP'ler ve TIMP'ler arasındaki dengeye bağlıdır (102).

Gelişimsel süreç ve sayısız fizyolojik olayda da etkinlik gösteren MMP'ler ve TIMP'lerin gün geçtikçe akciğer, kardiyak, böbrek, cilt, metabolik hastalıklarda ve kanserdeki önemi artmakta ve tedavilerinde terapötik ajanlar olarak kullanılması için çalışmalar artmaktadır (122).

2.5.5. Matriks Metalloproteinaz 7 (Matrilizin)

İlk olarak sıçan rahminde keşfedilen matriks metalloproteinaz 7, diğer adı ile matrisilin 1 MMP ailesinin en küçük üyelerinden biridir (123,124). İnsanlarda MMP-7 geni kromozom 11 q22.3 üzerinde yer alır.

Yapısı bir pro-peptit alan ve bir de katalitik alan içerir. Menteşe alanı ve hemopeksin alan içermemesiyle MMP-23 ve MMP-26 (matrisilin-2) gibi diğer MMP'lerden ayrılır (102).

Diğer MMP'ler gibi inaktif bir zimojen olarak üretilip salgılanır. Tripsin, plazmin gibi proteazlar tarafından proteolitik bölünme yoluyla pro-peptit alanın aşamalı bir şekilde bozunmasıyla aktif hale gelir. MMP-7 karaciğer, tükürük bezleri, pankreas, üreme organları, memenin glandüler epitel hücreleri olmak üzere başta epitel hücreler fibroblastlar, keratinositler, makrofajlar tarafından sentezlenir. Stabil durumdaki dokularda matrisilin aktivitesi oldukça düşüktür (112).

MMP-7 pro-defensin gibi antimikrobiyal peptidleri aktiveleştirerek, makrofajlardan TNF salınımını uyarak doğal bağışıklıkta da önemli rol oynar. Mikrobiyal ürünlerin ve hipoksinin de salınımını uyardığı bilinmektedir (125).

MMP-7'nin transkripsiyonu Wnt/ β -katenin ile TGF- β tarafından düzenlenir (126).

Aterosklerotik lezyonlarda fibröz başlık, plağı rüptüre karşı korur. Hücre dışı matriks bu kapağın stabilize olmasında önemli rol oynar ve dolayısıyla ESM'i parçalayan MMP'ler plak instabilitesi için önemli tehdit oluştururlar. Arter duvarındaki plakların ve dokunun bozulmasında MMP-7 önemli rol oynar. İn vitro reaktif oksijen radikallerinin MMP'lerin aktivitesini düzenlendiği bilinmektedir. Hipokloröz asit (HOCl) MMP-7'nin aktivasyonunu sağlamakla birlikte yüksek oranda molar HOCl maruziyetinde inaktive olduğu da gösterilmiş (127).

MMP-7'nin kanserin de oluşumundan metastazına kadar bütün aşamalarında farklı mekanizmalarla rol oynadığı gösterilmiş ve bir tümör biyobelirteci ve terapötik bir ajan olarak kullanımı yönündeki çalışmalar devam etmektedir. (128).

2.5.6. Matriks Metalloproteinazlar ve Renal Hastalıklar

Bir çok çalışmada MMP'lerin böbrek gelişimi ve hastalıklarında rol oynadığı gösterilmiştir. Özellikle MMP-2, MMP-9 ve MMP-7'nin birçok ABH modelinde aktivitesinin arttığı görülmüş (129–131).

MMP-7 böbrekte de diğer MMP'lerin yapamadığı birçok spesifik işlemde yer alır. Renal tübüler epitelde sentez edilen MMP-7 idrarla atılır. Hücrenin bazolateral alanında apikale göre 1.5 -3 kat daha fazla salgılanır (132). ESM dışında E-cadherin, pro- α -defensin, Fas ligandı, pro-MMP-2, nefrin gibi farklı substratları da ayrıştırdığı bilinmektedir. Podosit diyafram proteini nefrini parçalayarak proteinüriye sebep olabilir (19).

Gün geçtikçe üriner MMP (uMMP-7)'nin ABH prognozunu tahmin etmek, KBH progresyonunu izlemek için noninvaziv bir belirteç olması yönündeki çalışmalar ve kanıtlar artmaktadır (20,21).

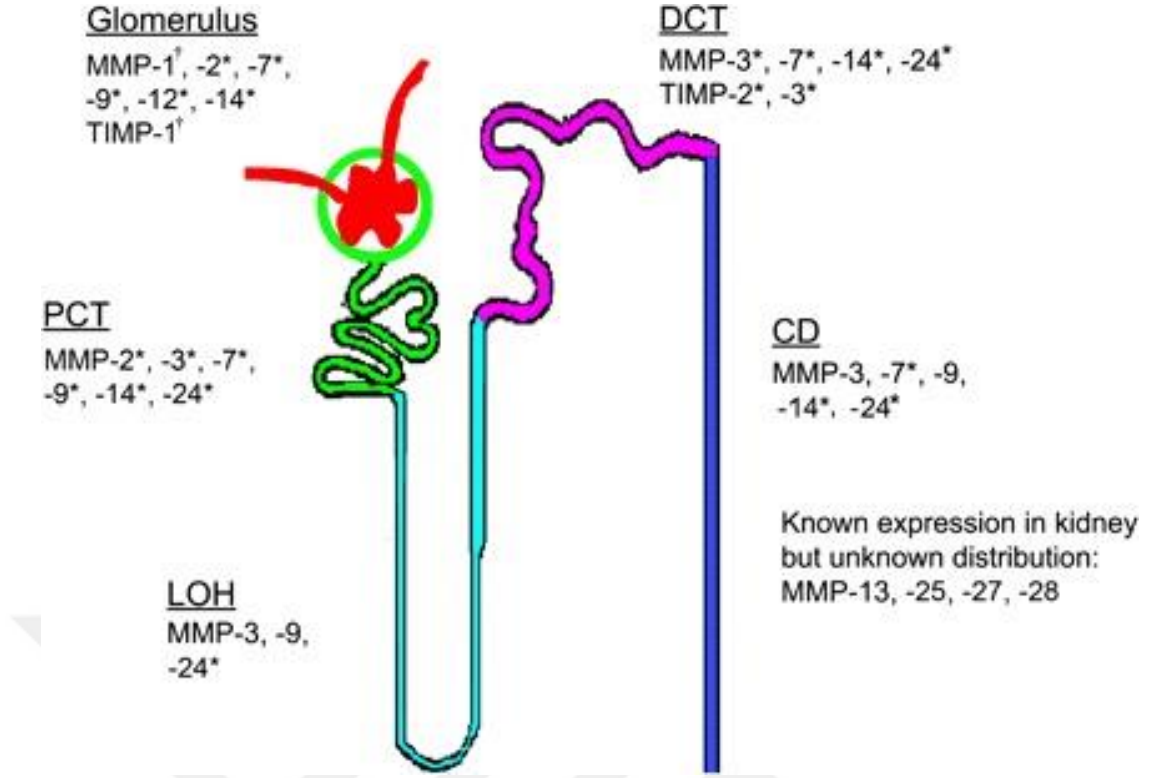
Hasarlı böbrekte MMP-7'nin aktivitesini neyin indüklediği hala bir araştırma konusudur. Yapılan bazı çalışmalarda kanonik Wnt/ β -katenin aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiş (133).

Bu çalışmalarda MMP-7 aktivitesinin diyabetik nefropatisi, adriamisin nefropatisi, IgA nefropatisi, FSGS, obstrüktif nefropati, folik asit nefropatisi gibi geniş bir renal hastalık yelpazesinde arttığı görülmüştür (15,133).

MMP-9 glomerüler aktivitesinin, IgA nefriti, lupus nefriti, Henoch-Schoenlein Purpurası (HSP) ve postenfeksiyöz glomerülonefritte, MMP-3 ekspresyonunun ANCA ilişkili vaskülit ve HSP'de, MMP-2'nin ise lupus nefritinde ve MPGN'de arttığı görülmüş (134–137).

Alport sendromu (AS), kollajen IV'teki bir mutasyon sonucu bazal membran proteolizinin olduğu bir hastalıktır. AS'de de MMP-2, MMP-3 ve MMP-9'un ekspresyonunun arttığı gösterilmiş. Şaşırtıcı bir şekilde proteinüri aşamasından önce MMP inhibisyonu yapıldığında böbrek hasarı gerilerken, proteinüri aşaması başladıktan sonra MMP inhibisyonu hasarı ilerletmiştir. Bu hastalıkta da MMP'lerin rolleri henüz netleşmemiştir (138).

Bazı çalışmalarda renal transplantasyonda allogref reddi olan vakalarda MMP-2, MMP-7, MMP-8, MMP-9, TIMP-1 ve TIMP-2 artışları izlenmiş (139–142).



Şekil 2.5. Nefron Boyunca Metalloproteinazların (TIMP'ler) MMP/Doku İnhibitörlerinin Ekspresyon Profili (111)

2004'de yayınlanan bir çalışmada insan böbrek numunelerinde ve deneysel hasar oluşturulan fare böbrek numunelerinde MMP-7 ekspresyonu ve Wnt-4 ile ilişkisi immünohistokimyasal yöntemlerle incelenmiş. Normal ve hastalıklı insan böbrek dokusu ile deney hayvanları Washington Üniversitesi Tıp Fakültesi'den temin edilmiş. Hastalıklı böbrek numuneleri otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı, fibrozlu hidronefroz patolojilerine sahipmiş. MMP-7 sağlıklı insan böbreğinde saptanmamış. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı numunelerinde kist epiteli ve atrofik tübüllerde MMP-7 boyanması görülmüş. Proksimal ve distal tübül işaretleyicileri kullanıldığında matrisilin proksimal tübülde boyanma göstermemiş olup sadece distal epitel hücrelerinde boyanma olmuş. MMP-7 boyanması epitel hücrelerinin apikal yüzeyi ve lümen içi proteinlerle ilişkili saptanmış. Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığında boyanma görülmemiş. Farelerde ise matrisilin mRNA ekspresyonu için akut renal hasar modeli olarak folik asit nefropatisi ve tek taraflı üreter obstrüksiyonu uygulanmış. Folik asit enjeksiyonu ile tüm hayvanlarda 48 saat boyunca MMP-7 ekspresyonu indüklenmiş ve renal disfonksiyon ile MMP-7 mRNA indüksiyon derecesi korele bulunmuş. Matrisilin hücrel kaynağı insan modelleri ile

benzerlik göstermiş olup matrisilin boyanma tübül hücrelerinin apikal yüzeylerinde ve lümen içi kalıntılarda saptanmış. Diğer bir modelde MMP-7 ekspresyonu tek taraflı üreter obstrüksiyonundan 2 gün sonra saptanıp, 5. güne kadar artmaya devam etmiş (15).

Renal fibrozis, aşırı ECM birikimi ile oluşan KBH'nın patolojik bir sonucudur. KBH prognozunun tahmin edilmesi, tedavilerin revize edilmesi açısından fibrozisin ciddiyetinin belinmesi önemlidir (143). Böbrekte wnt/ β -katenin aktivasyonu fibrozis ile birliktelik gösterdiği bilinmektedir (144). Ayrıca wnt/ β -katenin aktivasyonunun uMMP-7 transkripsiyonunu arttırdığı da kanıtlanmıştır (133).

Renal fibrozisi değerlendirmek için biyopsiden başka bir seçenek olarak uMMP-7 düzeyini de ölçmek olasıdır (23).

Diyabetik nefropatili hastalarda proteinüri arttıkça idrar MMP-9 seviyesinin arttığı görülmüş (145).

NGAL bir böbrek hasar belirteci olup podositler tarafından üretilen MMP-9'u bağlayıp bozulmasını engelleyerek aktivitesinin devamını sağlayabilir. Tip 1 DM'de idrar NGAL ve idrar MMP-7 atılımında artış saptanmış ve artışların birbirleri ile korele olduğu görülmüş. Ayrıca her ikisi de yüksek glisemik değerler ve albüminüri ile pozitif korelasyon göstermiş (146).

Diyabetik nefropatide birçok çalışmada MMP-2, MMP-7, MMP-8, MMP-9'un arttığı gösterilmiş olsa da MMP'lerin diyabetik nefropati patogenezindeki rolleri çelişkili ve henüz tam anlaşılamamıştır (111).

2019'da yayınlanan bir çalışmada çeşitli ABH modellerinde MMP-7 ekspresyonu incelenmiş. Aynı çalışmada MMP-7 geni devre dışı bırakılmış fareler kullanılarak MMP-7'nin ABH'daki rolü anlaşılmaya çalışılmış. İskemik modellerde 1.günde, sisplatin kullanılan nefrotoksik modellerde ise 3.günde MMP-7 düzeyinde artış saptanmış. MMP-7 artışı çoğunlukla renal epitelde lokalize bulunmuş. İskemik modelde MMP-7 artışı özellikle proksimal tübülün S3 segmentinde artmış. MMP-7

geninin devre dışı bırakıldığı modellerde iskemik hasardan sonra tübüler hasarın bir belirteci olan NGAL’de daha fazla bir artış, daha yüksek bir kreatinin artışı ve daha ciddi morfolojik hasar gözlenmiştir. %72’ye %20 olarak MMP-7 geni olmayanlarda daha fazla mortalite oranı, tübüler hücre kaybı ile fırçası kenar silinmesi gibi morfolojik değişikliklerin daha şiddetli olmasına dayanarak MMP-7 kaybının sisplatin kaynaklı ABH’ı şiddetlendirdiği gösterilmiştir. Ayrıca invitro eksojen insan rekombinant MMP-7 inkübasyonu, hücreleri apoptoza karşı koruduğu gösterilmiştir. MMP-7’nin ABH ‘daki önemini daha iyi açıklamak için MMP-7 negatif farelere eksojen MMP-7 enjeksiyonu yapılmış ve böbrek fonksiyonlarının büyük ölçüde korunduğu gözlenmiştir. İn vivo MMP-7 negatif fareler, invitro tübüler hücreler, ex vivo izole tübüler hücrelerin kullanıldığı bu çalışmada MMP-7’nin FasL’yi bozarak tübüler hücreleri ekstrinsik apoptotik yolun sebep olduğu ölümden kurtardığı gösterilmiştir. Ayrıca E-kadherin bölünmesiyle, B-katenin serbest kalması ve mitojenik yolların uyarılması ile rejenerasyona da destek olduğu anlaşılmıştır (17).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 2020/543 karar numaralı izni alınarak ve Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğünün desteği ile gerçekleştirilmiştir. Bu prospektif çalışmada, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Polikliniği'nden veya Nefroloji Polikliniği'nden, Nefroloji Servisi'ne ABH tanısı ile yatış yapılan gönüllüler değerlendirilmiştir. Dışlama kriteri olarak 18 yaşından küçük olma ve idrar çıkışı olmama (anürik) belirlenmiş olup bu hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalar araştırmaya katılmaya gönüllü olanlardan seçilip, yazılı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Çalışma için uygun olan 160 ABH tanılı hastanın yaş, cinsiyet, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar gibi bilgileri sorgulanmış ve rutin alınan tetkikler sırasında idrar örnekleri toplanmıştır. Çalışmamızda hastaların yaş, cinsiyet, yatıştaki kreatinin düzeyi, bazal kreatinin düzeyi, kontrol kreatinin düzeyi, ilk GFR, bazal GFR, kontrole gelişindeki GFR, sepsis durumu, DM öyküsü, hipertansiyon öyküsü, nörolojik hastalık öyküsü, romatolojik hastalık öyküsü, tiroid hastalık öyküsü, akciğer hastalık öyküsü, malignite öyküsü, karaciğer siroz öyküsü, renal transplantasyon öyküsü, kalıcı RRT'ye geçme durumu, mortalite durumu, u-MMP-7 düzeyleri değerlendirildi.

ABH tanısı için serum kreatinin düzeyleri kullanıldı. Hastalar RIFLE ve AKIN evrelerine göre gruplandırıldı. Veriler için hasta epikrizlerinden, hastane kayıt sisteminden isimli hasta dosyalarının arşivlendiği elektronik dosyalardan, e nabızdan yararlanıldı. Hastalardan alınan idrar rutin olarak çalışılan tam idrar tetkiki için verilen orta akım idrarından ayrılmıştır. Hastalardan çalışma için fazladan kan ve idrar alınmamıştır. İdrar örnekleri 10 ml'lik tüplere koyularak -80°C'de saklanmıştır. Bu saklanmış örneklerden, hastaların toplanması bittikten sonra u-MMP-7 düzeyi ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent assay) yöntemi ile üretici firmanın kataloğunda belirttiği şekilde çalışıldı (Human TOTAL MMP-7 Quantikine Elisa Kit).

ABH için; kreatinin düzeyi olarak yatıştaki en yüksek kreatinin düzeyi ve en düşük GFR değeri alındı. Anürik hastalar dahil edilmediğinden RIFLE ve AKIN

evreleri kreatinin düzeyine göre belirlendi. Rutin hemodiyalize başlanan hastalar tekrar merkezimize en az 2 ay sonra kontrole geldiği için RIFLE sınıflamasına göre Loss (4) evresindeki hastalar saptanamadı.

Prognoz tayini için hastaların kaydedilen ilk kreatinininden sonra ortalama 59 gün sonra kontrol kreatinin değerlerine bakıldı.

DM, HT için daha önce öyküsü olan ve ilaç kullanan hastalar kabul edildi.

Akciğer hastalığı olarak astım veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) tanımlı hastalar seçildi.

Tiroid hastalığı olarak hipotiroidi veya hipertiroidi öyküsü olanlar seçildi.

Kardiyovasküler hastalık (KVH) için; koroner bypass öyküsü olan ve/veya miyokard infarktüsü geçiren ve/veya aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü olan hastalar değerlendirmeye alındı.

Nörolojik hastalık olarak hemorajik veya iskemik serebrovasküler olay (SVO) öyküsü olan, demans, parkinson ve alzheimer tanımlı hastalar dahil edildi.

Romatolojik hastalıklarda; bağ doku hastalığı, Wegener granülomatozu, Buerger hastalığı, sistemik skleroz, Behçet hastalığı, Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), ankilozan spondilit, romatoid artrit, gut, lökostatik vaskülit, Sjögren sendromu tanımlı hastalar değerlendirmeye alındı.

Maliginite için; daha önce solid organ tümörü tanısı olan hastalar seçildi.

Sepsis durumu için yatıştaki prokalsitonin değeri 0,5 ug/L'den büyük olan hastalar dahil edildi.

Hastalar ölenler, tam düzelme, kısmi düzelme, kalıcı RRT ihtiyacı olanlar olarak gruplandırıldı.

Tüm istatistiksel analizler R version 3.6.0 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <https://www.r-project.org>) programı kullanılarak Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilimdalı tarafından yapıldı. Analizler öncesinde verilerin normalliği Shapiro-Wilk normallik testi ve Q-Q grafikleri yardımıyla, grup varyanslarının homojenliği ise Levene testi ile kontrol edildi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (IQR: interquartile range) olarak, kategorik değişkenler için ise frekans (n) ve yüzdelik (%) olarak sunuldu. Akut böbrek yetmezliğindeki ve ayrıca kronik böbrek yetmezliği olmayanlardaki üriner MMP-7 düzeyinin prognoza etkisi ve diğer hastalıklar ile ilişkisi Mann-Whitney U testi, kreatinin ve GFR ile ilişkisi ise Spearman'ın rho korelasyon katsayısı ile incelendi. Üriner MMP-7 düzeyinin, AKIN ve RIFLE kriterlerine göre farklılıkları Kruskal Wallis testi ile incelendi, anlamlı farklılık bulunan değişkenler için ikili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli Dunn testi ile incelendi. Anlam düzeyi %5 alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 19 ile 94 yaş aralığında (67.95 ± 16.04), 81'i erkek (%50.6) ve 79'u kadın (%49.4) olmak üzere toplamda 160 hasta dahil edildi.

160 hastada genel mortalite oranı %15.6 saptandı.

U-MMP-7 düzeyinin ABH prognozu ile ilişkisi etkisi Tablo 6'de sunuldu. Elde edilen bulgulara göre, u-MMP-7 düzeyi ile prognostik faktörlerden kısmi düzelme, tam düzelme ve exitus arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olmadığı, u- MMP-7 düzeyinin prognoz üzerinde etkili olmadığı saptandı ($p>.05$).

Tablo 4.1. Akut böbrek yetmezliğindeki MMP-7 düzeyinin prognoza etkisi

		<i>n</i>	Üriner MMP-7 düzeyi (ng/ml)	<i>p</i> -değeri
Kısmi düzelme	Düzelmemiş	61	12.39 (9.10 – 14.73)	.309
	Düzelmiş	86	12.02 (6.38 – 14.55)	
Tam düzelme	Düzelmemiş	90	12.09 (8.99 – 14.70)	.337
	Düzelmiş	57	12.22 (6.22 – 14.54)	
Exitus	Yaşayan	122	12.18 (7.97 – 14.56)	.817
	Öldü	25	12.26 (7.36 – 14.70)	

Veriler medyan (IQR: interquartile range) olarak sunuldu.

p-değeri, Mann-Whitney *U* testi ile hesaplandı.

u-MMP-7 düzeyinin diğer hastalıklar ile ilişkisi Tablo 7'de incelendi. Elde edilen bulgulara göre, sadece hipertansiyon hastalarında u-MMP-7 düzeyinin anlamlı şekilde düşük olduğu belirlendi (11.15 [IQR, 6.93 – 14.21] vs. 14.34 [IQR, 12.26 – 15.06], $p=.001$). u-MMP-7 düzeyi ile diğer hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>.05$).

Tablo 4.2. uMMP-7 düzeyinin diğer hastalıklar ile ilişkisi

		<i>n</i>	Üriner (ng/ml)	MMP-7 düzeyi	<i>p</i> -değeri
Sepsis	Yok	107	11.91 (7.85 – 14.41)	.192	
	Var	53	13.69 (8.92 – 14.89)		
Diyabet	Yok	97	12.75 (7.81 – 14.70)	.711	
	Var	63	12.22 (8.82 – 14.50)		
Hipertansiyon	Yok	49	14.34 (12.26 – 15.06)	.001	
	Var	111	11.15 (6.93 – 14.21)		
Kardiyovasküler hastalık	Yok	107	13.06 (8 – 14.65)	.451	
	Var	53	11.56 (7.75 – 14.42)		
Romatolojik hastalık	Yok	144	12.18 (7.66 – 14.54)	.135	
	Var	16	14.43 (9.59 – 14.96)		
Nörolojik hastalık	Yok	139	12.26 (8 – 14.58)	.998	
	Var	21	13.06 (6.38 – 14.83)		
Malignite	Yok	139	12.13 (7.88 – 14.53)	.266	
	Var	21	14.22 (8.92 – 14.70)		
Renal transplantasyon	Yok	156	12.37 (7.91 – 14.61)	.952	
	Var	4	10.79 (7.98 – 14.18)		
Tiroid hastalıklar	Yok	154	12.37 (7.97 – 14.59)	.833	
	Var	6	10.88 (6.58 – 14.50)		
Son dönem böbrek yetmezliği	Yok	136	12.39 (8 – 14.57)	.863	
	Var	24	11.91 (6.95 – 14.73)		
Karaciğer sirozu	Yok	156	12.41 (8.03 – 14.65)	.201	
	Var	4	8.37 (6.21 – 10.27)		

Veriler medyan (IQR: interquartile range) olarak sunuldu.

p-değeri, Mann-Whitney *U* testi ile hesaplandı.

Hipertansiyonu olan hastalarda ACEİ ve anjiyotensin II tip 1 reseptör blokerleri (ARB) kullanan hastalarla diğer hastalar arasında u-MMP7 düzeyleri arasında farkı olup olmadığına da bakıldı. ACEİ veya ARB kullanan hastalarda u-MMP7 düzeyi ($9,45 \pm 4,88$ ng/ml), kullanmayanlara göre ($11,6 \pm 4,42$ ng/ml) anlamlı olarak düşüktü ($p=0,003$). ACEİ kullanan ve kullanmayan diye ayırdığımızda, ACEİ kullananlarda u-MMP7 düzeyleri ($8,79 \pm 5,29$ ng/ml), kullanmayanlara göre ($11,10 \pm 4,60$ ng/ml) yine anlamlı olarak düşüktü ($p=0,05$). ARB kullanan ve kullanmayanlar arasında ise anlamlı olarak fark yoktu .

Tablo 4.3. ACEİ- ARB kullanımına göre u -MMP7 düzeyleri

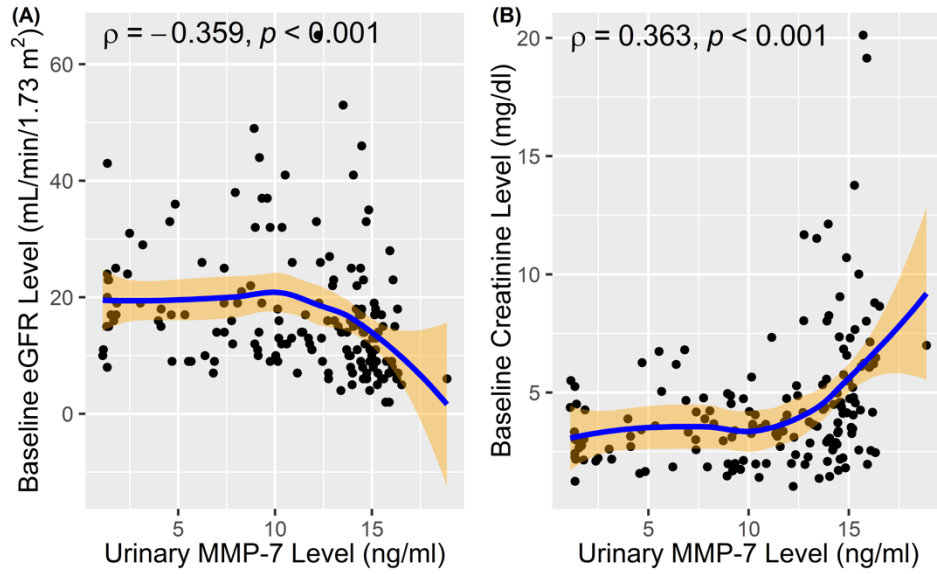
	n	Üriner MMP-7 düzeyi (ng/ml)	p değeri
ACEİ veya ARB	60	9,45 ± 4,88	0,003
ACEİ veya ARB kullanmayan	100	11,6 ± 4,42	
ACEİ kullanan	17	8,79 ± 5,29	0,05
ACEİ kullanmayan	143	11,10 ± 4,60	
ARB kullanan	46	9,92 ± 4,71	0,11
ARB kullanmayan	114	11,2 ± 4,68	

ACEİ anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, ARB anjiyotensin reseptör blokörleri

MMP-7 düzeyinin, kreatinin ve GFR ile ilişkisi Tablo 8’de Spearman’ın *rho* korelasyon katsayısı yardımıyla incelendi. Elde edilen bulgulara göre, u-MMP-7 düzeyi ile yatıştaki kreatinin düzeyi arasında anlamlı ve pozitif (Spearman’ın *rho*=0.361, *p*<.001), yatıştaki GFR düzeyi ile ise istatistiksel olarak anlamlı ve negatif bir ilişki saptandı (Spearman’ın *rho*=-0.352, *p*<.001).

Tablo 4.4. uMMP-7 düzeyinin, kreatinin ve GFR ile ilişkisi

	Üriner MMP-7 düzeyi (ng/ml)	
	Spearman’ın <i>rho</i>	<i>p</i> -değeri
Yatıştaki kreatinin düzeyi (mg/dl)	0.361	<.001
Bazal kreatinin düzeyi (mg/dl)	0.071	.390
Kontrol kreatinin düzeyi (mg/dl)	0.143	.084
Yatış ve kontrol kreatinin arasındaki gün sayısı	-0.021	.799
Yatıştaki GFR düzeyi (ml/dk/1.73m ²)	-0.352	<.001
Kontrol GFR düzeyi (ml/dk/1.73m ²)	-0.139	.094
Bazal GFR düzeyi (ml/dk/1.73m ²)	-0.035	.673



Şekil 4.1. A) başlangıç eGFR düzeyi ve (B) başlangıç kreatinin düzeyinin idrar MMP-7 düzeyi ile dağılım grafiği. Analiz için Spearman rho korelasyonu kullanıldı. Her çizimdeki mavi çizgi, loess regresyon çizgilerini temsil eder; turuncu gölgeli alan, lös regresyon çizgilerinin %95 güven aralıklarını gösterir.

U-MMP-7 düzeyinin, AKIN ve RIFLE kriterleri ile ilişkisi Tablo 9’de Kruskal Wallis testi yardımıyla incelendi. Elde edilen bulgulara göre, AKIN kriterine göre Grade 3 (14.09 [IQR, 10.10 – 14.97]) olarak belirlenen hastaların u-MMP-7 düzeyi grade 1 (10.52 [IQR8.39 – 13.94], Bonferroni $p=0.040$) ve grade 2 (10.19 [IQR, 5.60 – 12.57], Bonferroni $p=0.010$) olarak belirlenenlerden anlamlı derecede yüksekti ($p=0.004$). Öte yandan, RIFLE kriterine göre grade 3 olarak sınıflandırılan hastaların u-MMP-7 düzeyide grade 2 olarak sınıflandırılan hastalardan anlamlı şekilde yüksekti (14.22 [9.02 – 15.20] vs. 10.14 [6.22 – 14.04], Bonferroni $p=0.029$).

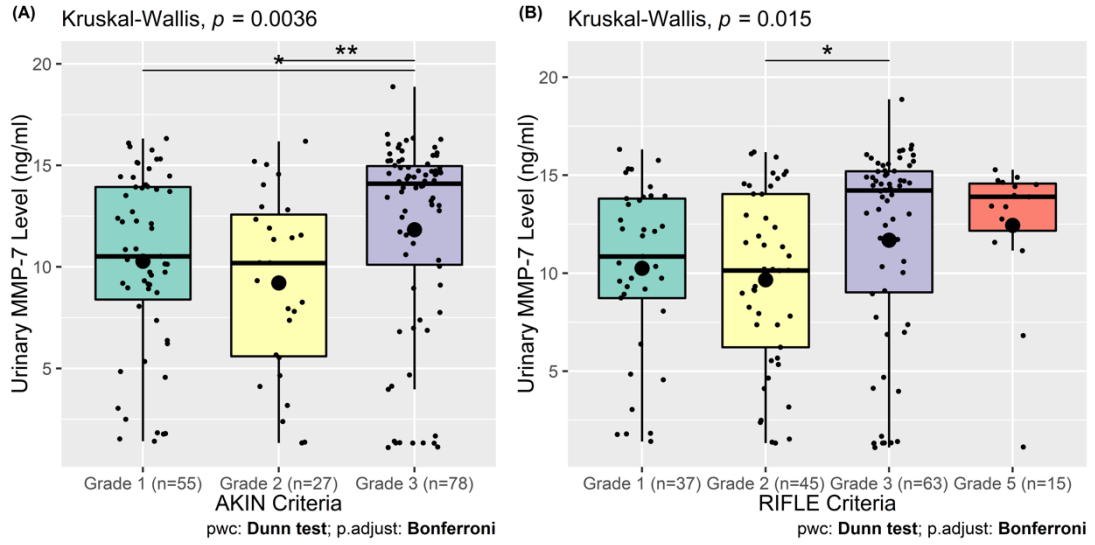
Tablo 4.5. UMMP-7 düzeyinin, AKIN ve RIFLE kriterleri ile ilişkisi

		<i>n</i>	Üriner MMP-7 düzeyi (ng/ml)	<i>p</i> -değeri
AKIN kriteri	Grade 1	55	10.52 (8.39 – 13.94) ^a	.004
	Grade 2	27	10.19 (5.60 – 12.57) ^a	
	Grade 3	78	14.09 (10.10 – 14.97) ^b	
RIFLE kriteri	Grade 1	37	10.85 (8.73 – 13.81)	.015
	Grade 2	45	10.14 (6.22 – 14.04) ^a	
	Grade 3	63	14.22 (9.02 – 15.20) ^b	
	Grade 5	15	13.90 (12.16 – 14.57)	

Veriler medyan (IQR: interquartile range) olarak sunuldu.

p-değeri, Kruskal Wallis testi ile hesaplandı, devamında çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli Dunn testi ile incelendi.

Sütunlardaki farklı üst simgeler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı gösterir.



Şekil 4.2. AKIN (A) ve Tüfek (B) kriterlerine göre idrar MMP-7 düzeylerinin kutu çizimleri. Kutunun üst ve alt uçları, çeyrek değerler aralığını temsil eder; kutudaki çizgiler medyan değeri temsil eder; kutudaki büyük noktalar ortalama değeri gösterir; yıldız işareti istatistiksel önemi gösterir. Grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testleri kullanıldı; Post-hoc analiz için Bonferroni düzeltilmeli Dunn testleri yapıldı.

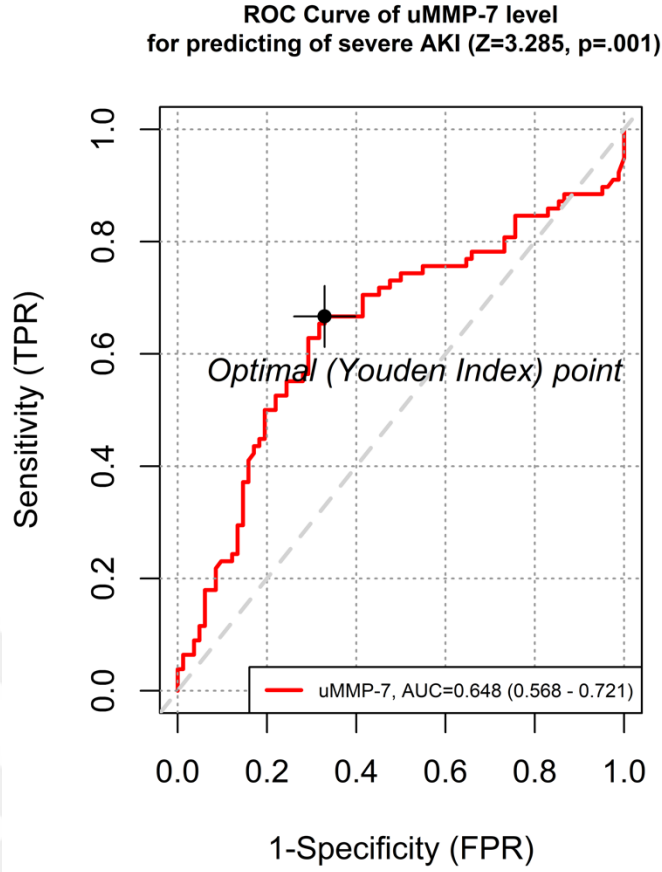
KBH olmayanlardaki u-MMP-7 düzeyinin prognoza etkisi Tablo 10'da incelendi. Elde edilen bulgulara göre, KBH olmayanlardaki u-MMP-7 düzeyi ile prognostik faktörlerden kısmi düzelme, tam düzelme ve exitus arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olmadığı, KBH olmayanlardaki u-MMP-7 düzeyinin prognoz üzerinde etkili olmadığı saptandı ($p > .05$).

Tablo 4.6. Kronik böbrek yetmezliği olmayanlardaki uMMP-7 düzeyinin prognoza etkisi

		<i>n</i>	Üriner MMP-7 düzeyi (ng/ml)	<i>p</i> -değeri
Kısmi düzelme	Düzelmemiş	16	11.09 (8.54 – 14.15)	.500
	Düzelmiş	48	12.91 (6.95 – 14.75)	
Tam düzelme	Düzelmemiş	25	11.78 (8.92 – 14.70)	.891
	Düzelmiş	39	12.81 (.693 – 14.64)	
Exitus	Yaşayan	49	12.44 (7.94 – 14.56)	.775
	Öldü	15	12.34 (5.75 – 14.70)	

Veriler medyan (IQR: interquartile range) olarak sunuldu.

p-değeri, Mann-Whitney *U* testi ile hesaplandı.



Şekil 4.3. Şiddetli AKI'yi şiddetli olmayan AKI'den ayırt etmede idrar MMP-7 seviyesinin tanısal performansı için alıcı çalışma özellikleri (ROC) eğrisi. Referans çizgisi açık gri ile renklendirilmiştir; idrar MMP-7 seviyesinin ROC eğrisi kırmızı ile renklendirilmiştir (Cut-off değeri 12.39 ile Duyarlılık, %66.7 (%95 GA, 55.1 – 76.9); Özgüllük, %67.1 (%95 GA, 55.8 – 77.1); PPV, %65.8 (%95 GA, 57.7 – 73.1); NPV, %67.9 (%95 GA, 59.9 – 75)).

RIFLE kriterlerine göre mortalite oranı risk (R) sınıfında %10.8 (4/37) yaralanma (I) sınıfında %13.3 (6/45), yetmezlik sınıfında 23.8 (15/63) saptandı.

ESRD olan hastaların başlangıç kreatinin düzeyi ve başlangıç GFR arasındaki ilişki tablo 6'da incelenmiştir. ESRD olan hastalar başlangıç kreatinin düzeyi anlamlı ve pozitif ilişkili, başlangıç GFR ile anlamlı ve negatif bir ilişki göstermektedir.

Tablo 4.7. ESRD'nin Başlangıç Kreatinin Düzeyi ve GFR ile İlişkisi

	ESRD olmayan	ESRD olan	p-değeri
Kreatinin düzeyi	1.25 (0.93-1.86)	3.42 (2-3.88)	.001
GFR düzeyi	53 (32-71)	20 (17-30)	.001

Komorbid hastalıkların mortalite ile ilişkisi Tablo 12'de incelenmiştir. Sepsis (p=.049) ve DM (p=.031) mortalite ile ilişkili olduğu saptandı.

Tablo 4.8. Komorbid hastalıkların mortalite ile ilişkisi

	n	Survie	n	Exitus	p-değeri
Sepsis	40	%29.6	13	%52	.049
Diyabet	58	%43	5	%20	.031
Hipertansiyon	97	%71.9	14	%56	.179
Kardiyovasküler hastalık	47	%34.8	6	%24	.410
Romatolojik hastalık	13	%9.6	3	%12	.718
Nörolojik hastalık	18	%13.3	3	%12	.999
Malignite	15	%11.1	139	%24	.104
Renal transplantasyon	4	%3	0	%0	.999
Tiroid hastalıklar	5	%3.7	1	%4	.999
Akciğer hastalığı	22	%16.3	2	%8	.374
Karaciğer sirozu	3	%2.2	1	%4	.497

5. TARTIŞMA

ABH, çeşitli etiyolojiler ve patofizyolojik mekanizmalarla ilişkili, vücudun elektrolit, asit-baz ve su dengesini koruyamama ile sonuçlanan, böbreğin ani veya hızlı fonksiyon kaybı olarak tanımlanan komplike bir tablodur (1,2).

Günümüzde hastanede yatan hasta popülasyonunda ABH insidansı ve diyaliz gerekli olan ABH hastalarının mortalitesinde artış görülmektedir (5,6). Dolaylı olarak ABH için kaynak kullanımı da artmaktadır (7).

ABH için kesin tedavi edici, etkinliği kanıtlanmış ortak bir tedavi yöntemi yoktur. Günümüzde mevcut tedaviler destekleyici özelliktedir. Bu nedenle, ABH hastalarının erken tespiti, zamanında tedavisi ve prognoz tahmin edilmesi kaderini değiştirebilir. Erken teşhisle böbrek hasarının ilerlemesinin yavaşlatılması ve komplikasyonların önlenmesi mümkün olabilir. Fakat ABH tanısında kullanılan serum kreatinin ve üre düzeyi böbrek hasarı ilerledikten sonra yükselir ve dolayısıyla gerekli önlem ve tedavilerde gecikme olabilir (8). ABH olan hastaların erken tespiti ve prognostik değerlendirilmesi için fonksiyon kaybı olmadan hasarı tanımlayan ve prognozu öngörebilen yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır (147). Yeni biyobelirteçler erken teşhise ve sonrasında komplikasyonların daha kolay yönetimine olanak sağlayabilir.

Çalışmamızda yeni biyobelirteçlerden biri olan uMMP-7 düzeyinin ABH tanılı hastalarda renal prognoz ve morbite-mortalite ile ilişkisini araştırdık.

Çalışmamızda 81'i erkek (%50.6) ve 79'u kadın (%49.4) olmak üzere toplamda 160 hastanın yaş ortalaması 67.95 ± 16.04 olarak tespit edildi. Parkı ve arkadaşlarının 2007 de 6 aylık bir süre içinde 378 ABY hastasıyla yaptıkları çalışmada hastaların yaş ortalaması 62.6 ± 15.9 yıl olup, 237'si erkek (%62.7) ve 141'i kadın (%37.3) imiş (148). Göçken ve arkadaşlarının yetişkin akut böbrek yetmezliği etiyolojisinin ve prognozu etkileyen faktörlerin araştırılmasına yönelik 2017'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde yaptıkları çalışmada 272 hastanın 129'u (%47,4) kadın, 143'ü (%52,6) erkek imiş. Tüm hastaların yaş ortalaması 61,6 saptanmış. (149).

Çalışmamızda yaş ortalaması diğer çalışmalara göre yüksek saptanmıştır. Ülkemizde 2020 TÜİK verilerine göre doğuştan beklenen yaşam süresi 2017-2019 döneminde 78,6 yıla yükseldi (150). Beklenen yaşam sürelerindeki artış ile komorbid hastalık ve ilişkili olarak kullanılan ilaç sayısı da artmaktadır. Komorbid hastalıkların kendilerinin ya da komplikasyonlarının ve tedavilerinde kullanılan ilaçların da nefrotoksik potansiyellerine bağlı olarak ABH görülme sıklığının yaşla arttırdığını düşünebiliriz.

ABH hem kritik hastalar hem de kritik olmayan hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindendir (43). ABH için birçok farklı tanım kullanılarak farklı popülasyonlarda çok sayıda insidans ve mortalite oranı bildirilmiştir (47). Utaş ve arkadaşlarının ülkemizde 1983-1990 ve 1991-1997 yıllarında iki dönemde yapılan bir çalışmada ABY hastalarında sırasıyla mortalite oranı %33,6 ve %31,0 bulunmuş (151). Waikar ve arkadaşlarının 1988 ve 2002 yılları arasında ABD’de yaptığı bir çalışmada akut böbrek yetmezliği tanılı hastaların hastane içi mortalitesinin 1988’de %40,4’ten 2002’de %20,3’e düştüğü gözlenmiştir (48) Wang ve arkadaşlarının 1993-2004 yılları arasında Pekin Üniversitesi Hastanesinde yaptıkları bir çalışmada ABY genel mortalite oranı %37,9, nefroloji kliniğinde %6,25 YBÜ’de ise %65,5 olarak bulunmuş (152). Biz de çalışmamızda 160 hastada genel mortalite oranı 15.6 olarak saptadık.

ABH’lı hastalarda RIFLE sınıflamasına göre evre arttıkça mortalite oranı da artmaktadır. Hoste ve arkadaşlarının 2000-2001 yıllarında 5383 hasta ile yaptığı bir çalışmada; RIFLE sınıflaması ile tanımlanan risk (R) sınıfında mortalite oranı %8,8, yaralanma (I) sınıfında %11,4 , yetmezlik sınıfında 26.3 ve böbrek hasarı olmayan hastalarda %5.5 olarak bulunmuştur (153). Park ve arkadaşlarının 2007’de 378 YBÜ hastasından oluşan retrospektif bir çalışmada tüm hastalar arasındaki genel ölüm oranı %25,7, ABH olmayan hastalar için %19, RIFLE’ye göre riskli hastalar için %29, yaralanma hastaları için %36 ve yetmezlik hastaları için %51 saptanmış (148).

2004 -2007 yılları arasında RIFLE Kriterlerini kullanan 24 çalışmanın 71.000’den fazla hastanın incelendiği bir literatür taramasında mortalite oranı ABH’ı olmayan hastalarda %6,9 ve ABH hastalarında %31,2 bulunmuş. Mortalite oranı, Risk (R), Yaralanma (I) ve Yetmezlik (F) sınıflarında sırasıyla %18,9, %36,1 ve

%46.5 imiş (93)2015’de yayımlanan çok merkezli Akut Böbrek Hasarı-Epidemiyolojik Prospektif Araştırma (AKI-EPI) çalışmasında KDIGO Kriterleri kullanılmış olup yoğun bakım hastalarının %50 sinden fazlasında ABH tanımlanmış ve ABH şiddeti arttıkça mortalite de artmış (47) Bizim çalışmamızda 160 hastanın mortalitesi RIFLE-R grubunda %10.8, I grubunda %13.3, F grubunda %23.8 olarak bulundu. Bu bulgular ilk evreye göre ileri evrelerde mortalitenin arttığını desteklemektedir.

MMP-7 birçok böbrek hastalığında ekspresyonu artan, aktif bölgesinde çinko bulunan, kalsiyum bağımlı bir endopeptidaz ailesi olan MMP’lerin küçük üyelerinden biridir. MMP-7, ağırlıklı olarak renal tübüler epitelde lokalize olup idrarla kolaylıkla atılabilir. Normal böbrekte uMMP-7 ekspresyonu yok denecek kadar azdır. ABH’da ise ekspresyonu indüklenir (15,16). Diğer matriks metalloproteazlardan farklı olarak ESM dışında E-cadherin, pro- α -defensin, Fas ligandı, pro-MMP-2, nefrin gibi farklı substratları da ayrıştırdığı bilinmektedir. ABH’da E-cadherin ve FasL’yi bozarak renal tübüler hücreleri apoptozdan koruyup çoğalma için uyararak ABH’a karşı koruyucu bir etki gösterir (17).

Gün geçtikçe uMMP-7’nin ABH prognozunu tahmin etmek,KBH progresyonunu izlemek için noninvaziv bir belirteç olma yönündeki çalışmalar ve kanıtlar artmaktadır (20,21).

Afkarian ve arkadaşlarının 2004-2008 yılları arasında 141 hasta ile yaptığı bir çalışmada uMMP-7 konsantrasyonu proteinürik diyabetik böbrek hastalarında artmış mortalite ile ilişkili bulunmuş. Çalışmada uMMP-7 yanında anjiyotensinojen ve gremlin-1 düzeyine de bakılmış. İdrar MMP-7 ve gremlin-1, demografik ve klinik değişkenler için düzeltme yapıldıktan sonra artan ESRD riski ile ilişkilendirilmiş. Fakat Glomerüler filtrasyon hızı ve albüminüri için ek düzeltmeler sonrası ESRD ile olan tüm ilişkiler önemini kaybetmiş. Yalnızca u-MMP-7 mortalite ile ilişkili bulunmuş. Bu ilişki, standart demografik ve klinik değişkenler, eGFR ve albüminüri için ayarlamalar yapıldıktan sonra da sabit kalmış. Çalışmada bu ilişkiyi açıklamak için farklı hipotezler sunulmuş (20). Bu çalışmanın aksine Agarwal ve arkadaşlarının 67 diyabetik böbrek hastası ABD gazisi ve aynı yaşta 20 kontrol üzerinde aralarında uMMP-7’nin de bulunduğu 24 biyobelirteç için yaptıkları çalışmada uMMP-7 düzeyi

ile ESRD ve mortalite arasında ilişki saptanmamış. ESRD için, plazma vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) bir ilişkisi ve ölüm ile ESRD'nin birleşik sonucu için, plazma fibroblast büyüme faktörü-23'ün (FGF-23) bir ilişkisi olduğunu bulmuşlar (155). Bizim çalışmamızda ABH'da uMMP-7 düzeyi ile mortalite ve ESRD arasında ilişki saptamadık.

Yakın geçmişte yayınlanan Yang ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çok merkezli iki aşamalı bir kohort çalışmasında biyopsi ile kanıtlanmış IgAN'si olan 946 hastada uMMP-7 düzeyinin progresyonu tahmin etmede kullanılabilecek bir biyobelirteç olup olamayacağı araştırılmış. Renal histoloji değerlendirilmesi için mezangial hiperselülarite (M), endokapiller hiperselülarite (E), segmental glomerüloskleroz (S), tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis (T), kresent oluşumu (C) MEST-C skoru kullanılmış. Böbrek progresyonu ise GFR'de veya böbrek yetmezliğinde %40'lık bir düşüş olması şeklinde tanımlanmış. U-MMP-7 ile birlikte idrar anjiyotensinojen (AGT), idrar epidermal büyüme faktörü (EGF), idrar KIM-1, serum Gd-IgA1, serum MMP-7, serum KIM-1 ve serum FGF-23 olarak 7 tane daha belirtecin IgA nefropatisi progresyonu üzerindeki risk değerlendirmesi yapılmış. Bu belirteçler arasında IgA progresyonu ile en güçlü ilişki u-MMP-7 arasında bulunmuş. İdrar MMP-7 seviyesi, IgAN progresyonunun bağımsız bir öngördürücüsü olarak bulunmuş ve MEST-C skoruna u-MMP-7 seviyesinin eklenmesi IgAN progresyonunun risk tahminini önemli ölçüde iyileştirmiş. Başlangıçta uMMP-7 düzeyi >3.9 µg/g olanlar IgA progresyonu için 2.7 kat daha yüksek riske sahip bulunmuş. Daha yüksek uMMP-7 düzeyleri bağımsız şekilde IgA nefropatisi progresyonu için daha yüksek risk ile ilişkilendirilmiş. UMMP-7'nin IgA progresyonunu öngörme özelliği GFH >60 ml/dk/1.73 m² olan hastalarda daha güçlüymiş. Biz de çeşitli etiyolojilere sahip akut böbrek hasarı olan hastalarda uMMP-7 seviyesinin prognozu öngörebilme yeteneğini araştırdık. Üriner MMP-7 düzeyinin prognostik faktörlerden kısmi düzelme, tam düzelme ve exitus arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olmadığı, üriner MMP-7 düzeyinin prognoz üzerinde etkili olmadığı saptadık ($p > .05$) (156).

Muhtemel sebep olarak çalışma grubumuzun çok çeşitli etiyolojilere sahip ABH olan hastalardan oluşması olduğunu düşündük.

Yine Yang ve arkadaşlarının yaptığı Eylül 2013 ten Aralık 2015'e kadar olan sürede prospektif, çok merkezli, iki aşamalı 721 hastanın dahil edildiği bir çalışmada kalp ameliyatı sonrası gelişen ABH şiddetini öngörmek için daha önce çalışılmış 5 biyobelirteç ile uMMP-7 karşılaştırması yapılmıştır. Bu çalışmada ameliyattan sonra ilk 12 saat 2 saatte bir sonraki 5 gün 12 saatte bir uMMP-7 düzeyleri ölçülmüş. İlk 6 saatteki uMMP-7 düzeyleri hem yetişkin hem çocuklarda şiddetli ABH gelişenlerde (KDIGO evre 2 veya 3) hiç ABH gelişmeyen veya hafif ABH sahip hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş. ABH hastalarında uMMP-7 düzeyi 6 saatte zirve yapıp 48 saat boyunca yüksek kalmış olup serum kreatinin düzeylerindeki zirve operasyondan ancak 24 saat sonra gözlenmiştir. Önceden kronik böbrek hastalığı olanlarda olmayanlara göre daha yüksek uMMP-7 düzeyleri izlenmiş ve postoperatif 6. saatte daha yüksek uMMP-7 düzeyine sahip hastalar taburculukta iyileşmemiş böbrek fonksiyon bozukluğuna sahip olma eğilimindeymiş. ABH olan veya olmayan bütün hastalarda plazma MMP-7 seviyelerinde anlamlı değişiklik olmamış. Bu çalışmada sonuç olarak yükselmiş uMMP-7 düzeyleri ABH'ı öngörmüş olup daha yüksek uMMP-7 sevipleri şiddetli ABH ile ilişkilendirilmiştir (21).

Bizim çalışmamızda da benzer olarak elde edilen bulgulara göre, AKIN kriterine göre Grade 3 (14.09 [IQR, 10.10 – 14.97]) olarak belirlenen hastaların üriner MMP-7 düzeyi grade 1 (10.52 [IQR8.39 – 13.94], Bonferroni $p=.040$) ve grade 2 (10.19 [IQR, 5.60 – 12.57], Bonferroni $p=.010$) olarak belirlenenlerden anlamlı derecede yüksekti ($p=.004$). Öte yandan, RIFLE kriterine göre grade 3 olarak sınıflandırılan hastaların üriner MMP-7 düzeyide grade 2 olarak sınıflandırılan hastalardan anlamlı şekilde yüksekti (14.22 [9.02 – 15.20] vs. 10.14 [6.22 – 14.04], Bonferroni $p=.029$). Sonuç olarak, ABH nin evresi ile u-MMP-7 düzeyleri pozitif korelasyon göstermektedir.

Yang ve arkadaşlarının bu çalışmasında uMMP-7'nin şiddetli ABH ve bileşik olayları öngörmedeki AUC'si, uAGT, uIL-18, uNGAL, idrar albümin-kreatinin oranı(UACR), u[TIMP-2]·[IGFBP7] ve klinik model gibi daha önce bildirilen biyobelirteçlerle karşılaştırıldığında en yüksek bulunmuş. IL-18 ve NGAL, bugüne kadar en sık çalışılan, umut vaat eden ABH belirleyicileridir. Önceki raporlarla tutarlı olarak uIL-18'in bu çalışmada yetişkinlerde ve çocuklarda şiddetli ABH'ı

öngörme performansı sırasıyla 0.72 ve 0.78'lik bir AUC'ye sahip olarak saptanmış. UMMP-7 ise AUC'yi 0.76'ya (yetişkinlerde) ve 0.81'e (çocuklarda) yükseltmiş.

Literatürle uyumlu olarak çalışmada uMMP-7'nin aksine plazma MMP-7, ABH olan veya olmayan hastalarda farklı bulunmamış (21).

Hasarlı böbrekte MMP-7'nin aktivitesini neyin indüklediği hala bir araştırma konusudur. Yapılan bazı çalışmalarda kanonik Wnt/ β -katenin aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiş (133).

Surendran ve arkadaşları bir çalışmada farelerde matrisilin mRNA ekspresyonu için akut renal hasar modeli olarak folik asit nefropatisi oluşturulmuş. Folik asit enjeksiyonu ile tüm hayvanlarda 48 saat boyunca MMP-7 ekspresyonu indüklenmiş ve renal disfonksiyon ile MMP-7 mRNA indüksiyon derecesi korele bulunmuş. Matrisilin hücresel kaynağı insan modelleri ile benzerlik göstermiş olup matrisilin boyanma tübül hücrelerinin apikal yüzeylerinde ve lümen içi kalıntılarda saptanmış (15).

Yang ve arkadaşlarının çalışmasında da bu deneysel verilerle uyumlu olarak kalp cerrahisi sonrası ciddi ABH gelişen hastalarda uMMP-7 düzeyi belirgin şekilde yükselmiş.

Bizim çalışmamızda da elde edilen bulgulara göre, u-MMP-7 düzeyi ile yatıştaki kreatinin düzeyi arasında anlamlı ve pozitif (Spearman'ın $\rho=0.361$, $p<.001$), yatıştaki GFR düzeyi ile ise istatistiksel olarak anlamlı ve negatif bir ilişki saptandı. (Spearman'ın $\rho=-0.352$, $p<.001$).

Çalışmamızda hastalarda en sık görülen komorbid hastalık hipertansiyon (%69.3), sonra sırasıyla DM (%39.3), KVVH (%33.1), akciğer hastalıkları (%15), nörolojik hastalıklar (%13.1), maligniteler (%13.1), romatolojik hastalıklar (%10), tiroid hastalıkları (%3.7) ve karaciğer sirozu (%2.5) gelmektedir.

Uyanık ve arkadaşlarının Ocak 2005-Aralık 2009 tarihleri arasında 256 ABH tanısı ile çalışmaya aldıkları hastaların tanı anındaki komorbid durumları ve mortalite ile ilişkisi incelenmiş. Hastaların 139'unda (% 54.3) hiçbir komorbid durum

saptanmazken, 92 (% 35.9) hastada hipertansiyon, 35 (% 13.7) hastada Diabetes Mellitus, 25 (% 9.8) hastada konjestif kalp yetmezliği, 21 (% 8.2) hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı tespit edilmiş (157).

Çalışmamızda diğer çalışmalarda olduğu gibi hastalarda en sık görülen komorbid hastalık hipertansiyondur. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yetişkinler arasında hipertansiyon sıklığı ve kontrol çalışması 2011-2014 raporuna göre; hipertansiyon prevalansı 18-39 yaş arasında %7.3, 40-59 yaş arasında %32,2 ve 60 yaş üzerinde %64,9'dur. Kadınlarda %35 ,erkeklerde %31 tüm gruplarda %31.3 bulunmuş (158).

Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği'nin 2012 yılında Türkiye'de yapılan PatenT2 çalışmasına göre; hipertansiyon prevalansı 18-29 yaş arasında %5, 30-39 yaş arasında %11.5 , 40-49 yaş arasında %29.7, 50-59 yaş arasında %53.6, 60-69 yaş arasında %67.9, 70-79 yaş arasında %85.2 , 80-89 yaş arasında %76.2, kadınlarda %32.3, erkeklerde %28.4 tüm gruplarda %30.3 saptanmış (159).

Türkiye istatistik kurumu 2019 verilerine göre 15 yaş üstü nüfusta hipertansiyon görülme oranı %16.4, diyabet görülme oranı %10.2 ve KAH görülme oranı %7.2, KOAH görülme oranı %7.1 olarak bulunmuştur. TÜİK 2019 verilerine göre hipertansiyon 15 yaş üstü erkeklerde %11,9, kadınlarda %20,8 oranında görülmektedir. (150).

Toplumda en sık görülen kronik hastalığın HT olması, ABH'lı hastalarda HT sıklığının da artmasına neden olmaktadır.

Hipertansiyonda direnç artışı damarlarda, glomerüllerde ve interstisyumda ekstraselüler matriks (ECM) birikimine neden olur. 1980'lerde Bashey ve arkadaşları sıçanlarla yaptıkları çalışmada hipertansiyonun ECM birikimi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (160).

1988'de Gonzalez-Avila ve arkadaşları sıçanlarda renal ven ligasyonu ile indüklenen şiddetli interstisyel fibrozis modelinde kollajen sentez oranlarının

değişmediğini ancak kollajenolitik aktivitenin 10 ila 30 kat azaldığını göstermiş. İnterstisyel fibrozis patagonezinde matriks proteinlerinin yeterince bozulamamasının yer aldığını öne sürmüşler (161).

Zervoudaki ve arkadaşları 2003 de yayınlanan çalışmalarında tedavi edilmemiş esansiyel hipertansiyonu olan 42 hastada ve 25 normotansif kontrol denekinde aktif MMP-2 ve MMP-9'un plazma konsantrasyonlarını ölçtüler. MMP-2 ve MMP-9'un plazma konsantrasyonlarının, esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda baskılandığını gösterdiler (162).

FL ve arkadaşları da tedavi edilmemiş hipertansiyonu olan 32 hasta ve 24 normotansif kontrol ile karşılaştırıldığında, hem MMP-9 hem de TIMP-1'in anlamlı düzeyde daha düşük seviyelerine sahip olduğunu saptamışlar (163).

Renin-anjiyotensin sistemi, MMP ekspresyonunun ve aktivitesinin düzenlenmesinde çeşitli şekillerde rol oynar. Anjiyotensin II, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) sentezini indükler. PAI-1,MMP'nin plazmin aracılı aktivasyonunu inhibe eder. Ayrıca ACEI 'nin MMP'yi inhibe ettiği de bir çok çalışmada gösterilmiştir (164,165).

Prontera ve arkadaşları kaptoprilin Lewis akciğer karsinomu taşıyan farelerde MMP-2'yi inhibe ederek tümör büyümesini ve akciğer metastazlarını azaltabildiğini, Williams ve arkadaşları kaynak olarak bir insan fibrosarkom hücre dizisini kullandıkları çalışmalarında kaptoprilin, MMP-9 aktivitesini ve MMP-2'nin pro ve aktif formlarını doza bağlı bir şekilde inhibe ettiği göstermişlerdir (166,167).

Hotchi ve arkadaşlarının 2013 de yayınlanan tavşan denekler üzerinde ACEI ve ARB'nin plak stabilizasyonu üzerindeki etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında ACEI ve ARB'lerin fibröz kapağın kalınlığını, kollajen içeriğini ve intimadaki düz kas hücrelerinin sayısını artırarak plak stabilize edici etkilerini göstermişlerdir. Ayrıca ACEI'nin intimada matris metalloproteinaz (MMP)-9 ekspresyonunu ve jelatinolitik aktiviteyi azalttığı ve ARB'nin jelatinolitik aktiviteyi değiştirmezken, intimada T hücresi birikimi baskıladığı gösterilmiş (168).

Wang ve arkadaşlarının implante edilmiş mide kanseri olan fareler üzerinde yaptıkları çalışmalarında ACEI ve ARB kullanılan grupların kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında vasküler endotelial büyüme faktörü C'nin (VEGF-C) azaldığını, MMP-7 ekspresyonunun da sadece ACEI kullanılan grupta azaldığını göstermişler. Bir fare modelinde ACEI ve ARB'ler lenfanjiogenezi baskılayıp tümör büyümesini engellemiştir (169).

Hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize glomerülonefritler , son dönem böbrek yetmezliğinin sık ve zor tedavi edilen sebeplerindendir. Renin-anjiyotensin sisteminin Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI) ve anjiyotensin II tip 1 reseptör blokerleri (ARB) tarafından inhibisyonun ,hipertansiyon ve proteinüriyi tedavi ettiği daha önce gösterilmiştir (170).

Hemodinamik etkilerinden başka anjiyotensin II sitokin üretiminin indüksiyonu gibi glomerüler hücreler üzerinde bir çok farklı etkilere sahiptir. Anjiyotensin II, mezanjiyal hücre proliferasyonunu uyarır ve TGF- β ekspresyonunu indükleyerek hücre dışı matris (ECM) birikimine yol açar (171).

Lods ve arkadaşlarının biyopsi ile kanıtlanmış glomerüler inflamatuvar hastalığı olan hastaları inceleyen prospektif, randomize, klinik bir çalışmasında ACEI ve ARB'nin MMP aktivitesi üzerindeki farklı etkileri araştırılmıştır.

Tedavi edilmeyen glomerülonefrit hastaları sağlıklı kontrol grubu ve inflamatuvar olmayan böbrek yetmezliği (ADPKD) olan kontrol hastaları ile karşılaştırılmıştır.

Serum MMP-1 ve MMP-8 aktiviteleri kontrol denekleriyle karşılaştırıldığında inflamatuvar olmayan böbrek yetmezliği (ADPKD'li)deneklerin serumunda belirgin şekilde azaldığı görülmüş.

Tedavi edilmeyen glomerülonefritli hastalar sağlıklı kontrol deneklere göre belirgin şekilde daha yüksek seviyelerde MMP-2 ve MMP-9 idrarla atılmışlardır ve belirgin şekilde daha yüksek serum MMP-2 seviyeleri, çok daha düşük MMP-1/-8/-9 konsantrasyonları göstermişlerdir.

Tedavi edilmeyen glomerülonefritli hastalarda ve ARB ile tedavi edilen hastalarda genel MMP aktiviteleri benzermiş. ACEI ile tedavi edilen hastalarda, tedavi edilmeyen hasta grubuyla ($P = 0.0003$) karşılaştırıldığında, MMP aktivitesi yaklaşık %60'lık bir ortalama değerle azalmış.

ACEI (fosinopril) MMP-1 aktivitesini %21 ve MMP-8/-9 aktivitesini %28 ($P < 0.04$) azaltmış ve irbesartan ilavesinin sonuçlara bir katkısı olmamış. Benzer bir şekilde irbesartan MMP-2 aktivitesi üzerinde hiçbir etkiye sahip değilken, fosinopril MMP-2 aktivitesini %40 oranında azaltmış (165).

Martinez Fierro ve arkadaşları 2011-2014 yılları arasında MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-12 ve MMP-13 olmak üzere 9 tane MMP'nin preeklampsi gelişme riskini öngörmedeki yararlılığını araştırmışlar ve idrar MMP-2 konsantrasyonunun >20.99 ng / mL olan 16 GW'daki kadınlarda 20 kata kadar PE gelişme riskinin arttığını göstermişler (172).

Moskalenko ve arkadaşlarının 2013-2016 yılları arasında Orta Rusya'nın bir Kafkas popülasyonunda yedi MMP geninin sekiz polimorfizminin esansiyel hipertansiyon (EH) ile olası ilişkisini belirlemeye yönelik yaptıkları çalışmada genetik polimorfizm rs11568818 MMP7 ve sekiz SNP'nin gen-gen etkileşimlerinin esansiyel hipertansiyon ile ilişkili olduğu saptanmış (173).

Sarangi ve arkadaşlarının bu yıl yayınlanan uMMP-7 nin hipertansif hastalarda bir KBH öngörücü belirteç olabileceğine yönelik yaptıkları çalışmada hipertansif hastalar ve kontrol grup karşılaştırılmış. Hipertansiyonu olan 195 hastada uMMP-7 anlamlı olarak yüksek saptanmış. Bu hastalardan 166'sında uMMP-7 $>25,8$ µg/L iken sadece 29'unda uMMP-7 $<25,8$ µg/L imiş (174).

Çalışmamızda elde edilen bulgulara göre, komorbid hastalıklardan sadece hipertansiyon hastalarında üriner MMP-7 düzeyinin anlamlı şekilde düşük olduğu belirlendi (11.15 [IQR, 6.93 – 14.21] vs. 14.34 [IQR, 12.26 – 15.06], $p=.001$). Alt grup analizinde bu farkın ACEİ kullananlarda sebat ettiğini ve ACEİ kullanımından kaynaklandığını saptadık.

6. SONUÇ

Sonuç olarak; literatürle uyumlu şekilde akut böbrek hasarının şiddeti arttıkça uMMP-7 düzeyi artmaktadır. ABH'nın şiddetini gösteren bir belirteç olduğunu söyleyebiliriz. Fakat prognoz ile ilişkisini saptayamadık. Ayrıca hipertansiyon hastalarında uMMP-7 düzeyinin ACEİ kullanımı ile ilişkili olarak anlamlı şekilde düşük olduğunu belirledik. uMMP-7'nin hem ABH hem de hipertansif hastalarda rolünü belirleyebilmek için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.



7. KAYNAKLAR

1. Kellum JA. Why are patients still getting and dying from acute kidney injury? Vol. 22, *Current Opinion in Critical Care*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 513–9.
2. Gameiro J, Agapito Fonseca J, Jorge S, Lopes J. Acute Kidney Injury Definition and Diagnosis: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2018 Sep 28;7 (10):307.
3. Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G. Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2015;26:2231–8. Available from: www.jasn.org
4. Kashani K, Rosner MH, Haase M, Lewington AJP, O'Donoghue DJ, Wilson FP, et al. Quality Improvement Goals for Acute Kidney Injury. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2019 Jun 7;14 (6):941–53.
5. Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Townend J, Smith W, et al. Incidence and Outcomes in Acute Kidney Injury: A Comprehensive Population-Based Study. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2007;18:1292–8. Available from: www.jasn.org.
6. Hsu RK, Mcculloch CE, Dudley RA, Lo LJ, Hsu CY. Temporal Changes in Incidence of Dialysis-Requiring AKI. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2013;24:37–42. Available from: www.jasn.org
7. Liangos O, Wald R, O'Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL. Epidemiology and Outcomes of Acute Renal Failure in Hospitalized Patients: A National Survey. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006 Jan;1 (1):43–51.
8. Moledina DG, Parikh CR. Phenotyping of Acute Kidney Injury: Beyond Serum Creatinine. Vol. 38, *Seminars in Nephrology*. W.B. Saunders; 2018. p. 3–11.
9. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, Kashani K, Macedo E, Murugan R, et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference. *JAMA Netw Open*. 2020 Oct 6;3 (10):e2019209.
10. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury [Internet]. 2013. Available from: <http://ccforum.com/content/17/1/117>
11. Adler C, Heller T, Schregel F, Hagmann H, Hellmich M, Adler J, et al. TIMP-2/IGFBP7 predicts acute kidney injury in out-of-hospital cardiac arrest survivors. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2042-9>
12. Ho J, Tangri N, Komenda P, Kaushal A, Sood M, Brar R, et al. Urinary, plasma, and serum biomarkers' utility for predicting acute kidney injury associated with cardiac surgery in adults: A meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015 Dec 1;66 (6):993–1005.

13. Bulluck H, Maiti R, Chakraborty B, Candilio L, Clayton T, Evans R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin prior to cardiac surgery predicts acute kidney injury and mortality. *Heart*. 2018 Feb;104 (4):313–7.
14. Schunk SJ, Zarbock A, Meersch M, Küllmar M, Kellum JA, Schmit D, et al. Association between urinary dickkopf-3, acute kidney injury, and subsequent loss of kidney function in patients undergoing cardiac surgery: an observational cohort study. *The Lancet*. 2019 Aug 10;394 (10197):488–96.
15. Surendran K, Simon TC, Liapis H, Mcguire JK. Matrilysin (MMP-7) expression in renal tubular damage: Association with Wnt4. Vol. 65, *Kidney International*. 2004.
16. Zhou D, Li Y, Lin L, Zhou L, Igarashi P, Liu Y. Tubule-specific ablation of endogenous B-catenin aggravates acute kidney injury in mice. *Kidney Int*. 2012 Sep 1;82 (5):537–47.
17. Fu H, Zhou D, Zhu H, Liao J, Lin L, Hong X, et al. Matrix metalloproteinase-7 protects against acute kidney injury by priming renal tubules for survival and regeneration. *Kidney Int*. 2019 May 1;95 (5):1167–80.
18. Zhou D, Tian Y, Sun L, Zhou L, Xiao L, Tan RJ, et al. Matrix Metalloproteinase-7 Is a Urinary Biomarker and Pathogenic Mediator of Kidney Fibrosis. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017;28:598–611. Available from: www.jasn.org
19. Tan RJ, Li Y, Rush BM, Cerqueira DM, Zhou D, Fu H, et al. Tubular injury triggers podocyte dysfunction by β -catenin-driven release of MMP-7. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.122399>
20. Afkarian M, Zelnick LR, Ruzinski J, Kestenbaum B, Himmelfarb J, de Boer IH, et al. Urine matrix metalloproteinase-7 and risk of kidney disease progression and mortality in type 2 diabetes HHS Public Access. *J Diabetes Complications*. 2015;29 (8):1024–31.
21. Yang X, Chen C, Teng S, Fu X, Zha Y, Liu H, et al. Urinary Matrix Metalloproteinase-7 Predicts Severe AKI and Poor Outcomes after Cardiac Surgery. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017 Nov;28 (11):3373–82.
22. Yang X, Chen C, Teng S, Fu X, Zha Y, Liu H, et al. Urinary Matrix Metalloproteinase-7 Predicts Severe AKI and Poor Outcomes after Cardiac Surgery. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017;28:3373–82. Available from: <https://doi.org/10.1681/ASN.2017020142>
23. Liu Z, Tan RJ, Liu Y. The Many Faces of Matrix Metalloproteinase-7 in Kidney Diseases. *Biomolecules*. 2020 Jun 25;10 (6):960.
24. Goldman L AD. Cecil textbook of medicine. 23rd ed. Philadelphia : saunder; 2007. 862–867 p.
25. Kaysı A. İç Hastalıkları. Kaysı A, editor. İstanbul: Alfa ; 2012. 502–504 p.
26. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Clinically Oriented Anatomy. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR, editors. Baltimore USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 279–349 p.

27. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. Arıncı K, Elhan A, editors. ANKARA: Güneş Tıp Kitabevi; 1997. 392–398 p.
28. John Feehally, Jürgen Floege, Richard J. Johnson. Comprehensive Clinical Nephrology. 3 rd edition. Philadelphia, editor. Mosby; 2007. 1–4 p.
29. Demir R. Histoloji ve Hücre Biyolojisi. Demir R, editor. Ankara: Palme Yayıncılık; 2006. 365–380 p.
30. Tekelioğlu M. Genel Tıp Histolojisi. Tekelioğlu M, editor. İstanbul: Beta Basım Yayım; 1998. 251–259 p.
31. ÖZ Semih, ÖZDEN Hilmi. Nefrektomili Ratlarda ,Melatonin ve Prolidin Uygulmasının İskemi:Reperfüzyon'da antioksidan Sistem ve Histolojik Yapı Üzerine Etkileri. Doktora Tezi. 2012;
32. Marleen Michels W, Carina Grootendorst D, Verduijn M, Grace Elliott E, Wilhelm Dekker F, Theodorus Krediet R. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKD-EPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2010;5:1003–9. Available from: www.cjasn.org.
33. Liu JJ, Jones JS, Rao PK. Urinalysis in the Evaluation of Hematuria. JAMA. 2016 Jun 28;315 (24):2726.
34. Fogazzi GB, Verdesca S, Garigali G. Urinalysis: Core Curriculum 2008. American Journal of Kidney Diseases. 2008 Jun;51 (6):1052–67.
35. RAYMOND JR, YARGER WE. Abnormal Urine Color: Differential Diagnosis. South Med J. 1988 Jul;81 (7):837–41.
36. de Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score.
37. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care. 2004;8 (4):R204.
38. Mehta RL, Kellum JA, Shah S v, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care. 2007;11 (2):R31.
39. Stevens PE. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline. Ann Intern Med. 2013 Jun 4;158 (11):825.
40. Ricci Z, Romagnoli S. Acute Kidney Injury: Diagnosis and Classification in Adults and Children. Contrib Nephrol. 2018;193:1–12.
41. Çivilibal M, Aksu BY. Acute kidney injury and the current guidelines. Haseki Tıp Bulteni. 2015 Jun 1;53 (2):116–9.

42. Khwaja A. Clinical Guidelines KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. 2012; Available from: www.karger.com
43. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent Association between Acute Renal Failure and Mortality following Cardiac Surgery* [Internet]. Vol. 104, Am J Med. 1998. Available from: <http://www>.
44. Barasch J, Zager R, Bonventre J v. Acute kidney injury: a problem of definition. Vol. 389, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2017. p. 779–81.
45. Ostermann M, Bellomo R, Burdmann EA, Doi K, Endre ZH, Goldstein SL, et al. Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. In: Kidney International. Elsevier B.V.; 2020. p. 294–309.
46. Duncan L, Heathcote J, Djurdjev O, Levin A. Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing?
47. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. Intensive Care Med. 2015 Aug 24;41 (8):1411–23.
48. Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM. Declining Mortality in Patients with Acute Renal Failure, 1988 to 2002 Materials and Methods Data Source. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2006;17:1143–50. Available from: www.jasn.org.
49. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World incidence of AKI: A meta-analysis. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2013;8 (9):1482–93.
50. Schuchat A, Director A, Redd SC, Kent CK, Damon G, Dunworth S, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Centers for Disease Control and Prevention MMWR Editorial and Production Staff (Weekly) MMWR Editorial Board. Vol. 67, Rep. 2000.
51. Lio F, Pascual J, Madrid T, Bajo MA, Sicilia LS, Paz L, et al. Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter, community-based study The following persons and institutions participated in the Madrid. Vol. 50, Kidney International. 1996.
52. Khan IH, Catto GRD, Edward N, Macleod AM. Acute renal failure: factors influencing nephrology referral and outcome [Internet]. Vol. 90, QJMed. 1997. Available from: <https://academic.oup.com/qjmed/article/90/12/781/1575482>
53. Feest TG, Round A, Hamad S. PAPERS Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. Available from: <http://www.bmj.com/>
54. ERFİDAN Gökçen, KASAP DEMİR Belde. Akut Böbrek Zedelenmesi- Tanım ve Sınıflandırmada Sorunlar. Türkiye Klinikleri. 2022;12–20.
55. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ. Acute kidney injury. Nat Rev Dis Primers. 2021 Dec 15;7 (1):52.

56. Mehta RL, Cerdá J, Burdmann EA, Tonelli M, García-García G, Jha V, et al. International Society of Nephrology's 0by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): A human rights case for nephrology. Vol. 385, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2015. p. 2616–43.
57. Mercado MG, Smith DK, Guard EL. Acute Kidney Injury: Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2019;100 (11):687–94.
58. Halis Tanrıverdi M, Karadağ F, Devlet Hastanesi Aile Hekimliği Ç, Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği H, Adresi Y, Tıp Dergisi K, et al. DERLEME [Internet]. Vol. 2. 2010. Available from: www.konuraltipdergi.duzce.edu.tr
59. Supplementary Online Content eMethods. Inclusion and Exclusion Criteria eTable 1. Association of AKI Recovery Subgroups With Development of CKD (Among Those Without CKD at Baseline) eTable 2. Association of AKI Recovery Subgroups With Progression of CKD (Among Those With CKD at Baseline). 2020;
60. Chu R, Li C, Wang S, Zou W, Liu G, Yang L. Article Assessment of KDIGO Definitions in Patients with Histopathologic Evidence of Acute Renal Disease. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2014;9:1175–82. Available from: www.cjasn.org
61. Madaio P discussant: MP. Renal biopsy. Kidney Int. 1990 Sep;38 (3):529–43.
62. Esson ML. Diagnosis and Treatment of Acute Tubular Necrosis. Ann Intern Med. 2002 Nov 5;137 (9):744.
63. Wilson FP, Shashaty M, Testani J, Aqeel I, Borovskiy Y, Ellenberg SS, et al. Automated, electronic alerts for acute kidney injury: a single-blind, parallel-group, randomised controlled trial. The Lancet. 2015 May;385 (9981):1966–74.
64. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Alp Ikizler T, Paganini EP, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. Kidney Int [Internet]. 2009;76:422–7. Available from: <http://www.kidney-international.org>
65. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Ch B, et al. A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit [Internet]. Vol. 350, n engl j med. 2004. Available from: www.nejm.org
66. Yunus M, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association Between a Chloride-Liberal vs Chloride-Restrictive Intravenous Fluid Administration Strategy and Kidney Injury in Critically Ill Adults [Internet]. Available from: <https://jamanetwork.com/>
67. Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, et al. Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit The SPLIT Randomized Clinical Trial. JAMA [Internet]. 2015;314 (16):1701–10. Available from: <https://jamanetwork.com/>
68. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, Houston BL, McIntyre L, Marshall JC, et al. Association of Hydroxyethyl Starch Administration With Mortality and Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients Requiring Volume Resuscitation A Systematic

Review and Meta-analysis [Internet]. Vol. 309, JAMA. 2013. Available from: www.jama.com

69. Macedo E, Mehta RL. When should renal replacement therapy be initiated for acute kidney injury? *Semin Dial*. 2011 Mar;24 (2):132–7.
70. Wilson FP, Yang W, Machado CA, Mariani LH, Borovskiy Y, Berns JS, et al. Article Dialysis versus Nondialysis in Patients with AKI: A Propensity-Matched Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2014;9:673–81. Available from: www.cjasn.org
71. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyère R, et al. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2018 Oct 11;379 (15):1431–42.
72. Bagshaw SM, Wald R, Adhikari NK, Bellomo R, da Costa BR, Dreyfuss D, et al. The members of the writing committee (. *NEJM.org N Engl J Med*. 2020;383:240–51.
73. Grams ME, Estrella MM, Coresh J, Brower RG, Liu KD. Fluid Balance, Diuretic Use, and Mortality in Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2011;6:966–73. Available from: www.cjasn.org
74. Pon AG, Vairakkani R, Mervin EF, Srinivasaprasad ND, Kaliaperumal T. Clinical significance of frusemide stress test in predicting the severity of acute kidney injury. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2021 Dec;43 (4):470–7.
75. Koyner JL, Davison DL, Brasha-Mitchell E, Chalikonda DM, Arthur JM, Shaw AD, et al. Furosemide Stress Test and Biomarkers for the Prediction of AKI Severity. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2015;26:2023–31. Available from: www.jasn.org
76. Clase CM, Carrero JJ, Ellison DH, Grams ME, Hemmelgarn BR, Jardine MJ, et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. In: *Kidney International*. Elsevier B.V.; 2020. p. 42–61.
77. Long B, Warix JR, Koyfman A. Controversies in Management of Hyperkalemia. *Journal of Emergency Medicine*. 2018 Aug 1;55 (2):192–205.
78. Harel Z, Kamel KS. Optimal Dose and Method of Administration of Intravenous Insulin in the Management of Emergency Hyperkalemia: A Systematic Review. 2016;
79. Allon M. Hyperkalemia in End-Stage Renal Disease: Mechanisms and Management¹2 Michael Allon³. Vol. 6.
80. Ahee P, Crowe A v. The management of hyperkalaemia in the emergency department. *J Accid Emerg Med* [Internet]. 2000;17:188–91. Available from: <http://emj.bmj.com/>
81. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *New England Journal of Medicine*. 2016 Jul 14;375 (2):122–33.

82. Kwong YD, Chen S, Bouajram R, Li F, Matthay MA, Mehta KM, et al. The value of kinetic glomerular filtration rate estimation on medication dosing in acute kidney injury. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225601>
83. Correction Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lee J, et al. An observational study fluid balance and patient outcomes in the randomized evaluation of normal vs. augmented level of replacement therapy trial. *Crit Care Med.* 2012;40 (6):1753–60.
84. Lautin1 EM, Joshua N, Schoenfel& AH, Bakal1 CW, Haramati1' N. Radiocontrast-Associated Renal Dysfunction: Incidence and Risk Factors [Internet]. 1991. Available from: www.ajronline.org
85. Bagshaw SM, Wald R, Adhikari NK, Bellomo R, da Costa BR, Dreyfuss D, et al. The members of the writing committee (. *NEJM.org N Engl J Med.* 2020;383:240–51.
86. Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, Chawla LS, Parikh CR, Thakar C v., et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *American Journal of Kidney Diseases.* 2013;61 (5):649–72.
87. Jun M, Lambers Heerspink HJ, Ninomiya T, Gallagher M, Bellomo R, Myburgh J, et al. Intensities of Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol [Internet].* 2010;5:956–63. Available from: www.cjasn.org.
88. Faulhaber-Walter R, Hafer C, Jahr N, Vahlbruch J, Hoy L, Haller H, et al. The Hannover Dialysis Outcome study: comparison of standard versus intensified extended dialysis for treatment of patients with acute kidney injury in the intensive care unit. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2009 Jul;24 (7):2179–86.
89. Mehta RL, Mcdonald B, Gabbai F, Pahl M, Farkas A, Pascual MTA, et al. Nephrology Consultation in Acute Renal Failure: Does Timing Matter? Vol. 113, *Am J Med.* 2002.
90. Rangaswamy D, Sud K. Acute kidney injury and disease: Long-term consequences and management SUMMARY AT A GLANCE. 2018;
91. Wald R, Kitchlu A, Harel Z, Silver SA. Clinical Practice: Mini-Review Care of the Acute Kidney Injury Survivor The Acute Kidney Injury Survivor: A Proposed Definition. *Nephron [Internet].* 2017;137:306–9. Available from: www.karger.com/nef
92. Loeff BG, Epema AH, Smilde TD, Henning RH, Ebels T, Navis G, et al. Immediate Postoperative Renal Function Deterioration in Cardiac Surgical Patients Predicts In-Hospital Mortality and Long-Term Survival. *J Am Soc Nephrol [Internet].* 2005;16:195–200. Available from: www.jasn.org.
93. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. Vol. 73, *Kidney International.* Nature Publishing Group; 2008. p. 538–46.
94. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. Vol. 14, *Nature Reviews Nephrology.* Nature Publishing Group; 2018. p. 607–25.

95. Wu VC, Wu CH, Huang TM, Wang CY, Lai CF, Shiao CC, et al. CLINICAL EPIDEMIOLOGY Long-Term Risk of Coronary Events after AKI. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2014;25:595–605. Available from: www.jasn.org
96. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009 Jan;20 (1):223–8.
97. Hsu C yuan, Hsu RK, Yang J, Ordonez JD, Zheng S, Go AS. Elevated BP after AKI. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2016;27:914–23. Available from: www.jasn.org
98. Hsu CY, Chertow GM, Mcculloch CE, Fan D, Ordoñ Ez JD, Go AS. Nonrecovery of Kidney Function and Death after Acute on Chronic Renal Failure. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2009;4:891–8. Available from: www.cjasn.org.
99. Mehta S, Chauhan K, Patel A, Patel S, Pinotti R, Nadkarni GN, et al. The prognostic importance of duration of AKI: a systematic review and meta-analysis. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12882-018-0876-7>
100. Mittal R, Patel AP, Debs LH, Nguyen D, Patel K, Grati M, et al. Intricate Functions of Matrix Metalloproteinases in Physiological and Pathological Conditions. Vol. 231, *Journal of Cellular Physiology*. Wiley-Liss Inc.; 2016. p. 2599–621.
101. Gross J, Lapiere CM. COLLAGENOLYTIC ACTIVITY IN AMPHIBIAN TISSUES: A TISSUE CULTURE ASSAY. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1962 Jun;48 (6):1014–22.
102. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. 2006; Available from: www.elsevier.com/locate/cardiores
103. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*. 2003 May 2;92 (8):827–39.
104. Maskos K. Crystal structures of MMPs in complex with physiological and pharmacological inhibitors. *Biochimie*. 2005 Mar 1;87 (3–4):249–63.
105. BODE Wolfram. A helping hand for collagenases: the haemopexin-like domain [Internet]. 1995 [cited 2022 Aug 5]. Available from: DOI: 10.1016/s0969-2126 (01)00185-x
106. Toth M, Chvyrkova I, Bernardo MM, Hernandez-Barrantes S, Fridman R. Pro-MMP-9 activation by the MT1-MMP/MMP-2 axis and MMP-3: role of TIMP-2 and plasma membranes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Aug 22;308 (2):386–95.
107. Nakamura H, Fujii Y, Ohuchi E, Yamamoto E, Okada Y. Activation of the precursor of human stromelysin 2 and its interactions with other matrix metalloproteinases. Vol. 253, *Eur. J. Biochem*. 1998.
108. Yamamoto H, Vinitketkumnien A, Adachi Y, Taniguchi H, Hirata T, Miyamoto N, et al. Association of matrilysin-2 (MMP-26) expression with tumor progression and activation of MMP-9 in esophageal squamous cell carcinoma. Available from: <https://academic.oup.com/carcin/article/25/12/2353/2475927>

109. Hernandez-Barrantes S, Bernardo M, Toth M, Fridman R. Regulation of membrane type-matrix metalloproteinases. *Semin Cancer Biol.* 2002 Apr 1;12 (2):131–8.
110. Cui N, Hu M, Khalil RA, Mol P, Transl B, Author S. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases HHS Public Access Author manuscript. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017;147:1–73.
111. Tan RJ, Liu Y. Matrix metalloproteinases in kidney homeostasis and diseases. Vol. 302, *American Journal of Physiology - Renal Physiology.* 2012.
112. Nagase H, Woessner JF. Matrix Metalloproteinases* [Internet]. 1999. Available from: <http://www.jbc.org>
113. Hamann J, Rogne U, Myklebost S, Gausepohl O, Stanley H, Herz KK, et al. Evidence that the newly cloned low-density-lipoprotein receptor related protein (LRP) is the g-macroglobulin receptor. Vol. 276, *EMBO J.* 1988.
114. Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. Vol. 2, *Nature Reviews Cancer.* European Association for Cardio-Thoracic Surgery; 2002. p. 161–74.
115. Rudolph-Owen LA, Hulboy DL, Wilson CL, Mudgett J, Matrisian LM. Coordinate Expression of Matrix Metalloproteinase Family Members in the Uterus of Normal, Matrilysin-Deficient, and Stromelysin-1-Deficient Mice* [Internet]. 1997. Available from: <https://academic.oup.com/endo/article/138/11/4902/2991324>
116. Balbín M, Fueyo A, Knäuper V, Pendás AM, López JM, Jiménez MG, et al. Collagenase 2 (MMP-8) expression in murine tissue-remodeling processes. Analysis of its potential role in postpartum involution of the uterus. *Journal of Biological Chemistry.* 1998 Sep 11;273 (37):23959–68.
117. Wiseman BS, Sternlicht MD, Lund LR, Alexander CM, Mott J, Bissell MJ, et al. Site-specific inductive and inhibitory activities of MMP-2 and MMP-3 orchestrate mammary gland branching morphogenesis. *Journal of Cell Biology.* 2003 Sep 15;162 (6):1123–33.
118. Pilcher BK, Dumin JA, Sudbeck BD, Krane SM, Welgus HG, Parks WC. The Activity of Collagenase-1 Is Required for Keratinocyte Migration on a Type I Collagen Matrix [Internet]. Vol. 137, *The Journal of Cell Biology.* 1997. Available from: <http://rupress.org/jcb/article-pdf/137/6/1445/1269925/12330.pdf>
119. Zhou Z, Apte SS, Soininen R, Cao R, Baaklini GY, Rauser RW, et al. Impaired endochondral ossification and angiogenesis in mice deficient in membrane-type matrix metalloproteinase I [Internet]. *PNAS.* 2000. Available from: www.pnas.org
120. Curry TE, Osteen KG. The Matrix Metalloproteinase System: Changes, Regulation, and Impact throughout the Ovarian and Uterine Reproductive Cycle. 2003; Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article/24/4/428/2424359>
121. Bouloumié A, Sengenè C, Portolan G, Galitzky J, Lafontan M. Adipocyte Produces Matrix Metalloproteinases 2 and 9 Involvement in Adipose Differentiation [Internet]. Available from: <http://diabetesjournals.org/diabetes/article-pdf/50/9/2080/368064/2080.pdf>

122. Liao HY, Da CM, Liao B, Zhang HH. Roles of matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) in cancer. *Clin Biochem*. 2021 Jun 1;92:9–18.
123. Woessner JF, Taplin CJ. THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY Purification and Properties of a Small Latent Matrix Metalloproteinase of the Rat Uterus*. Vol. 263. 1988.
124. Catania JM, Chen G, Parrish AR. Role of matrix metalloproteinases in renal pathophysiology. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2007;292:905–11. Available from: <http://www.ajprenal.org>
125. Burke B. The role of matrix metalloproteinase 7 in innate immunity. *Immunobiology*. 2004 Aug 23;209 (1–2):51–6.
126. Wang D, Dai C, Li Y, Liu Y. Canonical Wnt/ β -catenin signaling mediates transforming growth factor- β 1-driven podocyte injury and proteinuria. *Kidney Int*. 2011 Dec 1;80 (11):1159–69.
127. Fu X, Kassim SY, Parks WC, Heinecke JW. Hypochlorous Acid Oxygenates the Cysteine Switch Domain of Pro-matrilysin (MMP-7): A mechanism for matrix metalloproteinase activation and atherosclerotic plaque rupture by myeloperoxidase. *Journal of Biological Chemistry*. 2001 Nov 2;276 (44):41279–87.
128. Kessenbrock K, Wang CY, Werb Z. Matrix metalloproteinases in stem cell regulation and cancer. *Matrix Biology*. 2015 May;44–46:184–90.
129. Basile DP, Friedrich K, Weihrauch D, Hattan N, Chilian WM. Angiostatin and matrix metalloproteinase expression following ischemic acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004 May;286 (5 55-5).
130. Bengatta S, Arnould C, Letavernier E, Monge M, lè ne Martinan de Pré neuf H, Werb Z, et al. MMP9 and SCF Protect from Apoptosis in Acute Kidney Injury. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2009;20:787–97. Available from: www.jasn.org
131. Novak KB, Le HD, Christison-Lagay ER, Nose V, Doiron RJ, Moses MA. Effects of Metalloproteinase Inhibition in a Murine Model of Renal Ischemia-Reperfusion Injury. 2010.
132. Harrell PC, McCawley LJ, Fingleton B, McIntyre JO, Matrisian LM. Proliferative effects of apical, but not basal, matrix metalloproteinase-7 activity in polarized MDCK cells. *Exp Cell Res*. 2005 Feb 15;303 (2):308–20.
133. He W, Tan RJ, Li Y, Wang D, Nie J, Hou FF, et al. Matrix metalloproteinase-7 as a surrogate marker predicts renal Wnt/ β -catenin activity in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2012 Feb;23 (2):294–304.
134. Urushihara M, Kagami S, Kuhara T, Tamaki T, Kuroda Y. Glomerular distribution and gelatinolytic activity of matrix metalloproteinases in human glomerulonephritis.
135. Sanders JSF, van Goor H, Hanemaaijer R, Kallenberg CGM, Stegeman CA. Renal expression of matrix metalloproteinases in human ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2004;19:1412–9. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-abstract/19/6/1412/1857384>

136. Steinmann-Niggli K, Ziswiler R, Kung M, Marti HP. Inhibition of Matrix Metalloproteinases Attenuates Anti-Thyl.1 Nephritis.
137. Tveita AA, Rekvig OP, Zykova SN. Increased glomerular matrix metalloproteinase activity in murine lupus nephritis. *Kidney Int.* 2008 Nov;74 (9):1150–8.
138. Zeisberg M, Khurana M, Rao VH, Cosgrove D, Rougier JP, Werner MC, et al. Stage-Specific Action of Matrix Metalloproteinases Influences Progressive Hereditary Kidney Disease. 2006; Available from: www.vectorlabs.com
139. Wong W, Devito J, Nguyen H, Sarracino D, Porcheray F, Dargon I, et al. Chronic Humoral Rejection of Human Kidney Allografts Is Associated with MMP-2 Accumulation in Podocytes and its Release in the Urine. *American Journal of Transplantation.* 2010;10:2463–71.
140. Scherer A, Eisenberger U, Hertig A, Raulf F, Rondeau E, Marti HP. Meta-Analyses Qualify Metzincins and Related Genes as Acute Rejection Markers in Renal Transplant Patients. *American Journal of Transplantation [Internet].* 2010;10:286–97. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/
141. Ling XB, Sigdel TK, Lau K, Ying L, Lau I, Schilling J, et al. Integrative Urinary Peptidomics in Renal Transplantation Identifies Biomarkers for Acute Rejection. *J Am Soc Nephrol [Internet].* 2010;21:646–53. Available from: www.jasn.org
142. Elster EA, Hawksworth JS, Cheng O, Leiser DB, Ring M, Tadaki DK, et al. Probabilistic (Bayesian) modeling of gene expression in transplant glomerulopathy. *Journal of Molecular Diagnostics.* 2010;12 (5):653–63.
143. Farris AB, Alpers CE. What is the best way to measure renal fibrosis?: A pathologist's perspective. *Kidney Int Suppl* (2011). 2014 Nov 1;4 (1):9–15.
144. Tan RJ, Zhou D, Zhou L, Liu Y. Wnt/ β -catenin signaling and kidney fibrosis. *Kidney Int Suppl* (2011). 2014 Nov 1;4 (1):84–90.
145. Tashiro K, Koyanagi I, Ohara I, Ito T, Saitoh A, Horikoshi S, et al. Levels of Urinary Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) and Renal Injuries in Patients With Type 2 Diabetic Nephropathy. Available from: www.interscience.wiley.com
146. Thrailkill KM, Moreau CS, Cockrell GE, Jo CH, Bunn RC, Morales-Pozzo AE, et al. Disease and gender-specific dysregulation of NGAL and MMP-9 in type 1 diabetes mellitus. 2010;37 (2):336–43.
147. (No Title). Available from: www.nature.com/nrdp
148. Park Y, Hwang EA, Jang MH, Park SB, Kim HC. The Risk Factors and Outcome of Acute Kidney Injury in the Intensive Care Units. *Korean J Intern Med.* 2010;25:181–7.
149. GÖKÇEN Abdulkadir, YAVUZ Mahmut. Erişkin Akut Böbrek Yetmezliği Etiyolojisini ve Prognozu Etkileyen Faktörlerin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Uzmanlık Tezi [Internet].* 2017 [cited 2022 Aug 31]; Available from: <http://hdl.handle.net/11452/1322>

150. TÜİK. Türkiye Sağlık Araştırması, 2019 [Internet]. [cited 2022 Sep 10]. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turkiye-Saglik-Arastirmasi-2019-33661>
151. Utaş C, Yalçındağ C, Taşkan H, Güven M, Oymak O, Yücesoy M. Acute renal failure in Central Anatolia. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2000 Feb 1;15 (2):152–5.
152. Wang Y, Cui Z, Fan M. Retrospective analysis on Chinese patients diagnosed with acute renal failure hospitalized during the last decade (1994-2003). *Am J Nephrol*. 25 (5):514–9.
153. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, de Bacquer D, et al. Open Access RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. 2006 [cited 2022 Sep 25]; Available from: <http://ccforum.com/content/10/3/R73>
154. DEMİR Necla, GÜVEN APAYDIN Süheyla. Hastanede Yatan Erişkin Hastalarda Gelişen Akut Böbrek Yetmezliği İnsidansı [Internet]. İSTANBUL; 2011 [cited 2022 Aug 8]. Available from: <http://acikerisim.demiroglu.bilim.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11446/79/Necla%20Demir-Tez.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
155. Agarwal R, Duffin KL, Laska DA, Voelker JR, Breyer MD, Mitchell PG. A prospective study of multiple protein biomarkers to predict progression in diabetic chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014 Dec 1;29 (12):2293–302.
156. Yang X, Ou J, Zhang H, Xu X, Zhu L, Li Q, et al. Urinary Matrix Metalloproteinase 7 and Prediction of IgA Nephropathy Progression. *American Journal of Kidney Diseases*. 2020 Mar 1;75 (3):384–93.
157. UYANIK Abdullah, KELEŞ Mustafa. Akut Böbrek Yetmezliğinde Prognoza Etki Eden Faktörlerin Araştırılması. ERZURUM; 2010.
158. Giles T, Aranda JM, Suh DC, Choi IS, Preblich R, Rocha R, et al. Ethnic/Racial Variations in Blood Pressure Awareness, Treatment, and Control [Internet]. Vol. 9, THE JOURNAL OF CLINICAL HYPERTENSION. 2007. Available from: www.lejacq.com
159. Sengul S, Akpolat T, Erdem Y, Derici U, Arici M, Sindel S, et al. Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012. *J Hypertens*. 2016 Jun 1;34 (6):1208–17.
160. Bashey RI, Cox R, McCann J, Jimenez SA. Changes in collagen biosynthesis, types, and mechanics of aorta in hypertensive rats. *J Lab Clin Med*. 1989 May;113 (5):604–11.
161. González-Avila G, Vadillo-Ortega F, Pérez-Tamayo R. Experimental diffuse interstitial renal fibrosis. A biochemical approach. *Lab Invest*. 1988 Aug;59 (2):245–52.
162. Zervoudaki A, Economou E, Stefanadis C, Pitsavos C, Tsioufis K, Aggeli C, et al. Plasma levels of active extracellular matrix metalloproteinases 2 and 9 in patients with essential hypertension before and after antihypertensive treatment. *J Hum Hypertens*. 2003 Feb 1;17 (2):119–24.

163. Li-Saw-Hee FL, Edmunds E, Blann AD, Beevers DG, Lip GYH. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor metalloproteinase-1 levels in essential hypertension. *Int J Cardiol.* 2000 Aug;75 (1):43–7.
164. Rawlings ND, Barrett AJ. Evolutionary families of peptidases. *Biochemical Journal.* 1993 Feb 15;290 (1):205–18.
165. Lods N, Ferrari P, Frey FJ, Kappeler A, Berthier C, Vogt B, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition but not Angiotensin II Receptor Blockade Regulates Matrix Metalloproteinase Activity in Patients with Glomerulonephritis. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2003 Nov;14 (11):2861–72.
166. Williams RN, Parsons SL, Morris TM, Rowlands BJ, Watson SA. Inhibition of matrix metalloproteinase activity and growth of gastric adenocarcinoma cells by an angiotensin converting enzyme inhibitor in in vitro and murine models. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO).* 2005 Nov 1;31 (9):1042–50.
167. Prontera C, Mariani , Barbara, Rossi , Cosmo, Poggi A, Rotilio D. Inhibition of gelatinase A (MMP-2) by batimastat and captopril reduces tumor growth and lung metastases in mice bearing Lewis lung carcinoma. *Int J Cancer.* 1999 May 31;81 (5):761–6.
168. Hotchi J, Hoshiga M, Takeda Y, Yuki T, Fujisaka T, Ishihara T, et al. Plaque-Stabilizing Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and/or Angiotensin Receptor Blocker in a Rabbit Plaque Model. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20 (3):257–66.
169. Wang L, Cai S rong, Zhang C hua, He Y long, Zhan W hua, Wu H, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor blockers on lymphangiogenesis of gastric cancer in a nude mouse model. *Chin Med J (Engl).* 2008 Nov 5;121 (21):2167–71.
170. Taal MW, Brenner BM. Renoprotective benefits of RAS inhibition: From ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int.* 2000 May;57 (5):1803–17.
171. Kagami S, Border WA, Miller DE, Noble NA. Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor-beta expression in rat glomerular mesangial cells. *Journal of Clinical Investigation.* 1994 Jun 1;93 (6):2431–7.
172. Martinez-Fierro ML, Perez-Favila A, Garza-Veloz I, Espinoza-Juarez MA, Avila-Carrasco L, Delgado-Enciso I, et al. Matrix metalloproteinase multiplex screening identifies increased MMP-2 urine concentrations in women predicted to develop preeclampsia. *Biomarkers.* 2018 Jan 2;23 (1):18–24.
173. Moskalenko M, Ponomarenko I, Reshetnikov E, Dvornyk V, Churnosov M. Polymorphisms of the matrix metalloproteinase genes are associated with essential hypertension in a Caucasian population of Central Russia. *Scientific Reports | [Internet].* 123AD;11:5224. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84645-4>
174. Sarangi R, Tripathy KP, Bahinipati J, Gupta P, Pathak M, Mahapatra S, et al. Urinary MMP-7: A Predictive, Noninvasive Early Marker for Chronic Kidney Disease Development in Patients with Hypertension. *Lab Med.* 2022 Jul 4;53 (4):386–93.



8. ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Akut Renal Hasarda Artan Üriner Matriks Metalloproteinaz 7 Düzeyinin Renal Prognoz ve Morbidite -Mortalite İle İlişkisi

Dr. Fadime ALTINBAŞ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ / Konya, 2022

Amaç: Akut böbrek hasarı (ABH) vücudun elektrolit, asit-baz ve su dengesini koruyamama ile sonuçlanan, böbreğin ani veya hızlı fonksiyon kaybının olduğu komplike bir tablodur. Günümüzde hastanede yatan hasta popülasyonunda ABH insidansında ve diyaliz gerekli olan ABH hastalarının mortalitesinde artış görülmektedir. ABH için kesin tedavi edici, etkinliği kanıtlanmış ortak bir tedavi yöntemi yoktur. Mevcut tedaviler de destekleyici özelliktedir. Erken teşhisle böbrek hasarının ilerlemesinin yavaşlatılması ve komplikasyonların önlenmesi mümkün olabilir. ABH tanısında kullanılan serum kreatinin ve üre düzeyi böbrek hasarı ilerledikten sonra yükselir. ABH olan hastaların erken tespiti ve prognostik değerlendirilmesi için fonksiyon kaybı olmadan hasarı tanımlayan ve prognozu öngörebilen yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Gün geçtikçe üriner matriks metalloproteinaz-7 (uMMP-7)'nin ABH prognozunu tahmin etmek, kronik böbrek hasarının (KBH) progresyonunu izlemek için noninvaziv bir belirteç olması yönündeki çalışmalar ve kanıtlar artmaktadır. Çalışmamızda ABH hastalarının uMMP-7 düzeyi ile renal prognoz, morbidite ve mortalite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 10 Nisan 2021 -4 Şubat 2022 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Acil Tıp Polikliniği'nden veya Nefroloji Polikliniği'nden, Nefroloji Servisi'ne ABH tanısı ile yatış yapılan gönüllüler değerlendirilmiştir. Dışlama kriteri olarak 18 yaşından küçük olma ve idrar çıkışı olmama (anürik) belirlenmiş olup bu hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalar araştırmaya katılmaya gönüllü olanlardan seçilip, yazılı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Çalışma için uygun olan 160 ABH tanılı hastanın yaş, cinsiyet, ek hastalıkları gibi bilgileri sorgulanmış ve rutin bakılan tetkikler sırasında idrar örnekleri toplanmıştır. Çalışmamızda hastanın yaş, cinsiyet, yatıştaki kreatinin düzeyi, bazal kreatinin düzeyi, kontrol kreatinin düzeyi, ilk glomerüler filtrasyon hızı (GFR), bazal GFR, kontrol GFR, sepsis durumu, diyabetes mellitus (DM) öyküsü, hipertansiyon öyküsü, romatolojik hastalık öyküsü, tiroid hastalık öyküsü, akciğer hastalık öyküsü, nörolojik hastalık öyküsü, malignite öyküsü, karaciğer siroz öyküsü, renal transplantasyon öyküsü, kalıcı renal replasman tedavisine (RRT) geçme durumu, mortalite durumu, uMMP-7 düzeyleri değerlendirildi. ABH tanısı için serum kreatinin ve GFR düzeyleri kullanıldı, hastaların çoğunda kalıcı idrar kateteri olmadığı için idrar çıkışı ABH tanısı için kullanılamadı. Hastalar RIFLE ve AKIN evrelerine göre gruplandırıldı. Veriler için hasta epikrizlerinden, hasta dosyalarının arşivlendiği elektronik dosyalardan, e nabızdan yararlanıldı.

Bulgular: 160 hastada genel mortalite oranı %15.6 saptandı. uMMP-7 düzeyi ile prognostik faktörlerden kısmi düzelme, tam düzelme ve exitus arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı, uMMP-7 düzeyinin prognoz üzerinde etkili olmadığı saptandı ($p>.05$). Komorbid hastalıklardan sadece hipertansiyon hastalarında uMMP-7 düzeyinin anlamlı şekilde düşük olduğu belirlendi ($p=.001$). uMMP-7 düzeyi ile diğer hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

UMMP-7 düzeyi ile yatıştaki kreatinin düzeyi arasında anlamlı ve pozitif, yatıştaki GFR düzeyi ile ise istatistiksel olarak anlamlı ve negatif bir ilişki saptandı. AKIN kriterine göre Grade 3 hastaların üriner MMP-7 düzeyi grade 1 ve grade 2 olanlardan anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=.004$). Öte yandan, RIFLE kriterine göre grade 3 hastaların uMMP-7 düzeyi de grade 2 hastalardan anlamlı şekilde yüksek saptandı.

Sonuç: Sonuç olarak; literatürle uyumlu şekilde ABH'nın şiddeti arttıkça uMMP-7 düzeyi artmaktadır. Fakat prognoz ile ilişkisini saptayamadık. Ek olarak hipertansiyon hastalarında uMMP-7 düzeyinin anlamlı şekilde düşük olduğu belirlendi. Bu durum anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ) kullanımı ile ilişkilendirildi.

Anahtar Sözcükler: Akut böbrek hasarı, Matriks metalloproteinazlar, Üriner matriks metalloproteinaz -7.



9. ABSTRACT

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Dr. Fadime ALTINBAŞ

The Relationship Of Urinary Matrix Metalloproteinase 7 Level with Renal Prognosis and Morbidity and Mortality in Acute Renal Injury

Department of Internal Diseases

MD Dissertation/ Konya, 2022

Aim: Acute kidney injury (AKI) is a complicated situation with sudden or rapid loss of kidney function, resulting in the inability to sustain the body's electrolyte, acid-base and water balance. Today, there is an increase in the incidence of AKI in the hospitalized patient and in the mortality of AKI patients needing dialysis. There is no definitive curative and proven common treatment method for AKI. Further more, current treatments are supportive. It may be possible to slow the progression of kidney damage and prevent complications with early diagnosis. After kidney damage progresses, serum creatinine and urea levels used in the diagnosis of AKI increase. For the early detection and prognostic evaluation of patients with AKI, new biomarkers that can identify damage without loss of function and predict prognosis are needed. Studies and evidence are increasing that urinary matrix metalloproteinase-7 (uMMP-7) is a noninvasive marker for predicting AKI prognosis and monitoring the progression of chronic kidney injury (CKD). In our study, we aimed to evaluate the relationship between μ MMP-7 level and renal prognosis, morbidity and mortality in AKI patients.

Materials and Methods: The administrated with the volunteer patients who were admitted to the Nephrology Service from the Emergency Medicine Polyclinic or the Nephrology Polyclinic at Selçuk University Medical Faculty Hospital between 10 April 2021 and 4 February 2022 with the diagnosis of AKI were evaluated. The patient who are younger than 18 years old and no urine output (anuric) were excluded from the study. The patients were selected from those who volunteered to participate in the study and a written informed consent form was obtained. In this study, 160 patients with AKI who were eligible for the study were investigated and such information as age, gender, and comorbidities of, and urine samples were collected during routine examinations. In our study, the patient's age, gender, creatinine level at admission, basal creatinine level, control creatinine level, first glomerular filtration rate (GFR), basal GFR, control GFR, sepsis status, diabetes mellitus (DM) history, history of hypertension, history of rheumatological disease, thyroid disease history, lung

disease history, neurological disease history, malignancy history, liver cirrhosis history, renal transplantation history, transition to permanent renal replacement therapy (RRT), mortality status, and μ MMP-7 levels were evaluated. While serum creatinine and GFR levels were used for the diagnosis of AKI, urine output could not be used for the diagnosis of AKI as most of the patients did not have an indwelling urinary catheter. Patients were grouped according to RIFLE and AKIN stages. For data, patient epicrisis, electronic files in which patient files are archived, and e-nabız (Personal Health System) were used.

Findings: Overall mortality rate was 15.6 % in 160 patients. It was found that there was no significant relationship between UMMP-7 level and partial recovery, complete recovery and exitus, which are prognostic factors, and uMMP-7 level did not affect the prognosis ($p>.05$). Similarly, it was determined that uMMP-7 level did not affect the prognosis ($p>.05$). For comorbid diseases, μ MMP-7 level was found low level of significance in hypertension patients ($p=.001$). It was found that there wasnt any significant relationship between UMMP-7 level and other diseases. A significant and positive correlation was found between UMMP-7 level and creatinine level at admission, and a statistically significant and negative correlation with GFR level at admission. According to the AKIN criteria, urinary MMP-7 levels of Grade 3 patients were found to be significantly higher than those of grade 1 and grade 2 ($p=.004$). On the other hand, according to the RIFLE criteria, the μ MMP-7 level of grade 3 patients was also found to be significantly higher than grade 2 patients.

Result: As a result; consistent with the literature, as μ MMP-7 level increases, the severity of AKI also increases. However, we could not determine its relationship with prognosis. In addition, μ MMP-7 levels were found to be significantly lower in hypertension patients. This condition was associated with the use of angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI).

Key Words: Acute kidney injury, Matrix metalloproteinases, Urinary matrix metalloproteinase -7