



T. C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**AKUT BÖBREK HASARININ PROGNOZUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİNDE NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ
LİPOKALİN VE KARACİĞER TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI
PROTEİNİN ÖNEMİ**

Dr. PINAR GÖZDE KARAKAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2021



T. C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**AKUT BÖBREK HASARININ PROGNOZUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİNDE NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ
LİPOKALİN VE KARACİĞER TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI
PROTEİNİN ÖNEMİ**

Dr. Pınar Gözde KARAKAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman

Dr. Öğretim Üyesi Fatih ÇALIŞKAN

Samsun

Mart 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, üzerimde emeği olan bütün kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ahmet BAYDIN'a, Prof. Dr. Türker YARDAN'a, Doç. Dr. Latif DURAN'a, Doç. Dr. Celal KATI'ya, Doç. Dr. Hızır Ufuk AKDEMİR'e, asistanlığım süresince her zaman desteğini hissettiğim danışman hocam sayın Dr. Öğretim Üyesi Fatih ÇALIŞKAN'a, tezimin uygulama aşamalarında desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Özgür Korhan TUNÇEL'e, Uzm. Dr. İskender AKSOY'a, canım annem Ulviye KARAKAŞ'a, canım babam Ahmet KARAKAŞ'a, canım kardeşlerim Osman KARAKAŞ, Alper Gökhan KARAKAŞ, Ebru Dilek KARAKAŞ ve Elif Duygu KARAKAŞ'a, birlikte çalışmaktan keyif aldığım bu yola birlikte başladığım, birlikte nöbet tutma şansını elde ettiğim bütün çalışma arkadaşlarıma ve dostlarıma sonsuz teşekkürler...

Mart 2021

Dr. Pınar Gözde KARAKAŞ

BEYAN

“Akut Böbrek Hasarının Prognozunun Değerlendirilmesinde Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin ve Karaciğer Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinin Önemi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

MART 2021

Dr. Pınar Gözde KARAKAŞ

ÖZET

Amaç: Akut böbrek hasarının (ABH) erkenden tespiti için biyobelirteç çalışmaları serum kreatininindeki değişikliklerin geç olması nedeniyle hız kazanmıştır. Çalışmamız, ABH'nın klinik şiddetinin ve prognozunun değerlendirilmesinde Nötrofil Jelatinaz ilişkili Lipokalin (NGAL) ve Karaciğer Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinin (L-FABP) tanısal değerini belirlemek amacı ile yapılmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne 1 Şubat ile 31 Temmuz 2020 tarihleri arasında ABH kliniğiyle başvuran 18 yaş ve üzerindeki 41 hasta ve 41 sağlıklı erişkin üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya alınan olguların kan örnekleri alındı ve bu kan örneklerinde NGAL ve L-FABP düzeyleri ölçüldü. Hasta grubundaki olguların sosyodemografik özellikleri, yaşamsal bulguları, uygulanan tedavi (medikal takip, hemodiyaliz) ve mortalite durumu incelendi. Bütün olgular, Acute Kidney Injury Network (AKIN) ve Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) evreleme sistemlerine göre sınıflandırıldı ve plazma NGAL ve L-FABP düzeyleri ölçülerek sonuçlar karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun plazma NGAL ve L-FABP değerleri karşılaştırıldığında yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0,001$).

Çalışmaya dahil edilen hastalardan hemodiyalize alınan ve hemodiyalize alınmadan izlenen hastaların plazma NGAL ve L-FABP ortalama değerleri karşılaştırıldı. Hemodiyalize alınan ve alınmayan hastaların plazma NGAL değerleri arasında çok yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0,01$); benzer şekilde plazma L-FABP değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0,05$).

Çalışmaya alınan 41 hastadan 11 tanesi hayatını kaybetti. Sağ kalanlar ile ölen olguların plazma NGAL ve L-FABP değerleri karşılaştırıldığında; sağ kalanlar ile exitus olanların plazma NGAL değerleri arasında anlamlı bir fark görülürken ($p=0,005$), plazma L-FABP değerlerinde bir fark görülmedi ($p=0,184$).

Hastaların ROC analizinde plazma NGAL ve L-FABP düzeyinin ABH'nı öngörmedeki sensivite ve spesifite değerleri incelendiğinde plazma NGAL değeri için sensivite %68,3, spesifite %73,2 olarak bulundu.

Sonuç: Erken dönem ABH'li hastalarda NGAL ile L-FABP, bilinen klinik öngörücülerle birleştirildiğinde bağımsız ve ek kısa vadeli prognostik bilgi sağladığı tespit edildi.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Akut Böbrek Hasarı, NGAL, L-FABP, Acil Servis



ABSTRACT

Aim: The biomarker studies for early diagnosis of Acute Kidney Injury (AKI) have gained momentum due to the slow change for serum creatinine levels are considered to be late. Our study was conducted to determine the diagnostic value of Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) and Liver Type Fatty Acid Binding Protein (L-FABP) for evaluation of clinical severity and prognosis of acute kidney injury.

Patients and Method: This study was conducted on 41 adult patients who were 18 years old or older age, and applied to the Emergency Service of Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine with an acute kidney injury between 1 February 2020 and 31 July 2020, and 41 healthy adult were chosen as the control group. Blood samples were collected from the study participants and NGAL and L-FABP levels were measured from these samples. The parameters such as sociodemographics, vital signs, treatment modalities (medical, hemodialysis) and mortality were investigated. The findings were categorized according to Acute Kidney Injury Network (AKIN) and Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) classification systems, and plasma NGAL and L-FABP levels were measured and compared for all study groups.

Results: When the NGAL and L-FABP levels of patient and control group was compared, a highly statistically significant difference was observed ($p < 0.001$).

Eleven of 41 patients have died during the study. When plasma NGAL and L-FABP levels of dead and survived patients were compared, a statistically significant difference was observed on the NGAL levels ($p = 0.005$), and the difference for L-FABP levels were statistically insignificant ($p = 0.184$).

According to ROC analysis, when sensitivity and spesifity values of plasma NGAL and L-FABP levels for predicting AKI were anlysed, sensitivity was observed as %68.3 and specifity was %73.2.

Conclusion: In patients with early AKI, NGAL and L-FABP have been found as biomarkers to provide independent and additional short-term prognostic information when combined using together with known clinical predictors.

KEYWORDS: Acute Kidney Injury, NGAL, L-FABP, Emergency Department

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLO DİZİNİ.....	xii
ŞEKİL DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Akut Böbrek Hasarı Tanımı	4
2.2. Etiyoloji ve Prevelans.....	7
2.3. ABH Sınıflandırması ve Patofizyoloji	9
2.3.1. Prerenal ABH	9
2.3.2. İntrinsik Renal ABH	10
2.3.3. Postrenal ABH	13
2.4. Klinik Özellikler ve Ayırıcı Tanı	14
2.4.1. Klinik değerlendirme	14
2.4.2. Laboratuvar incelemeleri	18
2.4.3. Görüntüleme yöntemleri	20
2.4.4. Renal biyopsi.....	22
2.4.5. Biyobelirteçler.....	22
2.5. Komplikasyonlar	27

2.6. Tedavi	27
2.7. Prognoz	29
2.8. Akut Böbrek Hasarının Klinik Şiddeti ve Prognozunu Değerlendirmede Biyobelirteçlerin Önemi	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Hasta Seçimi	32
Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	32
Çalışmanın Dışlama Kriterleri	32
3.2. Verilerin Toplanması ve Çalışma Protokolü	33
3.3. Plazma NGAL ve Plazma L-FABP Düzeylerinin Belirlenmesi	33
3.4. Kontrol Grubunun Seçilmesi	34
3.5. İstatistiksel Analizin Yapılması	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ	52
7. KAYNAKLAR	53
8. EKLER	64
Ek 1. İntihal Raporu	64


SİMGELER VE KISALTMALAR

ABH	: Akut böbrek hasarı
ABY	: Akut böbrek yetmezliği
ACEi	: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ADH	: Antidiüretik hormon
ADQI	: Akut Diyaliz Kalite Girişimi
AGN	: Akut glomerulonefrit
AIN	: Akut interstisyel nefrit
AKI	: Akut böbrek hasarı
AKIN	: Akut Kidney Injury Network
Ark	: Arkadaşları
ATN	: Akut tübüler nekroz
AUC	: Area under curve (eğri altında kalan alan)
β -2M	: Beta-2 mikroglobülin
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BUN	: Kan üre nitrojeni
CI	: Confidence interval (güven aralığı)
CKD	: Kronik böbrek hastalığı
CRP	: C-Reaktif protein
Cys-C	: Sistatin-C
DIK	: Dissemine intravasküler koagülasyon

eGFR	: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
ESDR	: End stage renal disease (Son dönem böbrek hastalığı)
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
FeNa	: Sodyumun fraksiyonel atılımı
GA	: Güven aralığı
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GN	: Glomerülonefrit
H-FABP	: Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein
HIV	: Human immunodeficiency virus (İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü)
hsCRP	: Yüksek hassasiyetli C-reaktif protein
HÜS	: Hemolitik üremik sendrom
IFN- γ	: İnterferon- γ
IgA	: İmmünglobülin A
IGFBP-7	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-7
IL-18	: İnterlökin-18
INR	: İnternational normalized ratio
İMA	: İskemi modifiye albümin
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
KAEK	: Klinik araştırmalar etik kurulu
KB	: Kan basıncı

KBH	: Kronik böbrek hastalığı
kDa	: Kilodalton
KDIGO	: Kidney disease improving global outcomes
KIM-1	: Böbrek hasarı molekülü-1
KK-ABH	: Kontrast kaynaklı akut böbrek hasarı
Kr	: Serum kreatinin
L-FABP	: Karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı protein
MHC	: Major histouyumluluk sınıfı
MPGN	: Membranoproliferatif glomerülonefrit
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NAG	: N-asetil- β -D glukozaminidaz
NGAL	: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin
NSAİİ	: Non steroidal antiinflamtuar ilaç
RENAL	: Normal ve artırılmış seviye değiştirme tedavisi
RBP	: Retinol bağlayıcı protein
RIFLE	: Risk, injury, failure, loss, end-stage renal disease
ROC	: Receiver operating characteristic
RPGN	: Hızlı ilerleyici glomerulonefrit
RRT	: Renal replasman tedavisi

Scr : Serum kreatinin
TIMP-2 : Doku inhibitörü metalloproteinaz-2
TTP : Trombotik trombositopenik purpura
UCr : İdrar kreatinin
USG : Ultrasonografi
WBC : White blood cell, Lökosit
YBÜ : Yoğun bakım ünitesi



TABLO DİZİNİ

Tablo 1. RIFLE'ye göre ABH sınıflandırılması	5
Tablo 2. AKIN Kriterleri.....	6
Tablo 3. KDIGO Sınıflaması	7
Tablo 4. ABH Sınıflaması	8
Tablo 5. Prerenal ABH nedenleri	9
Tablo 6. İntrinsik renal ABH nedenleri	11
Tablo 7. Postrenal ABH nedenleri	14
Tablo 8. ABH' de üriner USG bulguları.....	21
Tablo 9. Hastaların sosyodemografik özellikleri	36
Tablo 10. Hastaların tam kan sayımı, kan biyokimyası, GFR ve kan gazı parametreleri	37
Tablo 11. Plazma NGAL ve L-FABP düzeyleri ile çalışma grupları, uygulanan tedavi, sağkalım ve böbrek yetmezliği evreleme sistemlerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 12. Plazma NGAL ve L-FABP düzeyleri ile çalışma grupları arasındaki tanısal test değerlendirme sonuçları	41
Tablo 13. Plazma NGAL ve L-FABP düzeyleri ile uygulanan tedaviler ile arasındaki tanısal test değerlendirme sonuçları	43
Tablo 14. Plazma NGAL ve L-FABP düzeyleri ile yaş, vital bulgular ve laboratuvar parametreleri arasında ilişki	44

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Plazma NGAL ve L-FABP düzeylerinin çalışma grupları arasındaki ROC analiz sonuçları.....	40
Şekil 2. Plazma NGAL ve L-FABP düzeyleri ile hastalara uygulanan tedavilerin ROC analiz sonuçları.....	42



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut böbrek yetmezliği (ABY) haftalar, günler ya da saatler içinde glomerüler filtrasyon hızının düşmesi ile sonuçlanan böbrek fonksiyon kaybının (azotlu artıkların vücuttan uzaklaştırılamaması ve sıvı elektrolit dengesinin bozulması gibi) görüldüğü klinik bir durumdur (1). Bu durum herhangi bir glomerüler filtrasyon kusuru olmayan kişilerde meydana gelebildiği gibi altta yatan kronik böbrek yetmezliği olan kişilerde de akut alevlenme olarak ortaya çıkabilmektedir. Literatürde akut böbrek yetmezliği için biyokimyasal göstergelerin fazlalığından dolayı birbirinden farklı pek çok tanım yapılmıştır (2). Son yıllarda ABY tanımı, acil diyaliz ihtiyacı olan ve yoğun bakıma yatırılan hastalar için kullanılan konvensiyonel bir tanım haline gelmiştir. Ancak son klinik araştırmalar, böbrek fonksiyonlarında meydana gelen minimal bir azalma ya da hasarın bile mortalite ve morbidite üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Bu sebeplerden dolayı, “ABY” yerine “Akut Böbrek Hasarı (ABH)” terimi kullanılmaya başlanmıştır (3).

Genellikle asemptomatik hastalarda ABH, rutin biyokimyasal taramalar esnasında serum üre ve kreatinin düzeyindeki akut artış ile tespit edilmektedir (4). İleri ABH’li olgular bulantı, kusma, ödem, dispne, iştahsızlık, ensefalopati ve hipertansiyon gibi bulgularla acil servislere sık başvurumaktadırlar. ABH’ye zemin hazırlayan risk faktörlerinin başında yaş gelmektedir. Yaş dışında Diabetes Mellitus, yüksek doz ve/veya tekrarlayan dozda kontrast madde kullanımı, kronik böbrek yetersizliği, diabetik nefropati, konjestif kalp yetmezliği, hipovolemi veya renovasküler hastalıklar diğer risk faktörleridir. Ayrıca nonsteroid antienflamatuvar, diüretik, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve vazodilatör ilaçların kullanımı da ABH için risk faktörü oluşturabilmektedir (5).

ABH insidansı genel popülasyon, servislerde takip edilen ve yoğun bakımda takip edilen popülasyonlar arasında farklılık göstermektedir. Yapılan bir çalışmada genel popülasyonda bir yılda, her bir milyonda 172 erişkinde ABH geliştiği görülmüştür. İnsidans aralığı sırasıyla 50 yaşından küçük erişkinler için yılda her bir milyonda 17, 80-89 yaş aralığındaki erişkinler için milyonda 949/yıl olarak tespit edilmiş ve her bir milyonda 22 hastaya ise diyaliz uygulanmıştır (6). ABH prevalansı, risk faktörleri ve sonuçları bir dizi akut başvurularda karakterize edilmiştir ve toplumda edinilen tüm

ABH ataklarının üçte birinin acil servislerde tanımlanabileceği tahmin edilmektedir. Ayrıca yapılan bu çalışmada ABH'nin 30 günlük mortalitesinin %12,2 olduğu ifade edilmiştir (7). Toplum genelinde %1 prevalansa sahip olan ABH'nin yatan hastalarda yaygınlığının %7'ye çıktığı hatta yoğun bakım ünitelerinde bu oranın %25-30'lara çıktığı gözlenmiştir (8). Geniş kohort araştırmalarında ise mortalitenin %28-82 arasında olduğu ifade edilmiştir (9).

Gelişmiş ülkelerde ABH epidemiyolojisi, klinik göstergeleri ve seyri ile ilgili çok detaylı çalışmalar yapılıyor olsa da ABH'nin gelişmiş ülkeler için bile önemli mortalite ve morbidite nedeni olduğu bilinmektedir (10). Az gelişmiş ya da gelişmemiş ülkelerde ise ABH'nin prevalansını ve kliniğini ortaya koyan çok az çalışma yapılmıştır. Toplum sağlığını korumak için ABH konusunda toplumsal ve sağlık profesyonellerinin duyarlılığının artırılması, tanı ve tedavi konusundaki araştırmaların ilerletilmesi her geçen gün daha da önem kazanmaktadır. Bu kritik hastaların acil serviste ve ilgili kliniklerde yönetilmesi için mortaliteyi daha hızlı ve doğru şekilde öngörecektir biyobelirteçlerin kullanılması son derece önemlidir (11).

ABH'nin tanısında en önemli faktörlerden biri böbreğin filtrasyon kapasitesi düşmeden önce böbrekte meydana gelen ve gelebilecek hasarı doğru bir şekilde saptamaktır. Bu nedenle hasarın erken evrelerinde serum düzeyi arttığı düşünülen yeni biyobelirteçler kullanılmaktadır. Bu biyobelirteçlerden Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL) ile Karaciğer Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (L-FABP) en yenileri arasında yer almaktadır.

NGAL, böbrek tübülleri içinde yapısal böbrek hasarına cevap olarak üretilen bir biyobelirteçtir. NGAL'nin akut böbrek hasarının erken döneminde yükseldiği ve kötü klinik sonuç göstergesi olduğunu bildiren bir çalışma bulunmaktadır (12). Ayrıca NGAL'nin ABH'de kreatinden önce yükselişe geçtiğini gösteren bir çalışma da bulunmaktadır (13).

Son yıllarda ABH'nin tanısında kullanılan bir diğer biyobelirteç ise Karaciğer Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (L-FABP)'dir. 14 kDa ağırlığındaki bu küçük protein, yağ asitlerini bağlayan mekanizmanın aktif olarak çalıştığı dokularda yoğun olarak sentezlenir ve yağ asitlerinin intraselüler ve ekstraselüler membranlar arasında

transferine yardımcı olur (14). Son zamanlarda L-FABP'nin b6brek hastalıklarının izleminde prognostik değeri olan bir biyobelirteç olduğu ifade edilmiştir (15). Ancak L-FABP'nin b6brek hasarında nasıl bir rol oynadığı ile ilgili çok sınırlı bilgi bulunmaktadır. İn vitro çalışmalarda plazma BUN değerinin reperfüzyondan 24 saat sonra yükselmeye başladığı, ancak L-FABP'nin reperfüzyondan sadece 1 saat sonra, 100 katı artış gösterdiği tespit edilmiştir (16).

Bu araştırma, akut b6brek hasarının klinik şiddeti ve prognozunu değerlendirmede NGAL ve L-FABP'in acil serviste kullanımını belirlemek amacı ile yapılmıştır. Bu araştırma ile acil servise başvuran ve ABH tespit edilen hastalarda, renal hasar ve hemodiyaliz kararını erken d6nemde tespit etmek hedeflenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Böbrek Hasarı Tanımı

Akut böbrek hasarı, glomerüler filtrasyon hızında hızlı bir düşüş sonucu ortaya çıkan klinik olarak üre ve kreatininde ani ve sürekli bir yükselmeye karakterize bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. Hayatı tehdit eden sonuçlar arasında aşırı kreatinin yükselmesi, hiperkalemi ve metabolik asidoz bulunur. Akut böbrek hasarı hem yaygın hem de maliyetlidir. Ayrıca yüksek morbidite ve mortalite sebebidir. Genellikle önlenemez olduğu için, risk altındaki hastaların belirlenmesi ve uygun önleyici tedbirlerin alınması, bu hasta grubu için çok önemlidir. Yeni başlayan veya yerleşmiş akut böbrek hasarında hızlı tanı ve tedavi, geri dönüşü olmayan nefron kaybını önleyebilir. Bu sebeple tüm klinisyenler, akut böbrek hasarının semptomlarını ve belirtilerini tanıyabilmeli, ilgili tetkikleri isteyip yorumlayabilmeli, uygun tedaviyi başlatabilmeli ve daha deneyimli bir meslektaş veya uzmana ne zaman ve de ne kadar hızlı danışacağını bilmelidir (17).

Klinik pratikte böbrek fonksiyonları, glomerüler filtrasyonun indirekt belirteçleri ile ölçülmektedir. Serum kreatinin değerinde hastanın bazaline göre %50 artma veya kreatinin klirensinde %50 azalma olması ABH olarak tanımlanmaktadır (17). Bununla birlikte glomerüler filtrasyon hızındaki (GFR) akut azalma da özellikle erken dönemde semptomsuz olabilir ve genellikle GFR %50'den daha fazla azaldığı zaman serumda kreatinin düzeyi yükselmeye başlar. Bu nedenle, serum kreatin ölçümü erken evre böbrek hastalığının saptanmasında sıklıkla yetersiz kalmaktadır (18).

Akut böbrek hasarında GFR düşüşü günler ve haftalar içinde gelişebilir ve oldukça hızlı bir şekilde meydana gelebilir. Herhangi bir böbrek problemi olmayan kişilerde GFR'de azalma olabileceği gibi kronik böbrek hasarı olan kişilerde akut alevlenme şeklinde de ortaya çıkabilir. İdrar miktarı, akut böbrek hasarında değişkenlik göstermektedir (19). Genellikle günde 400 ml'den az olup oligüri ile veya günde 100 ml'den az olup anüri şeklinde seyredebilir. Fakat nadiren de olsa idrar miktarı sabit kalabilir. Bu durum non-oligürik ABH olarak tanımlanmaktadır. Akut kortikal nekrozda ise nadir olarak görülen total anüri meydana gelebilir (20). Genellikle hastanede yatan kişilerde ABH görülme riski daha fazladır. Yapılan araştırmalarda gelişen tedavi seçeneklerine karşın akut böbrek hasarı gelişen hastaların sağkalım

oranlarındaki iyileşmenin oldukça düşük olmasının nedeni ABH'nin genellikle yaşlı kişilerde görülmesi ve ABH ile ilişkili hastalıkların ciddi bir morbidite ve mortaliteye sahip olmasıdır (6).

Literatürde ABH tanımı ve kriterleri ile ilgili çeşitli sınıflandırmalar ve kategorik bilgiler bulunmakta ancak bu durum birtakım yanlışlara yol açar (21). Bu sebeple 2004 yılında Akut Diyaliz Kalite Girişimi (ADQI) araştırma grubu tarafından ABH tanısında kullanılacak RIFLE standart sınıflandırması geliştirilmiştir (Tablo 1) (22).

Tablo 1. RIFLE'ye göre ABH sınıflandırılması

Sınıf	GFR ve Kreatinin Değeri	İdrar Miktarı
R- Risk	Kr artışı >1,5 kat ya da GFR azalması >%25	<0,5 ml/kg/saat×6 saat
I- Injury	Kr artışı >2 kat ya da GFR azalması >%50	<0,5ml/kg/saat × 12 saat
F- Failure	Kr artışı >3 kat ya da GFR azalması >%75	Anüri ×12 saat
L- Loss	Kalıcı böbrek fonksiyon kaybı (> 4 hafta)	
E- ESDR	Son dönem böbrek hastalığı (>3 hafta)	

ESDR, End Stage Renal Disease; GFR, Glomeruler Filtration Rate; Kr, Serum Kreatinin

Risk (Risk), hasar (Injury), yetmezlik (Failure), kayıp (Loss) ve son dönem böbrek yetmezliği (End stage renal disease) kelimelerinin baş harfleri RIFLE terimini oluşturmaktadır. RIFLE sınıflamasında ilk üç harf idrar çıkışı ve serum kreatinine göre ABH şiddet derecesini, son iki harf ise böbrek fonksiyonlarının son durumunu belirtmektedir. RIFLE ile ilk evre böbrek yetmezliğinden son dönem böbrek yetmezliğine kadar bütün seviyelerdeki ABH ve sonuçlarını değerlendirmek mümkün olmaktadır (5). Zaman içinde RIFLE sınıflamasının duyarlılığının artırılması hedeflenerek Acute Kidney Injury Network tarafından 48 saat içindeki farklılıkları içeren şekilde RIFLE kriterleri tekrar modifiye edilmiş ve AKIN kriterleri oluşturulmuştur (Tablo 2) (23).

Tablo 2. AKIN Kriterleri

Evre	Serum Kreatinin Kriteri	İdrar Çıkışı Kriteri
1	0,3 mg/dl ve üzerinde yükselme veya 1,5-2 kat yükselme	6 saat içinde idrar çıkışı <0,5 ml/kg/saat
2	2-3 kat yükselme	12 saat içinde idrar çıkışı <0,5 ml/kg/saat
3*	3 kattan fazla yükselme veya serum kreatinin 4 mg/dl iken 0,5 mg/dl üzerinde ani yükselme	24 saat içinde idrar çıkışı <0,3 ml/kg/saat veya 12 saat boyunca anüri

**Renal replasman tedavisi alan hastalar*

Standardizasyonun sağlanması için RIFLE ve AKIN kriterleri üzerine araştırmalar yapılarak “KDIGO” sınıflaması geliştirilmiştir. KDIGO’nun amacı; ABH’yi rasyonel olarak diğer akut böbrek hastalıkları ayrı bir şekilde tanımlayıp, halk sağlığını korumaya yönelik klinik uygulama kılavuzlarına temel oluşturmaktır.

KDIGO’ya göre aşağıdakilerden bulgulardan herhangi birinin varlığı ABH olarak tanımlanır (24):

- Serum kreatinin değerinin 48 saatte $\geq 0,3$ mg/dl artışı,
- Son 7 gün içinde meydana geldiği bilinen veya tahmin edilen serum kreatinin düzeyinin bazal düzeyine göre $\geq 1,5$ kat artması,
- İdrar çıkışının 6 saat için 0.5 ml/kg/saat’in altında olması.

Tablo 3. KDIGO Sınıflaması (25)

Evre	Serum Kr Değeri	İdrar Miktarı
1	Bazal Kr değeri >1,5-1,9 kat ya da $\geq 0,3$ mg/dl	<0,5 ml/kg/saat $\times 6-12$ saat
2	Bazal Kr >2-2,9 kat	0,5 ml/kg/saat $\times \geq 12$ saat
3	Bazal Kr artışı 3 kat ya da bazal Kr >4 mg/dl ya da RRT ihtiyacı ya da <18 yaş hastada GFR<35 ml/dk	<0,3 ml/kg/saat ≥ 24 saat ya da Anüri ≥ 12 saat

GFR, Glomeruler Filtration Rate; Kr, Serum kreatinin; RRT, Renal replasman tedavileri

2.2. Etiyoloji ve Prevelans

Akut böbrek hasarı, özellikle yaşlı kişilerde giderek daha sık görülmektedir, ancak bildirilen insidanslar, kullanılan tanıma ve incelenen popülasyona göre değişiklik göstermektedir (25). Toplum temelli bir çalışmada, yılda bir milyon yetişkin için %72 oranında şiddetli akut böbrek hasarı (serum kreatinin > 500 $\mu\text{mol} / \text{L}$) insidansı olduğu ve bunların %72'sinin 70 yaşın üzerinde olduğu rapor edilmiştir. Güncel prospektif çalışmalar ise, yılda yaklaşık 500 milyonda bir akut böbrek hasarı insidansını ve yılda milyonda 200'den fazla diyalize ihtiyaç duyan akut böbrek yetmezliği insidansını bildirmektedir. Bu, Birleşik Krallık' ta diyalize ihtiyaç duyan son dönem böbrek hastalığının iki katıdır ve sağlık hizmeti kaynaklarına ağır yük oluşturmaktadır (26).

Akut böbrek hasarı, hastaneye başvuruların %1'ini oluşturur ve çoğunlukla altta yatan kronik böbrek hastalığı olan hastalarda yatan hasta ataklarının %7'sinden fazlasını karmaşık hale getirir. Klinik durum, diyalize ihtiyaç duyacak kadar şiddetli olduğunda hastane içi mortalite %50 civarındadır ve septik veya kritik hastalarda %75'i geçebilir (27).

ABH kaynaklı ölümlere en fazla II. Dünya Savaşı sırasında rastlanılmıştır. ABH'nin ölüm oranı II. Dünya Savaşı'nda %100'ü bulmuştur. Acil hemodiyaliz ilk olarak 1950 Kore Savaşı sırasında askeri kayıpları tedavi etmek için klinik olarak kullanılmış ve bu ABH klinik sendromunun ölüm oranının yaklaşık %90'dan %50'ye düşmesine neden olmuştur. Geçen yarım yüzyılda, deneysel modellerde iskemik ve nefrotoksik

ABH'nin patogenezi hakkında çok şey öğrenilmiş ancak ölüm oranında çok az gelişme olmuştur. ABH'li hastaların yaşı artmaya devam ederken bu popülasyonda komorbid hastalıklar giderek daha yaygın hale gelmektedir (28).

ABH sebepleri prerenal (%55-60), renal (%35-40) ve postrenal (%5) olarak üç başlık altında toplanmaktadır (29).

Tablo 4. ABH Sınıflaması

PRERENAL NEDENLER	RENAL NEDENLER	POSTRENAL NEDENLER
Hipovolemi	Glomerüler hastalıklar	Ekstrarenal obstrüksiyon
Hemoraji, şiddetli ishal ve kusma, yanık, pankreatit, diüretik aşırı kullanımı, diyabetik ketoasidoz	RPGN, MPGN, Lupus nefriti	Tümörler, prostat hipertrofisi, üretral stenoz, taş
Kardiyak Dehide Azalma	Vasküler hastalıklar	İnrarenal obstrüksiyon
Kalp yetmezliği, şok	Vaskülit renal arter oklüzyonu	Ürik asit kristalleri, papiller nekroz ve sloughed papilla
Renovasküler Hastalıklar	İnterstisyel nefrit	
Renal arter obstrüksiyonu	İlaçlar, Enfeksiyonlar	
İlaçlar	ATN	
ACEi, NSAİİ	Herhangi bir sebeple renal iskemi, transfüzyon reaksiyonları, Crush sendromu, ilaçlar, ağır metaller	

ACEi, Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; NSAİİ, Nonsteroid antiinflatuar ilaç; ATN, Akut tübüler nekroz; RPGN, Hızlı ilerleyici glomerulonefrit; MPGN, Membranoproliferatif glomerulonefrit

2.3. ABH Sınıflandırması ve Patofizyoloji

ABH sınıflandırılması doğrudan patofizyoloji ile ilişkili olup prerenal, renal ve postrenal olmak üzere üç sınıfa ayrılmaktadır.

2.3.1. Prerenal ABH

ABH'nin en sık sebebini oluşturan prerenal ABH, bütün vakaların yaklaşık %40-55'ini oluşturur. Prerenal ABH, glomerüler kanlanmayı azaltan hemodinamik bozukluklar, kardiyak sebepler ve nörolojik sebeplerden dolayı meydana gelir. Vücutta genel olarak direk renal iskemi varlığında ya da doku perfüzyonunun azalması durumunda, total kardiyak debinin %25'ini alan böbreklerin perfüzyonunda azalma meydana gelir (30). Bunun sonucunda ise prerenal akut böbrek hasarı ortaya çıkar. Böbreğin perfüzyonu hızlı bir şekilde düzeltilirse, böbrek fonksiyonları hızla normale döner ve parankimal hasar gelişmez. Ancak hastada kalp yetmezliği varsa hidrasyona rağmen yeterli kardiyak debi oluşamayabilir ve uygun böbrek perfüzyonu sağlanamayabilir (31, 32).

Tablo 5. Prerenal ABH nedenleri (1)

İntravasküler Volüm Azalması	Böbrek Damarlarında Tıkanıklık	Efektif Dolaşımın Bozulması	Böbrek Dolaşımın Bozulması	İçinde
Gastrointestinal kayıp Böbreklerden kayıp Kanama Damar dışında sıvı birikimi (Hipoalbuminemi, sepsis)	Arter trombozu Ven trombozu	Kalp yetmezliği Perikard tamponadı Periferik vazodilatasyon	NSAİİ ACEİ	

NSAİİ, Non steroid antiinflatuar ilaç; ACEİ, Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

Böbrek hasarlanmasını daha iyi anlamak, onu önlemek ve etkin bir şekilde tedavi edebilmek için patofizyolojik mekanizmaların iyi bilinmesi gerekmektedir. Preglomerüler ve postglomerüler arteriyolar dirençteki değişiklikler, renal kan akışının ve glomerüler filtrasyon hızının, geniş bir ortalama arter basıncı aralığında kabaca

sabit kalmasını sağlar. Bununla birlikte, 70 mm Hg'lik bir ortalama arteriyel basıncın altında otoregölasyon bozulur ve glomerüler filtrasyon hızı orantılı olarak düşer (17). Renal otoregölasyon, esas olarak prostaglandinler ve nitrik oksidin aracılık ettiği pre-glomerüler arteriyolar vazodilatasyon ve anjiyotensin II'nin aracılık ettiği post-glomerüler arteriyolar vazokonstriksiyonun kombinasyonuna bağlıdır. Bu araçılara etki eden ilaçlar yani nonsteroid antiinflatuar ilaçlar veya seçici siklooksijenaz 2 inhibitörleri ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör antagonistleri, belirli klinik ortamlarda prerenal akut böbrek hasarına yol açabilir. Yüksek risk altındaki kişileri, örneğin aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan yaşlı hastalar, önceden var olan kronik böbrek hastalığı, diyabeti olan hastalar ve intravasküler volüm azalması, hipotansiyon veya renal arter stenozunun neden olduğu renal hipoperfüzyonu olan hastaları oluşturur (33-35).

2.3.2. İntrinsik Renal ABH

Önceden akut böbrek yetmezliği olarak adlandırılan intrinsik veya intrarenal akut böbrek hasarı, böbreklere doğrudan hasar verdiğinde veya böbrek fonksiyonunda ani bir kayba neden olduğunda ortaya çıkar. İntrinsik akut böbrek hasarının tedavisi, böbrek hasarının nedenini belirlemeyi ve düzeltmeyi içermektedir (36) İntrinsik akut böbrek hasarının en yaygın nedenleri akut tübüler nekroz (ATN), akut glomerülonefrit (AGN), vasküler hastalıklar ve akut interstisyel nefrittir (AIN). Böbrek parankiminde hasar oluşması intrinsik renal ABH'nın prerenal ABH'dan önemli farkıdır. FENa %1'in üzerinde ve idrar ozmolaritesinin izotonik olması parankimde oluşan bu hasara bağlıdır (37)

En yaygın intrinsik böbrek hasarı tipi olan akut tübüler nekroz (ATN), böbreklerin tübül hücrelerine zarar veren ve akut böbrek yetmezliğine yol açabilen önemli bir sorundur. ATN genellikle iskemi ve nefrotoksin maruziyeti sonucu oluşmaktadır. Glomerüler hasardan kaynaklanan ABH, şiddetli akut glomerülonefrit (GN) vakalarında ortaya çıkar. Vasküler hasardan kaynaklanan ABH ise böbrek içi damarların yaralanmasının böbrek perfüzyonunu azaltması ve GFR'yi azaltması ve son olarak çeşitli ilaçlara alerjik reaksiyon veya enfeksiyon nedeniyle akut interstisyel nefritin ortaya çıkması nedeniyle oluşur (38).

Tablo 6. İntrinsik renal ABH nedenleri (38)

Tübüler hastalıklar	İnterstisyel hastalıklar	Glomerüler hastalıklar	Küçük damar hastalıkları
İskemik akut tübüler nekroz: prerenal nedenlere bağlı hastalıkların neden olduğu	Akut interstisyel nefrit: tipik olarak ilaç reaksiyonu (NSAİİ, allopürinol, antibiyotikler)	Hızlı ilerleyici glomerulonefrit: Goodpasture sendromu	Malign hipertansiyon
Nefrotoksinler: aminoglikozidler, radyokontrast ajanlar, sisplatin, amfoterisin b, rabdomiyoliz, hemoliz	Enfeksiyon: bilateral piyelonefrit, hantavirüs	Wegener granülomatozu, Henoch-Schönlein purpurası, sistemik lupus eritematozis	Skleroderma
Tıkanma: ürik asit, kalsiyum oksalat, amiloid	İnfiltratif hastalık: sarkoidoz, lenfoma	Membranoproliferatif glomerulonefrit	Renal ven trombozu
Farmakolojik: sülfonamid, triamteren, asiklovir, indinavir	Otoimmün hastalıklar: sistemik lupus eritematozis		Mikrovasküler tromboz: preeklampsi, hemolitik üremik sendrom, vaskülit
	Toksikolojik		

Akut tübüler nekroz (ATN): İki alt tipe ayrılır (39) :

- a) **İskemik ATN:** Renal perfüzyonun düzelmesi ile tekrar eski formuna geri dönmez. Genellikle travma, ağır hipovolemi, sepsis, major cerrahi girişim ve ağır yanıklar sonucu meydana gelir. İskemik ATN'nin ileri formunda geri dönüşsüz böbrek yetmezliği başta olmak üzere bilateral kortikal nekroz ve renal hipoperfüzyon meydana gelir (40).
- b) **Nefrotoksik ATN:** Eksojen ve endojen toksinlere bağlı olarak meydana gelerek toksik olayların meydana gelmesi ile sonuçlanır. Bu toksinler direkt tübüler toksisite, intrarenal vazokonstrüksiyon ve intratübüler obstrüksiyona yol açarak ABH'na neden olurlar (40).

Klinik olarak ATN üç fazdan oluşur:

Başlangıç fazı: Birkaç saatten birkaç güne kadar uzayabilen böbrek parankim hasarının meydana geldiği evre.

İdame fazı: En düşük GFR değerinin görüldüğü ve birkaç haftaya kadar uzayan ayrıca idrarın minimum seviyeye ulaştığı evre.

İyileşme fazı: Tübüllerin tekrar eski haline dönmelerine bağlı olarak gelişerek birkaç gün devam eder. Poliüri ile seyreden bu evre ayrıca hipovolemi de gelişebilir. Eğer poliüriye rağmen tübül fonksiyonları düzelmezse elektrolit bozukluğu, üremi ve asit-baz dengesizliği devam edebilir (41).

Glomerüler hastalıklar: İntrinsik ABH'nin %5'inden sorumlu olan akut glomerulonefrit ABH'nin en az görülen çeşididir. Patolojik olarak, fokal, mezengiyoproliferatif, diffüz proliferatif ve kresentik lezyonlar ile inflamatuvar glomerüler hücreler gözlenebilir. Glomerüllerde ne kadar ciddi hasar ve tutulum var ise, lezyonlar ne kadar çok ise klinik seyir o kadar kötüdür. Hızlı seyreden bir glomerulonefrit haftalar hatta günler içinde son dönem böbrek hasarı ile sonlanabilir. Eğer hastada böyle bir gidişat varsa hemen serolojik belirteç testleri ile böbrek biyopsisi yapılması gerekmektedir. Akut glomerulonefrit'in belli başlı nedenleri arasında lupus nefrit, IgA nefropati, endokardit, peri/post-enfeksiyöz glomerulonefrit, kriyoglobulinemik ve membranoproliferatif glomerulonefrit sayılabilir. Akut glomerulonefrit gelişen hastalarda, genellikle ödem, hipertansiyon ve anormal idrar sedimenti de gözlenebilir (42).

Vasküler hastalıklar: Büyük vasküler yapıları ilgilendiren emboli veya tromboz durumlarında ABH nadirdir. ABH'ye sebep olan vasküler hastalıklar abdominal aorta hastalığı ile ana renal arterlerin oklüzyonudur. Büyük vasküler yapıları ilgilendiren emboli veya tromboz durumlarında ABH nadirdir. Büyük damarsal yapıları etkileyen ve ABH'a sebep olan hastalıklar aort diseksiyonu veya sistemik tromboemboli kaynaklı renal enfarkt, anevrizma gibi renal arter anomalileri ve akut renal ven trombozudur (43). Mikroanjyopatik hemoliz genellikle mikrovasküler hastalıklarla birlikte seyreder. Bu durum glomerüler kapillerlerde oluşan tromboz ya da tıkanmaya bağlı olarak gelişirler (44) Trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom, hemoliz ve karaciğer enzim yüksekliği ABH'ye sebep olan belli başlı vasküler hastalıklardır (45). Ateroemboli'ye bağlı gelişen ABH açısından en riskli grup ise akut aritmi gelişen aritmi hastalar ile invaziv giriş yapılan aterosklerozlu hastalardır (43, 46). Yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla gözlenen ateroembolizm 1-7

gün içinde gelişebilir ve klasik olarak ayak başparmağında morarma ve sonrasında gelişen böbrek yetmezliği ile kendini göstermektedir. Diğer organlarda da livedoretikülaris, gastrointestinal kanama, pankreatit, uzamış ensefalopati gibi mikroembolizm belirtileri gelişebilmektedir. Bu hastalarda deri veya böbrek biyopsisi ile tanının doğrulanması gereklidir (47, 48).

İnterstisyel nefrit: Tipik olarak ödem ve tübüler hasar ile seyreden interstiyel nefrit İntrensek ABH'nin yaklaşık %13-15'inden sorumludur (49, 50). Genellikle ilaçların yoğun kullanımı sonucu meydana gelen interstisyel nefrit çoğunlukla immünolojik ve enfeksiyöz hastalıklarda idiyopatik olarak görülebilir. Eğer idrarda eozonofil gözleniyorsa öncelikle İnterstisyel nefritten şüphelenilmelidir. İnterstisyel nefrite sebep olan ilaçların başında antimikrobiyaller ve steroid olmayan anti-inflamatuarlar gelmektedir (51). Bazı olgularda; ciltte döküntüler, eozinofili ve eozinofilüri saptanabilmektedir. İdrarda nefrotik düzeyde olmayan proteinüri, piyüri, mikroskopik hematüri saptanır . Patogenezi, endojen nefritojenik antijenlere veya tübüler hücreler tarafından işlenen eksojen antijenlere karşı immünolojik bir reaksiyona dayanır ve hücre aracılı immünite, majör patojenik role sahiptir. Çoğunlukla lenfositler, makrofajlar, eozinofiller ve plazma hücrelerinden oluşan karakteristik interstisyel infiltratlar, interstisyel fibroz alanlarına hızlı bir dönüşüm yaşarlar. Sorun teşkil eden ilacın tanımlanması ve uzaklaştırılması tedavinin temelini oluşturur, ancak son çalışmalar erken steroid uygulamasının (tanıdan sonraki yedi gün içinde) böbrek fonksiyonunun iyileşmesini hızlandırdığını ve kronik böbrek yetmezliği riskini azalttığını güçlü bir şekilde göstermektedir. Gecikmiş steroid tedavisi, interstisyel fibroz meydana geldiğinde, daha az belirgin bir terapötik fayda sağlayacaktır (52).

2.3.3. Postrenal ABH

Postrenal (obstrüktif) akut böbrek hasarı (ABH), tüm ABH vakalarının %10-17'sini oluşturur. İdrar akışının engellenmesi ile karakterize olup taş, abdominopelvik kanserler, anatomik anormallikler vb. faktörler postrenal ABH'ye sebep olabilir. Postrenal ABH her iki böbreğin veya tek böbreği olan bireylerde bu böbreğin idrar akımının bozulmasıyla ve üriner retansiyon oluşmasıyla meydana gelir (53). Alt üriner sistemde gelişen tıkanıklık postrenal ABH'nin en sık nedenidir. Şiddetli oligüri veya

anüri, postrenal ABH'nin önemli bir bulgusu olmasına rağmen bunların olmaması postrenal ABH'yi ekarte ettirmez (53).

İntrinsik renal hastalığı olmayan hastalarda obstüksiyonun GFR değerinde düşüklük yaratabilmesi için bilateral obstrüksiyon (ya da tek böbrekli hastalarda tek taraflı obstrüksiyon) olması gerekmektedir. Obstüriktif ABH'nin en sık nedeni, prostat hastalıkları (hiperplazi ya da kanser) ve metastatik hastalıklardır (Tablo 7).

Tablo 7. Postrenal ABH nedenleri (49)

Üreterle ilişkili	Mesane ile ilişkili	Üretra ile ilişkili
Taş	Nörojenik mesane	Üretral darlık
Pıhtı	Prostat hipertrofisi	Konjenital üretral valf
Kanser	Taş	Fimozis
Dışarıdan bası	Kanser	
Retroperitoneal fibrozis	Pıhtı	

Postrenal ABH'nin en yaygın nedenleri arasında nefrolitiazis, iyi huylu prostat hipertrofisi ve geçirilmiş cerrahi yer alır. Özellikle erkeklerde postrenal ABH'nin en yaygın nedeni benign prostat hiperplazisidir (54). Böbrek taşı türü kalsiyum, ürik asit, strüvit ve sistein dört ana kimyasal bileşenlerdir; kalsiyum taşları en yaygın türüdür. Bazı ilaçların idrarda nispeten düşük çözünürlüğü vardır ve kristalleşerek toplama sistemini tıkayabilir (55).

2.4. Klinik Özellikler ve Ayırıcı Tanı

2.4.1. Klinik değerlendirme

ABH tanısına öncelikle sistemik muayene ve detaylı bir öykünün alınması ile başlanmalıdır. İdrar ve kan örneklerinde tetikleyici belirteçler olabilir. Tam kan sayımı, serum elektrolitleri, kan üre azotu, serum kreatinini, fosfor, idrar mikroskopisi, albümin, kalsiyum, tam idrar tetkiki, idrarda sodyum ve kreatinin düzeyi ve idrar

ozmolaritesinin seviyeleri mutlaka incelenmelidir. İleri tetkikler gerekli görülmesi halinde istenmelidir (56). ABH, böbrek fonksiyonunun vücudun atık ürünlerinin biriktiği, elektrolit, asit-baz ve su dengesini koruyamayacağı bir noktaya kadar akut bir şekilde azaldığı klinik sendromu tanımlamak için kullanılır (57). ABH etiyojisi birçok farklı durumu içerir ve sıklıkla risk faktörlerinin varlığı nedeniyle hastalık daha da kötüleşmektedir. ABH'de birincil nedeni diğer faktörlerden ayırt etmek zor olabilir ve nedensellik için ilişkinin gücünü ve zamansal ilişkiyi belirlemek için kapsamlı bir tıbbi öykü ve fizik muayene gereklidir. Tam bir tıbbi geçmiş sıvı kayıplarını içermelidir: Önceki serum kreatinin (SCr) ve elektrolitler; diyabet, hipertansiyon, kanser, transplantasyon ve kalp ve karaciğer hastalığı gibi komorbid durumlar; piyelonefrit veya İYE öyküsü; son ameliyat; radyografik prosedürler; ve bilinen enfeksiyonlar (ör. HIV, hepatit) ve olası bulaşıcı kaynaklara (ör. kanalizasyon, su yolları, kemirgenler) maruz kalma gibi bütün değişkenleri içermelidir (58). Fizik muayene, volüm durumu, akut ve kronik kalp yetmezliği, emboli, enfeksiyon ve sepsisin belirti ve semptomlarının değerlendirilmesini içermelidir (59). Değerlendirme, hastanın geçmişinin dikkatli bir şekilde gözden geçirilmesini, fizik muayeneyi, idrar analizini, seçilen idrar kimyalarını, idrar sonuçlarının görüntülemesini ve son olarak böbrek biyopsisini içerir. Öykü, işlev kaybının seyrine (biliniyorsa), ilişkili sistemik hastalıklara ve idrar yolu ile ilgili semptomlara (özellikle tıkanıklığı düşündürünlere) odaklanmalıdır. Ek olarak, potansiyel nefrotoksik ilaçların gözden geçirilmesi önemlidir. Fizik muayene, sistemik bir hastalığın bulgularının tanımlanmasına ve hastanın hemodinamik durumunun ayrıntılı bir değerlendirmesine yöneliktir. Bu ikinci hedef, özellikle fizik muayenenin sınırlı doğruluğa sahip olduğu, klinik bulguları çelişen oligürik hastada invazif izleme gerektirebilir (60). ABH'nin en yaygın iki nedeni, prerenal ABH ve ATN arasındaki ayırım bazen zordur, özellikle de klinik muayene hafif volüm azalması veya aşırı yük durumunda yanıltıcıdır. Sodyumun fraksiyonel atılımının (FENa) hesaplanması gibi idrar biyobelirteçleri bu ayırma yardımcı olmak için kullanılabilir. FENa'nın tersine, ürenin fraksiyonel atılımı, diüretik tedaviden oldukça bağımsız olma avantajına sahiptir (61). Sıvı yüklemesine yanıt, prerenal ve intrinsik ABH arasındaki ayırmda hala altın standart olarak kabul edilmektedir. Renal fonksiyonun başlangıca dönmesi veya 24 ile 72 saat içinde diürezin yeniden başlaması "geçici, çoğunlukla prerenal ABH" olarak kabul edilirken,

kalıcı böbrek yetmezliği genellikle intrinsik hastalığı gösterir. Ancak geçici ABH kısa ömürlü ATN'de de ortaya çıkabilir. Ayrıca, konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda hızlı sıvı uygulaması kontrendikedir (55). İdrar sedimentindeki tübüler epitel hücre kalıpları tipik olarak ATN'li hastalarda görülür. İdrar sedimentinin varlığı, normal bir tortu veya ara sıra hiyalin döküntüleri ile karakterize edilen ATN ve prerenal ABH arasındaki ayrımı yapmak için önemli bir araçtır. Prerenal ABH ve ATN arasındaki ayırıcı tanı da dahil olmak üzere, ABH'li hastanın tanı ve prognozunda yeni serum ve/veya idrar biyobelirteçlerinin olası bir rolü vardır. Rutin tespitlerinin önerilebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (62).

Prerenal ABH'nin başlıca klinik bulguları ortostatik hipotansiyon, mukozalarda kuruluk, taşikardi, deri turgorunda azalma, juguler venöz dolgunlukta azalma, aksiller terlemede azalma olarak sıralanabilir. Kronik karaciğer hastalığı, ileri derecede kalp yetmezliği, portal hipertansiyon, efektif veya sepsis arteriyel kan volümünü azaltan faktörlerin araştırılabilmesi için detaylı bir klinik inceleme yapılmalıdır. Yine prerenal hastalarda bilişsel ve fiziksel fonksiyonlar ile sıvı alımının azalması ABH sebebi olabilir. Hatta bu hastalar acil dehidratasyona bağlı mental fonksiyon değişikliği ile hastaneye başvurabilirler (63). Septik şok, hipovolemik şok ya da major bir cerrahi girişim sonrasında böbrekte şiddetli bir hipoperfüzyon gelişir, takiplerinde hemodinami düzeltilmesine rağmen ABH devam ediyorsa ön planda renal ABH'nin en sık görülen grubu iskemik ABH ile uyumludur. Nefrotoksik ABH tanısında ise radyokontrast ajanlar, hastanın kullandığı ilaçlar, endojen toksinler (hemoglobin, myoglobin, ürik asit, miyeloma proteini, serum kalsiyum artışı) sorgulanmalıdır (44). Akut glomerulonefritin deri enfeksiyonu ve farenjit öyküsü olan hastalarda gelişme insidansının yüksek olduğu unutulmamalıdır. Bu hastalarda ödem, idrar renginde koyulaşma, halsizlik, ateş, döküntü gibi semptomlar eşlik edebilir. Akut interstisyel nefritin en sık bulguları ise; döküntü, ateş ve artraljidir. Wegener granulomatozu ile Goodpasture sendromlarını çağrıştıran nefes darlığı, öksürük ve hemoptizi eşlik ediyorsa mutlaka böbrek fonksiyon testleri yapılmalıdır. Postrenal ABH böbrek kapsülü, mesane ve toplayıcı sistemde basınç yükselmesinden kaynaklanan suprapubik ve lateral karın duvarı ağrıları görülebilir (44). Kronik böbrek yetmezliğini düşündüren bulgular nöropati, anemi, renal osteodistrofinin radyolojik bulguları, küçük skarlı böbreklerdir. Ancak amiloidoz, polikistik böbrek, diyabetik nefropatide

böbrek boyutlarının normal veya artmış olabileceğine de dikkat edilmelidir (54).Böbrek yetersizliğinin akut veya kronik olup olmadığının değerlendirilmesi gerekir. Anemi, nöropati, renal osteodisrofi ve bilateral boyutları azalmış böbrekler kronik böbrek yetmezliğini düşündürür. Diyabetik nefropati, amiloidozis, polikistik böbrek hastaları, multipl myelom gibi hastalıklarda böbrek boyutlarının normal veya büyük olabileceği unutulmamalıdır. Ayrıntılı anamnez, özgeçmiş, kullanılan ilaçlar, fizik muayene, idrar tetkiki, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ABH'nin etyolojisini aydınlatmada yol gösterici testlerdir (64).

Hemoraji, volüm kaybı veya sıvı alımının azalması prerenal ABH'yi düşündürür. Susama hissi, ortostatik hipotansiyon, taşikardi, boyun venlerinin kollabe olması, deri turgorunun azalması, mukozal membranlarda kuruluk ve aksiler terlemede azalma intravasküler volüm kaybının bulgularıdır. İdrar miktarında azalma olup olmadığı, ABH'ye zemin hazırlayabilecek NSAİ ve ACE inhibitörü gibi ilaçların kullanımı sorgulanmalıdır. Prerenal ABY'nin kesin tanısı volüm replasmanının düzeltilmesinden sonra hastanın kliniğinin hızla düzelmesi durumunda konulabilir. Uzamış renal hipoperfüzyona bağlı intrarenal azotemi gelişebilir (65). Renal hipoperfüzyon düzeltildiği halde ABY tablosunun devam etmesi olayın iskemik olabileceğini düşündürür. Nefrotoksik ilaçların kullanımı ve yakın zamanda kontrastlı tetkik uygulanması nefrotoksik ABY açısından mutlaka sorgulanması gerekir. Yakın zamanda nöbet hikayesi, ağır efor, aşırı alkol alımı, rabdomiyolizi düşündürür. İskemik ve nefrotoksik ABY genellikle intrarenal azotemiden sorumlu olmasına rağmen diğer parankimal böbrek hastalıkları açısından da hastalar sorgulanmalıdır. Oligüri, ödem, hipertansiyon ve aktif idrar sedimenti akut glomerülonefrit veya vaskülitini düşündürmekle birlikte TTP, HÜS, DİK gibi durumlarda da bu tabloyla karşılaşabiliriz. Ateş, eklem ağrısı, kaşıntının eşlik ettiği eritemli döküntüler, akut interstisyel nefriti düşündürür. Noktüri, pollaküri, aniden gelen idrar yapma isteği olan ve rektal tuşede sert ve büyük prostatı olan erkek hastalarda prostat patolojisi akla gelmelidir. Bazı görüntüleme yöntemleri ve obstrüksiyon ortadan kaldırıldıktan sonra böbrek fonksiyonlarının hızla düzelmesi ile postrenal ABH tanısı konulur (66).

2.4.2. Laboratuvar incelemeleri

Laboratuvar testleri serum biyokimyası, idrar tahlili, idrar biyokimyası ve idrar sedimentini içermelidir. İdrar tortusu genellikle etiyojolojiye açılan penceredir. Büyük veya mikroskobik hematüri, glomerüler, vasküler veya interstisyumda (örn. taş, tümör, enfeksiyon veya travma) yaralanma olduğunu göstermektedir. Lökositlerin varlığı ABH'nin glomerüler veya vasküler nedenini göstermektedir (42). Hiyalin dokular hemodinamik hasarı düşündürmelidir. Lökositlerin veya lökosit parçacıklarının varlığı, piyelonefrit veya otoimmün nedenlerini gösterebilir. Kristaller, sülfonamidler, indinavir, triamteren veya asiklovir gibi ilaçlara bağlı sebepler böbrek hastalığına işaret edebilir. İdrar sodyumunu ve FENa hesaplamasını içeren idrar biyokimyası, böbrek öncesi ABH ile diğer etiyojileri ayırt etmek için yararlıdır. %1'den az bir FENa prerenal ABH'yi göstermektedir. Diüretikler uygulandığında, düşük fraksiyonel üre atılımı (<% 35) prerenal ABH için daha hassas bir belirteçtir (67).

Serum kreatinin konsantrasyonu

Böbrek fonksiyonu ABH'li hastalarda serum kreatinin konsantrasyonunun günlük değişimleri ile izlenir. Hasarın süresini ve şiddetini belirlemek için hastanın mevcut serum kreatinin düzeyini önceki düzeylerle karşılaştırmak önemlidir (20). Akut böbrek hasarının tanımı, 48 saat içinde kreatininde bir yükselmenin meydana geldiğini gösterir, ancak ayakta tedavi ortamında, yükselmenin gerçekte ne zaman başladığını tespit etmek zor olabilir. Önceden belirlenmiş seviyeye sahip bir hastada yüksek serum kreatinin seviyesi, akut bir süreci gösterirken, haftalar ve aylar arasındaki artış subakut veya kronik bir süreci gösterebilir (68).

Serum kan üre azotu/kreatin oranı

ABH'de plazma BUN/kreatinin oranı 10-15/1'dir. Ürenin pasif reabsorbsiyonunun artışından dolayı prerenal ABH'de bu oran 20/1'in üzerine çıkabilir. Bununla birlikte BUN, doku yıkımı, gastrointestinal kanama, sepsis gibi üre üretiminin arttığı yüksek katabolik durumlar ve kortikosteroid, tetrasiklin kullanımı gibi protein üretiminin azaldığı durumlarda güvenilir değildir. Kas kütlesi kaybından dolayı plazma BUN/kreatinin oranının >20/1 olduğu yaşlı hastalar ve kronik hastalarda, kreatinin üretimi GFR'de değişiklik olmadan da düşebilir (2).

Tam idrar tahlili

İdrar tahlili, ucuz ve ABH tanısında yapılması zorunlu bir tetkiktir. ABH'nın ayırıcı tanısı için önemlidir. Test çubukları (dipstick) şeklinde veya mikroskopik ve kimyasal yöntemler uygulanarak değerlendirme yapılarak, çok kısa sürede test sonuçları elde edilir. İdrar tahlili pH, glukoz, kırmızı kan hücreleri, beyaz kan hücreleri ve protein analizlerini içermelidir (69).

İdrar sedimenti

Akut böbrek hasarının ayırıcı tanısında kullanılan en sık ve en eski yöntemdir. Taze santrifüje edilmiş idrar sedimenti hücre veya kristal varlığı açısından incelenir. İdrar sedimenti, yeni toplanmış kateterize edilmemiş idrar numunesi kullanılarak uzman bir operatör tarafından yapıldığında çok değerli bilgiler sağlayabilir. Operatöre bağlı olduğundan ve eğitim ve deneyim gerektirdiğinden ağırlıklı olarak yoğun bakım ünitesinde çok sık kullanılmaz. Düzgün yapıldığında, kırmızı hücre döküntülerinin veya dismorfik kırmızı hücrelerin varlığı glomerüler hastalık tanısını destekler. İdrar mikroskopisi ayrıca septik ABH'yi teşhis etmeye ve böbrek fonksiyonunun kötüleşmesini tahmin etmeye yardımcı olabilir (20).

İdrar ozmolalitesi

ABH'da idrar ozmolalitesi nerdeyse bütün olgularda 450 mOsm/kg, çoğu olguda da 350 mOsm/kg altındadır. Aksine 500 mOsm/kg üstünde olan idrar ozmolalitesi daha çok prerenal ABH'yi düşündürür. Çünkü bu durum, hem antidiüretik hormon salgınımına neden olan hipovolemik uyarıyı, hem de normal tübüler fonksiyonun devam ettiğini gösterir (69).

İdrar proteini

İskemik/nefrotoksik ABH'de, tipik olarak günde <1 gr idrar protein atımı, sık karşılaşılan bir bulgudur. Tübüler proteinüri, hem hasarlanmış proksimal tübül hücrelerinde normal süzülen proteinin geri emilim başarısızlığını, hem de hücre atıklarının atımını ifade eder. Günde>1gr proteinüri, glomerüler ultrafiltrasyon bariyerinde hasar ya da miyelom hafif zincir gibi paraproteinlerin atılımını düşündürür (2).

İdrar sodyum konsantrasyonu

Böbrek sodyumu korumaya çalıştığı için prerenal ABH'da idrar sodyum konsantrasyonu düşük olma eğilimindedir (<20 mmol). İntrarenal ABH'da tübüler hasara bağlı sodyum geri Emilimi bozulabileceğinden, idrar sodyum konsantrasyonu yüksek olabilir (70).

Fraksiyonel sodyum atılımı (FENa)

Böbreğin sodyum tutma yeteneğini ve süzülerek idrara geçen sodyum yüzdesini gösterir. Prerenal azotemi ile oligürili akut tübüler nekrozun ayırıcı tanısında en iyi testtir. Konsantrasyon yeteneğinin azalıp dilüe idrara neden olan akut tübüler nekrozda olduğu gibi, hipovolemi ile giden tübüler yaralanma durumunda, hastanın volüm kaybı olsa bile FENa >%1'dir. Fakat bunun da kısıtlılıkları vardır. Örneğin, glomerüler nefrit olgularında olduğu gibi tübüler konsantrasyon kapasitesinin korunduğu intrinsik böbrek yetmezliği hallerinde, FENa azalabilmektedir (69).

2.4.3. Görüntüleme yöntemleri

Akut renal hasarı olan hastalarda böbreğin ve üriner sistemin ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) gibi görüntüleme yöntemleri ile obstrüktif üropatinin ekarte edilmesi bakımından öne çıkan görüntüleme yöntemleridir (71). Renal Ultrasonografi (Renal USG), ABH durumunda seçkin ürolojik görüntüleme yöntemidir. Mekanik tıkanmaya bağlı hidronefrozun tespitinde yaklaşık %90 duyarlılığa ve seçiciliğe sahiptir. Öncelikle mesanenin altındaki seviyede tıkanma, yatak başı USG veya kateter drenaj ile araştırılmalıdır. Sonra, üst üriner sistem tıkanması araştırılmalıdır (72).

Renal ultrasonografiye ek olarak, diğer görüntüleme testleri de ara sıra kullanılmaktadır. Üreteral obstrüksiyonu değerlendirirken, antegrad ve retrograd ürografiye göre kontrastsız BT tercih edilir. BT, yumuşak doku yapılarını ve kalsiyum içeren taşları tanımlama yeteneğine ek olarak, radyopak olmayan taşları tespit edebilir (73).

Mümkünse iyotlu kontrast maddelerden kaçınılmalıdır. Ancak, klinik olarak makrovasküler nedenler öneriliyorsa bazen renal arteriyografi veya venografi endike olabilir. Manyetik rezonans anjiyografi, renal arter stenozunun yanı sıra hem arter hem

de ven trombozunun teşhisi için giderek daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. Çünkü MRG, anjiyografi ve kontrastlı BT' de kullanılan iyotlu kontrast ajanlara göre daha düşük ABH riskine sahip olduğu düşünülen gadolinyum kullanılmaktadır.

Renal ultrasonografi, mevcut yapısal böbrek hastalığını değerlendirmek ve idrar toplama sistemi tıkanıklığını teşhis etmek için yararlıdır. Özellikle, azalmış kortikomedüller farklılaşmanın ve azalmış böbrek boyutunun varlığı, altta yatan KBH'nin göstergesidir. Abdominal distansiyonu olan hastalarda ultrasonografi teknik olarak zor olabilir, bu durumda başka görüntüleme çalışmaları gerekli olacaktır.

Renal Doppler ultrasonografi ve kontrastlı ultrasonografi, sırasıyla renal perfüzyon ve renal kortikal mikrosirkülasyonu tahmin etmek için ilk aşamada kullanılacak nispeten yeni iki tekniktir. Bu tekniklerin non-invazivliği, tekrarlanabilirliği ve erişilebilirliği ümit verici görünmektedir, ancak geniş klinik kullanım, eğitim gereksinimleri ve elde edilen bilgilerin nasıl yorumlanacağı belirsizliği nedeniyle hala kısıtlılıklar mevcuttur. Son olarak, doppler taramaları azalmış renal kan akışının varlığını gösterebilse de ABH'nin spesifik etiyolojisini belirlemede yararı azdır (73, 74). ABH'de üriner USG bulguları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. ABH' de üriner USG bulguları

Bulgu	Tanı
Pelvikalisiyel dilatasyon	Obstrüktif nefropati
Küçük boyutlu böbrekler	Kronik intrinsik renal hastalık
Normal boyut, eko artışı	Akut glomerulonefrit, akut tübüler nekroz
Normal boyut, normal eko	Prerenal azotemi,renal arter oklüzyonu
Büyük boyutlu böbrekler	Renal ven trombozu, amiloidoz, malign infiltrasyon

Bilgisayarlı tomografi ile böbrek, üreter ve abdomen incelenerek obstrüksiyonun nedeni saptanabilir. Ayrıca renal ven ve vena kava inferior içindeki trombüsü saptamak için de tercih edilebilecek bir görüntüleme yöntemidir. Manyetik rezonans görüntüleme, ABH'de obstrüksiyonun yeri ve nedeni hakkında bilgi verebilir. Ayrıca magnetik rezonans anjiyografi ile nefrotoksik kontrast madde kullanmaksızın renal arter ve venlerdeki oklüzyon görülebilir. Bu görüntüleme yöntemleri ile böbrek

boyutlarının ölçülmesi akut, kronik böbrek hasarı ayırımında yol göstericidir. Nefrolitiazis tanısında ise direkt üriner sistem grafisi öncelikli tercih edilecek görüntüleme yöntemidir (71). Renal vasküler yapılarda obstruksiyon düşünülen olgularda doppler USG çekilmesi tanı için ön plana çıkmaktadır fakat altın standart olan tetkik anjiografidir (75).

2.4.4. Renal biyopsi

ABH tanısı için klinikte çok sık kullanılan bir tanı yöntemi olmamakla beraber nedeni belli olmayan ABH, glomerulonefrit, nefrotik sendrom, vaskülitlere ve intertisyel hastalıklara eşlik eden ABH'de renal biyopsi endikasyonu doğar (76).

Komplikasyonları arasından en önemli olanlarından biri kanamadır (76). Kanama ve enfeksiyon gibi komplikasyonları olan invaziv bir işlem olduğundan dolayı hastalık progresyonu, tedavisi veya prognozu hakkında bilgi sağlanması gereken durumlarda yapılmalı, kâr zarar oranı gözetilmelidir.

2.4.5. Biyobelirteçler

Serum kreatininin yerini alacak veya tamamlayacak ABH için yeni biyobelirteçlerin saptanması ve doğrulanmasında önemli ilerlemeler kaydedilmektedir. Yeni biyobelirteçler anatomik kökenleri, fizyolojik işlevleri, böbrek hasarının başlangıcından sonra salınım zamanı, kinetikleri ve dağılımları bakımından farklılık gösterirler. ABH'yi daha erken teşhis etmenin yanı sıra, bazıları da altta yatan etiyoloji hakkında bilgi sağlayabilir ve akut yaralanmadan iyileşmeye kadar ABH ile ilgili patofizyolojik süreçlerin farklı aşamalarını gösterebilir (77).

ABH için son yıllarda kullanılan biyobelirteçler; esas olarak glomerüler filtrasyonu (serum sistatin C), glomerüler bütünlüğü (albüminüri ve proteinüri), tübüler stresi (insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 7 (IGFBP-7), doku inhibitörü metaloproteinaz 2 (TIMP2), tübüler hasar (nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin (NGAL), böbrek hasarı molekülü-1 (KIM-1), N-asetil- β -D glukozaminidaz (NAG), karaciğer yağ asidi bağlayıcı protein (L- FABP) ve böbrek içi iltihaplanma (interlökin-18)yi veren proteinlerdir. Bu yeni belirteçlerin mevcudiyeti, böbrek fonksiyonundaki minimal değişikliklerin serum kreatinin yükselmeden önce tespit edilmesine ve böbrek hasarı kanıtı olan hastaların serum kreatininde bir değişiklik olmaksızın, yani

“subklinik ABH” belirlenmesine olanak sağlamıştır. Biyobelirteç pozitif-kreatinin negatif hastalar, biyobelirteç artışı olmayan hastalara kıyasla daha yüksek komplikasyon riskine, hastanede daha uzun süre kalmaya ve daha yüksek ölüm oranına sahip gibi görünmektedir. Bununla birlikte, belirli durumlarda, bu olaylar ABH derecesinden ziyade daha yüksek hastalık şiddetini yansıtabilmektedir (78).

GFR'nin tahmini genellikle serum kreatinin konsantrasyonu ve daha az sıklıkla kreatinin klirensiyle yapılır. Klinik olarak böbrek yetmezliğinin derecesini değerlendirmek ve hastalığın seyrini takip etmek için kullanılır. GFR tahmininin teşhis amaçlı bir faydası olmadığını anlamak önemlidir. Serum kreatinin konsantrasyonunun ölçülmesi, nispeten sabit vücut kütlesi ve diyete sahip çoğu hastada yeterli olabilir. Yenidoğanda maternal katkılar ve yaşla birlikte artan kas kütlesi nedeniyle, normal aralıktaki serum kreatinin konsantrasyonları çocuklarda yaşa bağlı olarak değişir. Mutlak değerler normal olsa bile, serum kreatinin konsantrasyonunda sıralı bir artış, kuvvetle GFR'de bir düşüşü gösterir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda GFR'nin tahmin edilmesine yardımcı olan, kolayca elde edilen değerleri kullanan birkaç formül geliştirilmiştir. Çocuklarda kreatinin klirensini tahmin etmek için en sık kullanılan formül Schwartz formülüdür. Ancak bu formül yalnızca böbrek fonksiyonu stabil olan hastalarda kullanılabilir (78, 79).

Albüminüri, akut böbrek hasarı gelişimi için güçlü bir risk faktörü ve hastalığın potansiyel bir biyobelirtecidir. Histopatoloji ve idrar mikroskobu (olası bir tübüler hasarın yerine geçen ölçüsü) arasındaki ilişki bilinmemektedir. Bununla birlikte, üriner mikroskopi skoru (tübüler hücrelerin ve dökümlerin ölçülmesine dayalı olarak) yaralanmanın biyobelirteçleri, kötüleşen akut böbrek hasarı, renal replasman tedavisi ihtiyacı ve hastane mortalitesi ile ilişkilidir. Herhangi bir idrar bulgusunun terapötik etkileri bilinmemektedir (79).

Bir proksimal tübül lizozomal enzimi olan N-asetil- β -glukozaminidaz (NAG) kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve tübüler hasarın hassas, kalıcı ve sağlam bir göstergesi olduğu kanıtlanmıştır. Nefrotoksik maddeye maruz kalma, gecikmiş renal allogreft fonksiyonu, kronik glomerüler hastalık, diyabetik nefropati ve ayrıca kardiyopulmoner baypas prosedürlerini takiben artan NAG seviyeleri bildirilmiştir (80). Westhuyzen ve ark. idrar NAG seviyelerinin (diğer tübüler enzimlere ek olarak)

kritik derecede hasta yetişkin hasta popülasyonunda ABH tespitinde oldukça duyarlı olduğunu, serum kreatininde 12 saat ile 4 gün arasındaki artışlardan önce NAG değişimleri meydana geldiğini bildirmişlerdir (81).

Beta 2-mikroglobulin (β_2M), tüm çekirdekli hücrelerin hücre yüzeyinde eksprese edilen majör histo-uyumluluk sınıfı (MHC) I molekülünün hafif zinciri olan 11,8 kDa proteindir. β_2M , hücresel dönüşüm ortamında ağır zincirden ayrılır ve dolaşıma bir monomer olarak girer. β_2M tipik olarak glomerüller tarafından filtrelenir ve neredeyse tamamen proksimal tübül hücreler tarafından yeniden emilir ve katabolize edilir, bu da ABH' de engellenebilecek bir süreçtir (82).

Retinol bağlayıcı protein (RBP), hepatic olarak sentezlenen ve A vitamininin karaciğerden diğer dokulara taşınmasından sorumlu olan 21 kDa'lık bir proteindir. Glomerüller tarafından serbestçe filtrelenir ve ardından proksimal tübül tarafından yeniden emilir ve katabolize edilir. Garçon ve ark. (2004); çeşitli etiyojilerden ABH'si olan hastalarda idrar RBP'nin, idrar NAG yükselmesinden önce renal tübül disfonksiyonunun oldukça hassas bir göstergesi olduğunu belirlemişlerdir (83).

Sistatin-C (Cys-C), başlangıçta interalia γ -trace ve post- γ -globulin olarak bilinen ve sistein proteazlarının en önemli hücre dışı inhibitörlerinden biri olduğuna inanılan bir 13-kDa proteindir. Serum konsantrasyonları cinsiyet, yaş ve kas kütesinden bağımsız görünmektedir. Cys-C, glomerüller tarafından serbestçe filtrelenir, yeniden emilir ve katabolize edilir, ancak tübüller tarafından salgılanmaz. Geçtiğimiz on yıl içinde, serum Cys-C kapsamlı bir şekilde incelenmiş; GFR'nin duyarlı bir serum belirteci olduğu ve yaşlı hastalarda ölüm riski ve kardiyovasküler problemlerde serum kreatinininden daha güçlü bir prediktör olduğu vurgulanmıştır (84). Konvansiyonel idrar ölçüm çubuğu ile tespit eşiğinin altındaki seviyelerde (30 ile 300 mg/ L) üriner albüminin patolojik atılımı olarak tanımlanan mikroalbüminüri, böbrek hastalığının, özellikle diyabetik nefropatinin gelişimi ve ilerlemesinin yararlı bir belirteci olarak uzun zamandır bilinmektedir. Tarihsel olarak, mikroalbüminürinin, intraglomerüler basıncıdaki değişikliklere ve/veya podosit veya glomerüler bazal membranın yapısal değişikliklerine ikincil olarak glomerüler filtrasyondaki değişikliklerden kaynaklandığı varsayılmıştır. Bununla birlikte, sıçanlardaki son kanıtlar, normal glomerüler filtrenin aslında daha önce düşünülenenden daha yüksek seviyelerde albümin

sızdırabileceğini ve proksimal tübül hücre geri kazanım yolunun başarısız olmasından kaynaklanabileceğini göstermektedir. Mikroalbüminüri, ABH'nin ve eşlik eden proksimal tübüler hücre hasarının yararlı bir belirteci olduğunu kanıtlayabilir (85).

İnterlökin-18 (IL-18), propionobacterium acnes ve lipopolisakkarid ile tedavi edilen farelerin karaciğerlerinde interferon- γ (IFN- γ) indükleyici faktör olarak tanımlanan bir sitokindir. IL-18 aktivitesi, inflamatuvar artrit, multipl skleroz, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kronik hepatit, sistemik lupus eritematoz ve sedef hastalığı dahil olmak üzere geniş bir doku yelpazesinde bir dizi inflamatuvar hastalıkta tarif edilmiştir (86). İdrar IL-18 seviyeleri, ABH ve gecikmiş greft fonksiyonu olan hastalarda normal deneklere ve prerenal azotemi, İYE, kronik böbrek yetmezliği ve nefrotik sendromlu hastalara kıyasla yüksektir (87).

2.4.5.1. Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL)

NGAL (lipokalin 2, siderokalin), nötrofillerde bulunan, 178 aminoasitli 25-kd ağırlığında, lipokalin protein ailesinden küçük bir proteindir. Demir transferinde görevli olup, renal hasarın erken tespit etmek amacıyla çalışılan biyobelirteçtir. Sideroforlar, bakteri tarafından demir elde etmek için sentezlenen demir bağlayan moleküller olup NGAL'nin major ligandıdır. NGAL, bakteriyostatik etkisini sideroforları tüketerek gösterir (88). Sağlıklı bireylerde de idrar ve kanda mevcut olan NGAL'nin akut böbrek hasarında salınımının arttığı, böbrek hasarı düzeldiğinde ise azaldığı gösterilmiştir (89, 90). Lökositlerden, Henle kulbunun çıkan kalın kolundaki tübüllerden ve toplayıcı kanallardan stres ve inflamasyon varlığında salgılanır. Bunların yanında NGAL'nin renal tübüler epitel, kolon, trakea, mide, prostat, meme, akciğer, erişkin ve fetal dalak gibi çeşitli dokularda da salındığı tespit edilmiştir (91). NGAL stres altındaki dokulardan salınıp; inflamasyon, oksidatif stres, malignite ve iskemi durumlarında da salınımı artar (23, 88, 89, 91). Akut böbrek hasarı sonrasında kanda ve idrarda NGAL proteininin arttığına dair çalışmalar mevcuttur (89, 92). Yapılan bir çalışmada kardiyak kateterizasyon uygulandıktan sonra kontrast nefropatisi gelişen hastalarda serum kreatinin değerinde artış 6- 24 saatte ortaya çıkarken; plazma ve idrar NGAL seviyelerinde 2 saat sonra anlamlı bir artış olduğu bildirilmiştir (93). ABH gelişen hastalarda yapılan bir başka çalışmada ise serum kreatinin değeri yükselmeden plazma ve idrardaki NGAL değerlerinde artış olduğu bildirilmiştir (94). Hemolitik üremik sendrom sebebiyle yatırılan hastalarda yapılan

bir çalışmada hastaların hastane yatışının ardından idrarda çalışılan NGAL değerinin diyaliz ihtiyacını tespit etmede etkili bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir (79). Başka bir çalışmada da renal transplantasyon sonrası gelişen akut renal hasarın erken bir belirleyicisi olduğu, gecikmiş greft fonksiyonu ve NGAL arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (95). Sonuç olarak NGAL, ABH'da en çok incelenen biyobelirteçlerden biridir. 2500'den fazla hasta, serum ve idrar NGAL düzeylerini içeren çalışmalardan elde edilen verilerin yakın zamanda kapsamlı bir meta-analizinin, sadece ABH için tanı koyucu olmadığı, aynı zamanda renal replasman tedavisine başlama ihtiyacı ve mortalite gibi klinik sonuçları da öngördüğü tespit edilmiştir (96).

2.4.5.2. Karaciğer Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (L-FABP)

Doku hasarının tespitinde ümit verici biyobelirteçlerden biri de L-FABP'dir. Yağ asidi bağlayıcı proteinler, serbest yağ asitlerini bağlayan ve hücre içinde transportunu sağlayan proteinlerdir. Serbest yağ asitleri albumine bağlanıp, glomerüllerden filtre proksimal tübüllerden ise reabsorbe edilir. Proksimal tübül hücrelerinde sitoplazmik FABP'a bağlanıp mitokondri ya da peroksizoma transfer edilir, burada da β -oksidasyon ile metabolize edilir (97). İnsan böbreğinde 2 tür yağ asidi bağlayıcı protein bulunur. Karaciğer tip (L-FABP) böbreklerin proksimal tübüllerinde, kalp tipi (H-FABP) distal tübüllerinde bulunmaktadır (98). İnsan L-FABP (hL-FABP) transgenik fareleri kullanılarak, proteine aşırı yük nefropatisinin ve tek taraflı üreteral obstrüksiyonun, renal interstisyel hasarın iki modeli, L-FABP'nin artmış ekspresyonu ve üriner atılımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Her iki hasarlanma modelinde, transgenik farelerde diğer farelerle kıyaslandığında tübülointerstisyel hasarın azaldığı gözlemlenmiştir. Buna bağlı olarak da L-FABP'nin artan renal tübül stres ortamında koruyucu bir rol oynadığı fikrini desteklenmektedir (99). NGAL'de olduğu gibi L-FABP'nin de oksidatif stres ve iskemi durumlarında L-FABP'nin hücresel ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (100). L-FABP'nin son zamanlarda renal hastalıklarının izleminde prognostik değeri olan bir biyobelirteç olduğu tespit edilmiştir (14). Hayvanlarda yapılan renal iskemi reperfüzyon hasarı ile ilgili bir çalışmada plazma BUN değeri reperfüzyondan 24 saat sonra yükselmeye başlarken, L-FABP'nin ise reperfüzyondan 1 saat sonra, 100 katı değerinde yükseldiği tespit edilmiştir (101). Kardiyak cerrahi geçiren hastaların idrar L-FABP düzeylerinin, ABY

gelişimi açısından erken bir biyobelirteç olduğu yönünde çalışmalar yapılmaktadır (102).

2.5. Komplikasyonlar

ABH'de mortalite oranı uygulanan çeşitli tedavi protokollerine rağmen yine de yüksektir ve bu mortalite erken tanı ve etkin bir tedavi ile kurtarılabilir. Tanı konulmadığında ise hastayı kısa sürede ölüme götürebilir. ABH seyri esnasında komplikasyonlara çok sık rastlanmaktadır ve en sık rastlanılan komplikasyonlar hiperpotasemi, sepsis, pnömoni, kateter enfeksiyonu, kalp yetmezliği, elektrolit imbalansı ve ensefalopatidir (68). Oligürik dönemde ise bu komplikasyonlar daha sık ortaya çıkmaktadır. Bundan dolayı oligürinin önlenmesinin mortalite oranını düşüreceği düşünülmektedir (68).

2.6. Tedavi

Günümüzde ABH'nin özel bir tedavisi olmamakla birlikte multidisipliner bir yaklaşımla ABH'yi önleyici ve bazı destekleyici tedaviler uygulanmaktadır. ABH'nin tedavisindeki tüm bu yeni gelişmelere rağmen yeni ve daha etkili tedavi için çalışmalar devam etmektedir (103).

Akut böbrek hasarının tedavisi öncelikle intravasküler sıvı eksikse tamamlamak, intravasküler sıvı fazlaysa uzaklaştırmak esasına dayanır. Fazla sıvının uzaklaştırılması amacıyla sıvı ve tuz kısıtlanması, diüretik kullanımı ve diyaliz yöntemlerine başvurulur. Hipovoleminin önlenmesi ve nefrotoksik ajanlardan kaçınılması ABH gelişmesini önleyebilir. Hipovolemiye sekonder gelişen prerenal azotemide tedavide öncelikle volüm replasmanı yapılması gerekmektedir. Kanamaya bağlı hipovolemiler izotonik sodyum klorür gibi kristaloidler, eritrosit süspansiyonu ile tedavi edilmelidir. Yeterli beslenme desteğini sağlanması, nefrotoksik ajanların kullanımının durdurulması, hiperpotasemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, asidoz ve hipertansiyona yönelik tedavilerin uygulanması da ABH tedavisinin bir parçasıdır. Diürezin artırılması ve idrar alkalizasyonu, ürik asit, birtakım kemoterapotik ajanların kullanımı ve rabdomiyolize sekonder böbrek hasarını azaltabilir. N-asetil sistein uygulanmasının renal iskemiye önlemekte etkili olduğu gösterilmiştir (65, 104, 105).

Glomerülonefrit veya vaskülit gibi diğer intrarenal patolojilere bağlı ABH tablolarında etyolojiye göre alkilleyici ajanlar, kortikosteroidler ve plazmaferez uygulanabilir (106). Geçmiş yıllarda önerilen dopamin günümüzde ABH tedavisinde önemini kaybetmiş olup etkisiz olduğunun gösterildiği çalışmalar mevcuttur (107). Hatta düşük dozda kullanılsa bile, kardiyak aritmi, miyokardiyal iskemi, intestinal iskemi ve hipofiz hormon sekresyonunu baskılaması gibi yan etkileri olduğu da unutulmamalıdır (108). ABH'de volüm yükünü azaltmak ve idrar çıkışı sağlayabilmek için diürez denenebilir. Fakat diüretikler dolaşan sıvı hacmini azaltarak ABH'yi kötüleştirebilirler. Yapılan bir çalışmada kardiyak cerrahiden sonra ABH önlemek için uygulanan diürezin zararlı olabileceği gösterilmiştir (109, 110).

Postrenal ABH'de öncelikle obstrüksiyonun ortadan kaldırılması gerekmektedir. Suprapubik veya üretral yoldan mesaneye katater yerleştirilmesi, üretral katater ve perkütan nefrostomi yerleştirilmesi gibi işlemler ile ABH'ye neden olan tıkanıklık giderilmeye çalışılır.

Konservatif tedavi ile yeterli yanıt alınmazsa renal replasman tedavisi uygulanabilir. Aralıklı hemodiyaliz, devamlı venovenöz hemodiyafiltrasyon ve peritoneal diyaliz renal replasman tedavisi yöntemlerinin başlıcalarıdır.

Diyaliz; yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişimini temel alan bir tedavi şeklidir. Dirençli hiperkalemi ve hiperkalsemi gibi elektrolit bozuklukları, üremik perikardit ve plörit, metabolik asidoz ve hipervolemi ABH'da acil hemodiyaliz endikasyonlarından. Enfeksiyonlar ve kanama mortalite ve morbiditeyi artıran faktörlerdir ve belirgin üremi başlamadan önce diyaliz tedavisine başlamanın mortalite ve morbiditeyi azalttığı bildirilmiştir (111, 112). Uygulanacak diyaliz yöntemi (periton diyalizi, hemodiyaliz, hemofiltrasyon) hastanın kliniği, etyoloji, hastanenin teknik donanımı ve hekimin teknik deneyimine göre ayarlanmaktadır (20).

ABH'li hastaların sonuçları için erken müdahale önemlidir, ancak ideal müdahale tartışılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, RIFLE kriterlerine göre "F"(Yetmezlik) sınıfı olarak belirlenen YBÜ'deki hastaların yalnızca %14'ü renal replasman tedavisi almış ve bu aynı hastalar YBÜ'sü olmayan YBÜ'dekilere göre daha yüksek hastane mortalitesi yaşamıştır; bu sonuçlar böbrek desteğinin yetersiz mi yoksa gecikmeli mi

olduğu sorusunu gündeme getirmiştir (2). Özellikle, “Akut Böbrek Yetmezliğinde, Normal ve Artırılmış Seviye Değiştirme Tedavisinin (RENAL) Randomize Değerlendirilmesi”nde, daha yoğun tedavi alan ABH hastalarında sağkalım 90. günde %55,3 iken, 60. günde %46,4 olarak rapor edilmiştir. İki çalışma grubu arasında başka farklılıklar olmasına rağmen, önemli bir fark, “RENAL” çalışmasındaki hastalarla “ATN” çalışmasındakilere göre YBÜ'ye ortalama 4,6 gün daha erken, renal replasman tedavisinin zamanlaması olabilir (113). Renal replasman tedavisinin yanı sıra, ABH'li hastalar için başka destekleyici önlemler mevcut değildir. ABH'li hastalar için en iyi tedavi, titre edilmiş resüsitasyon yoluyla böbreğin daha fazla hasar görmesini önlemek ve gereksiz nefrotoksik ilaçların kesilmesi veya bunlardan kaçınılması gibi görünmektedir. Sıvı resüsitasyonu önemlidir çünkü aşırı sıvı yüklenmesi ABH'li hastalar için önemli bir risktir ve agresif sıvı tedavisinin, özellikle halihazırda resüsite edilmiş hastalar için zarar verme olasılığı daha yüksektir. Son olarak, biyobelirteç kılavuzluğunda ABH'nin erken teşhisi, sepsis kaynaklı ABH gibi spesifik ABH sendromlarında yeni anti inflamatuvar ve antioksidan tedavilerin araştırılmasını kolaylaştırabilir ve renal iyileşmeyi kolaylaştırmak ve kısa ve uzun vadeli komplikasyonları önlemek için yeni yollar açabilir (114).

2.7. Prognoz

Akut renal hasara yol açan nedene göre prognoz değişmekle birlikte %15-60 mortalitesi vardır. Kreatinin değeri 3 mg /dL 'nin üzerindeki vakalar kronikleşme eğilimindedirler (%5). ABH tanısı alan hastaların % 50'sinde iyileşme sağlanırken % 45'inde renal parankim hasarı meydana gelir (115, 116). Genellikle prerenal ABH, akut tübüler nekroz, akut interstisyel nefrit ve ürik asit nefropatisi iyi prognoz gösterirken; hızlı ilerleyen glomerulonefrit, bilateral renal ven trombozu ve bilateral kortikal nekroz böbrek fonksiyonlarında kalıcı hasarlanmaya yol açarak kötü bir prognoz gösterebilir (117, 118)

2.8. Akut Böbrek Hasarının Klinik Şiddeti ve Prognozunu Değerlendirmede Biyobelirteçlerin Önemi

Son zamanlarda akut böbrek hasarını erken öngörmede NGAL ve Sistatin-C aralarında en çok dikkat çekenleri olmak üzere yeni biyobelirteçler ile ilgili çalışmalar

yapılmaktadır. Kan ve idrarda düzeyleri belirlenebilen NGAL, L-FABP, Sistatin-C, IL-18, KIM-1, sitokinler ve kemokinler bunlardan bazılarıdır. Bu biyobelirteçlerin akut böbrek hasarı erken tanısında, hasarın lokalizasyonu, hasarın süresi, hasar tipinin (akut ya da kronik), etyolojisinin tanımlanması (iskemi,sepsis), ABH riskinin değerlendirilmesi, hastalığın prognozu ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi gibi amaçlarla kullanılabileceği öngörülmüştür (23, 119-122). Amaç hastalarda kronik böbrek hasarı gelişmesini ve böbrek replasman tedavisi gereksinimini önleyebilmektir. Bunun için de, serum kreatinininde artış meydana gelmeden önce böbrek hasarını önlemeye çalışmaktır.

Örneğin akut renal hasarı kreatinine göre daha erken dönemde gösteren NGAL düzeyleri aynı zamanda mortalite ve morbidite değerlendirilmesi için yol göstericidir (123).

Başka bir çalışmada da akut böbrek hasarının progresyonunda belirleyici biyobelirteçlerden IL-8, üriner albumin/kreatinin oranı, idrar NGAL ve plazma NGAL düzeyine bakılmış ve bu biyobelirteçler arasında plazma NGAL'nin risk sınıflamasında en iyi belirleyici olduğunu göstermişlerdir (124).

Hasarın lokalizasyonu açısından da NGAL ile prerenal ve renal akut böbrek hasarı ayırımında yol göstericidir (12).

Yapılan bir çalışmada karaciğer sirozu olan hastalarda ölçülen serum sistatin-C düzeyinin hepatorenal sendrom ve mortaliteyi öngörmeye önemli bir yeri olduğu düşünülmektedir (125).

Akut böbrek hasarının tanısı ve prognozunda KIM-1'in klinik kullanılabilirliğini değerlendiren bir derlemede, kardiyak operasyonlardan iki saat sonra ABH gelişenlerde, gelişmeyenlere oranla KIM-1 düzeylerinin belirgin derecede arttığı saptanmıştır (126). Kardiyak operasyonlardan sonraki 24 saat içinde ABH'nın öngörülmesinde KIM-1 duyarlılığı %92-100 arasında bulunmuştur (127).

Deneyisel hayvan çalışmalarında idrar L-FABP düzeyinin tübuloepitelial hasarın derecesini yansıttığı saptanmıştır (128).

Kardiyopulmoner by-pass operasyonu geçiren pediyatrik hastalarda operasyon sonrası dördüncü saatteki düzeyleri ABH'nın risk belirleyicisi olarak değerlendirilmiştir

(101). Bir başka biyobelirteç olan iskemi modifiye albümin (İMA) ile yapılan çalışmada ABY açısından tedavi alan hasta grubunda tedaviyle birlikte İMA düzeylerinin düşmesi, bu hastalarda tedaviye yanıtın ve klinik iyileşmenin izlenmesinde İMA'nın bir belirteç olarak kullanılabilceğini belirtilmiştir (129).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alınarak yapılmıştır (OMÜ-KAEK no: 202000007). Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Acil Servisi'ne 1 Şubat 2020 ile 31 Temmuz 2020 tarihleri arasında akut böbrek hasarı kliniğiyle başvuran 18 yaş ve üzeri 41 hasta ve 41 sağlıklı erişkin olmak üzere toplam 82 gönüllü çalışmaya dahil edildi.

3.1. Hasta Seçimi

Serum kreatinin değeri son 48 saat içinde 0,3 mg/ dL ve üzerinde artış gösteren veya son yedi gün içinde bazal serum kreatinin değerinin 1,5 katı ve üzerinde artışı veya altı saat içinde idrar hacminin 0,5/ml/kg/saat altında olması, akut böbrek hasarı olarak tanımlandı (57). Çalışmaya dahil edilen hastaların 24 saatlik idrar çıkışı takip edilerek 400 ml/24 saat altında idrar çıkışı olanlar oligürik, idrar çıkışı olmayanlar ise anürik olarak sınıflandırıldı (66).

Acil servise başvuran, ABH tanısı alan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayanlar çalışmaya alındı. Dışlama kriterlerinde yer alan durumlar göz önünde bulundurularak hasta grubu oluşturuldu.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1-Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine başvurmuş olmak
- 2-Onsekiz yaş ve üzerinde olmak
- 3-Akut böbrek hasarı olması

Çalışmanın Dışlama Kriterleri

- 1-Kanıtlanmış gebeliği olan veya gebelik şüphesi taşıyan hastalar
- 2-Onsekiz yaşını doldurmamış hastalar
- 3-Son dönem böbrek yetmezliği veya hemodiyaliz programında olan hastalar
- 4-Üriner obstrüksiyonu olan hastalar
- 5-Aktif enfeksiyonu olan hastalar
- 6-Malignite öyküsü olan hastalar

Çalışmaya katılmayı kabul eden ve bilgilendirilmiş hasta onamı alınan her bir hasta “Hasta Değerlendirme Formu”na kaydedildi. Hasta değerlendirme formuna hastaların yaşı, cinsiyeti, acil servise başvuru anındaki yaşamsal bulguları (ateş, nabız, solunum ve kan basıncı), vücut ağırlığı, acil servise başvuru anındaki tam kan sayımı, venöz kan gazı (pH, parsiyel karbondioksit basıncı, bikarbonat düzeyi, baz açığı) biyokimyasal parametreleri (laktat, kan üre azotu, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, kreatin fosfokinaz), koagülasyon paneli (PT, aPTT ve INR), KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) ve AKIN (Acute Kidney Injury Network) evreleri, saatlik idrar çıkış miktarı ve klinik son durum (hemodiyaliz, medikal takip, ölüm) kayıt edildi (130, 131).

3.2. Verilerin Toplanması ve Çalışma Protokolü

Bu çalışmada, acil servisimize başvuran ve akut böbrek hasarı tanısı alan hastalardan başvuru anında tam kan sayımı, biyokimyasal testler ve koagülasyon paneli için kan örnekleri alındı. Hastaların geliş anı “0. saat” olarak kabul edildi. Buna ek olarak hastalardan başvurunun 6. saatinde antikoagülan içermeyen bir tüpe 5 mL ve EDTA’lı tüpe yaklaşık 5 mL venöz kan örneği hastalardan alındı. Alınan venöz kan örneklerinden 6. saat BUN ve kreatinin çalışıldı. EDTA’lı tüpe alınan venöz kan örneği ise santrifüj cihazında 3000 devirde 15 dakika boyunca santrifüje tabi tutuldu (Nüve NF800, REF: Z10.NF 800). Santrifüj edilen kanın plazma kısmı, eppendorf tüpüne konuldu ve plazma NGAL ve L-FABP düzey analizi yapılmaya kadar -80 °C’lik derin dondurucuda (NUAIRE, Seri No: 9394248) muhafaza edildi.

3.3. Plazma NGAL ve Plazma L-FABP Düzeylerinin Belirlenmesi

Çalışmaya başlamadan önce 2-8 °C’de muhafaza edilen ELISA kitleri ve dondurucudaki numuneler oda ısısına getirildi. Numunelerde plazma NGAL ve plazma L-FABP düzeyleri Human NGAL ELISA kit (SunRed, Cat. No: 201-12-1720) ve Human L-FABP ELISA kit (SunRed, Cat. No: 201-12-2160) kullanılarak tayin edildi. Human NGAL ELISA kit için duyarlılık 10,511 ng/mL, standart eğri aralığı 12 ng/mL-3000 ng/mL’dir. Human L-FABP ELISA kit için duyarlılık 5,706 ng/L,

standart eğri aralığı 6 ng/L-1800 ng/L ve Intra-assay CV <math><10\%</math> ve inter-assay CV <math><12\%</math> dir.

Çalışmamızda hem hasta hem de kontrol grubundaki hastaların plazma NGAL ve L-FABP düzeylerinin değerlendirilmesi, klinik ve laboratuvar sonuçları hakkında bilgisi olmayan bağımsız araştırmacılar olan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim dalından bir öğretim üyesi ve bir araştırma görevlisi tarafından yapıldı. Bu ölçümler, değerlendirme formuna kaydedildi.

3.4. Kontrol Grubunun Seçilmesi

Hasta grubu istenilen sayıya ulaştığında, acil servisimize başvuran akut böbrek hasarı tanısı dışlanan, aynı yaş ve cinsiyette olan hastalardan kontrol grubu oluşturuldu. Tabakalandırılmış gönüllü onam formu Acil Tıp asistan doktoru tarafından okunup anlayıp anlamadıkları sorgulandı. Kendilerine açıkça ifade edilen çalışma protokolüne onam veren gönüllülerden periferik damar yolundan yaklaşık 5 mL kan örneği alındı. Alınan bu kanlara hasta grubundan alınan plazma örneği ile aynı protokol uygulandı. Hasta grubu örnekleri ile benzer şekilde -80 °C'deki derin dondurucuda saklandı.

3.5. İstatistiksel Analizin Yapılması

İstatistiksel analizler IBM® SPSS® V.23 ile yapıldı. Nicel verilerin normallik dağılımları Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. Veriler n (%), ortalama \pm standart sapma, ortanca (minimum-maksimum) ve n (%) ile sunuldu. Normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılmasında bağımsız gruplar t-testi ile, normal dağılıma uymayan verilerin incelenmesinde Mann Whitney-U testi ile yapıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi yapıldı. İki'den fazla grubun karşılaştırılmasında Bonferroni testi ile düzeltme yapıldı. Tanısal test doğruluk ölçütlerinin değerlendirmek için ROC analizi yapıldı. Veriler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile incelendi. Anlamlılık değeri $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Acil Servisi'ne 1 Şubat 2020- 30 Temmuz 2020 tarihleri arasında başvuran 18 yaş ve üstü hasta grubunda 41 ve kontrol grubunda 41 olmak üzere 82 kişi dahil edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 24 (%58,5)'ü kadın, 17 (%41,5)'si erkek idi.

Tüm hastaların yaşları 24 yıl ile 86 yıl arasında değişmekte olup ortanca değeri 73 yıl idi.

Çalışma grubumuzda yer alan hastaların yaşamsal bulguları değerlendirildiğinde; sistolik kan basıncı ortalama $114,1 \pm 26,6$ mmHg, diyastolik kan basıncı ortalama $70 \pm 14,7$ mmHg, ateş $36,3 \pm 0,7$ °C, kalp hızı $93 \pm 19,5$ atım/dakika, solunum sayısı $24 \pm 5,5$ /dakika olarak tespit edilmiştir.

Hastaların 15 (%36,6)'i anürik, 26 (%63,4)'sı ise oligürik idi.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların KDIGO kriterlerine göre evrelemesi yapıldığında; 10 (%24,4) hastanın KDIGO Evre 1, 10 (%24,4) hastanın KDIGO Evre 2 ve 21 (%51,2) hastanın KDIGO Evre 3 olduğu tespit edildi. AKIN kriterlerine göre evreleme yapıldığında da aynı sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 9).

Hastalara uygulanan tedaviler incelendiğinde, 17 (%41,5) hastaya hemodiyaliz (renal replasman tedavisi) uygulandığı, 24 (%58,5) hastaya hemodiyaliz uygulanmayıp medikal tedavi uygulandığı saptandı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar sağkalım açısından değerlendirildiğinde, 11 (%26,8) hastanın exitus olduğu, 30 (%73,2) hastanın ise takibine servis ve yoğun bakım ünitesinde devam edildiği tespit edildi.

Çalışmamızdaki hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9. Hastaların sosyodemografik özellikleri (n=41)

Yaş (Yıl)*		73 (24- 86)
Cinsiyet**		
	Kadın	24 (58,5)
	Erkek	17 (41,5)
Yaşamsal bulgular***		
	Sistolik kan basıncı	114,1±26,6
	Diastolik kan basıncı	70±14,7
	Ateş	36,3±0,7
	Nabız	93±19,5
	Solunum sayısı	24±5,5
İdrar çıkışı**		
	Anürik hasta	15 (36,6)
	Oligürik hasta	26 (63,4)
Böbrek yetmezliği evreleme sistemleri**		
	KDIGO Evre 1	10 (24,4)
	KDIGO Evre 2	10 (24,4)
	KDIGO Evre 3	21 (51,2)
	AKIN Evre 1	10 (24,4)
	AKIN Evre 2	10 (24,4)
	AKIN Evre 3	21 (51,2)
Uygulanan tedavi**		
	Medikal tedavi	24 (58,5)
	Hemodiyaliz	17 (41,5)
Sağkalım**		
	Sağ	30 (73,2)
	Exitus	11 (26,8)

*Ortanca (minimum-maksimum), **n (%), ***Ortalama ± standart sapma

KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes; AKIN, Acute Kidney Injury Network

Hastaların tam kan sayımı, elektrolit değerleri ile Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülüne göre hesaplanan GFR'leri (57) ve kan gazı analizine ait parametreler Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Hastaların tam kan sayımı, kan biyokimyası, GFR ve kan gazı parametreleri

Tam kan sayımı	
Lökosit sayısı (bin/uL) *	10,4 (3,8- 65,3)
Trombosit sayısı (bin/uL) **	225±110
Kan biyokimyası	
INR *	1,2 (0,8- 4,7)
Sodyum (mEq/L) **	139,0±10,0
Potasyum (mEq/L) **	4,9±1,3
Klor (mEq/L) **	101,0±11,0
BUN 0. saat (mg/dL) *	63,4 (27,5-230,0)
BUN 6. saat (mg/dL) *	65,7 (27,7-218,0)
Kreatin 0.saat (mg/dL) *	3,3 (1,4-8,2)
Kreatin 6. saat (mg/dL) *	3,0 (1,4-8,5)
Kreatin Fosfokinaz (U/L) *	113,0 (14,0-4363,0)
GFR (ml/dk/1.73m2)*	22,8 (7,5-84,1)
Kan gazı analizi	
pH**	7,3±0,1
pCO2(mmHg) **	37,0±37,0
HCO3(mmol/L) **	17,1±4,4

*Ortanca (minimum-maksimum), **ortalama ± standart sapma

BUN, Kan üre nitrojeni; INR, International Normalized Ratio; GFR, Glomerüler filtrasyon hızı

Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda elde edilen ortalama NGAL düzeyi 289,7±117,4 ng/mL ve ortalama L-FABP düzeyi 232,7±72,8, kontrol grubunda ise elde edilen ortalama NGAL düzeyi 159,4±56,7 ng/mL ve L-FABP düzeyi 138,4±31,3 ng/mL'dir. Hasta ve kontrol grupları plazma NGAL ve L-FABP düzeylerine göre karşılaştırıldığında her ikisi için de istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Hemodiyalize alınan olguların ortalama plazma NGAL düzeyi 389,3±98,8 ng/mL, L-FABP düzeyi 232,7±72,8 ng/mL ve hemodiyalize alınmayan olguların ortalama plazma NGAL düzeyi 219,2±68,7 ng/mL, L-FABP düzeyi 204,2±57,1 ng/mL olarak tespit edildi. Hemodiyalize alınan ve medikal tedavi uygulanan (hemodiyaliz uygulanmayan) hastalar plazma NGAL ve L-FABP düzeylerine göre

karşılaştırıldığında, hemodiyaliz uygulanan ve uygulanmayan hastaların plazma NGAL ve L-FABP düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmiştir (sırasıyla $p<0,01$ ve $p<0,05$).

Hasta grubunda yer alan 41 hastanın 11'i ilk 24 saat içinde exitus olmuştur. Hasta grubunda exitus olan olguların ortalama NGAL düzeyi $367,9\pm97,2$ ng/mL, L-FABP düzeyi $255,4\pm69,9$ ng/mL olarak tespit edilmiştir. Hasta gruplarındaki plazma NGAL ve L-FABP düzeyi ile sağkalım karşılaştırıldığında, plazma NGAL düzeyinde anlamlı bir fark tespit edilirken ($p=0,005$); plazma L-FABP düzeyi ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,184$).

Hastaların böbrek hasarının evrelemesi için kullanılan KDIGO evreleme sistemi ile plazma NGAL ve L-FABP düzeyleri karşılaştırıldığında, plazma NGAL düzeyi ile KDIGO evrelemesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilirken ($p<0,05$); plazma L-FABP ve KDIGO evrelemesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,099$). Plazma NGAL ve L-FABP düzeyleri ile çalışma grupları, uygulanan tedavi, sağkalım ve böbrek yetmezliği evreleme sistemlerinin karşılaştırılması Tablo 11'de verilmiştir.

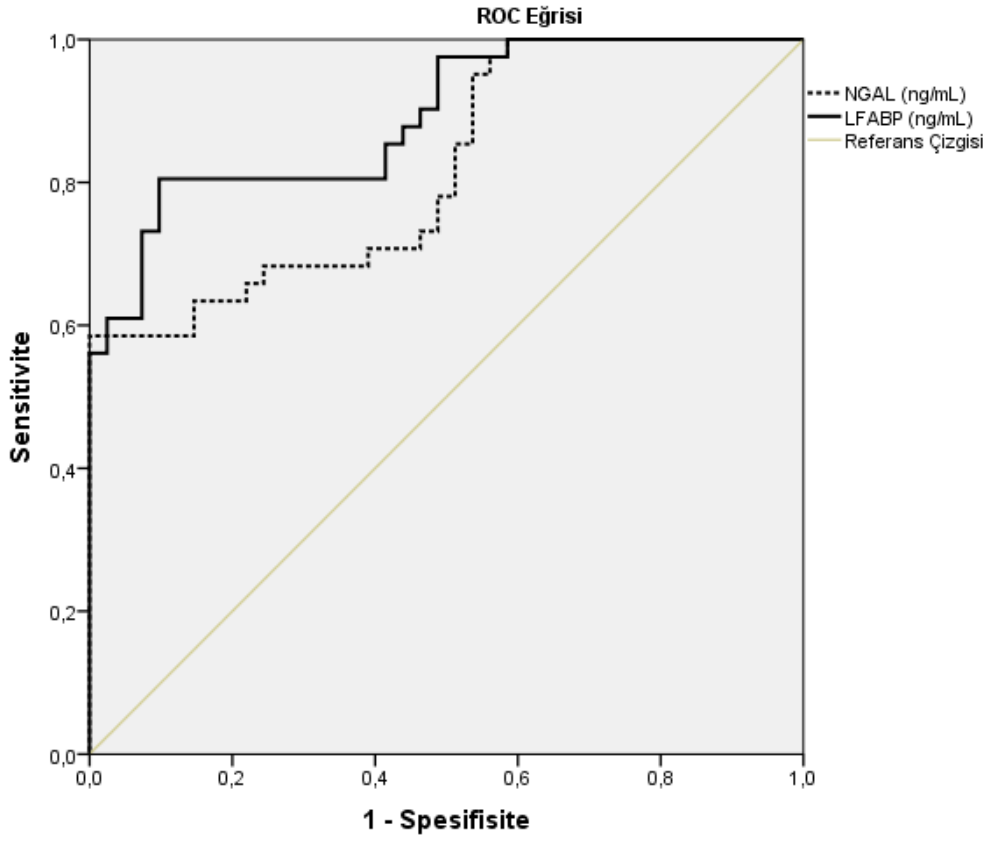
Tablo 11. Plazma NGAL ve L-FABP düzeyleri ile çalışma grupları, uygulanan tedavi, sağkalım ve böbrek yetmezliği evreleme sistemlerinin karşılaştırılması

	NGAL (ng/mL)	L-FABP (ng/mL)
Hasta (n=41)	289,7±117,4	232,7±72,8
Kontrol (n=41)	159,4±56,7	138,4±31,3
	p	<0,001
Medikal Tedavi (n=24)	219,2±68,7	204,2±57,1
Hemodiyaliz (n=17)	389,3±98,8	272,9±74,9
	p	<0,001
Sağ (n=30)	260,9±112,1	224,4±73,2
Exitus (n=11)	367,9±97,2	255,4±69,9
	p	0,005
KDIGO Evre 1 (n=10)	220,2±68,6	207,0±55,9
KDIGO Evre 2 (n=10)	224,2±75,4	203,4±63,1
KDIGO Evre 3 (n=21)	353,9±118,3	258,9±77,0
	p	0,002
AKIN Evre 1 (n=10)	220,2±68,6	207,0±55,9
AKIN Evre 2 (n=10)	224,2±75,4	203,4±63,1
AKIN Evre 3 (n=21)	353,9±118,3	258,9±76,9
	p	0,002

Ortalama ± Standart sapma

NGAL, Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin; L-FABP, Karaciğer Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein

Hastaların ROC analizinde plazma NGAL ve L-FABP düzeyinin akut böbrek hasarını öngörmedeki etkinlikleri incelendiğinde, plazma NGAL düzeyi için; eğri altında kalan alan (area under curve; AUC); 0,819 (%95 güven aralığı (GA): 0,729-0,909) ($p<0,001$), plazma L-FABP düzeyi için; eğri altında kalan alan (area under curve; AUC); 0,891 (%95 güven aralığı (GA): 0,822-0,959) ($p<0,001$) elde edilmiştir (Şekil 1).



Şekil 2. Plazma NGAL ve L-FABP düzeylerinin çalışma grupları arasındaki ROC analiz sonuçları

Hastaların plazma NGAL ve L-FABP düzeyleri ile uygulanan tedaviler arasındaki tanısal test değerlendirme sonuçları incelendiğinde (ROC analizinde); elde edilen kestirim değeri, eğri altında kalan alan, duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve doğruluk ölçümleri Tablo 12’de verilmiştir.

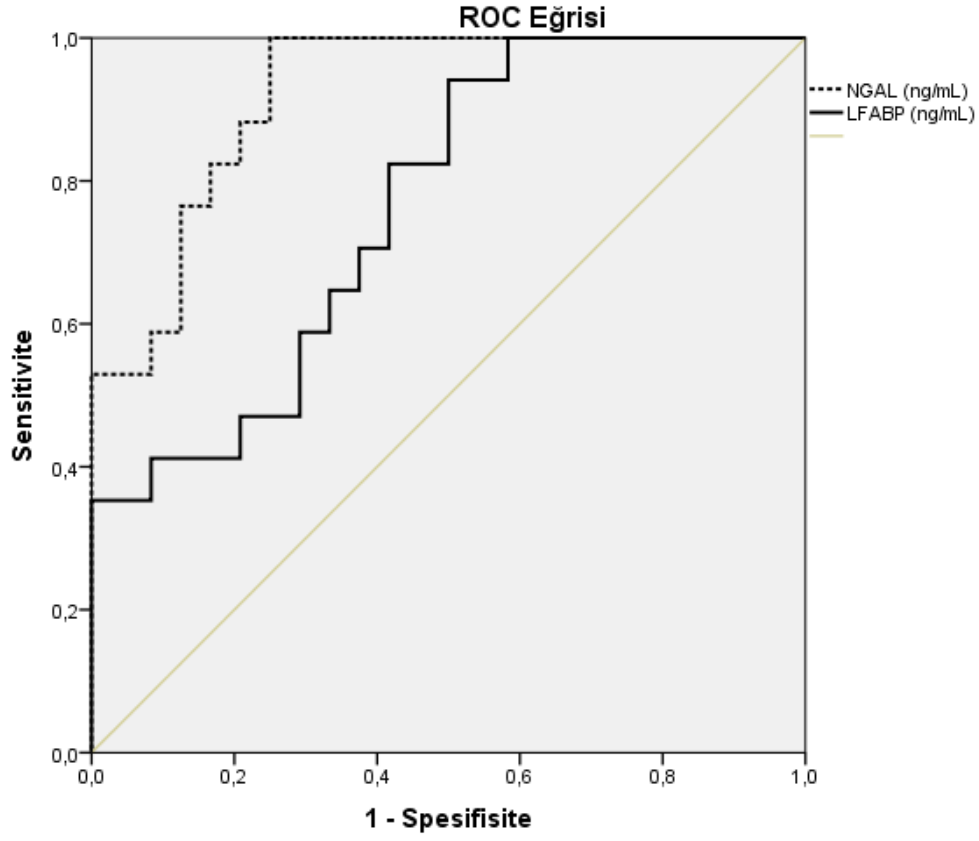
Tablo 12. Plazma NGAL ve L-FABP düzeyleri ile çalışma grupları arasındaki tanısal test değerlendirme sonuçları

	NGAL (ng/mL)	L-FABP (ng/mL)
Kestirim değeri	205 ng/mL	172 ng/mL
Eğri altında kalan alan	0,819	0,891
Duyarlılık (sensitivite)	68,29	80,49
Özgüllük (spesifisite)	73,17	87,80
Pozitif Prediktif Değer	71,79	86,84
Negatif Prediktif Değer	69,77	81,82
Doğruluk	70,73	84,15

(%95 Güven Aralığı)

NGAL, Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin; L-FABP, Karaciğer Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein

Hastaların ROC analizinde plazma NGAL ve L-FABP düzeyinin ile hastalara verilen tedavileri öngörmedeki etkinlikleri incelendiğinde plazma NGAL düzeyi için; eğri altında kalan alan (area under curve; AUC); 0,922 (%95 güven aralığı (GA): 0,844-1,000) ($p<0,001$), plazma L-FABP düzeyi için; eğri altında kalan alan (area under curve; AUC); 0,765 (%95 Güven aralığı (GA): 0,621-0,908) ($p<0,001$) elde edilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. Plazma NGAL ve L-FABP düzeyleri ile hastalara uygulanan tedavilerin ROC analiz sonuçları

Hastaların plazma NGAL ve L-FABP düzeyleri ile uygulanan tedaviler arasındaki tanısal test değerlendirme sonuçları incelendiğinde (ROC analizinde); elde edilen kestirim değeri, eğri altında kalan alan, duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve doğruluk ölçümleri Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13. Plazma NGAL ve L-FABP düzeyleri ile uygulanan tedaviler ile arasındaki tanısal test değerlendirme sonuçları

	NGAL (ng/mL)	L-FABP (ng/mL)
Kestirim değeri	285 ng/mL	230 ng/mL
Eğri altında kalan alan	0,922	0,765
Duyarlılık (sensitivite)	70,37	66,67
Özgüllük (spesifisite)	64,71	64,71
Pozitif Prediktif Değer	76,00	72,73
Negatif Prediktif Değer	57,89	57,89
Doğruluk	68,18	65,85

(%95 Güven Aralığı)

Plazma NGAL ve L-FABP düzeyleri ile yaş, yaşamsal bulgular ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde, yaş ile plazma NGAL ve L-FABP düzeyleri arasında pozitif yönde zayıf şiddette, solunum sayısı ile plazma NGAL ve L-FABP düzeyleri arasında pozitif yönde orta şiddette bir ilişki saptandı. Plazma NGAL düzeyi ile pH arasında negatif yönde zayıf şiddette ilişki saptandı.

Plazma NGAL ve L-FABP düzeyleri ile yaş, vital bulgular ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14. Plazma NGAL ve L-FABP düzeyleri ile yaş, vital bulgular ve laboratuvar parametreleri arasında ilişki

	NGAL (ng/mL)		L-FABP (ng/mL)	
	r	p	r	p
Yaş	0,265	0,016	0,264	0,017
Sistolik KB	-0,211	0,186	-0,120	0,456
Diyastolik KB	-0,143	0,371	-0,122	0,448
Ateş	-0,158	0,323	-0,189	0,236
Nabız	0,098	0,543	0,027	0,865
Solunum sayısı	0,503	0,001	0,399	0,010
Lökosit sayısı (bin/uL)	0,210	0,188	0,075	0,642
Trombosit sayısı (bin/uL)	-0,046	0,777	-0,005	0,973
INR	0,116	0,469	0,145	0,367
Sodyum (mEq/L)	0,006	0,971	-0,017	0,914
Potasyum (mEq/L)	0,154	0,337	0,170	0,289
Klor (mEq/L)	0,065	0,685	0,042	0,795
BUN 0. saat (mg/dL)	-0,196	0,220	-0,148	0,357
BUN 6. saat (mg/dL)	-0,133	0,407	-0,114	0,479
BUN farkı (Başvuru-6. saat)	-0,030	0,053	-0,169	0,292
Kreatin 0. saat (mg/dL)	0,024	0,881	-0,107	0,504
Kreatin 6. saat (mg/dL)	0,102	0,527	-0,083	0,608
Kreatin farkı (Başvuru-6. saat)	-0,274	0,083	-0,274	0,809
Kreatin Fosfokinaz	0,225	0,158	0,175	0,275
GFR (ml/dk/1.73m ²)	0,063	0,697	0,210	0,187
pH	-0,317	0,043	-0,248	0,119
pCO ₂ (mmHg)	0,203	0,202	0,279	0,078
HCO ₃ (mmol/L)	-0,158	0,324	-0,094	0,557

KB, Kan basıncı; INR, International normalized ratio; GFR, Glomerüler Filtrasyon Hızı

5. TARTIŞMA

Akut böbrek hasarı, morbidite, mortalite ve uzun vadeli böbrek fonksiyonu kaybı ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilen kritik ve yaygın bir klinik durumdur (132). Kreatinin düzeyi artışı ve azalmış idrar miktarı baz alınarak tanılandırıldığı ve kreatinin artışı hasarlanma başladıktan çok sonra yükselmeye başladığı için erken tanı amaçlı yeni biyobelirteçlerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur (133). Bugüne kadar, bu belirteçlerin değerlendirilmesi büyük ölçüde ABH'nin erken tespitine odaklanmıştır. Biz ABH hastalarında klinik olarak anlamlı son noktaların tahminini inceleme amaçlı olarak plazma NGAL ve L-FABP biyobelirteçlerinin yetişkinlerde akut renal hasarı, hemodiyalizi ve mortaliteyi tahmin etme öngörülerini inceledik.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ve kontrol gruplarının plazma NGAL ve L-FABP düzeyleri karşılaştırıldığı zaman yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlılık olduğu ve hasta grubunun plazma NGAL ve L-FABP düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Böbrek nakli alıcılarında akut böbrek hasarının erken teşhisi için idrar NGAL'i araştıran Rostami ve ark. (2013), ortalama idrar NGAL düzeyi, ABH'li olmayan hastalara kıyasla ABH'li olan alıcılarda daha yüksek olduğunu bildirilmiştir (79). Literatürde benzer olarak yapılan çalışmalarda da böbrek hastalarının sağlıklı kişilere göre daha yüksek NGAL ve L-FBAP düzeylerine sahip oldukları bildirilmiştir. Mishra ve ark. (2003) iskemik renal hasarda idrarda NGAL düzeyi çalışmış olup çalışmamızla benzer sonuçlar elde edilmiştir (92).

Hemodiyaliz uygulanan hastaların plazma NGAL ve L-FABP değerlerinin daha yüksek olduğu; uygulanmayanlar ile arasında yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Malyszko ve ark. (2008)'de hemodiyaliz hastalarında NGAL düzeylerinin istatistiksel olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir (134). Başka bir çalışmada ise, 30 hemodiyaliz hastasında diyaliz öncesi ve sonrası serum NGAL düzeyleri incelenmiş, bir seanslık hemodiyalizden sonra NGAL düzeyinin yaklaşık dört kat azaldığını ve bu bulguların hemodiyaliz hastalarında serum NGAL düzeylerinin kronik olarak yüksek olduğunu işaret ettiğini bildirmişlerdir (135). Hemolitik üremik sendrom sebebiyle yatırılan hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların hastane yatışının ardından idrarda çalışılan NGAL değerinin diyaliz ihtiyacını tespit etmede etkili bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir (79). Bir başka

çalışmada ise Ralib A. ve ark. (2014) ABY hastalarında acil servise başvurudan sonraki 6-24 saat aralığında NGAL düzeylerini incelemiştir ve NGAL düzeylerinin hasarın şiddetiyle orantılı olarak yükseldiğini tespit etmiştir. Bunun yanında da 24. saat pik NGAL düzeyinin 30 günlük mortaliteyi ve renal replasman tedavisi ihtiyacını öngörebildiğini belirtmişlerdir (136). Çalışmamızdaki sonuçlara benzer olarak Waring ve ark. (2011) idrar NGAL düzeyleri ile ilgili yaptıkları çalışmada renal hasarın lokalizasyonu, progresyonu ve renal replasman ihtiyacı hakkında yol gösterici olduğunu ileri sürmüşlerdir (137). Kamijo ve ark. çok merkezli bir çalışmada KBH olan hastalarda L-FABP düzeyi çalışmış olup renal hastalığın prognozunu tahmin etmede L-FABP'nin etkili bir parametre olduğu ileri sürmüşlerdir (138).

Hasta gruplarındaki plazma NGAL ve L-FABP değerleri ile sağkalım karşılaştırıldığında sağ kalanların plazma NGAL değerinin daha düşük olduğu ve exitus olan hastaların plazma NGAL değeri arasında anlamlı bir fark görülürken, sağ kalanların plazma L-FABP değerleri ve exitus olanların L-FABP değerleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Literatürde sağkalım oranları üzerinde çeşitli sonuçlar bulunmaktadır. Pragas ve ark. (2012) yaptıkları bir metaanalizde NGAL'nin sadece ABH için tanı koydurucu olmayıp aynı zamanda diyalize başlama ihtiyacı ve sağkalım gibi klinik sonuçları öngördüğünü belirtmişlerdir (96). Parr ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada bizim bulgularımıza benzer şekilde NGAL'nin sağkalım için prediktif bir faktör olarak kullanılabileceğini fakat L-FABP için böyle bir sonuç elde edemediklerini bildirmişlerdir (139). Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara benzer şekilde Parikh ve ark. (2013) KIM-1 ve idrar L-FABP'nin pediatrik ve erişkin ABH olan hastalarda mortalite ve hemodiyalizi öngörmedeki etkinliklerini incelemiş L-FABP ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (140). Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulardan farklı olarak Ivady ve ark. (2011) sepsis sırasında şiddetli ABH saptanmasında ve sağkalım tahmininde L-FABP'nin özellikle yararlı olabileceğini vurgulamışlardır (141).

Hastaların KDIGO evrelemesi ile plazma NGAL düzeyleri karşılaştırıldığında, arasında anlamlı bir ilişki tespit edilirken ($p<0.05$); plazma L-FABP ve KDIGO evrelemesi karşılaştırıldığında ise aralarında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Benzer şekilde AKIN evreleme sistemi ile plazma NGAL düzeyleri karşılaştırıldığında, plazma NGAL düzeyi ile AKIN evrelemesi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilirken

($p < 0.05$); plazma L-FABP düzeyi ile AKIN evrelemesi arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Sonuç olarak çalışmamızda AKIN ve KDIGO evreleme ile ilişkili NGAL değerinin de yükseldiği belirlenmiştir. Literatürde benzer bir sonuç, Yıldız (2011) tarafından yapılan erişkin hastalarda kardiyopulmoner bypass sonrasında gelişen akut böbrek hasarının erken tanısında Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin ve Sistatin-C'nin önemi ile ilgili araştırması AKIN evreleme ile NGAL düzeyi arasında pozitif yönlü korelasyonu göstererek çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir (142).

Araştırmamızda hastaların ROC analizinde plazma NGAL düzeyinin akut böbrek hasarını öngörmedeki etkinliği incelendiğinde eğri altında kalan alan değerinin 0.819 duyarlılığın %68.29, özgüllük (spesifite) değeri %73.17 olarak tespit edilmiştir. Bu konuda yapılan bir çalışmada 6. saatte yapılan test sonucunda NGAL'nin öngörme etkinliğinde AUC değerinin 0.612 (CL: 0.447-0.778); duyarlılığın %61 özgüllüğün ise %40 olduğu belirlenmiştir (79). Haase ve ark. (2009) ise kardiyak cerrahiden sonra 2-6 saat içinde idrar NGAL çalışıp, AUC ve ROC değerinin sırasıyla 0,9 ve 0,78'in üzerinde öngörüye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Ek olarak, ameliyattan iki saat sonra idrar NGAL için 204 ng/mL'lik bir kesme değerinin en iyi duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu vurgulamışlardır (143). Bir başka çalışmada ise kardiyopulmoner operasyondan iki saat sonra idrar NGAL'si, 150 mg/mL'lik bir kesme değeri kullanılarak AKI tahmini için AUC değeri 0,95, duyarlılık 0,79 ve özgüllüğü 0,92 olarak tespit edilmiştir (144). Bu bulgular ABH'li hastalarda idrar NGAL'sinin önemli ölçüde arttığı yetişkinlerin prospektif çalışmalarında doğrulandığını ortaya koymaktadır.

Son zamanlarda, böbrek hastalıklarında L-FABP'nin prediktif ve prognostik değeri önemli ölçüde dikkat çekmiştir. Çok sayıda çalışma, L-FABP'nin çeşitli böbrek hastalıklarının umut verici bir biyobelirteci olduğunu göstermiştir ve ayrıca böbrek hasarını hafiflettiği de gösterilmiştir (145). L-FABP'nin akut böbrek hasarı ve kronik böbrek hastalığı dahil olmak üzere böbrek hastalığı geliştirme riski taşıyan hastaları belirleme ve böbrek hastalığı seyrinde böbrekleri koruma becerisine ilişkin çok sayıda çalışma yapılmıştır (146, 147). Araştırmamızda hastaların ROC analizinde plazma L-FABP'nin akut böbrek hasarını öngörmedeki etkinliği incelendiğinde AUC (eğri altında kalan alan) değerinin 0,891 (CI: 0,822-0.959); duyarlılığın (sensitivite) %80,49

(%95 GA'da %65,13-%91,18); özgülük (spesifisite) değeri %87,80 (%95 GA'da %73,8-%95,92) olarak tespit edilmiştir. L-FABP'nin böbrek hastalığının yeni bir biyobelirteci olarak araştırıldığı bir çalışmada cut-off değeri 119,8 µg / g.cr olarak seçildiyse idrar L-FABP'nin duyarlılık ve özgülüğünün sırasıyla %87,5 ve %90,5 olduğu ifade edilmiştir. Bu nedenle, idrar L-FABP'nin, akut böbrek hasarının prognozu için doğru bir gösterge olabileceği ifade edilmiştir (145). Portilla ve ark. (2008) ise insanlarda ameliyattan dört saat sonra idrar L FABP düzeylerinin, AUC 0,81, duyarlılık 0,714 ve özgülük 0,684 olan ABH için bağımsız bir risk göstergesi olduğunu bildirmişlerdir (101).

Hastaların ROC analizinde plazma NGAL düzeyinin ile hastalara verilen tedavileri öngörmedeki etkinlikleri incelendiğinde plazma NGAL'nin; AUC (eğri altında kalan alan) değerinin 0,922 (GA: 0,844-1,000); duyarlılık (sensitivite) değerinin %70,37 (%95 GA'da %49,82-%86,25); özgülük (spesifisite) değerinin ise %64,71 (%95 GA'da %38,33-%85,79) olduğu tespit edilmiştir. Bu konuda yapılan bir çalışmada 6. saatte yapılan test sonucunda NGAL'nin AUC değerinin 0,612 (GA: 0,447-0,778); duyarlılığın %61 özgülüğün ise %40 olduğu belirlenmiştir (79). Kontrast nefropatisi olan hastalarda yapılan bir çalışmada NGAL'nin tedavileri öngörmedeki etkinliği incelenmiş ve müdahaleden sonra iki saat içinde idrar NGAL ve NGAL'de önemli artış olduğu; 100 ng/mL'lik bir kesme değeri kullanarak 0,92; duyarlılık, % 73 özgülük tespit edildiği; iki saatlik NGAL için AUC için %100, 0,91; duyarlılık, %73; ve özgülük belirlendiği ifade edilmiştir (93). İdrar NGAL ve IL-18, böbrek transplantasyonunu takiben gecikmiş greft fonksiyonu için öngörücü biyobelirteçlerin incelendiği araştırmada gecikmiş greft fonksiyon grubunda daha büyük NGAL değerleri; 1.000 ng/mg kreatinin kesme değeri kullanarak 0.90; duyarlılık, %90 özgülük değerine sahip olduğu ve gecikmiş greft fonksiyonunun öngörülmesinde % 83 etkili olduğu ifade edilmiştir (148).

Çalışmamızdaki hastaların ROC analizinde plazma L-FABP düzeyinin ile hastalara verilen tedavileri öngörmedeki etkinlikleri incelendiğinde plazma L-FABP'nin; AUC (eğri altında kalan alan) değerinin 0,765 (%95 GA'da), 0,621-0,908); duyarlılığın (sensitivite) %66,67 (%95 GA'da %44,68-84,37); özgülük (spesifisite) değerinin ise %64,71 (%95 GA'da %38,33-85,79) olarak tespit edilmiştir. Manabe ve ark. (2011) elektif kateterizasyon uygulanan 220 KBH hastasını incelemiş ve bu hastaların

%8,6'sının kontrast kaynaklı akut böbrek hastalığı (KK-ABH) geliştirdiği bulunmuştur. Aynı çalışmada, idrar L-FABP'nin kontrast kaynaklı akut böbrek hastalığını tahmin etmede kararlı bir belirteç olduğu ve %82 duyarlılık ve %69 özgüllük ile kontrast kaynaklı akut böbrek hastalığı (KK-ABH) gelişimini öngördüğü sonucuna varılmıştır. KK-ABH grubu ve KK-ABH olmayan grup arasında çeşitli biyobelirteçlerin seviyeleri de karşılaştırılmıştır. Kontrast madde uygulanmasından önce yalnızca idrar L-FABP seviyeleri belirgin şekilde farklı iken; serum kreatinin, eGFR ve idrar NAG gibi diğer faktörlerin seviyeleri, anjiyografiden sonra sadece 1. ve 2. günlerde büyük ölçüde farklılık gösterdiği ifade edilmiştir (149). Literatüre benzer şekilde çalışma sonuçlarımız, L-FABP seviyesinin ABH'nin erken bir öngörücüsü olduğunu göstermektedir.

ABH'ye eşlik eden ek hastalıklar ve hastalığın şiddeti ile diğer prognostik faktörlerin bu proteinleri etkileyebileceği ifade edilmiştir. İdrar nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, prerenal ve intrinsik böbrek yetmezliği ile sonuçlara ilişkin yapılan çalışmada ABH'li hastanede yatan hastalarda idrar NGAL'si renal replasman ihtiyacı ve mortalite tahmini için AUC-ROC 0,71 (% 95 GA 0,62 ila 0,8) öngörücü bir biyobelirteç olarak kullanabileceği bildirilmiştir (150).

Plazma NGAL ve L- FABP ile yaş, vital bulgular ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde, yaş ve solunum sayısı ile NGAL (ng/mL) ve L- FABP (ng/mL) düzeyleri arasında pozitif korelasyon; pH ile NGAL (ng/mL) düzeyi arasında ise negatif korelasyon gözlemlendiği tespit edilmiştir. Diyaliz hastalarında NGAL, rezidüel renal fonksiyon, renal replasman tedavisi tipi ve inflamasyon ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada yaş, rezidüel renal fonksiyon, high spesifik C-reaktif protein (hsCRP), IL-6, TNF- α , diyaliz süresi ve diğer laboratuvar parametrelerinin NGAL düzeyi ile korele olduğunu bildirmişlerdir (134). Ancak başka araştırmalarda NGAL'in yaştan bağımsız olduğu ve birçok klinik değişken ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (151). Bir başka araştırmada ise, tek bir prediktif parametre olarak idrar L-FABP, ilk hafta renal transplantasyon sonucu idrar NGAL ile eşdeğer prediktif doğruluk gösterdiği; idrar konsantrasyonları UCr'ye normalize edildiğinde, her iki biyobelirtecin öngörü kabiliyetinin önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir (151).

Cinsiyet ile hasta grubunun laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmedi. Bu konuda yapılan bilimsel araştırmalarda da ABH'li hastalarda cinsiyet ile laboratuvar parametreleri arasında anlamlılık tespit edilmemiştir (152, 153).

Hastalara verilen tedavi (renal replasman tedavisi) ve sağkalım ile cinsiyet arasında bir ilişki bulunamamıştır. Retrospektif ve çok merkezli bir çalışmada hastalara uygulanan tedavi şekli ve sağkalım oranı ile cinsiyet arasında anlamlılık olmadığı, demografik değişkenlerin prognoz konusunda belirleyici olmayacağı belirtilmiştir (118).

Kısa bir süre öncesine kadar, NGAL ve L-FABP; sadece böbrek gelişiminde rol oynayan bir faktör ve insan klinik uygulamalarında kullanımının daha fazla doğrulanmasını bekleyen umut verici deneysel bir böbrek hasarı biyobelirteci olduğu tespit edilmişti. Son alışmalar, akut böbrek yetmezliğini tahmin etmede bu proteinler için önemli bir umut vaat etmektedir ve devam eden büyük ölçekli doğrulama çalışmalarının sonuçları merakla beklenmektedir. Bu proteinlerin bazı böbrek hastalıkları ile ilişkili durumların (örneğin, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, glomerülo nefrit ve vaskülit) patofizyolojik süreçlerinde eşit derecede önemli bir role sahip olup olmayacağını belirlemek için gelecekteki araştırmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca NGAL ve L-FABP, kronik nefropatilerden zaten etkilenmiş hastalarda böbrek fonksiyonunda sadece akut değil, aynı zamanda kronik kötüleşmeyi de tahmin etmede prognostik değere sahip olabilir. Tüm bu nedenlerden ötürü, gelecekte NGAL ve L-FABP ölçümünün klinik nefrolojide ve ötesinde yeni medikal uygulamaları vaat ettiği beklenebilir.

Çalışmamız prospektif bir çalışma olmasına rağmen başlıca kısıtlılıklarından birisi sağkalımda sadece ilk 24 saat değerlendirilmiştir. Kurumumuzda takip edilen hastaların ilerleyen dönemlerde yani başvurudan 24 saat sonraki takiplerinde exitus olduğu ya da gelişinde medikal tedavi önerilip ilerleyen dönemlerde renal replasman tedavisine ihtiyaç duyduğu görülmüştür. Bu sebeple hastaların takip sürelerinin daha uzun olduğu çalışmaların da literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Bunun yanı sıra hasta sayısının az olması nedeniyle literatürden farklı olarak L- FABP'nın mortalite üzerindeki etkisinin yeni çalışmalara ihtiyaç duyduğu kanısındayız. Çalışmamızın kısıtlamalarından ikincisi de hastaların geliş saati 0. saat olarak

değerlendirilip 6. saatinde alınan kan değerinden plazma NGAL ve L-FABP çalışılmış olup, literatürdeki diğer çalışmalarda hastalardan farklı sayıda aralıklarla alınan kan ve idrar örneklerinden bu biyobelirteçler çalışılmıştır ve bu durum çalışmalar arasında sonuçların karşılaştırılmasını güçleştirebilir. Son olarak da araştırmamızın tek merkezde yürütülmesinden kaynaklı; sonuçların toplum genelini kapsayıp kapsamadığı bilinmemektedir.



6. SONUÇ

- ABH'lı erkek hastaların kan basıncı ABH'lı kadın hastalardan daha yüksektir.
- ABH'lı olguların plazma NGAL ve L-FABP düzeyleri yükselmektedir.
- ABH'lı olgularda plazma NGAL'nin sensitivitesi %68,3, spesifitesi %73,1 iken L-FABP'nin sensitivitesi %80,5, spesifite %87,8'dir.
- Hemodiyaliz gerektiren ABH'lı olgularda plazma NGAL düzeyleri diğer olgulardan daha yüksek tespit edilmiştir.
- Exitus olan olguların plazma NGAL düzeyi, sağ kalan olguların plazma NGAL düzeyinden daha yüksek tespit edilmiştir.
- Plazma NGAL düzeyi ile KDIGO evrelemesi arasında ilişki bulunmaktadır.
- Plazma L-FABP düzeyi ile KDIGO evrelemesi arasında ilişki yoktur.
- Plazma NGAL düzeyi ile AKIN evrelemesi arasında ilişki bulunmaktadır.
- Plazma L-FABP ile AKIN evrelemesi arasında ilişki yoktur.
- Plazma NGAL ve L-FABP düzeyi ile yaş arasında ilişki vardır.
- Plazma NGAL ve L-FABP düzeyi ile solunum sayısı arasında ilişki vardır.
- Plazma NGAL düzeyi ile pH arasında ilişki vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Çivilibal M, BY A. Güncel kılavuzlar eşliğinde akut böbrek hasarı. Haseki Tıp Bülteni. 2015;53(2):116-19.
2. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Critical care*. 2006;10(3):R73.
3. Lameire N. The definitions and staging systems of acute kidney injury and their limitations in practice. *Arab journal of nephrology and transplantation*. 2013;6(3):145-52.
4. Kieran N, Brady H. Clinical evaluation, management, and outcome of acute renal failure. *Comprehensive clinical nephrology*. 2003;2:183-206.
5. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care*. 2004;8(4):R204.
6. Feest T, Round A, Hamad S. Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *British Medical Journal*. 1993;306(6876):481-3.
7. Scheuermeyer FX, Grafstein E, Rowe B, Cheyne J, Grunau B, Bradford A, et al. The clinical epidemiology and 30-day outcomes of emergency department patients with acute kidney injury. *Canadian journal of kidney health and disease*. 2017;4:2054358117703985.
8. Hoste EA, Kellum JA. Incidence, classification, and outcomes of acute kidney injury. *Acute Kidney Injury*. 156: Karger Publishers; 2007. p. 32-8.
9. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Current opinion in critical care*. 2002;8(6):509-14.
10. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;8(9):1482-93.
11. Li PKT, Burdmann EA, Mehta RL. Acute kidney injury: global health alert. *Arab journal of nephrology and transplantation*. 2013;6(2):75-81.
12. Paragas N, Qiu A, Zhang Q, Samstein B, Deng S-X, Schmidt-Ott KM, et al. The Ngal reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time. *Nature medicine*. 2011;17(2):216.
13. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Annals of internal medicine*. 2008;148(11):810-9.
14. Xu Y, Xie Y, Shao X, Ni Z, Mou S. L-FABP: A novel biomarker of kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2015;445:85-90.

15. Parkmaksız G. Veziköüretel reflüsü olan hastalarda NGAL, KIM-1 ve L-FABP düzeyleri. 2013.
16. Lameire NH. Contrast-induced nephropathy—prevention and risk reduction. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(suppl_1):i11-i23.
17. Hilton R. Acute renal failure. *Bmj*. 2006;333(7572):786-90.
18. Açıköz HE, Tüysüz Ö, Sarandöl E, Dirican M. Glomerüler Filtrasyon Hızı Tahmininde MDRD Formülünün Kreatinin Klirensi İle Karşılaştırılması. *Tr Biokim Derg*. 2013;11:21-9.
19. Abernethy VE, Lieberthal W. Acute renal failure in the critically ill patient. *Critical care clinics*. 2002;18(2):203-22.
20. Horoz M, Özgür Ö. Akut böbrek yetmezliği. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2004;1(3):48-63.
21. Abdel-Kader K, Palevsky P. Acute kidney injury in the elderly. *Clinics in geriatric medicine*. 2009;25(3):331.
22. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Critical care medicine*. 2006;34(7):1913-7.
23. 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. *Critical care*. 2007;11(2):R31.
24. Levey AS, James MT. Acute Kidney Injury. *Ann Intern Med*. 2017;167(9):Itc66-itc80.
25. Hsu CY, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Chertow GM, Go AS. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int*. 2007;72(2):208-12.
26. Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(4):1143-50.
27. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, Mortis G, Fick GH, Mucenski M, et al. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care*. 2005;9(6):R700-9.
28. Liangos O, Wald R, O'Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(1):43-51.
29. Wald R, Quinn RR, Luo J, Li P, Scales DC, Mamdani MM, et al. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *Jama*. 2009;302(11):1179-85.
30. Tonelli M, Gill J, Pandeya S, Bohm C, Levin A, Kiberd BA. Barriers to blood pressure control and angiotensin enzyme inhibitor use in Canadian patients with chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(8):1426-33.

31. Bahar T, Kaplan M, Muruvvet Y, Nehir SU, Tolga C, Adlan O, et al., editors. Cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass in patients with preoperative non-dialysis dependent renal insufficiency. *Heart Surg Forum*; 2015.
32. Jameson JL. *Harrison's principles of internal medicine*: McGraw-Hill Education; 2018.
33. Thakar CV, Liangos O, Yared J-P, Nelson D, Piedmonte MR, Hariachar S, et al. ARF after open-heart surgery: Influence of gender and race. *American journal of kidney diseases*. 2003;41(4):742-51.
34. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(7):1393-9.
35. Oezkur M, Wagner M, Weismann D, Krannich JH, Schimmer C, Riegler C, et al. Chronic hyperglycemia is associated with acute kidney injury in patients undergoing CABG surgery—a cohort study. *BMC cardiovascular disorders*. 2015;15(1):1-6.
36. Shanl G, Richard J. *Textbook of nephrology*. 7 ed: Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 1215-70.
37. Thadhani R, Pascual M, Bonventre Jv. Acute renal failure *N Engl J Med*. 1996;334:1448-60.
38. Buysen J, Houthoff H, Krediet R, Arisz L. Acute interstitial nephritis: a clinical and morphological study in 27 patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1990;5(2):94-9.
39. Hricik DE, Chung-Park M, Sedor JR. Glomerulonephritis. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(13):888-99.
40. Kron IL, Harman PK, Nolan SP. The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. *Annals of surgery*. 1984;199(1):28.
41. Floege J, Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2010.
42. Torun D, Sezer S, Kayaselcuk F, Zumrutdal A, Ozdemir FN, Haberal M. Acute interstitial nephritis due to cefoperazone. *Annals of Pharmacotherapy*. 2004;38(9):1446-8.
43. Bourgault M, Grimbert P, Verret C, Pourrat J, Herody M, Halimi JM, et al. Acute renal infarction: a case series. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;8(3):392-8.
44. R. S, PR. P, E. TJ, Stephan. SJ, John. MO, David CM, et al. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. 7 ed 2011. p. 615-21.
45. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood*. 2010;116(20):4060-9.
46. Abuelo GJ. Diagnosing vascular causes of renal failure. *Annals of internal medicine*. 1995;123(8):601-14.

47. Mayo RR, Swartz RD. Redefining the incidence of clinically detectable atheroembolism. *The American journal of medicine*. 1996;100(5):524-9.
48. Finch T, Ryatt K. Livedo reticularis caused by cholesterol embolization may improve with simvastatin. *British Journal of Dermatology*. 2000;143(6):1319-20.
49. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine, 19e*: McGraw-hill; 2015.
50. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney international*. 2010;77(11):956-61.
51. Khodamoradi Z, Pakfetrat M, Torabinezhad S, Sagheb MM. Acute interstitial nephritis in the south of Iran; an observational study. *Journal of Nephropathology*. 2017;6(3):225.
52. Humphreys BD, Lin S-L, Kobayashi A, Hudson TE, Nowlin BT, Bonventre JV, et al. Fate tracing reveals the pericyte and not epithelial origin of myofibroblasts in kidney fibrosis. *The American journal of pathology*. 2010;176(1):85-97.
53. Akcay A, Turkmen K, Lee D, Edelstein CL. Update on the diagnosis and management of acute kidney injury. *International journal of nephrology and renovascular disease*. 2010;3:129.
54. Patel T, Kumar S, Singh A. Post-renal acute renal failure. *Kidney international*. 2007;72(7):890-4.
55. Awdishu L, Wu S. Acute kidney injury. *JQ Hudson, Pharm D, FASN, FCCP, FNKF, & BCPS, Renal/Pulmonary Critical Care*. 2017;2:7-26.
56. Harwood R, Bridge J, Ressel L, Scarfe L, Sharkey JW, Czanner G, et al. Murine models of renal ischaemia reperfusion injury: An opportunity for refinement using non-invasive monitoring methods. *BioRxiv*. 2019.
57. Group KDIGOAKIW. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1-138.
58. Bedford M, Farmer C, Levin A, Ali T, Stevens P. Acute kidney injury and CKD: chicken or egg? *American Journal of Kidney Diseases*. 2012;59(4):485-91.
59. Aerts JM, Kallemeijn WW, Wegdam W, Ferraz MJ, van Breemen MJ, Dekker N, et al. Biomarkers in the diagnosis of lysosomal storage disorders: proteins, lipids, and inhibodies. *Journal of inherited metabolic disease*. 2011;34(3):605-19.
60. Devarajan P. Acute kidney injury in children: Clinical features, etiology, evaluation, and diagnosis. *UpToDate*. 2016.
61. Awdishu L, Coates CR, Lyddane A, Tran K, Daniels CE, Lee J, et al. The impact of real-time alerting on appropriate prescribing in kidney disease: a cluster randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2016;23(3):609-16.
62. Blantz RC. Pathophysiology of pre-renal azotemia. *Kidney international*. 1998;53(2):512-23.
63. Gulati S. Acute kidney injury in children. *Clinical Queries: Nephrology*. 2012;1(1):103-8.

64. Tanrıverdi MH. Akut böbrek yetmezliği. *Konuralp Tıp Dergisi*. 2010;2(1):46-52.
65. Hr B. Singer GG: Acute renal failure. *Lancet*. 1995;346:1533-40.
66. ÖĞÜTMEN MB. Akut böbrek yetmezliği. *Göğüs-Kalp-Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği Dergisi*; Sayı: 2; 25-33. 2011.
67. Jefferson JA, Thurman JM, Schrier RW. Pathophysiology and etiology of acute kidney injury. *Comprehensive clinical nephrology*: Elsevier; 2010. p. 797-812.
68. Johnson RJ, Feehally J, Floege J. *Comprehensive clinical nephrology E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2014.
69. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *The Journal of clinical investigation*. 2004;114(1):5-14.
70. Ostermann M, Joannidis M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. *Critical care*. 2016;20(1):299.
71. Martinez-Maldonado M, Kumjian DA. Acute renal failure due to urinary tract obstruction. *The Medical clinics of North America*. 1990;74(4):919.
72. Kdigo A. Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1-138.
73. Kodzwa R. ACR manual on contrast media: 2018 Updates. *Radiologic technology*. 2019;91(1):97-100.
74. Kalantarina K. Novel imaging techniques in acute kidney injury. *Current drug targets*. 2009;10(12):1184-9.
75. Kim WS, Han TI, Kim SH, Park M, Kim I-O, Yeon KM. Renal Doppler Ultrasound Examination of Ureteral Obstruction in Rabbits:: Effects of Different Sites and Degrees of Obstruction on Renal Resistive Index. *Investigative radiology*. 2004;39(9):531-6.
76. López-Gómez JM, Rivera F. Renal biopsy findings in acute renal failure in the cohort of patients in the Spanish Registry of Glomerulonephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(3):674-81.
77. Rizvi MS, Kashani KB. Biomarkers for early detection of acute kidney injury. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*. 2017;2(3):386-99.
78. Charlton JR, Portilla D, Okusa MD. A basic science view of acute kidney injury biomarkers. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014;29(7):1301-11.
79. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *The Lancet*. 2005;365(9466):1231-8.
80. Ikenaga H, Suzuki H, Ishii N, Itoh H, Saruta T. Enzymuria in non-insulin-dependent diabetic patients: signs of tubular cell dysfunction. *Clinical science*. 1993;84(4):469-75.
81. Westhuyzen J, Endre ZH, Reece G, Reith DM, Saltissi D, Morgan TJ. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal

- impairment in the intensive care unit. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003;18(3):543-51.
82. Miyata T, Jadoul M, Kurokawa K, De Strihou CVY. Beta-2 microglobulin in renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1998;9(9):1723-35.
83. Garçon G, Leleu B, Zerimech F, Marez T, Haguenoer J-M, Furon D, et al. Biologic markers of oxidative stress and nephrotoxicity as studied in biomonitoring of adverse effects of occupational exposure to lead and cadmium. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2004;46(11):1180-6.
84. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(20):2049-60.
85. Russo L, Sandoval R, McKee M, Osicka T, Collins A, Brown D, et al. The normal kidney filters nephrotic levels of albumin retrieved by proximal tubule cells: retrieval is disrupted in nephrotic states. *Kidney international*. 2007;71(6):504-13.
86. Gracie JA, Robertson SE, McInnes IB. Interleukin-18. *Journal of leukocyte biology*. 2003;73(2):213-24.
87. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, Faubel S, Edelstein CL. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2004;43(3):405-14.
88. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology*. 2010;15(4):419-28.
89. McIlroy DR, Wagener G, Lee HT, Riou B. Biomarkers of acute kidney injury: an evolving domain. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2010;112(4):998-1004.
90. Soni SS, Cruz D, Bobek I, Chionh CY, Nalesso F, Lentini P, et al. NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *International urology and nephrology*. 2010;42(1):141-50.
91. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics*. 1997;45(1):17-23.
92. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(10):2534-43.
93. Hirsch R, Dent C, Pfriem H, Allen J, Beekman RH, Ma Q, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatric Nephrology*. 2007;22(12):2089.
94. Fadel FI, Rahman AMA, Mohamed MF, Habib SA, Ibrahim MH, Sleem ZS, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker for prediction of acute kidney injury after cardio-pulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. *Archives of medical science: AMS*. 2012;8(2):250.

95. Mishra J, Ma Q, Kelly C, Mitsnefes M, Mori K, Barasch J, et al. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. *Pediatric Nephrology*. 2006;21(6):856-63.
96. Paragas N, Qiu A, Hollmen M, Nickolas TL, Devarajan P, Barasch J. NGAL-Siderocalin in kidney disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2012;1823(9):1451-8.
97. Thomas ME, Morrison AR, Schreiner GF. Metabolic effects of fatty acid-bearing albumin on a proximal tubule cell line. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1995;268(6):F1177-F84.
98. Maatman RG, Van Kuppevelt T, Veerkamp JH. Two types of fatty acid-binding protein in human kidney. Isolation, characterization and localization. *Biochemical Journal*. 1991;273(3):759-66.
99. Kamijo A, Kimura K, Sugaya T, Yamanouchi M, Hikawa A, Hirano N, et al. Urinary fatty acid-binding protein as a new clinical marker of the progression of chronic renal disease. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2004;143(1):23-30.
100. Pelsers MM, Hermens WT, Glatz JF. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clinica chimica acta*. 2005;352(1-2):15-35.
101. Portilla D, Dent C, Sugaya T, Nagothu K, Kundi I, Moore P, et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney international*. 2008;73(4):465-72.
102. Doi K, Noiri E, Sugaya T. Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new renal biomarker in critical care. *Current Opinion in Critical Care*. 2010;16(6):545-9.
103. Çankaya E, Keleş M. Akut Böbrek Hasarını Önleme ve Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Nefroloji-Özel Konular*. 2014;7(1):26-30.
104. Tepel M, Van Der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(3):180-4.
105. Kay J, Chow WH, Chan TM, Lo SK, Kwok OH, Yip A, et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *Jama*. 2003;289(5):553-8.
106. DE H, Chung-Park M, Sedor JR. Glomerulonephritis. *N Engl J MED*. 1998;339:888.
107. Lauschke A, Teichgräber U, Frei U, Eckardt K-U. 'Low-dose' dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney international*. 2006;69(9):1669-74.
108. Lameire N, Vanholder R. Pathophysiologic features and prevention of human and experimental acute tubular necrosis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001;12(suppl 1):S20-S32.
109. Lombardi R, Ferreiro A, Servetto C. Renal function after cardiac surgery: adverse effect of furosemide. *Renal failure*. 2003;25(5):775-86.

110. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, Presterl E, Druml W, Hiesmayr M. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2000;11(1):97-104.
111. Star RA. Treatment of acute renal failure. *Kidney international*. 1998;54(6):1817-31.
112. Conger JD. Interventions in clinical acute renal failure: what are the data? *American journal of kidney diseases*. 1995;26(4):565-76.
113. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lee J, et al. Calorie intake and patient outcomes in severe acute kidney injury: findings from The Randomized Evaluation of Normal vs. Augmented Level of Replacement Therapy (RENAL) study trial. *Critical Care*. 2014;18(2):R45.
114. Himmelfarb J, Joannidis M, Molitoris B, Schietz M, Okusa MD, Warnock D, et al. Evaluation and initial management of acute kidney injury. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(4):962-7.
115. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL. *Harrison's principles of internal medicine*. Shock. 1996;5(1):78.
116. Akpolat T, Ank N. Akut Böbrek Yetmezliği. T Akpolat, N Arık *Nefroloji El Kitabı*, Ankara. 1976:175-86.
117. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units--causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality: a prospective, multicenter study. *Critical care medicine*. 1996;24(2):192-8.
118. Zhou J, Yang L, Zhang K, Liu Y, Fu P. Risk factors for the prognosis of acute kidney injury under the Acute Kidney Injury Network definition: a retrospective, multicenter study in critically ill patients. *Nephrology*. 2012;17(4):330-7.
119. 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;105(3):485-91.
120. Zhou H, Hewitt SM, Yuen PS, Star RA. Acute kidney injury biomarkers--needs, present status, and future promise. *Nephrology self-assessment program: NephSAP*. 2006;5(2):63.
121. Devarajan P, editor *Proteomics for biomarker discovery in acute kidney injury*. *Seminars in nephrology*; 2007: Elsevier.
122. Liangos O. Urinary kidney injury molecule-1 level is an early and sensitive marker of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:403A.
123. Kayaaltı S, Kayaaltı Ö, Aksebzeci BH. Akut Böbrek Hasarında Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin ile Mortalite İlişkisi. *Türk Yogun Bakim Dergisi*. 2018;16(3):101-8.
124. Koyner J, Parikh C. Biomarkers predict progression of acute kidney injury after cardiac surgery (*Journal of the American Society of Nephrology* (2012) 23 (905-914)). *Journal of the American Society of Nephrology*. 2012;23(7).

125. Sharawey MA, Shawky EM, Ali LH, Mohammed AA, Hassan HA, Fouad YM. Cystatin C: a predictor of hepatorenal syndrome in patients with liver cirrhosis. *Hepatology international*. 2011;5(4):927-33.
126. Huang Y, Craig Don-Wauchope A. The clinical utility of kidney injury molecule 1 in the prediction, diagnosis and prognosis of acute kidney injury: a systematic review. *Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy)(Discontinued)*. 2011;10(4):260-71.
127. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Poniatowski B, Malyszko JS, Dobrzycki S. Urinary and serum biomarkers after cardiac catheterization in diabetic patients with stable angina and without severe chronic kidney disease. *Renal failure*. 2009;31(10):910-9.
128. Yokoyama T, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Hoshino S, Yasuda T, Kimura K. Urinary excretion of liver type fatty acid binding protein accurately reflects the degree of tubulointerstitial damage. *The American journal of pathology*. 2009;174(6):2096-106.
129. Mehmet Uzun [1] ET, Burak KARAKAŞ [3] , Mehmet TANRISEV [4] , Yusuf KURTULMUŞ [5] , Mustafa YILDIRIM [6] , Semih GÜLLE [7] , Harun AKAR [8]. Akut böbrek yetmezliği tanılı hastalarda tedavi öncesi ve sonrası iskemik modifiye albümin düzeylerinin incelenmesi. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi*. 2015;2.
130. Kellum JA, Lameire N, Group KAGW. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Critical care*. 2013;17(1):204.
131. Slack A, Ho S, Forni LG. The management of acute renal failure. *Medicine*. 2007;35(8):434-7.
132. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney international*. 2012;81(5):442-8.
133. Jo SK, Rosner MH, Okusa MD. Pharmacologic treatment of acute kidney injury: why drugs haven't worked and what is on the horizon. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2007;2(2):356-65.
134. Malyszko J, Malyszko JS, Koc-Zorawska E, Kozminski P, Mysliwiec M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in dialyzed patients is related to residual renal function, type of renal replacement therapy and inflammation. *Kidney and blood pressure research*. 2009;32(6):464-9.
135. Bolignano D, Della Torre A, Lacquaniti A, Costantino G, Fries W, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in patients with Crohn disease undergoing treatment with infliximab. *Journal of Investigative Medicine*. 2010;58(3):569-71.
136. Ralib AM, Pickering JW, Shaw GM, Than MP, George PM, Endre ZH. The clinical utility window for acute kidney injury biomarkers in the critically ill. *Critical Care*. 2014;18(6):1-13.

137. Waring WS, Moonie A. Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury. *Clinical toxicology*. 2011;49(8):720-8.
138. Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, Yamanouchi M, Hirata Y, Ishimitsu T, et al. Clinical evaluation of urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein as a marker for the monitoring of chronic kidney disease: a multicenter trial. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2005;145(3):125-33.
139. Parr SK, Clark AJ, Bian A, Shintani AK, Wickersham NE, Ware LB, et al. Urinary L-FABP predicts poor outcomes in critically ill patients with early acute kidney injury. *Kidney Int*. 2015;87(3):640-8.
140. Parikh CR, Thiessen-Philbrook H, Garg AX, Kadiyala D, Shlipak MG, Koyner JL, et al. Performance of kidney injury molecule-1 and liver fatty acid-binding protein and combined biomarkers of AKI after cardiac surgery. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;8(7):1079-88.
141. Ivady B, J Beres B, Szabo D. Recent advances in sepsis research: novel biomarkers and therapeutic targets. *Current medicinal chemistry*. 2011;18(21):3211-25.
142. Yıldız O, Çapçı S, Ünlü A, Şimşek B, Paşaoğlu İ. Erişkin hastalarda kardiyopulmoner bypass sonrası gelişen akut böbrek hasarının erken tanısında neutrophil gelatinase-associated lipocalin ve sistatin C'nin önemi. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*. 10(2):142-8.
143. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A, Group NM-aI. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *American journal of kidney diseases*. 2009;54(6):1012-24.
144. Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(3):665-73.
145. Xu Y, Xie Y, Shao X, Ni Z, Mou S. L-FABP: A novel biomarker of kidney disease. *Clinica Chimica Acta*. 2015;445:85-90.
146. Chmurzyńska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. *Journal of applied genetics*. 2006;47(1):39-48.
147. Smathers RL, Petersen DR. The human fatty acid-binding protein family: evolutionary divergences and functions. *Human genomics*. 2011;5(3):1-22.
148. Parikh C, Jani A, Mishra J, Ma Q, Kelly C, Barasch J, et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2006;6(7):1639-45.
149. Manabe K, Kamihata H, Motohiro M, Senoo T, Yoshida S, Iwasaka T. Urinary liver-type fatty acid-binding protein level as a predictive biomarker of contrast-induced acute kidney injury. *European journal of clinical investigation*. 2012;42(5):557-63.
150. Singer E, Elger A, Elitok S, Kettritz R, Nickolas TL, Barasch J, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin distinguishes pre-renal from intrinsic renal failure and predicts outcomes. *Kidney international*. 2011;80(4):405-14.

151. Donadio C. Dialysis with high-flux membranes significantly affects plasma levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Critical Care*. 2016;20(1):1-2.
152. Selby NM, Kolhe NV, McIntyre CW, Monaghan J, Lawson N, Elliott D, et al. Defining the cause of death in hospitalised patients with acute kidney injury. *PloS one*. 2012;7(11):e48580.
153. Aydemir A. Akut Böbrek Hasarı Nedeni ile Acil Servise Başvuran Hastaların Klinik ve Demografik Özelliklerinin İncelenmesi. 2013.



8. EKLER

Ek 1. İntihal Raporu

AKUT BÖBREK HASARININ PROGNOZUNUN DEĞERLENDİRİLMESİNDE NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİN VE KARACİĞER TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİNİN ÖNEMİ

ORIGINALITY REPORT

13%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 Internet	488 words — 3%
2	docplayer.biz.tr Internet	140 words — 1%
3	www.acibadem.dergisi.org Internet	132 words — 1%
4	www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr Internet	111 words — 1%
5	dergipark.ulakbim.gov.tr Internet	85 words — 1%
6	www.ctf.istanbul.edu.tr Internet	76 words — 1%
7	TRANSFERİ, Taze Embriyo, YILMAZC, Bülent and İNCE, Onur. "GnRH Antagonist Protokolü ve Taze Embriyo Transferi Uygulanan Tüp Bebek Hastalarında Ovülasyonun Tetiklendiği Gün Progesteron/Folikül Oranının Canlı Doğum Oranını Öngörmedeki Rolü", Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret, 2017. Publications	68 words — < 1%
8	acikerisim.deu.edu.tr Internet	67 words — < 1%