



**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİNDE PLAZMAFEREZİN ROLÜ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Dr. Münir MURĞ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Celalettin USALAN

GAZIANTEP 2022

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİNDE PLAZMAFEREZİN ROLÜ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Dr. Münir MURĞ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Celalettin USALAN

GAZIANTEP 2022

ONAY SAYFASI

T.C.

GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİNDE PLAZMAFEREZİN ROLÜ

Dr. Münir MURĞ

27.12.2022

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Can DEMİREL

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışmaolduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Özlem USALAN

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Prof. Dr. Celalettin USALAN

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Özlem USALAN
2. Prof. Dr. Celalettin USALAN
3. Dr. Öğr. Üye. Salih Sertaç DURUSOY (SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı)
4. Dr. Öğr. Üye. Sezgin BARUTÇU
5. Dr. Öğr. Üye. Orhan ZENGİN

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarında emeği bulunan; tez çalışmam boyunca desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen, asistanlık sürem boyunca engin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, kendisiyle çalışmaktan büyük onur duyduğum değerli tez hocam **Prof. Dr. Celalettin USALAN**'a kattığı her şey için çok teşekkür ederim.

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikiminden faydalandığım sevgili hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı **Prof. Dr. Özlem USALAN**'a en içten teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde katkısı olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı değerli öğretim üyeleri ve uzmanlarımıza, birlikte çalışmaktan keyif duyduğum tüm çalışma arkadaşlarıma bana olan katkılarından dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

En büyük destekçim ve hayat arkadaşım, sevgili eşim **Derya MURĞ**, ihtisasımla beraber büyüyen sevgili oğullarım **Aren** ve **Atlas**'a, daima sevgi ve destekleriyle yanımda olan aileme göstermiş oldukları anlayış ve sabırdan dolayı sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Münir MURĞ

ÖZET

Murğ, M. Akut Böbrek Yetmezliğinde Plazmaferezin Rolü. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Gaziantep, 2022. Akut böbrek hasarı (ABH), kan üre azotu, kreatinin ve diğer üremik toksinlerin vücutta biriktiği ve glomerüler filtrasyon hızında (GFH) gelişen azalma ile karakterize durumdur. ABH kliniğine neden olan bazı hastalıkların tedavisinde plazmaferezin yeri olup plazmaferez (PZ) kandan uzaklaştırmak üzere hedeflenen kısmın plazma olduğunu tanımlar. Plazmaferez immünkompleksleri, antijenik yapıları plazmadan temizleyerek akut hasarın ilerlemesini önler. Ayrıca bu hastalarda plazmaferez, immünsupresif ve/veya immünmodülatör tedavinin etki gücünü artırır. Çalışmamızda merkezimize sistemik lupus eritematozus (SLE), vaskülit, hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve trombotik trombositopenik purpuraya (TTP) bağlı akut böbrek hasarı kliniği ile başvuran hastalara uygulanan plazmaferez işleminin öncesi ve sonrasında erken ve geç dönemde böbrek fonksiyonlarına etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya toplam 35 hasta dahil edildi. Hastaların 10'u (%28,6) ANCA+ vaskülit tanısı, 18'i (% 51,4) trombotik mikroangiopati (TMA) tanısı, 7 hasta ise (% 20) SLE tanısı almış hastalardı. Hastalar plazmafereze alınmasının ortalama sayısı $9,43 \pm 7,44$ olarak bulundu. Hastaların plazmaferez öncesi ortalama GFH $23,14 \pm 20,38$ ml/dk olup plazmaferez sonrası birinci ay kontrolünde $62,77 \pm 40,9$ ml/dk, üçüncü ay kontrolünde $73,91 \pm 41,79$ ml/dk, birinci yıl kontrolünde $70,1 \pm 41,02$ ml/dk olarak saptandı ($p=0,001$). ANCA+ vaskülit hastalarında plazmaferez öncesi GFH $14,4 \pm 9,54$ ml/dk olup plazmaferez sonrası birinci ay kontrolünde GFH $31,7 \pm 32,21$ ml/dk; üçüncü ay kontrolünde $39 \pm 33,07$ ml/dk olarak saptanmış ve işlem öncesine göre GFH değerinde anlamlı yükselme izlenmiştir. TMA tanısı olan hastalar incelendiğinde plazmaferez öncesi GFH ortalama $26,89 \pm 24,87$ ml/dk, plazmaferez sonrası birinci ay ölçümü $84,17 \pm 34,9$ ml/dk, birinci yıl ölçümü $88 \pm 37,3$ ml/dk olarak bulunmuştur ($p=0,001$) ($p=0,002$). SLE tanılı hastalarda plazmaferez sonrasında ölçülen plazmaferez sonrası üçüncü ay ve birinci yıl kontrollerinde GFH $73,71 \pm 37,97$ ml/dk ve $74,57 \pm 41,33$ ml/dk olarak bulunmuş olup başlangıç düzeyine göre anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Bu hastalarda erken dönemde plazmaferez ile GFH'ta anlamlı düşüş saptandığı gibi birinci yılın sonunda da böbrek fonksiyonları korunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Akut Böbrek Yetmezliği, SLE, TMA, ANCA+ Vaskülit, Plazmaferez

ABSTRACT

Murğ, M. The Role of Plasmapheresis in Acute Renal Failure. Gaziantep University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Specialization Thesis, Gaziantep, 2022. Acute kidney injury (AKI), conditions that occur with the accumulation of blood urea nitrogen, creatinine and other uremic toxins, and the acceleration of glomerular filtration (GFR) rate. It is the site of plasmapheresis to clear some that cause AKI clinic, and plasmapheresis (PZ) is the plasma evacuation of the targeted part to remove it from the blood. Plasmapheresis immunocomplexes exclude acute overprogression by clearing virus cells from plasma. In addition, these cells increase the potency of plasmapheresis, immunosuppressive and/or immunomodulatory cells. It is aimed to compare the clinic of acute harmful organisms due to systemic lupus erythematosus (SLE), vasculitis, hemolytic uremic syndrome (HUS) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), and those who were discharged in the early and late period before and after the plasmapheresis procedure involving their cells in our study center. A total of 35 patients were included in the study. Ten of the patients (28.6%) were diagnosed with ANCA+ vasculitis, 18 (51.4%) were diagnosed with thrombotic microangiopathy (TMA), and 7 patients (20%) were diagnosed with SLE. The mean number of patients receiving plasmapheresis was 9.43 ± 7.44 . The mean GFR of the patients before plasmapheresis was 23.14 ± 20.38 ml/min, 62.77 ± 40.9 ml/min in the first month control after plasmapheresis, 73.91 ± 41.79 ml/min in the third month control, 70 in the first year control. It was found to be $.1 \pm 41.02$ ml/min ($p=0.001$). In ANCA + vasculitis patients, GFR was 14.4 ± 9.54 ml/min before plasmapheresis, and GFR was 31.7 ± 32.21 ml/min in the first month control after plasmapheresis; In the third month control, it was found to be 39 ± 33.07 ml/min and a significant increase was observed in the GFR value compared to the pre-procedure. When the patients with TMA diagnosis were examined, the mean GFR was 26.89 ± 24.87 ml/min before plasmapheresis, and the first month measurement after plasmapheresis was 84.17 ± 34.9 ml/min, the first year measurement was 88 ± 37.3 ml/min ($p=0.001$) ($p=0.002$). In patients diagnosed with SLE, GFR was 73.71 ± 37.97 ml/min and 74.57 ± 41.33 ml/min in the third month and first year controls after plasmapheresis, and a significant improvement was observed compared to the baseline level. In these patients, a significant decrease in GFR was detected with plasmapheresis in the early period, and renal functions were preserved at the end of the first year.

Keywords: Acute Kidney Failure, SLE, TMA, ANCA+ Vasculitis, Plasmapheresis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Onay Sayfası	iii
Teşekkür	iv
Özet	v
Abstract	vi
İçindekiler	vii
Kısaltmalar	ix
Tablolar	x
Şekiller	xi
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akut böbrek hasarı (ABH)	3
2.1.1 ABH tanımı ve insidansı	3
2.1.2. ABH sınıflandırma kriterleri	3
2.1.3. ABH etiyolojik sınıflama	3
2.1.3.1. Prerenal ABH	3
2.3.1.2. Renal ABH	5
2.3.1.2.a. Akut tübüler nekroz	5
2.3.1.2.b. Akut interstisyel nefrit (AİN)	7
2.3.1.2.c. Glomerülonefritler	8
2.3.1.2.d. Vasküler hastalıklar	11
2.3.1.3. Postrenal ABH	11
2.1.4. Klinik	12
2.1.5. Laboratuvar	13

2.1.6. Tedavi	16
2.2. Aferez yöntemleri	19
2.3. Antikoagülasyon	21
2.4. Aferez etki mekanizmaları	22
2.4. Nefrolojik hastalıklarda aferezin kullanımı	23
2.4.1. Primer börek hastalıklarında plazmaferez	24
2.4.2. Sekonder böbrek hastalıklarında plazmaferez	25
2.4.3. Plazmaferez Komplikasyonları	29
GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Çalışmanın Dizaynı	30
3.2. İstatistiksel Analiz	30
BULGULAR	31
4.1. Hastaların genel özellikleri	31
4.2. Laboratuvar parametreleri	32
TARTIŞMA	42
SONUÇ VE ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR	50

KISALTMALAR

- ABH: Akut böbrek hasarı
ACE: Anjiotensin converting enzim
AİN: Akut interstisyel nefrit
ANCA: Anti nötrofil sitoplazmik antikor
ATN: Akut tübüler nekroz
ATP: Adenozin trifosfat
CNİ: Kalsinörin inhibitörü
CRP: C-reaktif protein
EGPA: Eozinofilik granülomatoz Polianjit
GBM: Glomerüler bazal membran
GFH: Glomerüler filtrasyon hızı
GN: Glomerülonefrit
GPA: Granülomatoz polianjit
HSP: Henoch Schonlein purpurası
HT: Hipertansiyon
HÜS: Hemolitik üremik sendrom
LDH: Laktat dehidrogenaz
MPA: Mikroskopik polianjit
NSAİD: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar
PPİ: Proton pompa inhibitörü
PSGN: Akut post-streptokokal glomerülonefrit
RPGN: Hızlı ilerleyici glomerülonefrit
RRT: Renal replasman tedavisi
SLE: Sistemik lupus eritomatozus
SLE: Sistemik lupus eritomatozus

TMA: Trombotik mikroanjiopati

TTP: Trombotik trombositopenik purpura

TABLULAR

	Sayfa
Tablo 1. RIFLE, AKIN ve KDIGO kriterleri	4
Tablo 2. ABH ayırıcı tanısı	15
Tablo 3. Nefrolojik hastalıklarda plazmaferezin kullanımı	28
Tablo 4. Hastaların genel özellikleri ve tanıları	31
Tablo 5. Tüm hastaların plazmaferez öncesi ve plazmaferez sonrası 1.ay ,3.ay ve 1.yıl glomerüler filtrasyon hızının karşılaştırılması	32
Tablo 6. Tüm hastaların plazmaferez öncesi ve plazmaferez sonrası 3.ay laboratuvar Parametrelerinin karşılaştırılması	33
Tablo 7. ANCA+ Vaskülit hastaların plazmaferez öncesi ve plazmaferez sonrası 1.ay ,3.ay ve 1.yıl Glomerüler filtrasyon hızının karşılaştırılması	34
Tablo 8. ANCA+ vaskülit tanılı hastaların plazmaferez öncesi ve plazmaferez sonrası 3.ay laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	35
Tablo 9. TMA tanılı hastaların plazmaferez öncesi ve plazmaferez sonrası 1.ay ,3.ay ve 1.yıl Glomerüler filtrasyon hızının karşılaştırılması	36
Tablo 10. TMA tanılı hastaların plazmaferez öncesi ve plazmaferez sonrası 3.ay laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	37
Tablo 11.SLE tanılı hastaların plazmaferez öncesi ve plazmaferez sonrası 1.ay ,3.ay ve 1.yıl Glomerüler filtrasyon hızının karşılaştırılması	39
Tablo 12. SLE tanılı hastaların plazmaferez öncesi ve plazmaferez sonrası 3.ay laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	40

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1. Renal replasman tedavisi algoritması	17
Şekil 2. Santrifüj Tekniği İle Aferezin Şematik Görünümü	20
Şekil 3. Filtrasyon Tekniği ile Aferez Şematik Görünümü	20
Şekil 4. Adsorbsiyon Tekniği ile Aferez Yöntemi	21



1. GİRİŞ

Akut böbrek hasarı (ABH), artan kreatinin veya azalan idrar hacmi ile ölçülen, böbrek fonksiyonunda ani ve genellikle geri dönüşlü bir azalmayı ifade eder (1). Daha öncesinden böbrek hastalığı olan bireylerde akut bir durum şeklinde ortaya çıkabildiği gibi Glomerüler filtrasyon hızındaki (GFH) azalma önceden herhangi bir böbrek hasarı olmayan kişilerde de gelişebilir. Bu tabloya metabolik asidoz, sıvı elektrolit bozuklukları ve birçok organ sistemini etkileyen metabolik bozukluklar eşlik edebilmektedir (2).

ABH terimi akut renal disfonksiyonun tüm spektrumlarını daha iyi yansıtmaktadır, bu nedenle eskiden akut böbrek yetmezliği olarak adlandırılan tablo 2000’li yıllarda ABH olarak kullanılmaya başlanmıştır. Hastaların üre ve kreatinin değerlerinin; kas kitlesi, hidrasyon durumu, ek hastalıkları, almakta olduğu ilaçları ile değişebilmesi ve hastaların bazal kreatinin değerinin bilinmemesi sebebiyle akut böbrek hasarı tanısı geç ya da eksik konabilmektedir.

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

Aferez bir hücre tipinin veya maddenin kandan uzaklaştırılması işlemidir. Plazmaferez (PZ) kandan uzaklaştırmak üzere hedeflenen kısmın plazma olduğunu tanımlar. Plazmaferez immünkompleksleri, antijenik yapıları plazmadan temizleyerek akut hasarın ilerlemesini önler (3). Ayrıca bu hastalarda plazmaferez,

immünsupresif ve/veya immünmodölatör tedavinin etki gücünü artırır (4). Plazmaferezin bu etkisi daha çok RES yükünü azaltmasına ve lenfosit klonlarını uyarmasına bağlıdır (5).Plazmafereztüm ABH hastalarında rutin bir işlem olmayıp özellikle immünolojik kökeni olan sistemik lupus eritomatozus (SLE), vaskülit, sepsis, hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve trombotik trombositopenik purpura (TTP) gibi ABH nedenlerinin tedavisinde kullanılmaktadır.

Çalışmamızda merkezimize SLE, vaskülit, HÜS ve TTP'ye bağlı ABH kliniği ile başvuran ve farklı tanıları olan hastalara uygulanan plazmaferez işleminin öncesi ve sonrasında erken ve birinci yıl gibi geç dönemde böbrek fonksiyonları karşılaştırılmış, plazmaferezin bu hastalar üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

1.1. Akut böbrek hasarı (ABH)

1.1.1 ABH tanımı ve insidansı

ABH, üre ve diğer nitrojen içerikli artık ürünlerin böbrek fonksiyonlarındaki bozulma sonucu vücutta birikmesi ve elektrolit dengesizlikleri, metabolik asidoz ile sonuçlanan mortalitesi yüksek bir klinik tablodur (6). ABH epizodlarının çoğu hastanede meydana gelir ve tüm hastanede yatan hastalar arasında %20, yoğun bakım ünitelerindeki hastalar arasında ise %50'ye varan oranlarda insidansı vardır (7).

1.1.2. ABH sınıflandırma kriterleri

KDIGO klinik uygulama kılavuzlarında ABH şu şekilde tanımlanır: Aşağıdakilerden herhangi biri: serum kreatinininde artış 48 saat içinde $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$); veya serum kreatinininde başlangıca göre $\geq 1,5$ kat artış, 1 hafta içinde meydana geldiği bilinen veya tahmin edilen 7 günden önceki; veya $< 0,5$ ml/kg/saat idrar hacmi (8). ABH'nın tanımı ve evrelemesi risk, yaralanma, başarısızlık, kayıp, son dönem böbrek hastalığı (RIFLE) kriterler ve akut böbrek hasarı daha önce tanımlanmış olan (AKIN) kriterleri kullanılmaktadır. ABH'nın RIFLE kriterlerini kullanan popülasyona dayalı bir çalışmada, yıllık ABH insidansı milyon nüfus başına 2147 bulunmuştur (9). ABH sınıflamasında kullanılan kriterler tablo 10'da gösterilmiştir (10).

1.1.3. ABH etiyolojik sınıflama

1.1.3.1. Prerenal ABH

Toplum kaynaklı ABH vakalarının %60-70'i prerenal nedenlere bağlıdır (11). Bu vakalarda, altta yatan böbrek fonksiyonu normal olabilir, ancak böbrek perfüzyonu ile ilişkili olarak azalmış olabilir. İntravasküler hacim kaybı (örn. kusma veya ishal) veya azalmış arter basıncı (örn. başarısızlığı veya sepsis) glomerüler filtrasyon hızında azalmaya neden olur (12).

Otoregülatuar mekanizmalar genellikle glomerüler filtrasyon hızını koruma girişimi ile bir dereceye kadar azalmış renal perfüzyonu kompanse edebilir. Önceden kronik böbrek hastalığı olan hastalarda, bu mekanizmalar bozulduğu için kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ABH gelişme duyarlılığı daha yüksektir (13). KBH tanı kriterleri tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: RIFLE, AKIN ve KDIGO kriterleri

	Serum Creatinine Criteria			Urine Output Criteria
	RIFLE	AKIN	KDIGO	
Definition	Increase in serum creatinine of >50% developing over <7 days	Increase in serum creatinine of 0.3 mg/dL or >50% developing over <48 hours	Increase in serum creatinine of 0.3 mg/dL developing over 48 hours or >50% developing over 7 days	Urine output of <0.5 mg/kg/hour for >6 hours
Staging				
RIFLE-Risk AKIN/ KDIGO Stage 1	Increase in serum creatinine of >50%	Increase in serum creatinine of 0.3 mg/dL or >50%	Increase in serum creatinine of 0.3 mg/dL or >50%	Urine output of <0.5 mg/kg/hour for >6 hours
RIFLE-Injury AKIN/ KDIGO Stage 2	Increase in serum creatinine of >100%	Increase in serum creatinine of >100%	Increase in serum creatinine of >100%	Urine output of <0.5 mg/kg/hour for >12 hours
RIFLE-Failure AKIN/ KDIGO Stage 3	Increase in serum creatinine of >200%	Increase in serum creatinine of >100%	Increase in serum creatinine of >100%	Urine output of <0.3 mg/kg/hour for >12 hours or anuria for >12 hours
RIFLE-Loss	Need for renal replacement therapy for >4 weeks			
RIFLE-End Stage	Need for renal replacement therapy for >3 months			

Çeşitli ilaçlar prerenal ABH tablosuna neden olabilir, özellikle, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptörü blokerleri böbrek yetmezliğine neden olabilirler. Efferent arteriyolün dilatasyonuna neden olarak perfüzyon ve intraglomerüler basıncı azaltır. Non steroid antiinflamatuar ilaçlar da vazodilatör dengesini değiştirerek filtrasyon hızını renal mikrosirkülasyonda azaltabilir. Bu ilaçlar ve diğerleri normal homeostatik dengeyi sınırlar. Prerenal akut böbrek hasarı olan hastalarda böbrek fonksiyonu tipik olarak yeterli hacim durumu

oluşturulduktan, altta yatan neden tedavi edildikten veya soruna neden olan ilaç kesilir.

Hipotansiyon veya sistemik perfüzyon zayıf olduğunda arterlerdeki baroreseptörler ve kalpteki reseptörler, bu değişiklikleri tanır. Afferent arterioller tarafından algılanan azalmış perfüzyon, renin sekresyonunda ve antidiüretik hormon sekresyonunda artışa yol açar. Afferent arteriyol, sistolik kan basıncı 80 mmHg'nin altına düşene kadar yeterli perfüzyonu sürdürebilir. Bundan sonra perfüzyon basıncı aniden düşmeye başlar. Afferent arteriyoldeki yapısal değişiklikler, duvar basıncındaki değişikliklere yanıt olarak vasküler tonusu azaltma yeteneğine müdahale eder. Renin; anjiyotensini, anjiyotensin I'ye dönüştürerek çalışan, afferent arteriolar duvarda yer alan jukstaglomerüler hücreler tarafından salınan enzimdir. Anjiyotensin I daha sonra anjiyotensin converting enzim (ACE) tarafından anjiyotensin II'ye dönüştürülür. Anjiyotensin II daha sonra aldosteron sentezini artırır, vazokonstriksiyona ve sempatik sinir sistemi stimülasyonuna neden olur. Kalp debisinde veya intravasküler hacimde hafif ila orta derecede azalmada, efferent arteriyoldeki anjiyotensin II'nin etkisi, filtrasyon fraksiyonunu koruma yeteneğinden sorumludur (14-16).

1.3.1.2. Renal ABH

İntrinsik böbrek hasarı ABH olgularının yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır (17). Genellikle glomerüler ve tübüler hasar, interstisyel nefrit, vasküler ve trombotik bozuklukların neden olduğu çok faktörlü bir hastalıktır (18). Glomerüler fonksiyondaki değişiklik, sistemik olarak karşılaşılan enflamasyon ve glomerülonefrit zemininde gelişir. Akut tübüler nekroz, uzun süreli iskemi ve ksenobiyotiklere bağlı olabilen, hastanede edinilmiş ABH'nın en yaygın nedenidir (19).

1.3.1.2.a. Akut tübüler nekroz

İntrinsik ABH'nın en sık nedeni, akut tübüler nekrozdur (ATN). Tübüler nekroz terimi yanlış bir isimdir, çünkü gerçek hücresel nekroz genellikle minimaldir ve değişiklik tübüler yapılarla sınırlı değildir. Akut tübüler nekroz en çok hastanede yatan hastalarda görülür ve yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Akut tübüler nekrozu tanımlayan yaralanma paterni, renal tübüler hücre hasarı ve ölümü içerir.

İntrarenal vazokonstriksiyon veya ilaç toksisitesinin doğrudan etkisi, iskemik bir olay, nefrotoksik mekanizma veya her ikisinin karışımından kaynaklanır.

Prerenal azotemi ve iskemik akut tübüler nekroz aynı neden spektrumuna sahiptir. Prerenal azotemiye yol açan herhangi bir faktör iskemik akut tübüler nekroza neden olabilir. Bazı yaygın nedenler arasında ishal, kusma, kanama, dehidrasyon, yanıklar, diüretikler veya ozmotik diürez yoluyla böbrek kayıpları ve üçüncü sıvı sekestrasyonu gibi hipovolemik durumlar yer alır. Kalp yetmezliği ve siroz gibi ödemli durumlar böbrek perfüzyonunun azalmasına neden olur. Sepsis veya anafilaksi sistemik vazodilatasyona yol açar. Dissemine intravasküler pıhtılaşma gibi pıhtılaşma bozuklukları da akut tübüler nekroza neden olabilir.

Böbrekler birçok ilacı temizler ve metabolize eder. Bu ilaçların bazıları ekzojen toksinler gibi davranır ve akut tübüler nekroza yol açan doğrudan renal tübüler hasara veya kristal kaynaklı akut böbrek hasarına neden olabilir. Aminoglikozit, amfoterisin B, radyokontrast ortam, sülf ilaçları, asiklovir, sisplatin, kalsinörin inhibitörleri (takrolimus, siklosporin), rapamisin, mTOR inhibitörlerinin memeli hedefi (everolimus, temsirolimus), foscarnet, ifosfamid, sidofovir ve tümü sukroz içeren intravenöz immünoglobulin gibi ilaçlar akut tübüler nekroza neden olabilir.

Prerenal azotemiden iskemik ATN'ye ilerleyiş başlangıç, ekstansiyon, onarım ve iyileşme olmak üzere dört klinik evreden oluşur (20). Bu evreler doğrudan hücresel yaralanma ve iyileşme sürecinde meydana gelen olaylar ile ilişkilir. Başlangıç evresinin en önemli özelliği renal tübüler epitel hücre hasarıdır. İskemi renal tübüler epitelyal hücrelerde hızla bir dizi yapısal ve fonksiyonel değişikliği indükler. Renal kan akımında azalmaya bağlı hücre içi Adenozin trifosfat (ATP) azalır. Bunun sonucunda akut hücre hasarı ve disfonksiyonu gelişir. İskemik hasar nefronun tüm segmentlerini etkiler ancak iskemik hasardan en fazla etkilenen proksimal tübül hücreleridir. Proksimal tübül hücreleri de üç segmentten (S1, S2, S3) oluşur. İskemik hasardan en fazla etkilenen medullanın dış katmanını oluşturan S3 segmentidir (20). Tek beslenme kaynağının venöz kapiller kan akımı olması ve anaerobik glikoliz kapasitesinin de sınırlı olması bu duruma neden olmaktadır. Toksik nefropatide de S1 ve S2 segmentleri daha çok etkilenmektedir (21).

Ekstansiyon evresi iki ana mekanizmayla başlar ve bunlar iskemik olayı takip eden hipoksi ve inflamatuvar yanıttır. Ekstansiyon evresinde bu iki olay belirgin bir şekilde devam etmektedir. Sitokin ve kemokin salınımında artış meydana gelir ve inflamatuvar yolun aktivasyonu artar (20). Bu evrede GFH'taki düşüş sürmektedir.

Onarım evresinde hücrel ve tübül bütünlüğünü yeniden kurmak ve sürdürmek için hücreler onarım, apoptozis, migrasyon ve proliferasyona uğrarlar. GFH bu evrede sabit kalır. Bu hücrel onarım ve yeniden yapılanma aşaması, hücrel fonksiyonun yavaş yavaş iyileşmesiyle sonuçlanır ve organ fonksiyonunda iyileşme için zemin hazırlar. Kan akımı normale döner ve epitel hücreleri hücre içi ve hücreler arası homeostazı sağlar (20). İyileşme evresinde hücrel farklılaşma devam eder, epitel polaritesi yeniden kurulur ve hücrel ve organ fonksiyonları normale geri döner (21-23).

1.3.1.2.b. Akut interstisyel nefrit (AİN)

Akut interstisyel nefrit (AİN) ilaçlar, enfeksiyonlar ve sistemik hastalıklarla ilişkili ABH'nin yaygın nedenlerinden biridir. İlaçlar, tüm yaş gruplarında AİN'nin en yaygın nedenidir. Antibiyotikler (penisilinler, sefalosporinler, siprofloksasin) ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) sıklıkla AİN ile ilişkilidir. Proton pompası inhibitörleri (PPI), 5-aminosalisilatlar, rifampin, allopurinol ve asiklovir, AİN'ye neden olabilen diğer yaygın ilaçlardır. AİN'ye neden olduğu bulunan sistemik bozukluklar arasında sarkoidoz, Sjögren sendromu, IgG-4 ile ilişkili sistemik hastalık ve SLE yer alır. AİN tanısını pozitif olarak koymak için böbrek biyopsisi gereklidir. Pratikte, şüpheli ajanın kesilmesinden sonra böbrek fonksiyonundaki iyileşme nedeniyle tüm şüpheli AİN vakalarına biyopsi yapılmadığından veya durum ampirik olarak tedavi edildiğinden, AİN'nin gerçek insidansı muhtemelen hafife alınmaktadır. Büyük retrospektif biyopsi kayıtlarına göre, çoğu şüpheli glomerülonefrit için yapılan tüm böbrek biyopsilerinin %1 ila %10'unda AİN mevcuttu.

ABH değerlendirmesi için özel olarak yapılan biyopsiler arasında, AİN insidansı %6,5 ile %35 arasında değişen oranlarda daha yüksekti. İlaça bağlı AİN, tüm AİN vakalarının neredeyse üçte ikisini temsil eder. Enfeksiyonlar (%10 ila

%15), sistemik bozukluklar (%10 ila %15) ve idiyopatik nedenler (%5 ila %10), AIN'nin diğ er nedenlerinin çoğunu oluşturur. Yaşlı hastalar ilaca bağlı AIN'ye karşı genç hastalara göre daha savunmasızdır (24) (25).

İlaca bağlı AİN'nin patogenezi bağışıklık mekanizması, aracılık eder. Bazı hastaların serumunda, IgE seviyeleri yükselir, bu da tip -1 ařırđ duyarlılık reaksiyonunu düşündürür. Diğ er durumlarda, ilaca maruz kalma ile döküntü, eozinofili gelişimi ve ilaçlara karşı pozitif cilt testlerinin varlığı arasındaki latent dönem, T hücresi aracılı tip-IV ařırđ duyarlılık reaksiyonunu düşündürür. İlaca bağlı AİN vakalarının yaklaşık %35'inde periferik eozinofili görülür. Eskiden tanısalsal bir belirteç olarak kabul edilen idrar eozinofillerinin, spesifitesinin ve sensitivitesinin düşük olduğu kanıtlanmıştır (26). Kesin tanı için böbrek biyopsisi gereklidir. Enfeksiyona bağlı AİN'nin patofizyolojisi, bazı mekanizmalar  ne sürülmesine rağmen hala belirsizdir. Bazı mikrobiyal antijenler, tübüler bazal membranda normalde bulunan bir antijeni taklit edebilir ve bu antijene yönelik bir bağışıklık tepkisini indükleyebilir. Ek olarak, mikroorganizmanın doğrudan sitopatik etkileri veya sitokin aracılı inflamasyon böbrek hasarını açıklayabilir (27).

1.3.1.2.c. Glomerülonefritler

Böbreğin yapısal ve işlevsel birimi olan nefron, bowman kapsülü ile çevrili glomerulus ve renal tübülden oluşur. Yetişkin bir insanda her böbrek yaklaşık 1 milyon nefron içerir. Pencereci bir endotel, i glomerüler tabakayı oluşturur, ardından glomerüler bazal membran (GBM) adı verilen çeşitli hücre dışı proteinlerden oluşan bir tabaka gelir. Dış tabakada visseral epitel hücreleri, podositler ve mezangiyal hücreler bulunur. Karmaşık düzenleme, glomerüler seviyede sürekli plazma hacmi filtrasyonunun temelini sağlar.

"Glomerülonefrit" terimi, hematüri, proteinüri ve azotemi ile sonuçlanan bazal membran, mezangium veya kapiller endotelyuma yönelik immün aracılı hasar ile karakterize edilen böbrek hastalıklarının bir alt kümesini kapsar.

Akut glomerülonefrit (GN) formları, birincil bir böbrek nedeninden veya böbrek belirtilerine neden olan ikincil bir hastalıktan kaynaklanabilir. Örneğin akut post-streptokokal glomerülonefrit (PSGN), bir streptokok enfeksiyonuna sekonder

akut glomerülonefritin tipik bir örneğidir; benzer şekilde, *Staphylococcus aureus* enfeksiyonu da glomerülonefrite yol açabilir. (28) (29).

Glomerülonefritin çoğu formu ilerleyici bozukluklar olarak kabul edilir. Zamanında tedavi edilmezse, kronik glomerülonefrite ilerleme (ilerleyen glomerüller hasar ve glomerüller filtrasyon hızında azalmaya yol açan tubulointerstisyel fibroz ile karakterize edilir). Bu, üremik toksinlerin alıkonulmasına ve daha sonra KBH ve son dönem böbrek hastalığına ve bunların ilişkili kardiyovasküler hastalıklara ilerlemesine yol açar (30).

Glomerülonefritin etiyolojik sınıflandırması, nefrotik sendroma uygun şiddetli proteinüri (>3,5 g/gün) ve ödemden, proteinürinin daha az belirgin olduğu hematüri ve hipertansiyonun daha belirgin olduğu nefritik bir sendroma uyan klinik tabloya göre yapılabilir.

Nefrotik Glomerülonefrit

- Minimal değişiklik hastalığı
- Fokal segmental glomerüloskleroz
- Membranoproliferatif glomerülonefrit
- Membranöz nefropati
- HIV ile ilişkili nefropati
- diyabetik nefropati
- Amiloidoz

Nefritik Glomerülonefrit

- IgA nefropatisi
- Henoch Schonlein purpurası (HSP)
- PSGN
- Anti-glomerüller bazal membran hastalığı
- Hızla ilerleyen glomerülonefrit

- Granülomatoz polianjit (GPA)
- Mikroskobik polianjit (MPA)
- Eozinofilik granülomatoz Polianjit (EGPA)
- Poliarteritis nodosa
- Goodpasture sendromu
- Lupus nefriti
- Hepatit C enfeksiyonu
- Membranoproliferatif glomerülonefrit (tipik tablo akut nefritik sendromla birlikte, ancak bazen ek olarak nefrotik sendroma benzer özellikler de gösterebilir)

Klinik sunuma bağlı olarak, nefrotik ve nefritik sendrom arasında ayırım yapılması gerekir. Bu, altta yatan glomerüler patolojinin farklılıklarını daraltmaya yardımcı olduğu için önemlidir. Ayırıcı tanılar, yaş ve klinik tabloya bağlı olarak primer ve sekonder nedenleri içermelidir. Genç hastalarda nefrotik sendrom genel olarak primer glomerülonefritlerden minimal değişiklik hastalığı iken, yetişkinlerde membranöz glomerülonefrit daha olasıdır. Sekonder nedenlerden diabetes mellitus dışlanmalıdır. Nefritik sendrom çocuklarda muhtemelen post-enfeksiyözdür. Ancak erişkinlerde IgA nefropatisi düşünülmelidir. Sistemik vaskülit glomerülleri bulunduğu genç yaş grubunda neden Henoch Schonlein purpura iken, erişkinlerde granülomatozis ve polianjitten şüphelenilmelidir. Lupus nefriti daha çok genç kadınlarda (20-30 yaş) görülür (31).

Glomerülonefriti sınıflandırmanın daha modern ve yaygın olarak kabul edilen bir yolu, altta yatan bağışıklık süreçlerine dayalı olarak onu beş glomerülonefrit formuna ayırmaktır. Aşağıdakiler, patojenik tip ve bununla ilişkili hastalık varlığı dahil olmak üzere glomerülonefritin modern sınıflandırmasıdır:

1. İmmün kompleks GN - IgA nefropatisi, IgA vaskülit, enfeksiyonla ilişkili GN, lupus nefriti ve poliklonal Ig birikintileri olan fibriler GN
2. Pauci-immün GN - GPA, MPA ve ANCA-negatif GN

3. Anti-glomerüler bazal membran (GBM) GN - Anti-GBM GN
4. Monoklonal Ig GN - Monoklonal Ig birikintileri olan proliferatif GN, monoklonal Ig birikme hastalığı, monoklonal Ig birikintileri olan fibriler GN ve immünotaktoid glomerulopati
5. C3 glomerülopati - C3 glomerülonefrit, dens deposit hastalığı (31).

1.3.1.2.d. Vasküler hastalıklar

ABH ile ilişkili vasküler hastalıklar, büyük damar veya küçük damar tutulumlarına göre ayrılabilir. Büyük damar tutulumları arasında renal arter tromboembolizmi, renal arter diseksiyonu ve renal ven trombozu bulunur. Ateroembolik hastalıkla birlikte küçük damar tutulumu daha sıktır. Ateroembolik hastalık büyük ölçüde yaşlıların bir hastalığıdır ve yaygın ateroskleroz ile ilişkilidir. Ateroembolizm spontan olarak ortaya çıkabilmesine rağmen, daha çok vasküler cerrahi veya anjiyografik prosedürler, antikoagülasyon veya trombolitik ajanlar tarafından tetiklenir (32). Vasküler hasarın diğer nedenleri arasında malign hipertansiyon, vaskülit, preeklampsi/eklampsi, ilaçlar, skleroderma, hemolitik üremik sendrom (HÜS), trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve travma bulunur (33).

1.3.1.3. Postrenal ABH

Postrenal ABH nedenleri idrar akışının tıkanmasından kaynaklanır ve prostat hipertrofisi yaşlı erkeklerde tıkanıklığın en yaygın nedenidir. Hızlı teşhis ardından obstrüksiyonun erken rahatlaması çoğu hastada böbrek fonksiyonunda iyileşme ile sonuçlanmaktadır.

Postrenal ABH böbrek hasarı nedenlerinin %5-10'unu oluşturur ve erken tanı konulduğu zaman uygun tedavi ile böbrek fonksiyonları hızla düzeldiği için önemlidir (34). Postrenal ABH üriner traktın akut obstrüksiyonu sonucu ortaya çıkabilir. Renal tübüler basıncın artması ve dolayısıyla GFR'de azalma görülür. Renal kan akımında bozulma ve inflamatuvar süreçlerde GFR'nin azalmasına katkıda bulunur (21). Bu tip üriner sistem tıkanmaları en sık prostat veya serviks kanseri, retroperitoneal fibrozis ve prostat hipertrofisi olan hastalarda görülür (18). Nörojenik

mesanesi (sıklıkla diabetes mellitus nedeni) olanlarda da postrenal ABH'ı görülebilir. Postrenal ABH üretral obstrüksiyon, mesane disfonksiyonu veya obstrüksiyonu, her iki üreter veya renal pelvis obstrüksiyonu olan hastalarda da görülebilir. Antikolinergik ilaç kullanımı da üriner retansiyon ile sonuçlanabilir. Nadiren pıhtılaşmaya bağlı tıkaçlar, bilateral üriner sistemdeki taşlar veya darlıkları ve bilateral papiller nekrozu olan hastalarda da postrenal ABH gelişebilir (35).

1.4. Klinik

Böbrek hastalığı genellikle sessiz bir durumdur. İdrar yolu tıkanıklığı dışında, genellikle ağrı veya herhangi bir spesifik belirtiler veya semptomlar saptanmamaktadır. Hastalar bu nedenle iki şekilde başvurabilir: İlk olarak, bir hasta akut sepsis gibi bir hastalık veya bilinen nefrotoksik bir duruma maruz kalma, majör cerrahi gibi durumlar ABH ile ilgili olabilir. Daha da önemlisi bu tür hastalar yoğun bakım ünitesine gelmeyebilir ve bu nedenle klinisyenlerin yoğun bakım ünitesi dışında ABH kliniği açısından dikkatli olmaları gerekmektedir. İdeal koşullarda, böbrek fonksiyonunun hastalık öncesi değerlendirmesi son 3 ay içindeki serum kreatinin veya idrar çıkışı gibi parametrelere bakılabilir. İkincisi, hasta anormal böbrek fonksiyonları ile başvurabilir. Bu durumun ABH mi, KBH mi yoksa her ikisi mi olduğuna karar vermek önem arz etmektedir. ABH/KBH ayrımı noktasında özellikle önceki tetkikleri de dahil olmak üzere hastaların tıbbi öyküsü, böbrek fonksiyonu, iyi irdelenmelidir.

ABH'nın klinik bulguları hastanın klinik durumuna, etiyolojiye ve komplikasyonlara bağlı olarak değişkenlik gösterir (36). Klinik bulgular geç ortaya çıkar ve renal fonksiyon bozukluğu ciddi düzeylere ulaşmaya kadar belirgin değildir. Genellikle ABH'ında spesifik semptom ve bulgu yoktur, tanı laboratuvar bulguları ile konur. Hastanın klinik seyrinde üremik semptomlar (uykuya eğilim, iştahsızlık, halsizlik, kaşıntı, bulantı, kusma, çabuk yorulma) görülebilir. Böbrek yetmezliği önemli boyutlarda ise üremik komplikasyonlar oluşabilir. Üremik koma, nefesin idrar kokması, kussmaul solunumu, metabolik asidoz gibi üremik komplikasyonlarda ağırlı uyaranlara cevap vermeyen şuur kaybı gibi klinik bulgular

saptanabilir (36). Hastalarda aşırı sıvı yüklenmesine bağlı dispne oluşabilir. Fizik muayenede myoklonus, asteriks veya perikardial sürtünme gibi bulgular görülebilir. Pulmoner krepitasyonlar, juguler venöz dolgunluk ve periferik ödem volüm yükü artarsa saptanabilmektedir.

1.1.5. Laboratuvar

Serum kreatinin veya idrar çıkışındaki değişiklikler ABH için ne sensitif ne de spesifik olmakla birlikte bu parameteler teşhis yaklaşımının temel taşlarıdır. GFR ölçümü için araştırma ortamında ölçülen, mevcut teknoloji zahmetli ve zaman alıcı olabilmektedir. İdrar tahlili en önemli non-invaziv testtir. Akut böbrek hasarında ilk istenecek tetkiklerdendir. Bulgular ABH gelişim süresini belirlemek için hastanın mevcut serum kreatinin düzeyini önceki düzeylerle karşılaştırmayı gerektirir. ABH, 48 saat içerisinde kreatinin düzeyinde bir artışın meydana geldiğini gösterir, ancak ayakta tedavi ortamında artışın gerçekte ne zaman olduğunu tespit etmek zor olabilir. Serum kreatinin daha önce normal olarak belgelenmiş bir düzeyde olan bir hastada yüksek kreatinin düzeyi akut bir süreci düşündürürken, haftalar ila aylar, subakut veya kronik bir süreci temsil eder. İdrar tahlili ayırıcı tanıya rehberlik eder ve ileri tetkikleri yönlendirir. Akut böbrek hasarı durumunda periferik yaymada şistositleri gösteren akut hemolitik aneminin varlığı trombotik trombositopenik purpura ve hemolitik üremik sendromu akla getirmelidir.

İntravenöz sıvı uygulaması nedeniyle serum kreatinin seyrelmesi, ABH tanısında gecikmeye yol açabilecek bir başka önemli ve sıklıkla gözden kaçan faktördür. Postoperatif dönemde serum kreatinin artışının ABH ile beklenen ilişkisine ek olarak, serum kreatininindeki bir azalma da AKI ile dereceli bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, düşük postoperatif serum kreatinin ile AKI arasındaki ilişki bazı modellerde kalıcı olmadığı gösterilmiştir (34). Aslında, potasyum, sodyum ve bikarbonat gibi metabolik panelden diğer elementlerin dahil edilmesi, modelin öngörü kapasitesine bağımsız olarak katkıda bulunmuştur çünkü bunlar, çok boyutlu bir yaklaşımda (elektrolit pertürbasyonları ve asit- temel bozukluklar). Ayrıca, modele serum albümininin dahil edilmesi, yalnızca hacim değişikliğini hesaba katmayan, aynı zamanda metabolik paneldeki tüm öğelerin

değişim hızını ve büyüklüğünü de etkileyen, tipik olarak ameliyat sırasında meydana gelen intravasküler hacim değişikliklerinin ayarlanmasına yardımcı olabilmektedir.

ABH tanısında serum kreatinin seviyeleri yeterince iyi spesifite ve sensitivitede olmamasına rağmen, renal fonksiyonun takibi klinik pratikte halen serum kreatinin düzeyleriyle yapılmaktadır. ABH'de serum kreatinin konsantrasyonu progressif olarak artma eğilimindedir ve yükselme sıklıkla günlük olarak 0,3-0,5 mg/dL'den büyüktür (36). ABH'nin bazı tiplerinde serum kreatinin düşmesi ve artması karakteristik özelliklerdedir. Prerenal ABH'de serum kreatinin düzeyleri orta derecede yükselir ve hemodinamik durum düzeldiğinde normal seviyelere iner. Ateroembolik hastalığa sahip hastalarda serum kreatininde hızlı yükselişle birlikte ciddi ABH oluşabilir. Sisplatin ve aminoglikozidler ile oluşan ABH'de serum kreatinindeki artış 4-5 günden 2 haftaya kadar uzayabilir. ABH'de anemi sıklıkla multifaktöriyel nedenlere bağlı görülür. ABH'nin eritrosit üretimi üzerine tek başına bir etkisi yoktur. Kanama olmadan ciddi anemi ve hemoliz, trombotik mikroanjyopatiyi veya multipl miyelomayı akla getirir.

ABH'nin ayırıcı tanısında idrar mikroskopisi sıklıkla kullanılan tetkiklerden birisidir. Mikroskopik incelemede hücreler, silendirler ve kristallerin varlığı araştırılmalıdır. Prerenal ABH'de hyalin silendirler görülebilir. Postrenal ABH'de obstrüksiyonun sebebine bağlı olarak lökosit veya eritrosit saptanabilir (39). Lökosit silendirleri intertisyel nefritte, dismorfik eritrositler veya eritrosit silendirleri ise GN'de görülebilir (43). Etiyolojinin ayırıcı tanısında idrar osmolalitesinin ölçümü faydalı olabilir. ABH'de en sık bulgu idrar konsantrasyonunun düşmesidir. İdrar osmolalitesi genellikle tüm vakalarda >500 mosmol/kg olması sıklıkla prerenal ABH'yi gösterir (38). Üriner sodyum (Na) konsantrasyonu prerenal ABH'de normal (40 mmol/L) olabilir. FeNa; filtre olan sodyum ile tubuluslar tarafından geri emilen sodyum yükü oranıdır (38). FeNa hesaplama formülü gösterilmiştir: $FeNa = \frac{\text{İdrar Na}}{\text{Plazma Kreatinin}} \times \frac{\text{Plazma Na}}{\text{İdrar kreatinin}} \times 100$ formülü ile hesaplanmaktadır.

Nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin (NGAL) kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır.Çeşitli ABH fenotiplerinde NGAL, aktive edilmiş nötrofiller ve çeşitli epitel tarafından salgınır. NGAL, renal tübüler epitel hücreleri içeren hasar durumlarında yüksek duyarlılık oranı gösteren bir parametredir. ABH ve ayrıca renal

replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı ve mortalite için yararlı bir prognostik araç olarak bulunmuştur. Özellikle sepsise bağlı ABH hastalarında daha yüksek saptanabilir plazma ve idrar NGAL düzeyleri mevcuttur ve diğer nedenlere bağlı ABH hastalarından daha yüksektir. ABH tanılı hastalarda hastaneden taburcu olurken renal iyileşmeyi tahmin etmek için plazma NGAL faydalı bir parametre olarak kullanılabilir. NGAL potansiyel böbrek dışı kaynakları da dikkate alınmalıdır. Plazma NGAL, ABH için kanıt olmadan sistemik enfeksiyon ve inflamasyonda artabilmektedir. ABH ayırıcı tanısı tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2: ABH ayırıcı tanısı

TEST	PRERENAL	RENAL	POSTRENAL
İDRAR SODYUMU(MMOL/L)	<20	>40	>40
FENA(%)	<1	>2	değişken
FEÜRE(%)	<35	>35	-
İDRAR/SERUM KREATİNİN	>40	<20	<20
İDRAR OSMOLARİTESİ(MOSM/L)	>500	<300	<500
İDRAR/SERUM OSMOLARİTESİ	>1,5	<1,3	<1,5

Kısaltmalar: FENA= Fraksiyone Sodyum Atılımı; FEÜRE= Fraksiyone Üre Atılımı

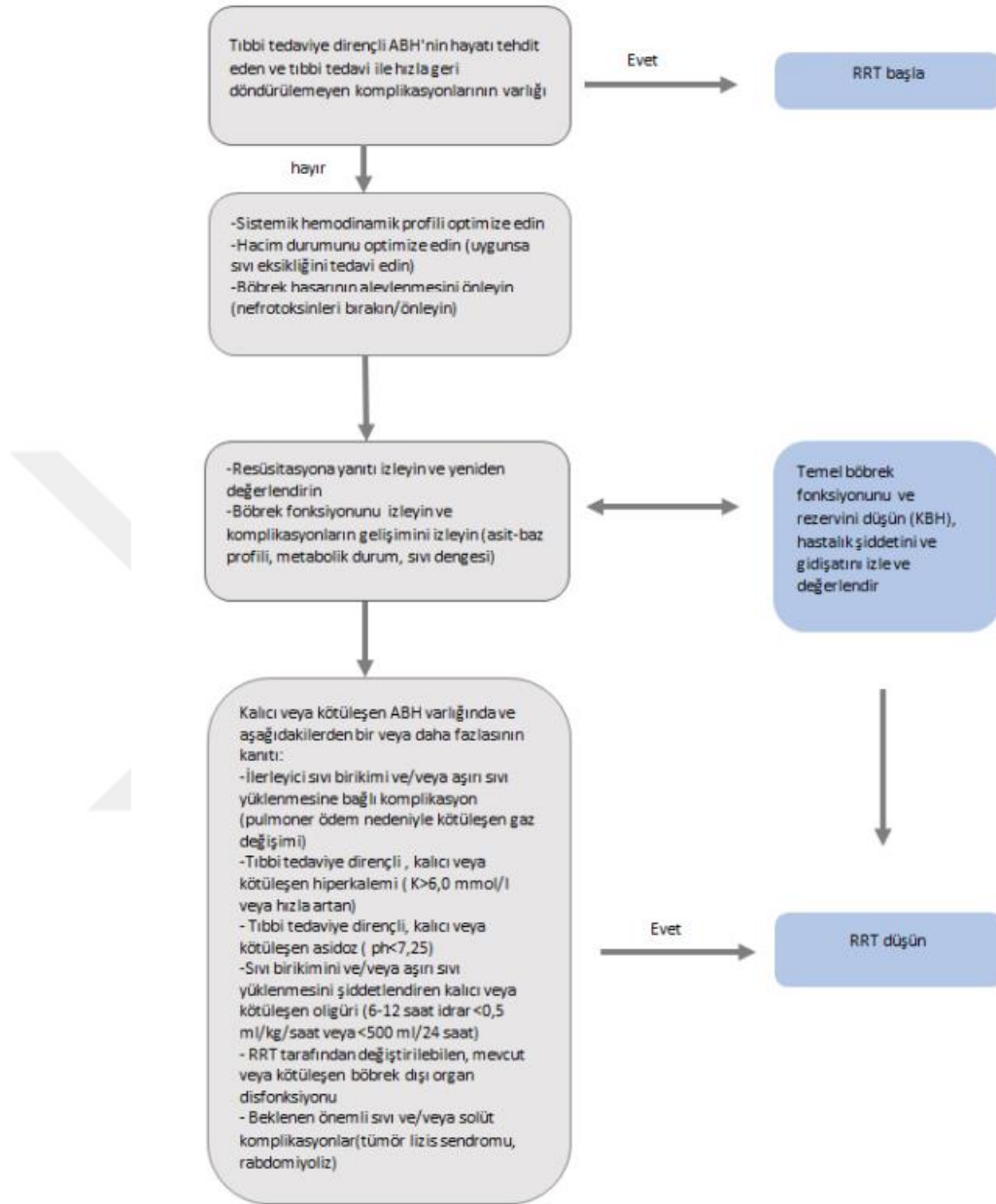
Yüzde 1'den düşük bir değer, akut böbrek hasarının prerenal bir sebebini gösterirken, yüzde 2'den büyük bir değer, intrinsik sebepleri gösterir (39). Ancak yüzde 1'den düşük FENa değerleri, ABH'nin prerenal nedenleri için spesifik değildir, çünkü bu değerler kontrast nefropatisi, rabdomiyoliz, akut glomerülonefrit ve idrar yolu tıkanıklığı gibi diğer durumlarda ortaya çıkabileceğini unutmamak gerekir. Bununla beraber, diüretik tedavisi alan hastalarda, yüzde 1'den daha yüksek bir

FENa değeri, diüretik tarafından indüklenen natriürezden kaynaklanabilmektedir (40).

1.1.6. Tedavi

RRT şiddetli ABH'nin tedavisinde temel noktadır. Tıbbi tedaviye dirençli veya aşık hiperkalemi, metabolik asidoz, aşırı hacim yüklenmesi, üremik belirti ve semptomların varlığı RRT için geleneksel endikasyonlar olarak kabul edilmektedir. Dolaşım yetmezliği durumlarında sıvı yüklenmesi belirtilir. ABH'nin gelişimi potansiyel mekanizmalar intrarenal kompartman sendromunu içerir ve böbrekler gibi kapsüllü organların venöz tıkanıklığının bir sonucu olarak görülebilir. Sıvı uygulaması ayrıca renal oksijen arz-talep ilişkisini şu şekilde bozar: Glomerüler filtrasyon hızındaki artışın bir sonucu olarak sodyum geri emilimi artar. Bu nedenlerle, sıvılar sadece intravasküler hipovolemi olduğu durumlarda uygulanmalıdır. Sistemin oksijen sunumu ve hemodinamik denge açısından uygulanması gereken minimum IV sıvı miktarı gerekli görüldüğü takdirde uygulanmaları gerekir. Periyodik yeniden değerlendirme altında sıvı yanıtının ve hemodinamik durumun sıvı yüklenmesi önlenir. Bu noktada amaç övolemiye ulaşmak ve övolemiyi sürdürmektir. Klasik olarak, sıvı yanıtının değerlendirilmesi olan bir hastaya sıvı testi vermeyi içerir. Azalmış organ perfüzyonu ve bunun olup olmadığının kontrol edilmesi test kalp debisini artırır ve organı iyileştirir. Çeşitli invaziv ve non-invaziv teknikler sıvı yanıtını değerlendirmek için geliştirilmiştir. Sıvı resüsitasyonunun genel amacı hipovolemi ve böbreği korumak için ön yükü optimize etmek ve perfüzyonu düzeltmektir. ABH olan hastalarda sıvı resüsitasyonu hipovoleminin düzeltilmesinin ötesinde, böbrek iyileşme şansı artırır. Böbrek fonksiyonunun iyileşmesi ve genel olarak kötüleşmesi durumunda sıvı uygulaması durdurulmalıdır. Dolaşım yetmezliği belirtileri düzeldiğinde, erken dönemde aşırı sıvı yüklenmesi belirtileri görülür ve/veya dinamik test sonuçları hastanın artık sıvıya muhtaç olmadığını gösterir. Santral venöz basınçta artış sıvı yüklemesi sırasında güvenlik amaçlı olarak da kullanılabilir. Renal replasman tedavisi algoritması şekil 1'de gösterilmiştir.

Şekil 1: Renal replasman tedavisi algoritması (41)



ABH tanılı bazı hastalarda akut böbrek hasarı renal replasman tedavisi gerektirebilecek kadar şiddetlidir. Bu tür bir müdahaleye rehberlik edecek kriterler mevcuttur. Ancak, klinisyenler bu kararı verirken aşağıdaki gibi faktörleri göz önünde bulundururlar: potasyum, kreatinin ve üre konsantrasyonları olarak; sıvı durumu; asit-baz durumu; idrar çıkışı; hastanın genel durumu. Renal replasman

tedavisine başlamak için en iyi zaman tartışmalıdır çünkü zamanlamayı birbirine bağlayan tek çalışma sonuç gözlemseldir (43). Üç çeşit böbrek replasman tedavisi mevcuttur: sürekli, aralıklı (aralıklı hemodiyaliz veya yavaş düşük verimli diyaliz) ve periton diyalizi. Sürekli renal replasman tedavisi tek başına filtrasyonu içerebilir (örn. sürekli venöz-venöz hemo filtrasyon) veya difüzyon başına (örneğin, sürekli veno-venöz hemo diyaliz) veya her ikisi (örneğin, sürekli veno-venöz hemo dia filtrasyonu). Periton diyalizi, klirens sınırlamaları ile ilişkilidir ve sıvı uzaklaştırma ile ilgili zorluklar (ve potansiyel komplikasyonlar) ve bu nedenle yetişkinlerde nadiren kullanılır. Çeşitli RRT türleri kullanılabilir ve türü bakım yerine, mevcut ekipmana ve uzmanlığa göre değişir. ABH tanısı olan erişkinlerde RRT için kullanımı olmasına rağmen periton diyalizi nadiren kullanılır. Sürekli RRT, yavaş, sürekli uygulanan tedavi şeklidir. Yoğun bakım ünitelerinde saatlerce ve günlerce ve genellikle hemodinamisi stabil olmayan hastaları tedavi etmek için kullanılır (44). ABH'ta hemodinamik olarak stabil hastalarda konvansiyonel aralıklı hemodiyaliz kullanılır. ABH tanılı hastalarda sıvı ve elektrolit imbalansını yönetmek için bazı hastalarda daha sık seanslar gerekebilir. Uzun süreli aralıklı RRT'de geleneksel diyaliz gibi aynı ekipmanı kullanılmakta olup ancak daha uzun seanslardaki akış hızları ile daha düşük kan kullanarak diyaliz sağlanır.

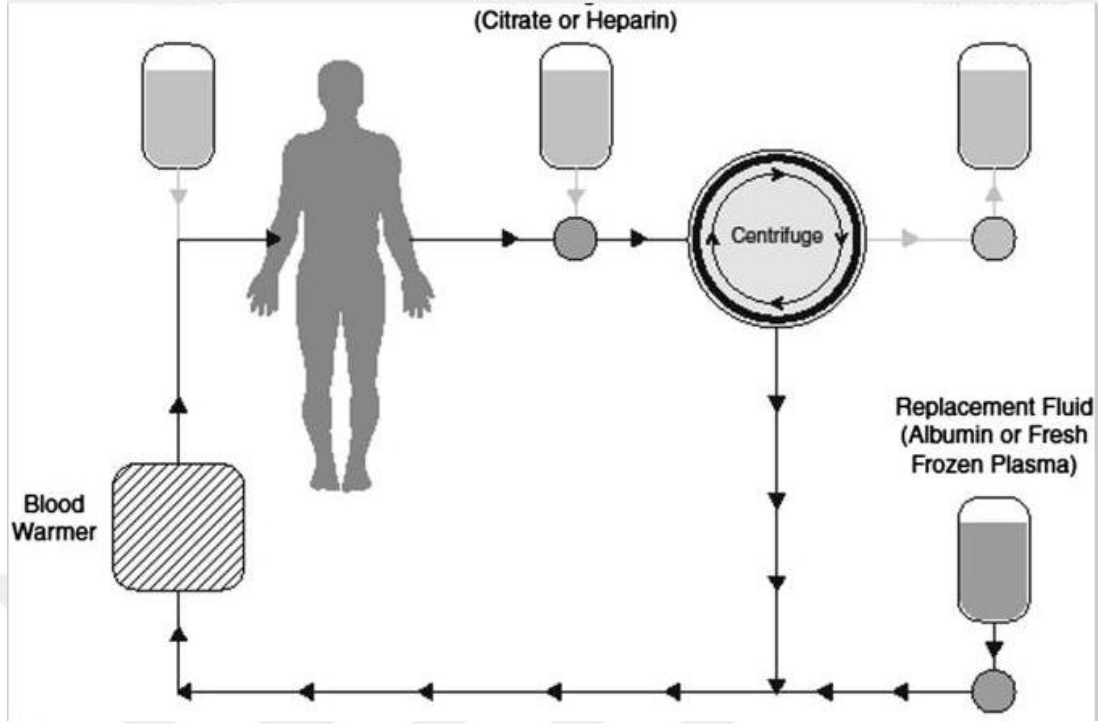
Glomerülonefritlerin tedavisinde plazmaferez tedavi seçeneklerinden birisidir. Bu işlem ile hedef doku ya da organ üzerinde hasar oluşturacak antijenik yapılar ya da vücudun kendisine karşı gelişmiş antikorlar kandan uzaklaştırılır ve olumsuz etkiler en az indirgenir. Bunun örnekleri arasında; anti glomerüler bazal membran antikor hastalığı tanısı olan hastalarda kresent oluşumu saptanıp pulmoner hemorajisi olmayan hastalar dışında tüm hastalara plazmaferez önerilmektedir. ANCA ilişki vaskülitlerin tedavisinde de immüsupresif tedaviye ek olarak plazmaferezin yeri vardır. Plazmaferezin ABH pratiğinde kullanımı ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

2.1. Aferez yöntemleri

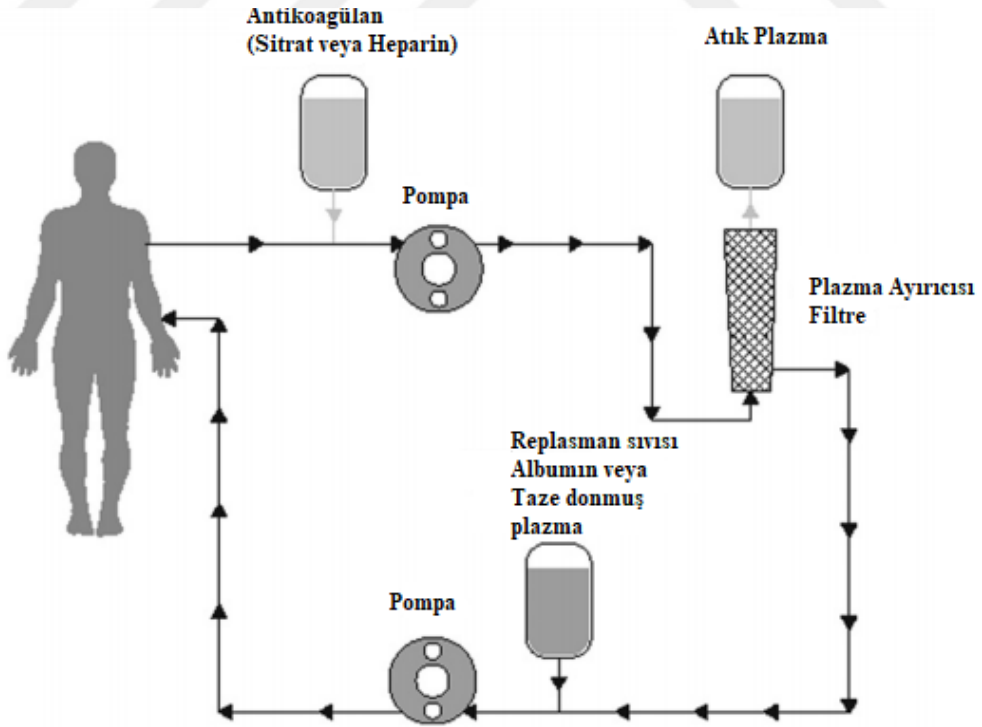
Plazmaferez, kan plazması veya bileşenlerinin ekstrakorporeal olarak çıkarılmasını, geri verilmesini veya değiştirilmesini içeren terapötik bir müdahaledir. Bu işlemin altında yatan mekanizma, yarı geçirgen zarlar kullanılarak santrifüjleme veya süzme yoluyla gerçekleştirilir. Kullanılan yöntemler arasında; santrifüj, filtrasyon ve adsorpsiyon sayılabilmektedir.

Santrifügasyon yönteminde kanın komponentlerine ayrılması, santrifüj sırasında oluşan merkez kaç kuvvetinin etkisi ile özgül ağırlıkları birbirinden farklı olan kan hücreleri ve plazmanın ayrılması prensibine dayanmaktadır. Alınan kan, komponent ayrımının gerçekleştirileceği santrifüj bölgesine gönderilmektedir. Üretici firmaların kendi cihazları için geliştirdikleri değişik şekillerde dizayn edilmiş santrifüj bölümleri bulunmaktadır ve cihazlara göre çanak (bowl), ayırım odacığı (separation chamber), tübüler kasnak gibi farklı isimler ile tanımlanmaktadır (46). Santrifüj yönteminde aralıklı (intermittan) akım tekniği ve sürekli akım tekniği olmak üzere iki farklı teknik vardır. Santrifüj Tekniği İle Aferez şematik görünümü şekil 2’de gösterilmiştir.

Filtrasyon yöntemi ile yapılan aferez en küçük komponentleri (genellikle plazma) daha büyük bileşenlerden (genellikle hücresel komponentler) ayırmak amacıyla içinde küçük delikler (porlar) bulunduran yarı geçirgen bir membran kullanır. Membranlar düz bir plaka konfigürasyonunda ya da içi boş fiber konfigürasyonunda olabilir. Düz plakada plazma membrandan geçerken hücresel elemanlar donöre/hastaya geri verilmek üzere membranın iç kısmında kalır. İçi boş filtre (hollow fiber) ise sert bir silindir içine yerleştirilmiş olan duvarlarında delikler olan kamışlardan oluşur. Filtrasyon sistemleri tüm kanı filtrasyon odacığına pompalar ve dışa çıkışa izin vermez ki bu da plazmayı porlardan geçmeye zorlar. Hücresel elemanlar dışarı çıkar ve donöre/hastaya geri verilir; plazma, filtrenin dışarı çıkış kısmından ayrı olarak toplanır (48). Filtrasyon Tekniği ile Aferez Şematik Görünümü şekil 3’te gösterilmiştir.

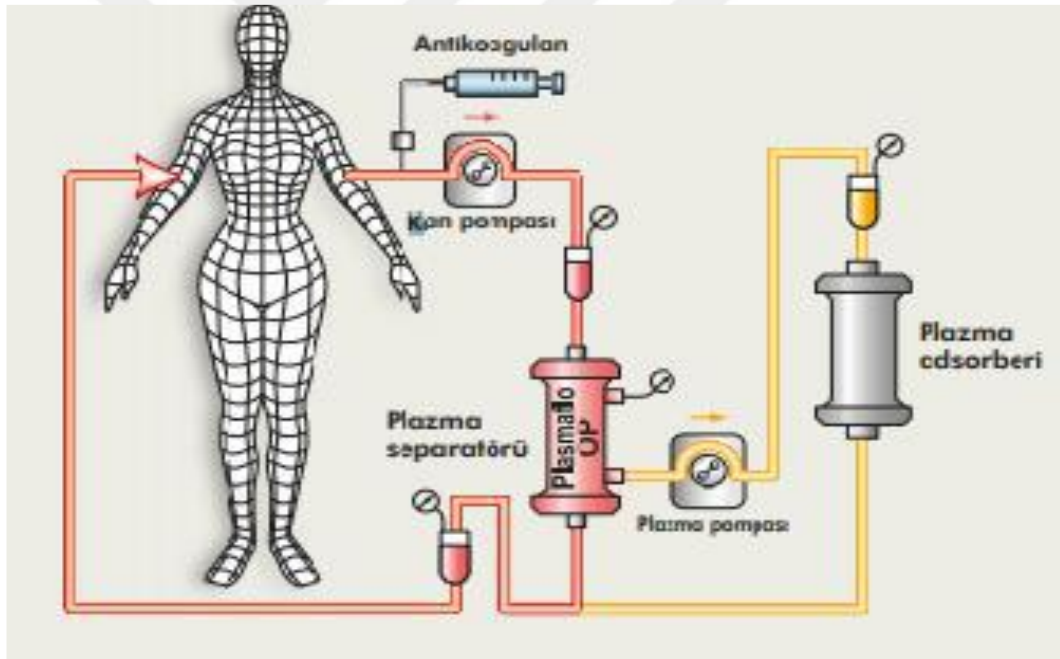


Şekil 2: Santrifüj Tekniği İle Aferezin Şematik Görünümü (47)



Şekil 3: Filtrasyon Tekniği ile Aferez Şematik Görünümü (47)

İmmünadsorbsiyon, hastanın kanından ayrılmış plazmasını, immunoglobulinlerini uzaklaştırmak için tıbbi bir cihazdan geçirmek sureti ile aktif bileşenine (örn. stafilokok protein A, poliklonal antikorlar, triptofan & fenilalanin immobilize polivinilalkol jel) spesifik olarak bağlayarak uzaklaştırma kapasitesi olan bir işlemdir. Spesifik bir antijene yönelik tek bir antikorunu uzaklaştırabildiği gibi (spesifik IA), tüm antikorları da (spesifik olmayan IA) uzaklaştırabilir. Spesifik olmayan immunoadsorbsiyon: Stafilokokal protein A kolonları, Anti-insan Poliklonal İmmunglobulin Kolonu, Dekstran Sülfat Kolonu, Triptofan (TR) polivinil alkol jel kolonu ve Fenilalanin (PH) polivinil alkoljel kolonu gibi farklı şekillerde kullanılabilir (49). Adsorbsiyon Tekniği ile Aferez Yöntemi şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4: Adsorbsiyon Tekniği ile Aferez Yöntemi (50)

2.2. Antikoagülasyon

Plazmaferez işlemi hangi teknikle yapıldığına bakılmaksızın antikoagülasyon gerektirir. Antikoagülasyon plazmaferez sırasında ekstrakorporeal bölümde pıhtılaşmanın önlenmesi için gereklidir. Santrifüj yönteminin kullanıldığı aferez cihazlarında sıklıkla sitrat antikoagülasyonu kullanılır. Sitrat ekstrakorporeal alanda

iyonize kalsiyumu bağlayarak koagülasyonu engeller. İntravasküler alanda iyonize kalsiyum değerlerinin normale dönmesi ve sitratın metabolize olması nedeniyle koagülasyon düzelir. İşlem sırasında sitrat dozu 1,0-1,8 mg/kg/dk arasında tutulmalıdır(51). Hastalarda sitrat metabolizmasını bozan bir durum (karaciğer, böbrek yetmezliği), işlem öncesi serum kalsiyum düzeyinde dengesizlik ve replasman sıvısı olarak taze donmuş plazma kullanılacak ise sitrat toksisitesi yönünden dikkatli olmak gerekir. İşlem sırasında sitrat toksisitesine bağlı hipokalsemi semptomları görülürse 10 ml %10'luk Ca glukonat infüzyonu 15 dk'da intravenöz olarak verilmelidir (52). Plazmaferez işleminin membran aracılığıyla filtrasyon yöntemi ile yapılması durumunda ise antikoagülasyon için heparin tercih edilir. Bunun nedeni bu teknikte çok daha fazla kan hacmi işleme alındığından yüksek doz sitrata maruziyeti önlemektir. Heparin dozu tedavinin başında bolus 3000-5000 IU veya 40-60 U/kg ardından 1000 IU/saat bolus olarak ayarlanır (53).

2.3. Aferez etki mekanizmaları

Günümüzde plazmaferez işlemi tedavi amacıyla nörolojik, immünolojik, hematolojik ve nefrolojik alanlarda kullanılmaktadır. Bütün bu alanlarda plazmaferez işleminin etkili bir tedavi aracı olarak kabul edilebilmesi için bazı şartların mevcut olması gerekir. Bu şartlar; intravasküler alanda biriken ve uzaklaştırılması planlanan maddenin yarı ömrü uzun olmalıdır. Böylelikle patojenik madde plazmaferez işlemi ile uzaklaştırılabilir. Aksi takdirde ekstrakorporeal bölüme ulaşmadan endojen klirens gelişir. Plazmaferez ile uzaklaştırılacak madde akut toksik ve/veya alternatif tedavilere dirençli olmalıdır. Plazmaferez uzaklaştırılacak patojenik maddenin molekül ağırlığı yüksek olmalıdır. Bu maddenin molekül ağırlığı 15.000 daltonu geçmelidir. Daha küçük molekülleri, daha ucuz olan başka yöntemlerle (hemofiltrasyon, hemodiyaliz) uzaklaştırmak mümkündür (54).

Plazmaferez ile kandan uzaklaştırılması hedeflenen patojenik proteinler sıklıkla immünoglobulindir. TPZ özellikle otoantikörlerin uzaklaştırılmasında çok etkilidir. Örneğin IgG'nin molekül ağırlığı 150.000 dalton olup patojenik immünoglobulin birikimi en etkili şekilde plazmaferez ile kandan uzaklaştırılmaktadır.

Plazmaferezin intravasküler alandaki antikorları temizlemek amacıyla kullanıldığı bir başka durum, crossmatch veya ABO uyumsuz organların transplantasyonudur. TPZ aracılığıyla nakil öncesi desentizasyon işlemi yapılmaya çalışılır. Anti-HLA ve ABO antikorlarının TPZ ile uzaklaştırılması ve beraberinde immüsupresyon uygulanması başarılı bir şekilde nakil yapılmasını sağlayabilmektedir (55). Otoimmün hastalıklarda plazmaferez ile otoantikorların uzaklaştırılması bu kompleksleri uzaklaştıran başka yolların aktifleşmesine yol açabilir. SLE tanılı hastalarda mevcut immünkomplekslerin eritrositlere afinitesini artıran kompleman proteinde artış tespit edilmiştir. Benzer şekilde monosit makrofaj aktivitesinde artış görülmüştür. Sonuç olarak, immünkompleksleri temizleyen retiküloendotelial sistemin plazmaferez seansı sonrasında çok daha fazla aktifleştiği öne sürülmektedir. Bu durum intravasküler alanın çok daha hızlı bir şekilde patojenik proteinlerden temizlenebilmesi sağlamaktadır (56).

Proinflamatuvar sitokinleri ve adezyon moleküllerini azaltıcı olası etkisine nedeni ile günümüzde çoklu organ yetmezliği ile sonuçlanan septik şok tedavisinde standart tedaviye yanıt alınmadığında alternatif olarak plazmaferez tedavisi önerilmektedir (57). Septik şok tedavisinde salınan sitokinlerin inhibisyonu hedeflenmekte olup farmakolojik tedavinin faydalı olmadığı durumlarda plazmaferez ile toplu bir şekilde uzaklaştırma işe yarayabilmektedir.

2.4. Nefrolojik hastalıklarda aferezin kullanımı

Terapötik plazmaferez yapılabilen hastalıklar American Society for Apheresis (ASFA) Aferez Uygulamaları Komitesi tarafından dört kategoride gruplandırılmıştır. Kategori 1; birinci basamak tedavi olarak plazmaferez yapılabilen hastalıkları, kategori 2; mevcut tedaviye ek olarak plazmaferezin ikinci basamak tedavi olarak yapılabileceği bozuklukları, kategori 3; plazmaferezin faydası minimaldir ve tedavi bireyselleştirilmelidir ve kategori 4; kanıtların plazmaferezin etkisiz veya zararsız olduğunu öne sürdüğü bozuklukları içerir, ancak etik kurul onayı alındıktan sonra düşünülebilir.

Kategori 1 nefrolojik hastalıklar, ANCA ile ilişkili hızlı ilerleyen glomerülo nefrit (diyaliz bağımlı veya diffüz alveolar kanama ile ilişkili), Anti-glomerüler bazal membran hastalığı-Goodpasture sendromu, Fokal segmental

glomerüloskleroz (nakil böbrekte nüks), Desensitizasyon ve antikor aracılı rejeksiyonla seyreden böbrek nakli, Trombotik mikroanjiyopati. Kategori 2 nefrolojik hastalıklar; myelom nefropatisi, SLE (şiddetli). Kategori 3 nefrolojik hastalıklar; ANCA ile ilişkili hızlı ilerleyen glomerülonefrit (diyalizden bağımsız), Anti-glomerüler bazal membran hastalığı, Goodpasture sendromu (diyaliz bağımlı), kresentik IgA nefropatisi, Trombotik mikroanjiyopati (tamamlayıcı faktör gen mutasyonları, MCP mutasyonları, klopidogrel ve kalsinörin inhibitörlerine bağlı gelişen) Kategori 4 nefrolojik hastalıklar; Lupus nefriti, Trombotik mikroanjiyopati (gemsitabin ve kinine bağlı gelişen)

2.4.1. Primer börek hastalıklarında plazmaferez

Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), bir dizi klinik-patolojik tek bir hastalıktan ziyade sendromlar bütünü ifade etmektedir. Plazmada dolaşımdaki permeabilite faktörleri, podositleri hedef alıp glomerüler filtrasyon bariyerine zarar vermektedir. Birçok çalışmada FSGS'li hastalarda plazmaferezin faydalı olduğunu göstermiştir. Steroid dirençli nefrotik sendromlu hastalarda plazmaferez ile proteinüri ve renal fonksiyonlar iyileşme göstermiştir (58,59). ASFA kılavuzuna göre FSGS'li hastalarda yalnızca, önceki tedaviler başarısız olması durumunda plazmaferez kullanımı önerilmektedir (60). Sonuç olarak, ekstrakorporeal tedaviler primer refrakter FSGS tedavisinde önemli tamamlayıcı seçeneklerdir. Bu tekniklerin uygulamaları, doğal böbrek hastalıklarında hala nadirdir ve bunların etkinliği ve güvenliğini doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Podosit M tipi fosfolipaz ve trombospondin tip 1 domain içeren protein 7A'ya karşı antikorların keşfinden sonra membranöz nefropati patogenezi daha iyi anlaşılmıştır. Antikor titresi membranöz nefropati prognozu ile yakın ilişkilidir. Hastalığın tedavisinde rituksimab, intarvenöz immünglobulinler faydalı olabilmekle birlikte plazmaferez, konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen hastalarda bir tedavi seçeneği gibi görünmektedir, ancak plazmaferezin etkinliğini değerlendirmek için daha ileri ve daha geniş retrospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (61). Plazmaferez ve immünadsorbisyonun şiddetli antikor pozitif membranöz nefropati tedavisinde kullanımı mevcuttur ama membranöz nefropatinin uzun dönem remisyonu için immünsupresif tedaviler halen tedavinin ana ögesidir. Bu hastalarda plazmaferez

yalnızca, ciddi enfeksiyonlar gibi komplikasyonlar eklenmiş şiddetli proteinüri durumlarında antikorları uzaklaştırmak için kullanılır.

Goodpasture sendromunun güncel tedavisinde plazmaferezin kortikosteroid ve siklofosfamid gibi immünsupresif ilaçlar ile kombinasyonu önerilmektedir. Plazmaferez dolaşımdan antikorları temizlerken immünsupresif ilaçlar yeni antikor oluşumunu önlemektedir. Plazmaferez öncesi dönemde Goodpasture sendromunun mortalite ve son dönem böbrek yetmezliği gelişimi sıklığının yüksek olduğu bilinmektedir. Plazmaferez anti-GBM antikorlarını azaltmada, renal fonksiyonları iyileştirmede ve intraalveolar kanamayı kontrol etmede etkin bulunmuştur (62). Serum kreatinin <5,7 mg/dL ve diffüz alveolar hemorajisi olan hastalarda tedavi sonrası renal fonksiyonların iyileştiği gözlenmekle birlikte serum kreatinin > 5,7 mg/dL olan hastalarda glomerüler hasarın irreversibl olduğu gösterilmiştir (63). Bu nedenle bu hastalarda hastalık son dönem böbrek yetersizliğine ilerlemeden plazmaferez uygulanmalıdır.

2.4.2. Sekonder böbrek hastalıklarında plazmaferez

ANCA ilişkili vaskülitler, mikroskobik polianjit, granümatöz polianjit, eozinofilik granümatöz polianjiti içermektedir. ANCA ilişkili vaskülitler küçük damarlarda nekrotizan inflamasyon ve fibrinoid nekroz ile karakterizedir. Böbrek, akciğer, kulak-burun-boğaz, cilt, eklem ve sinir sistemi bir çok organ ve dokuyu tutabilmektedir. Bu hastalıkların tedavisinde uzun süredir glukokortikoidler ve immünsupresif ilaçlar standart tedavi olarak uygulanmıştır. Son yıllarda bu hastalarda plazmaferez kullanımı gündeme gelmiş olup MEPEX çalışmasında plazmaferez kullanımı önerilmiştir (64). Bu çalışmada oral glukokortikoid ve oral siklofosfamid alan hastaların bir kısmına intravenöz metil prednisolon eklenmiş, bir kısmı ise plazmafereze alınmıştır. Plazmaferez kolunda renal fonksiyonlarda iyileşme ve diyaliz bağımlılığı konusunda daha iyi sonuçlar saptanmıştır, ancak dört yıl sonraki değerlendirmede plazmafereze alınan hastalarda genel sağkalım, renal sağkalım ve relaps oranlarında üstünlük gösterilememiştir. Ek olarak, böbrek biyopsisinde skar izlenmeyen hastaların plazmaferezden daha çok fayda gördüğü belirtilmiş ve son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastaların plazmaferezden fayda görmediği vurgulanmıştır.

Şiddetli ANCA ilişkili vaskülit tanısı olan hastalarda plazmaferez etkinliğinin değerlendirildiği PEXİVAS çalışmasında yedi yıla kadar süren takiplerde plazmaferezin geçici faydası olduğu ama mortaliteyi ya da son dönem böbrek yetmezliği insidansını azaltmadığı gösterilmiştir (65). Bu çalışmada serum kreatinin > 5,7 mg/dL üzeri veya diffüz alveolar hemorajisi olan hastalar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. MEPEX ve PEXİVAS çalışmalarını da içeren bir meta analizde plazmaferezin kısa dönemde son dönem böbrek yetmezliği insidansını azalttığı ama uzun dönemde son dönem böbrek yetmezliği gelişmesini engellemede faydası olmadığı gösterilmiştir (66).

Böbrek tutulumu ile seyreden TMA, plazmaferezin en yaygın kullanım endikasyonudur (67). TMA; nörolojik tutulumun ön planda olduğu TTP ve böbrek tutulumunun ön planda olduğu HÜS olarak sınıflandırılabilir. TTP fizyopatolojisi, ADAMTS13 olarak bilinen metalloproteinazları parçalayan von Willebrand faktörün eksikliği ile karakterizedir (68). Edinilmiş TTP hastalığının en sık formu olup ADAMTS-13'e karşı antikor gelişimi mevcuttur. Taze donmuş plazma replasmanı ile yapılan plazmaferez ilk sıra tedavidir. Plazmaferez tanı konulduktan sonra hızlıca uygulanmalıdır. Plazma infüzyonunda ADAMTS-13 aktivitesi artmakla birlikte inhibitörler halen kanda bulunmaya devam ettiği için plazmaferezin plazma infüzyonundan daha faydalı olduğu gösterilmiştir (69). Edinilmiş tip TTP tedavisinde steroid ve rituksimab tedavileri önemle yer tutmaktadır. Bir monoklonal anti-vonWillebrand faktör antikor olan kaplasizumab, TTP'nin sebep olduğu hedef organ hasarını bloke etmekte olup kullanımına girmiştir (70).

Sonuç olarak, TTP tanısı konulduktan sonra plazmaferez işlemi hastaların durumunu önemli ölçüde iyileştirebilecek olan bir tedavi seçeneğidir. Dirençli TTP'li hastalar için, rituximab, immünoşüpresif ajanlar ve yeni ajanlar kullanılmış olup doğrulamak için daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tarihsel olarak HÜS tedavisinde plazmaferez başlangıç tedavisi olarak önerilmektedir. TMA'nın diğer nedenleri dışlandığında ekulizumab kullanılabilir. HÜS tedavisinde tek başına plazmaferez kullanımının prognozu iyi değildir. Uzun dönem takip sonrası hastaların % 79'unda böbrek fonksiyonlarında geçici bir düşüş veya son dönem böbrek yetmezliği saptanmıştır (71). Retrospektif

bir çalışmada plazmaferez/plazma infüzyonu ile ekulizumab kombine kullanımının tek başına plazmaferez/plazma infüzyonu tedavisine göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (72). Günümüzde halen plazmaferez veya plazma infüzyonu, ekulizumab temin edilemediği durumlarda destekleyici ve alternatif tedavi olarak önerilmektedir.

SLE, birçok organda inflamasyon ve immün kompleks birikimine neden olabilen yaygın bir otoimmün hastalıktır. Antikorların, hastalık patogenezi ve aktivitesinde önemli rolleri vardır. Bu antikorları azaltmak ya da üretimini baskılamak şiddetli organ hasarının önüne geçmektedir. SLE kliniğindeki en yaygın olan ciddi organ tutulumu lupus nefritidir. Glukortikoid ve immüsupresif tedaviler SLE tedavisinde geleneksel seçeneklerdir. Standart tedavi ile plazmaferez kombinasyonunun standart tedaviye üstünlüğü gösterilememiştir (73). Plazmaferez SLE tedavisinde sadece indüksiyon ya da idame tedavide değil hiperviskozite, TMA, gebelik gibi hayatı tehdit eden durumlarda da kullanılabilir.

Siklofosfamidin etkisiz ya da kontraendike olduğu lupus nefriti hastalarında immünadsorbsiyonun proteinüri ve hastalık aktivitesini anlamlı şekilde düşürdüğü gösterilmiştir (74). Bu hastalarda uzun süreli inceleme altında on yıllık plazmaferez sürecinde enfeksiyon, malignite, istenmeyen yan etki artışı gösterilememiştir. Konvansiyonel stratejilerin tedavide yetersiz kaldığı ya da kontraendike olduğu SLE hastalarında ekstrakorporal tedaviler ön plana çıkmaktadır. Yan etkilerin daha az olması nedeni ile bu hastalarda immünadsorbsiyon plazmafereze göre tercih edilecek seçenek olmalıdır.

Böbrek transplantasyonu olmuş hastalarda antikor ilişkili allograft rejeksiyonu graft kaybının ana sebebidir. Tedavinin ana ilkesi var olan antikorları elimine etmek ve yeni antikor oluşumunu önlemektir. KDIGO kılavuzu terapötik aferez işleminin antikor ilişkili allograft rejeksiyonunu önlemek için kullanımını önermektedir (75). İmmünadsorbsiyon gibi terapötik aferez işlemine yanıt vermeyen rejeksiyon hastalarında tedavi etkinliğini artırmak için membran filtrasyon eklenmesi yapılabilmektedir. Nefroloji pratiğinde plazmaferez kullanımı Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3: Nefrolojik hastalıklarda plazmaferezin kullanımı

Hastalık	Kategori	Öneri düzeyi	Tedavi önerilen hastalar	Plazmaferez reçetesi	Replasma n sıvıları	Plazmaferez süresi
Goodpasture hastalığı	1	1C	Alveoler hemoraji, diyaliz ihtiyacı olmayan hastalar	Günlük veya günde 4 litre ile	Albümin, TDP	2-3 hafta
Kriyoglobulinemi	1-2	1C	RPGN, distal nekroz ampütasyon ihtiyacı veya ileri nöropati	Haftada 3 gün 1 plazma hacmi	Isıtılmış %5 human albümin	2-3 hafta
RPGN	1	1B	Ağır böbrek yetmezliği, diyaliz ihtiyacı olan ve ağır pulmoner hemorajisi olan hastalar	Günlük veya günde 4 litre ile	Human albümin, hemoptizi varsa veya yeni biyopsi alınmışsa TDP	2-3 hafta
Multipl myelom	2	2A	Cast nefropatisi veya monoklonal hafif zincir yüksekliği	7-10 gün içerisinde 5-7 seans	Albümin, TDP	Hafif zincir düzeyine göre
SLE	2	2C	Ağır pulmoner hemorajisi veya nörolojik tutulumu olan hastalar		Human albümin, yeni biyopsi yapılmışsa TDP	
HÜS/TTP	1	1A	HÜS/TTP şüphesi veya tanısı olan tüm	Günlük 1 plazma volümü ile	TDP	En az 7-10 gün, trombosit sayısı

			hastalar			normale gelinceye ve hemoliz kayboluncaya kadar
Nüks FSGS	1	1B			Human albümin, yeni biyopsi yapılmışsa TDP	En az 10 günlük, daha sonra aralıklı
ANCA ilişkili vaskülitler	1-3	1B-2C	RPGN, Cr \geq 5.7mg/dl RPGN, Cr < 5,7 mg/dl	1B 2C	TDP	Diffüz alveolar hemoraji varsa hergün,yoksa gün aşırı

2.5. Plazmaferez komplikasyonları

Plazma değişimi prosedürü sırasında veya sonrasında meydana gelebilecek yaygın komplikasyonlar şunlardır:

- Sitrat antikoagülasyon kullanımının bir sonucu olarak hipokalsemi veya hipomagnezemi.
- Hipotermi
- Transfüzyon reaksiyonları
- Sıvı ve elektrolit dengesizliği
- Hipofibrinojenemi ve trombositopeniye bağlı kanama diyatezi
- Hipotansiyon
- Kızarma

- Mide bulantısı ve kusma gibi gastrointestinal semptomlar



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın dizaynı

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 25/05/2022 tarih ve 2022/187 nolu kararı ile Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma Ve Uygulama Hastanesin 2010-2022 yıllarında ABH ile başvurup plazmafereze alınan hastalar dosyalarından ve otomasyon bilgi sisteminden retrospektif olarak tarandı. Yaş,cinsiyet, plazmaferez sayısı, işlem öncesi ve sonrası glomerüler filtrasyon hızı (CKD-EPI formülü ile hesaplandı), kreatinin, BUN, üre, LDH, CRP, albümin, hemoglobin, trombosit sayısı,spot idrarda mikrototal protein/kreatinin oranı parametrelerine bakıldı. Hastalara plazmaferez dışında hemodiyaliz ve immünsupresif tedavi uygulandı. İmmünsupresif tedavi hastadan hastaya değişmekle birlikte siklofosfamid, kortikosteroid, rituksimab, mikofenolat mofetil gibi ajanlar kullanıldı.

Araştırmaya alınma kriterleri

- a.18 yaş üstü ve ANCA+ vaskülit, SLE, TMA'ya bağlı ABH gelişmiş olması
- b.Klinik ve tedavi verileri ulaşılabilir olması

Araştırmaya alınmama kriterleri

- a.Verilerine ulaşılamayan hastalar ve plazmafereze ihtiyacı olmayan ABH hastaları
- b.18 yaş altı hastalar
- c.Kronik böbrek hastalığı olan hastalar

3.2. İstatistiksel analiz

Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılan değişkenlerin iki bağımlı ölçümünün karşılaştırılmasında Eşleştirilmiş t testi, normal dağılmayan değişkenlerin iki bağımlı ölçümünün

karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 22,0 Windows versiyon paket programı kullanılmıştır. $P \leq 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı $45,37 \pm 17,27$ saptandı. Çalışmaya toplam 35 hasta dahil edildi. Hastaların 19'u (% 54,3) kadın olup 16 hasta (% 45,7) erkek cinsiyete sahipti. Hastaların 10'u (%28,6) ANCA+ vaskülit tanısı, 18'i (% 51,4) TMA tanısı, 7 hasta ise (% 20) SLE tanısı almış hastalardı. Hastaların 18'i (% 51,4) taze donmuş plazma (TDP) ile, 12'si (% 34,3) double filtrasyon ile, 5'i (% 14,3) albumin ile plazmaferez işlemine alındı. Hastalar plazmafereze alınmasının ortalama sayısı $9,43 \pm 7,44$ olarak bulundu. Hastaların 20'si (%57,1) hemodiyaliz işlemine alındı. Toplamda 32 hastaya (%91,4) farklı immünsupresif ajanlar verildi. Tanılarından bağımsız olarak değerlendirildiğinde bir yıllık takiplerinden sonra 16 hastanın (%45) böbrek yetmezliğinin ortadan kaybolduğu 3 hastada (%8) exitus gelişmiştir. Çalışmamızda 11 hasta (%31) evre 2-3 kronik böbrek hastalığı tanılı olarak takip edilmiş, 5 hastada (%14) son dönem böbrek yetmezliği gelişmiş olup RRT başlanmıştır. Hastaların genel özellikleri tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Hastaların genel özellikleri ve tanıları

		sayı	%
CİNSİYET	KADIN	19	54,3
	ERKEK	16	45,7
TANI	ANCA + VASKÜLİT	10	28,6
	TMA	18	51,4
	SLE	7	20,0
PLAZMAFEREZE	TDP	18	51,4

ALINMA ŞEKLİ	DOUBLE FİLTASYON	12	34,3
	ALBÜMİN	5	14,3

4.2. Laboratuvar Parametreleri

Çalışmaya alınan bütün hastaların plazmaferez öncesi ortalama GFH $23,14 \pm 20,38$ ml/dk olup plazmaferez sonrası birinci ay kontrolünde $62,77 \pm 40,9$ ml/dk, üçüncü ay kontrolünde $73,91 \pm 41,79$ ml/dk, birinci yıl kontrolünde $70,1 \pm 41,02$ ml/dk olarak saptandı (p:0,001). Tüm hastaların plazmaferez öncesi ve plazmaferez sonrası 1.ay, 3.ay ve 1.yıl glomerüler filtrasyon hızının karşılaştırılması tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: Tüm hastaların plazmaferez öncesi ve plazmaferez sonrası 1.ay ,3.ay ve 1.yıl glomerüler filtrasyon hızının karşılaştırılması

	GFH (ml/dk)	p
Plazmaferez öncesi	23,14±20,38	
Plazmaferez sonrası 1.ay	62,77±19,8	0,001*
Plazmaferez sonrası 3.ay	73,91 ± 41,79	0,001*
Plazmaferez sonrası 1.yıl	70,1 ± 41,02	0,001*

*: p<0.05

Hastaların plazmaferez öncesi ortalama kreatinin değeri $4,83 \pm 3,05$ mg/dL olup plazmaferez sonrası kontrolünde $1,98 \pm 2,09$ mg/dL olarak tespit edildi (p:0,001). Plazmaferez öncesi bakılan üre ortalama değeri $142,2 \pm 69,14$ mg/dL olup plazmaferez sonrası ölçümde $72,69 \pm 63,02$ mg/dL olarak bulundu (p:0,001). Hastaların plazmafereze alınmadan önce bakılan ürik asit değeri $8,43 \pm 2,37$ mg/dl olup işlem sonrası değeri $5,98 \pm 1,78$ mg/dL olarak ölçüldü (p:0,001). Plazmaferez işlemi öncesi bakılan laktat dehidrogenaz (LDH) değeri $640,11 \pm 785,05$ IU/L olup işlem sonrası $273,34 \pm 108,28$ IU/L ölçüldü (p:0,006). Plazmaferez öncesi ve sonrası bakılan diğer parametreleri incelendiğinde işlem öncesi ve sonrası olarak sırasıyla CRP $61,03 \pm 60,67$ mg/L, $19,2 \pm 56,5$ mg/L; albumin $31,63 \pm 6,09$ g/dL, $36,14 \pm 5,99$ g/dL; hemoglobin $9,03 \pm 1,94$ g/dL, $11,9 \pm 1,96$ g/dL; trombosit değeri $192971,43 \pm 174031,69$, $243228,57 \pm 108014,18$ olarak bulundu. Belirtilen parametrelerin bazılarında işlem sonrasında öncesine göre anlamlı değişiklikler kaydedildi (p:0,001) (p:0,001) (p:0,001) (p:0,126). Plazmaferez öncesi ve sonrası bakılan spot idrarda mikrototal protein 3915 ± 4594 mg/gün, 1966 ± 2892 mg/gün olarak ölçüldü (p:0,013). Tüm hastaların plazmaferez öncesi ve plazmaferez sonrası 3.ay laboratuvar Parametrelerinin karşılaştırılması tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6: Tüm hastaların plazmaferez öncesi ve plazmaferez sonrası 3.ay laboratuvar Parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	Plazmaferez öncesi	Plazmaferez sonrası	p
Kreatinin (mg/dL)	$4,83 \pm 3,05$	$1,98 \pm 2,09$	0,001*
Üre (mg/dL)	$142,3 \pm 69,14$	$72,69 \pm 63,02$	0,001*
Ürik asit (mg/dL)	$8,43 \pm 2,37$	$5,98 \pm 1,78$	0,001*
LDH (IU/L)	$640,11 \pm 785$	$273,34 \pm 108$	0,006*
CRP (mg/L)	$61,03 \pm 60,67$	$19,2 \pm 56,5$	0,001*

Albumin (g/dL)	31,63±6,09	36,15±5,99	0,001*
Hemoglobin (g/dL)	9,03±1,94	11,9	0,001*
Trombosit (mm ³ /L)	192971±174031	243228±108014	0,126
Spot idrarda mikrototal protein (mg/gün)	3915±4594	1966±2892	0,013*

*: p<0.05

Hastalar ANCA+ vaskülit, TMA ve SLE tanılarına göre gruplandırılarak laboratuvar parametreleri ile ilişkilerine bakıldığında ANCA+ vaskülit hastalarında plazmaferez öncesi GFH 14,4 ± 9,54 ml/dk olup plazmaferez sonrası birinci ay kontrolünde GFH 31,7 ± 32,21 ml/dk; üçüncü ay kontrolünde 39 ± 33,07 ml/dk olarak saptanmış ve işlem öncesine göre GFH değerinde anlamlı yükselme izlenmiştir (p:0,028) (p:0,024). Hastaların işlem sonrası birinci yıl kontrolündeki GFH değeri 34,88 ± 24,57 ml/dk olup işlem öncesine göre renal fonksiyonlar iyileşme olmakla birlikte 3. ay ile 1.yıl arasında üç ANCA + hastanın exitus olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ANCA+ Vaskülit hastaların plazmaferez öncesi ve plazmaferez sonrası 1.ay ,3.ay ve 1.yıl Glomerüler filtrasyon hızının karşılaştırılması tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: ANCA+ Vaskülit hastaların plazmaferez öncesi ve plazmaferez sonrası 1.ay ,3.ay ve 1.yıl Glomerüler filtrasyon hızının karşılaştırılması

	GFH (ml/dk)	p
Plazmaferez öncesi	14,4 ± 9,54	
Plazmaferez sonrası 1.ay	31,7 ± 32,21	0,028*
Plazmaferez sonrası 3.ay	39,0 ± 33,07	0,024*

Plazmaferez sonrası 1.yıl	34,88 ± 24,57	0,050*
----------------------------------	---------------	--------

*: p<0.05

ANCA+ vaskülit tanılı hastaların plazmaferez öncesi ve sonrası böbrek fonksiyon testlerine bakıldığında kreatinin ve üre sırasıyla 5,52 ± 3,17 mg/dL, 3,26 ± 2,1 mg/dL; 179,9 ± 85,46 mg/dL, 120,3 ± 58,55 olarak ölçülmüştür. İki parametrede de işlem öncesine göre düşüş olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir. Benzer şekilde ANCA+ vaskülit tanısı olan hastalarda plazmaferez öncesi ve sonrası değerlere bakıldığında LDH, CRP, albumin, trombosit, proteinüri ölçümlerinde anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. ANCA+ vaskülit tanılı hastalarda ürik asit düzeyi plazmaferez öncesi ortalama 8,94 ± 2,58 mg/dL iken işlem sonrası 6,61 ± 1,92 mg/dL ölçülmüş ve anlamlı düşük gözlenmiştir (p:0,037). ANCA+ vaskülit tanısı olan hastaların 7'si (%70) ek olarak hemodiyaliz işlemine de alındı. Hastaların aldığı immünsupresif tedaviler incelendiğinde 8 hastanın (%80) siklofosfamid+kortikosteroid kombinasyonu, 1 hastanın (%10) siklosporin+kortikosteroid kombinasyonu, 1 hastanın (%10) ise mikofenolat mofetil+rituksimab+siklofosfamid+kortikosteroid kombinasyon tedavilerini aldığı saptanmıştır. Hasta sayısının az olması nedeni ile istatistiksel ilişki kurulamamıştır. ANCA+ vaskülit tanılı hastaların plazmaferez öncesi ve plazmaferez sonrası 3.ay laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: ANCA+ vaskülit tanılı hastaların plazmaferez öncesi ve plazmaferez sonrası 3.ay laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	Plazmaferez öncesi	Plazmaferez sonrası 3.ay	p
Kreatinin (mg/dL)	5,52±3,17	3,26±2,1	0,067
Üre (mg/dL)	179,9±85,46	120,3±58,55	0,052
Ürik asit	8,94±2,58	6,61±1,92	0,037*

(mg/dL)			
LDH (IU/L)	275,8±71,21	288±89,19	0,742
CRP (mg/L)	70±79,89	46±101,8	0,285
Albumin (g/dL)	30,7±4,83	33,2±6,94	0,262
Hemoglobin (g/dL)	9,37±2,66	11,93±2,48	0,002*
Trombosit (mm ³ /L)	306000±124422	204500±69661	0,058
Spot idrarda m.t. protein (mg/gün)	4089,7±3795,57	3573±3562,1	0,779

*: p<0.05

TMA tanısı olan hastalar incelendiğinde plazmaferez öncesi GFH ortalama 26,89 ± 24,87 ml/dk, plazmaferez sonrası birinci ay ölçümü 84,17 ± 34,9 ml/dk, üçüncü ay ölçümü 92,47 ± 36,78 ml/dk , birinci yıl ölçümü 88 ± 37,3 ml/dk olarak bulunmuştur. İşlem sonrası olan tüm değerlerde işlem öncesine göre anlamlı yükselme mevcuttur (p:0,001) (p:0,001) (p:0,002). TMA tanılı hastaların plazmaferez öncesi ve plazmaferez sonrası 1.ay ,3.ay ve 1.yıl Glomerüler filtrasyon hızının karşılaştırılması tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9: TMA tanılı hastaların plazmaferez öncesi ve plazmaferez sonrası 1.ay ,3.ay ve 1.yıl Glomerüler filtrasyon hızının karşılaştırılması

	GFH (ml/dk)	p
Plazmaferez öncesi	26,89 ± 24,87	
Plazmaferez sonrası 1.ay	84,17 ± 34,9	0,001*

Plazmaferez sonrası 3.ay	92,47 ± 36,78	0,001*
Plazmaferez sonrası 1.yıl	88 ± 37,3	0,001*

*: p<0.05

TMA tanılı hastaların plazmaferez öncesi ve sonrası böbrek fonksiyon testlerine bakıldığında kreatinin ve üre sırasıyla 4,99 ± 3,26mg/dL, 1,46 ± 2,05 mg/dL; 131 ± 59,49 mg/dL, 45,83 ± 43,43 mg/dL olarak ölçülmüştür. İki parametrede de işlem sonrasında anlamlı düşüş saptanmıştır (p:0,003) (p:0,002). Hastaların plazmaferez öncesi bakılan ürik asit düzeyi 8,44 ± 2,42 mg/dL olup işlem sonrası 5,32 ± 1,25 mg/dL ölçülmüş ve anlamlı fark izlenmiştir (p:0,001). LDH ve CRP düzeylerinde de benzer şekilde plazmaferez sonrasında plazmaferez öncesinde göre anlamlı düşüş gözlenmiştir (p:0,001) (p:0,001).TMA tanılı hastalarda plazmaferez öncesi albumin değeri 32,06 ± 6,89 g/dL, hemoglobin değeri 8,93 ± 1,64 g/dL, trombosit değeri 152055,56 ± 192976,52 mm³/L ölçülmüş olup plazmaferez sonrası ise sırasıyla 38,61 ± 4,39 g/dL, 12,22 ± 1,5 g/dL, 289777,78 ± 103000,6 mm³/L olarak bulunmuştur. Her üç parametrede de işlem sonrası anlamlı düzeyde artış izlenmiştir (p:0,001) (p:0,001) (p:0,011). Hastaların başlangıçtaki proteinürisi 2901,11 ± 4897,33 mg/gün iken işlem sonrası ortalama 692,22 ± 1771,93 mg/gün olarak ölçülmüş ve anlamlı azalma tespit edilmiştir (p:0,009). TMA tanısı olan hastaların 9'u (%50) hemodiyaliz işlemine alınmıştır. TMA tanısı olan 12 hasta (%66,6) yalnızca kortikosteroid tedavisi alırken 3 hastaya (%16,7) rituksimab+kortikosteroid tedavisi verilmiştir. TMA tanılı 3 hasta ise (%16,6) yalnızca plazmafereze alınmış olup ek tedavi almamıştır. Hasta sayısının az olması nedeni ile istatistiksel ilişki kurulamamıştır. TMA tanılı hastaların plazmaferez öncesi ve plazmaferez sonrası 3.ay laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: TMA tanılı hastaların plazmaferez öncesi ve plazmaferez sonrası 3.ay laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	Plazmaferez	Plazmaferez	p
-----------	-------------	-------------	---

	öncesi	sonrası	
Kreatinin (mg/dL)	4,99±3,26	1,46±2,05	0,003*
Üre (mg/dL)	131±59,49	45,83±43,43	0,001*
Ürik asit (mg/dL)	8,44±2,42	5,32±1,25	0,001*
LDH (IU/L)	978,11±987,86	265±124,73	0,001*
CRP (mg/L)	56,72±61,08	8,11±14,64	0,001*
Albumin (g/dL)	32,06±6,89	38,61±4,39	0,001*
Hemoglobin (g/dL)	8,93±1,64	12,2±1,5	0,001*
Trombosit (mm ³ /L)	152055±192976	289777±103000	0,011*
Spot idrarda mikrototal protein (mg/gün)	2901,11±4897	692,22±1771	0,009*

*: p<0.05

SLE tanılı hasta grubu değerlendirildiğinde plazmaferez öncesi GFH değeri $26 \pm 16,92$ ml/dk iken işlem sonrası birinci ay kontrolünde $52,14 \pm 36,84$ ml/dk olarak ölçülmüş ve anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,080). Öte yandan plazmaferez sonrası üçüncü ay ve birinci yıl kontrollerinde GFH $73,71 \pm 37,97$ ml/dk ve $74,57 \pm 41,33$ ml/dk olarak bulunmuş olup başlangıç düzeyine göre anlamlı iyileşme gözlenmiştir (p:0,017) (p:0,022). SLE tanılı hastaların plazmaferez öncesi ve plazmaferez sonrası 1.ay ,3.ay ve 1.yıl Glomerüler filtrasyon hızının karşılaştırılması tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11: SLE tanılı hastaların plazmaferez öncesi ve plazmaferez sonrası 1.ay ,3.ay ve 1.yıl Glomerüler filtrasyon hızının karşılaştırılması

	GFH (ml/dk)	p
Plazmaferez öncesi	26 ± 16,92	
Plazmaferez sonrası 1.ay	52,14 ± 36,84	0,080
Plazmaferez sonrası 3.ay	73,71 ± 37,97	0,017*
Plazmaferez sonrası 1.yıl	74,57 ± 41,33	0,022*

*: p<0.05

SLE tanılı hastaların plazmaferez öncesi ve plazmaferez sonrası böbrek fonksiyonları değerlendirildiğinde kreatinin değeri plazmaferez öncesi $3,43 \pm 2,15$ mg/dL, sonrasında ise $1,46 \pm 1,57$ mg/dL olarak ölçülmüştür. Üre düzeyine bakıldığında ise plazmaferez öncesi $117,14 \pm 51,3$ mg/dL, plazmaferez sonrası $73,71 \pm 77,95$ mg/dL olarak saptanmıştır. İki parametrede de plazmaferez öncesi ve sonrası ölçümler arası anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer şekilde ürik asit, LDH düzeylerinde plazmaferez öncesi ve sonrası anlamlı fark bulunmamıştır. SLE tanılı hastalarda plazmaferez sonrasında ölçülen CRP düzeyi plazmaferez öncesindeki düzeye göre anlamlı şekilde düşük tespit edilmiştir (p:0,018). SLE tanılı hastaların albumin, trombosit ve yirmi dört saatlik proteinüri düzeylerinde plazmaferez sonrasında öncesine göre anlamlı değişiklik bulunmamıştır. Buna karşit olarak hemoglobin düzeyi plazmaferez öncesi ortalama $8,77 \pm 1,72$ g/dL iken plazmaferez sonrası $11,04 \pm 2,26$ g/dL saptanmış ve anlamlı yükseliş görülmüştür (p:0,046). SLE

tanısı olan hastaların 4'ü (% 57) hemodiyaliz işlemine alınmıştır. SLE tanılı hastaların aldıkları tedavilere bakıldığında 2 hastanın (%28,5) kortikosteroid monoterapisi, 2 hastanın (%28,5) mikofenolat mofetil+kortikosteroid kombinasyonu ve 3 hastanın (%43) siklofosfamid+kortikosteroid kombinasyonu aldığı anlaşılmıştır. Hasta sayısının az olması nedeni ile istatistiksel ilişki kurulamamıştır. SLE tanılı hastaların plazmaferez öncesi ve plazmaferez sonrası 3.ay laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12: SLE tanılı hastaların plazmaferez öncesi ve plazmaferez sonrası 3.ay laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	Plazmaferez öncesi	Plazmaferez sonrası	p
Kreatinin (mg/dL)	3,43±2,15	1,46±1,57	0,091
Üre (mg/dL)	117,14±51,3	73,71	0,128
Ürik asit (mg/dL)	7,69±2,06	6,77±2,3	0,554
LDH (IU/L)	291,43±118,61	273,86±99,28	0,574
CRP (mg/L)	59,29±22,88	8,29±12,57	0,018*
Albumin (g/dL)	31,86±6,23	34±6,19	0,523
Hemogloblin (g/dL)	8,77±1,72	11,04±2,26	0,046*
Trombosit (mm ³ /L)	136714±113511	178857±122231	0,511
Spot idrarda mikrototal protein	6275±4517	2950±3029	0,080

(mg/gün)			
----------	--	--	--

*: p<0.05

Hastalar tanılarında bağımsız toplu olarak değerlendirildiğinde ise plazmaferez sonrası birinci ay, üçüncü ay ve birinci yıl GFH ölçümleri plazmaferez öncesi değere göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p:0,001) (p:0,001) (p:0,001). Hastaların tamamında plazmaferez sonrasında öncesine göre anlamlı şekilde kreatinin ve üre düşüşü görülmüştür (p:0,001) (p:0,001). Buna benzer şekilde plazmaferez sonrasında ürik asit, LDH, CRP, yirmi dört saatlik proteinüri düzeyinde plazmaferez öncesine göre anlamlı düşüş olurken hemoglobin ve albumin düzeylerinde işlem sonrası anlamlı artış saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Akut böbrek hasarı (ABH), kan üre azotu, kreatinin ve diğer üremik toksinlerin vücutta biriktiği ve glomerüler filtrasyon hızında (GFH) gelişen azalma ile karakterize durum olarak isimlendirilmektedir (1). Daha öncesinden böbrek hastalığı olan bireylerde akut bir durum şeklinde ortaya çıkabildiği gibi GFH'deki azalma önceden herhangi bir böbrek hasarı olmayan kişilerde de gelişebilir. Bu tabloya metabolik asidoz, sıvı elektrolit bozuklukları ve birçok organ sistemini etkileyen metabolik bozukluklar eşlik edebilmektedir (2). Plazmaferez yaklaşık 50 yıldır immünkompleks ve antikor aracılı böbrek hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Aferez bir hücre tipinin veya maddenin kandan uzaklaştırılması işlemidir. Plazmaferez kandan uzaklaştırmak üzere hedeflenen kısmın plazma olduğunu tanımlar. Plazmaferez immünkompleksleri, antijenik yapıları plazmadan temizleyerek akut hasarın ilerlemesini önler (3). Ek olarak plazmaferez, immünsupresif ve/veya immünmodülatör tedavinin etki gücünü artırmaktadır.

ANCA+ vaskülit hastalarında plazmaferez öncesi GFH $14,4 \pm 9,54$ ml/dk olup plazmaferez sonrası birinci ay kontrolünde GFH $31,7 \pm 32,21$ ml/dk; üçüncü ay kontrolünde $39 \pm 33,07$ ml/dk olarak saptanmış ve işlem öncesine göre GFH değerinde anlamlı yükselme izlenmiştir (p:0,028) (p:0,024). Hastaların işlem sonrası birinci yıl kontrolündeki GFH değeri $34,88 \pm 24,57$ ml/dk olup işlem öncesine göre renal fonksiyonlar iyileşme olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ANCA+ vaskülit tanılı hastaların plazmaferez öncesi ve sonrası böbrek fonksiyon testlerine bakıldığında kreatinin ve üre sırasıyla $5,52 \pm 3,17$ mg/dL, $3,26 \pm 2,1$ mg/dL; $179,9 \pm 85,46$ mg/dL, $120,3 \pm 58,55$ olarak ölçülmüştür. İki parametrede de işlem öncesine göre düşüş olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir. Benzer şekilde ANCA+ vaskülit tanısı olan hastalarda plazmaferez öncesi ve sonrası değerlere bakıldığında LDH, CRP, albumin, tomboosit, proteinüri ölçümlerinde anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. ANCA+ vaskülit tanılı hastalarda ürik asit düzeyi plazmaferez öncesi ortalama $8,94 \pm 2,58$ mg/dL iken işlem sonrası $6,61 \pm 1,92$ mg/dL ölçülmüş ve anlamlı düşük gözlenmiştir (p:0,037).

SLE tanılı hasta grubu değerlendirildiğinde plazmaferez öncesi GFH değeri $26 \pm 16,92$ ml/dk iken işlem sonrası birinci ay kontrolünde $52,14 \pm 36,84$ ml/dk

olarak ölçülmüş ve anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,080). Öte yandan plazmaferez sonrası üçüncü ay ve birinci yıl kontrollerinde GFH $73,71 \pm 37,97$ ml/dk ve $74,57 \pm 41,33$ ml/dk olarak bulunmuş olup başlangıç düzeyine göre anlamlı iyileşme gözlenmiştir (p:0,017) (p:0,022). SLE tanılı hastaların plazmaferez öncesi ve plazmaferez sonrası böbrek fonksiyonları değerlendirildiğinde kreatinin değeri plazmaferez öncesi $3,43 \pm 2,15$ mg/dL, sonrasında ise $1,46 \pm 1,57$ mg/dL olarak ölçülmüştür. Üre düzeyine bakıldığında ise plazmaferez öncesi $117,14 \pm 51,3$ mg/dL, plazmaferez sonrası $73,71 \pm 77,95$ mg/dL olarak saptanmıştır. İki parametrede de plazmaferez öncesi ve sonrası ölçümler arası anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer şekilde ürik asit, LDH düzeylerinde plazmaferez öncesi ve sonrası anlamlı fark bulunmamıştır. SLE tanılı hastalarda plazmaferez sonrasında ölçülen CRP düzeyi plazmaferez öncesindeki düzeye göre anlamlı şekilde düşük tespit edilmiştir (p:0,018). SLE tanılı hastaların albumin, trombosit ve yirmi dört saatlik proteinüri düzeylerinde plazmaferez sonrasında öncesine göre anlamlı değişiklik bulunmamıştır. Buna karşıt olarak hemoglobin düzeyi plazmaferez öncesi ortalama $8,77 \pm 1,72$ g/dL iken plazmaferez sonrası $11,04 \pm 2,26$ g/dL saptanmış ve anlamlı yükseliş görülmüştür (p:0,046).

Hastalar tanılarından bağımsız toplu olarak değerlendirildiğinde ise plazmaferez sonrası birinci ay, üçüncü ay ve birinci yıl GFH ölçümleri plazmaferez öncesi değere göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p:0,001) (p:0,001) (p:0,001). Hastaların tamamında plazmaferez sonrasında öncesine göre anlamlı şekilde kreatinin ve üre düşüşü görülmüştür (p:0,001) (p:0,001). Buna benzer şekilde plazmaferez sonrasında ürik asit, LDH, CRP, yirmi dört saatlik proteinüri düzeyinde plazmaferez öncesine göre anlamlı düşüş olurken hemoglobin ve albumin düzeylerinde işlem sonrası anlamlı artış saptanmıştır.

Jayne ve ark. Yaptığı MEPEX çalışmasında (64) oral siklofosfamid ve oral steroid alan ANCA+ vaskülit hastalarına ek olarak intravenöz metil prednisolon ve plazma değişimi uygulananlar olarak iki gruba ayrılmış ve incelenmiştir. Çalışmada hastaların ortalama yaşı 66 olarak saptanmıştır. Üçüncü ayın sonunda plazma değişimi yapılan grupta böbrek fonksiyonlarında iyileşme hastaların % 69'unda izlenirken intravenöz metil prednisolon alan hasta grubunda bu oran %49 olarak

tespit edilmiştir ve iki grup arasında anlamlı istatistiksel sonuç gözlenmiştir (p:0,002). İntravenöz metil prednisolon alan hastaların %43'ünde, plazma değişimi yapılan hastaların ise %59'unda diyaliz ihtiyacı olmadığı izlenmiştir (p:0,008). Son dönem böbrek yetersizliğine ilerleme plazma değişimi yapılan hastalarda intravenöz metil prednisolon alan hasta grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p:0,030, HR:0,47). On iki ay sonundaki kreatinin düşüşü ve renal fonksiyonlardaki iyileşme renal vaskülit nüksünün olmaması ile ilişkilendirilmiştir. Glomerülosklerozun derecesi ve tübulointerstisyel fibrozis kötü renal sonuçlar ile ilişkili olarak yorumlanmıştır. Bu çalışmada 3 aylık ve 12 aylık sağkalımlara bakıldığında intravenöz metil prednisolon alan hasta grubunda sırası ile %84 ve %76; plazma değişimi yapılan hastalarda sırası ile %84 ve %73 olarak bulunmuştur. İki grup arasında fark saptanmamıştır (p:0,680). Hastaların en sık ölüm nedenleri enfeksiyon, pulmoner hemoraji ve kardiyovasküler hastalıklar olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda sağkalım analizi yapılmamış olup toplam 3 hasta (%8,5) exitus olarak saptanmıştır. Hastaların ölüm nedenleri değerlendirilmemiştir. Çok merkezli yapılan ANCA+ vaskülit hastalarını içeren PEXİVAS çalışmasında çalışmaya 704 hasta dahil edilmiş; 352' ye plazma değişimi yapılmış ve 352' ye plazma değişimi yapılmamış; 353 hastaya azaltılmış doz glukokortikoid rejimi verilmiş ve 351 hastaya standart doz glukokortikoid rejimi verilmiş (65). Plazma değişim grubundaki 352 hastanın 100'ünde (%28,4) ve kontrol grubundaki 352 hastanın 109'unda (%31,0) herhangi bir nedenden veya son dönem böbrek yetmezliğinden ölüm meydana gelmiş. Çalışmada plazma değişimi yapılan hastalarda ölüm ya da son dönem böbrek yetersizliği insidansında azalma saptanmamıştır (p:0,270). Bu durum, hastalık tanısında yaşanan gelişmeler, immüsupresyon ve destekleyici bakımın adjuvan plazma değişiminin faydasını azaltmasına bağlanmıştır.

Bellos ve ark. on çalışmayı kapsayan meta-analizinde toplam 1235 ANCA+ vaskülit tanısı olan hasta değerlendirilmiş olup hastaların 633'ü konvansiyonel tedavi ve 602'si indüksiyon tedavisi ile birlikte plazmaferez ile tedavi edilmiş (66). Plazmafereze alınan hastaların plazmaferez öncesi ve sonrası laboratuvar parametreleri karşılaştırılmış. ANCA+ vaskülit hastalarında plazmaferez öncesi GFH $12,5 \pm 7,74$ ml/dk olup plazmaferez sonrası ikinci hafta kontrolünde GFH $29,6 \pm$

31,01 ml/dk; birinci ay kontrolünde $37 \pm 35,26$ ml/dk olarak saptanmış ve işlem öncesine göre GFH değerinde anlamlı yükselme izlenmiştir (p:0,014) (p:0,022). Hastaların işlem sonrası birinci yıl kontrolündeki GFH değeri $36,85 \pm 27,81$ ml/dk olup işlem öncesine göre anlamlı fark gözlenmiştir (p:0,019). Plazmaferez öncesi ve sonrası böbrek fonksiyon testlerine bakıldığında kreatinin ve üre sırasıyla $5,31 \pm 3,47$ mg/dL, $2,77 \pm 1,8$ mg/dL; $172,9 \pm 75,72$ mg/dL, $111,4 \pm 52,37$ mg/dL olarak ölçülmüştür. İki parametrede de işlem öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlenmiştir (p:0,021) (p:0,017). ANCA+ vaskülit tanısı olan hastalarda plazmaferez öncesi ve sonrası değerlere bakıldığında LDH, CRP düzeylerinde anlamlı düşüş izlenmiştir (p:0,006) (p:0,003). ANCA+ vaskülit tanılı hastalarda ürik asit düzeyi plazmaferez öncesi ortalama $9,32 \pm 3,21$ mg/dL iken işlem sonrası $5,91 \pm 1,88$ mg/dL ölçülmüş ve anlamlı düşük gözlenmiştir (p:0,011). Bu grup hastalarda plazmaferez sonrası hemoglobin ve trombosit değerlerinde anlamlı artış tespit edilmiştir. ANCA+ vaskülit tanısı olan hastalarda plazmaferez işlemi sonrası dolaşımdan temizlenen immünkomplekslerin etkisine bağlı olarak organ ve doku hastarı azalmış, üremik toksinlerin myelosüpresif etkisi azalmış olması nedeni ile belirtilen laboratuvar parametrelerinde iyileşmeler gözlenmiştir. Ek olarak inflamatuvar sürecin baskılanması ile birlikte pozitif akut faz reaktanı olarak CRP'nin düştüğü izlenmiştir. Çalışmamızda benzer sonuçlar olmakla birlikte tüm parametreler ile korelasyon olmaması hasta sayısının az olmasına bağlı yorumlanmıştır. Bizim çalışmamızda ANCA+ vaskülitli olan hastalarda plazmaferez sonrası erken dönemde GFH'ta iyileşme varken birinci yıldaki kontrolde aynı durum söz konusu olmamıştır. Bu durum, çalışmamızda bu hastalık tanısı olan iki hastada exitus gelişmesine ve buna bağlı birinci yılda beklenen GFH yükselmesinin gözlenememesi olarak yorumlanmıştır. Ek olarak, belirtilen çalışmadaki hasta sayısı çalışmamıza göre daha fazla olup daha fazla örneklem ile çalışılmasının sonuca yansıdığı düşünülmüştür.

Terapötik plazma değişimi uygulanan SLE hastalarını değerlendiren bir çalışmada (77) hastaların ortalama yaşı 32,4 olup hastaların %95,7'si kadın cinsiyet olarak bulunmuştur. Çalışmada hastaların %30'unda hemodiyaliz, %10'unda mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. Tekrarlayan plazma değişimi sonrasında hastaların SLEDAİ skoru anlamlı olarak düşüş göstermiştir (p:0,001).

SLE hastalarında akut böbrek hasarının değerlendirildiği Hohenstein ve ark. Yaptığı bir çalışmada bu hastalığın patogenezinde bir çok antikor ve immün kompleks birikiminin önemi vurgulanmıştır (78). Bu çalışmada akut böbrek hasarı olan SLE hastalarında plazmaferez sonrası kreatinin ve üre düzeylerinde işlem öncesine göre anlamlı düşüş gözlenmiştir (p: 0,002) (p:0,001). Diğer parametreleri bakıldığında hücre hasarı ve yıkımı azalmasına bağlı olduğu düşünülen LDH düşüşü tespit edilmiştir (p:0,002). Hastaların plazmaferez sonrasındaki hemoglobin ve trombosit değerlerinin plazmaferez öncesine göre anlamlı arttığı izlenmiştir (p:0,005) (p:0,003). Ek olarak CRP düzeyinde plazmaferez öncesine göre anlamlı düşüş bulunmuştur (p:0,009). Bu değişiklikler dolaşımda bulunan antikor ve immün komplekslerin temizlendikten sonra inflamatuvar yanıtın azalmasına bağlı olarak akut faz reaktanlarının düşüşü olarak yorumlanmıştır. Bu çalışmada plazmafereze alınan hastaların işlem sonrası üçüncü ay üre ve kreatinin düzeylerinde işlem öncesine göre anlamlı düşüş mevcutken bizim çalışmamızda bu durum gözlenmemiştir. Belirtilen çalışmada plazmafereze alınan hasta grubu ile immünespresif tedavi alan hasta grubu ayrı olup bizim çalışmamızda farklı kollara ayrılmaması bu durumun açıklaması olarak yorumlanmıştır. Benzer şekilde çalışmamızda işlem sonrası birinci ayda GFH yükselişi anlamlı olmayıp immünespresif tedavinin plazmafereze sinerjistik etkisi nedeni ile plazmaferezin tek başına laboratuvar parametreleri üzerindeki etkisinin anlaşılması güç olmuştur. Eritrosit, trombosit, fosfolipidler, nöronlar gibi yapılara karşı gelişen antikorlar sitopeni, koagülasyon bozuklukları, psikozis gibi durumlara sebebiyet verebilmekte ve tedavisinde bu antikorları kandan uzaklaştırmak için plazmaferezin yeri önem arz etmektedir.

TMA tanılı hastalarda plazmaferez ve hemofiltrasyonun birlikte uygulandığı Huang ve ark. çalışmasında (79) kontrol grubuna göre plazmaferez uygulanan hastalarda hastane kalış süresinin daha kısa süre olduğu gösterilmiştir (p:0,033). Çalışmada TMA şiddetini ölçmek için LDH, alfa-hidroksi bütirat dehidrogenaz ve kolinesteraz düzeylerine bakılmış olup plazmaferez sonrası anlamlı şekilde erken düşüş izlenmiştir (p:0,005). Tedavi sonrası onuncu günde bakılan eritrosit, hemoglobin, total ve direk bilirubin, kreatinin kinaz düzeyleri plazmaferez işlemi uygulanan hastalarda anlamlı olarak daha erken düşüş göstermiştir (tüm

parametrelerde $p \leq 0,001$). Onuncu gündeki kreatinin düzeyinde anlamlı düşüş izlenmemiştir.

Karthikeyan ve ark. yaptığı renal transplantasyon sonrası kalsinörin inhibitörü (CNİ) kullanımına bağlı gelişen TMA nedeni ile böbrek fonksiyonlarında bozulma gözlenen hastaların dahil edildiği bir çalışmada hastalar plazmaferez işlemine alınmış ve bazı parametreler işlem öncesi ve sonrası olarak değerlendirilmiştir (80). Bu çalışmada TMA tanılı 29 hasta değerlendirilmiş olup plazmaferez öncesi GFH ortalama $18,89 \pm 14,37$ ml/dk, plazmaferez sonrası birinci hafta ölçümü $76,13 \pm 27,4$ ml/dk, ikinci hafta ölçümü $85,32 \pm 31,94$ ml/dk bulunmuştur. İşlem sonrası olan tüm değerlerde işlem öncesine göre anlamlı yükselme mevcuttur ($p:0,001$) ($p:0,001$). Plazmaferez öncesi ve sonrası böbrek fonksiyon testlerine bakıldığında kreatinin ve üre sırasıyla $4,23 \pm 3,41$ mg/dL, $1,36 \pm 1,02$ mg/dL; $142 \pm 62,51$ mg/dL, $39,82 \pm 33,57$ mg/dL olarak ölçülmüştür. İki parametrede de işlem sonrasında anlamlı düşüş saptanmıştır ($p:0,002$) ($p:0,002$). Hastaların plazmaferez öncesi bakılan LDH düzeyi $640 \pm 97,9$ IU/L olup işlem sonrası $227 \pm 45,3$ IU/L ölçülmüş ve anlamlı fark izlenmiştir ($p:0,002$). Ürik asit ve CRP düzeylerinde de benzer şekilde plazmaferez sonrasında plazmaferez öncesinde göre anlamlı düşüş gözlenmiştir ($p:0,001$) ($p:0,001$). TMA tanılı hastalarda plazmaferez öncesi albumin değeri $30,18 \pm 5,23$ g/dL, hemoglobin değeri $8,61 \pm 1,64$ g/dL, trombosit değeri $92055,56 \pm 42976,52$ mm³/L ölçülmüş olup plazmaferez sonrası ise sırasıyla $39,64 \pm 3,77$ g/dL, $11,96 \pm 1,4$ g/dL, $202847,78 \pm 111000,2$ mm³/L olarak bulunmuştur. Her üç parametrede de işlem sonrası anlamlı düzeyde artış izlenmiştir ($p:0,001$) ($p:0,001$) ($p:0,011$). Hastaların başlangıçtaki proteinürisi düzeyine göre plazmaferez sonrasında anlamlı azalma tespit edilmiştir ($p:0,004$). Aynı şekilde çalışmamızda da TMA grubundaki hastaların bütün parametrelerinde plazmaferez sonrası anlamlı iyileşme gözlenmiştir.

ABH hasarı gelişmiş ANCA ilişkili vaskülit, TMA, SLE, Goodpasture sendromu, primer kresentik glomerulonefrit ve akut humoral rejeksiyon tanıları olan toplam 27 hastadan oluşan başka bir çalışmada (81) hastaların renal sağ kalımları araştırıldığında; 9 hastanın (3 akut humoral rejeksiyon, 3 SLE, 2 TMA ve 1 goodpasture sendromu tanılı hastalar) böbrek yetmezliğinin ortadan kaybolduğu, 12 hastanın ise son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle renal replasman tedavilerine

başlandığı görölmüş. Renal yetmezliği düzelen TMA tanılı 1 hastada 18 ay sonra nüks saptanmış ve tekrar 7 kez plazmaferez tedavisi uygulanmış. Bu hasta ile birlikte toplam 6 hasta Evre 2-3 kronik böbrek hastalığı tanılı olarak takip altına alınmış. Çalışmamızla karşılaştırıldığında renal sağ kalımın farklı olmasının nedeninin hasta profilindeki farklılıktan kaynaklandığı düşünölmektedir.

Çalışmamızın kısıtlayıcı noktaları; hasta sayısının az olması ve plazmaferez ile immünsupresif tedavi alan hasta gruplarının ayrılmamasıdır. ANCA+ vaskülit ve SLE hastalarında immünsupresif tedavi verilen ve plazmafereze alınan hastaların farklı gruplara ayrılıp değerlendirilmesinin daha anlamlı sonuçlar doğuracağı düşünölmüşür. Çalışmamız randomize kontrollü çalışma olmayıp sadece plazmaferez ile ilgili gözlemsel bir çalışmadır. Hastaları GFH değerlerindeki stabilitenin plazmaferez kaynaklı mı yoksa immünsupresif tedavi kaynaklı mı olduğunu tam olarak anlamak bu sebeple mümkün gözökmemektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Tüm hastaların plazmaferez öncesi GFH ve kreatinin değerlerinde plazmaferez sonrasında anlamlı iyileşme gözlenmiştir.

Hastalık alt gruplarına ayrıldığında ANCA+ vaskülitlerde plazmaferez sonrası birinci ve üçüncü ay GFH; SLE hastalarında üçüncü ay ve birinci yıl GFH; TMA hastalarında birinci, ay, üçüncü ay ve birinci yıl GFH değerlerinde plazmaferez öncesine göre anlamlı artış izlenmiştir.

TMA hastaları dışındaki hastalarda proteinüri miktarında anlamlı değişiklik görülmemiştir.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde bir akut faz reaktanı olan CRP düzeyinde ve hücrel hasarın göstergesi olan LDH düzeyinde plazmaferez sonrasında öncesine göre anlamlı düşüş saptanmıştır.

Çalışmamızda akut böbrek hasarı olan ve plazmaferez işlemine alınan hastalar hastalık gruplarına göre alt gruplara ayrılmış olup bu grupların analizinde hemogram değerleri, akut faz reaktanları, hücrel yıkım belirteçleri, idrarda protein atılımı gibi parametrelerin bir çoğunda plazmaferez sonrasında öncesine göre anlamlı değişiklikler izlenmiştir. Hasta sayısının az olması nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olması beklenen parametrelerin bir kısmında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Daha geniş sayılarla ve düzenli arşiv verileri ile yapılacak başka retrospektif çalışmalar bu konuya ayrıntılı bakış açısı sağlayabilecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Muroya Y, He X, Fan L, Wang S, Xu R, Fan F, Roman RJ. Enhanced renal ischemia-reperfusion injury in aging and diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018 Dec 01;315(6):F1843-F1854.
2. Lameire N, Biesen WV, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005;365:417-30.
3. Schwartz, J., Winters, J.L., Padmanabhan, A., Balogun, R., Delaney, M., Linenberger, M.L., et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. The Sixth Special Issue. *Journal of Clinical Apheresis* 2013; 28:145–284.
4. Reeves HM., Winters JL. The mechanisms of action of plasma exchange. *British Journal of Haematology*, 2014; 164:342–351.
5. Fridey J.L., Kaplan A.A., Lynne Uhl, Tirnauer J.S. Therapeutic apheresis (plasma exchange or cytap- heresis): Indications and technology 2021. Up to Date
6. Rewa O, Bagshaw SM. Acute kidney injury-epidemiology, outcomes and economics. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2014 [cited 2021 Dec 17];10(4):193–207
7. Molitoris BA. Acute Kidney Injury. *Goldman's Cecil Med Twenty Fourth Ed*. 2012 Jan 1; 1:756–61.
8. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. [cited 2021 Dec 16]; Available from: <http://www.kidney-international.org>
9. Levin A, Warnock DG, Mehta RL, Kellum JA, Shah S V., Molitoris BA, et al. Improving Outcomes From Acute Kidney Injury: Report of an Initiative. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2007 Jul 1 [cited 2021 Dec 16];50(1):1–4.
10. Acute Kidney Injury | Clinical Gate [Internet]. [cited 2021 Dec 16].
11. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev* [Internet]. 2016 May;37(2):85.
12. Manzoor H, Bhatt H. Prerenal Kidney Failure. *StatPearls* [Internet]. 2021 Aug 4
13. MacEdo E, Mehta RL. Prerenal Failure: From Old Concepts to New Paradigms. *Curr Opin Crit Care* [Internet]. 2009 Dec;15(6):467.

14. Acute Kidney Injury | Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Internet].
15. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of Acute Kidney Injury. *Compr Physiol* [Internet]. 2012 Apr;2(2):1303.
16. Luo X, Jiang L, Du B, Wen Y, Wang M, Xi X. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care* [Internet]. 2014 Jul 8;18(4):R144.
17. Lameire N, Biesen WV., Vanholder R, et al. Epidemiology, Clinical evaluation, and prevention of acute renal failure. In *Comprehensive Clinical Nephrology*. Philadelphia: Mosby. 2007; 979-1000.
18. Raghavan R, Eknoyan G. Acute interstitial nephritis – a reappraisal and update. *Clinical Nephrology*. 2014;82:149-162.
19. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Critical care* . 2008;12(2):R47
20. Molitoris BA. Akut Böbrek Hasarı. Goldman L, Ausiello D, editörler. *Cecil Medicine*. 23. Baskı. Güneş Tıp Kitapevi; 2011. P862-866.
21. Chawla, Abell L, Mazhari L, et al., Identifying critically ill patients at high risk for developing acute renal failure: a pilot study. *Kidney Int*, 2005; 68(5): p. 2274-80
22. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006; 17(6): p. 1503-1520.
23. Nony PA, Schnellmann RG. Mechanisms of Renal Cell Repair and Regeneration after Acute Renal Failure. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2003;304:905–912.
24. Raghavan R, Eknoyan G. Acute interstitial nephritis - a reappraisal and update. *Clin Nephrol*. 2014 Sep;82(3):149-62.
25. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int*. 2010 Jun;77(11):956-61.
26. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2010 Aug;6(8):461-70.
27. Caravaca-Fontán F, Fernández-Juárez G, Praga M. Acute kidney injury in interstitial nephritis. *Curr Opin Crit Care*. 2019 Dec;25(6):558-564.

28. Wang SY, Bu R, Zhang Q, Liang S, Wu J, Liu XZS, Cai GY, Chen XM. Clinical, Pathological, and Prognostic Characteristics of Glomerulonephritis Related to Staphylococcal Infection. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Apr;95(15):e3386.
29. Satoskar AA, Parikh SV, Nadasdy T. Epidemiology, pathogenesis, treatment and outcomes of infection-associated glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Jan;16(1):32-50.
30. Wen YK, Chen ML. The significance of atypical morphology in the changes of spectrum of postinfectious glomerulonephritis. *Clin Nephrol*. 2010 Mar;73(3):173-9.
31. Alchi B, Jayne D. Membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol*. 2010 Aug;25(8):1409-18.
32. Rahman M. Acute Kidney Injury: A Guide to Diagnosis and Management. 2012;86(7)
33. Bouglé A, Duranteau J. Pathophysiology of sepsis-induced acute kidney injury: the role of global renal blood flow and renal vascular resistance. *Contrib Nephrol [Internet]*. 2011 Sep ;174:89–97.
34. Satoskar AA, Parikh SV, Nadasdy T. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Jan;16(1):32-50
35. Dirkx TC, Woodell T. Böbrek Hastalığı. Papadakis MA, Mcphee SC, Rabow MW, editörler. *Current Tıbbi Tanı ve Tedavi*. 59. Baskı. Ankara Nobel Tıp Kitapevi; 2021. P931-971.
36. Selçuk NY. Akut Böbrek Hasarı: Klinik ve Laboratuvar Değerlendirme, Ayırıcı Tanı. *Turkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics*. 2014;7(1)
37. Waikar SS, Bonventre JV. Acute kidney injury. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed, 2012; p.2301-3
38. Schrezenmeier EV, Barasch C, Budde K, et al. Biomarkers in acute kidney injury – pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017Mar;219(3):554-572.
39. Makris K. The role of the clinical laboratory in the detection and monitoring of acute kidney injury. *J Lab Precis Med*. 2018 Aug;3:69–69
40. Yang L, Bonventre J V. Diagnosis and Clinical Evaluation of Acute Kidney Injury. In: *Comprehensive Clinical Nephrology [Internet]*. Elsevier; 2010. p. 821–9.

41. Bagshaw SM, Wald R. Strategies for the optimal timing to start renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2017 May 1;91(5):1022–32.
42. Mas-Font S, Ros-Martinez J, Pérez-Calvo C, Villa-Díaz P, Aldunate-Calvo S, MorenoClari E. Prevention of acute kidney injury in Intensive Care Units. *Med Intensiva (English Ed [Internet].* 2017 Mar 1;41(2):116–26.
43. Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *N Engl J Med [Internet].* 2020 Jul 16;383(3):240–51.
44. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA [Internet].* 2016 May 24;315(20):2190–9.
45. 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. *N Engl J Med [Internet].* 2016 Jul 14;375(2):122–33.
46. Williams ME, Balogun RA. Principles of separation: indications and therapeutic targets for plasma exchange. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2014;9(1):181–90
47. Williams ME, Balogun RA. Principles of Separation: Indications and Therapeutic Targets for Plasma Exchange. *Clin J Am Soc Nephrol.* 07 Ocak 2014;9(1):181-90.
48. Malchesky PS. Membrane processes for plasma separation and plasma fractionation: guiding principles for clinical use. *Therapeutic apheresis : official journal of the International Society for Apheresis and the Japanese Society for Apheresis.* 2001;5(4):270–82.
49. Matsuo H. The art of separation and adsorption: Historical review of apheresis in Japan. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis.* 2017;56(5):646–8.
50. HititMedical. Terapötik Aferez Eğitici Rehber 13/01/2019. Available from: https://www.hititmedical.com/pdf/egitim_rehberleri.pdf. [İnternet]. [a.yer 01 Ağustos 2020]. Erişim adresi: https://www.hititmedical.com/pdf/egitim_rehberleri.pdf

51. Fridey J.L., Kaplan A.A., Lynne Uhl, Tirnauer J.S. Therapeutic apheresis (plasma exchange or cytap-heresis): Indications and technology 2021. Up to Date.
52. Kaplan A.A. Therapeutic Plasma Exchange: A Technical and Operational Review. *Journal of Clinical Apheresis*. 2013;28:3–10.
53. Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis* 1994;23:817–827.
54. Park, W.D., Grande, J.P., Ninova, D., Nath, K.A., Platt, J.L., Gloor, J.M. & Stegall, M.D. (2003) Accommodation in ABO-incompatible kidney allografts, a novel mechanism of self-protection against antibody-mediated injury. *American Journal of Transplantation*, 3, 952–960.
55. Winters, J.L., Gloor, J.M., Pineda, A.A., Stegall, M.D. & Moore, S.B. Plasma exchange conditioning for ABO incompatible renal transplantation. *Journal of Clinical Apheresis*. 2004; 19, 79–85.
56. Tesar, V., Jelinkova, E., Masek, Z., Jirsa, M., Zabka, J., Bartunkova, J., et al. Influence of plasma exchange on serum levels of cytokines and adhesion molecules in ANCA positive renal vasculitis. *Blood Purification*, 1998; 16, 72–80
57. Tesar, V., Jelinkova, E., Jirsa, M. Jr, Bakosova, M., Pitha, P. & Chabova, V. Soluble adhesion molecules and cytokines in patients with myasthenia gravis treated by plasma exchange. *Blood Purification*, 2000;18, 115–120.
58. Mitwalli AH. Adding plasmapheresis to corticosteroids and alkylating agents: does it benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis? *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(6):1524–1528
59. Moriconi L, Lenti C, Puccini R, et al. Proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis: role of circulating factors and therapeutic approach. *Ren Fail*. 2001; 23(3–4):533–541.
60. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue. *J Clin Apher*. 2019;34(3):842–354.
61. Muller-Deile J, Schiffer L, Hiss M, et al. A new rescue regimen with plasma exchange and rituximab in high-risk membranous glomerulonephritis. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(12):1260–1269

62. Clark WF, Huang S-HS, Walsh MW, et al. Plasmapheresis for the treatment of kidney diseases. *Kidney Int.* 2016;90(5):974–984.
63. Lockwood CM, Boulton-Jones JM, Lowenthal RM, et al. Recovery from goodpasture's syndrome after immunosuppressive treatment and plasmapheresis. *Br Med J.* 1975;2:252–254
64. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18: 2180–2188.
65. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2020;382(7):622–631.
66. Bellos I, Michelakis I, Nikolopoulos D. The role of plasma exchange in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2021;40(4):1447–1456.
67. C P, WF C. 2015. Canadian Apheresis Group 2014 plasma exchange data review: hematological, renal/ collagen vascular, dermatological and transplant. Data review. Paper presented at: 35th Annual General Meeting of the Canadian Apheresis Group 475–480.
68. . Soejima K, Mimura N, Hirashima M, et al. A novel human metalloprotease synthesized in the liver and secreted into the blood: possibly, the von willebrand factor-cleaving protease? *J Biochem.* 2001;130:
69. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med.* 1991;325(6):393–397.
70. Knoebl P, Cataland S, Peyvandi F, et al. Efficacy and safety of open-label caplacizumab in patients with exacerbations of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in the HERCULES study. *J Thromb Haemost.* 2020;18:479–484.
71. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(10):1844–1859

72. Cao M, Leite BN, Ferreiro T, et al. Eculizumab modifies outcomes in adults with atypical hemolytic uremic syndrome with acute kidney injury. *Am J Nephrol*. 2018;48:225–233.
73. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, et al. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The lupus nephritis collaborative study group. *N Engl J Med*. 1992;326(21):1373–1379.
74. Stummvoll G, Aringer M, Handisurya A, et al. Immunoabsorption in autoimmune diseases affecting the kidney. *Semin Nephrol*. 2017;37(5):478–487.
75. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, et al. Summary of the kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) clinical practice guideline on the evaluation and management of candidates for kidney transplantation. *Transplantation*. 2020;104(4):708–714.
76. Bellos I, Michelakis I, Nikolopoulos D. The role of plasma exchange in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2021 Apr;40(4):1447-1456.
77. Soyuöz A, Karadağ Ö, Karaağaç T, Kılıç L, Bilgen ŞA, Özcebe Oİ. Therapeutic plasma exchange for refractory SLE: A comparison of outcomes between different sub-phenotypes. *Eur J Rheumatol*. 2018 Mar;5(1):32-36.
78. Hohenstein B, Bornstein SR, Aringer M. Immunoabsorption for connective tissue disease. *Atheroscler Suppl*. 2013 Jan;14(1):185-9.
79. Huang J, Chen G, Ma L, Tan T. Combination of plasma exchange and haemofiltration for treating thrombotic microangiopathy in children. *J Int Med Res*. 2020 Feb;48(2):300060519896445.
80. Karthikeyan V, Parasuraman R, Shah V, Vera E, Venkat KK. Outcome of plasma exchange therapy in thrombotic microangiopathy after renal transplantation. *Am J Transplant*. 2003 Oct;3(10):1289-94.
81. Sakaci, T. Plasmapheresis experience in patients with acute kidney injury. *Hemoglobin*, 8(1.9), 9-4.