



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YOĞUN BAKIM HASTALARINDA AKUT
BÖBREK YETMEZLİĞİNİN ERKEN TANISINDA
BİYOBELİRTEÇLERİN ROLÜ**

Dr. Abdullah Evren YETİŞİR

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İbrahim KARAYAYLALI**

ADANA - 2015



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YOĞUN BAKIM HASTALARINDA AKUT
BÖBREK YETMEZLİĞİNİN ERKEN TANISINDA
BİYOBELİRTEÇLERİN ROLÜ**

Dr. Abdullah Evren YETİŞİR

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İbrahim KARAYAYLALI**

Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri fonu tarafından TF2014LTP1 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

ADANA - 2015

TEŞEKKÜR

Tez süresince her aşamada bana özveri ile yardımcı olan bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. İbrahim KARAYAYLI'ya,

Biyokimyasal özel testlerimizin çalışılması için bütün imkanları seferber eden Uzm.Dr.Selçuk MATYAR'a,

İstatistiksel analizin yapılmasında bize yardımcı olan Doç. Dr. Ersin NAZLICAN'a,
Çalışmanın yapılmasında emeği geçen tüm mesai arkadaşlarıma,

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

Teşekkür ederim
Abdullah Evren YETİŞİR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Akut Böbrek Yetmezliği	2
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Tanı, Sınıflama ve Patofizyoloji	3
2.1.2.1. Prerenal ABY.....	4
2.1.2.2. Renal Akut Böbrek Yetmezliği	8
2.1.2.2.1. İskemik Akut Tübüler Nekroz.....	8
2.1.2.2.2. Toksik Akut Tübüler Nekroz	12
2.1.2.2.3. Renal Akut Böbrek Yetmezliğinin Diğer Nedenleri ...	14
2.1.2.3. Postrenal Akut Böbrek Yetmezliği.....	15
2.1.3. Kliniği ve Komplikasyonları.....	16
2.1.4. ABY Tanısında Kullanılan Parametreler	19
2.1.5. RIFLE, AKIN, KDIGO ve ERBP Kriterlerine Göre ABY Tanısı.....	22
2.1.5.1. RIFLE Kriterleri	22
2.1.5.2. AKIN	24
2.1.5.3. KDIGO	25
2.1.5.4. ERBP ABY Rehberi	25
2.1.6. Yeni Biyobelirteçler	26
2.1.6.1. NGAL (Neutrophil gelatinase associated lipocalin).....	27
2.1.6.2. Sistatin C.....	28
2.1.6.3. Kidney Injury Molecule-1	28
2.1.6.4. Interlökin-18	29

2.1.7. ABY Tedavisi	29
2.1.7.1. Genel Prensipler.....	29
2.1.7.2. ABY Komplikasyonlarının Tedavisi	30
2.1.7.3. Prerenal ABY’ de Tedavi	31
2.1.7.4. İntrinsik Renal ABY’ de Tedavi.....	31
2.1.7.5. Postrenal ABY’ de Tedavi.....	32
2.1.7.6. ABY’ de Diyaliz Tedavisi	32
2.2. Yoğun Bakım Skorlama Sistemleri.....	33
2.2.1. Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi (Acute Pysiology And Chronic Health Evaluation-APACHE) II Skoru	33
3. MATERYAL ve METOD	37
3.1. Hasta Değerlendirmesi	37
3.2. Biyokimya tetkikleri.....	38
3.3. İstatistik	38
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	59
KAYNAKLAR	61
ÖZGEÇMİŞ	67

TABLolar LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1: GFH Hesaplanmasında İdeal Maddenin Özellikleri	3
Tablo 2: Prerenal ABY İle İntrensek Renal ABY Ayırımında Kullanılan Kan-İdrar Testleri	6
Tablo 3: Prerenal Azotemi Sebepleri	6
Tablo 4: Renal ABY Nedenleri	9
Tablo 5: Postrenal ABY Nedenleri	16
Tablo 6: RIFLE Sınıflandırması	23
Tablo 7: AKIN Sınıflandırması	24
Tablo 8: KDIGO ABY Rehberi	25
Tablo 9: ERBP ABY Rehberi	26
Tablo 10: Akut Fizyolojik Skor	34
Tablo 11: Glasgow Koma Skalası	35
Tablo 12: Yaş Skoru	35
Tablo 13: Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre Cinsiyet Dağılımı	40
Tablo 14: Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre Yaş Dağılımı	41
Tablo 15: Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre APACHE II Skorları	42
Tablo 16: Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre Sistatin C Düzeyleri	43
Tablo 17: Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre NGAL Düzeyleri	44
Tablo 18: Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre IL-18 Düzeyleri	45
Tablo 19: Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre KIM-1 Düzeyleri	46
Tablo 20: Vakalarda APACHE II İle ABY Gelişme Günü Arasında Korelasyon Analizi	47
Tablo 21: Vaka Grubunda Biyobelirteçlerin Birbirleri İle İlişkisi	47
Tablo 22: Kontrol Grubunda Biyobelirteçlerin Birbirleri İle İlişkisi	48
Tablo 23: ABY Gelişim Günlerinin Vakaların Primer Tanılarına Göre Dağılımları	48
Tablo 24: Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre Sistatin C, NGAL, IL-18 ve KIM-1 Düzeyleri	49

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Sekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1: ABY Tanısında Kullanılan Parametreler	19
Şekil 2: Biyobelirteçlerin Gelişim Süreci.....	26
Şekil 3: Biyobelirteçlerin ABY Gelişimini Takiben Zamanla Yükselmesi	27
Şekil 4: 1 Ocak- 30 Eylül 2014 Tarihleri Arasında Dahiliye YBÜ' nde Yatan Hastaların Tanılarına Göre Dağılımları	39
Şekil 5: Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre Cinsiyet Dağılımı	40
Şekil 6: Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre Yaş Dağılımı	41
Şekil 7: Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre APACHE II Skorları	42
Şekil 8: Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre Sıstatin C Düzeyleri	43
Şekil 9: Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre NGAL Düzeyleri	44
Şekil 10: Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre IL-18 Düzeyleri.....	45
Şekil 11: Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre KIM-1 Düzeyleri	46

KISALTMALAR LİSTESİ

ABY	Akut böbrek yetmezliği
ACEi	Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü
ADQI	Akut diyaliz kalite insiyatifi grubu
AKIN	Akut kidney injury network
ANP	Atriyal natriüretik peptit
APACHE II	Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi II
ARB	Anjiyotensin reseptör blokörü
AT-2	Anjiyotensin 2
ATN	Akut tübüler nekroz
BUN	Kan üre azotu
CIN	Kontrast ilişkili nefropati
COX	Siklooksijenaz
CPB	Kardiyopulmoner bypass
CRRT	Kontinü renal replasman tedavileri
Cys-C	Sistatin C
EKG	Elektrokardiyografi
ERBP	European Renal Best Practice
FABP	Yağ asidi bağlayıcı protein
FE_{Na}	Fraksiyonel sodyum ekskresyonu
Gd	Gadolinyum
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
GİS	Gastrointestinal sistem
GKS	Glasgow koma skalası
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IL-6	İnterlökin 6
IL-18	İnterlökin 18
ISS	Yaralanma şiddeti skoru
K	Potasyum
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes

KIM-1	Kidney injury molekül- 1
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LODS	Lojistik organ disfonksiyon skoru
MCP-1	Monosit kemotaktik protein
MODS	Çoklu organ disfonksiyon skoru
n	Hasta sayısı
Na	Sodyum
NAG	N-asetil-β-D-glukominidaz
NGAL	Nötrofil jelatinaz- ilişkili lipokalin
NHE3	Na/H değiştiricisi izoform 3
NSAİİ	Non-steroid antiinflamatuvar ilaç
PTH	Paratiroid hormon
RBP	Retinol bağlayıcı protein
SAPS	Basitleştirilmiş akut fizyoloji skor
sKr	Serum kreatinin
SOFA	Ardışık organ yetmezlik değerlendirme skoru
TISS	Terapötik Müdahale Skorlama Sistemi
TLR2, 4	Toll like reseptör
TNF-α	Tümör nekroz faktör- α
YBÜ	Yoğun bakım ünitesi

ÖZET

Yoğun Bakım Hastalarında Akut Böbrek Yetmezliğinin Erken Tanısında Biyobelirteçlerin Rolü

Amaç: Akut böbrek yetmezliği yüksek morbidite ve mortalite ile giden heterojen ve kompleks bir süreçtir. Yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda yüksek oranda görülmektedir. Serum kreatinini glomerüler filtrasyon hızındaki reel azalmadan sonra artış göstermektedir. Kreatinin artışının geç olması akut böbrek yetmezliği tanısının gecikmesine ve gerekli tedavinin başlamasında gecikmelere neden olmaktadır. Bu çalışmada akut böbrek yetmezliğinin erken saptanmasını sağlayacağı düşünülen biyobelirteçleri incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Biz bu çalışmada, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'ne 1 Ocak 2014- 30 Eylül 2014 tarihleri arasında çeşitli etyolojilerle yatan ve böbrek hastalığı öyküsü olmayan hastalarda akut böbrek yetmezliği tanısının erken saptanmasını sağlayan yeni biyobelirteçleri inceledik. Çalışmaya 59 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastalar RIFLE kriterlerine göre akut böbrek yetmezliği gelişen (vaka grubu: 24 hasta) ve gelişmeyen (kontrol grubu: 35 hasta) diye iki gruba ayrıldı. Hastaların yoğun bakım ünitesi takibi sırasında rutin bakılan kreatinin değerleri kaydedildi. Hastaların yoğun bakım skorlama sistemlerinden olan APACHE II skorları hesaplandı. Hastaların yoğun bakıma kabul, birinci ve üçüncü günlerinde idrar örnekleri alındı. Hastalardan alınan idrar örneklerinde NGAL, IL-18, sistatin C ve KIM-1 biyobelirteçleri çalışıldı. Bunlar vaka ve kontrol grupları arasında değerlendirildi.

Bulgular: Vaka ve kontrol grupları arasında demografik veriler (yaş ve cinsiyet) açısından anlamlı fark saptanmadı. 2 grup arasında APACHE II skoru açısından anlamlı fark saptandı ($p<0,0001$). Gruplar arasında Cys-C tüm günlerde, NGAL 1. ve 3. günlerde, KIM-1 0. ve 1. günde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Vaka ve kontrol grupları arasında 0. gün NGAL ($p=0,033$) ve 3. gün KIM-1 ($p=0,043$) değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Gruplar arasında idrar IL-18 değerleri tüm günlerde (0. gün $p=0,045$, 1. gün $p=0,009$ ve 3. gün $p=0,0001$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Sonuç: Vaka ve kontrol grubu arasında akut böbrek yetmezliği tanısında IL-18 0. günde anlamlı saptandı ve anlamlılık 1. ve 3. gün de devam etti. APACHE II skoru gruplar arası anlamlı farklılık gösterdi. NGAL erken dönemde (0. gün) ve KIM-1 geç dönemde (3. gün) anlamlı saptandı. Sepsis ve hipotansiyon- iskemi olan grupta akut böbrek yetmezliği daha erken gelişti. Akut böbrek yetmezliği gelişim günü ve APACHE II skoru arasında anlamlı ve orta düzeyde ters ilişki saptandı. Sistatin C örnek alınan günlerin hiçbirinde anlamlı saptanmadı.

Anahtar Sözcükler: Akut böbrek yetmezliği, Kreatinin, NGAL, Sistatin C, KIM-1, IL-18

ABSTRACT

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

Aim: Acute renal failure is a heterogeneous and complex process leading to high morbidity and mortality. Patients in intensive care units are seen at higher rates. Shows an increase in real terms decrease in GFR from serum creatinine after. Delay the diagnosis of ARF is now increase of creatinine and cause delays in the initiation of necessary treatment. In this study, we aimed to examine biomarkers intended to ensure early detection of ARF.

Materials and Methods: In this study, we examine new biomarkers allowing Cukurova University Faculty of Medicine, Medical Intensive Care Unit January 1, 2014- September 30, 2014 date lies between the various etiologies and history of renal disease in patients without early detection of diagnosis of ARF. 59 patients were enrolled in the study. ARF patients in the study developed according to RIFLE criteria (case group: 24 patients) and non-ARF (control group: 35 patients) were divided into two groups. Looking routine creatinine values during the follow-up of intensive care unit patients were recorded. Patients in intensive care APACHE-II score were calculated with the scoring system. Urine samples of patients were collected at admission, on days of one and three. Samples collected from patients are tested for new biomarkers which are NGAL, IL-18, KIM-1 and cystatin c. These biomarkers are evaluated between control and case groups.

Findings: Demographic data which are age and sex had no significant difference between the case and control group in terms. There was a significant difference between the two groups in terms of APACHE II score ($p=0,0001$). Cystatin C in all days, one and three days of NGAL, admission and one days of KIM-1 between the two groups there was no statistically significant difference. Between the two groups admission day of NGAL ($p=0,033$) and third day of KIM-1 ($p=0,043$) were statistically significant difference. All days of IL-18 were statistically significant difference (respectively $p=0,045, 0,009, 0,0001$).

Results: IL-18 had significant diagnostic value of AKI at admission and keep on days of one and three. Between the two groups score of APACHE II was significant difference. NGAL was significant in the early stages (admission) and KIM-1 was found to be significantly late (third day). Acute renal failure in the group with sepsis and ischemia- hypotension occurred earlier. Acute renal failure in development day and APACHE II scores significantly and moderately inverse relationship was found. Cystatin C was no significant in any of the samples taken days.

Key Words: Acute renal failure, Creatinine, NGAL, Cystatin C, KIM-1, IL-18.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akut böbrek yetmezliği (ABY) yüksek morbidite ve mortalite ile gider. Heterojen ve kompleks bir süreçtir. Yoğun bakım ünitelerindeki (YBÜ) hastalarda yüksek oranda görülmektedir. Sepsis, ağır cerrahi girişim, düşük kardiyak output, hipovolemi, ilaç toksisitesi gibi birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Yoğun bakım ünitesinde takip esnasında bu nedenlere sıklıkla rastlanmaktadır.

Akut böbrek yetmezliği tanısı, serum kreatinin düzeyi artışı ve idrar çıkışının azalması ile konmaktadır. Tanıda kullanılan kreatinin artışı ve idrar çıkışındaki azalma tanıda gecikmelere neden olmaktadır. En önemli kısıtlama glomerüler filtrasyon hızındaki (GFH) reel azalmadan sonra olan gecikmiş serum kreatinin yükselmesidir. ABY tanısında gecikme (özellikle yoğun bakım ünitesi hastaları ile yaşlı hastalarda) tedavinin ve koruyucu önlemlerin alınmasında gecikmelere neden olmaktadır. Son dönemde yapılan klinik çalışmalarda ABY tanısının daha erken saptanmasını sağlayabileceği düşünülen biyobelirteçler incelenmiştir.

Biz bu çalışmada, hastanemiz dahiliye yoğun bakım ünitesine öncesinde bilinen akut ve kronik böbrek yetmezliği öyküsü, böbrek transplantasyonu yapılmış ve renal replasman tedavisi almış olanlar hariç çeşitli etyolojilerle yatan hastaları inceledik. Hastalar RIFLE kriterlerine göre ABY gelişen (vaka grubu) ve ABY gelişmeyen (kontrol grubu) olarak iki gruba ayrıldı. Hastalarda yoğun bakım skorlama sistemlerinden olan APACHE II skorlama sistemi hesaplandı. Bu hastalarda ABY tanısının erken saptanmasını sağlayacağını düşündüğümüz nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), interlökin 18 (IL-18), sistatin c (Cys-C) ve kidney injury molekül- 1' i (KIM-1) idrar örneklerinde çalıştık ve serum kreatininini ile karşılaştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Böbrek Yetmezliği

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Böbrek fonksiyonlarının akut kaybı olarak tanımlanan akut böbrek yetmezliği; saatler, günler içinde glomerüler filtrasyon hızındaki hızlı bir azalma ile karakterizedir. Böbrek hasarı nedeni ile nitrojenli artıkların atılımının gerçekleşmemesi, oligüri, vücut sıvı, elektrolit dengesinin korunamaması ve asit-baz bozukluğu gibi belirtilerle birçok organ ve sistemi etkileyen bir hastalıktır (1, 2).

Akut böbrek yetmezliği birçok olguda tek organ yetmezliği şeklinde değil çoklu organ fonksiyon bozukluğu ile birlikte bulunmaktadır (3, 4).

Hastanede yatan hastaların % 3-7' sinde ve yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların % 25-30' unda akut böbrek yetmezliği gelişir. Genellikle asemptomatiktir ve yatan hastaların biyokimyasal analizleri kan üre ve serum kreatinin (sKr) düzeylerinde yeni bir artışı gösterdiğinde tanı alır. ABY sıklıkla geri dönüşümlü olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte altta yatan hastalığın ağırlığına bağlı olarak yüksek komplikasyon sıklığı sebebi ile hastane morbidite ve mortalitesinin önemli bir sebebidir (5).

Kronik böbrek yetmezliğinin aksine akut böbrek yetmezliğindeki GFH düşüşü günler ile haftalar içinde daha hızlı gelişir (6).

Herhangi bir böbrek hasarı olmayan hastalarda GFH' de azalma oluşabileceği gibi önceden kronik bir böbrek hastalığı olan bireylerde de akut alevlenme şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Akut böbrek yetmezliğinde idrar miktarı değişkendir. Sıklıkla oligoüri (günde 400 ml' den daha az) ve anüri (günde 100 ml' den daha az) ile birlikte, ancak nadiren de olsa idrar miktarında azalma görülmeyebilir. İdrar miktarında azalma olmazsa oligoürik ve tam obstrüksiyonu olmayan ABY olarak

tanımlanır. Nadiren görülen total anüri akut kortikal nekrozu akla getirmelidir. ABY genellikle hastanede yatan hastalarda gelişir. Yapılan çok sayıda çalışmaya ve tedavi tekniklerindeki gelişmelere rağmen akut böbrek yetmezliği gelişen hastaların sağ kalım oranlarında anlamlı iyileşmeler sağlanamamıştır. Mortalitenin yeterince azaltılamama sebepleri; ABY' nin çoğunlukla yaşlı insanlarda görülmesi ve ABY ile neden olan hastalıkların ciddi bir morbidite ve mortaliteye sahip olmasıdır (7).

2.1.2. Tanı, Sınıflama ve Patofizyoloji

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi GFH' nin hesaplanması ya da basit testlere dayalı olarak GFH' nin tahmini ile yapılır. Ancak GFH hızının ölçülmesinde bazı zorluklar vardır. Bu işlem için henüz tam ideal madde bulunamamıştır.

Tablo 1. GFH Hesaplanmasında İdeal Maddenin Özellikleri

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

Bu özellikleri taşıyan maddenin ayrıca klinikte yaygın olarak kullanılabilmesi için yöntemin ucuz, güvenilir, kesin olması, kandaki diğer bileşiklerle etkileşime girmemesi ve kendisinin GFH üzerinde herhangi bir etkisinin olmaması gereklidir. Bu değerlendirme basitten karmaşığa doğru serum üre ve kreatinin değerleri, yaşa göre hesaplanmış kreatinin klirensi, sintigrafik yöntemler ve inülin klirensi ile yapılabilir (8-10).

Günümüzde ABY patofizyolojik mekanizmalara göre prerenal, renal (intrinsik) ve postrenal olarak üç sınıfa ayrılmaktadır. Prerenal ABY en sık tipidir (% 55- 60).

Böbrek parankim bütünlüğünün korunur. Renal hipoperfüzyon sonucu gelişen bir durumdur. Renal (intrinsik) ABY tüm ABY'lerin % 35-40 kadarıdır. İskemi ya da nefrotoksik olaylara sekonder gelişen akut tübüler nekroz (ATN) intrinsik renal ABY'lerin % 90'dan fazlasını oluşturur. Postrenal ABY, üriner traktın akut tıkanması ile birlikte olan hastalıklar sonucu gelişir ve tüm ABY olguları içinde % 5' den az yer tutar (4).

2.1.2.1. Prerenal ABY

Glomerüler kanlanmayı azaltan hemodinamik bozukluklar nedeni ile gelişir (Tablo 3). Renal perfüzyon basıncı düzeltildiğinde prerenal ABY genelde reversible olur. Her ne kadar altta yatan neden ortadan kaldırıldığında tama yakın düzelme olsa da, iyileştirilmediğinde hücrel hipoksi ve sonuçta akut tübüler nekroz gelişebilir. Bu süreç kişiye özgüdür. Hastanın yaşına, sorunun ciddiyetine ve eşlik eden hastalıklara (kalp yetmezliği, diyabetes mellitus vb.) göre değişebilir (11- 13).

Glomerüler kanlanmayı azaltan hipovolemi veya hipotansiyon gibi durumlarda, hayati organ (kalp, beyin, böbrek, karaciğer vb.) kanlanmasının sürdürülebilmesi için organizmanın kan basıncı yükseltmek için şu kompanzatuvar sistemler devreye girmektedir:

- Sempatik aktivite artışı,
- Vazopressin salınımında artış,
- Renin-anjiyotensin sistemi aktivasyonu ve
- Anjiyotensin- 2 (AT-2) sentezinde artış olur.

Perfüzyon basıncındaki azalmaya yanıt olarak, afferent arteriyoldeki gerilim reseptörleri lokal miyojenik refleks üzerinden (otoregülasyon) afferent arteriyoller vazodilatasyonu tetikler. AT-2 aynı zamanda afferent arteriyol vazodilatasyonu ile sonuçlanan vazodilatör prostoglandinlerin (prostaglandin E2 ve prostasiklin) sentezini artırır. Ek olarak, AT-2 aracılığıyla böbrekte efferent arteriol vazokonstrüksiyonu ile glomerül içi basınç yükseltilir ve filtrasyon eski konumuna getirilmeye çalışılır. Daha

şiddetli hipoperfüzyonda, bu kompanzatuvar yanıtlar yetersiz kalır, filtrasyon azalır ve prerenal ABY gelişir.

Vazokonstrüksiyon mekanizmasının geri dönebilmesi için tetikleyici mekanizmalar ortadan kalkmalıdır. Efferent arterioller arteriyel kandır ve tübülointertisyel bölgeyi besler. Vazokonstrüksiyon devam ederse tübüler ve intertisyel bölgede önce hipoksi, sonra da nekroz oluşacaktır. Böbrekte adaptif bir mekanizma olarak başlayan bu reaksiyon böylece maladaptif bir davranış haline gelecektir (11- 13).

Böbrek normovolemiyi devam ettirebilmek için fazla miktarda sodyum (Na) tutar ve böylece su tutar. Bundan dolayı prerenal ABY' de intrinsek renal ABY' den ayırımında önemli bir tanı indeksi olan fraksiyonel sodyum ekskresyonu (FE_{Na}) % 1'in altındadır. Böbrek kan akımının azalmasına bağlı gelişen iskeminin uzun sürmesi ve şiddetli olması akut tübüler nekroza (post-iskemik ATN) neden olabilir. Parankim hasarını önleyebilmek için, böbrek kan akımı en erken sürede düzeltilmeli ve böbreğin iskemik kaldığı süre azaltılmalıdır. Prerenal ABY' de böbrek hipoperfüzyonu düzeltilirse 1-2 gün içinde böbrek fonksiyonlarında düzelmeye başlar (7).

ABY ayırıcı tanısında en değerli testlerden biri böbrek yetmezliği indeksleridir. Özellikle FE_{Na} oldukça duyarlı bir testtir (14).

Fraksiyonel sodyum ekskresyonu: $100 \times (\text{idrar sodyumu/serum sodyumu}) \div (\text{idrar kreatinini/serum kreatinin})$ formülünden hesaplanmaktadır

$$FENa = 100x\left(\frac{\text{idrar sodyumu} \div \text{serum sodyumu}}{\text{idrar kreatinini} \div \text{serum kreatinini}}\right)$$

Tablo 2: Prerenal ABY İle İntrensek Renal ABY Ayırımında Kullanılan Kan-İdrar Testleri (14)

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

BUN = Kan üre azot (mg /dL)

Tablo 3: Prerenal Azotemi Sebepleri

1.İntravasküler volüm azalması -Hemoraji (travma, cerrahi, gastrointestinal sistem (GİS), postpartum) -Gastrointestinal kayıplar (kusma, nazogastrik aspirasyon, diyare) -Renal kayıplar (diüretik, diyabetes insipidus, adrenal yetmezlik) -Cilt ve müköz membran kayıpları (yanık, hipertermi) -3.boşluğa kayıplar (Crush sendromu, pankreatit, hipoalbüminemi)
2.Kardiyak debi azalması -Miyokard, valvüller, perikard ve iletim sisteminin hastalıkları -Pulmoner hipertansiyon, pulmoner emboli, pozitif basınçlı ventilasyon
3.Sistemik vazodilatasyon -İlaçlar (antihipertansifler, anestezikler) -Sepsis -Karaciğer yetmezliği -Anafilaksi
4.Renal vazokonstriksiyon -Hepatorenal sendrom -Sepsis -Hiperglisemi -Nöradrenalin, ergotamin, radyokontrast ajanlar
5.Otoregülasyon ve GFH'yi akut bozabilen ilaçlar -Ağır renal hipoperfüzyon varlığında anjiyotensin konverting enzim inhibitörü (ACEi) ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı
6.Abdominal kompartman sendromu

ACE İnhibitörleri, AT-2 Antagonistleri, Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar ve ABY ilişkisi

Renal prostaglandin sentezinin farmakolojik inhibitörleri, prerenal ABY'nin önemli nedenlerindedir. Renin-anjiyotensin sistemi aktif ancak hipotansif veya etkin kan volümü azalmış (özellikle kalp yetmezliği olan) hastalarda ACE inhibitörü veya AT-2 reseptör antagonisti (ARB) kullanımı ABY gelişimine katkıda bulunabilir. Bir çalışmada bu riskin % 16 düzeyinde olduğu saptanmıştır. Böbrek kan akımı önemli ölçüde düştüğü zaman böbrekte oluşan AT-2 efferent arteriyolu kasarak ve afferent arteriyolün vazodilatasyonunu sağlayan prostaglandin ve prostasiklin salınımına yol açarak glomerüler filtrasyonun azalmasını engeller (11).

Kısaca dekompanse kalp yetmezliği olan ve kan basıncı <120/80 mmHg olan hastalarda ACEi veya ARB kullanımı ABY ile sonuçlanma olasılığı yüksektir. Bu hastalara kalp yetmezliği belirtileri kontrol altına alınmadan ACEi veya ARB verilmemelidir.

NSAİİ kullanımı, normal böbrek fonksiyonu olan kişilerde de hemodinamik etkileri yoluyla ABY'ye neden olabilmektedir. Kalp yetmezliği veya diyabetes mellitus tanısı olanlar, hipertansifler ve özellikle de diüretik kullanan yaşlı hastalarda bu risk en yüksektir (12).

Siklooksijenaz (COX) inhibisyonu ile vazodilatatör prostaglandin oluşumunu inhibe ettiklerinden, glomerüler kapillerlerden geçerek filtre olan plazma fraksiyonunun artmasına engel olur ve glomerül içi basınç devam ettirilemez. Bu açıdan COX-2 için selektif veya selektif olmayan NSAİİ'lerin birbirlerine üstünlükleri yoktur (13).

Abdominal Kompartman Sendromu

Genelde travmaya maruz kalmış, sıvı ihtiyacı yüksek, abdominal kapasitesi az olan (cerrahi veya geniş yanık izleri taşıyan) yoğun bakım hastalarında görülür. Dikkat çeken ve her geçen gün daha çok konulan tanılardan biridir. Herhangi bir nedenle

gelişen karın içi inflamasyon, karın içi üçüncü boşluklara ve dokulara sıvı kaybı bu bölgedeki organların kanlanmasını bozar. Ciddi olgularda; intestinal iskemi, karaciğer fonksiyon bozukluğu, oligoürik ABY ve hatta solunum yetmezliği görülebilir. Böbrek fonksiyon bozukluğunun nedeni, renal venöz basıncın yükselmesi ve kalp debisinin azalmasıdır (15).

Normal karın içi basınç 6.5 mmHg düzeyindeyken, bu basınç >15 mmHg' ya çıktığında oligoürü, >30 mmHg' ya çıktığında ise anüri gelişme olasılığı oldukça yüksektir. Abdominal kompartman sendromu tanısı, Kron yöntemini kullanarak mesane içi basıncın ölçülmesiyle konabilir. Mesane içi basınç >25 mmHg ise tanı konur. Tedavide, karın içi basıncı yükselten sorunların giderilmesi esastır. Bazı olgularda dekompresyon cerrahisi gerekebilmektedir (16).

2.1.2.2. Renal Akut Böbrek Yetmezliği

Renal ABY' nin en sık nedeni iskemi ve/veya nefrotoksik ajanlara bağlı gelişen akut tübüler nekrozdur. Bunun dışında birçok neden renal ABY' ye neden olur (Tablo 4). ATN hastanede gelişen ABY' nin en sık nedenidir. YBÜ' deki hastalarda gelişen ABY' nin üçte ikisi bozulmuş renal perfüzyon, sepsis ve nefrotoksik ajanların kombine etkisine bağlıdır (17, 18). Bu nedenle çoğu zaman renal ABY ile ATN birbirlerinin yerine kullanılmaktadır.

2.1.2.2.1. İskemik Akut Tübüler Nekroz

İskemik akut tübüler nekroz ve prerenal ABY' nin her ikisi de böbrek hipoperfüzyonuna bağlı gelişir. İskemik ABY' de prerenal ABY' den farklı olarak özellikle tübüler epitelyumun eşlik ettiği böbrek parankiminde iskemik hasar vardır. En sık, major kardiyovasküler cerrahi geçiren hastalarda, ciddi travmalar ve yanıklarda, sepsis, ciddi kanamalar ve ciddi volüm kayıplarında görülür (19).

Tablo 4: Renal ABY Nedenleri

1. Renovasküler tıkanıklıklar a- Renal arter tıkanıklıkları Aterosklerotik plak Tromboz Emboli Anevrizma ya da diseksiyonlar Vaskülitler b- Renal ven tıkanıklıkları Tromboz Dışarıdan bası
2. Glomerüler ya da renal mikrovasküler hastalıklar Glomerulonefritler Vaskülitler Hemolitik üremik sendrom Trombotik trombositopenik purpura Dissemine intravasküler koagülasyon Gebelik toksemisi Hipertansiyon Radyasyon nefriti Sistemik lupus eritematozus Skleroderma
3. Akut tübüler nekroz İskemi (prerenal ABY nedenleri) Toksinler -Ekzojen toksinler (radyokontrast maddeler, siklosporin, antibiyotikler, kemoterapötik ajanlar, organik çözücüler, asetaminofen vb) -Endojen toksinler (rabdomiyoliz, hemoliz, ürik asid, oksalat, plazma hücre diskrazileri)
4. İnterstiyel nefrit Allerjik nefrit (beta laktam, sulfonamidler, trimetoprim, rifampisin gibi antibiyotikler, NSAİİ, diüretikler, kaptopril) İnfeksiyonlar İnfiltrasyon (lenfoma, lösemi, sarkoidozis) İdiyopatik
5. İntratübüler tıkanıklık Multipl myelom Ürik asid Oksalat Asiklovir Metotreksat Sülfonamidler
6. Renal allograft rejeksiyonu

İskemik ABY gelişiminde birçok faktör rol almaktadır. Bunlar, hemodinamik faktörler, endotel ve tübül hücreleri ile ilişkili faktörler ve inflamatuvar faktörlerdir (17, 18).

1) Hemodinamik Faktörler: Böbrek kan akımının azalması, iskemik böbrek hasarının başlaması ve devamı için kritik öneme sahiptir. Proksimal tübülün segment 3 kısmı ve henlenin çıkan kalın kısmı, iskemik hasara en hassas olan kısımlardır. Bunun nedenleri şöyle açıklanabilir.

(i) Nefronların bu kısımları böbreğin medüller kısmında yer alır. Böbrek kan akımının büyük kısmı ise kortekse giderken, çok az miktarı medüller bölgedeki vaza rektaya gider.

(ii) Bu bölgelere ulaşan kandaki PO₂ oranı 10-15 mmHg olup çok düşük seviyelerdedir. Bu nedenle bu kısımlar kronik oksijen düşüşlerinden daha çabuk etkilenirler.

(iii) Bu bölgelerde bazolateral membranda bulunan Na-K ATPase aktivitesi, bu nedenle de enerji ihtiyacı çok fazladır. Proksimal tübül hücrelerinde glikolitik aktivite çok az olup ATP üretimi tama yakın oksidatif fosforilasyon yolu ile olmaktadır. Henlenin çıkan kalın kısmı ise yüksek glikolitik aktiviteye sahiptir. Bu nedenle henlenin bu kısmı, hipoksik ve iskemik olaylara karşı proksimal tübül hücrelerinden daha dayanıklıdır (17, 20, 21).

Böbrekte hemodinaminin bozulması iki şekilde olur:

Otoregülasyon mekanizmasında bozulma: Böbrek kanlanmasının azaldığı durumlarda GFH' yi korumak amacıyla böbrekte bulunan otheregülasyon mekanizması ortalama arter basıncı 80-180 mmHg arasındayken tam çalışır. Basınç 80 mmHg altına düşünce bu mekanizma bozulur, iskemik hasar görölmeye başlar ve GFH' de düşüş olur (22).

İntrarenal vazokonstriksiyon: Böbrekteki koruyucu mekanizmalardan diğeri ise tübüloglomerüler feedbacktir. Bu mekanizma ile distal tübülde bulunan, özelleşmiş epitel hücresi olan maküla densaya yüksek konsantrasyonda Na' un gelmesi durumunda

afferent arteriyollerde vazokonstriksiyon oluşur. Ancak böbrek hasarında, hasarlanan tübüler hücreler tarafından geri emilemeyen sodyumun sürekli yüksek miktarlarda maküla densaya ulaşması dirençli bir intrarenal vazokonstriksiyonun oluşmasına, böylece GFH' de düşmeye ve iskeminin artmasına neden olur (18, 23).

2) Endotel Hücre Hasarı: İskemi sonrasında böbrek hücrelerindeki tübüler hücreler yanında endotel hücreleri de hasar görür. Reperfüzyona bağlı gelişen oksidan maddeler ya da renal iskemi hasara neden olur. Endotel hücrelerinde, aktin hücre iskeleti ve hücreler arası bağlantılarda bozulmalar, şişme ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonunda artış olur. Bunun sonucu artan lökosit-endotel etkileşimi endotel hasarını ve hücre şişmesini daha da artırır. Endotel hücre fonksiyonunda azalmaya bağlı nitrik oksid ve vazodilatatör prostoglandinlerin salınımında azalma ve buna bağlı bozulmuş vazodilatasyon oluşur. Bunun sonucu medüller kısımdaki peritubuler kapiller damarlarda (vasa recta) konjesyon gelişir. Bu da proksimal tübül S3 segmenti ile henlenin çıkan kalın kolunda hipoksik hasarı daha da artırır (17, 18, 23).

3) Tübüler epitel hasarı: İskemi sonrası hücre içi enerji depolarında (ATP) azalma ya da toksik maddelerin direkt sitotoksik etkilerine bağlı tübül hücrelerinde hasarlar oluşur. Akut iskemi sonrası gelişen tübül hücre hasarı daha çok reperfüzyon sonrası oluşan reaktif oksijen radikalleri, intrasellüler kalsiyum artışı, nitrik oksid, fosfolipaz A2 ve hücre ilişkili mediatörler aracılığı ile gerçekleşir. Akut tübüler nekrozda tübüler hücrelerin belirli bir bölümünde nekroza bağlı hücre ölümü olur. Tübül hücrelerinin büyük çoğunluğu ise apoptozise gider (24). Ayrıca iskemi sırasında subletal hasarlı hücrelerin karakteristik özelliklerinden biri de aktin hücre iskeletinin hasarıdır. İskemiye sekonder hücre içi kalsiyum miktarının artışına bağlı olarak sistein proteaz kalpainin aktivasyonu sonucu spektrin ve ankrin gibi aktin bağlayıcı proteinlerde azalma olur. Bu durum Na^+ - K^+ ATPase pompası ve diğer proteinlerin bazolateral membrandan sitoplazma ya da apikal membrana yer değiştirmesine yol açarak hücrede polarite kaybına neden

olur. Bu polarite kaybı proksimal tübülde Na⁺ emilimini azaltarak tübül içi Na⁺ konsantrasyonunu artırır. Bu durum tübüloglomerüler mekanizmayı aktifleştirerek dirençli intrarenal vazokonstrüksiyonu daha da artırır. Aktin hücre iskeletindeki bozulma, tübüler hücrelerin bazal membrana bağlanmasını sağlayan integrinlerin de yer değiştirmesine neden olur ve hücreler bazal membrana tutunamayarak tübül lümenine dökülürler. Bunun sonucu tübül lümeninde tıkaçlar oluşur. Ayrıca adhezyon moleküllerinin (E-cadherin) ve hücreler arası bağlantı (tight junction) proteinlerinin kaybı sonucu glomeruler filtratın, hücreler arası oluşan zayıf bölgelerden interstisyuma doğru geçişi başlar. Tüm bu mekanizmalar sonucu GFH' de belirgin azalma gözlenir (17, 18, 23, 25).

- 4) **İnflamatuvar faktörler:** İnflamatuvar faktörler ATN gelişiminde önemli role sahiptir. Birçok proinlamatuvar sitokin (TNF α , IL-6, IL-1 β) ve kemokinler (mcp-1, IL-8, RANTES) böbrek hücrelerinden ve iskemik bölgeye göç eden lökositlerden üretilirler. Hipoksi sonucu epitel hücreleri bu mediatörleri üretmeye başlar. Ayrıca iskemik hasar doğal immün sistemin elemanları olan kompleman ve toll like reseptör 2 ve 4' ü (TLR2 ve TLR4) aktive eder. Aktive olan kompleman sistemi direkt olarak tübüler epitel hücrelerinde hasara yol açar ve kompleman reseptörleri ile TLR' leri uyararak epitel hücrelerinden kemokin salınımına neden olur. Hasar bölgesindeki nötrofiller tarafından oluşturulan reaktif oksijen radikalleri ve proteazlar da hasarın daha fazla artmasına neden olurlar (17).

2.1.2.2.2. Toksik Akut Tübüler Nekroz

Nefrotoksik ajanlar, yaşlı ve kronik böbrek hastalığı olan kişilerde, hipovolemi durumlarında ve başka toksik ajanların birlikteliğinde böbrek hasarına daha sık neden olmaktadır (26).

Kontrast nefropatisi yaşlı, beraberinde kronik böbrek hastalığı (KBH), diabetes mellitus, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, hipovolemi ya da multiple myelom

gibi hastalıkları bulunan, yüksek doz kontrast verilen, kardiyak cerrahi operasyon geçiren, NSAİİ kullanan, hipovolemi ya da anemisi olan hastalarda daha fazla ABY' ye neden olur (26). Kontrast nefropatisi, kontrast verilmesinden 1-2 gün sonra gelişir ve 4-5 günde pik yaparak 7-10 gün içinde düzelebilir (17). Kontrast maddeye bağlı gelişen ABY genelde dozla ilişkilidir. Medüller hipoksi ve direkt tübüler epitel hücre hasarı patogenezinde rol oynar. Kontrast maruziyeti sonrası başlangıçta oluşan vazodilatasyonu takiben uzun süren vazokonstriksiyon gelişir. Aynı zamanda ozmotik diürez etkisiyle de henlenin çıkan kalın kısmına daha çok sodyumun ulaşmasına neden olur. Böylece sodyumun geri emilimi için o bölgede daha çok oksijene gerek duyulur. Bu da medüller hipoksiye neden olarak mevcut hasarı daha da artırır. Osmolalitesi yüksek olan kontrast madde ile bu etkilenimler sık görülürken, düşük osmolaliteli ve noniyonik kontrast maddelerde ABY gelişim riski daha azdır. Bu mekanizmaların yanında kontrast maddenin tübüler epitel hücreleri üzerine direkt hasar yapıcı etkisi de vardır (17, 26).

Kalsinörin inhibitörleri ABY yapan diğer ajanlardır. Takrolimus ve siklosporin gibi ilaçlar bu gruptandır. ABY, ilaç kullanılmaya başlandıktan birkaç gün sonra ortaya çıkar. Oligoürik/anürik ABY gelişebileceği gibi sadece serum kreatinin düzeyinde artışla da görülebilir. Kalsinörin inhibitörlerine bağlı gelişen ABY doz azaltımı ile dramatik bir şekilde geriler. Bu ilaçların ABY gelişimine etkisi birkaç yolla olur:

- (i) Afferent glomeruler arterlerde vazokonstrüksiyon yaparak böbrek plazma akımının ve glomeruler filtrasyonunun azalmasına neden olur.
- (ii) Mezengial hücrelerde kontraksiyona yol açarlar. Bunun sonucunda glomerüler geçirgenlikte bozulmalar meydana gelir.
- (iii) Tübüler hücreleri etkileyerek sodyum retansiyonuna, potasyum (K) ve ürik asit atılımının azalmasına, magnezyumun tübüler sekresyonunun artmasına ve hiperkloremik metabolik asidoza yol açabilirler (27).

Aminoglikozid, amfoterisin B, asiklovir, foskarnet gibi antibiyotikler ile sisplatin, karboplatin, ifosfamid gibi kemoterapötik ilaçlar tübül epitelyal hücrelere direkt hasar vererek ve/veya intratübüler alanda tıkanıklığa yol açarak ABY gelişimine

neden olan diğerk ajanlardır. Aminoglikozidler terapötik doz aralığında kullanıldığında bile % 10-30 oranında ABY' ye neden olabilir. Amfoterisin B doz ilişkili olarak intrarenal vazokonstrüksiyon ve direkt proksimal tübül epiteline toksik etki ile ABY oluşturur. Sisplatin ve karboplatin proksimal tübül hücrelerinde birikir ve ilaç alımından 7-10 gün sonra mitokondriyal hasar ve buna sekonder ATPase inhibisyonuna neden olarak toksik hasara yol açar (17, 19).

Nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar, böbrek hemodinamisini bozarak glomerül filtrasyon hızında azalmaya yol açar. Özellikle NSAİİ' lerin nefrotoksik etkisi, aterosklerotik kalp hastalığı olan yaşlı hastalarda, KBH' sı bulunan, diüretik kullanan, hiponatremi, hipotansiyonu olan hastalarda daha fazladır. Daha az sıklıkta ATN, papiller nekroz ya da tübüler interstisyel nefrite yol açabilir (17, 28).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ya da ARB'ler ise efferent arteriyoler vazokonstriksiyonu inhibe ederek böbrek hemodinamisini bozar ve renal hasara yol açar (17).

2.1.2.2.3. Renal Akut Böbrek Yetmezliğinin Diğerk Nedenleri

Renal ABY nedenlerinden diğerk de glomerulonefritlerdir. Glomerulonefritler primer olarak böbrekten kaynaklanabileceği gibi, birçok sistemik hastalığa ikincil de gelişebilir. Sistemik lupus eritematozus, Good Pasture sendromu ve vaskülitler glomerulonefrite bağı ABY gelişimine yol açan sistemik hastalıklardan bazılarıdır. Glomerulonefritler, skarla sonuçlanmayan ve iyileşebilen glomerüler inflamasyonla birlikte olabileceği gibi hızlı inflamatuvar reaksiyon ve glomerüler nekroz ile ABY' ye ya da yavaş ve ilerleyici glomerulosklerozis ve tubulointerstisyel fibrozisle seyrederek kronik böbrek hasarına yol açabilir (29).

İleri derecede ateroskleroza olan kişilerin, aort veya renal arterlerine yönelik yapılan cerrahi ya da anjiyografik girişimsel işlemler sırasında ya da nadiren de olsa travma sonrası spontan olarak emboliler gelişebilir. Bu da ateroembolik ABY gelişimine yol açar. Vücuttaki kolesterol kristalleri ise dev hücreleri ve fibrotik

aktiviteyi uyararak damarlarda daralmalara ve tıkanmalara neden olur. Bunun sonucu geri dönüşümsüz böbrek hasarı oluşabilir. Bunların dışında penisilin, sefalosporin, trimetoprim, sülfonamid, rifampisin gibi ilaçlara bağlı gelişen granülosit, makrofaj ve/veya lenfositlerin tübülointerstisyel infiltrasyonu ve interstisyel ödemin eşlik ettiği tübüler interstisyel nefrit de renal ABY'nin diğer nedenleri arasında sayılabilir (17, 19) (Tablo 4).

2.1.2.3. Postrenal Akut Böbrek Yetmezliği

Üriner trakt obstrüksiyonu hastane kökenli ABY nedenlerinin % 5'ten daha azını oluşturur. Tek böbreğin oluşan nitrojen atık ürünlerinin atılımı için yeterli rezerve sahip olması nedeniyle, obstrüksiyona bağlı ABY gelişebilmesi için eksternal üretral meatus ile mesane boynu arasında idrar akımının obstrüksiyonu, bilateral üreter obstrüksiyonu veya tek fonksiyonel böbrekli veya anlamlı kronik böbrek hastalığı bulunan hastalarda tek taraflı üreter obstrüksiyonu gerekir. Akut böbrek yetmezliği olan bütün hastalarda postrenal ABY mutlaka dışlanmalıdır. Postrenal ABY böbreğin ana toplayıcı sistemlerinden üretranın distaline kadar olan herhangi bir bölgede mekanik tıkanıklıklar sonucu oluşur (Tablo 5). Mesane boynu obstrüksiyonu postrenal ABY'nin en yaygın sebebidir ve sıklıkla prostatik hastalık (örneğin, neoplazi, hipertrofi veya enfeksiyon), nörojenik mesane veya antikolinerjik ilaç kullanımına bağlıdır. Obstrüksiyonun erken safhalarında (saatler, günler), devam eden glomerüler filtrasyon obstrüksiyonun yukarısına doğru intralüminal basıncın artmasına neden olur. Sonuç olarak aşamalı olarak proksimal üreter, renal pelvis ve kalikslerde distansiyon gelişir ve GFH azalır. Postrenal ABY'ye erken müdahale edildiğinde çok hızlı düzelir. Geç kalırsa böbrekte parankimal hasara yol açarak kalıcı böbrek yetmezliğiyle sonuçlanabilir (17, 30).

Tablo 5: Postrenal ABY Nedenleri

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

2.1.3. Kliniği ve Komplikasyonları

ABY; su, sodyum ve potasyumun renal ekskresyonunu, divalan katyon hemostazını, üriner asidifikasyon mekanizmasını bozar. Ek olarak üremik toksinlerin birikmesine sebep olur. Klinik durumun ağırlığı genellikle renal hasar ve katabolik durum ile paralellik gösterir. Oligoürik-katabolik olmayan hastalarda günlük ortalama BUN ve kreatinin artışı sırası ile, 10-20 mg/dl ve 0.5-1.0 mg/dl kadardır. Oligoürik-katabolik hastalarda ise günlük artışlar 20-100 mg/dl ve 2-3 mg/dl kadar olabilir. Dolayısıyla ikinci grup hastalarda komplikasyon riski daha yüksek ve prognoz daha kötüdür (4).

Hemen tüm hastalarda intravasküler volüm artışı mevcuttur. Kan basıncı genellikle ılımlı yükselir. Aşırı yüksek kan basıncı, ATN dışı ABY sebeplerini akla getirmelidir. Aşırı hipotonik sıvı yüklenmesi hiponatremiyi kötüleştirir (4).

Hiperkalemi sık bir komplikasyondur. Oligoanürik hastalarda K^+ günde 0.5 mmol/L artar. Tanı sırasında belirgin hiperpotasemi saptanması doku yıkımını düşündürür (rabdomiyoliz, hemoliz, tümör lizis). Hafif hiperkalemi (6 mmol/L) genellikle asemptomatiktir. Daha ağır ise elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri ve aritmiler gelişebilir. Ayrıca pareteziler, hiporefleksi, asendan flask paralizi ve solunum yetmezliği olabilir.

Hipokalemi daha nadir olup; aminoglikozid, sisplatin, amfoterisin B' ye bağlı oligoürik olmayan ATN' de görülebilir (4).

ABY' de serum anyon gap artışı ile birlikte olan metabolik asidoz gelişir. Bazı durumlarda asidoz çok ağır olabilir (diyabetik ketoasidoz, laktik asidoz, karaciğer hastalığı, sepsis, etilen glikol zehirlenmesi). Metabolik alkaloz nadir olup; aşırı bikarbonat replasmanı, kusma veya gastrik aspirasyona bağlı olabilir (4).

Ürik asit atılımında defekte bağlı asemptomatik hiperürisemi gelişebilir (12-15 mg/dl). Daha yüksek düzeyler oluşum artışını düşündürür (4).

Hafif hiperfosfatemi (5-10 mg/dl) sık bir bulgudur. Rabdomiyoliz, hemoliz, tümör lizis olgularında daha ağırdır (10-20 mg/dl). Kalsiyum-fosfor çarpımı 70' den büyük olgularda metastatik kalsifikasyonlar ve hipokalsemi gelişebilir. Hipokalseminin diğer sebepleri; kemiklerin paratiroid hormonuna (PTH) direnci, D vitamini oluşumunun azalması ve nekrotik dokularda kalsiyumun sekestrasyonudur. Hafif hipermagnezemi de sık bir bulgudur. Ancak, sisplatin ve amfoterisin B'ye bağlı oligoürik olmayan ATN olgularında hipomagnezemi de ortaya çıkabilir (4).

ABY'de anemi hızla gelişir ve genellikle multifaktöryeldir. Anemi genellikle hafiftir. Azalmış eritropoez, hemoliz, kanama, hemodilüsyon ve eritrosit yaşam süresinin kısalması ile ilişkilidir. ABY' de ayrıca, kanama zamanı uzaması (trombositopeni, trombosit disfonksiyonu, faktör 8 disfonksiyonu) ve lökositoz (stres yanıtı, sepsis, eşlik eden hastalıklar) da gelişebilir (4).

İnfeksiyon yaygın ve ciddi bir komplikasyondur (% 50-90) ve ABY' ye bağlı ölümlerin % 75'inden sorumludur. Pnömoni, yara infeksiyonu, intravenöz giriş yolu infeksiyonu, üriner yol infeksiyonu ve sepsisemi şeklinde ortaya çıkabilir (4).

Kardiyopulmoner komplikasyonlar aritmi, akut miyokard infarktüsü, perikardit ve perikardiyal efüzyon, pulmoner ödem ve pulmoner embolizmdir (4).

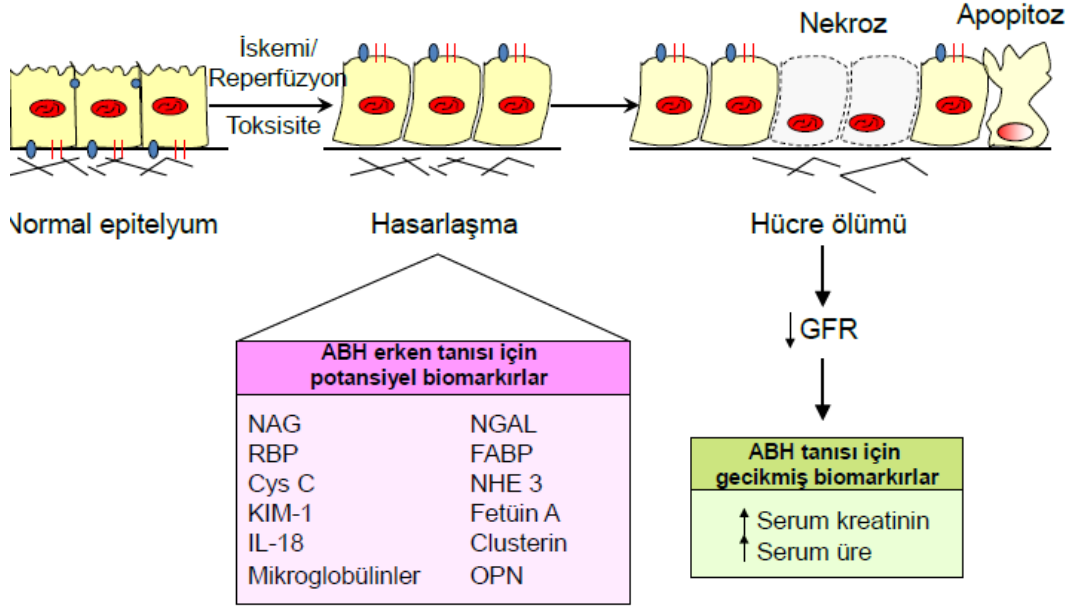
Bulanti, kusma, gastrit, stomatit, bazen pankreatit gelişebilir. Hafif gastrointestinal kanama da görülebilir (% 10-30) (4).

Malnütrisyon sıktır. Net protein yıkımı vardır ve bazı hastalarda 200 g/günü aşabilir. Sebepleri; iştahsızlık, hastalığın katabolik doğası (doku yıkımı), kas protein yıkım artışı ve yapım azalışı, yetersiz nütrisyonel destektir (4).

Hastalarda üremik sendrom gelişebilir. Üremik sendromun başlıca sebepleri; üre ve yıkım ürünleri, guanidin bileşikleri ve bakteriyel metabolizma ürünleridir (4).

İyileşme fazında aşırı diürez volüm eksikliğine yol açarak renal fonksiyonların düzelmesini geciktirebilir. Hipernatremi, hipokalemi, hipofosfatemi, hipokalsemi gelişebilir. Hiperparatiroidizme ve rabdomiyolizde sekestre olan kalsiyumun mobilizasyonuna bağlı hiperkalsemi de ortaya çıkabilir (4).

2.1.4. ABY Tanısında Kullanılan Parametreler



Şekil 1: ABY Tanısında Kullanılan Parametreler

Böbrek fonksiyonunu değerlendirmede renal plazma ve kan akımı, glomerüler filtrasyon hızı ve filtrasyon fraksiyonu gibi yöntemler kullanılabilir. Ancak GFH' nin değerlendirilmesi en uygun yoldur. Renal plazma ve kan akımı daha çok klinik ve deneysel çalışmalarda kullanılmaktadır. Her iki böbreğin toplam ağırlığı yaklaşık 300 g' dır. Böbrekler kardiyak debinin dörtte birini alırlar. Renal kan akımı 1200 ml/dk, renal plazma akımı 600 ml/dk' dır. Bu akımın yaklaşık % 20' si ultrafiltrata geçer ve GFH normal bir erişkinde 125 ml/dk/1.73 m² dir. Bu da günlük 180 litrelik bir ultrafiltratı oluşturur (8, 9). Kan ve idrar testlerinden destekleyici veriler elde edilebilir. Tam kan sayımı, serum kreatinini, kan üre azotu, serum elektrolitleri, kalsiyum, fosfor, albumin, tam idrar tetkiki, idrar mikroskobisi, idrarda sodyum ve kreatinin düzeyi ve idrar ozmolaritesi düzeyleri bakılmalıdır. Gerekirse ileri tetkik istenerek ABY' nin daha nadir görülen sebepleri araştırılmalıdır.

Üre (BUN)

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

Üre = BUN X 2.14 olarak formüle edilir.

Üre molekül ağırlığı 60' dır. Karaciğer tarafından protein metabolizması sonucunda ortaya çıkan amonyaktan sentezlenir. Kan BUN düzeyleri laboratuvaradan laboratuvara değişmekle birlikte 10-21 mg/dL' dir. Karaciğerde sentezlendiği ve tübüler reabsorpsiyonu da olduğu için renal fonksiyon bozukluğu olmadan da kan BUN düzeylerinde değişimler olabilmektedir. Protein alımının artması, aminoasit infüzyonu, GIS kanaması, her türlü katabolik durumlar ile kortikosteroid ya da tetrasiklin kullanımı BUN düzeylerini arttırabilir. Protein eksikliği (ciddi malnütrisyon, çölyak hastalığı, nefrotik sendromlu bazı hastalar), herhangi bir nedenle oluşmuş akut ya da kronik ağır karaciğer hastalığı gibi durumlarda kan BUN düzeyleri düşük çıkabilmektedir (9, 10).

Kreatinin

Kreatinin kas metabolizması sonucunda kreatinden oluşur ve yapım oranı kas kitlesi ile yakından ilgilidir. Sağlıklı bir insanda kreatininin tübüler sekresyonu % 10-15' tir, ilerlemiş böbrek yetmezliğinde bu oran % 40' lara kadar çıkabilir. Bu nedenle 24 saatlik idrar toplanarak yapılan kreatinin klirens hesaplaması, gerçek GFH' den bu durumlarda daha yüksek çıkacaktır. Pratikte serum kreatinin düzeyi renal fonksiyonları değerlendirmede üreye göre daha değerlidir. Ağır egzersiz ya da travma gibi kaslardan artmış kreatinin salınımında, kreatinin düzeyi renal fonksiyon bozukluğu olmadan da yüksek olabilir. Oral kreatin kullanan sporcularda da kreatinin düzeyi geçici olarak yüksek bulunabilir. GFH' si düşük olan hastalarda tübüler sekresyonu inhibe eden trimetoprim, simetidin, amilorid gibi ilaçların kullanılması durumunda kreatinin daha yüksek olabilir. Kas kitlesi aşırı miktarda azalmış malnütrisyonlu hastada azalmış kreatinin yapımı sonucunda kreatinin düşük bulunabilir. Gebeliğin ikinci trimesterinde

ve diyabetik nefropatinin ilk evresi olan hiperfiltrasyon evresinde artmış kan akımı ve GFH' ye bağlı olarak kreatinin düzeyi düşük olabilir (9, 10, 31).

Serum kreatinin düzeyi rutin taramalar ve seri izlemler için yararlı bir testtir. Serum kreatinin düzeyi ile GFH arasında ters lineer bir ilişki bulunmaktadır. Normal kreatinin değerleri ortalama olarak 0.3-1.2 mg/dl' dir. Pratik değerlendirmede normal limitler içerisinde bile kreatinin değişimlerinin renal fonksiyonda önemli oranda azalmaya işaret edebileceği akılda tutulmalıdır. Örneğin kan kreatinin düzeyinin 0.6 mg' dan 1.2 mg' a çıkması her iki değer de normal olsa bile renal fonksiyon ve GFH' de % 50' lik bir kaybın olduğunu göstergesidir. Ayrıca değerlendirmede dikkat edilmesi gereken bir başka nokta yaşla birlikte GFH' de düşme olmasıdır. 40 yaşından sonra bir hastalığı olmayan sağlıklı insanlarda GFH' de yıllık ortalama 1 ml/dk' lık azalma olur. İlerlemiş yaşla birlikte kas kitlesindeki azalma daha düşük kreatinin düzeylerine neden olur. Yaşlılarda normal kreatinin düzeylerine rağmen GFH' de önemli düşüşler olabilmektedir (9, 10, 31).

Klirens Kavramı ve Kreatinin Klirensi

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

Klirens= (İdrar Konsantrasyonu x İdrar Volümü) / (Plazma Konsantrasyonu x Zaman)

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

U: İdrardaki madde konsantrasyonu (mg/dl)

P: Plazmadaki madde konsantrasyonu (mg/dl)

V: 1 dk' lık idrar hacmi (ml/dk)

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

Yaşa, cinse ve kiloya göre hesaplanan kreatinin klirensi tek başına kreatinin düzeyine göre GFH' yi tahmin etmede daha başarılıdır. Yöntemin avantajı idrar toplanmasına ihtiyaç göstermemesidir (10, 31).

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

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

2.1.5.1. RIFLE Kriterleri

Nefroloji ve yoğun bakım alanında uluslararası uzmanlardan oluşan bir panel olan Akut Diyaliz Kalite İnsiyatifi grubu (ADQI), ABH açısından ortak bir tanıma duyulan ihtiyaca yanıt olarak; ABH tanımlaması ve sınıflandırması için bir dizi ortak fikir geliştirmiş ve yayınlamıştır (32).

Baş harfleri RIFLE kelimesini oluşturan bu kriterler Mayıs 2002' de Vicenza' da ADQI konferansı esnasında oluşturulmuştur ve taslak halinde yayımlanmıştır (33).

Daha sonra 2003 yılında San Diego' da düzenlenen 8. Uluslararası Kontinü Renal Replasman Tedavileri (CRRT) konferansında sunulmuştur (32).

RIFLE sınıflandırma sistemi bir hasta topluluğunu böbrek fonksiyonlarına göre sınıflandırma imkanı sağlamaktadır. RIFLE kriterleri renal disfonksiyonu mevcut bozukluk derecesine göre sınıflamaktadır; Üç şiddet derecesi; Risk (R=risk), Injury (I=hasarlanma), Failure (F=yetmezlik) ve iki sonuç sınıfı; Loss (L=böbrek fonksiyonlarının uzun süreli kaybı), End Stage Renal Failure (E=son dönem böbrek yetmezliği) mevcuttur. RIFLE sınıflaması RIFLE-R grubunda yüksek duyarlılığa, RIFLE-F grubunda yüksek özgülüğe sahiptir (34, 35).

Yapılan çalışmalarda, böbrek hasarının hala önlenebilir olduğu (R) dönemi için diagnostik tanımlamalar sunma avantajına sahip olan RIFLE sınıflamasının; böbrek fonksiyonlarındaki erken değişikliklere duyarlı olduğu, böbrek fonksiyonlarının düzelmesini, renal replasman tedavisine gereksinimi, hastanede kalış süresini, hastane mortalitesini öngörebildiği ileri sürebilmektedir (34, 35). Tablo 6 RIFLE sınıflamasını göstermektedir (32).

Ancak RIFLE kriterleri kreatinin için bir zaman bileşeni içermediğinden, dinamik bir sürecin analizine izin vermemektedir (36).

Tablo 6: RIFLE Sınıflandırması

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

2.1.5.2. AKIN

Akut böbrek yetmezliği ile ilgili yapılan çalışmalarda sKr düzeyinde 0,3 mg/dl' lik artışın bile mortaliteyi belirgin arttırdığı gösterilmiştir (37). Buna göre RIFLE tanımlama sisteminin duyarlılığını arttırmak amacıyla daha sonraları Acute Kidney Injury Network (AKIN) tarafından yeni bir tanımlama sistemi geliştirilmiştir. Bu sınıflandırmaya göre ABY hastaları 3 evreye ayrılmıştır ve RIFLE' da klinik sonuca göre düzenlenen Loss ve End stage sınıflandırmaları kaldırılmıştır. AKIN sınıflandırmasında hastaların bazal kreatinin düzeylerine de ihtiyaç olmayıp 48 saatlik periyodlar içindeki sKr düzeylerindeki ani artış ya da idrar miktarındaki ani azalmalara göre evreleme yapılmaktadır. Aynı zamanda sKr düzeyindeki 0,3mg/dl' lik ani artışlar da ABY olarak tanımlanmıştır. Buna göre 48 saatlik periyod içinde sKr düzeyinde >0,3mg/dl artış olması ya da sKr düzeyinin >% 150-% 200 artması ya da idrar çıkışının 6 saatlik süreyle 0,5 ml/kg/saat altına düşmesi evre 1, sKr düzeyinin >% 200-% 300 artması ya da idrar çıkışının 12 saat süreyle 0,5 ml/kg/saat altına düşmesi evre 2, sKr düzeyinin >% 300 artması ya da sKr düzeyinin >4 mg/dl olmasıyla birlikte sKr düzeyinde >0,5 mg/dl ani artış olması ya da renal replasman ihtiyacı olması, idrar miktarına göre ise idrar çıkışının 24 saat boyunca 0,3 ml/kg/saat altında olması ya da 12 saat süreyle anüri olması evre 3 olarak tanımlanmaktadır (37) (Tablo 7).

Tablo 7: AKIN Sınıflandırması

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

2.1.5.3. KDIGO

KDIGO tanımında, serum kreatinin 0,3 mg/dl' lik mutlak artışı için öngörülen zaman dilimi AKIN' ın yaptığı tanımdan alınmıştır (48 saat), bununla birlikte, serum kreatinindeki % 50 artış için öngörülen zaman dilimi, orijinal olarak RIFLE kriterleri tarafından önerilen 7 gündür (37). KDIGO kriterleri sadece serum kreatinin ve idrar çıkışındaki değişiklikleri kullanır, evreleme için GFH değişikliklerini kullanmaz, tek istisna 18 yaşın altındaki çocuklardır; GFH' deki tahmini akut azalış ABY' nin evre 3 kriterlerinde içerildiği gibi 1,73 m² başına <35 ml/dk' dır.

Tablo 8: KDIGO ABY Rehberi (38)

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

2.1.5.4. ERBP ABY Rehberi

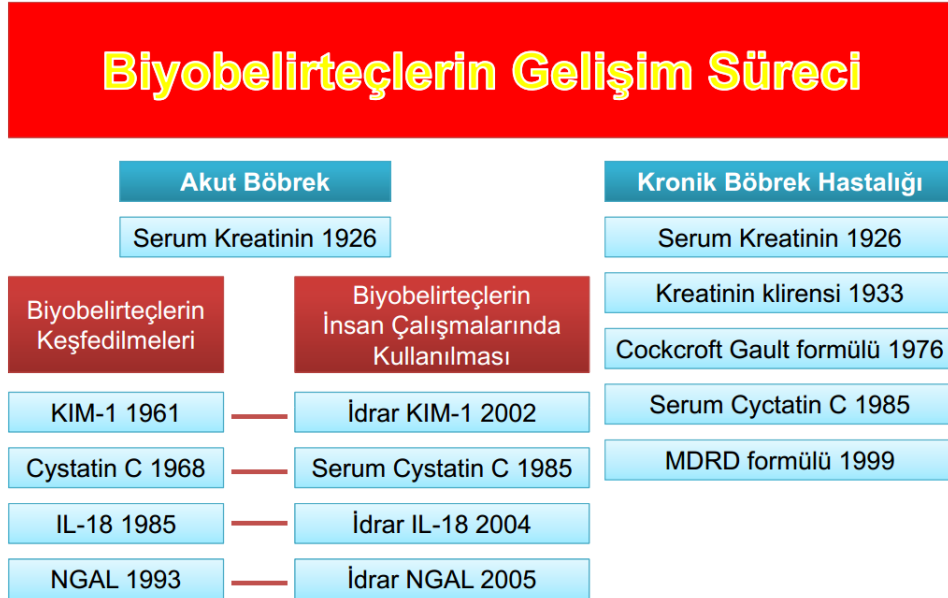
Mart 2012' de yayınlanan KDIGO ABY kriterlerine karşı ERBP' nin pozisyonunu ifade etmek için yayınlanmıştır. Genel olarak kabul edilmekle birlikte bazı noktalara karşı çıkmaktadır. Literatür dayanaklarında eksiklik olduğu belirtilmektedir. KDIGO kriterlerine benzer olarak, bazal serum kreatinin düzeyi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

düzeıı ve idrar çıkış miktardn dn birlikte kullanılmasını önermektedir. Bazal kreatinin değeri olarak geçmiş değerlerden zııade hastaneye ilk başıvurudaki değeri temel almaktadır. İdrar ıkış kriteri için ‘shift-based’ hesaplamayı ve ‘ml/dk/kg’ için reel vücud ağırlığından zııade ideal vücud ağırlığının kullanılmasını (derecelendirilmemiş) önermektedir .

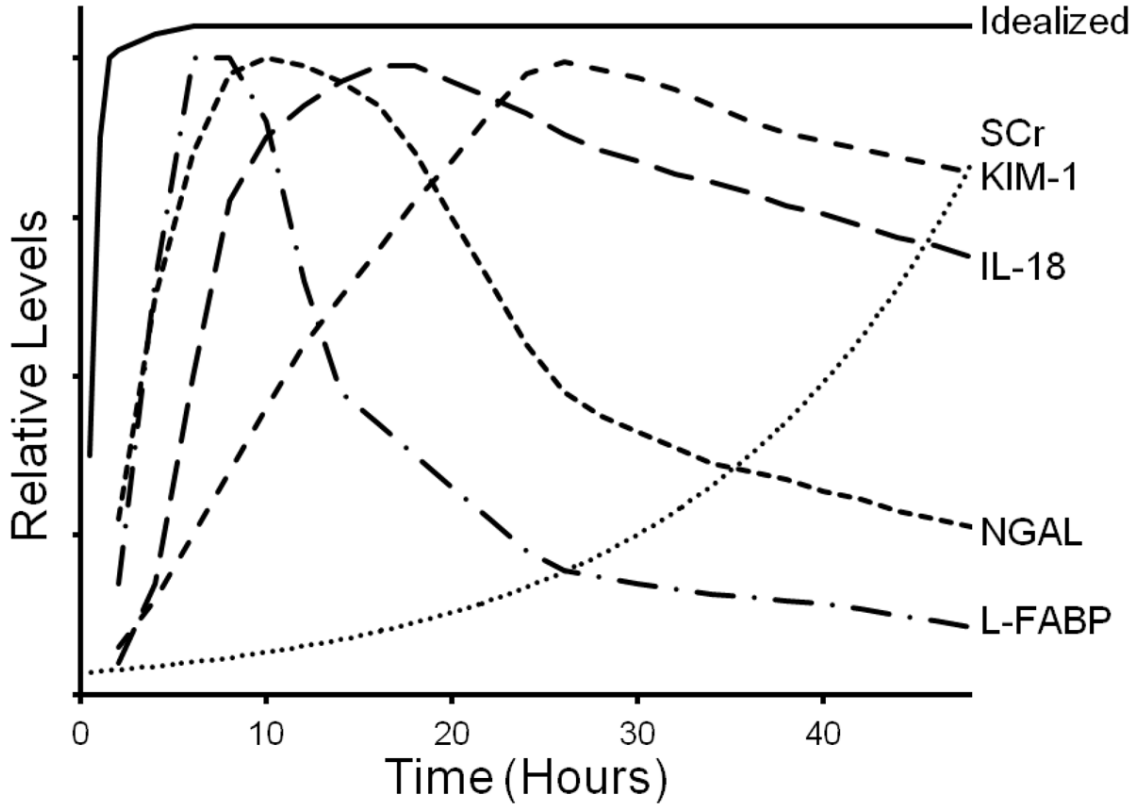
Tablo 9: ERBP ABY Rehberi

Evre	Serum kreatinin düzeyi	İdrar miktarı
1	Bazal değerden 1.5-1.9 kat ya da >0.3 mg/dl artış	6 saatlik blok boyunca <0.5 ml/kg/saat
2	Bazal değerden 2.0-2.9 kat artış	İki 6 saatlik blok boyunca <0.5 ml/kg/saat
3	Bazal değerden 3 kat artış ya da Serum kreatinin >4.0mg/dl ya da RRT başlanması	24 saatten daha uzun süre boyunca <0.3 ml/kg/saat ya da ≥12 saattir anüri

2.1.6. Yeni Biyobelirteçler



şekil 2: Biyobelirteçlerin Gelişim Süreci



Şekil 3: Biyobelirteçlerin ABY Gelişimini Takiben Zamanla Yükselmesi

2.1.6.1. NGAL (Neutrophil gelatinase associated lipocalin)

İnsan nötrofil lipokalin'i veya lipokalin 2 olarak da bilinen ve ilk defa insan nötrofilinde sekonder granül olarak saptanan 25 kDa ağırlığında bir proteindir (39, 40). Birimi ng/ml' dir. Trakea, akciğer, mide, kolon ve böbrek gibi insan dokularında lokalizedir (41).

NGAL' in biyolojik rolü değişik patolojik durumlarda son zamanlarda ortaya çıkmıştır. Ökaryotik hücreler tarafından üretilen siderofor bağlanma yeteneği ile NGAL demir transportunda işlev görür. Böbrek tübül hücrelerine demir taşınmasında görev alır. NGAL böbrek progenitör hücrelerin epitelyal tübüllere dönüşmesini sağlayarak hasar-tamir sürecinde rol alır (42, 43).

Bakteriler, büyümek için gerekli demiri çevre dokulardan alabilmek için siderofor üretirler. Bakteriyal enfeksiyona yanıt olarak NGAL kana salınır.

Sideroforlara NGAL bağlanarak demir alımını bloke eder ve endojen bakteriyostatik etki gösterir (44). Yüksek kan seviyesi bakteriyal ve viral enfeksiyonu ayırmada da kullanılır (40). NGAL salgılayan dokular sık sık mikroorganizmalara maruz kalırlar. Bu da NGAL' in konak savunmasında rol aldığını destekler.

NGAL'in değişik formları salgılanabilir. Böbrek epitel hücrelerinden monomerik, nötrofillerden dimerik NGAL salgılanır (45). Patofizyolojik değişikliklere yanıt ABY gelişirse renal hücre hasarının göstergesi olarak erken dönemde monomerik NGAL artar ve üriner sistem enfeksiyonunun karıştırıcı etkisinden kaçınılmış olur (46).

2.1.6.2. Sistatin C

13,3 kDa ağırlığında nonglikolize sistein proteaz inhibitörüdür. Bütün çekirdekli hücrelerden kana salınır (47). Birimi ng/ml' dir. Plazma Cys-C düzeyi yaş, ırk, cinsiyet, kas kütlesi ve hidrasyon düzeyinden bağımsızken, tiroid fonksiyonu, glukokortikoid anormallikleri ve inflamasyondan etkilenir (48, 49).

Cys-C idrara glomerüler filtrasyonla salınır. Sağlıklı bireylerde proksimal renal tübülden tamamen reabsorbe olarak katabolize olur. Tübüler sekresyonu yoktur ve normalde idrarda önemli miktarda bulunmaz. Üretiminin sabit bir hızda olmasından ötürü GFH için bir marker olabilir. İdrar Cys-C düzeyi tübüler hasardan etkilenir (50-53).

2.1.6.3. Kidney Injury Molecule-1

KIM-1 90 kDa ağırlığında immunglobulin süperailisine ait tip1 hücre transmembran glikoproteinidir (54, 55). Birimi pg/ml' dir. İskemik ve toksik ABY' ye cevap olarak epitelyal proksimal tübüler hücrelerden salınır (56). Akut ve kronik injuride dilate olmuş tübülün apikal membranında ayrılabilen bir ektodomaine sahiptir (54). KIM-1 ve soluble ürünleri epitelyal hasar sonrası rejenerasyonda rol alır. Hücrelerdeki iyileşme tamamen olana kadar epitelyal hücrelerde kalır.

2.1.6.4. Interlökin-18

IL-18, IL-1 sitokin ailesindedir. 23 kDa ağırlığında inaktif prekürsör olarak monosit, makrofaj içeren bazı dokulardan ve renal proksimal tübüler epitelyal hücrelerden salınır. Kaspaz 1 tarafından 18 kDa' luk aktif sitokine dönüştürülür (57). IL-18 moleküler ağırlığı 18 kDa olan proinflamatuvar sitokindir ve sepsiste önemli bir rol oynar. Konsantrasyonları eşlik eden endotoksemi, otoimmün hastalıklar ve inflamatuvar hastalıklardan etkilenebilir. İnflamatuvar artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, sistemik lupus eritematozus, psöriazis, hepatit ve multiple skleroz gibi patofizyolojik durumlarda IL-18 düzeyi artabilir. Birimi pg/ml' dir. Renal tübüler hücreler ve makrofajlardan salınır. Bazı renal hadiselerde (apoptoz, iskemi/reperfüzyon hasarı, allograft reddi, infeksiyon, otoimmün hadiseler, malignensi) IL-18 aktif rol alır. Akut tübüler nekroz ve renal parankimine monosit ve nötrofil infiltrasyonuna sebep olur (58).

Şimdiye kadar ABY tahmininde IL-18' in uygun eşik değeri için fikirbirliği yoktur ve farklı çalışmalarda farklı eşik değerler belirtilmiştir (59).

Endojen inflamatuvar hadiselerde ve iskemik hasardan sonra idrarda belirlenir (58).

2.1.7. ABY Tedavisi

2.1.7.1. Genel Prensipler

Hastanın beslenmesi yeniden düzenlenmelidir. Kalori ihtiyacı karşılanmalı ve katabolizma minimale indirilmelidir. Yağsız vücut ağırlığını korumaya yetecek ve açlık ketoasidozuna girmeyi önleyecek kadar kalori içeren ve doku iyileşmesine yetecek düzeyde protein içerip nitrojen atıkları minimal düzeyde olan bir diyet uygulanmalıdır. ABY kısa sürede düzelecek gibi görünen ve katabolizması fazla olmayan bireylere 0.6-0.8 gr/kg protein içeren diyet önerilirken, katabolizması yüksek olan ve diyaliz tedavisi almakta olan bireylere 1.2-1.4 gr/kg protein içeren diyet önerilmektedir. Günlük kalori alımı 25-30 kcal/kg olmalıdır. Beslenmede enteral yol tercih edilmelidir. Eğer sıvı

yüklenmesi mevcutsa; su ve tuz kısıtlaması yapılmalı, yeterli olmazsa diüretik kullanımı düşünülmelidir. Ayrıca böbrekten atılan ilaçların dozları kreatinin klerensine göre ayarlanmalıdır.

2.1.7.2. ABY Komplikasyonlarının Tedavisi

Sıvı yüklenmesi, hiperkalemi, hiperfosfatemisi ve metabolik asidoz ABY' nin görülebilecek komplikasyonlarıdır. Sıvı açığı kapatıldıktan sonra, sıvı tedavisi hastaların kayıplarının derecesine göre ayarlanmalıdır. Eğer sıvı yüklenmesi mevcutsa; konvansiyonel dozlarda cevap alınamayan olgulara yüksek doz loop diüretik (furosemid 200 mg bolus veya 20 mg/saat infüzyon) veya dönüşümlü olarak tiazid-loop diüretik verilmesi gerekebilmektedir (14). Fakat yüksek doz loop diüretiklerle gelişebilecek ototoksisite unutulmamalı; cevap alınmıyorsa diüretik tedavisi kesilmelidir. Sodyum içeren veya yüksek volümde sıvı ile verilmesi gereken tedaviler tekrar planlanmalıdır. Bunlara rağmen sıvı yüklenmesi devam ederse; ultrafiltrasyon veya diyaliz tedavisi gerekebilmektedir.

Hafif düzeydeki hiperkalemi (<5.5 mEq/L) diyetle potasyumun kısıtlanması ve potasyum tutucu diüretiklerin kullanılmaması ile tedavi edilmelidir. Klinik ve elektrokardiyografik olarak bulgu vermeyen orta düzeyde hiperkalemi (5.5-6.5 mEq/L) sodyum polistiren sulfonat gibi potasyum bağlayan iyon değiştirici bir reçine ile kontrol altına alınabilmektedir. Daha yüksek düzeydeki potasyum değerleri için ilave tedavilere gereksinim vardır. İntravenöz insülin (10 ünite kristalize insülin) ve glukoz (50 ml % 50 dekstroz veya bunun eşdeğeri bir solusyonda) verilmesi 30-60 dakika içerisinde potasyumun hücre içine girişini sağlar ve birkaç saatlik zaman kazandırabilir. Sodyum bikarbonat (yaklaşık olarak 45-50 mEq 5 dakika üzerinde infüzyon) ve intravenöz veya nebulizatörle verilen betamimetik ajanlar da (albuterol; intravenöz 0.5 mg 100ml % 5 dekstroz içerisinde 5 dakikadan uzun sürede veya 10-20 mg nebulizatörle) potasyumun hücre içine girişini sağlar ve etkisi 15 dakikadan önce başlayıp, 1-2 saat devam eder. Burada dikkat edilmesi gereken önemli nokta sodyum bikarbonat ve sodyum polistiren sulfonatın içeriğinde sodyum bulunduğu ve oligürik hastalarda çok dikkatlice kullanılmasının gerekliliğidir. Yukarıda sayılan tedavilerle potasyum düşüşü

sağlanıncaya kadar hastaya, hiperkaleminin kardiyak ve nörolojik etkilerini antagonize etmek için kalsiyum glukonat (10 ml % 10 solusyonu 5 dakikadan uzun sürede) verilmelidir. Tüm bu yöntemlerle potasyum düzeyi düşürülemezse diyaliz ve özellikle de hızlı potasyum düşüşü sağlamasından dolayı hemodiyaliz uygulanmalıdır (14).

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

Hiperfosfatemide diyetle fosfor alımı kısıtlanır. Gerekirse gastrointestinal sistemde fosfor bağlayıcı etki gösteren ajanlar (alüminyum hidroksit, kalsiyum karbonat gibi) verilir.

Anemi mevcutsa kan transfüzyonu yapılması veya eğer şiddetli ise rekombinant eritropoetin verilmesini gerektirebilir.

2.1.7.3. Prerenal ABY' de Tedavi

Sıvı kaybının geri koyulması esastır. Bu tedavi kaybın şekline göre değişir. Sebep kanama ise ve hasta hemodinamik olarak stabil değilse eritrosit transfüzyonu yapılmalı, aktif kanama yok ve hasta hemodinamik olarak dengedeyseniz izotonik sıvılar ile tedavi edilmelidir.

2.1.7.4. İntrinsik Renal ABY' de Tedavi

Genel prensipler ve komplikasyonların tedavisinde ek olarak burada akut böbrek yetmezliğinde farmakolojik ajanların kullanımı düşünülebilir. İskemik veya toksik ABY' de böbrek hasarını azaltmak ve böbrek fonksiyonlarının geri kazanılmasını hızlandırmak için birçok ilaç incelenmiştir. Düşük dozda Dopamin (0.5- 3 µg/kg/dk) infüzyonu, Atrial natriüretik peptid (ANP), insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I), tiroksin gibi farmakolojik ajanlar pek çok araştırmaya konu olsa da, insanlarda böbrek hasarını azaltan veya böbrek fonksiyonlarının geri dönüşünü hızlandıran bir ajan henüz

bulunamamıştır. Diüretik tedavisi ise oligürük ABY olan hastalarda sıvı tedavisini kolaylaştırır, ancak diüretik kullanımının ABY seyrini düzelttiğine dair bir veri mevcut değildir.

2.1.7.5. Postrenal ABY' de Tedavi

İlk yapılması gereken işlem tıkanıklığın giderilmesidir. Suprapubik veya uretral yoldan mesaneye katater yerleştirilmesi mesane çıkışında olan tıkanıklığın giderilmesinde yardımcı olacaktır. Daha üst seviyelerdeki tıkanıklıklarda üreteral katater veya perkütan nefrostomi yerleştirilmelidir. Postrenal ABY ile gelen hastalarda da tıkanıklık giderilip idrar akımı sağlanana ve de böbrek fonsiyonlarında düzelme elde edilene kadar, gerekli durumlarda, genel prensipler ve komplikasyonların tedavisinde anlatılan tedavi yöntemlerinin gerekebileceği akılda tutulmalıdır.

2.1.7.6. ABY' de Diyaliz Tedavisi

Diyaliz uygulanması ABY' nin düzelmesini hızlandırmamaktadır. Yapılan çalışmalarda erken diyaliz yapılmasının prognozu iyileştirdiğine dair veriler elde edilememiştir. Aynı şekilde seçilecek diyaliz yönteminin mi yoksa uygulanacak diyaliz yoğunluğunun mu ABY seyri üzerine daha olumlu etki yapacağı da henüz netleşmiş bir konu değildir. Erken ve gereksiz uygulanan bir hemodiyaliz böbrek hipoperfüzyonunu artırabilir. ABY' de diyaliz tedavisinin ne zaman başlatılacağına dair kesin ortaya konulabilmiş bir bilgi yoktur. Diyaliz tedavisinin başlatılmasının mutlak endikasyonları arasında semptomatik üremi (flapping tremor, perikardiyal frotman, ensefalopati) ve medikal tedaviye cevap vermeyen asidoz, hiperkalemi ve sıvı yüklenmesi yer almaktadır. Seçilecek diyaliz yöntemi (periton diyalizi, hemodiyaliz, hemofiltrasyon) hastanın klinik durumu, hastanenin teknik donanımı ve hekimin teknik deneyimine göre ayarlanmaktadır.

2.2. Yoğun Bakım Skorlama Sistemleri

Yoğun bakım hastalarının klinik sonuçlarının öngörülmesi, yeni klinik araştırmalara temel oluşturacak hastalığın ciddiyetinin belirlenmesini ve ünitelerin kendi sonuçlarını öncekilerle ve başka merkezlerle karşılaştırılmasını sağlayacak standart bir sınıflama sistemi ile ilgili çalışmalara ilginin doğması yoğun bakımların kurulmaları ile eş zamanlıdır. 1966’ da şoktaki hastaların pıhtılaşma sistemlerindeki bozukluğun prognostik anlamı tarif edilmiştir. 1971’ de sedatif intoksikasyonu ile yoğun bakıma alınan hastaların prognozlarının öngörüsü için indeks yayınlanmıştır. 1977’ deki bir yayında Cullun ve arkadaşları fizyoloji ve organ yetmezliğide içeren 11 değişkenin 1 yıllık sağ kalım öngörüsü için yeterliğini araştırmışlardır. Bu ilk çabalar, 1981’ de yayınlanan akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme (APACHE) skorunun ilk versiyonu ile sonuçlanmıştır.

YBÜ’ye kabul edilen hastalarda, sonucu primer olarak etkileyen faktörler; hastanın fizyolojik rezervi, hastalığın ciddiyeti ve tedaviye verdiği yanıtıdır.

a) Fizyolojik rezerv belirlemek için kullanılan skorlar: APACHE, APACHE II, SAPS 2, vs.

b) Organ sistem disfonksiyonlarını belirlemek için kullanılan skorlar: SOFA, MODS, LODS, vs.

c) Hastalığın ciddiyetini belirlemek için kullanılan skorlar: ISS, TISS, vs.

2.2.1. Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi (Acute Pysiology And Chronic Health Evaluation-APACHE) II Skoru

İlk olarak 1981 de Knaus ve arkadaşları tarafından geliştirilen APACHE surveyin tahmin edilmesinde en sık kullanılan modeldir (60). APACHE II ise basitleştirilip güncelleştirilmiş bir prototip olarak bir puanlama sistemidir. APACHE II skoru standart hemodinamik veriler ve rutin laboratuvar testleri hesaplayarak hızlı ve ekonomik bir şekilde elde edilebilir (60). 24 saat içindeki en kötü değişkenler bu skalada kullanılmaktadır. En fazla olası APACHE skoru 71’ dir ve yüksek APACHE

skoru ile mortalite arasında çok bariz ilişki mevcuttur. APACHE II skoru geniş olarak hasta gruplarını ve hastalığın ciddiyetini karşılaştırmada kullanılmaktadır. APACHE II skoru yoğun bakıma yatan hastalarda hastalık şiddetini ve mortaliteyi değerlendirmek için kullanılır.

YBÜ' de hastalığın şiddeti ve beklenen mortalite riski hakkında fikir veren APACHE II skoru için elde edilebilecek skor aralığı 0 ile 71 arasındadır.

APACHE II skoru üç parametrenin toplamı alınarak hesaplanır. Bu parametreler; akut fizyolojik skor, yaş ve kronik sağlık skorudur.

a. Akut Fizyolojik Skor: 12 parametrenin puanları toplamıdır.

Tablo 10: Akut Fizyolojik Skor

APS (puan)	4	3	2	1	0	1	2	3	4	Skor
T°C (rektal)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9	
Ortalama kan basıncı	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49	
Nabız	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39	
Solunum sayısı	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5	
a) FIO ₂ ≥ 0.5 ise, (A-aDO ₂) kullan	≥500	350-499	200-349		< 200					
b) FIO ₂ < 0.5 ise, (PaO ₂) kullan					> 70	61-70		55-60	< 55	
pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15	
Na	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110	
K	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		< 2.5	
Kreatinin (ABY ise puanın 2 katını al)	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6			
Hematokrit	≥ 60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20	
BK	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1	
TOPLAM										

Rektal ısı, ortalama arter basıncı, kalp hızı, solunum hızı, PO₂, arterial pH, serum sodyumu, serum potasyumu, kan kreatinini, hematokrit ve beyaz küre değerleri ile nörolojik puandır. Ölçülen her parametreye normal değerinden sapmaya göre (azalma veya artma) 0, 1, 2, 3 veya 4 puan verilir.

Akut fizyolojik skora, Glasgow koma skorunun (GKS) beklenen en yüksek değeri olan 15' ten, hastanın GK' nin çıkarılması ile elde edilen nörolojik puan eklenir.

Tablo 11: Glasgow Koma Skalası

GKS (Glasgow Koma Skalası)		
Gözler Açık (E)	Spontan	4
	Konuşmakla	3
	Ağrılı uyararla	2
	Cevap yok	1
Motor Cevap (M)	İsteneni Yapıyor	6
	Ağrılı lokalize ediyor	5
	çekme tarzı yanıt	4
	Anormal fleksr cevap	3
	Anormal ekstensör cevap	2
	Cevap yok	1
	Sözel Yanıt (V)	Entübe
Anlamlı		5
Konfüzyonel		4
İlgisiz sözler		3
Anlamsız sözler		2
Cevap yok		1
Glasgow Koma Skoru= E+M+V		

- b. Yaş Skoru:** Yaş skorlamasında hastalar; <44 yaş. 45-54 yaş. 55-64 yaş. 65-74 yaş ve >75 yaş olarak beş gruba ayrılır ve herbirine puan verilir.

Tablo 12: Yaş Skoru

Yaş (yıl)	Puan
≤44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥75	6

c. Kronik Sağlık Skoru (Organ yetmezliği veya immün yetmezliğin değerlendirilmesi):

I. Non-opere veya immün süprese veya ağır organ yetmezliği olan acil postop hastalarda=5

II. İmmün supresyonu olan veya ağır organ yetmezliği olan elektif postop hastalarda=2

Tanımlamalar: Organ yetmezliği (hepatik, kardiovasküler, renal, pulmoner) veya immün supresyon durumu başvuru anından önce mevcut olmalıdır. Bu tanımda kullanılan organ yetmezliği karşılıkları aşağıda belirtilmiştir.

-Karaciğer yetmezliği: Biyopsi ile kanıtlanmış siroz ya da ispatlanmış pulmoner hipertansiyon.

-Kardiyovasküler yetmezlik: Class IV kalp yetmezliği (istirahat veya minimum aktivitede).

-Solunum yetersizliği: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ya da şiddetli hareket kısıtlamasına neden olan vasküler hastalıklar, hiperkapni, sekonder polisitemi, şiddetli pulmoner hipertansiyon (40 mmHg).

-Böbrek yetmezliği: Kronik peritoneal diyaliz veya hemodiyaliz.

-İmmün yetmezlik: Enfeksiyon direncini baskılayan bir tedavi almak (İmmün supresif tedavi, radyoterapi, uzun süreli yada kısa süreli yüksek doz steroid kullanımı) lenfoma, AIDS.

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya 1 Ocak 2014- 30 Eylül 2014 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesine yatışı yapılan 18 yaş ve üzerindeki toplam 59 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 25' i kadın, 34' ü erkek idi. Çalışma öncesinde Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı. Çalışmaya katılan tüm hastalardan veya hasta yakınlarından yazılı onam alındı.

Yatış esnasında bakılan kreatinin değerleri normal aralıklar arasında olan hastalar çalışmaya dahil edildi. İdrar miktarı yeterli kayıt yapılamadığı için değerlendirmeye alınmadı. Çalışmaya alınan hastaların yoğun bakım ünitesine yatışlarının ilk günü bakılan kreatinin değerleri bazal değer olarak kabul edildi. Hastaların YBÜ takiplerinde rutin bakılan kreatinin değerleri 7 gün kaydedildi. Hastalar RIFLE kriterlerine göre vaka grubu (ABY gelişen) ve kontrol grubu (ABY gelişmeyen) olarak 2' ye ayrıldı.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- Daha önceden renal replasman tedavisi almış olanlar,
- Akut ve kronik böbrek hastalığı öyküsü olanlar,
- Renal transplantasyon geçirmiş olanlar dahil edilmedi.

3.1. Hasta Değerlendirmesi

Hastalar YBÜ' ne yatışlarının ilk günü çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, kullandığı ilaçlar, mevcut tanıları ve yatış sebebi, APACHE II skorları kaydedildi.

Hastaların yoğun bakım ünitesine yatışlarının ilk günü ve takip esnasında bakılan rutin günlük kreatinin değerleri 1 hafta süresince kaydedildi. Ayrıca hastaların kabul günü, 1., ve 3. gün idrar örnekleri idrarda NGAL, IL-18, sistatin C ve KIM-1 biyobelirteçleri çalışılmak üzere toplandı.

3.2. Biyokimya Tetkikleri

Hastaların kabul günü, 1. ve 3. gün alınan idrarları bekletilmeden 3000 rpm' de 5 dakika santrifüj edildi. Üstte biriken kısmı alınarak analiz yapılacağı güne kadar -80° derecede saklandı. Analiz gününde oda ısısında erimeye bırakıldı. Kreatinin Roche Modüler DPP cihazı ile, idrar NGAL Human NGAL (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin) ELISA Kit, KIM-1 Human Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) ELISA Kit, IL-18 Human IL-18 Platinum ELISA ve sistatin C Human Cys-C (high-sensitivity Cystatin C) ELISA Kit yöntemi ile manuel olarak çalışıldı.

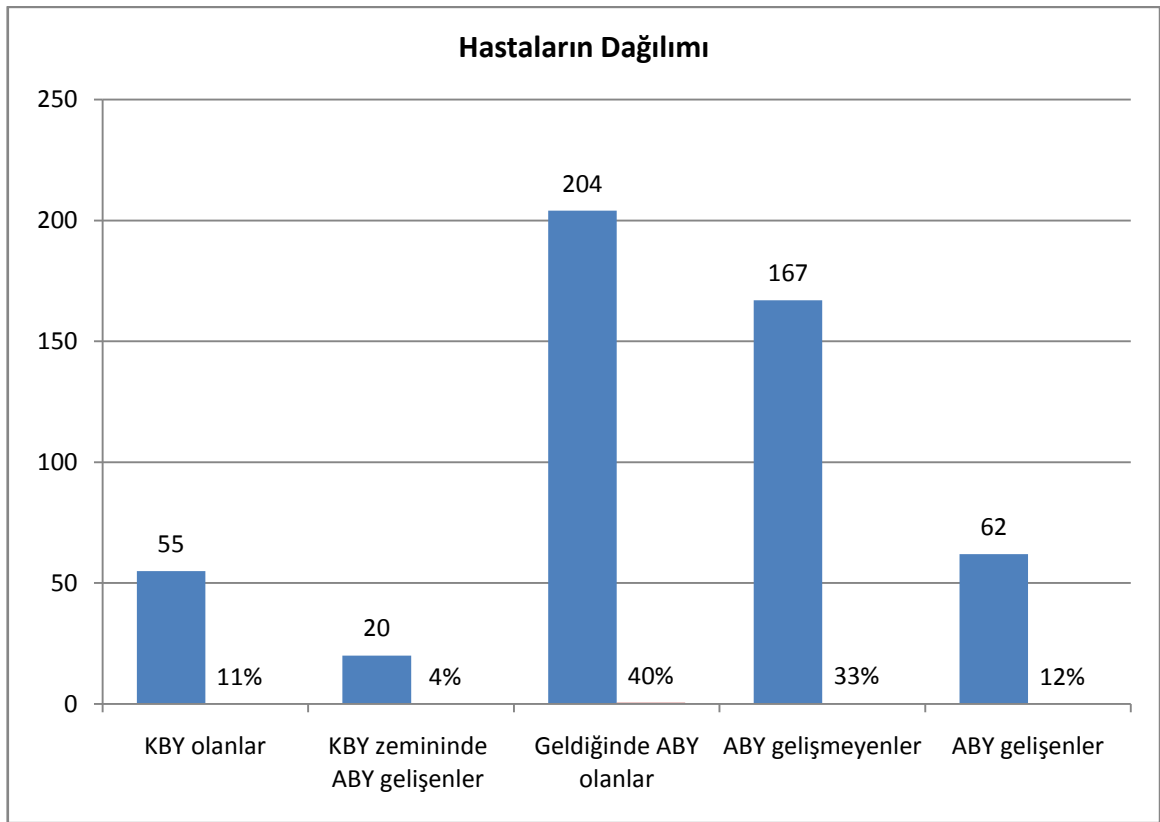
3.3. İstatistik

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 19.0 (for Windows) paket programı kullanıldı.

Bu gruplarda karşılaştırmalı olarak cinsiyet sıklığı pearson chi-square testi; yaş ortalaması, APACHE II skorları, idrarda KIM-1, IL-18, sistatin C ve NGAL değerleri Mann Whitney U (MWU) testi; biyobelirteçlerin primer tanılara göre dağılımı Kruskal Wallis analizi; vaka ve kontrol gruplarında biyobelirteçlerin birbirleri ile ilişkisi ise korelasyon analizi ile değerlendirildi. Veriler ort \pm SD olarak ifade edildi. 0,05' in altındaki olasılık değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

1 Ocak 2014- 30 Eylül 2014 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde toplam 508 hasta takip edilmiştir. Yatışı yapılan hastaların %11' inde (n: 55) kabulünde KBY, %40' ında (n: 204) ABY saptanmıştır. Hastaların %4' ünde (n: 20) YBÜ takibinde KBY zemininde ABY gelişmiştir. %33 (n: 167) hastada böbrek fonksiyon bozukluğu saptanmamıştır. %12 (n: 62) hastada YBÜ takibinde ABY gelişmiştir.



Şekil 4: 1 Ocak- 30 Eylül 2014 Tarihleri Arasında Dahiliye YBÜ' nde Yatan Hastaların Tanılarına Göre Dağılımları

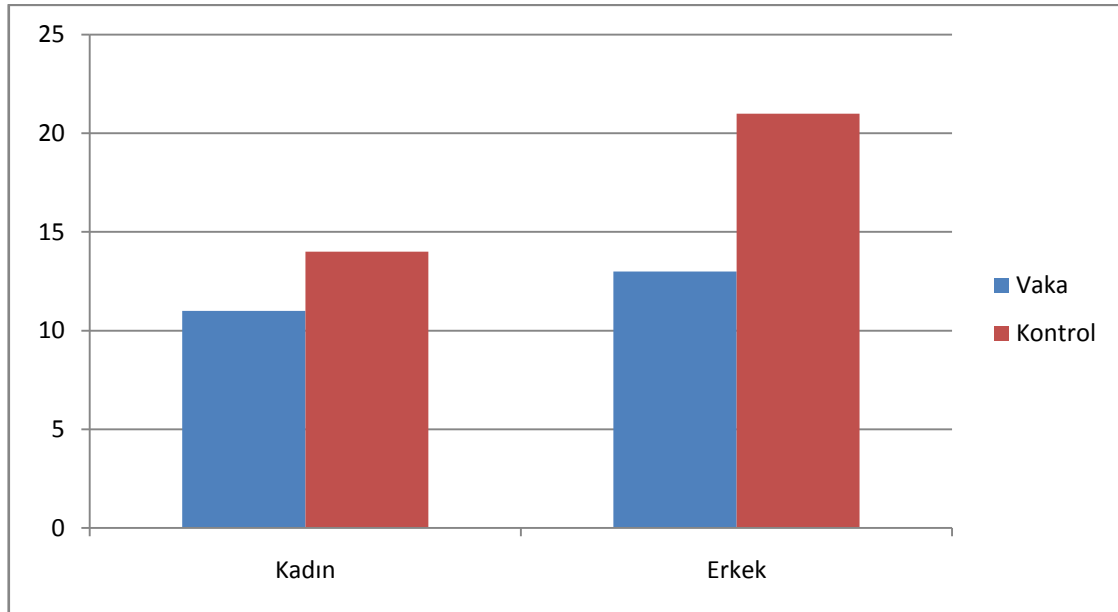
Bu çalışma vaka grubunda 24, kontrol grubunda 35 hasta olmak üzere toplam 59 hastada yapılmıştır. 59 hastanın 25' i kadın (% 43,4), 34' ü erkektir (% 57,6). Gruplarda cinsiyet dağılımı incelendiğinde, vaka grubunda 11 kadın (% 45,8), 13 erkek (% 54,2), kontrol grubunda 14 kadın (% 40) ve 21 erkek hasta (% 60) vardı. Vaka ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,790$) (Tablo 13).

Tablo 13: Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	Vaka		Kontrol		Toplam	
	Sayı	%*	Sayı	%*	Sayı	%*
Kadın	11	44	14	56	25	100,0
Erkek	13	38,2	21	61,8	34	100,0

*Sütun yüzdesi

$\chi^2=0,198$ $p=0,790$



Şekil 5: Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre Cinsiyet Dağılımı

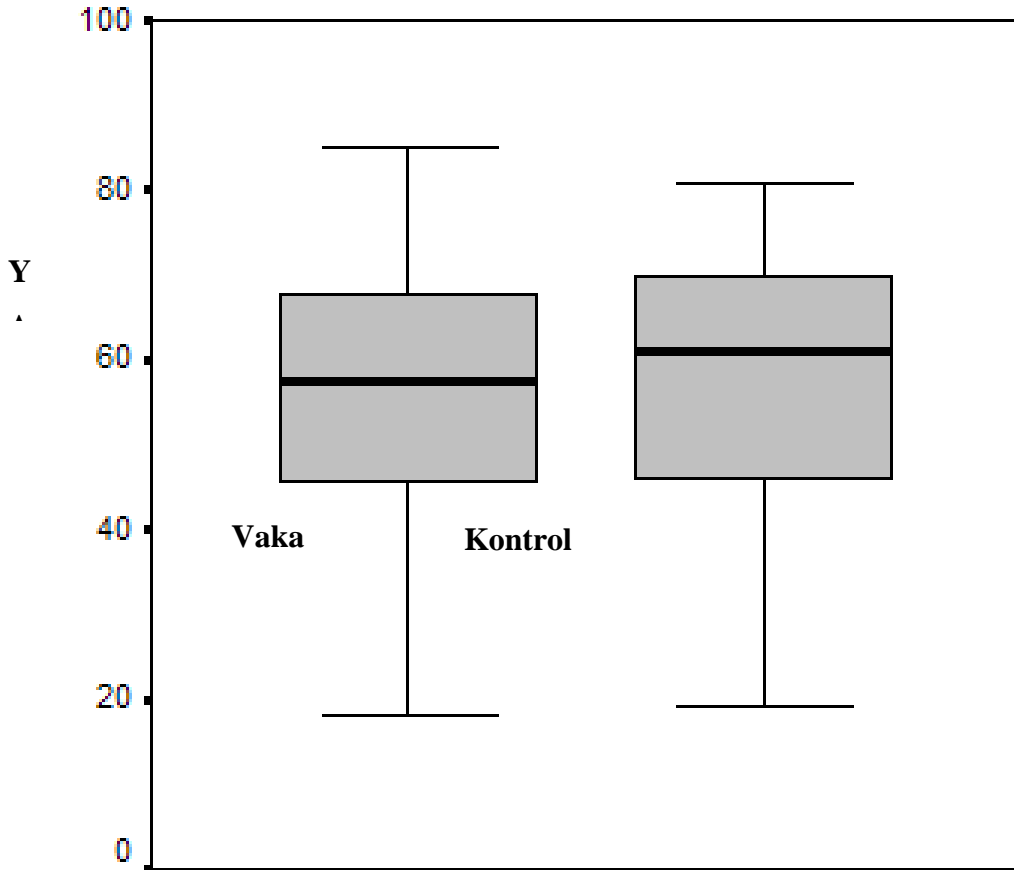
Vaka grubunun yaş ortalaması $55,29 \pm 18,10$, median değeri 57,50 (18-85), kontrol grubunun yaş ortalaması $56,49 \pm 17,33$, median değeri 61,00 (19-81) idi. İstatiksel olarak vaka ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,671$) (Tablo 14).

Tablo 14: Vaka ve kontrol gruplarına göre yaş dağılımı

	Vaka	Kontrol
Yaş ortalaması	55,29±18,10	56,49±17,33
Median (min-maks)	57,50 (18-85)	61,00 (19-81)

Mann-Whitney U testi

MWU=392,500 p=0,671



Şekil 6: Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre Yaş Dağılımı

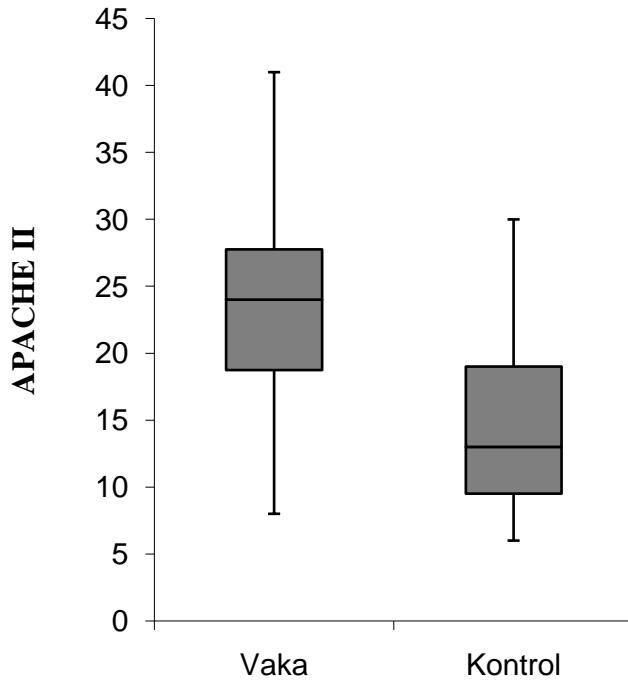
Vaka grubunun APACHE II skoru ortalama değeri $23,25 \pm 8,75$, median değeri 24 (8-41) ve kontrol grubunun ortalama değeri $15,00 \pm 6,61$, median değeri 13 (6-30) olarak bulunmuştur. İstatiksel olarak vaka ve kontrol grubu APACHE II skorları açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,0001$) (Tablo 15).

Tablo 15: Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre APACHE II Skorları

APACHE II	Vaka	Kontrol
Ortalama	$23,25 \pm 8,75$	$15,00 \pm 6,61$
Median (min-maks)	24 (8-41)	13 (6-30)

Mann-Whitney U testi

MWU=192,500 $p=0,0001$



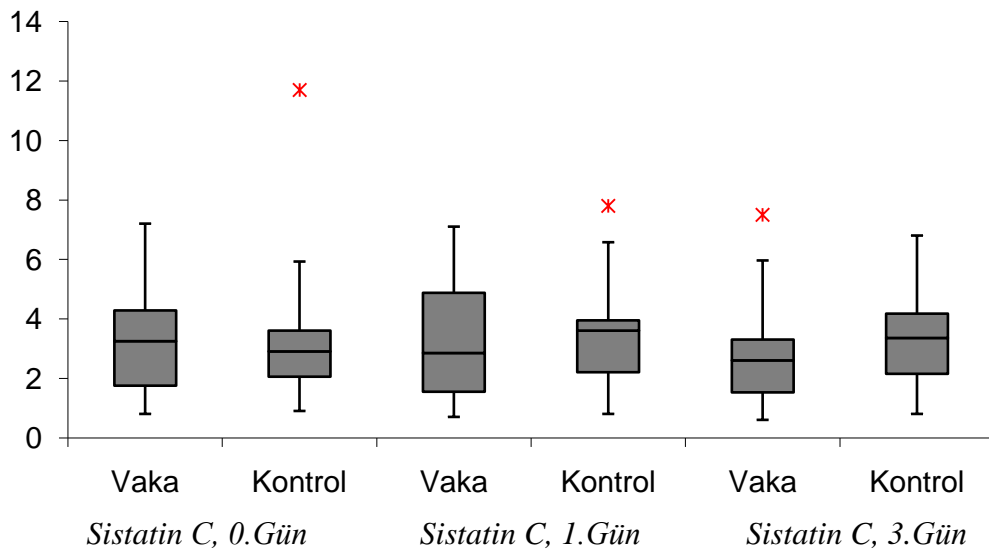
Şekil 7: Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre APACHE II Skorları

Vaka grubunun 0. gün ortalama sistatin C değeri $3,32 \pm 1,90$ ng/ml, median değeri 3,25 (0,80- 7,20), 1. gün ortalama değeri $3,23 \pm 2,03$, median değeri 2,85 (0,70- 7,10), 3. gün ortalama değeri $2,75 \pm 1,75$, median değeri 2,60 (0,60- 7,50) ve kontrol grubunun 0. gün sistatin C ortalama değeri $3,17 \pm 1,98$, median değeri 2,90 (0,90- 11,70), 1. gün ortalama değeri $3,33 \pm 1,57$, median değeri 3,60 (0,80- 7,80), 3. gün ortalama değeri $3,29 \pm 1,36$, median değeri 3,35 (0,80- 6,80) olarak bulunmuştur. Vaka ve kontrol grubu 0., 1. ve 3. gün sistatin C değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 16).

Tablo 16: Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre Sistatin C Düzeyleri

Sistatin C	Vaka	Kontrol	MWU değeri/ <i>p</i> değeri
Sistatin C (0. gün)			
Ortalama	$3,32 \pm 1,90$	$3,17 \pm 1,98$	392,000
Median (min- maks)	3,25 (0,80-7,20)	2,90 (0,90-11,70)	0,666
Sistatin C (1. gün)			
Ortalama	$3,23 \pm 2,03$	$3,33 \pm 1,57$	393,500
Median (min- maks)	2,85 (0,70-7,10)	3,60 (0,80-7,80)	0,682
Sistatin C (3. gün)			
Ortalama	$2,75 \pm 1,75$	$3,29 \pm 1,36$	293,500
Median (min- maks)	2,60 (0,60-7,50)	3,35 (0,80-6,80)	0,071

Mann-Whitney U testi



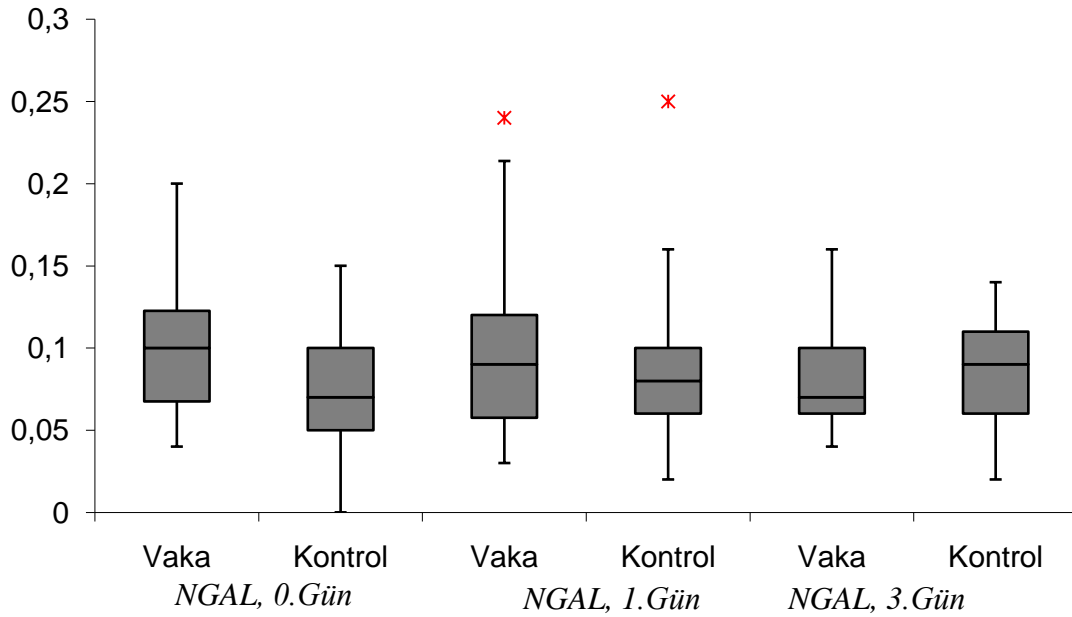
Şekil 8: Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre Sistatin C Düzeyleri

Vaka grubunun 0. gün NGAL ortalama değeri $0,10 \pm 0,04$ ng/ml, median değeri 0,10 (0,04- 0,20), 1. gün ortalama değeri $0,09 \pm 0,05$, median değeri 0,09 (0,03- 0,24), 3. gün ortalama değeri $0,08 \pm 0,02$, median değeri 0,07 (0,04- 0,16) ve kontrol grubunun 0. gün ortalama değeri $0,07 \pm 0,03$, median değeri 0,07 (0,00- 0,15), 1. gün ortalama değeri $0,08 \pm 0,04$, median değeri 0,08 (0,02- 0,25), 3. gün ortalama değeri $0,08 \pm 0,03$, median değeri 0,09 (0,02- 0,14) bulunmuştur. Vaka ve kontrol grupları 0. gün NGAL değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,033$). Vaka ve kontrol grupları 1. ve 3. gün NGAL değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 17).

Tablo 17: Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre NGAL Düzeyleri

NGAL	Vaka	Kontrol	MWU değeri/ <i>p değeri</i>
NGAL (0. gün)			
Ortalama	0,10±0,04	0,07±0,03	282,500
Median (min- maks)	0,10 (0,04-0,20)	0,07 (0,00-0,15)	0.033
NGAL (1. gün)			
Ortalama	0,09±0,05	0,08±0,04	399,500
Median (min- maks)	0,09 (0,03-0,24)	0,08 (0,02-0,25)	0.751
NGAL (3. gün)			
Ortalama	0,08±0,02	0,08±0,03	367,000
Median (min- maks)	0,07 (0,04-0,16)	0,09 (0,02-0,14)	0.515

Mann-Whitney U testi



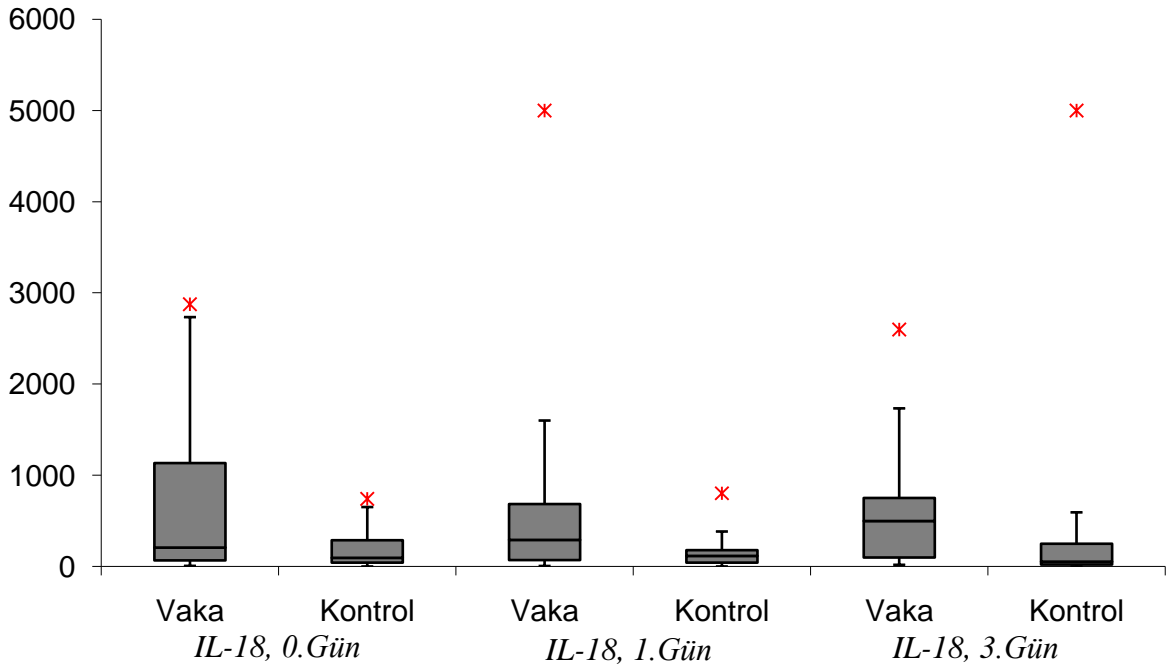
Şekil 9: Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre NGAL Düzeyleri

Vaka grubunun 0. gün IL-18 ortalama değeri 652,32±834,40 pg/ml, median değeri 205,80 (6,70-2876,80), 1. gün ortalama değeri 789,27±1315,25, median değeri 292,70 (5,60-5000,00), 3. gün ortalama değeri 629,77±656,38, median değeri 498,05 (18,30-2598,50) ve kontrol grubunun 0. gün ortalama değeri 208,76±246,55, median değeri 95,30 (0,00- 741,5), 1. gün ortalama değeri 156,08±181,72, median değeri 116,00 (0,00-803,90), 3. gün ortalama değeri 313,84±866,75, median değeri 52,30 (0,00-5000,00) bulunmuştur. Vaka ve kontrol grubu 0., 1. ve 3. gün IL-18 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,045, 0,009, 0,0001) (Tablo 18).

Tablo 18: Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre IL-18 Düzeyleri

IL-18	Vaka	Kontrol	MWU değeri/ <i>p değeri</i>
IL-18 (0. gün)			
Ortalama	652,32±834,40	208,76±246,55	290,000
Median (min- maks)	205,80 (6,70-2876,80)	95,30 (0,00-741,50)	0.045
IL-18 (1. gün)			
Ortalama	789,27±1315,25	156,08±181,72	251,000
Median (min- maks)	292,70 (5,60-5000,00)	116,00 (0,00-803,90)	0.009
IL-18 (3. gün)			
Ortalama	629,77±656,38	313,84±866,75	183,000
Median (min- maks)	498,05 (18,30-2598,50)	52,30 (0,00-5000,00)	0.0001

Mann-Whitney U testi



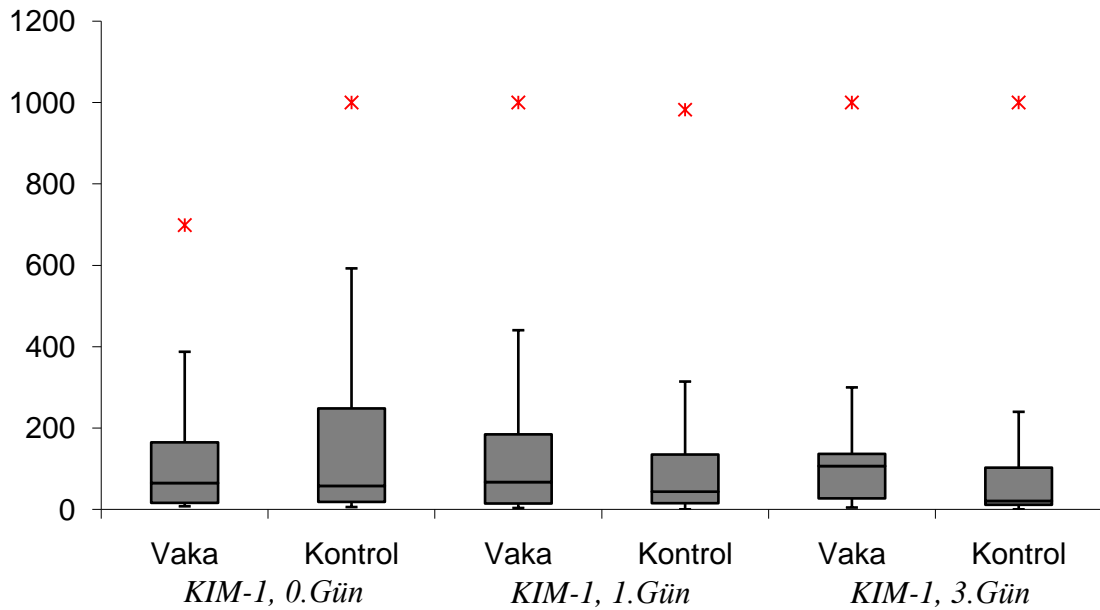
Şekil 10: Vaka ve kontrol gruplarına göre IL-18 düzeyleri

Vaka grubunun 0. gün ortalama KIM-1 değeri 116,87±151,72 pg/ml, median değeri 64,75 (7,50-698,50), 1. gün ortalama değeri 192,29±295,47, median değeri 67,35 (3,30-1000,00), 3. gün ortalama değeri 203,24±304,68, median değeri 106,10 (4,50-1000,00) ve kontrol grubunun 0. gün ortalama değeri 199,99±292,02, median değeri 57,90 (5,70-1000,0), 1. gün ortalama değeri 167,66±261,28, median değeri 43,40 (0,00-982,30), 3. gün ortalama değeri 126,73±221,66, median değeri 20,65 (0,00-1000,00) olarak bulunmuştur. Vaka ve kontrol grubu 0. ve 1. gün KIM-1 değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Vaka ve kontrol grubu 3. gün KIM-1 değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,043) (Tablo 19).

Tablo 19: Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre KIM-1 Düzeyleri

KIM-1	Vaka	Kontrol	MWU değeri/ p değeri
KIM-1 (0. gün)			
Ortalama	116,87±151,72	199,99±292,02	400,000
Median (min- maks)	64,75 (7,50-698,50)	57,90 (5,70-1000,00)	0.758
KIM-1 (1. gün)			
Ortalama	192,29±295,47	167,66±261,28	410,000
Median (min- maks)	67,35 (3,30-1000,00)	43,40 (0,00-982,30)	0.877
KIM-1 (3. gün)			
Ortalama	203,24±304,68	126,73±221,66	280,000
Median (min- maks)	106,10 (4,50-1000,00)	20,65 (0,00-1000,00)	0.043

Mann-Whitney U testi



Şekil 11: Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre KIM-1 Düzeyleri

Vaka grubunda biyobelirteçler ve APACHE II skoru ile ABY gelişim günü arasındaki ilişki değerlendirildi ve sonuç olarak sadece APACHE II skoru ve ABY gelişim günü arasında $p<0,05$ düzeyinde anlamlı ve orta düzeyde ters bir ilişki olduğu belirlendi (Tablo 20).

Tablo 20: Vakalarda APACHE II İle ABY Gelişim Günü Arasında Korelasyon Analizi

	APACHE II	ABY gelişim günü
APACHE II	-	-0,475*
ABY gelişim günü	-0,475*	-

* $p<0,05$

Vaka grubunda biyobelirteçlerin kendi aralarındaki ilişkileri incelendi. 1.gün ölçülen IL-18 ile 1. gün ölçülen sistatin C arasında $p<0,01$ düzeyinde anlamlı kuvvetli derecede, 1. gün ölçülen KIM-1 arasında $p<0,05$ düzeyinde anlamlı orta derecede; 0. gün ölçülen NGAL ile 1. gün ölçülen KIM-1 arasında $p<0,05$ düzeyinde anlamlı orta derecede bir ilişki olduğu belirlendi (Tablo 21).

Tablo 21: Vaka Grubunda Biyobelirteçlerin Birbirleri İle İlişkisi

	NGAL 0.gün	IL-18 1.gün	Cys-C 1.gün	KIM-1 1.gün
NGAL 0. gün	-	-0,366	0,020	-0,423*
IL-18 1. gün	-0,366	-	-0,523**	0,410*
Cys-C 1. gün	0,020	-0,523**	-	0,198
KIM-1 1. gün	-0,423*	0,410*	0,198	-

** $p<0,01$

* $p<0,05$.

Kontrol grubunda biyobelirteçlerin kendi aralarındaki ilişkileri incelendi. KIM-1' in 0. gün ölçümü ile KIM-1' in 3. gün ölçümü ve IL-18' in 1. gün ölçümü arasında $p<0,05$ düzeyinde anlamlı ve orta derecede; KIM-1' in 1. gün ölçümü ile KIM-1' in 3. gün ölçümü ve IL-18' in 3. gün ölçümleri arasında $p<0,01$ düzeyinde anlamlı ve kuvvetli, IL-18' in 1. gün ölçümü ile $p<0,01$ düzeyinde anlamlı ve orta derecede bir ilişki olduğu saptanmıştır (Tablo 22).

Tablo 22: Kontrol Grubunda Biyobelirteçlerin Birbirleri İle İlişkisi

	KIM-1 0. gün	KIM-1 1.gün	KIM-1 3.gün	IL-18 1.gün	IL-18 3.gün
KIM-1 0. gün	-	0,277	0,392*	0,350*	-0,091
KIM-1 1. gün	0,277	-	0,796**	0,478**	0,522**
KIM-1 3. gün	0,392*	0,796**	-	0,593**	0,216
IL-18 1. gün	0,350*	0,478**	0,593**	-	0,052
IL-18 3. gün	-0,091	0,522**	0,216	0,052	-

** p<0.01

* p<0,05.

Biyobelirteçlerin ve APACHE II skorlarının vakaların aldıkları primer tanılara göre (sepsis, hipotansiyon- iskemi, ilaca bağlı ve diğer) dağılımı incelendiğinde, alınan primer tanılara göre biyobelirteçlerin ve APACHE II skorunun gruplar arasında dağılımları arasında anlamlı farka rastlanmadı. ABY gelişim gününün primer tanılara göre dağılımı incelendiğinde ise sepsis ve hipotansiyon hastalarında ABY'nin anlamlı olarak daha erken geliştiği saptandı (p=0,029, Tablo 23).

Tablo 23: ABY Gelişim Günlerinin Vakaların Primer Tanılarına Göre Dağılımları

Tanı	Sayı	ABY gelişme günü ±Std dev.	p
Sepsis	12	1,50±1,000	0,029
Hipotansiyon- iskemi	5	1,80±0,837	
İlaca bağlı	2	7,00±0,000	
Diğer	5	3,00±1,903	

Kruskal Wallis Analizi $\chi^2=9,024$ p=0,029

Tablo 24: Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre Sistatin C, NGAL, IL-18 ve KIM-1 Düzeyleri

Biyobelirteçler	Vaka	Kontrol	MWU değeri/p değeri
Sistatin C (0.gün)			
Ortalama	3,32±1,90	3,17±1,98	392,000
Median (min-maks)	3,25 (0,80-7,20)	2,90 (0,90-11,70)	0,666
Sistatin C (1.gün)			
Ortalama	3,23±2,03	3,33±1,57	393,500
Median (min-maks)	2,85 (0,70-7,10)	3,60 (0,80-7,80)	0,682
Sistatin C (3.gün)			
Ortalama	2,75±1,75	3,29±1,36	293,500
Median (min-maks)	2,60 (0,60-7,50)	3,35 (0,80-6,80)	0,071
NGAL (0.gün)			
Ortalama	0,10±0,04	0,07±0,03	282,500
Median (min-maks)	0,10 (0,04-0,20)	0,07 (0,00-0,15)	0.033
NGAL (1.gün)			
Ortalama	0,09±0,05	0,08±0,04	399,500
Median (min-maks)	0,09 (0,03-0,24)	0,08 (0,02-0,25)	0,751
NGAL (3.gün)			
Ortalama	0,08±0,02	0,08±0,03	367,000
Median (min-maks)	0,07 (0,04-0,16)	0,09 (0,02-0,14)	0,515
IL-18 (0.gün)			
Ortalama	652,32±834,40	208,76±246,55	290,000
Median (min-maks)	205,80 (6,70-2876,80)	95,30 (0,00-741,50)	0.045
IL-18 (1.gün)			
Ortalama	789,27±1315,25	156,08±181,72	251,000
Median (min-maks)	292,70 (5,60-5000,00)	116,00 (0,00-803,90)	0.009
IL-18 (3.gün)			
Ortalama	629,77±656,38	313,84±866,75	183,000
Median (min-maks)	498,05 (18,30-2598,50)	52,30 (0,00-5000,00)	0.0001
KIM-1 (0.gün)			
Ortalama	116,87±151,72	199,99±292,02	400,000
Median (min-maks)	64,75 (7,50-698,50)	57,90 (5,70-1000,00)	0,758
KIM-1 (1.gün)			
Ortalama	192,29±295,47	167,66±261,28	410,000
Median (min-maks)	67,35 (3,30-1000,00)	43,40 (0,00-982,30)	0,877
KIM-1 (3.gün)			
Ortalama	203,24±304,68	126,73±221,66	280,000
Median (min-maks)	106,10 (4,50-1000,00)	20,65 (0,00-1000,00)	0.043

5. TARTIŞMA

ABY; böbreğin atık ürünleri elimine etme fonksiyonlarında saatler günler içinde hızlı azalma ile karakterizedir. Mali yükü fazla olan, tatmin edici tedavi seçeneklerinden yoksun, sıklığı giderek artan ve yıkıcı bir klinik durumdur. Hospitalize hastaların % 7' sinde ABY görülür (61, 62). RIFLE kriterleri mortalite ile iyi korelasyon gösterir (63). ABY' nin (RIFLE' ye göre) YBÜ' nde görülme sıklığı % 25- % 36 arasındadır (64, 65, 66). Medikal tedavilerdeki gelişmelere rağmen yüksek mortalite ve morbidite ile gider (67- 69). Prognozu oldukça kötüdür ve YBÜ' nde % 40-80 mortaliteyle gider (70, 71). Tanının kreatinine dayalı olması tanıda gecikmelere neden olur (72, 73). Plazma ve idrar NGAL, idrar Cys-C, IL-18 ve KIM-1 ABY tanısında erken biyobelirteçlerdir. Bu biyobelirteçler değişik klinik durumlarda (örneğin; kardiyak cerrahi sonrası, kontrast madde alımından sonra ve böbrek transplantasyonunda) çalışılmıştır (74, 75).

Nejat M ve ark. yaptığı bir çalışmada ABY gelişen ve ABY gelişmeyen gruplarda APACHE II skoru belirlenmiş ve gruplar arasında APACHE II skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,0001$) (76). Nejat M ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ABY (n: 125), sepsis (n: 51), sepsis ve ABY (n: 30) ve sepsis ve ABY gelişmeyen grup (n: 268) olarak 4' e ayrılmıştır. ABY grubunun APACHE II skoru olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Ancak aynı çalışmada sepsis ve ABY grubunun APACHE II skoru sepsis ve ABY gelişmeyen gruptan istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,25$) (77). Matsa R ve ark. yaptığı YBÜ' nde ABY gelişen ve gelişmeyen hastalarda plazma ve idrar NGAL araştırılan çalışmada APACHE II skorları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (78). Royackers AA ve ark. yaptığı çalışmada APACHE II skoru anlamlı saptanmıştır (79).

Benzer şekilde bizim çalışmamızda da vaka ve kontrol grubu arasında APACHE II skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,0001$).

Nejat M ve ark. çalışmasında idrar Cys-C sepsis grubunda non-sepsis grubundan yüksektir ($p<0,0001$). İdrar Cys-C sepsis için tanıda değerlidir ve bağımsız olarak sepsisle ilişkili bulunmuştur (cut off değeri 0,24 mg/l). İdrar Cys-C ABY gelişenlerde

gelişmeyenlerden yüksektir ($p<0,0001$) ve bağımsız olarak ABY ile ilişkilidir (cut off değeri 0,12 mg/l). Sepsis olmayan hastalarda idrar Cys-C renal disfonksiyonla koreledir. Sepsisli hastaların ABY gelişenlerinde gelişmeyenlerden idrar Cys-C düzeyi 4 kat fazladır. İdrar Cys-C sepsis ve ABY grubunda sepsis ve ABY gelişmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,0001$). Sepsis ve ABY arasında idrar Cys-C düzeylerinde istatistiksel anlamlı etkileşim saptanmamış. İdrar Cys-C düzeyinin artmasına sepsis ve ABY katkıda bulunur. Sepsisli hastalarda ABY gelişse de gelişmese de YBÜ' ne kabulde idrar Cys-C düzeyleri yüksek saptanmış ve 7 gün içinde düzeyleri azalmıştır. Azalma tedaviye cevapla açıklanabilir. Kabulde sepsis yoksa idrar Cys-C düzeyi ABY olsa da olmasa da düşüktür. Kabulde sepsis olmayan ve sonrasında ABY gelişen grupta idrar Cys-C düzeyi yaklaşık 63 saatte artar. Sepsis grubunda 48 saat içinde ABY geliştiğinde idrar Cys-C ABY gelişmeyenlerden yüksektir (77). Park MY ve ark. çalışmasında toplam 213 hasta 2 gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Prerenal ABY (n: 86) ve intrinsik ABY grubu (n: 127) var. İntrinsik ABY grubunda idrar Cys-C değeri ve idrar Cys-C/idrar kreatinin oranı prerenal ABY grubundan yüksektir. Renal ABY grubunda idrar Cys-C konsantrasyonu ABY ciddiyeti ile artmaktadır (80). Koyner JL ve ark. çalışmasında YBÜ' ne kabul edilen 72 elektif kardiyak cerrahi geçiren hasta incelenmiştir. Postoperatif ABY gelişen (n: 34) ve gelişmeyen (n: 38) 2 gruba ayrılmıştır. Postoperatif YBÜ' ne kabulden 6 saat sonraki idrar Cys-C düzeyleri ABY tahmininde en faydalı bulunmuştur. Bu çalışmada idrar Cys-C yetişkin kardiyak cerrahi sonrası gelişen ABY tanısında geleneksel ve diğer yeni biyobelirteçlerden daha üstün bulunmuştur (81). Koyner JL ve ark. çalışmasında kardiyak cerrahi geçiren 123 hasta değerlendirilmiş. 46 hasta AKIN evre 1 olarak değerlendirilmiş ve bunların 9' unda AKIN evre 3' e ilerleme saptanmış. YBÜ' nde evre 1 ABY' yi en iyi ve erken idrar Cys-C tespit edebilmiştir (82). Duan SB ve ark. çalışmasında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) öncesi gadolinyum (Gd) kontrast maddesi verilen 60 hastada gelişen Gd ilişkili nefropati (n: 8) incelenmiş. İdrar örnekleri işlem öncesi, 24 ve 48 saat sonrası toplanmış. Nefropati gelişen hastalarda Gd alımından 24 saat sonra bakılan Cys-C yükselmiştir. İdrar Cys-C değerleri serum kreatinin artışından 24 saat önce nefropati gelişimini öngörmektedir (83). Nejat M ve ark. çalışmasında ABY gelişmeyenler (n: 277), 24 saat içinde düzelen ABY (n ABY 24: 64), 24-48 saat arasında düzelen ABY (n ABY 24-48: 26) ve 48 saatten uzun süren ABY (n ABY 48: 113) olarak

gruplandırılmıştır. ABY 24 ve 24-48 gruplarının 61 hastası prerenal ABY olarak belirlenmiştir. Prerenal ABY grubunun idrar Cys-C düzeyi ABY gelişmeyen gruptan yüksek saptanmıştır (76). Ralib A ve ark. çalışmasında kardiyak arrest geçirmiş, devam eden veya şiddetli hipotansiyonu ve abdominal aort anevrizma rüptürü olan 77 hasta incelenmiş ve 45' inde ABY gelişmiştir. İdrar Cys-C acile kabulde, YBÜ' ne kabulde, YBÜ' ndeki 4., 8. ve 16. saatlerde ve 2., 4. ve 7. günlerde bakılmıştır. ABY hastalarının çoğunda kabulden sonraki 6-24 saat aralığında idrar Cys-C yükselmiştir. İdrar Cys-C ABY tanısını YBÜ' nde koyabilmiştir. İdrar Cys-C 48 saatte ABY tanısını koyabilmiştir. YBÜ biyobelirteç değerleri acil ile aynı ya da acilden daha iyi performans göstermiştir. Sonuç olarak acilde erken ölçüm tanıya yardımcı ancak takip eden YBÜ ölçümleri kadar tanı koydurucu özelliği iyi değildir (84). Dai X ve ark. çalışmasında YBÜ' nde sepsis ilişkili ABY tanılı hastalarda idrar Cys-C incelenmiştir. Sepsisli hastalar ABY gelişmeyen (n: 57), gelişen (n: 55) olarak 2 grupta değerlendirilmiştir. İdrar örnekleri kabulde ve her 24 saatte bir 3 gün boyunca toplanmıştır. İdrar Cys-C ABY gelişiminde anlamlı bulunmuştur. ABY gelişmeyenlerle karşılaştırıldığında ABY grubunda tanı ve tanıdan 24 saat önce biyobelirteçler belirgin olarak yüksektir. İdrar Cys-C' nin tanı ve prediktif değeri orta derecedir (85). Bu sonuçların aksine Royackers AA ve ark. çalışmasında YBÜ' nde karışık etyolojiyle yatan 151 hasta alınmış ve 3 gruba ayrılmış. ABY gelişmeyen (n: 60), kabulden sonra ABY gelişen (n: 35) ve kabulde ABY olandır (n: 56). ABY gelişiminden 2 gün önceki değerler tanıda değerli bulunmamıştır (79). Soto K ve ark. çalışmasında acil serviste 616 hasta 4 grupta incelenmiştir. ABY (% 21,1), prerenal ABY (% 25,8), kronik böbrek hastalığı (% 2,4) ve normal böbrek fonksiyonu (% 50,7) gruplarıdır. İdrar Cys-C değerleri ve idrar Cys-C/kreatinin oranı ABY tanısında başarılı değildir (86). Endre ZH ve ark. çalışmasında 529 YBÜ hastası incelenmiştir. İdrar Cys-C YBÜ' ne kabulde ABY tanısında düşük sensivitede bulunmuştur (87). Tziakas D ve ark. çalışmasında 805 akut ST ve non-ST elevasyonlu MI hastası değerlendirilmiştir. İdrar albumin-kreatinin oranı idrar Cys-C ile karşılaştırıldığında daha iyi prediktiftir (88). Kym D ve ark. çalışmasında yanık ünitesindeki 85 hasta değerlendirilmiştir. ABY gelişen majör yanık hastalarında idrar Cys-C etkisizdir (89).

Bizim çalışmamızda da idrar Cys-C değerleri kabulde, 1. ve 3. günlerde vaka ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0,666, 0,682, 0,071). Çoğu çalışmanın aksine bizim çalışmamızda idrar Cys-C' nin anlamlı çıkmama sebepleri hasta sayımızın az olmasına, sistatin C düzeyinin etkilendiği durumların (tiroid fonksiyonu, glukokortikoid kullanımı, inflamasyon durumları) değerlendirmeye alınmamasına ve vaka heterojenitesine bağlı olabilir.

Koyner JL ve ark. çalışmasında YBÜ' ne kabuldeki idrar NGAL ABY tanısında en faydalı bulunmuştur. Bu çalışmada NGAL' in yetişkin kardiyak cerrahi sonrası gelişen ABY tanısında geleneksel ve diğer yeni biyobelirteçlerden daha üstün olduğu saptanmıştır (81). De Geus HR ve ark. çalışmasında 632 hasta değerlendirilmiştir. 171 hastada ABY gelişmiştir. Bu hastalar RIFLE R (n: 67), I (n: 48) ve F (n: 56) olarak gruplandırılmıştır. İdrar NGAL değerleri YBÜ' ne kabulde ABY ciddiyeti ve RIFLE skoru ile ilişkili saptanmıştır. Sepsisli hastalarda ABY gelişenlerin idrar NGAL düzeyi gelişmeyen gruptan önemli oranda yüksektir (90). Matsa R ve ark. çalışmasında bizim çalışmamızın dizaynına benzer şekilde renal transplantasyon öyküsü, renal replasman tedavisi almış ve son dönem böbrek hastalığı olanlar dışlanarak RIFLE kriterlerine göre YBÜ' nde takip edilen 194 hasta ABY gelişen (n: 59) ve gelişmeyen olarak 2 grupta değerlendirilmiştir. Kabulde, 24., 48. ve 72. saat idrar NGAL örnekleri toplanmıştır. İdrar NGAL örnek toplanan tüm zamanlarda ABY gelişen grupta gelişmeyenlerden önemli oranda yüksektir. ABY gelişen grupta idrar NGAL düzeyi plato çizer (78). Liebetrau C ve ark. çalışmasında 141 major kardiyak cerrahi geçiren hastanın 47' sinde ABY gelişmiş. Postoperatif 4. saatte bakılan idrar NGAL düzeyleri evre 2 ve 3 ABY gelişimi için bağımsız prediktördür (91). Sprenkle PC ve ark. çalışmasında 162 hastada parsiyel, radikal nefrektomi ve torasik cerrahi gruplarında idrar NGAL ABY biyobelirteci olarak çalışılmış. Bu çalışmada parsiyel nefrektomi grubunda preoperatif GFH' de 10 ünite artma postoperatif dönemde idrar NGAL düzeyinin 4 ünite azalmasıyla ilişkili bulunmuştur. Parsiyel nefrektomi grubunda postoperatif idrar NGAL düzeyi diğer 2 gruptan yüksek değildir ve iskemi süresi ile korele olmadığı saptanmıştır. Parsiyel nefrektomi grubunda preoperatif GFH<60 olanların postoperatif idrar NGAL düzeyleri preoperatif GFH>60 olanlardan yüksektir (92). Mishra J ve ark. çalışmasında kardiyopulmoner bypass cerrahisi (CPB) geçiren 71 çocuk hasta incelenmiştir. 20

hastada ABY gelişmiştir. Cerrahi sonrası 2. saat idrar NGAL düzeyleri ile ABY arasında önemli bir korelasyon saptanmış (93). Ling W ve ark. çalışmasında 13 hasta kontrast ilişkili nefropati (CIN), 27 hasta kontrol grubu olarak değerlendirilmiş. Koroner anjiyografi sonrası 24. saatte idrar NGAL düzeyi CIN grubunda kontrol grubundan yüksek saptanmıştır ve erken tanıda serum kreatinininden daha iyi performans göstermiştir ($p<0,05$) (93). Wagener G ve ark. çalışmasında kardiyak cerrahi geçiren 81 hasta incelenmiştir. Postoperatif 16 hastada ABY gelişmiştir. Ortalama idrar NGAL değerleri postoperatif erken dönemde (1 saat) ABY grubunda gelişmeyen gruptan yüksek saptanmıştır. ABY grubunda idrar NGAL düzeyi artmaya devam eder ve cerrahiden sonra 3. ve 18. saatlerde yüksek kalmaya devam eder (95). Koyner JL ve ark. çalışmasında 6 saatlik YBÜ takibinde AKIN evre 3 ABY' yi en iyi ve erken idrar NGAL tespit edebilmiştir (82). Martensson J ve ark. çalışmasında 65 hasta değerlendirilmiştir. 27 hastada sepsis ve 18' nde sepsis ve eşlik eden ABY saptanmıştır. Septik şoklu hastalarda 12 saat içinde ABY gelişiminde idrar NGAL iyi bir prediktördür (96). Bennett M ve ark. çalışmasında CPB geçiren 196 çocuk hasta değerlendirilmiştir. sK_{Cr} CPB sonrası ABY tanısını 2-3 gün gecikmeyle belirleyebilmiştir. Bunun aksine ortalama idrar NGAL CPB' den 2 saat sonra 15 katına, 4-6 saat sonra 25 katına çıkmıştır. 2. saat idrar NGAL ölçümleri sensitif (0,82) ve spesifik (0,90) bulunmuş ve prediktif cut off değeri tanı için 100 ng/ml olarak belirlenmiştir. 2. saat idrar NGAL düzeyleri ABY ciddiyeti ve süresi ile ilişkilidir (97). Singer E ve ark. çalışmasında 145 hasta; intrinsik ABY (n: 75), prerenal ABY (n: 32) ve sınıflandırılmayan (n: 38) olarak gruplandırılmıştır. İdrar NGAL düzeyleri intrinsik ve prerenal ABY' yi ayırdedebilmektedir. NGAL düzeyi 104 µg/l' nin üzerinde olursa intrinsik ABY' yi işaret eder, NGAL düzeyi <47 µg/l ise intrinsik ABY olası değildir. İdrar NGAL ABY' yi sınıflandırmak ve derecelendirmek için faydalıdır (98). Siew ED ve ark. çalışmasında ABY gelişmeyen (n: 305) ve ABY gelişen (n: 86) hasta incelenmiş. 48 saatte ABY gelişen grubun kabulde bakılan ortalama idrar NGAL düzeyleri gelişmeyenlerden yüksek bulunmuştur (99). Parikh CR ve ark. çalışmasında 1219 yetişkin hasta kardiyak cerrahi sonrasında ABY gelişimi açısından incelenmiştir. İdrar NGAL düzeyleri postoperatif 6 saat içinde maximum değere ulaşmıştır. İdrar NGAL düzeylerinin dilimleri ABY riski ile kademeli bir bağlantıya sahiptir ($p<0,001$). Ortalama idrar NGAL değerleri ölçüm yapılan her zaman için ABY gelişen grupta gelişmeyen gruptan

yüksek çıkmıştır (100). Nickolas TL ve ark. çalışmasında 635 hasta ABY, prerenal azotemi, kronik böbrek hastalığı ve normal böbrek fonksiyonu olan gruplar olarak değerlendirilmiştir. Ortalama idrar NGAL düzeyi ABY olan grupta diğer gruplarla karşılaştırıldığında önemli oranda yüksektir ($p=0,001$) (101). Duan SB ve ark. çalışmasında nefropati gelişen hastalarda Gd alımından 24 saat sonra bakılan idrar NGAL önemli oranda yükselmiştir. Kontrast alımından sonraki 24 saat idrar NGAL değerleri bağımsız olarak Gd ilişkili nefropati ile ilişkilidir. İdrar NGAL değerleri sKr artışından 24 saat önce nefropati gelişimini göstermektedir (83). McIlroy DR ve ark. çalışmasında 426 kardiyak cerrahi geçiren yetişkin hasta incelenmiştir. Bazal GFH \geq 60 ml/dk olanların postoperatif ölçülen tüm idrar NGAL değerleri ABY gelişenlerde gelişmeyenlerden yüksektir. Bazal GFH \leq 60 ml/dk olduğunda 2 grup arasında ölçülen tüm idrar NGAL değerlerinde değişme saptanmamıştır. Postoperatif NGAL ABY gelişimini en iyi bazal GFH 90-120 ml/dk olan hastalarda belirlemiştir (102). Parravicini E ve ark. çalışmasında 91 çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) infantta sepsisin erken belirlenebilmesi amaçlanmıştır. 91 hastanın 65' inde sepsis saptanmış ve bunlar 4 gruba ayrılmıştır. Kültür pozitif sepsisli grup (179 ng/mL) sağlıklı olan grupla (6.5 ng/mL) karşılaştırıldığında ortalama idrar NGAL düzeyi kültür alınan günde yüksek bulunmuştur. Kültür pozitif sepsis grubunda ortalama idrar NGAL 0. -5. gün arasında tüm günlerde kültür alınmadan önceki günden yüksektir. İdrar NGAL ÇDDA infantlarda kültür pozitif sepsis için erken bir biyobelirteç olarak kullanılabilir (103). Bagshaw SM ve ark. çalışmasında YBÜ' nde 83 hasta değerlendirilmiş. Septik ABY (n: 43) non-septik ABY (n: 40) ile karşılaştırıldığında yüksek idrar NGAL düzeyleri ile ilişkilidir. Septik ABY non-septik ABY ile karşılaştırıldığında idrar NGAL düzeyleri 12. saat ($p<0,001$) ve 24. saatte ($p<0,001$) yüksek kalmaya devam eder (104). Ralib A ve ark. çalışmasında ABY hastalarının çoğunda kabulden sonraki 6-24 saat aralığında idrar NGAL yükselmiştir. İdrar NGAL ABY tanısını acil serviste koyabilmiştir ve bu tanısal değerini 24 saat korumuştur. 24. saat pik idrar NGAL düzeyi bağımsız olarak 30 günlük mortaliteyi ve diyaliz ihtiyacını belirlemiştir. İdrar NGAL diğer biyobelirteçlerle karşılaştırıldığında mortalite ve diyalizi en iyi tahmin eden biyobelirteçtir (84). Zhou F ve ark. kardiyak cerrahi ilişkili ABY ile ilgili 24 çalışmayı inceledikleri metaanalizlerinde yapılan subgroup analizinde yenidoğan ve çocukların yetişkinlerle karşılaştırıldığında daha iyi prediktif değere sahip olduğu saptanmıştır. İdrar NGAL

kardiyak cerrahiye bağlı ABY tanısında yüksek prediktif değere sahiptir (105). Dai X ve ark. alışmasında idrar NGAL ABY gelişiminde anlamlı bulunmuştur. Sepsis grubuyla karşılaştırıldığında ABY gelişen sepsis grubunda tanıda ve tanıdan 24 saat önce biyobelirteçler belirgin olarak yüksektir. İdrar NGAL' in tanı ve prediktif değeri iyi olarak saptanmıştır (85). Zwiers AJM ve ark. alışmasında termde doğmuş ilk 1 yaş içinde mekanik ventilasyona bağlı olan 100 ocuk çalışmaya alınmıştır. YBÜ' ne kabulden 72 saat sonrasına kadar 6-12 saatte bir idrar rneği toplanmıştır. Kabulden sonraki ilk 48 saatte 35 hastada ABY gelişmiştir. 35 hastanın 24' nde YBÜ' ne geldiğinde ABY vardı. ABY olan hastalarda 6-12 ve 12-24 saat arasında idrar NGAL pik yapmıştır. Cut off değeri 126 ng/ml' de, idrar NGAL konsantrasyonu sKr artışının belirgin hale gelmesinden 24 saat öncesinden 19 hastanın 16' sında (%84) ABY gelişimini ngrmştir. İdrar NGAL ocuklarda 24 saat sonrasında hangi hastada ABY gelişebileceğinin belirlenmesinde güvenilir bir biyobelirteçtir (106). Bunların aksine Endre ZH ve ark. alışmasında idrar NGAL YBÜ' ne kabulde ABY tanısının saptanmasında düşük sensitivitede bulunmuştur (87). İdrar albumin-kreatinin oranının prediktif değeri iyi ve idrar NGAL ile karşılaştırıldığında daha iyi prediktiftir (88).

Bizim alışmamızda 0. gün idrar NGAL değerleri vaka ve kontrol grubu arasında istatikselsel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,033$). Vaka ve kontrol grupları 1. ve 3. gün NGAL değerleri karşılaştırıldığında istatikselsel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,751, 0,515$). Bizim çalışmamız idrar NGAL değerlerinin erken tanıda olumlu sonuçlar verebileceğini desteklemiştir. Böbrek hasarı devam ettiği sürede idrar NGAL yüksek kalır ve bizim çalışmamızda idrar NGAL yksekliliğinin devam etmeme sebebi renal hasarın devam etmemiş olmasından kaynaklanabilir. Yine hasta sayısının az olması ve hastaların heterojen etyolojide olması da başka bir etken olabilir.

Parikh CR ve ark. alışmasında idrar IL-18 düzeyleri cerrahiden sonra 6 saat içinde en tepe değere ulaşmıştır. En yüksek (5. aralık >60 pg/ml) aralıktaki idrar IL-18 düzeyleri en düşük (1. aralık <3 pg/ml) aralıktaki düzeylerle karşılaştırıldığında ABY riskini 6,8 kat arttırır. Postoperatif dönemde idrar IL-18 düzeyi >60 pg/ml olduğunda ABY riskinde 6 kattan fazla artış ile ilişkilidir. İdrar IL-18 düzeylerinin aralıkları ABY riski ile kademeli bir bağlantıya sahiptir ($p<0,0001$). Ortalama idrar IL-18 değerleri tüm

zamanlarda ABY gelişen grupta gelişmeyen gruptan yüksek çıkmıştır (100). Nejat M ve ark. çalışmasında prerenal ABY grubunun idrar IL-18 düzeyi ABY olmayan gruptan yüksektir (76). Parikh JR ve ark. çalışmasında vaka (n:52) ve kontrol (n: 86) grubu olarak 2' ye ayrılmıştır. Vaka grubunda ABY gelişiminden 24 ve 48 saat önceki ortalama idrar IL-18 değerleri kontrol grubundan önemli oranda farklıdır. İdrar IL-18 düzeyi >100 pg/ml olanlarda takip eden 24 saatte ABY riski 6,5 kat artmıştır (107). Ling W ve ark. çalışmasında koroner anjiyografi sonrası 24. saatte idrar IL-18 düzeyi CIN grubunda kontrol grubundan yüksektir ve erken tanıda sK_r' den daha iyidir (p<0,05). İdrar IL-18 sK_r' den 24 saat önce ABY tanısını koyabilmektedir (p<0,01) (94). Washburn KK ve ark. çalışmasında çocuk YBÜ' ndeki 137 hasta incelenmiştir. Hastalar ABY olmayan (n: 34), RIFLE R (n: 50), I (n: 28) ve F (n: 25) olarak gruplandırılmıştır. İdrar pik IL-18 düzeyi RIFLE kriterlerine göre tanımlanan ABY ciddiyeti ile korele bulunmuştur (p<0,05). İlk idrar örneklerindeki IL-18 düzeyleri 48 saat içinde ABY gelişimi ile ilişkilidir (p<0,05). İdrar IL-18≥100 pg/ml olursa 24 saat içinde ABY tanısında spesifite (% 81) ve negatif prediktif değere (% 83) sahiptir. İlk 24 saat içinde toplanan idrar IL-18≥200 pg/ml olursa ≥48 saat içinde ABY tanısında spesifite (% 93) ve pozitif prediktif değere (% 88) sahiptir. Septik hastalar non-septik hastalardan örnek alınan tüm günlerde daha yüksek idrar IL-18 değerlerine sahiptir. Non-septik ABY' de idrar IL-18 değerleri non-septik ABY olmayanların değerlerine göre sK_r' nde önemli bir artıştan 2 gün önce yükselir. (108). Duan SB ve ark. çalışmasında nefropati gelişen hastalarda Gd alımından 24 saat sonra bakılan idrar IL-18 önemli oranda yükselmiştir. Kontrast alımından sonraki 24 saat idrar IL-18 değerleri bağımsız olarak Gd ilişkili nefropati ile ilişkili bulunmuştur. İdrar IL-18 değerleri sK_r artışından 24 saat önce nefropati tanısını koyabilmiştir (83). Parikh CR ve ark. çalışmasında CPB geçiren hastalar ABY gelişen (n: 20) ve gelişmeyen (n: 35) olarak 2 grupta incelenmiştir. sK_r değerleri CPB sonrası ABY' de 48-72 saatte yükselirken, idrar IL-18 postoperatif 4-6 saatte yükselmiştir. 12 saatte 25 katın üstünde değere yükselerek pik yapmış ve CPB sonrası 48 saat belirgin şekilde yüksek kalmıştır. İdrar IL-18 CPB sonrası ABY' de erken ve prediktif biyobelirteçtir (109). Bunların aksine Haase M ve ark. çalışmasında 100 yetişkin hasta CPB sonrası ABY gelişen (n: 20) ve gelişmeyen (n: 80) gruplarda idrar IL-18 düzeyleri preoperatif, YBÜ' ne kabulde ve 24 saat sonra incelenmiştir. YBÜ' ne gelişen ve postoperatif 24 saatte bakılan idrar IL-18 düzeyleri

ABY gelişen grupla gelişmeyen grup arasında anlamlı değişiklik saptanmamıştır ve ABY tanısında yararlı olmadığı sonucu çıkarılmıştır (110). Endre ZH ve ark. çalışmasında idrar IL-18 YBÜ' ne kabulde ABY tanısının saptanmasında düşük sensivitede bulunmuştur (87). İdrar albumin-kreatinin oranının prediktif değeri iyi ve idrar IL-18' den daha prediktif bulunmuştur (88).

Bizim çalışmamızda da vaka ve kontrol grubu 0., 1. ve 3. gün idrar IL-18 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,045, 0,009, 0,0001$). İdrar IL-18 değerlerinin bakılması ABY' nin erken saptanmasında yararlıdır. 3 gün değerlerin yüksek kalması hastanın gelişinde idrar IL-18 değerleri bakılmadıysa sonraki dönemde de ABY' nin saptanmasını sağlar.

Koyner JL ve ark. çalışmasında preoperatif idrar KIM-1 evre 1 ve 3 ABY gelişimini öngörmüştür (82). Parikh CR ve ark. çalışmasında kardiyak cerrahi geçiren 1219 yetişkin ve 311 çocuk hasta incelenmiştir. Postoperatif ilk 6 saatte bakılan idrar KIM-1 düzeyleri ABY gelişen grupta gelişmeyenlerden yüksektir. ABY grubunun postoperatif ilk 6 saatte bakılan KIM-1 düzeyleri preoperatif değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Yetişkinlerde postoperatif dönemde bakılan ilk idrar KIM-1' in yüksek değerleri düşük değerlere göre ABY ile ilişkilidir (111). Nejat M ve ark. çalışmasında prerenal ABY grubunun idrar KIM-1 düzeyi ABY olmayan gruptan yüksektir (76). Zwiers AJM ve ark. çalışmasında ABY grubunda 6-12 ve 12-24 saat arasında idrar KIM-1 pik yapmıştır. KIM-1' in 12-24 saat aralığında ayırt edici özelliği orta derecedir (106). Bunların aksine Endre ZH ve ark. çalışmasında idrar KIM-1 YBÜ' ne kabulde ABY tanısında düşük sensivitede bulunmuştur (87).

Bizim çalışmamızda vaka ve kontrol grubu 0. ve 1. gün idrar KIM-1 değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,758, 0,877$). Vaka ve kontrol grubu 3. gün idrar KIM-1 değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,043$). İskemik ve toksik ABY' ye cevap olarak salınan idrar KIM-1' in düzeyinin 3. günde artması toksik etkinin ve iskeminin ABY sürecine sonradan eklenmesine bağlanabilir. ABY' nin takibinde, tedaviye cevabın değerlendirilmesinde başarılı olabilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmaya yoğun bakım ünitesinde yatan 59 hasta alınmıştır. Takip sırasında RIFLE kriterlerine göre ABY gelişen ve gelişmeyen gruplar belirlenmiştir. Bu hastalarda 0., 1. ve 3. gün idrar NGAL, sistatin C, IL-18 ve KIM-1 ABY erken biyobelirteçleri olarak incelenmiştir.

Bunun sonucunda;

- 1- Vaka grubu ve kontrol grubu APACHE II skoru açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,0001$).
- 2- Vaka grubu ve kontrol grubu 0., 1. ve 3. gün idrar sistatin C değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Sırasıyla p değerleri 0,666, 0,682 ve 0,071' dir.
- 3- Vaka grubu ve kontrol grubu 0., 1.ve 3. gün idrar NGAL değerleri açısından karşılaştırıldığında 0. gün açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. p değeri 0,033' tür. 1. ve 3. gün değerlerinde ise istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Sırasıyla p değerleri 0,751 ve 0,515' dir.
- 4- Vaka grubu ve kontrol grubu 0., 1. ve 3. gün idrar IL-18 değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Sırasıyla p değerleri 0,045, 0,009 ve 0,0001' dir.
- 5- Vaka grubu ve kontrol grubu 0., 1. ve 3. gün idrar KIM-1 değerleri açısından karşılaştırıldığında 3. gün değerleri istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. p değeri 0,043 'tür. Vaka ve kontrol grubu 0. ve 1. gün KIM-1 değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Sırasıyla p değeri 0,758 ve 0,877' dir.
- 6- Vaka grubunda biyobelirteçler ve APACHE II skoru ile ABY gelişim günü arasındaki ilişki değerlendirildi ve sonuç olarak sadece APACHE II skoru ve ABY gelişme günü arasında $p<0,05$ düzeyinde anlamlı ve orta düzeyde ters bir ilişki olduğu belirlendi.

- 7- ABY gelişim gününün primer tanılara göre dağılımı incelendiğinde sepsis ve hipotansiyon- iskemi hastalarında ABY'nin anlamlı olarak daha erken geliştiği saptandı. p değeri 0,029' dur.

Sonuç olarak vaka ve kontrol grubunda RIFLE kriterlerine göre belirlenen vaka grubu açısından APACHE II, 0. gün NGAL ve 0., 1. ve 3. gün IL-18 ve 3. gün KIM-1 anlamlı saptanmıştır. 0., 1. ve 3. gün sistatin C, 1. ve 3. gün NGAL ve 0. ve 1. gün KIM-1 anlamlı saptanmamıştır.

Öneriler

- 1- Biyobelirteçlerin ABY tanısında etkili olup olmadığını anlayabilmek için daha büyük hasta sayılı, daha sık aralıklarla ölçüm yapılan ve ABY etyolojilerinin daha detaylı alt gruplara ayrıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.
- 2- APACHE II skorunun hesaplanması düşük maliyetlidir ve ABY gelişiminin prediktörü olarak kullanılabilir.
- 3- IL-18 erken tanıda kullanılabilir.
- 4- NGAL YBÜ' ne yatışta erken dönemde ABY gelişimi açısından değerli bir biyobelirteç olabilir.
- 5- ABY'nin erken belirlenmesinde NGAL ve KIM-1 ardışık olarak kullanılabilir.
- 6- Sepsis ve hipotansiyon- iskemi olan hastalarda ABY açısından dikkatli olmak ve hastaların volüm durumunu sıkı takip etmek gerekir.

KAYNAKLAR

1. **Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV.** Acute renal failure. *N Engl J Med* **1996**; 334: 1448-60
2. **Albright RC, Do J.** Acute renal failure: A practical update. *Mayo Clin Proc* **2001**; 76: 67-74
3. **Doherty C, Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG, van Ypersele C.** Epidemology of acute renal failure In Oxford Textbook of Clinical Nephrology. New York: *Oxford University Press*, **2005**; 1435-1443.
4. **Lameire N, Biesen VW, Vanholder R, Feehally J, Floege J, Johnson RJ ed.** Epidemology, Clinical evaluation, and prevention of acute renal failure. In *Comprehensive Clinical Nephrology*. Philadelphia: *Mosby*, **2007**; 979-1000
5. **Clarkson MR et al.** Acute Kidney Injury. In: Brenner BM. *Brenner & Rector's The Kidney*. 8rd ed. Philadelphia: *Saunders*; **2008**; 943-986
6. **Abernethy VE, Lieberthal W.** Acute renal failure in the critically ill patient. *Crit Care Clin* **2002**; 18:203-22
7. **Feest TG, Round A, Hamad S.** Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *BMJ* **1993**; 306:481-83
8. **Becker GJ, Fairley KF, Massry SG, Glassock RJ, ed.** Urinalysis In Textbook of Nephrology, 4th ed, Philadelphia, *Lippincott Williams & Wilkins*, **2001**; 1765-1783
9. **Reiser IW, Porush JG, Massry SG, Glassock RJ, ed.** Evaluation of renal function. In Textbook of Nephrology, 4th ed, Philadelphia, *Lippincott Williams & Wilkins*, **2001**; 1793-1802
10. **Anderson S, Greenberg A, Coffman T, ed.** Primer on Kidney Diseases. In 3rd ed. San Diego, CA: *Academic Press*; **2001**; 42-46
11. **Tonelli M, Gill J, Pandeya S, Bohm C, Levin A, Kiberd BA.** Barriers to blood pressure control and angiotensin enzyme inhibitor use in Canadian patients with chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* **2002**; 17(8):1426-33
12. **Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA.** Nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis* **2005**; 45(3):531-539
13. **Szalat A, Krasilnikov I, Bloch A, Meir K, Rubinger D, Mevo-rach D.** Acute Renal Failure and Interstitial Nephritis in a Patient Treated With Rofecoxib: Case Report and Review of the Literature. *Arthritis Rheum* **2004**; 51:670-673
14. **Horoz M, Özgür Ö.** Akut Böbrek Yetmezliği. *Harran Üniv Tıp Fak Dergisi* **2004**; 1(3): 48-63
15. **Doty JM, Saggi BH, Blocher CR, Fakhry I, Gehr T, Sica D, Sugerman HJ.** Effects of increased renal parenchymal pressure on renal function. *J Trauma* **2000**; 48(5):874-877
16. **Kron IL, Harman PK, Nolan SP.** The measurement of intraabdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. *Ann Surg* **1984**; 199:28-30
17. **Jefferson JA, Schrier RW.** Pathophysiology and Etiology of Acute Renal Failure. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology 3rd edition*. Philadelphia: *Elsevier* **2007**; 755-770
18. **Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A.** Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest*. **2004**; 114(1): 5-14
19. **Brady HR, Brenner BM.** Acute renal failure. In: Hauser K, Longo B, Jameson F, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: *Mv Graw Hill*, **2005**; 1644-53

20. **Friedewald JJ, Rabb H.** Inflammatory cells in ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* **2004**; 66(2): 486-491
21. **Bonventre JV.** Mechanisms of ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* **1993**; 43(5): 1160-1178
22. **Bagshaw SM, George C, Bellomo R; ANZICS Database Management Committee.** Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care.* **2008**; 12(2): 47
23. **Bonvertte JV, Weinberg JM.** Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* **2003**; 14(8): 2199-2210
24. **Sheridan AM, Bonventre JV.** Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* **2000**; 9(4): 427-434
25. **Lameire N, Vanholder R.** Pathophysiologic features and prevention of human and experimental acute tubular necrosis. *J Am Soc Nephrol.* **2001**; 12: 20-32
26. **Kagan A, Sheikh-Hamad D.** Contrast-induced kidney injury: focus on modifiable risk factors and prophylactic strategies. *Clin Cardiol.* **2010**; 33(2): 62-66
27. **Hesselink DA, Bouamar R, van Gelder T.** The pharmacogenetics of calcineurin inhibitor-related nephrotoxicity. *Ther Drug Monit.* **2010**; 32(4): 387-393
28. **Stürmer T, Elseviers MM, De Broe ME.** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* **2001**; 10(2): 161-163
29. **Johnson RJ, Floege J, Rennke HG, Feehally J.** Introduction to Glomerular Disease: Pathogenesis and Classification. In: *Comprehensive Clinical Nephrology 3rd edition.* Philadelphia: Elsevier **2007**; 181-191
30. **Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV.** Acute renal failure. *N Engl J Med.* **1996**; 334(22): 1448-1460
31. **Kasiske BL, Keane WF.** Laboratory assessment of renal disease. In Brenner BM, ed. *The Kidney 6th ed.* Philadelphia, WB Saunders Co. **2000**; 1129-1170
32. **Bellomo R, Kellum C, Mehta R, Palevsky P, the ADQI Workgroup.** Acute renal failure definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care Forum* **2004**; 8
33. **Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N.** Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* **2002**; 8: 509–514
34. **Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, El Nahas AM:** The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: Model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis* **2005**; 46:1038- 1048
35. **Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C:** An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* **2006**; 34:1913-1917
36. **Brochard L, Abroug F, Brenner M, et al.** Acute Renal Failure *Am J Respir Crit Care Med* **2010**; Vol 181. pp 1128–1155
37. **Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al.** Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* **2007**; 11(2): 31
38. *Kidney International Supplements* **2012**; 2, 8–12
39. **Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, Borregaard N.** Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem* **1993**; 268:10425–32

40. **Xu SY, Carlson M, Engstrom A, Garcia R, Peterson CG, Venge P.** Purification and characterization of a human neutrophil lipocalin (HNL) from the secondary granules of human neutrophils. *Scand J Clin Lab Invest* **1994**; 54: 365–76
41. **Cowland JB, Borregaard N.** Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics* **1997**; 45: 17–23
42. **Yang J, Goetz D, Li JY, et al.** An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell* **2002**; 10: 1045–56
43. **Mori K, Lee HT, Rapoport D, et al.** Endocytic delivery of lipocalin–siderophore–iron complex rescues the kidney from ischemia–reperfusion injury. *J Clin Invest* **2005**; 115: 610–21
44. **Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK.** The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition *Mol Cell* **2002**; 10: 1033–43
45. **Cai L, Rubin J, Han W, Venge P, Xu S.** The origin of multiple molecular forms in urine of HNL/NGAL. *Clin J Am Soc Nephrol* **2010**; 5: 2229–35
46. **Yilmaz A, Sevetoglu E, Gedikbasi A, et al.** Early prediction of urinary tract infection with urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin. *Pediatr Nephrol* **2009**; 24: 2387–92
47. **Westhuyzen J.** Cystatin C: a promising marker and predictor of impaired renal function. *Ann Clin Lab Sci* **2006**; 36:387-94
48. **Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruck F, Janssen O et al.** Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* **2004**; 66:1115-22
49. **Uchida K, Gotoh A.** Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta* **2002**; 323:121-8
50. **Bagshaw SM, Bellomo R.** Cystatin C in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* **2010**; 16:533-9
51. **Delanaye P, Lambermont B, Chapelle JP, Gielen J, Gerard P, Rorive G.** Plasmatic cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in intensive care units. *Intensive Care Med* **2004**; 30:980-3
52. **Royackers AA, van Suijlen JD, Hofstra LS, Kuiper MA, Bouman CS, Spronk PE et al.** Serum cystatin C-A useful endogenous marker of renal function in intensive care unit patients at risk for or with acute renal failure? *Curr Med Chem* **2007**; 14:2314-7
53. **Villa P, Jimenez M, Soriano MC, Manzanares J, Casasnovas P.** Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care* **2005**; 9:R139-43
54. **Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV.** Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* **2002**; 62: 237–4
55. **Cruz DN, Goh CY, Haase-Fielitz A, Ronco C, Haase M.** Early biomarkers of renal injury. *Congest Heart Fail* **2010**;16(Suppl 1):S25-31
56. **Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, Bobadilla NA, Bonventre JV.** Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am J Physiol Renal Physiol* **2006**; 290:F517-29
57. **Dinarello CA.** Interleukin-18 and the pathogenesis of inflammatory diseases. *Semin Nephrol.* **2007**; Jan;27(1):98-114
58. **Lane BR.** Molecular markers of kidney injury. *Urol Oncol* **2013**; Jul;31(5):682-5
59. **Lin X, Yuan J, Zhao Y, Zha Y.** Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *J Nephrol.* **2014**; 10.1007/s40620-014-0113-9

60. **Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE.** APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* **1985** Oct;13(10):818-829
61. **Chertow GM, Lee J, Kuperman GJ, Burdick E, et al.** Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency *J Am Med Assoc*, **2001**; Dec 12;286(22):2839-44
62. **Liangos O, Wald R, O'Bell JW, Price L.** Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, **2006**; Jan;1(1):43-51
63. **Ricci Z, Cruz D, Ronco C.** The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: a systematic review *Kidney Int.*, **2008**; Mar;73(5):538-46
64. **de Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R.** Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score *Intensive Care Med.*, **2000**; Jul;26(7):915-21
65. **Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R.** A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients *Nephrol. Dial. Transplant.*, **2008**; Dec;23(12):4072-3
66. **Ostermann M, Chang RW.** Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE *Crit. Care Med.*, **2007**; Aug;35(8):1837-43
67. **Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P et al.** Acute renal failure in intensive care units—causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* **1996**; 24: 192–198
68. **Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al.** Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* **2005**; 16: 3365–3370
69. **Lameire N, Van BW, Vanholder R.** Acute renal failure. *Lancet* **2005**; 365: 417–430
70. **Devarajan P.** Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury *J. Am. Soc. Nephrol.*, **2006**; Jun;17(6):1503-20
71. **Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV.** Biomarkers of acute kidney injury *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2008**; 48:463-93
72. **Waikar SS, Bonventre JV.** Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* **2009**; 20:672–679
73. **Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ.** Clearance and beyond: the complementary roles of GFR measurement and injury biomarkers in acute kidney injury (AKI). *Am J Physiol Renal Physiol* **2011**; 301:F697–F707
74. **Bellomo R, Kellum JA, Ronco C.** Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med* **2004**; 30(1):33-7
75. **Soni S, Ronco C, Katz N, Cruz D.** Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers. *Blood Purif* **2009**; 28:165-74
76. **Nejat M, Pickering J, Devarajan P et al.** Some biomarkers of acute kidney injury are increased in pre-renal acute injury. *Kidney Int* **2012**; 81: 1254–1262
77. **Nejat M, Pickering JW, Walker RJ et al.** Urinary cystatin C is diagnostic of acute kidney injury and sepsis, and predicts mortality in the intensive care unit *Critical Care* **2010**; 14:R85
78. **Matsa R, Ashley E, Sharma V, Walden AP, Keating L.** Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the diagnosis of new onset acute kidney injury in critically ill patients. *Critical Care* **2014**; Jul1;18(4):R137
79. **Royakkers AA, Korevaar JC, van Suijlen JD et al.** Serum and urine cystatin C are poor biomarkers for acute kidney injury and renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* **2011**; Mar;37(3):493-501

80. **Park MY, Choi SJ, Kim JK, Hwang SD, Lee YW.** Urinary cystatin C levels as a diagnostic and prognostic biomarker in patients with acute kidney injury. *Nephrology (Carlton)*. **2013**; Apr;18(4):256-62
81. **Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM et al.** Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int*. **2008**; Oct;74(8):1059-69
82. **Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, Ma Q et al.** Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. **2010**; Dec;5(12):2154-65
83. **Duan SB, Liu GL, Yu ZQ, Pan P.** Urinary KIM-1, IL-18 and Cys-c as early predictive biomarkers in gadolinium-based contrast-induced nephropathy in the elderly patients. *Clin Nephrol*. **2013**; Nov;80(5):349-54
84. **Ralib A, Pickering JW, Shaw GM, Than MP, George PM ve Endre ZH.** The clinical utility window for acute kidney injury biomarkers in the critically ill. *Critical Care*. **2014**; Nov; 18:601
85. **Dai X, Zeng Z, Fu C, Zhang S, Cai Y ve Chen Z.** Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury. *Critical Care*; 2015; May; 19:223
86. **Soto K, Coelho S, Rodrigues B, Martins H et al.** Cystatin C as a marker of acute kidney injury in the emergency department. *Clin J Am Soc Nephrol*. **2010**; Oct;5(10):1745-54
87. **Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ et al.** Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function *Kidney Int*. **2011**; May ; 79(10):1119-30
88. **Tziakas D, Chalikias G, Kareli D, Tsigalou C, Risgits A, Kikas P, Makrygiannis D, Chatzikyriakou S, Kampouromiti G, Symeonidis D, Voudris V, Konstantinides S.** Spot urine albumin to creatinine ratio outperforms novel acute kidney injury biomarkers in patients with acute myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*. **2015**; June; 197 48-55
89. **Kym D, Cho YS, Yoon J, Yim H, Yang HT.** Evaluation of diagnostic biomarkers for acute kidney injury in major burn patients. *Annals of Surgical Treatment and Research*. **2015**; Nov; 88(5):281-288
90. **de Geus HR, Bakker J, Lesaffre EM et al.** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin at ICU admission predicts for acute kidney injury in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med*. **2011**; Apr 1;183(7):907-14
91. **Liebetrau C, Dörr O, Baumgarten H et al.** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for the early detection of cardiac surgery associated acute kidney injury. *Scand J Clin Lab Invest*. **2013**; Aug; 73(5):392-9
92. **Sprenkle PC, Wren J, Maschino AC et al.** Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (uNGAL) as a Marker for Acute Kidney Injury in Kidney Surgery Patients. *J Urol*. **2013**; July ; 190(1): 159–164
93. **Mishra J, Dent C, Tarabishi R et al.** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery *Lancet*. **2005**; Apr 2-8;365(9466):1231-8
94. **Ling W, Zhaohui N, Ben H, Leyi G et al.** Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract*. **2008**; 108(3):c176-81
95. **Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, Lee HT.** Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology*. **2006**; Sep;105(3):485-91
96. **Mårtensson J, Bell M, Oldner A et al.** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med*. **2010**; Aug;36(8):1333-40
97. **Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S et al.** Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol*. **2008**; May;3(3):665-73

98. **Singer E, Elger A, Elitok S et al.** Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin distinguishes pre-renal from intrinsic renal failure and predicts outcomes. *Kidney Int.* **2011**; Aug;80(4):405-14
99. **Siew ED, Ware LB, Gebretsadik T et al.** Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin moderately predicts acute kidney injury in critically ill adults. *J Am Soc Nephrol.* **2009**; Aug;20(8):1823-32
100. **Parikh CR, Steven GC, Heather TP et al.** Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* **2011**; 22:1748-1757
101. **Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME et al.** Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med.* **2008**; Jun 3;148(11):810-9
102. **McIlroy D, Wagener G, Lee H.** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery: the effect of baseline renal function on diagnostic performance. *Clin J Am Soc Nephrol.* **2010**; 5:211–219
103. **Parravicini E, Nemerofsky SL, Michelson KA et al.** Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a promising biomarker for late onset culture-positive sepsis in very low birth weight infants. *Pediatr Res.* **2010**; Jun;67(6):636-40
104. **Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, Haase-Fielitz A et al.** Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med.* **2010**; Mar;36(3):452-61
105. **Zhou F, Luo Q, Wang L ve Han L.** Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2015;June;1–11
106. **Zwiers AJM, Wildt SN, Rosmalen J, Rijke YB, Buijs EAB, Tibboel D ve Cransberg K.** Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin identifies critically ill young children with acute kidney injury following intensive care admission: a prospective cohort study. *Critical Care.* **2015**; Apr; 19:181
107. **Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL.** Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol.* **2005**; Oct;16(10):3046-52
108. **Washburn KK, Zappitelli M, Arikan AA et al.** Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children. *Nephrol Dial Transplant.* **2008**; Feb;23(2):566-72
109. **Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B et al.** Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* **2006**; Jul;70(1):199-203
110. **Haase M, Bellomo R, Story D et al.** Urinary interleukin-18 does not predict acute kidney injury after adult cardiac surgery: a prospective observational cohort study. *Crit Care.* **2008**; 12(4):R96
111. **Parikh CR, Heather TP, Amit XG et al.** Performance of Kidney Injury Molecule-1 and Liver Fatty Acid-Binding Protein and Combined Biomarkers of AKI after Cardiac Surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* **2013**; Jul;8(7): 1079-88

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Abdullah Evren YETİŞİR
Doğum Tarihi ve Yeri : 20.03.1986 ADANA
Medeni Durumu : Bekar
Adres : Güzelyalı mah.81022 Sk. Altınoluk Apt.
ÇUKUROVA/ADANA
Telefon : 05556828625
E-mail : evrenyetisir@hotmail.com
Mezun Olduğın Tıp Fakültesi : Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : -
Yabancı Dil : İngilizce