

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**YOĞUN BAKIM HASTALARINDA AKUT BÖBREK HASARI ERKEN TANIDA VE
TERAPÖTİK HEDEFLERDE mikrorna 21 VE mikrorna 127 EKSPRESYON
PROFİLLERİNİN İLİŞKİLENDİRİLMESİ**

Dr. SEMA IŞIK

İÇ HASTALIKALARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

2017

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**YOĞUN BAKIM HASTALARINDA AKUT BÖBREK HASARI ERKEN TANIDA VE
TERAPÖTİK HEDEFLERDE mikrorna 21 VE mikrorna 127 EKSPRESYON
PROFİLLERİNİN İLİŞKİLENDİRİLMESİ**

Dr. SEMA IŞIK

İÇ HASTALIKALARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. BETÜL KALENDER GÖNÜLLÜ

PROF.DR.MURAT SAYAN

2017

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda bana destek ve yön veren, tezin gelişmesini sağlayan, asistanlık eğitimimde bilgi ve deneyimleri ile mesleki bakış açımın gelişmesinde sonsuz emeği geçen, beşikten mezara kadar olan eğitimimde bir mihenk taşı olan, çok değerli tez hocalarım **Prof. Dr. İtir Yeğenağa'ya**, **Prof. Dr. Betül Kalender Gönüllü'ye** ve **Prof. Dr. Murat Sayan'a**, asistanlık eğitimimde her türlü desteği veren hekimlik sanatını bana öğreten başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı **Prof. Dr. Saadettin Hülagü'ye** ve İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki çok değerleri hocalarıma, tezimin istatistiksel analizini hazırlamamda desteğini esirgemeyen KOÜ Biyoistatistik A.B.D. öğretim üyesi çok değerli ve saygıdeğer hocam **Doç. Dr. Canan Baydemir'e**, tanımaktan ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, her zaman desteklerini gördüğüm ve bu zorlu yolda birçok sıkıntıyı birlikte paylaşarak azalttığımız sevgili asistan arkadaşlarıma, aynı hastanede birlikte uyum içinde çalıştığım, insan sevgisi ile dolu kalpleri ve çalışkanlıkları ile beni her zaman etkileyen hemşire, sekreter ve diğer personel arkadaşlarıma, tıp fakültesi eğitimim ve hekimlik mesleğim süresince bana destek çıkan ve bu yaşıma kadar sevgilerini bir an eksiltmeyen anneciğim **Nazlı Işık'a** ve babacığım **İrfan Işık'a**, doğduğu günden beri yanımda varlığını hissettiğim zor günlerimde desteğini esirgemeyen, gösterdiği özverileri nedeniyle hakkını ödeyemeyeceğim sevgili kardeşim **Şeyma Işık'a** sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sema Işık
Kocaeli, 2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	3
İÇİNDEKİLER.....	4
KISALTIMA DİZİNİ.....	7
TABLO DİZİNİ.....	9
ŞEKİLDİZİNİ.....	10
ÖZET.....	11
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	13
2.GENEL BİLGİLER.....	14
2.1.Akut Böbrek Hasarı.....	14
2.2.Akut Böbrek Hasarının Tanımlanması Ve Sınıflandırılması.....	14
2.3.Epidemiyoloji.....	17
2.4.Etyoloji Ve Sınıflama.....	19
2.4.1.Prerenal Akut Böbrek Hasarı.....	19
2.4.2.İntrinsik Renal Akut Böbrek Hasarı.....	20
2.4.3.Postrenal Akut Böbrek Hasarı.....	20
2.5.Klinik ve tanı.....	21
2.5.1.Akut Böbrek Hasarında Hastaya Yaklaşım.....	21
2.5.2.Akut Böbrek Hasarında Laboratuar İncelemeler.....	22
2.5.3. Görüntüleme Yöntemleri.....	23
2.5.4. Renal biyopsi.....	24
2.5.5. Akut Böbrek Hasarında Erken Tanı Göstergeleri (Biyobelirteçler).....	24
2.5.5.1.Mikro-RNA.....	25
2.5.5.2. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL).....	32

2.5.5.3. İnterlökin 18 (IL-18).....	32
2.5.5.4 Cistatin –C.....	33
2.5.5.5 Böbrek Hasar Molekülü-1 (Kidney injury molecule-1 , KIM-1).....	33
2.5.5.6 Karaciğer yağ asidi bağlayıcı protein (Liver fatty acid binding protein-LFABP).....	34
2.6.Komplikasyonlar.....	35
2.7.Tedavi.....	37
2.7.1.Prerenal ABH’de Tedavi.....	38
2.7.2.Renal-İntrensek ABH’de Tedavi.....	39
2.7.3.Postrenal ABH’de Tedavi.....	39
2.7.4.Akut Böbrek Hasarında Diyaliz Tedavisi.....	40
2.8.Yoğun Bakım Ve Akut Böbrek Hasarı.....	40
2.8.1.Yoğun bakımda ABH’da koruyucu önlemler ve tedavi.....	41
2.8.2.Akut böbrek hasarında sıvı resüsitasyonu.....	43
2.8.3.Akut böbrek hasarında vazopressör kullanımı.....	43
2.8.4.Akut böbrek hasarında dopamin kullanımı.....	44
2.8.5.Akut böbrek hasarında diüretik kullanımı.....	45
2.8.6.Akut böbrek hasarında glisemik kontrol ve beslenme.....	45
2.8.7.Akut böbrek hasarında renal replasman tedavisi.....	46
2.9.Akut böbrek hasarının prognozu.....	48
3.YÖNTEM VE GEREÇLER.....	49
3.1.Hasta Grubu.....	49
3.2.RNA İzolasyonları.....	49
3.2.1.Total RNA İzolasyonlar.....	49
3.2.2.Mikro RNA ’ların İzolasyonları.....	50
3.3.İzolasyon Verim Analizleri.....	51
3.3.1.Spektrofotometrik Analizler.....	51
3.4.Real Time PCR Analizleri.....	51

3.5 İstatistiksel Analiz.....	54
4.BULGULAR.....	55
5.TARTIŞMA.....	60
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	66
7.KAYNAKLAR.....	67



KISALTMA DİZİNİ

ABY	Akut böbrek yetmezliği
ABH	Akut böbrek hasarı
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
RRT	Renal replasman tedavisi
RIFLE	Risk-Hasar-Yetmezlik-Kayıp-Son dönem böbrek hastalığı (Risk-Injury-Failure-Loss-End stage renal disease)
AKIN	Akut Böbrek Hasarı Çalışma Grubu (Akut Kidney Injury Network)
BUN	Kan üre azotu
NGAL	Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin)
KIM-1	Böbrek Hasar Molekülü-1 (Kidney injury molecule-1)
IL-18	İnterlökin 18
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi
ADQI	Diyaliz Kalitesi Çalışma Grubu (Acute Dialysis Quality Initiative)
APACHE II	Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (Acute Physiological and Chronic Health Evaluation II)
SAPS II	Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru II (Simplified Acute Physiology Score II)
MDRD	Böbrek Hastalarında Diyet Düzenlemeleri (Modification of Diet in Renal Disease)
KDIGO	Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (Kidney Disease Improving Global Outcomes)

ATN	Akut Tübüler Nekroz
A-II	Anjiotensin-II
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (Angiotensin Converting Enzyme)
RAAS	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
NO	Nitrik Oksit
FENa	Fraksiyone Sodyum Ekskresyonu
ATIN	Akut İnterstisyel Nefrit
HRS	Hepatorenal Sendrom
USG	Ultrasonografi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MR	Manyetik Rezonans
L-FABP	Karaciğer yağ asidi bağlayıcı protein (Liver fatty acid binding protein)
NHE-3	Na ⁺ / H ⁺ exchanger isoform-3
NAG	N-asetil-β-D-glukozaminidaz
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (Insulin like growth factor-1)
EKO	Ekokardiyografi
HES	Hidroksietilstarch
KOÜ	Kocaeli Üniversitesi
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
SIRS	Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (Systemic Inflammatory Response Syndrome)
OAB	Ortalama Arter Basıncı
Mi-RNA	Mikrona

TABLO DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Tablo üstü yazısı</u>	<u>SayfaNo</u>
Tablo-1:	Akut böbrek hasarı etyolojisi.....	17
Tablo-2:	Akut böbrek hasarında hastaya yaklaşım.....	19
Tablo-3:	Akut böbrek hasarında laboratuvar incelemeleri.....	21
Tablo-4:	Üriner sistem US bulguları	22
Tablo-5:	ABH'ında miRNA'ların rolleri.....	26
Tablo-6:	KDIGO'nun önerdiği akut böbrek hasarını evre temelli yönetimi.....	39
Tablo-7:	GAPDH ve miRNA primerleri.....	49
Tablo-8:	GAPDH mRNA'sı için kullanılan reaksiyon bileşenleri.....	49
Tablo-9:	Araştırmaya katılan hastaların özelliklerine genel bakış.....	53
Tablo-10:	Kontrol grubunun özelliklerine genel bakış.....	54
Tablo-11:	ABH olan ve ABH olmayan hastalar arasındaki ilişki.....	54
Tablo-12:	miRNA 21 ekspresyon düzeyi.....	56

ŞEKİL DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Şekil altı yazısı</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil-1:	RISC yapısı ve miRNA'nın çalışma mekanizması.....	25
Şekil-2:	Renal iskemi-reperfüzyon hasarında yeni miRNA'lar.....	28
Şekil-3:	miR-21 PDCD4, FasL ve PTEN'i hedefleyerek apoptozise karşı koruma sağlar.29	
Şekil-4:	MiRNA 21 ekspresyon oranının gruplar arası dağılımı.....	57

ÖZET

Akut böbrek hasarı (ABH) glomerüler filtrasyon hızında ani ve devam eden düşme, nitrojenöz artıkların birikimi, böbreklerin sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesini sağlayamaması ile karakterize, yoğun bakımlarda sık görülen, artmış morbidite ve mortalite ile sonuçlanan bir durumdur. ABH, hastanede ve yoğun bakım ünitesi(YBÜ)'inde yatan hastalarda sık görülen bir komplikasyondur. Son zamanlarda özellikle YBÜ'de yatan hastalarda ABH gelişimini engellemek ve erken teşhis edebilmek amacı ile risk değerlendirmesi yapmak ve bazı biyobelirteçlerin kullanılması önerilmektedir. Bu çalışmanın amacı; yoğun bakıma yatırılan ve takiplerinde ABH gelişen hastalarda erken biyobelirteç olarak kullanılan mikroRNA(miRNA) düzeylerini test etmektir. Çalışmaya YBÜ'de yatarak tedavi gören 50 hasta ve sağlıklı 20 kontrol dahil edildi. Hastaların sosyodemografik özellikleri ve öyküleri alındı. Periferik kan hücrelerinden belirlenen miRNA'ların PCR yöntemi ile düzeyleri hesaplandı. İstatiksel analizlerde Mann Whitney U Testi, Fisher Exact Ki-kare ve Yates Kikare analizi ile değerlendirildi. Çalışmamızda miR21 seviyesi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0.005$). MiR127'in ise hasta ve kontrol grubunda ekspresyonunun çok düşük olduğu gözlemlendi. Bu yüzden istatistiksel olarak bir değerlendirme yapılamadı. Elde ettiğimiz sonuçlar, hastalığın patofizyolojisinde bu moleküllerin etkin olabileceğini gösterebilir. Aynı zamanda daha fazla hastanın katılımıyla yapılacak çok merkezli çalışmalar bu moleküller ile hastalık arasındaki ilişkiyi daha anlaşılır ve net bir şekilde ortaya koyabilir.

Anahtar Kelimeler: Akut böbrek hasarı, miRNA

ABSTRACT

Acute kidney injury(AKI) is characterized by an abrupt and progressive decline in glomerular filtration rate, in addition to accumulation of nitrogenous waste product and failure of the kidneys to maintain fluid/electrolyte and acid/base balances. AKI is frequent complication among the hospitalized and intensive care unit (ICU) patients. Some biomarkers, as well, have been investigated for early detection and prevention of AKI. The aim of this study is to test mikroRNA (miRNA) which is an early biomarker in patients who are hospitalized in intensive care unit and develop AKI during follow-up. 50 patients with diagnosis of AKI and 20 healthy controls were included in the study. Sociodemographic characteristics and history of the patients were collected. The levels of miRNA detected from peripheral blood cells were calculated using the method PCR. For statistical analysis Mann Whitney U Test, Fisher Exact Ki-kare and Yates Kikare were used. miR21 level was found to be significantly lower in patient group compared to the control group ($p=0.005$). mi127 expression was observed to be very low in patient and control groups. Therefore, no statistical evaluation was performed. Our results may show that these molecules might be effective in the pathophysiology of the disease. Also, multicenter studies conducted with the participation of more patients may demonstrate the relationship between these molecules and disease more clearly and transparently.

Key Words: Acute Kidney Injury, MiRNA

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek fonksiyonlarında bozulma tarih boyunca farklı şekillerde isimlendirilmiştir. İlk tanımlama 1802 yılında William Heberden tarafından yapılmış, daha sonra 1909 yılında akut Bright hastalığı olarak “William Osler’s Textbook for Medicine” isimli kitapta yer almış, 1. Dünya savaşında “savaş nefriti” tanımı gündeme gelmiştir. Akut böbrek yetmezliği (ABY) terimi ise ilk kez 1951 yılında Smith tarafından kullanılmıştır (1).

Önceki yıllarda ABY tanımı tüm böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaları kapsarken günümüzde her olgu organ yetmezliği ile sonuçlanmadığı için akut böbrek hasarı (ABH) ifadesi kullanılmaya başlanmıştır. Buna göre ABH glomerüler filtrasyon hızında gerileme, nitrojen metabolitlerinin [kan üre azotu (BUN) ve kreatinin] birikimi ve hücre dışı sıvı dağılımında bozulma ile karakterizedir. Akut böbrek yetmezliği ise renal replasman tedavisi (RRT) gerektirecek ciddiyette ABH olarak kabul edilmektedir (2).

ABH, yoğun bakımda takip edilen hastalar açısından gelişen tüm destek sistemlerine ve tedavi yöntemlerine rağmen hala önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Akut böbrek hasarının epidemiyolojisine ait veriler kaynaklarda geniş bir dağılım içerisinde bildirilmektedir. Sıklık oranları %1-31 arasında değişirken, mortalite oranlarının %28-82 arasındadır (3,4). Bu geniş dağılımın nedeni ABH tanısını koymadaki ölçütlerin farklılığından kaynaklanmaktadır.

ABH için ortak dil oluşturulması amacıyla ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) grubu tarafından RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease) sınıflaması geliştirilmiştir (5). Bu sınıflama ile ABH konusunda ortak dilin konuşulması, çalışmaların ve araştırmaların kıyaslanabilmesi ve çok uluslu, çok merkezli çalışmaların oluşturulması hedeflenmiştir (6). Bu sınıflamada dikkat edilecek konu, ölçüt olarak idrar çıkışı, kreatinin düzeyi ve glomerüler filtrasyon hızının ayrı ayrı kullanılabilir olmasıdır. Bu değerlerden en kötüsü dikkate alınmalıdır.

Son 40 yılı aşkın bir süredir ABH gelişen hastaların sağkalım oranlarında yeterince iyileşmeler sağlanamamıştır. Bu durum yoğun bakım hasta popülasyonunun son yıllarda gittikçe yaşlanmış ve çoklu organ hasarı gösteren, birlikte bir çok ek hastalığı bulunan hastalardan oluşması ve ABH gelişimi açısından risk taşıyan ve ölüm ve sakatlık oranı beklentisinin yüksek olan hastalardan oluşmasıdır (7, 8).

Son yıllarda akut miyokart infarktüsü erken tanısında troponinin kullanılmasına benzer şekilde ABH erken tanısı için kullanılmak üzere biyomarker arayışları gündeme gelmiştir. Bununla birlikte ABH tanısında kreatinin dışında yeni göstergelere gereksinim duyulmasının diğer nedeni de; kreatinin ölçümü yaş, cinsiyet, kas kitlesi, kas metabolizması, kullanılan ilaçlar, hidrasyon durumundan etkilenebilir ve yanıltıcı sonuçlara neden olabilir. Ayrıca renal rezervin yüksek olması nedeniyle kanda kreatinin seviyesi böbrek fonksiyonunun önemli bir kısmı hasara uğramadan değişmeyecektir ve glomerüler filtrasyon hızının azalması durumunda tübüler kreatinin sekresyonu artacağından serum kreatinin değeri renal

fonksiyonların yanlış yüksek tahmin edilmesine yol açabilir (9). Akut böbrek hasarını önceden tespit edilmesine yarayan biyogöstergeler içinde üzerinde en çok çalışma yapılanlar neutrophil gelatinase-associated lipocalin (Nötrofil Jelatinaz ilişkili Lipokalin-NGAL), interlökin-18 (IL-18), cystatin-C ve kidney injury molecule (Böbrek Hasar Molekülü-1-KIM-1)'dür (10).

Geçmiş 15 yıl içinde protein kodlamayan Ribonükleik asit (RNA) ailesine ait MikroRNA (**miRNA veya miR**) adı verilen yeni bir sınıf tanımlanmış ve güncel kanıtlar ışığında miRNA'ların disregülasyonunun ABH gelişimiyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür. MiRNA, yaklaşık 22 nükleotitten oluşan protein kodlamayan, tamamlayıcı dizileriyle gen susturma amacıyla haberci RNA (messenger RNA, mRNA)'yı hedef alan küçük RNA molekülleridir (11). İnsan vücudundaki bütün hücre tiplerinde endojen olarak eksprese edilen miRNA'lar, canlı dokular haricinde kan, tükürük ve idrar gibi vücut sıvılarında ve hatta arşivlenmiş formalin ile fikse parafine gömülü dokularda ekspresyonları güvenilir şekilde ölçülebilecek kadar sağlam moleküllerdir.

Bu çalışmada, ABH ve kontrol grubuna ait dondurulmuş plazmalarda miRNA-127 ve miRNA-21'e ait ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldı. Böylece ABH progresyonunu öngörme ve önleme konusundaki miRNA bazlı çalışmalara yol gösterici olmayı amaçladık.

2-GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Böbrek Hasarı

ABH, böbrek fonksiyonlarında ani bozulma ve bunun sonucu olarak oluşan üre ve diğer nitrojen atık ürünlerinin vücutta birikmesi, ekstraselüler volüm ve elektrolitlerin dengesinin bozulması olarak tanımlanmaktadır. Son dönemde, akut böbrek yetmezliği (ABY) terminolojisinde önemli değişiklikler olmuştur. ABY, yerini büyük ölçüde ABH terimine bırakmıştır. Bunun nedeni, son dönemde yapılan çalışmalarda, akut ve rölatif olarak daha hafif böbrek hasarının da idrar çıkışında ve kan biyokimyasında önemli değişiklikler yaparak, ciddi klinik sonuçlar doğurabileceğinin görülmesidir. Belirgin organ yetmezliğine yol açmasa da böbrek fonksiyonlarındaki küçük değişikliklere bağlı olarak mortalite ve morbiditenin arttığı saptanmıştır. ABY terimi ise daha çok renal replasman tedavisi (RRT) gerektiren ciddi ABH için kullanılmaktadır (12).

ABY'nin ilk tanımlaması, 1802 yılında William Heberden tarafından ischiura renalis olarak yapılmıştır (13). 1909 yılında ABY; böbrek fonksiyonlarının toksik ajan etkisi, gebelik, yanık, travma ya da ameliyatlara bağlı olarak bozulması olarak tanımlanmıştır (14). İlerleyen dönemlerde farklı tanımlamalar yapılsa da ABY'nin kesin biyokimyasal tanımlaması yapılamamış, hatta son döneme kadar tanısal kriterlerde ya da klinik tanımlamada bir konsensusa varılamamıştır (4). 2004 yılında The Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) grubu tarafından tanı ve sınıflandırma için bir sistem oluşturulmuş ve genel kabul gören ABH tanımı gündeme gelmiştir (5).

2.2. Akut Böbrek Hasarının Tanımlanması Ve Sınıflandırılması

ABH, böbrek yapısını ve fonksiyonunu etkileyen birçok durumu tanımlar. ABH; böbrek fonksiyonlarında gelişen ani bozulma olarak tanımlanır ve ABY'yi içermekle birlikte, ABY ile sınırlı değildir. Birçok etyolojiyi içeren geniş bir klinik sendrom olarak tanımlanabilen ABH; sık görülen, kötü sonuçlar doğurabilen ve tedavi edilebilen bir durumdur. Böbrek fonksiyonlarındaki küçük bozulmaların prognozu kötü etkileyebilmesi nedeni ile ABH'nin erken tanınması ve erken tedavisinin, sonuçları olumlu etkileyeceği düşünülmektedir (14).

ABH için serum kreatinin değeri ve idrar çıkışı baz alınarak, iki benzer tanımlama yapılmıştır. Bunlar; risk, hasar (injury), yetmezlik (failure), kayıp (loss), son dönem böbrek yetmezliği (end-stage renal disease) tanımlamalarının baş harflerinden oluşan RIFLE kriterleri ve Akut Kidney Injury Network (AKIN) sınıflandırmalarıdır. 2004 yılında ADQI grubu tarafından ABH'nin önlenmesi ve tedavisi için bir kılavuz oluşturulmuştur. Bu kılavuzun oluşturulabilmesi için ABH'nin net bir tanımının yapılması gerekmiş ve bu amaçla RIFLE kriterleri geliştirilmiştir (5). Sonrasında AKIN (ADQI grubu da bu guruba dahildir), tarafından RIFLE kriterleri modifiye edilerek, AKIN kriterleri oluşturulmuştur (15). En son olarak ise Kidney Disease/Improving Global Outcomes (KDIGO) ABH çalışma grubu tarafından RIFLE ve AKIN tanımlarını içeren modifiye bir tanımlama yapılmıştır (14).

a) RIFLE kriterleri

Grup 2004 yılında Vicenza, İtalya'daki 2. uzlaşma toplantısında ABH tanımını yapmış ve RIFLE sınıflamasını geliştirmiştir (5). Akut diyaliz kalitesi çalışma grubu RIFLE kriterlerini oluştururken ABH tanımında; klinik açıdan uygulanabilirlik, farklı hasta grupları ve araştırmalar için yüksek özgünlük ve duyarlılık, bazal kreatinin düzeyinin değerlendirmeye dahil edilmesi ve kronik böbrek yetmezliği zemininde akut alevlenmeleri tanımlamak için uygun oluşu gibi özellikleri göz önünde bulundurmuştur (16). İdrar çıkışı, serum kreatinin düzeyindeki değişiklikler ve GFH temel alınarak oluşturulan RIFLE, ABH şiddetini 3 aşamalı olarak (risk, hasar, yetmezlik) tanımlamasının yanı sıra iki de klinik sonuçtan (işlev kaybı, son dönem böbrek hastalığı) bahseder (5).

Buna göre risk evresi, serum kreatinin değerinde 1,5-2 kat arasında yükselme ya da GFH değerinde % 25-50 arasında düşme; hasar evresi, serum kreatinin değerinde 2-3 kat arası yükselme ya da GFH değerinde %50-75 arasında düşme; yetmezlik evresi ise, serum kreatinin değerinde 3 kat ve üzerinde yükselme ya da bazal serum kreatinin değeri 4 mg/dl iken aniden 0.5 mg/dl. lik artış gözlenmesi veya GFR değerinin %75'ten fazla düşüşü olarak tanımlanmıştır. İdrar çıkışının 6 saat boyunca saatte 0,5 ml/kg'dan az ise hasta risk evresinde, bu durum 12 saat boyunca sürüyorsa hasar evresindedir. Yirmi dört saat boyunca idrar çıkışının 0.3 ml/kg/sa hızından düşük seyretmesi ya da 12 saat süreyle anüri gözlenmesi yetmezlik evresini karşılar. Böylece hastalar içinde buldukları klinik durum ve laboratuvar değerleri incelenerek RIFLE sınıflamasındaki yerine oturtulabilecek ve akut böbrek yetersizliğinin ilk aşaması olan risk evresinde farkedilip takibe alınması ve erken müdahalesi mümkün olabilecektir (5).

RIFLE kriterleri oluşturulup bildirildikten sonra çeşitli toplumlarda, farklı hasta gruplarında ve yoğun bakım ünitelerindeki 500 000 den fazla hastada birçok çalışma yapılmış ve bu

kriterlerin uygunluğu sınanmıştır ve ABH şiddetinin ölüm oranı ile oldukça iyi bir paralellik gösterdiği kanıtlanmıştır (17)

2004-2007 yılları arasında RIFLE kriterleri kullanılarak yapılan çalışmaların derlendiği ve ABH şiddeti ile mortalite ilişkisinin değerlendirildiği bir meta analizde, böbrek hasarı bulunmayan gruba kıyasla göreceli risk artışı; risk grubunda 2.4, hasar grubunda 4.15 ve yetmezlik grubunda 6,37 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada göreceli risk artışı; risk grubuna kıyasla hasar grubunda 1.51, yetmezlik grubunda 2.14 iken, hasar grubuna kıyasla yetmezlik grubunda 1.45 olarak bildirilmiştir (18).

Yaygın biçimde kabul görmeye birlikte RIFLE kriterlerinin bazı olumsuz yanları da vardır. Bunlardan biri basal serum kreatinin değerinin belirlenmesinde yaşanan güçlüklerdir. Bu kriterlerin kullanıldığı çalışmaların büyük kısmında, dahil olan hastaların çoğunda bazal serum kreatinin değeri bilinmediği için ABH tanımını ve evrelemesini belirlerken Böbrek Hasarında Diyet Düzenlemeleri (Modification of Diet in Renal Disease-MDRD) formülüne göre 75 ml/dk kreatinin klirensini sağlayan serum kreatinin değeri bazal değer olarak alınmıştır (19).

b) AKIN kriterleri

2004 yılında, ADQI grup ve üç nefroloji derneğinin temsilcileri tarafından Akut Böbrek Hasarı Ağı (AKIN) kurulmuştur . Pek çok nefroloji ve yoğun bakım derneği 2005 yılında Amsterdam'da biraraya gelerek 2 günlük konferans sonucunda RIFLE sınıflaması zemininde AKI sınıflamasını oluşturmuşlardır. RIFLE kriterlerinin modifikasyonu niteliğinde olan bu değerlendirme sisteminde, serum kreatinin düzeyindeki 0.3 mg/lık artışın akut böbrek hasarı açısından anlamlı olduğu belirtilmiştir, serum kreatinin düzeyindeki artışın ve idrar çıkışının göz önünde bulundurulduğu 3 evre tanımlanmıştır. Buna göre serum kreatinin değerinde 0.3 mg/dl artış veya 1,5-2 kat artış evre 1; serum kreatinin değerinde 2-3 kat arası yükselme evre 2; serum kreatinin değerinde 3 kattan fazla yükselme veya serum kreatinin değeri 4mg/dl iken 0.5 mg/dl ve üzerinde ani yükselme evre 3 olarak sınıflandırılır (9). İdrar çıkışının 6 saat boyunca saatte 0.5 ml/kg'dan az ise hasta evre 1'de; bu durum 12 saat boyunca sürüyorsa evre 2'de; 24 saat boyunca idrar çıkışı 0.3 ml/kg/sa hızından düşükse ya da 12 saat süreyle anüri gözlenmişse evre 3'tedir. RIFLE-'risk' kategorisi AKIN evre 1'e, 'hasar' ve 'yetmezlik' kategorileri sırasıyla AKIN evre 2 ve 3'e karşılık gelmektedir. RIFLE kriterlerindeki farklı olarak son 2 evre ('kayıp' ve 'son dönem böbrek hastalığı') ABH'nın sonuçları olarak kabul edilmiş ve tanı kriterlerine dahil edilmemiştir. Ayrıca AKIN kriterlerinde bazal serum kreatinin değeri, hastanın böbrek yetmezliğine girmeden hemen önceki kreatinin değeri olarak kabul edilir ve 48 saat içindeki ikinci bir serum kreatinin ölçümüne göre ABH evrelemesi yapılır. Böylece, RIFLE kriterlerinden farklı olarak, bazal kreatinin değerine olan bağımlılık ortadan kaldırılmıştır. Bununla birlikte, yeterli sıvı tedavisinin sağlanmasından sonraki kreatinin değerinin dikkate alınması önerilmektedir. Yine RIFLE kriterlerinden farklı olarak diyaliz ihtiyacının doğması hastayı (serum kreatinin değerinde ve idrar çıkışından bağımsız olarak) doğrudan evre 3'e dahil eder. İdrar miktarı ile ilişkili kriterleri RIFLE ile benzerlik göstermektedir.

Ostermann ve ark. tarafından yapılan, 22303 hastanın dahil edildiği ve böbrek hasarının AKIN kriterlerine göre sınıflandırıldığı bir çalışmada, yoğun bakım izleminde böbrek hasarı olmayan grupta (%65.6) mortalite %10.7 iken, herhangi bir evrede böbrek hasarı saptanan grupta (%35.4) mortalite %31.1 olarak belirlenmiştir. Evrelere göre dağılım oranlarının; evre 1 için % 53.9, evre 2 için % 10.7, evre 3 için % 35.3 olduğu aynı çalışmada, evrelere ait mortaliteler sırasıyla; %20.1, %25.9, %49.6 olarak bildirilmiştir (19).

2008 yılında Bagshaw ve ark. tarafından, 5 yıldan uzun sürede, 57 Avustralya hastanesi yoğun bakım ünitesinden toplanan 100000 üzerinde hasta ile yapılan başka bir çalışmada, hastaların ilk 24 saat içindeki RIFLE ve AKIN evreleri belirlenip karşılaştırılmış ve hastaların %63'ü RIFLE negatif, % 16,2'si RIFLE-R, %13,6'sı RIFLE-I, %6,3'ü RIFLE-F, %62,9'u AKIN negatif, %18,1'i AKIN evre 1, %10,1'i AKIN evre 2, %8,3'ü AKIN evre 3 olarak saptanmıştır. Her iki sınıflama sistemi arasında mortalite açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (20).

c) KDIGO kriterleri

Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçların iyileştirilmesi (Kidney Disease Improving Global Outcomes-KDIGO) grubu, yayımlanan son kılavuzunda pratiğe yönelik olarak ABH'nin tanımını, şu şekilde yapmıştır (14).

1. Serum kreatinin $\geq 0,3$ mg/dL/48 saat içinde veya
2. Bazal serum kreatinin $\geq 1,5$ kat/7 gün içinde veya
3. İdrar hacmi $< 0,5$ mL/kg/saat, (6 saat)

2.3. Epidemiyoloji

Akut böbrek hasarı gelişme sıklığı ülkemizde ve diğer ülkelerde yapılan birçok çalışmada değişkenlik göstermektedir. Akut böbrek hasarının birçok farklı tanımının oluşu, çalışma popülasyonunun ve yöntemlerinin değişkenlik göstermesi nedeniyle gerçek sıklığı saptamak zordur. Yapılan çalışmaların çoğunda ABH tanısında kreatinin baz alınmakta bu nedenle her çalışmanın ABH tanı kriterleri farklılık göstermektedir. Çalışmaların çoğu hastane kaynaklı olup ortalama ABH sıklığı, tüm hastalarda %1-5 , yoğun bakımda yatan hastalarda %20-25 olduğu saptanmıştır (9, 21, 22).

Akut böbrek hasarı sıklığı, özellikle yaşlı hastalarda giderek artmaktadır. Yakın zamanda yapılan ileriye dönük bir çalışmada yıllık ABH (görülme sıklığı) insidansı her 1 milyonda 500 olarak bulunmuş ve bunun da yıllık 1 milyonda 200'ünün diyaliz gerektirdiği görülmüştür. Hastaneye yatışların yaklaşık %1'inde ABH görülmektedir. Hastanede yatmakta olan hastaların %5-7'sinde ABH tabloya eklenmektedir. Diyaliz gerektirdiği takdirde (ölüm oranı) mortalite %50'dir, yoğun bakım hastalarında ise %75'e varan mortalitesi bulunmaktadır (23, 24).

2004 yılında RIFLE kriterlerinin ortaya çıkmasından sonra ABH epidemiyolojisini inceleyen 50'nin üzerinde çalışma vardır (25). Çalışmaların çoğunda ABH tanı kriteri olarak

RIFLE evreleri kullanılmıştır. Fakat, hasta gruplarının farklı oluşu (hastanede yatan, yoğun bakımda yatan, ayaktan vs.), tanı göstergesi olarak farklı parametrelerin kullanılması (serum kreatinin, idrar çıkışı vs.), bazal kreatinin değerlerinin farklı hesaplanması ve sonlanım noktalarının farklı zaman aralıklarında değerlendirilmesi (1 hafta, 1 ay, 6 ay vs.) gibi nedenlerden dolayı ABH sıklığı ve özelliklerinin belirtilmesi konusunda farklılıklar ortaya çıkmasına neden olmuştur (25, 26).

Kuzey İskoçya’da Ali ve ark. tarafından yapılmış ve hastaneye başvuran 593 390 hastanın değerlendirildiği çalışmada ABY insidansı milyon kişide 2147 olarak bulunmuştur ve bazal kreatinin değeri %83 hastada son 6 ay içindeki kreatinin değerleri incelenerek saptanmıştır. Yine aynı çalışmada sepsis en sık (%47) ABH nedeni olarak belirlenmiştir (16).

Hsu ve arkadaşlarının America Birleşik devletlerinde (ABD) yaptığı çalışmada çalışılan toplumda ABH insidansı milyon kişide 4085 olarak saptanmıştır (27).

Yatan hastalarla Uchino ve ark. 126 hastanın dahil edildiği kohortda, %10 hasta RIFLE-R, %5 hasta RIFLE-I, %3,5 hasta RIFLE-F evresinde saptanmıştır. Aynı çalışmada ölüm oranlarının ABH’nın şiddeti ile ilişkili bulunmuştur, RIFLE-R evresinde RIFLE negatif olanlara göre ölüm oranının 3 kat, RIFLE-I evresinde 5,4 kat, RIFLE-F evresinde 10,1 kat arttığı gözlenmiştir (28).

Çin’in doğusunda yapılan, tek merkezli çalışmada, 4 yıl süren izlemde 176 155 yatan hasta değerlendirilmiş, AKIN kriterlerine göre ABH insidansı %3,19 olarak tespit edilmiştir. Mortalite % 19.68 olarak saptanmıştır (29).

Hoste ve ark. nın ABD ve Belçika’ya içine alan 7 YBÜ ve 5383 hastanın dahil edildiği çalışmada; RIFLE tanımlaması kullanıldığında %67 hastada ABH saptanmış, ölüm oranları RIFLE-R,I,F evrelerinde sırasıyla %8.8, %11.4, %26.6 olarak tespit edilmiştir (30).

Bu konuda yapılan 23 ülke (Avrupa, Asya, Kanada, Brezilya, Avustralya...vb) ve 54 yoğun bakımı; 1738 hastayı içeren en geniş çaplı çalışmalardan biri olan BEST çalışmasında ABH sıklığı %5,7, bu hastaların genel ölüm oranı da %60.3 olarak saptanmıştır (31).

İtalya’nın kuzeydoğusunda, 19 YBÜ ve 2164 hastanın dahil edildiği ABH insidansını belirlemek için yapılan ilk prospektif çok merkezli çalışmada sadece %10,8 hastada ABH saptanmış. Ölüm oranları RIFLE-R,I,F evrelerinde sırasıyla %20, %29.3, %49.5 olarak kaydedilmiştir (32).

Avustralya’da yapılan, 57 YBÜ ve 120 123 hastanın dahil edildiği çalışmada ABH; RIFLE kriterlerine göre evrenmiş olup %36.1 hastada ABH tespit edilmiştir. Ölüm oranları nın RIFLE şiddetine göre artış gösterdiği bu çalışma gurubunda da dikkati çekmiştir (19). Benzer şekilde Ostermann ve Chang tarafından İngiltere ve Almanya’da retrospektif olarak, 22 YBÜ ve 41972 hastanın incelendiği çalışmada %35,8 hastada ABH saptanmış Ölüm oranları RIFLE-R,I,F evresinde sırasıyla %20.9, %45.6, %56,8 olarak kaydedilmiştir (33).

Türkiye’de 2010 yılında, 2 YBÜ ve 139 sepsis ve SIRS hastasının dahil edildiği çalışmada %53,83 hastada ABH geliştiği dikkati çekmiş, ölüm oranları RIFLE-R,I,F evrelerine göre

sırasıyla %68, %72, %100 dür, bu oranlarının hastalığın şiddetinin artışı ile anlamlı olarak arttığı ve ABH sıklığı ile ölüm oranlarının ülkemizde dünyada bulunan değerlere göre oldukça fazla olduğu dikkati çekmiştir (34). Benzer şekilde 2013’de tek merkezli prospektif çalışmada, yoğun bakımda yatan 190 hasta değerlendirilmiş ve ABH gelişen hastalar RIFLE ve AKIN kriterleri kullanılarak sınıflandırılmıştır. AKIN evre 1,2,3 olan hastaların sıklığı sırasıyla %33.2,18.4,12.6, RIFLE evre R,I,F olan hastaların sıklığı sırasıyla %5.8, 18.9, 12.6 olarak tespit edilmiştir. Ölüm oranları AKIN evre 1,2,3’te sırasıyla %27.1, 34.3, 27.1, RIFLE evre R,I,F’de sırasıyla %5.7, %35.7, %27.1 olarak saptanmıştır (35).

2.4. Etiyoloji Ve Sınıflama

ABH tanısı konulduktan sonra, klinik etyolojinin belirlenmesi önem kazanmaktadır. Bu da geleneksel olarak prerenal (renal perfüzyonda azalmaya bağlı), intrinsik renal (damar, glomerül, tübül ya da interstisyum patolojileri) ya da postrenal (obstrüktif) olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo-1). Ancak, bazı durumlarda sınırlar net olamamaktadır. Örneğin, uzamış prerenal azotemi intrinsik akut tübüler nekroza (ATN) yol açabilmekte ya da tedavi edilmemiş üriner sistem obstrüksiyonu böbrekte atrofi ya da fibrozise neden olabilmektedir.

Tablo-1: Akut böbrek hasarı etyolojisi

Prerenal Nedenler	Renal Nedenler	Postrenal Nedenler
İntravasküler volüm kaybı(hipovolemi) <ul style="list-style-type: none"> • Kanamalar • Gastrointestinal sıvı kaybı • Renal kayıp • Yanık 	Böbreğin arter ve venlerini tutan hastalıklar <ul style="list-style-type: none"> • Aort diseksiyonu • Tromboembolik hastalıklar • Bası (tümör, abse vb.) 	Ekstrinsik nedenler <ul style="list-style-type: none"> • Dışarıdan tümör, hemotoma bağlı bası, prostat hipertrofisi
Kardiyovasküler nedenler <ul style="list-style-type: none"> • Kalp yetmezliği • Perikardiyal hastalıklar • Aritmi • Pulmoner emboli • Pulmoner hipertansiyon 	Akut Tübüler Nekroz <ul style="list-style-type: none"> • Nefrotoksik ilaçlar • Ağır metaller • İskemi (hipoksik nedenler sonucu) 	
Sistemik vazodilatasyon /renal vazokonstrüksiyon <ul style="list-style-type: none"> • Sepsis • Karaciğer yetmezliği • Anafilaksi • Hiperkalsemi • İlaçlar (ACE inhibitörleri,sklosporin v.b) 	Tübülointerstisyel hastalıklar <ul style="list-style-type: none"> • İnterstisyel nefrit • Piyolonefrit • İdiyopatik 	İnstrinsik nedenler <ul style="list-style-type: none"> • Taş, pıhtı, tümör
	Glomerülerhastalıklar <ul style="list-style-type: none"> • Glomerülonefrit • Vaskülitler • Maling hipertansiyon 	

2.4.1. Prerenal Akut Böbrek Hasarı

Rölatif hipotansiyon, şok ya da böbreğe kan akımının azaldığı herhangi bir durumda, nitrojenli atık ürünlerin birikmesi ile oluşur. Renal parankimin azalmış perfüzyonu, gerçek volüm depleasyonu nedeni ile ya da dolaşan efektif volümün azalması ile oluşabilir. Akut prerenal hasar; akut hemoraji, diyare ya da karşılanamayan insensibl kayıplar gibi hipovolemi yaratan nedenler ile oluşur. Aynı zamanda, dolaşan efektif volümün azalmasına yol açan akut dekompanse sistolik kalp yetmezliği ve akut dekompanse karaciğer hastalığı gibi hipervolemik durumlarda da oluşabilir.

Son olarak da renal vasküler otoregülasyonun bozulmasına yol açan kontrast madde ya da non-steroid antiinflatuar ilaç (NSAİİ) kaynaklı afferent arteriyel vazokonstrüksiyon da prerenal ABH'ya yol açabilmektedir (36).

2.4.2 İntrinsik Renal Akut Böbrek Hasarı

ABH'nin nedeni böbrek parankimidir ve nedenleri 3 grupta incelenebilir

a) İntrinsik Renal Vasküler Hastalık

İntrinsik renal vasküler hastalıklar, direkt olarak böbreklerdeki hem büyük hem de küçük damarları etkileyebilir. Küçük damar vaskülitleri, mikroanjyopati ve hemolitik anemiye yol açan hastalıklar (hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura, skleroderma, malign hipertansiyon gibi), küçük damarları etkileyerek ABH yapmaktadır. Aort diseksiyonu ile oluşan renal enfarkt, sistemik tromboemboli, renal ven trombozu gibi durumlar ise büyük damarları etkileyerek ABH'ye yol açmaktadır.

b) İntrinsik glomerüler hastalık

Glomerüler hastalık oluşturan durumlar primer (idiopatik, sistemik hastalık ile ilişkili olmayan) ve sekonder (paraneoplastik, ilaca bağlı ya da romatizmal hastalığın bir parçası) olarak ayrılabilir. Nefritik ve nefrotik olmak üzere iki tip glomerüler hastalık tanımlanmakla birlikte, bu hastalıklar çoğunlukla birbirleri ile örtüşmekte ve akut ya da kronik böbrek hasarına yol açabilmektedir.

- Nefritik patern, histopatolojik olarak inflamasyonun izlendiği, idrar sedimentinde dismorfik eritrositlerin görüldüğü ve değişken derecede proteinürinin eşlik ettiği tip olarak tanımlanabilir.

- Nefrotik patern ise, histopatolojik olarak inflamasyonun izlenmediği, genellikle nefrotik düzeyde proteinürinin eşlik ettiği (>3.5 gram/gün) ve idrar sedimentinin sıklıkla normal olduğu tip olarak tanımlanmaktadır.

c) İntrinsik Tübüler ve İnterstisyel Hastalık

En sık görülen akut tubulointerstisyel hastalık, ATN'dir. ATN tipik olarak sıklıkla hastanede yatan hastalarda görülmektedir. Diğer nedenler ise; akut interstisyel nefrit (sıklıkla ilaç nedeni), multipl miyelomda görülen kast nefropatisi, tumor lizis sendromu ve akut fosfat nefropatisi olarak tanımlanabilir (37).

2.4.3. Postrenal Akut Böbrek Hasarı

Postrenal ABH, üriner sistemde herhangi bir yerdeki idrar akımının bozulması ile oluşur. İntrinsik renal hastalığı olmayan hastalarda obstrüksiyonun GFR değerinde düşüklük yaratabilmesi için bilateral obstrüksiyon (ya da tek böbrekli hastalarda tek taraflı obstrüksiyon) olması gerekmektedir. Obstrüktif nefropatinin en sık nedeni, prostat hastalıkları (hiperplazi ya da kanser) ve metastatik hastalıklardır.

2.5. Klinik ve tanı

2.5.1. Akut Böbrek Hasarında Hastaya Yaklaşım

Detaylı bir öykünün alınması ve sistemik fizik muayenenin yapılması ile başlanır (Tablo-2).

Tablo-2: Akut Böbrek Hasarında hastaya yaklaşım

Akut mu, Kronik mi?	Anamnez ve fizik muayene Daha önceki kreatinin düzeyleri USG’de küçük böbrek boyutları (diabet hariç)
Obstrüksiyon ekarte edildi mi?	Komplet Anüri Mesane palpe ediliyor mu? Böbrek USG
Hasta Övolemik mi?	Nabız, JVB/SVB, postural kan basıncı, günlük vücut ağırlığı, sıvı dengesi Üre/kreatinin oranında orantısız artış İdrar sodyum konsantrasyonu (diüretik kullanmıyorsa)
Renal parankim hasarı var mı?	Anamnez ve Fizik Muayene İdrar dipstick ve mikroskopisi
Major damar oklüzyonu var mı?	Aterosklerotik damar hastalığı Renal asimetri Yan ağrısı Makroskopik hematüri Komplet anüri

2.5.2. Akut Böbrek Hasarında Laboratuvar İncelemeler

Kan ve idrar testlerinden destekleyici veriler elde edilebilir. Tam kan sayımı, serum kreatinini, kan üre azotu, serum elektrolitleri, kalsiyum, fosfor, albümin, tam idrar tetkiki, idrar mikroskopisi, idrarda sodyum ve kreatinin düzeyi ve idrar ozmolaritesi düzeyleri bakılmalıdır (Tablo-3).

ABY ayırıcı tanısında en değerli testlerden biri böbrek yetmezliği indeksleridir. Özellikle FENa oldukça duyarlı bir testtir (38). FENa: $100 \times (\text{idrar sodyumu/serum sodyumu}) \times (\text{serum kreatinini/idrar kreatinini})$

Tablo-3: Akut Böbrek Hasarında Laboratuvar İncelemeleri

İdrar Analizi	
Dipstik (Kan ve protein)	Renal inflamatuvar süreç
Mikroskopi(Hücre, Kristal)	Glomerülonefrit
Biyokimya	
Üre, kreatinin, elektrolit	ABH'da metabolik sorunlar
Kan gazı analizi, serum bikarbonat	hiperfosfatemi,
Kreatinin kinaz, miyoglobinüri	hiperkalemi, hipokalsemi, metabolik asidoz
C reaktif protein	Rabdomiyolizde yüksek kreatinin kinaz
Serum immunoglobülinleri, Serum protein elektroforezi	Enfeksiyon ve enflamasyonda nonspesifik
	Myelomada monoklonal band ve Bence Jones proteinürisi
Hematoloji	
Tam kan sayımı, periferik yayma	Akut interstisyel nefrit, Kolesterol embolisi ve
Koagülasyon incelemeleri	vaskülitlerde eozinofili
	Trombotik mikroangiopatide trombositopeni ve

	Eritrosit fragmantasyonu Sepsiste dissemine intravasküler koagülasyon
İmmünoloji , ANA(Anti nükleer antikor) Anti -çift sarmal DNA Antikorları Antinötrofil stoplazmik antikor (ANCA) Antiproteinaz 3(PR3) antikorları Antimyeloperoksidaz(MPO) antikorlar Kompleman Konsantrasyonları Antiglomerüler bazal membrane antikorları Antistreptolizin O ve Anti – DNase B	Otoimmün hastalıklarda ANA (+) SLE'ye özgül anti-dsDNA antikorları Sistemik vaskülitde: c-ANCA Wegener Granülamatozis'de PR3Ab Mikroskopik polianjiitide p-ANCA ve anti-MPO Antikorları SLE, Akut postenfeksiyöz GN ve Kriyoglobunemide düşük Goodpasture hastalığı Streptokok enfeksiyonu sonrası
Viroloji HBV, HCV, HIV	Böbrek boyutları, Simetri

2.5.3. Görüntüleme Yöntemleri

Akut böbrek hasarı olan hastaların çoğunda, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) gibi görüntüleme yöntemleri, obstrüktif üropatinin ekarte edilmesi bakımından anlamlıdır. US, BT ve MR görüntüleme yöntemleri ile böbrek boyutları ve korteks kalınlığının ölçülmesi, akut ve kronik böbrek hasarının ayırıcı tanısında yol göstericidir. Nefrolitiazis düşünülen durumlarda direk üriner sistem grafisi ilk seçenek

görüntüleme yöntemidir. Renal arter veya venlerde obstruksiyon düşünülen olgularda dopler US çekilmesi tanı ve maliyet açısından faydalı olmakla birlikte, altın standart anjiyografidir (39).

Tablo-4: Üriner sistem US bulguları

Bulgu	Tanı
Normal boyut, eko artışı	Akut glomerülonefrit, akut tübüler nekroz
Normal boyut, normal eko	Prerenal azotemi, renal arter oklüzyonu Pelvikalisiyel dilatasyon Obstrüktif nefropati
Küçük böbrekler (< 10 cm)	Kronik intrensek renal hastalık
Büyük böbrekler	Renal ven trombozu, amiloidoz, malignite

2.5.4. Renal biyopsi

Glomerülonefrit, vaskülit, HÜS, TTP ve alerjik intertisyel nefrit gibi intrensek ABH düşünülen ve nedeni açıklanamayan böbrek hasarında uygulanır.

2.5.5. Akut Böbrek Hasarında Erken Tanı Göstergeleri (Biyobelirteçler)

Geleneksel olarak akut böbrek yetersizliğinin, yeni terminoloji ile akut böbrek hasarının ölçütü olarak en sık kullanılan laboratuvar parametreleri BUN, kreatinin ve GFH'dır. Tanımlamada, akut böbrek yetersizliği terimindeki 'yetersizlik' sözcüğü yerini hasara bırakmıştır. Bu durum gelecek için akut böbrek hasarının belirlenmesinde hasar göstergesi olabilecek yeni göstergelere ufuk açmıştır. Hasar özellikle GFH azalması anlamına gelmeyebilir. Yeni değerlendirilmekte olan biyogöstergeler, GFH'de azalma olmadan çok önce oluşan hücresel hasar (tipik örnek olarak tübüler hasar) ile ilişki yakalamaya çalışmaktadırlar. Bunun kardiyolojideki benzeri açıklayıcı olacaktır. Akut miyokart enfarktüsü tanısı için klinisyenler kardiyak debi düşünceye kadar beklemezler bunun yerine doku spesifik göstergelerin serumda artması ile miyokart hasarı tanısı koyarlar (40, 41).

'Akut böbrek hasarını belirlemede neden yeni göstergelere gereksinim duyuluyor?' sorusunun yanıtını aşağıdaki sorunlara bakarak anlayabiliriz.

Kreatinin ölçümü yaş, cinsiyet, kasa kitlesi, kas metabolizması, kullanılan ilaçlar ve hidrasyon durumundan etkilenebilir. Renal rezervin yüksek olması nedeniyle, kreatinin böbrek fonksiyonunun önemli bir kısmı hasara uğramadan değişmeyecek, ancak böbrek fonksiyonunun çok önemli bir bölümü bozulduğunda yükselecektir. Glomerül filtrasyon hızının düşük hız aralığında artmış tübüler kreatinin sekresyonu nedeniyle serum kreatinin değeri renal fonksiyonların yanlış yüksek tahmin edilmesine yol açar. Glomerül filtrasyon

hızının akut değişikliklerinde, hasardan 2-3 gün sonra dengelenme oluşuncaya kadar kreatinin böbrek fonksiyonunu doğru yansıtmaz. Hasarın primer odağını belirlemek (proksimal tübül, distal tübül, interstisyum, vasküler yapılar) konusunda var olan göstergeler herhangi bir yardımda bulunmaz. Böbrek yetersizliğinin süresinin (ABH, kronik böbrek yetersizliği veya 'akut-üstü-kronik') belirlenmesi tedavi planını etkileyebilir. Akut böbrek hasarı alt tiplerinin ayırımı (prerenal, renal veya postrenal) subjektif olarak yapılabilen ve buna objektif destek elde edebilme şansı yakalanacaktır. Akut böbrek hasarı etiyolojisini (iskemi, toksinler, sepsis veya birleşimi) ayırmada yardımcı olacaktır. Akut böbrek hasarını diğer böbrek hastalıklarından ayırma (üriner sistem enfeksiyonu, glomerulonefrit ve interstisyel nefrit) klinisyenlerin pratik kararlarını etkileyecektir. Risk ve prognoz belirlemede katkı sağlayacaktır (akut böbrek hasarı süresi ve ciddiyeti, renal replasman tedavisine gereksinim, hastanede kalış süresi, mortalite). Akut böbrek hasarı seyrini tanımlama bu göstergelerin seyri ile mümkün olabilir. Akut böbrek hasarına yönelik girişimlerin monitörizasyonu takip ve tedavi yönetiminde yararlıdır (40).

Bu biyomarkerlar noninvazif ve kolayca elde edilen kan veya idrar örneğinde yatak başında veya standart klinik laboratuvarında uygulanabilir olmalıdır. Standart inceleme yöntemi ile hızlı ve güvenilir şekilde ölçülebilmeli ve yüksek duyarlılıkta olup erken teşhisi kolaylaştırılmalıdır.

Biyomarker ABH'na özgün olmalı ve alt grupları ve etyolojileri ayırmalıdır. Receiveroperating characteristic (ROC) eğrilerinde güçlü biomarker özellikleri sergilemelidir. IL-18, KIM-1 (kidneyinjury molecule), NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) ve Cystatin C'nin bu amaçla kullanılmaları önerilmektedir. (42)

Bu göstergelerden bazıları serumda, bazıları idrarda, bazıları da her iki örnek üzerinde çalışılmıştır. Bu göstergeler kardiyak cerrahi, koroner anjiyografi, böbrek nakli, yoğun bakım ünitesi alanlarında ve intravenöz kontrast, sisplatin, aminoglikozid kullanımı ile oluşabilecek akut böbrek hasarını öngörmek amacı ile kullanılabilir (43).

2.5.5.1. Mikro-RNA

a) Tanımı

Mikro-RNA, yaklaşık 21-23 nükleotit uzunluğunda, tek iplikçikli bir RNA molekülüdür. Gen ifadesinin (gen ekspresyonunun) düzenlenmesinde rol oynar. MiRNA'lar kodlamayan RNA'lardandır, yani DNA'dan transkripsiyonu yapılan ama proteine çevirisi yapılmayan genler tarafından kodlanırlar. MiRNA'lar, hücrenin bölünme, farklılaşma ve ölüm gibi biyolojik fonksiyonlarını kontrol eden genler üzerinde etkilidirler. MiRNA'lar bu genlerin regülasyonunu negatif yönde düzenleyerek etkili olurlar (44).

b) Tarihçesi

MiRNA'lar 1993 yılında Lee ve çalışma arkadaşları tarafından Victor Ambros laboratuvarında keşfedilmiştir (45), ancak miRNA terimi ilk defa 2001 yılında kullanıma girmiştir (46). Lee ve arkadaşlarının 1993 yılında nematod grubundan bir solucan olan *Caenorhabditiselegans* üzerinde yaptıkları bir genetik çalışma sırasında ilk miRNA

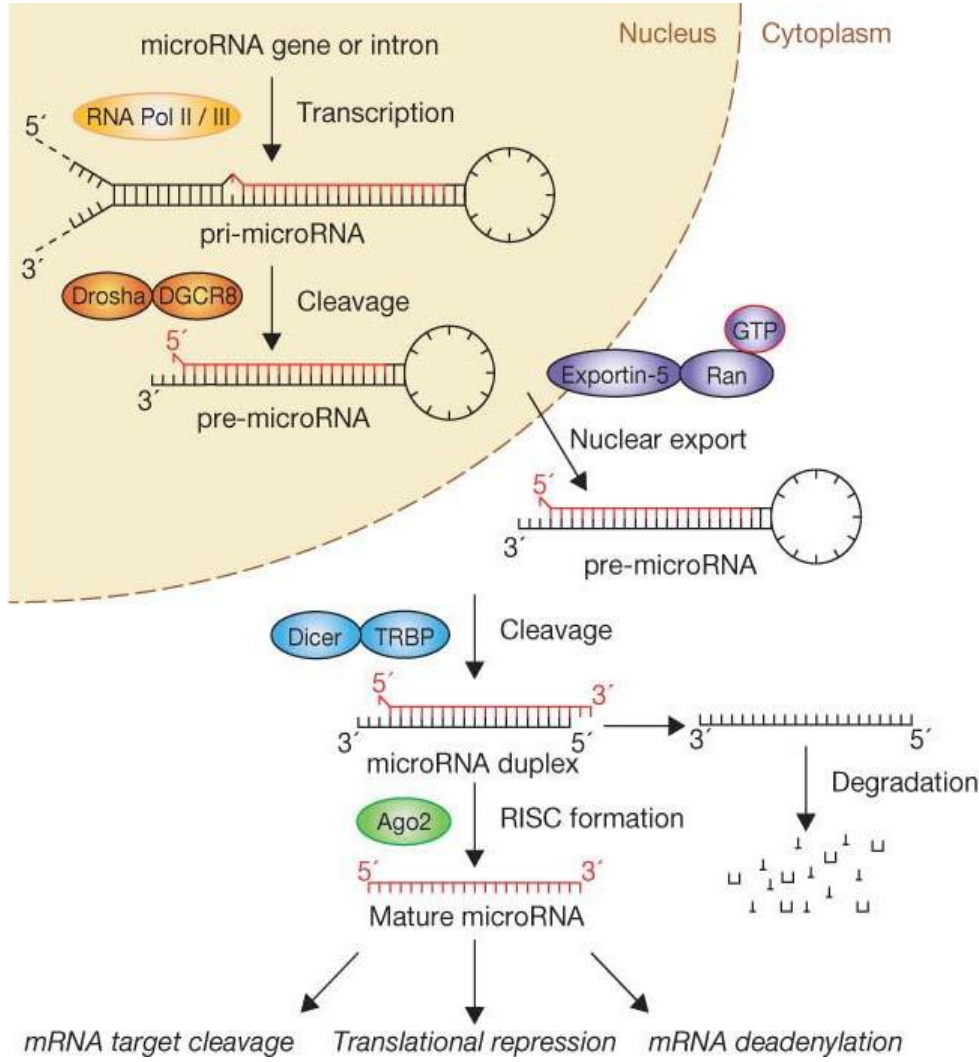
bulunmuştur ve bu miRNA'ya lin-4 adı verilmiştir (47). O dönemde, bulunan bu yeni RNA türünün nematodlara özgü bir RNA olduğu düşünülmüş ve üzerinde durulmamıştır. Ancak, daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda miRNA'ların sadece nematodlarda değil, aynı zamanda insanlarda, hayvanlarda, bitkilerde ve virüslerde de bulunduğu ve gen ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir (48). Andy Fire ve Craig Mello, 1998 yılında yayınladıkları miRNA'nın çalışma prensiplerini ortaya koyan RNA interferans çalışması ile 2006 yılında Nobel tıp ödülünü kazanmıştır (49).

c) MikroRNA'ların Biyogenezi

MiRNA, gen ekspresyonunu düzenleyen bir RNA molekülüdür. MiRNA'lar ya uzun birincil transkript (pri-miR) olarak transkript edilir ya da mRNA'ların intronları içinden meydana gelir (50). MiRNA'ların transkripsiyonu, nükleusta, başında MGpppG kepi ve poliadenilat kuyruğu olan pri-miRNA transkriptlerinin RNA polimeraz II enzimi ile reaksiyonu ile başlar (51). Bu pri-miRNA transkriptinden kofaktörü Pasha olan RNA polimeraz III (Drosha) enzim kompleksi sayesinde ortalama 70 nükleotid içeren premiRNA prekürsör ürünü oluşur. RAN-GTP ve Exportin 5 pre-miRNA'yı nükleustan sitoplazmaya taşır. Daha sonrasında başka bir RNase III enzimi olan Dicer, pre-miRNA'dan yaklaşık 22 nükleotidlik miRNA duplex'ini oluşturur (52). Bu duplex miRNA ilişkili multiprotein RNA indükleyici-susturucu (miRISC kompleksi) içinde yüklü olarak kalır. Bu kompleks içerisinde Argonaute proteinler ve matür tek zincirli miRNA bulunur. Matür miRNA'nın mRNA üzerindeki hedef bölgesine bağlanması iki şekilde olur. Eğer miRNA hedef mRNA'ya eksik bütünleyicilik ile bağlanırsa ilgili mRNA'nın translasyonunu negatif yönde etkiler ve translasyonu bloke eder. Genelde bu yolu kullanan matür miRNA'lar hedef mRNA ya 3'UTR bölgesinden bağlanır. Eğer matür miRNA hedef mRNA'ya tam bütünleyicilik ile bağlanıyorsa mRNA translasyonunu indükler (53). Bu mekanizmayı kullanan miRNA'lar ise daha çok hedef mRNA'ya kodlama sekansı veya açık okuma çerçevesindeki bölgelerden bağlanırlar (54).

d) RNA indükleyici-susturucu (RISC) Yapısı

Olgun miRNA, RISC yapısının bir parçasıdır. RISC yapısı, mRNA'ya kısmi (inkomplet) veya tam (komplet) bir şekilde bağlanarak mRNA'dan protein sentezini engeller. PremiRNA, sitoplazmada Dicer adlı endonükleaz ile etkileşerek olgun miRNA'ya dönüşür. Dicer aynı zamanda RISC yapısı oluşumunu başlatır. RISC yapısı, miRNA'nın asıl fonksiyonlarından sorumludur. Olgun miRNA, RISC yapısının bir parçasıdır ve bu yapıya katılırken tek zincir haline geçer (Şekil-1). Olgun miRNA, işlevini gerçekleştirebilmek için başka proteinlere de ihtiyaç duyar. Bu proteinler RISC yapısı içinde bulunur. Bu yapıdaki tanımlanmış proteinler Argonaute ailesi proteinleridir. Yapılan çalışmalar, Argonaute proteinlerinin hedefi kesen endonükleazlar olduğunu göstermektedir. Aslında miRNA'lar sadece hedefi bulan ve RISC yapısını hedefe yönlendiren moleküllerdir. Translasyonun durmasını sağlayan ise RISC yapısını oluşturan diğer proteinlerdir.



Şekil-1: RISC yapısı ve miRNA'nın çalışma mekanizması

Son çalışmalar, genlerin çoğunun miRNA regülasyonuna tabi olduğunu gösterir. Bir miRNA farklı genleri düzenleyebilir ve bir gen birden çok miRNA tarafından regüle edilebilir. Elde edilen bulgular, çoğalma, farklılaşma, metabolizma ve apoptoz gibi neredeyse tüm hüresel olayların transkripsiyon sonrası regülasyonunda miRNA'ların kritik bir rol oynadığını göstermektedir. Zaman geçtikçe miRNA'ların patofizyolojik süreçlerde nasıl bir rol üstlendiği konusu daha da merak uyandırmış, ve bu sorulara yanıt aramaya yönelik birçok çalışma yürütülmüştür (55). MiRNA'ların kanser, kardiyovasküler hastalıklar, kalp yetmezliği, inflamatuvar hastalıklar, nörogelişimsel hastalıklar, Down sendromu, otoimmün hastalıklar, viral enfeksiyonlar, metabolik hastalıklar, karaciğer hastalıkları gibi hastalıkların patogeneziyle ilgili olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (56). İnsan genomunda şimdiye kadar, çoğunun fonksiyonu henüz aydınlatılmamış 1872 adet miRNA kodlayan prekürsör gen ve bu genlerin ürünü ~2600 adet olgun miRNA keşfedilmiştir.

e) Böbrek Hastalıklarında MiRNA'ların Yeri

Böbrekte, miRNAlar çeşitli patofizyolojik süreçlere doğrudan ya da dolaylı olarak katılırlar.

Diyabetik nefropatide (DN) miRNA'ların rollerini inceleyen çalışmalardan birinde Natarajan ve ark., miR-192'nin kollojen üretiminde ve fibrozis yolağında anahtar rol oynadığını gösterdi (57). Daha yakın tarihli bir çalışma miR-21, miR-29 familyası ve miR-192'nin DN patogenezinde önemli olduğunu ve DN progresyonu sırasında biyolojik belirteç olarak hizmet edebileceğini göstermiştir (58).

MiRNA'lar IgA nefropatisinin patogenezinde rol oynamıştır. IgA nefropatisi olan hastaların idrar örneğinde miR-200 ailesi ve miR-429 ekspresyonunun azaldığı ve seviyesinin hastalığın progresyon hızı ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur (59).

MiRNA profillemesi ile yapılan son çalışmalar polikistik böbrek hastalığı modellerinde miRNA ekspresyonlarının önemli ölçüde değiştiğini ayrıca miR-17-92'nin inaktivasyonunun böbreklerdeki kist büyümesini geciktirerek önemli sağlık avantajları sağladığını göstermiştir (60).

MiRNA'lar fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) ile de ilişkilendirilmiştir. FSGS'li bireylerin glomerülleri normal kişilerle karşılaştırıldığında miR-193a'nın daha yüksek eksprese edildiği gözlenmiştir (61).

MiRNA'ların ayrıca lupus nefriti, akut allograft reddi ve hipertansif nefropati gibi diğer patolojilerde de rol oynadığı çalışmalarla gösterilmiştir.

f) ABH Patogenezinde MiRNA'ların Yeri

Son yıllarda kaydedilen önemli ilerlemelere rağmen, ABH'nın moleküler ve hücrel mekanizmaları halen iyi anlaşılammıştır. ABH sonrası onarım ve fibrozisin altında yatan mekanizmalar açıklığa kavuşturulamamıştır. Yapılan çalışmalar, miRNA'ların ABH patogenezinde rol oynadığını ortaya koymuştur. Yakın tarihli çalışmalarda ise ABH'nın gelişiminde miRNA'ların hem koruyucu hem de patojenik rolleri araştırılmıştır (Tablo-5)(61).

Functional roles of miRNAs in acute kidney injury

Protective		Pathogenic	Kidney enriched, released from injured kidney tissues
Anti-inflammation	Pro-angiogenesis	Pro-inflammation	miR-10a
miR-10a	miR-126	miR-21	miR-30c
miR-21	miR-210	miR-214	miR-30d
miR-26a	miR-296	miR-494	miR-200 family
miR-126	Enhancing tubular proliferation	Pro-apoptosis	
miR-146a	miR-126	miR-24	
miR-199a	miR-296	miR-192	
miR-296	Cytoskeleton, cell-matrix, cell-cell adhesion, cell trafficking	miR-494	
Anti-apoptosis	miR-127a	miR-687	
miR-10a		Pro-fibrosis	
miR-21		miR-21	
miR-122		miR-192	
miR-126		miR-214	
miR-199a			
miR-296			
miR-494			
Anti-fibrosis			
miR-29a			
miR-200b			
miR-200c			

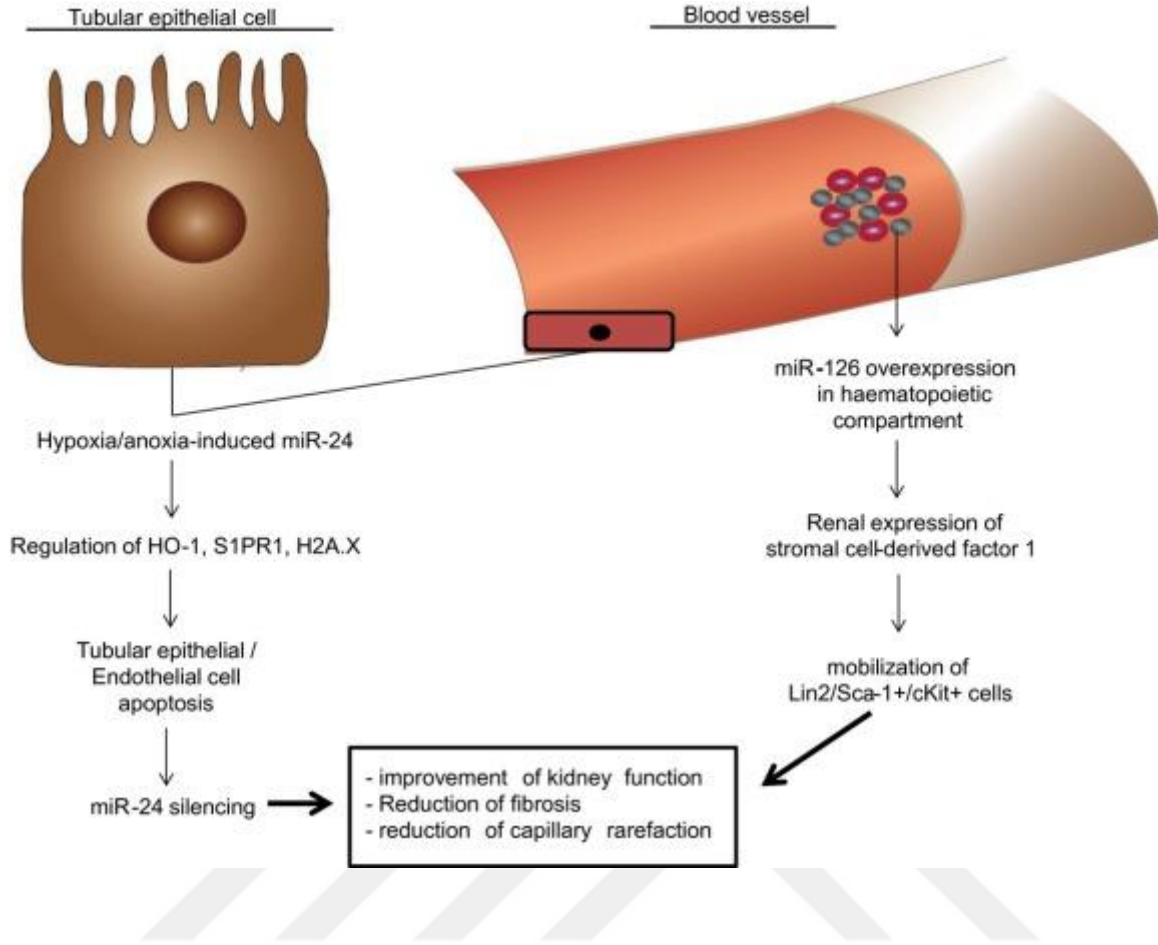
Tablo-5: ABH'nda miRNA'ların rolleri

Hayvan çalışmaları miR-687'nin iskemi reperfüzyon (I/R) hasarı sonrasında böbrekte belirgin biçimde up-regüle edildiğini göstermiştir. miR-687 indüksiyonu, hypoxia-inducible faktor-1 (HIF-1) aracılıdır ve apoptozu kolaylaştırmıştır. İn vitro miR-687'nin bloke edilmesi, hücreyi apoptozdan korumuştur; Böylelikle böbrek hasarına karşı koruma sağlanmıştır (62).

Yakın zamanda incelenen bir başka miRNA, miR-489'dur. MiR-687'e benzer şekilde, hipoksi ve I/R hasarı sonrasında miR-489 indüksiyonu da HIF-1'e bağımlıdır (63). Ancak, miR-687'nin aksine, anti-miR-489-LNA, in vitro apoptozu arttırdığından ve in vivo iskemik ABH'ını kötüleştirdiğinden, miR-489'un koruyucu bir miRNA olduğu gösterilmiştir.

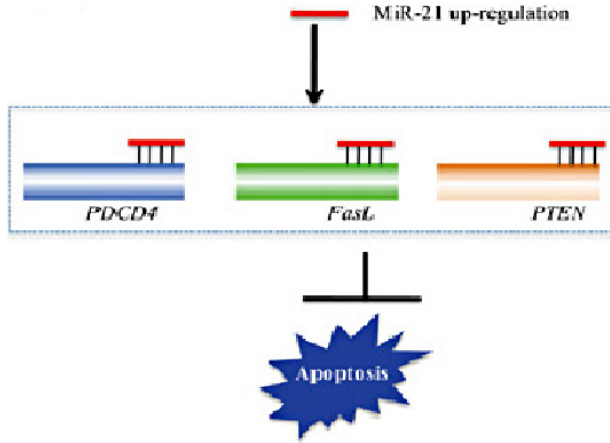
Bir hayvan çalışmasında miRNA-494'ün I/R hasarına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada miRNA-494 'ün aşırı ekspresyonunun, I/R hasarından sonra IL-6, monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ve P-selektin gibi inflamatuvar mediatörleri indüklediği böylelikle apoptozu arttırdığı ve böbrek fonksiyonunun daha da azalmasına neden olduğu ortaya çıktı (64). Aynı çalışmada miR-494 inhibisyonunun fibroblast büyüme faktörü reseptörü 2 (FGFR2), vasküler endotelial büyüme faktörü A (VEGFA) ve Ephrin B2 aracılığıyla iskemiden sonra neovaskülarizasyonu arttırdığı bulunmuştur.

I/R hasarındaki bir diğer ilginç miRNA, miR-126'dır. Bijkerk ve arkadaşları, miR-126'nın vasküler rejenerasyonu artırarak I/R hasarından sonra renal iyileşmeyi desteklediğini göstermiştir (Şekil-2)(65). Lorenzen ve ark. Yakın zamanda, miR-24'ün endotel ve tubuler epitel hücrelerinde apoptozu uyararak I/R hasarı sürecinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir (66). I/R hasarından sonra hastalarda miR-24 ekspresyonu belirgin şekilde yükselmiştir. MiR-24'ün inhibisyonunun hayvan modellerinde böbrek hasarını önlediği gösterilmiştir (Şekil-2). Dolayısıyla, miR-24'ün inhibisyonu, akut böbrek hasarı olan hastaların tedavisinde umut vaat eden bir seçenektir.



Şekil-2:Renal iskemi-reperfüzyon hasarında yeni miRNA'lar

I/R hasarında miR-21'in rolü çok çalışılmış ve I/R hasarı sırasında inflamasyon, fibrozis ve apoptozu içeren patofizyolojik süreçlere karıştığı bulunmuştur. Bir I/R hasarı modelinde, Xu ve ark. miR-21'in programmed cell death protein 4 (PDCD4), Fas ligandını (FasL) ve phosphatase and tensin homology (PTEN) aktivitesini bastırarak apoptozu inhibe ettiğini göstermiştir (şekil-3). miR-21 up-regülasyonu HIF-1 aracılıdır (67). Godwin ve ark., I/R hasarı sırasında tübül epitel hücrelerinde miR-21 ekspresyonunun arttığını gösterirken bu hücrelerde miR-21'in düşürülmesi apoptozun artmasına neden olmuştur (68). Yakın zamanda, Duffield ve arkadaşları, I/R hasarı sırasında, miR-21'i böbrekte en erken ve en bariz indüklenen miRNA'lardan biri olarak tanımlamıştır (69). Kardiyak cerrahi yapılan 115 hastanın dahil edildiği çalışmada, kardiyak cerrahi öncesi alınan serum miR-21 seviyeleri incelenmiş ve düşük plazma miR-21 seviyelerinin kalp cerrahisine bağlı ABH'ını öngördüğü gösterilmiştir (70). Erişkin hastalarda yapılan diğer bir çalışma, ABH hastalarında idrarda ve plazmalarında bulunan miR-21 düzeylerinin yükseldiğini, her ikisinde ABH progresyonuyla, mortalitesiyle ilişkili olduğunu ve renal replasman tedavisi gerekliliğini öngördüğünü göstermiştir (71).



Şekil-3: miR-21 PDCD4, FasL ve PTEN’i hedefleyerek apoptozise karşı koruma sağlar

Aguado-Fraile E ve ark., I/R hasarı sırasında miR-127 ekspresyonunun indüklendiğini göstermiştir. (72). HIF-1 tarafından indüklenen miR-127’nin I/R hasarı sırasında kinesin family member 3B’yi hedeflediği, hücre adezyonunun ve hücre içi iskeletinin düzenleyicisi olarak görev yaptığı gösterilmiştir. ABH tanısı konan 35 hasta ve 41 kardiyak cerrahi geçiren hastanın dahil edildiği çalışmada ABH tanısı konan hasta kohortunda miR-210-3p, miR-126-3p, miR-29a-3p ve miR-146a -5p serum düzeylerinin ABH şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir (73)(miR-210-3p P-değeri = 0.001; miR-126-3p p-değeri = 0.021; miR-29a-3p p-değeri = 0.009; miR146a-5p p-değeri = 0.008).

Aynı çalışmada, kardiyak cerrahi geçiren hasta kohortunda daha serum kreatinin artmadan önce miR-26b-5p, miR-146a-5p, miR-93-3p ve miR-127-3p düzeylerinin ilerleyici bir şekilde azaldığı ve ABH’ni öngördüğü gösterildi. Kalp cerrahisinden öncemiR-26b-5p, miR-146a-5p, miR-93-3p ve miR-127-3p 'nin azalmış seviyelerinin, daha sonra ABH'ni öngördüğü böylece cerrahiye gönderilen hastalarda serum miR-26b-5p, miR-146a-5p, miR-93-3p ve miR-127-3p seviyelerinin cerrahi sonrası ABH gelişme riski taşıyan popülasyonları tanımlayabileceği bulunmuştur (73).

MiR-210, HIF-1 tarafından indüklenir. Bir renal I/R hasarı modelinde, miR-210'un böbrek dokusunda up-regüle edildiği ve vasküler endotelial büyüme faktörü sinyal yolağının aktivasyonu ile anjiyogenezi düzenlediği gösterildi (74). Johan ve ark., YBÜ’de yatan hastalarda miR-210'un artmış kan düzeylerinin ABH sonrası sağkalımın güçlü ve bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu bildirmiştir (75).

Birçok miRNA ABH ile ilişkilendirilmiştir. MiRNA’lar apoptozu, inflamasyonu, anjiyogenezi ve fibrozisi düzenleyerek, akut böbrek hasarını iyileşmesine katılabilir veya akut böbrek hasarı patogeneziye katkıda bulunabilir. ABH’daki pek çok miRNA’nın koruyucu ve patolojik fonksiyonları hala tam olarak anlaşılamamıştır.

MiRNA’lar birçok uyarana verilen hücre tepkilerinin kilit düzenleyicileri olup ekstraselüler ortama salınabilir. Kan, idrar ve diğer vücut sıvıları içinde tespit edilebilir olmaları nedeniyle

çeşitli hastalıklarda biyolojik belirteç olarak kullanılabilirler (76). MiRNA'lar Ph değişkenliğine ve dondurma- çözme döngülerine karşı dayanıklı olağanüstü moleküllerdir.

Bazı miRNA'ların, ABH'nın erken tespiti, prognozu veya ABH yatkınlığını öngörmek için biyolojik belirteç olma potansiyelleri araştırılmıştır. Hangi miRNA(lar)'ın hastalığın ilerleyişinin biyolojik belirteçleri olarak kullanılabileceğini belirlemek için hastalığın çeşitli evrelerindeki hastalarla uygun kohortlarda yoğun klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bazı miRNA'lar ABH için potansiyel terapötik hedef olabilir. Karaciğere spesifik miRNA-122 HCV'nin karaciğere tropizmine eşlik ederek viral RNA'nın ribozomlara bağlanmasını dolayısıyla HCV translasyonununstimulasyonunu sağlar. MiR-122'nin inhibisyonu HCV replikasyonunu bloke edebilir. Bu, miRNA'ların terapötik hedef olabileceğini gösteren ilk çalışmadır ve diğer çalışmalara önderlik etmiştir (77). İn vivo spesifik miRNA antagonistlerinin uygulanması ABH'nın önlenmesi veya iyileştirilmesi için bir seçenek sunabilir.

2.5.5.2. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)

Diğer adları lipokalin-2 ve siderokalin'dir. Pek çok insan dokusundan düşük konsantrasyonlarda salınmaktadır. Böbrek de bu dokular arasında yer alır. Akciğer, mide ve kolonda çok az miktarda bulunur (78). Gen ekspresyonu uterus, prostat, tükürük bezleri, akciğer, trakea, mide, kolon ve böbrekte gösterilmiştir (79).

İnsanda orijinal olarak 178 amino asitli 25-kilo Dalton protein olup, nötrofillere, gelatinize kovalen olarak bağlanır. Hasarlı epitelden salınımı artar. Örneğin, NGAL konsantrasyonu akut bakteriyel enfeksiyonu bulunan hastalarda serumda , kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya astımı bulunanlarda balgamda amfizemli akciğeri bulunanlarda bronşiyal sıvıda yükselir. Akut böbrek hasarı gelişiminden sonraki 2 saat gibi kısa süre içinde hem serumda hem de idrarda saptandığından böbreğin troponini diye de adlandırılmaktadır. Kardiyopulmoner bypass, kontrast nefropati veya sepsis ile ilişkili ABH da serum kreatinini 24-48 saat içinde yükselmeye başlarken, serum ve idrarda NGAL düzeyleri 2 saat içinde yükselmeye başlar (80,81).

Yakın zamanda NGAL'in iskemik ve nefrotoksik hayvan modellerinde , mikrodizin analizlerinde böbrekte en erken ve en bariz indüklenen genler ve proteinler olduğu belirlenmiştir. Buna ek olarak, NGAL proteini ABH gelişiminden kısa bir süre sonra kan ve idrarda saptanmıştır. Bu bulgular insanda ABH gelişiminde biyogösterge olarak NGAL ile ilgi birçok translasyonel (sağ kalımı arttırmaya yönelik) çalışmaya yol açmıştır (10). İskemik ve nefrotoksik hasar sonrası hayvan modellerinde erken ve belirgin olarak yükselmiştir. Siderofor, demir ve NGAL üçü bir arada olduğunda, in-vitro olarak embriyonik böbreklerde mezengiyal ve epiteliyal değişimini indükler, in-vivo olarak ta böbreği iskemi reperfüzyon hasarından korur (82). Bu protein ABH gelişiminden kısa bir süre sonra kolayca kanda ve idrarda bulunur. İdrar ve serum düzeyleri ölçülerek yorumlanabilir.

2.5.5.3. İnterlökin 18 (IL-18)

İnterlökin-18 proinflamatuvar bir sitokindir ve inflamasyon ve iskemik doku hasarının bir belirteçidir. Akut böbrek hasarını takiben proksimal kıvrımlı tübülden salınımı artar ve idrarda tespit edilir. İnterlökin-18 iskemik hasara uğratılmış farelerin idrarında bulunmuş ve iskemik ABH'yi potansiyelize ettiği gözlenmiştir (43). Akut böbrek hasarı gelişimini takiben proksimal tübüllerde ayrışır. İnterlökin-18 sistein proteaz, kaspaz-1, IL-1'i değiştirir ve IL-18'in aktif şekli idrara geçebilir.

Bir çalışmada, idrardaki IL-18'in ABH hastalarında belirgin olarak artarken, üriner enfeksiyonlu, kronik böbrek yetersizlikli, nefritik sendromlu ve prerenal yetersizlikli hastalarda artmadığı gözlenmiştir. Bu bulgularla idrar IL-18 düzeylerinin akut tübüler nekrozun bir belirteci olabileceği sonucuna varılmıştır (83).

Kardiyak operasyon uygulanan hastalarda idrar IL-18 düzeylerinin işlemden 4-6 saat sonra arttığı ve 12 saatte zirve yaptığı (25 kat arttığı) gösterilmiştir (84).

2.5.5.4 Cistatin –C

Bütün çekirdekli hücreler tarafından sabit hızda sentezlenip kana salgılanan sistein proteaz inhibitörüdür. Moleküler ağırlığı 13.3 kDa ve 120 aa'lı nonglikozile proteindir. Glomerül tarafından serbestçe ve tamamen filtrelenir. Proksimal tübül tarafından tamamen emilir ve hiç sekrete edilmez. Kan düzeyi yaş, cinsiyet, ırk veya kas kitlesinden etkilenmez. Kronik böbrek hastalarında glomerül fonksiyonunu serum kreatinininden daha iyi gösterir. Cistatin-C'nin üriner atılımı, ABH'ı hastalarda renal replasman tedavisi gereksinimini bir gün önceden öngörür (85).

Akut böbrek hasarı gelişme riski yüksek olan yoğun bakım hastalarında yapılan bir çalışmada, RİFLE sınıflamasına göre risk grubunda olanlarda (serum düzeyinde bazale göre % 50 artış) serum sistatin C düzeyi ABH'yı serum kreatinin düzeyine göre 1.5 gün daha erken tespit etmiştir (8). Glomerüler filtrasyon hızını, 24 saatlik kreatinin klerensine göre değerlendiren iki çalışmada, serum sistatin-C düzeylerinin kreatinin klerensi ile korele olduğu saptanmıştır (86,87).

Nefrektomi uygulanan kişilerde yapılan bir çalışmada serum sistatin-C düzeyinin postoperatif birinci gün, serum kreatinin düzeyinin ise ikinci gün yükseldiği gösterilmiştir (88). Sistatin-C'nin glomerüllerden serbestçe filtre olması ve proksimal tübülden tama yakın emilmesinden dolayı, idrardaki düzeylerinin ölçümü tübüler hasarın değerlendirilmesi açısından yararlı olabilir. İdrarda sistatin-C düzeyleri normalde çok düşüktür.

Sağlıklı veya glomerüler hastalığı olanlarla kıyaslandığında tübüler hastalıklarda idrar düzeyleri belirgin derecede yüksektir (89). Sirotik hastalarda serum sistatin-C düzeyinin hepatorenal sendrom ve mortalitenin prediktörü olabileceği de düşünülmektedir (90). Bunu yanında serum sistatin-C düzeyleri tiroid disfonksiyonu, maligniteler, inflamasyon, steroid tedavisinden etkilenmektedir (91-94).

2.5.5.5 Böbrek Hasar Molekülü-1 (Kidney injury molecule-1 , KIM-1)

Böbrek Hasar Molekülü-1 tübüler kaynaklı bir transmembran proteindir. Bu protein, ekstraselluler kısmında 6-sistein immunglobulin benzeri parça ve treonin/serin/prolinden zengin musin benzeri O-glikozile protein içeren tip 1 hücre membran glikoproteinini kodlar (95). İdrarda kolayca tespit edilir. Hayvan deneylerinde iskemik veya toksik ABH'na cevap olarak KIM-1 mRNA'nın hasar ve yeniden yapılanmanın özelliklerinin görüldüğü proksimal tübül epiteliyal hücrelerinde belirgin derecede arttığı tespit edilmiştir (96). Özellikle dış medullanın dış şeridinde ve korteksin medüller raylarında saptanmıştır. Ratlarda yapılan bir çalışmada gentamisin, krom ve civa injeksiyonunu takiben renal histopatolojinin derecesi ve ciddiyetine paralel olarak idrar KIM-1 düzeyleri kan üre azotu ve kreatinine kıyasla 24 saat içinde yükselmiş ve 72 saat boyunca yüksek ölçülmüştür (97). Diğer bir çalışmada biyopsi ile kanıtlanmış akut tübüler nekroz saptanan altı hastanın idrar örnekleri, kronik böbrek hastalığı veya diğer sebeplere bağlı akut böbrek hastalığı olanlarla ve sağlıklı bireylerle karşılaştırılmıştır (98). Proksimal tübülde KIM-1 yoğun bir şekilde boyanmış ve idrar KIM-1 düzeyleri de iskemik akut tübüler nekrozlu hastalarda diğerlerine oranla yüksek bulunmuştur.

Akut böbrek hasarının tanısı ve prognozunda KIM-1'in klinik kullanılabilirliğini değerlendiren bir derlemede, kardiyak operasyonlardan 2 saat sonra ABH'ı gelişenlerde, gelişmeyenlere oranla KIM-1 düzeylerinin belirgin derecede arttığı saptanmıştır. Kardiyak operasyonlardan sonraki 24 saat içinde ABH'nın öngörülmesinde KIM-1 duyarlılığı %92-100 arasında bulunmuştur (99). Koroner anjiyografi yapılan hastalarda ölçülen KIM-1 düzeyinin 24-48 saat sonra yüksek olduğu belirlenmiştir (100).

Renal transplant hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada, kreatininde progresif yükselme nedeniyle böbrek biyopsisi yapılanların, 3-5 yıllık takiplerinde KIM-1 düzeyi yüksek olanlarda renal fonksiyonların kayıp hızı daha yüksek bulunmuştur (101). Yine graft disfonksiyonu nedeniyle biyopsi yapılan renal transplant hastalarında, biyopsi örneklerinin Banff 1997'ye göre sınıflamasında KIM-1 m-RNA ekspresyonu siklosporin nefrotoksitesisi ve interstisyel fibrosis- tübüler atrofi grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır (102).

Akut böbrek hasarı gelişmiş olgularda (birincil olarak iskemik) böbrek biyopsilerinde proksimal tübüllerde belirgin derecede indüklendiği gösterilmiştir (96). Üriner KIM-1, iskemik ABH ile prerenal azotemi ve kronik böbrek hastalığını ayırmaktadır. Kontrastın indüklediği ABH'da üriner KIM-1 artışı yoktur. Üriner ABH paneli için umut vaat eden adaydır, iskemik veya nefrotoksik böbrek hasarına özgündür. Kronik böbrek hastalarında veya üriner enfeksiyonlardan etkilenmez. Akut böbrek hasarı tiplerini birbirinden ayırmada kullanılabilir. Erken belirteç olarak kullanımı sınırlıdır, üriner KIM-1 artışı ilk zamandan 12-24 saat sonradır.

2.5.5.6 Karaciğer yağ asidi bağlayıcı protein (Liver fatty acid binding protein-LFABP)

Liver fatty acid binding proteinler (karaciğer yağ asidi bağlayan protein) 14 kDa ağırlığında, serbest yağ asitlerinin hücre içi taşıyıcısı olan küçük sitoplazmik bir proteinlerdir. Yağ asitlerini bağlayan mekanizmanın aktif olduğu dokularda yoğun olarak sentezlenir. Hücre içi serbest doymamış yağ asitlerine ve lipid peroksidasyon ürünlerine hipoksik doku hasarı sırasında selektif olarak bağlanır. Böbreklerde proksimal tübülde sentezlenir. Deneysel

hayvan çalışmalarında idrar L-FABP düzeyinin tübulointerstisyel hasarın derecesini yansıttığı saptanmıştır (103).

Kardiyopulmoner by-pass operasyonu geçiren pediyatrik hastalarda operasyon sonrası 4. saatteki düzeyleri ABH'nın risk belirleyicisi olarak değerlendirilmiştir (104). Böbrek fonksiyonları normal olan 18 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada, anjiografiden bir gün sonra L-FABP düzeyleri %57 oranında artmış kreatinin düzeyleri ise stabil seyretmiştir (105). Kreatinin düzeyleri 1.2-2.4 mg/dl arasında olan hastalarda yapılan diğer bir çalışmada ise koroner anjiyografi sonrası 1. ve 2. gün L-FABP düzeyi ABH gelişenlerde kontrol grubuna göre yüksek saptanmış ve bu yükseklik 14 gün devam etmiştir (106).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda akut böbrek hasarının erken teşhis edilmesinde kullanılabilecek birkaç belirleyici bulunmuştur. Bunların arasında en fazla dikkat çeken NGAL'dir. Ayrıca NGAL, IL-18, KIM-1 gibi belirleyiciler ile bir arada ABH paneli olarak kullanılabilir. Yeni belirteçler, tek merkezde, küçük hasta gruplarında ve daha çok dondurulan örneklerde çalışıldığından, rutin kullanıma geçmeden önce daha geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmalarının yapılmasını gerektirmektedir. Kreatinin, her ne kadar dezavantajları olsa da, halen pratik, ölçümü kolay ve tekrar edilebilir test olarak yerini korumaktadır (107).

2.6. Komplikasyonlar

Akut böbrek hasarı böbreğin sodyum, potasyum, su atılımını, katyon homeostazını ve üriner asidifikasyon mekanizmasını bozar. Bu nedenle multisistemik komplikasyonlar ortaya çıkar. Komplikasyonların gelişim hızı ve ciddiyeti böbrek bozukluğunun derecesini ve hastanın katabolik durumunu yansıtır (108).

2.6.1. Üremi

Üre konsantrasyonundaki artış, azotlu atık ürünlerin birikimini gösterir. Ürenin <100 mg / dL olduğu seviyelerde toksisitesi az görülür. Yüksek konsantrasyonlarda, mental durum değişiklikleri ve kanama komplikasyonları ortaya çıkabilir. Diğer toksinler de normalde böbrek yoluyla atılmaktadır ve üremi olarak bilinen semptom kompleksinden sorumlu olabilirler. Birçok olası üremik toksinden çok azı kesin olarak tespit edilmiştir. Üre ve serum kreatinin konsantrasyonlarının üremik semptomlarla korelasyonu oldukça değişkendir.

2.6.2. Hipervolemi ve hipovolemi

Ekstrasellüler sıvı hacminin genişlemesi nedeniyle bozulmuş su ve tuz atılımı, oligürik ve anürik ABH'nın önemli bir komplikasyonudur.

Vücutta ödem, artmış juguler venöz basınç ve pulmoner ödem sonucu kilo alımı olabilir. Pulmoner renal sendromda volüm yüklenmesine bağlı pulmoner ödem ve kanama oluşabilir. ABH akciğer parankiminde artmış vasküler permeabilite ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu yaparak akut akciğer hasarını indükleyebilir veya şiddetlendirebilir. Bazen iyileşme döneminde ABH'ya poliüri eşlik eder ve tedavi edilmediği takdirde ciddi hipovolemiye neden olur. Poliürinin iyileşme fazı üre ve diğer atık ürünlerin birikimi ve tübüler reabsorbtif fonksiyonların iyileşmesinin gecikmesinden dolayı ozmotik diürece sebep olabilir.

2.6.3. Hiponatremi

Böbrek yetmezliği ilerlediği zaman, azalan nefronlar nedeniyle idrarın dilüsyon kapasitesi bozulur, hasta su yüklemesi sonrası idrar ozmolaritesini düşüremediği için su retansiyonu ve hiponatremi gelişir. Hastaya aşırı miktarda hipotonik kristalloid veya izotonik dekstroz solüsyonları verilmesi hipoozmolarite ve hiponatremiye neden olabilir. Eğer hiponatremi şiddetli ise, nöbetler dahil nörolojik anormalliklere neden olabilir.

2.6.4. Hiperkalemi

Hiperkalemi, ABH'da yaygın ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Özellikle rabdomiyoliz, hemoliz, tümör lizis sendromunda hasarlı hücrelerden salınan intrasellüler potasyum nedeniyle sık görülür. Potasyum, kalp ve nöromusküler dokuların hücre membran potansiyelini etkiler. Kas zayıflığı hiperkalemi belirtisi olabilir. Hiperkaleminin daha ciddi komplikasyonu kardiyak iletim üzerine etkileri sonucu olan bradikardi, kalp bloğu, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve asistoli gibi ölümcül aritmilerdir.

2.6.5. Asidoz

Akut böbrek hasarında yüksek anyon açıklı metabolik asidoz yaygındır. Sepsis, diyabetik ketoasidoz veya solunumsal asidoz gibi asidoz yapan diğer nedenlerin eşlik etmesi durumunda, asit-baz ve K dengesi daha karmaşık hale gelebilir.

2.6.6. Hiperfosfatemi ve hipokalsemi

Akut böbrek hasarında yüksek katabolik hastalarda ve rabdomiyoliz, hemoliz tümör lizis sendromu olan hastalarda hiperfosfatemiye neden olur. Metastatik kalsiyum fosfat depolanması sonucunda da hipokalsemi oluşur. ABH ilişkili hipokalsemide vitamin-D paratiroid aks bozuklukları ortaya çıkabilir. Hipokalsemi genellikle asemptomatik olmakla birlikte perioral parestezi, kas krampları, nöbetler, karpopedal spazm ve elektrokardiyografide QT uzamasına yol açabilir. Ca²⁺ düzeylerinin hipoalbumineminin derecesine göre düzeltilmesi gerekmektedir. Ölçülebiliyorsa, iyonize Ca²⁺ düzeyleri takip edilmelidir. Hafif, asemptomatik hipokalsemi tedavi gerektirmez (109).

2.6.7. Anemi ve kanama

Akut böbrek hasarında hematolojik komplikasyon anemi ve kanamadır. Eşlik eden sepsis, karaciğer hastalığı ve DIC (yaygın damar içi koagülasyonu) gibi durumlarda her ikisi de şiddetlenir. ABH'na bağlı üreminin direk hematolojik etkisi eritropoizde azalma ve trombosit disfonksiyonudur (109).

2.6.8. Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar sıklıkla ABH'ya zemin hazırlarken aynı zamanda ABH'nın korkulan bir komplikasyonudur. Vakaların % 50-90'ında meydana gelir ve ölümlerin % 75'inden sorumludur (110). Son dönem böbrek hastalığında immün sistem bozulur. Bu durum ciddi ABH gelişiminde etkili olur (109).

2.6.9. Kardiyak komplikasyonlar

En sık görülen kardiyak komplikasyonlar, aritmiler, perikardit ve perikardiyal effüzyondur.

2.6.10. Beslenme bozukluğu ve gastrointestinal problemler

Akut böbrek hasarında sıklıkla hiperkatabolik durum mevcuttur bu nedenle beslenme bozukluğu önemli bir komplikasyondur (109). ABH hastalarının %15'inde gastrik mukoza veya ince bağırsak mukozasında stres ülserine bağlı GİS kanaması görülür. Bu durum da beslenme bozukluğuna katkıda bulunur (111).

2.7 Tedavi

Akut böbrek hasarında öncelikle hastaların beslenme planı yeniden gözden geçirilmelidir. Hedef kalori ihtiyacını karşılamak, aynı zamanda katabolizmayı en aza indirmek olmalıdır. Yağsız vücut ağırlığını korumaya yetecek ve açlık ketoasidozuna girmeyi önleyecek kadar kalori içeren ve doku iyileşmesine yetecek düzeyde protein içerip nitrojen atıkları en az düzeyde olan bir diyet uygulanmalıdır. Akut böbrek hasarı kısa sürede düzelecek gibi görünen ve katabolizması fazla olmayan bireylere 0.6-0.8 g/kg protein içeren diyet önerilirken, katabolizması yüksek olan ve diyaliz tedavisi almakta olan bireylere 1.2-1.4 g/kg protein içeren diyet önerilmektedir. Günlük kalori alımı 25-30 kcal/kg olarak düzenlenmelidir. Hastaları beslemede enteral yol tercih edilmelidir. Eğer sıvı yüklenmesi mevcutsa; su ve tuz kısıtlaması uygulanmalı, yeterli fayda sağlanamazsa diüretik tedavi düşünülmelidir. Ayrıca böbrekten atılan ilaçların dozları kreatinin klirensine göre tekrar ayarlanmalıdır (38,112).

Hipervolemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi ve metabolik asidoz oligoürik ABY'nin değişmez komplikasyonlarıdır ve tanı anından itibaren bunları önlemeye yönelik girişimlerde bulunulması önemli konulardan biridir (38,112).

Efektif serum ozmolaritesindeki düşüşle birlikte olan hiponatremi, sıvı kısıtlaması ile genellikle tedavi edilebilmektedir (38,112).

Hafif düzeydeki hiperkalemi (< 5.5 mEq/L) diyetle potasyum kısıtlanması ve potasyum tutucu diüretiklerin kullanılmaması ile tedavi edilmelidir. Klinik ve elektrokardiyografik olarak bulgu vermeyen orta düzeyde hiperkalemi (5.5-6.5 mEq/L) sodyum polistiren sulfonat gibi potasyum bağlayan iyon değiştirici bir resin ile kontrol altına alınabilmektedir. Daha yüksek düzeydeki potasyum değerleri için ilave tedavilere gereksinim vardır. İntravenöz insülin (10 ünite kristalize insülin) ve glukoz (50 ml % 50 dekstroz veya bunun eş değeri bir solüsyonda) verilmesi 30-60 dk içerisinde potasyumun hücre içine girişini sağlar ve birkaç saatlik zaman kazandırabilir. Sodyum bikarbonat (yaklaşık 45-50 mEq 5 dk üzerinde infüzyon) ve intravenöz veya nebulizatörle verilen betamimetik ajanlar da (albuterol; 52 intravenöz 0.5 mg 100 ml % 5 dekstroz içerisinde 5 dk'dan uzun sürede veya 10-20 mg nebulizatörle) potasyumun hücre içine girişini sağlar ve etkisi 15 dakikadan önce başlayıp, 1-2 saat devam eder. Burada dikkat edilmesi gereken önemli nokta sodyum bikarbonat ve sodyum polistiren sulfonatin içeriğinde sodyum bulunduğu ve oligoürik hastalarda çok dikkatli kullanılmasının gerekliliğidir. Yukarıda sayılan tedavilerle potasyum düşüşü sağlanıncaya kadar hastaya, hiperkaleminin kardiyak ve nörolojik etkilerini antagone etmek

için kalsiyum glukonat (10 ml % 10 solusyonu 5 dk'dan uzun sürede) verilmelidir. Tüm bu yöntemlerle potasyum düzeyi düşürülemezse diyaliz ve özellikle de hızlı potasyum düşüşü sağlamasından dolayı hemodiyaliz uygulanmalıdır. Metabolik asidoz serum bikarbonat düzeyi 15 mEq/L'nin altına düşmedikçe tedavi gerektirmez. Şiddetli asidozlar oral veya intravenöz sodyum bikarbonat tedavisi ile düzeltilebilir. Başlangıç tedavi dozu hastanın serum bikarbonat düzeyine göre hesaplanan açığına göre ayarlanmalı ve hasta metabolik alkaloz, hipokalsemi, hipokalemi, sıvı yüklenmesi ve akciğer ödemi gibi tedaviye bağlı gelişebilecek komplikasyonlar açısından yakın izlenmelidir (38,112).

Hiperfosfatemi diyetle fosforun kısıtlanması ve gastrointestinal sistemde fosfor bağlayıcı erki gösteren ajanların (alüminyum hidroksit, kalsiyum karbonat gibi) verilmesi ile kontrol altına alınabilmektedir (38,112).

Hipokalsemi şiddetli olmadıkça tedavi gerektirmez. Ancak rabdomyoliz, pankreatit, tümör lizis sendromu ve bikarbonat tedavisi sonrası gibi durumlarda şiddetli hipokalsemi olabileceği akılda tutulmalıdır (38,112).

Akut böbrek hasarı sonrası gelişmiş olan hiperürisemi genellikle hafiftir (15 mg/dl) ve tedavi gerektirmez (38,112).

Akut böbrek hasarı olan hastaların beslenmesi hekim, hemşire ve diyetisyenin yakın işbirliğini gerektiren bir durumdur. Akut böbrek hasarı olan hastalar heterojen bir grup oluşturur ve bundan dolayı beslenmenin bireyselleştirilmesi söz konusudur. Temel kural yağsız vücut ağırlığını korumaya yetecek ve açlık ketoasidozuna girmeyi önleyecek kadar kalori içeren ve doku iyileşmesine yetecek düzeyde protein içerip nitrojen atıkları en az düzeyde olan bir diyetin uygulanmasıdır. Akut böbrek hasarı kısa sürede düzelecek gibi görünen ve katabolizması fazla olmayan bireylere 0.6-0.8 g/kg protein içeren diyet önerilirken, katabolizması yüksek olan ve diyaliz tedavisi almakta olan bireylere 1.2-1.4 g/kg protein içeren diyet önerilmektedir. Günlük kalori alımı 25-30 kcal/kg (35 kcal/kg'ı geçmemeli) olmalıdır. Beslenmede enteral yol tercih edilmelidir. Yüksek dozda (>200 mg/gün) üreter okzalit atılımına ve buna bağlı olarak taş oluşumuna neden olan vitamin C dışında, diğer suda çözünen vitaminlerin verilmesi de önerilmektedir (38,112).

Anemi kan transfüzyonu yapılmasını veya eğer şiddetli ise ve iyileşme gecikmişse rekombinant eritropoetin verilmesini gerektirebilir. Üremik kanamalar desmopressin, aneminin düzeltilmesi veya diyaliz tedavisine genellikle cevap verir. Hastanın entübe edilmesi gerekmedikçe veya eş zamanlı bir kanama diyatezi olmadıkça mide ülseri profilaksisine gerek yoktur (112).

2.7.1. Prerenal ABH'de Tedavi

Prerenal ABH böbrek perfüzyonunun düzeltilmesine hızla cevap veren bir durumdur. Yapılacak olan sıvı replasman tedavisi gelişmiş olan kaybın şekline göre değişiklik göstermektedir. Kanamaya bağlı gelişen hipovolemiler özellikle de hasta hemodinamik olarak stabil değilse eritrosit transfüzyonu ile tedavi edilmelidir. Ancak aktif kanama yok ise veya hasta hemodinamik olarak stabilse izotonik ile volüm açığının düzeltilmesi yeterli

olabilmektedir. Üriner veya gastrointestinal kayıplar genellikle hipotoniktir ve dolayısı ile hipotonik solüsyonlarla düzeltilmelidirler (%0.45 salin gibi). Serum potasyum düzeyi ve asitbaz dengesi tüm hastalarda yakından takip edilmelidir. Gerekli hallerde potasyum replasmanı ve sodyum bikarbonat replasmanı yapılmalıdır. Kalp yetmezliği olan hastalar loop diüretikler, antiaritmik ajanlar, pozitif inotropolar, preload ve afterloadı azaltan ilaçlarla tedaviye ve bazı durumlarda da intraaortik balon pompası gibi mekanik desteklere gereksinim gösterebilmektedirler. Sıvı tedavisi, ABH gelişmiş sirozlu hastalarda önemli bir sorundur (113,114).

Bu hastalarda her ne kadar intrarenal vazokonstrüksiyon ve splanknik dolaşımında sıvı göllenmesi mevcutsa da, gerçek hipovolemi veya efektif arteriyel kan volümündeki azalma ABH'ye katkıda bulunabilmektedir. Bu hastalarda gerçek hipovoleminin hastalık tablosundaki yeri invaziv sistemik hemodinamik monitörizasyon altında uygulanan 'sıvı yükleme deneme tedavisi' ile anlaşılabilir. Hastanın asit sıvısında artma olabileceği veya akciğer ödemi gelişebileceği için sıvı yüklemesinin çok yavaş bir şekilde yapılması gereklidir. Parasentez uygulaması intrabdominal basıncın ve renal venlerdeki akımın böylelikle rahatlaması sonucu nadir de olsa GFH'de düzelmelere neden olabilmektedir (115).

2.7.2. Renal-İntrensek ABH'de Tedavi

Genel prensipler ve komplikasyonların tedavisine ek olarak farmakolojik ajanların kullanımı da tedaviye eklenebilmektedir. İskemik veya toksik ABH'de böbrek hasarını azaltmak ve böbrek fonksiyonlarının geri kazanılmasını hızlandırmak için birçok ilaç incelenmiştir. Düşük dozda dopamin (0.5-3 µ/kg/dk) infüzyonu, atriyal natriüretik peptid, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), tiroksin gibi farmakolojik ajanlar pek çok araştırmaya konu olsa da, insanlarda böbrek hasarını azaltan veya böbrek fonksiyonlarının geri dönüşünü hızlandıran bir ajan henüz bulunamamıştır. Diüretik tedavisi ise oligoürük ABH olan hastalarda sıvı tedavisini kolaylaştırır ancak diüretik kullanımının ABH seyrini düzelttiğine dair bir veri mevcut değildir (112).

2.7.3. Postrenal ABH'de Tedavi

Özellikle akut bilateral ve tam tıkanıklık ile seyreden postrenal ABH tedavisinde ilk yapılması gereken işlem, tıkanıklığın giderilmesidir. Suprapubik veya üretral yoldan mesaneye kateter yerleştirilmesi mesane çıkışında olan tıkanıklığın giderilmesinde yardımcı olacaktır. Daha üst seviyelerdeki tıkanıklıklarda üretral katater veya perkütan nefrostomi yerleştirilmelidir. Pelvikaliksiyel sistemde dilatasyonu olmayan bireylerde perkütan nefrostomi yerleştirilmesi zor olabileceği gibi komplikasyonlara da neden olabilmektedir. Tıkanıklığın giderilmesini takip eden birkaç gün içerisinde hastaların çoğunda uygun bir diürez sağlanırken, yaklaşık olarak % 5 kadarında tuz kaybettiren nefropati gelişir. Bu durumun nedeni tübül fonksiyonlarının GFH'na göre daha geç düzelmesidir. Bu hastalara kan basıncını normal düzeyde devam ettirebilmek için uygun bir şekilde intravenöz sıvı replasmanı yapılmalıdır (116).

Postrenal ABH ile gelen hastalarda tıkanıklık giderilip idrar akımı sağlanana ve de böbrek fonksiyonlarında düzelme elde edilene kadar; gerekli durumlarda, genel prensipler ve

komplikasyonların tedavisinde anlatılan tedavi yöntemlerinin gerekebileceği akılda tutulmalıdır (112).

2.7.4. Akut Böbrek Hasarında Diyaliz Tedavisi

Diyaliz tedavisinin başlatılmasının mutlak endikasyonları arasında semptomatik üremi (flapping tremor, perikardiyal frotman, ensefalopati) ve medikal tedaviye cevap vermeyen asidoz, hiperkalemi ve sıvı yüklenmesi yer almaktadır. Seçilecek diyaliz yöntemi (periton diyalizi, hemodiyaliz, hemofiltrasyon) hastanın klinik durumu, kurumun teknik donanımı ve hekimin teknik deneyimine bağlıdır (38,117,118).

2.8. Yoğun Bakım Ve Akut Böbrek Hasarı

Yoğun bakım ünitelerinin kurulma amaçlarının, akut olarak bozulan ve potansiyel olarak geri dönebilen organ fonksiyonlarını düzeltmek ve destek tedavi ile organ hasarını kararlı hale getirmek olduğunu biliyoruz. İşte akut olarak bozulabilen ve potansiyel olarak geri dönüşlü olabilen organlardan biri de böbreklerdir ki, bu durum ABH olarak adlandırılmaktadır (119).

Akut böbrek hasarının hastaneye yatan hastaların %5'inde yoğun bakıma yatan hastaların ise %30'da geliştiği ve bunun da önemli bir oranda çoklu organ yetmezliğinin bir bileşeni olarak karşımıza çıktığı bilinmektedir (120). Diyaliz ihtiyacı gerektirecek kadar ciddi ABH ise hastaların % 5'inde görülmektedir (11).

Yoğun bakım ünitelerinde ABH en sık prerenal nedenlere bağlı gelişmektedir. Yoğun bakım ünitesinde yatan çoğu hastada hemodinamik bozukluklar, hipoperfüzyon, iskemik, hipoksi gibi prerenal sorunlara rastlanır. Yoğun bakım hastaları su içememeleri, sıvı kayıpları, sıvı yüklenmesine müsait olmaları ve renal disfonksiyon nedeniyle sıvı dengesizlikleri yaşamaya yatkındırlar. Böbreğin parankimal bozuklukları daha az sıklıkta görülse de yoğun bakım ünitelerinde ABH'nın önemli nedenlerindedir. Bu tip ABH'dan genellikle nefrotoksik ajanlar sorumludurlar (121-125).

Genellikle yoğun bakım hastalarında ABH'nın kesin etiyolojisini ortaya koymak mümkün olmamaktadır. Prerenal bir nedenle ortaya çıktığı düşünülen ABH'nın ilerlemesi ile akut tübüler nekroz ve beraberinde parankimal hasar da gelişebilir. Aynı şekilde parankimal hasara neden olan bir hastalık vasküler oklüzyona da neden olarak prerenal bir hasar gelişimine neden olabilir (122-125).

Akut böbrek hasarı yoğun bakımda yatan hastalarda ciddi morbidite ve mortalite nendi olup, yoğun bakımda kalış sürelerini etkilemektedir. Akut böbrek hasarı; yoğun bakım ünitelerinde primer hastalık olmaması, sıklıkla diğer bir hastalığın komplikasyonu sonucunda gelişmesi nedeniyle birincil hastalığın mortalitesini yansıtır. Genellikle yoğun bakımda primer hastalıkların mortalitesi yüksek olduğundan ve son yıllarda tedavi yöntemlerinde birçok gelişme olmasına rağmen ABH mortalitesinde düşme olmamıştır (126).

Renal replasman tedavisi gereken hastalarda ve sepsis varlığında mortalite riski daha yüksektir. Altta yatan neden de önemlidir. Tek başına ABH'nda %38 olan mortalite oranı, çoklu organ yetersizliği de mevcut ise %63-80'lere çıkmaktadır. İtir Y. ve ark tarafından

yapılan YBÜ’de yatan 139 hastanın dahil edildiği çalışmada toplam mortalite %20 iken, sepsis varlığında %51,40, sepsis ve ABH varlığında %65 olarak kaydedilmiştir. Aynı çalışmada hastaların mortalite oranlarının yükselen RIFLE evreleri ile birlikte arttığı saptanmıştır (R-IF-L evrelerinde sırasıyla mortalite %56, %68, %72, %100) (34).

Yoğun bakım ünitesinden çıkışta renal fonksiyonların % 90’ı geri döner. Renal replasman tedavisi gerektirecek kadar ilerlemiş ABH gelişen hastaların az bir kısmı yoğun bakımdan sağ çıkabilir ve uzun dönem diyaliz ihtiyacı meydana gelir (127).

2.8.1. Yoğun bakımda ABH’da koruyucu önlemler ve tedavi

Akut böbrek hasarı mortalite oranlarının halen %50 ve üzerinde olması, böbrek hasarının tedavisi konusunda halen alınacak çok yolun olduğunu göstermektedir (120).

Akut böbrek hasarının prevelansı ve mortalitesinin bu kadar yüksek olması nedeniyle hastaların erken dönemde belirlenmesi önem kazanmaktadır. Bu nedenle ABH’na yatkınlık oluşturan durumlar ve risk faktörleri iyi değerlendirilmelidir. Akut böbrek hasarına sepsis, kritik hastalar, dolaşım şoku, yanıklar, travma, kardiyak cerrahi, kardiyak olmayan majör cerrahi, nefrotoksik ilaçlar, radyokontrast ajanlar, zehirli bitkiler ve hayvanlar yatkınlık oluşturunken; dehidratasyon, ileri yaş, kadın cinsiyet, siyah ırk, kronik böbrek, kalp, akciğer ve karaciğer hastalıkları, diyabetes mellitus , kanser ve anemi varlığı risk faktörlerini oluşturur (127).

Anlamli düzeyde morbidite ve mortalitesi olan ABH’ye yatkınlık oluşturan durumların ve risk faktörlerinin veya riskli hastaların belirlenmesinden sonra yapılması gereken klinik bulgular gelişmeden bu hastaların erken dönemde başarılı bir şekilde yönetilmesidir. Çünkü ABH’yi geri döndürecek başarılı bir tedavi olmadığı için, tanı konulmadan önce yapılacak uygulamaların klinik sonuçlarının, tanı konulduktan sonra yapılan tedavi uygulamalarına göre daha başarılı olduğu bildirilmiştir (128).

Bu nedenle serum kreatinin ve idrar çıkışı ölçümleri ile ABH’nın evrelendirilmesi ve evresine göre değerlendirilmesi, yönetilmesi ve izlenmesi önerilmektedir. Bununla beraber böbrek ABH’nın etiolojisini, hasarı ilerleten faktörler ve böbrek fonksiyonlarının azalmasına bağlı gelişen komplikasyonları da bilmemiz gerekmektedir (Tablo-6) (128).

Tablo-6: KDIGO’nun önerdiği akut böbrek hasarını evre temelli yönetimi

Yüksek risk	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Mümkünse tüm nefrotoksik ilaçların keselim			
Volüm durumunun ve perfüzyon basıncının kontrol edelim			
Fonksiyonel hemodinamik izlem			

yapalım			
Serum kreatinini ve idrar çıkışını izleyelim			
Hiperglisemiden kaçınalım			
Radyokontrast yöntemler için alternatif yollar düşünelim			
	İnvaziv olmayan diagnostik çalımlar (öncelikle yapılmalı)		
	İnvaziv diagnostik çalımlar		
		İlaç dozunda değişiklik düşünelim	
		Renal replasman tedavi düşünelim	
		Yoğun bakım ünitesinde takip edelim	
		Mümkünse subklavyen kataterden sakınalım	

Yoğun bakım ünitelerindeki ABH açısından riskli hastaların akut böbrek yetmezliğinden korunmasında alınabilecek basit yöntemler içinde nefrotoksik ajanlardan kaçınma ilk sırada yer alır. Sıklıkla toksisiteye neden olan ajanlar arasında NSAİİ, ACE inhibitörleri, aminoglikozidler başta olmak üzere bazı antibiyotikler ve radyokontrast maddeler sayılabilir. Riskli ilaçlar içinde sayılan aminoglikozidler ve siklosporin mutlaka kullanılması zorunlu ise kullanılmalı ve özellikle siklosporin, kan düzeyi takibi ile monitörize edilmelidir. Riskli hastalarda amfoterisin B verilecekse pahalı olmasına rağmen lipozomal formları tercih edilmeli, radyokontrast madde kullanılması gerekiyorsa izoosmolar iyonik olmayan kontrast ajanlar kullanılmalıdır. Nefrotoksik ajanlara bağlı ABH'nin önlenmesinde hidrasyon önemlidir. Kontrast nefropatisi ve toksik ABH gelişiminin önlenmesinde intravenöz izotonik sıvı tedavisinin verilmesi önemlidir. Özellikle yüksek riskli hastalarda kontrast nefropatisini önlemek amaçlı N-asetil sistein kullanılabilir (129).

Yoğun bakım ünitelerindeki ABH açısından riskli hastaların ABH' den korunmasında hemodinamik stabilitenin sağlanması önemlidir. Bu nedenle kan basıncının belli bir değerin üstünde tutulması oldukça önemlidir. Bu değer ortalama arteriyel basınç için 65 mmHg olarak kabul edilebilir (130).

Hastaların dolaşımında yeterli kan hacmi olduğundan emin olmak için, zaman zaman hemodinamik değişkenleri ölçmek gerekir. Bunun için santral venöz basınç gibi statik değişkenler yerine, hemen hemen her YBÜ’de kolaylıkla gerçekleştirilebilecek nabız basıncı değişkenliği, USG ile vena kava inferiorun dolumu ve kalbin ekokardiyografi (EKO) ile değerlendirilmesi gibi dinamik değişkenlerden yararlanılmalıdır (131).

2.8.2. Akut böbrek hasarında sıvı resüsitasyonu

Yoğun bakım hastalarında oral ve/veya intravenöz yollarla yapılacak sıvı replasman miktarının düzenlenmesi de önemlidir. Hidrasyon yapılırken renal perfüzyonu koruyacak yeterli volüm sağlanmaya çalışılmalıdır. Ancak oligoürük ve kalp yetmezliği olan hastalarda kardiyojenik pulmoner ödem, sepsis hastalarında ise kapiller kaçak yoluyla gelişebilecek kardiyojenik dışı ödem açısından dikkatli olunmalıdır (132).

Akut böbrek hasarında hangi tür sıvı ile resüsitasyona başlanacağı halen sorun olmaya devam etmektedir. Finfer ve ark.nın gerçekleştirdikleri ‘Saline vs Albumin Fluid Evaluation (SAFE)’ çalışması bu konuya önemli katkılar sağlamıştır. Bu çalışmada, 3500 hastaya %4 albumin; 3500 hastaya ise %0,9 izotonik verilmiştir. Randomizasyon sonrası 28 gün içinde mortalitede, RRT ihtiyacında ve süresinde fark bulunmamıştır (133). Ayrıca bu çalışmada albumin kolu, izotonik koluna göre %27 oranında daha az sıvı olarak, daha az (1 L) pozitif sıvı dengesinde kalmıştır. Bunun önemi, Payen ve ark.nın pozitif sıvı dengesinin ABH’de 60 gün içindeki mortaliteyi arttırdığını göstermeleri ile ortaya konmuştur (134).

Bundan başka hipovoleminin düzeltilmesinde yaygın kullanılan, albuminin alternatifi ve ucuz olan diğer bir ürün de hidroksetilstarch (HES)’tir. Farklı konsantrasyonları olan HES’in %6’lık solüsyonu izoonkotik iken, %10’luk HES hiperonkotiktir ve potansiyel olarak böbrek fonksiyonlarını bozan nefrotoksik bir maddedir (135).

‘Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis (VISEP)’ çalışmasında, %10’luk HES ve izotonikle modifiye edilmiş ringer laktat solüsyonu kullanılmış, HES grubunda ABH insidansı, RRT ihtiyacı ve mortalite daha fazla bulunmuştur (136). Bu ve diğer randomize klinik çalışmalara bağlı olarak KDIGO’nun sıvı yönetimi ile ilgili önerisi hemorajik şok yoksa, akut böbrek hasarı riski olan veya akut böbrek hasarı olan hastalarda intravasküler volümün genişletilmesi için başlangıç sıvı tedavisinde izotonik kristalloidler, kolloidlere (albumin veya nişasta) tercih edilmelidir.

2.8.3. Akut böbrek hasarında vazopressör kullanımı

Sıvı resüsitasyonuna veya şoklu hastalarda intravasküler volümün optimize edilmesine rağmen devamlı hipotansiyonu olanlarda ABH gelişme riski vardır. Bunu önlemenin yolu, sistemik vazopressör kullanarak renal perfüzyonun korunması veya iyileştirilmesidir. Bunun için bu hastalarda kan basıncı üzerine etkili olan nöradrenalin, adrenalin gibi vazopressör ilaçlar böbreğin korunması için kullanılabilir (137). DeBacker ve ark., dopaminle norepinefrini karşılaştırdıkları çalışmada renal fonksiyonlar ve mortalite üzerine anlamlı fark bulamazlarken, aritmik olayların dopamin grubunda daha fazla olduğunu, subgroup analizinde

ise dopamin kullanılan kardiyojenik şoklu hastalarda septik veya hipovolemik şoklu hastalara göre 28 gün içinde mortalitenin daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (138).

Son zamanlarda norepinefrine dirençli şoklu hastaların tedavisinde vazopressin önem kazanmaya başlamıştır. Bununla beraber vazopressinin kan basıncını ve diürezini arttırdığı görülmüş, ancak RRT ihtiyacını azalttığı veya sağkalımı uzattığı henüz kanıtlanamamıştır (139).

KDIGO'nun bu konuyla ilgili önerisi ABH riski olan veya ABH olan vazomotor şoklu hastalarda sıvı tedavisi ile birlikte vazopressör kullanılması tavsiye edilir şeklindedir.

2.8.4. Akut böbrek hasarında dopamin kullanımı

Yakın döneme kadar renal vazodilatatör etkisi nedeniyle düşük doz dopamin (1- 3µg/kg/dk) özellikle yoğun bakım ünitelerinde oldukça sık olarak kullanılmaktaydı. Dopaminin düşük dozda (0.5-3 µg/kg/dk) infüzyonu dopaminerjik reseptörleri aktive ederek böbrek kan akımını, GFH'yi ve böbrekten sodyum atılımını arttırmaktadır. Daha yüksek dozlarda verildiğinde adrenerjik reseptörlere bağlanarak vazokonstrüksiyon ve pozitif inotropik etkiler yapmaktadır. Düşük doz dopamin oligoürik ve durumu kritik olan hastalarda idrar çıkışını arttırmak ve ATN'yi önlemek veya tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak yapılmış geniş çaplı çalışmalarda dopaminin bu amaçla kullanımının yararları gösterilememiştir (140,141) .

Diürezin sağlanması için renal dozda dopamin kullanımı ile ilgili Friedrich ve ark.nın yaptığı bir metaanalizde, renal fonksiyonlarda ve sağkalımda iyileşme sağlamadığı, diyaliz gereksinimini azaltmadığı ve sadece dopamin tedavisinin birinci gününde idrar çıkışında iyileşme sağladığı bildirilmiştir (142). Ayrıca, dopaminin düşük dozlarda bile taşiaritmileri ve miyokardiyal iskemiye tetiklediği, intestinal kan akımını azalttığı ve belirtilmiştir.

Akut böbrek hasarının önlenmesi ve tedavisinde dopaminin rolünün incelendiği ve 1966-2000 yılları arasında rapor edilmiş olan, 854 hastanın dahil edildiği 17 randomize klinik çalışmayı da içeren toplam 24 çalışmanın verilerinin değerlendirildiği bir meta-analizde dopaminin ABH gelişimini veya ABH'de diyaliz gereksinimini önleme ve ABH' de mortalite üzerine olumlu etkileri olmadığı gözlenmiştir (143).

Aynı şekilde durumu kritik olan ve erken böbrek fonksiyon bozukluğu bulguları olan (oligoüri, serum kreatinin değeri > 1.7 mg/dl veya 24 saatten daha kısa bir sürede serum kreatinin değerinde > 0,9 mg/dl artış olması) 328 hastanın dahil edildiği bir randomize klinik çalışmada dopaminin böbrek yetmezliğinin süresi ve şiddeti, diyaliz ihtiyacı veya mortalite üzerine etkileri gösterilememiştir (144).

Bu yapılan çalışmalardan da anlaşıldığı üzere dopaminin ABH'nin önlenmesi ve tedavisinde yeri yoktur. Bunun yanı sıra, düşük dozda kullanılsa bile, kardiyak aritmi, miyokardiyal iskemi, intestinal iskemi (ki bu da gram negatif bakteriyemi riskinde artışa neden olmaktadır), T-hüc refonksiyonlarını ve hipofiz hormon sekresyonunu baskılaması gibi yan etkiler de göz ardı edilmemelidir (145).

Düşük doz dopamin kullanımı ile ilgili KDIGO önerisi akut böbrek hasarının önlenmesinde veya tedavisinde düşük doz dopamin kullanılmaması yönündedir.

2.8.5. Akut böbrek hasarında diüretik kullanımı

Akut böbrek hasarının önlenmesinde ve tedavisinde sıklıkla ve esas olarak diüretiklerin kullanıldığı, özellikle oligüri ile seyreden, aşırı volüm yükü olan ABH 'yi nonoligürik forma çevirmek için furosemidin klinisyenlerce yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir. Uchino ve ark., ABH'li hastaların %59-70'inde nefroloji konsültasyonu sırasında veya RRT başlamasından önce diüretik kullanıldığını bildirmişlerdir (146).

Elbette sıvı dengesinin kontrol edilmesinde, ilaç ve beslenme uygulamalarına fırsat vermesi açısından diüretikler tartışmasız yararlıdır. Ancak gereksiz ve lüzumundan fazla ve sürede kullanılması durumunda, dolaşımdaki etkili hacmi aşırı azalttığı, böbrek fonksiyonlarına zarar verici bir durum oluşturmasının yanında kulak çınlaması ve sağırılık gibi önemli ototoksisite bulgularına neden olduğu da gösterilmiştir (147).

Bundan başka, yine Ho ve ark. furosemidin hastane mortalitesi, RRT gereksinim riski, diyaliz seans sayısı ve hatta kalıcı oligürili hasta oranı üzerine anlamlı bir etkiye sahip olmadığını ortaya çıkarmışlardır (148).

Mannitolün böbrekler üzerindeki koruyucu etkisini hücrelerin şişmesini engelleyerek ve tübüler akımı artırıp intratübüler tıkanmayı azaltarak yaptığı düşünülmektedir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda iskemik veya toksik ABH' nin önlenmesi ve tedavisinde herhangi bir etkinliği gösterilememiştir, aksine kontrast nefropatisinde (özellikle diyabetli hastalarda) olumsuz etkisi bildirilmektedir. Mannitolün rabdomiyoliz ile seyreden sıkışma tipi zedelenmelerde oldukça erken dönemde uygulanması durumunda ve renal transplantasyon süresince organ hazırlama solüsyonlarına eklenerek veya uygun zamanda verilerek renal koruyucu etkinliğinin en üst düzeyde olacağı gösterilmiştir. Loop diüretiklerinin hipervolemide endike ve yararlı olmasına rağmen ABH'den korunmada rolünün olmadığı kabul edilmektedir (149,150).

KDIGO akut böbrek hasarının önlenmesinde diüretik kullanılmaması ve yine , aşırı volüm yükünün tedavisi hariç, akut böbrek hasarının tedavisinde diüretiklerin kullanılmaması tavsiye etmektedir.

2.8.6. Akut böbrek hasarında glisemik kontrol ve beslenme

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda görülen önemli bir klinik özellikte, strese bağlı gelişen hiperglisemidir. Bu tablonun oluşumunda stres ve inflamatuvar mediyatörler, insüline karşı çalışan hormonlar ile santral ve periferik insülin rezistansı önemli rol oynamaktadır (151).

Bu anlamda, ABH olanlarda periferik insülin rezistansına ve protein katabolizması sonucu açığa çıkan aminoasitlerin karaciğerde glukozaya dönüştürülmesiyle artmış hepatik glukoneojenezle bağlı hiperglisemi gelişmektedir (152,153). Hipergliseminin artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla hem ABH gelişme riski olanlarda

hemde ABH gelişmiş hastalarda hipergliseminin önlenmesi için sıkı glisemik kontrol sıklıkla yapılmaktadır. Bunun için dışarıdan insülin tedavisi uygulanarak kan glukoz düzeyi normalleştirilmeye çalışılır. Ancak insülinin pozolojisi bu güne kadar tartışmalı kalmıştır. Bu konuda iki görüş ön plana çıkmıştır. Birincisi, insülinin yoğun infüzyon şeklinde, ikincisi, geleneksel insülin tedavisi şeklinde uygulanmasıdır. İki uygulamanın karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda hastane mortalitesinde fark olmadığı, şiddetli hipoglisemi ve mortalitenin yoğun insülin tedavisi alanlarda daha fazla olduğu ve yakın zamanda yapılmış iki ayrı çalışmada mortalite ve şiddetli hipogliseminin yoğun insülin infüzyonu uygulanan grupta daha fazla olduğu ve yeni RRT gereksinimi oranında iki grup arasında fark olmadığı saptanmıştır (136, 154-157).

Bu çalışmalar ve diğer çalışmaların analizi sonucunda yoğun insülin tedavisi uygulamasının mortaliteyi, organ disfonksiyonunu ve bakteremiye azaltmadığı buna karşılık hipoglisemi insidansını arttırdığı ortaya konmuştur. Bu amaçla çalışma grubu, kritik hastalarda insülin kullanılması, ancak kan glukoz düzeyinin 110 mg/dL'nin altına düşürülmemesi gerektiğini ileri sürmüştür.

KDIGO kritik hastalarda insülin tedavisi uygulanarak kan glukoz düzeyi 110-149 mg/dL aralığının hedeflenmesi gerektiğini önermektedir.

Diğer taraftan, ABH olan hastalarda beslenme ile ilgili günlük enerji miktarının yüksek tutulmasının hiperglisemiye yol açmasının yanında hipertrigliseridemiye ve gereğinden fazla pozitif sıvı dengesine neden olduğu gösterilmiştir (158).

KDIGO akut böbrek hasarının tüm evreleri için 20-30 kcal /kg/gün total enerji alımının sağlanmasını önermektedir.

Ayrıca, ABH 'li hastalarda protein-kalori malnütrisyonu, hastane mortalitesinin önemli bağımsız bir öngördürücüsüdür. ABH 'li hastalar yüksek malnutrisyon riski taşıdıklarından ve malnutrisyonun artmış mortalite ile ilişkili olmasından dolayı protein hiperkatabolizmasına karşılık metabolik dengenin koruna bilmesi için yeterli protein desteğinin sağlanması gerekir (159-161).

KDIGO renal replasman tedavisine başlamayı geciktirmek veya önlemek amacıyla protein kısıtlamasından sakınılması gerektiğini, diyaliz ihtiyacı ve katabolik olmayanlarda 0,8-1,0 g/kg/gün protein, renal replasman tedavisi alanlarda 1,0-1,5 g/kg/gün protein, devamlı renal replasman tedavisi ve hiperkatabolik hasta 1,7 g/kg/gün protein verilmesini önermektedir.

2.8.7. Akut böbrek hasarında renal replasman tedavisi

Yoğun bakım ünitelerinde ABY''li hastaların büyük kısmında diyalize gereksinim duyulur. Yapılan çok merkezli bir çalışmada renal replasman tedavisi gerektiren ABY sıklığı % 72 olarak saptanmıştır (28).

PICARD (Progressive Initial Critical Care Renal Disease) çalışmasında hemodiyaliz oranı % 64, kalıcı böbrek hasarı oranı % 50 bulunmuştur (162).

Akut böbrek hasarı olan hastada her türlü terapötik ve destek girişime rağmen hastalığa özgü bazı komplikasyonlar gelişebilir. Renal replasman tedavisi, bu komplikasyonlar için önemli bir tedavi seçeneğidir. Aslında RRT önemli bir tamamlayıcı tedavidir ve gerekmedikçe uygulanmamalıdır. Böbrek fonksiyonlarının RRT uygulamadan iyileşmesine imkan tanınmalıdır. Çünkü zamansız uygulanan RRT'lerin böbrek fonksiyonlarını iyileştirici değil, kötüleştirici bir özelliğe sahip olduğu ve ABH'nin kronik böbrek hastalığına ilerlemesine neden olduğu bilinmelidir (163).

Ayrıca RRT'nin hipotansiyon, elektrolit embalansı, kusma, aritmi, kramp, vasküler erişim ve koagülasyon gibi önemli komplikasyonları vardır.

Bugüne kadar ABH'de diyalize başlamanın optimal zamanlamasıyla ilgili bir tanımlama yapılmış değildir. Günümüzdeki uygulama, hastanın klinik özellikleri ve biyokimyasal parametrelerine bakılarak RRT'ye karar verilmesi şeklindedir. Bu endikasyonlar; şiddetli hiperkalemi, metabolik asidoz, aşırı volüm yükü, pulmoner ödem, üremik komplikasyonlar (kanama, perikardit gibi), aşırı ilaç dozları (salisilat, etilen glikol, metformin, karbamazepin, valproik asit, metanol gibi) ve entoksikasyonlardır (164-166).

Renal replasman tedavisi hedefleri ise sıvı-elektrolit, asit-baz ve solüt homeostazisini sağlamalı, böbreği ileri zararlanmalardan korumalı, renal fonksiyonların iyileşmesini sağlamalı ve ilaç uygulamaları ile beslenme gibi diğer tedavilere imkan vermelidir. Dolayısıyla ideal olarak RRT'ye başlamak için optimal zamanlama hastanın sistemik değerlendirilmesini ve RRT hedeflerini içermelidir. RRT'ye karar verdikten sonra hastanın hangi diyaliz modalitesi ile tedavi edileceği belirlenmelidir. RRT aralıklı olabileceği gibi devamlı da olabilir.

Akut böbrek hasarında kullanılacak renal replasman tedavi yöntemleri şöyle sıralanabilir; İntermittan hemodiyaliz, izole ultrafiltrasyon, arterio-venöz metodlar, venö-venöz metodlar, periton diyalizi (167)

Yoğun bakım ünitelerinde intermitant hemodiyaliz hem diyaliz, hem de ultrafiltrasyon sağlayarak hala en çok kullanılan seçenek olarak önemini korumaktadır. Dört saatlik süre boyunca 4-6 litreye kadar ultrafiltrasyon yapılabilir. Kardiyak disfonksiyon, sepsis veya karaciğer yetmezliğine bağlı periferik vazodilatasyonu olan hastalarda intermittan diyaliz sırasında hemodinamiyi sağlamanın zor olabileceği ortaya konmuştur. Buna bağlı olarak gelişebilecek hipotansiyon ABY'nin düzelmesinde gecikmeye, başta kalp ve intestinal sistem olmak üzere organ iskemilerine neden olabilir. Bütün bu dezavantajlara karşılık en önemli avantajları arasında hızlı solut klirensi sağlaması ve metabolik asidozu hızlı düzeltilmesi sayılabilir (168).

İzole ultrafiltrasyon, diüretiklere cevapsız hipervolemisi olan, ancak önemli miktarda nitrojenöz atık birikimi olmayan, hiperkalemi veya metabolik asidozu olmayan hastalarda endikedir. Hastaların hemodinamik stabilitesine göre değişmekle birlikte 1.5-2 L/saat ultrafiltrasyon tolere edilebilir (168).

Arteriyovenöz ve venövenöz yavaş devamlı ultrafiltrasyonda 24 saat devamlı ultrafiltrasyon yapılabilir. Hemodinamik stabilite ve daha iyi volüm kontrolü sağlaması yönünden hipotansif yoğun bakım hastalarında tercih edilmektedir. İşlemden diyalizat sıvısı kullanılmaz. Tamamıyla hastanın hemodinamisiyle kan akımı sağlanır. Ultrafiltrasyon 8-25 L/gün kadar yapılabilir. Ancak bu yöntemlerde sürekli hemşire gereksiniminin olması, devamlı antikoagülasyon gerektirmesi, maliyetin yüksek olması, fazla miktarda sıvının yer değiştirmesine neden olması ve arteriyovenöz hemofiltrasyonda arteriyel giriş yolunun bulunması gibi dezavantajlar da mevcuttur (168).

Devamlı arteriyovenöz hemodiyalizde ana farklılık kan akışına ters doğrultuda diyalizatın kullanılmasıdır. Sıvı replasmanına genellikle gerek kalmaz. Ultrafiltrasyon devamlı arteriyovenöz hemofiltrasyona göre daha yavaştır ve daha az hipotansiyona neden olur, bu nedenle de daha güvenlidir. Devamlı arteriyovenöz hemodiafiltrasyon aslında devamlı arteriyovenöz hemofiltrasyon ile devamlı arteriyovenöz hemodiyalizin hibridi gibidir. Venövenöz olarak da yapılabilir. Diyalizat kullanılır, ancak ultrafiltrasyon 12-24 L/gün'e erişebilir. Solut klirensi hem diffüzyon, hem de konveksiyon ile sağlanabilir ve 36-48 L/gün'e ulaşabilir. Devamlı arteriyovenöz hemodiyalizden farklı olarak sıvı replasmanı gerekir. Devamlı venövenöz tekniklerde en büyük avantaj arteriyel giriş yolu yerine venöz giriş yolunun kullanılması nedeniyle daha az morbiditenin görülmesidir. Dezavantaj ise daha pahalı olmasıdır. Periton diyalizi uygulaması, günümüzde yoğun bakım üniterindeki ABY vakalarında nadiren kullanılmaktadır (168).

KDIGO Hemodinamik olarak stabil olmayan ve diğer nedenlere bağlı artmış intrakraniyal basıncı veya jeneralize beyin ödemi veya akut beyin hasarı olan akut böbrek hasarı olan hastalarda aralıklı renal replasman tedavisi yerine devamlı renal replasman tedavi uygulamasını önerir (169).

Yoğun bakım ünitesindeki ABY açısından riskli hastalarda en kısa sürede şokun tedavi edilmesi, ürat nefropatisi riski olanlarda zorlu alkalik diürez desteği ve allopurinol kullanımı, septik şok ile izlenen hastalarda erken dönemde mikrosantral venöz oksijen saturasyonunun % 70'in üzerinde tutulması gibi önlemler alınabilir. Yoğun bakım ünitesinde iyi glisemik kontrolün ABY açısından riskli grupta önemli olduğu bilinmektedir. Van den Berghe ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada plazma glukozunun 110 mg/dl ve altında tutulmasının cerrahi yoğun bakım ünitesinde morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (170).

2.9. Akut böbrek hasarının prognozu

Yoğun bakım ünitesinde büyük oranda multi organ yetmezlik tablosunun bir bileşeni olarak karşımıza çıkan ABH'nin prognozu eşlik eden hastalıklara ve risk faktörlerine bağlıdır. Bu konuda yapılan iki ayrı çalışmada YBÜ'de ABH olan hastalarda prognoz üzerinde ortak risk faktörleri; dört ve dörtten fazla organ sisteminde yetmezlik, mekanik ventilasyon, sepsis, YBÜ'ye kabulde serum kreatinin değeri, YBÜ'de uzamış kalış süresi, önceden kronik hastalık olması ve devamlı RRT ihtiyacı olarak belirlenmiştir (171-173).

Sonuç olarak, ABH 'den korunmak için riskli hastalar erken dönemde tespit edilmeli ve değerlendirilmeli, yeterli ve uygun sıvı resüsitasyonu ile vazopressör desteği sağlanmalı,

diüretik gereksiz kullanılmamalı, yeterli kalori verilmeli, protein kalori malnutrisyonu gelişiminden sakınılmalı ve glisemik kontrol sağlanmalı, nefrotoksik ilaçlardan sakınılmalı ve RRT'ye geç kalınmamalı, erken başlanmamalıdır (119).

3-YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1. Hasta Grubu

Bu çalışmada, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Yoğun Bakım Ünitesinde yatarak tedavi gören 23 adet ABH tanısı almış (1. hasta grubu), 27 adet ABH tanısı almamış (2. hasta grubu) ve 20 adet sağlıklı gönüllü (kontrol grubu) olarak aldığımız hastalardan toplanan periferik kan materyal olarak kullanıldı. AKIN sınıflamasına göre hastaların böbrek fonksiyon değerleri ABH açısından değerlendirildi. On sekiz yaş üstü olan ve kronik böbrek hastalığı olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar ve kontrol grubunda tam fizik muayene yapıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, kilosu, boyu, vücut kitle indeksi, bazal kreatinin ve tahmini bazal kreatinin değerleri, yatış endikasyonu, primer hastalığı, ek hastalıkları, SIRS ve sepsis kriterleri, Apachi ve SOFA skorları, AKIN dereceleri, ventilasyon durumu, en yüksek ve en düşük sistolik ve diyastolik kan basıncı, rutin biyokimya, hemogram, PT-APTT ve kan gazı sonuçları, vazopressör, nefrotoksik ajan, human albümin, mannitol, kolloid, diüretik, kan ürünü (eritrosit süspansiyosu, trombosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma) alıp almadığı, günlük total sıvı alımı ve idrar çıkışı, diyalize girip girmediği ve hastanın akibiyeti hasta dosyalarından ve KOÜ labratuvar ve hasta veri programından elde edilerek kaydedildi. Kontrol grubu on sekiz yaş üstü olan, kronik hastalığı olmayan, ilaç kullanım öyküsü olmayan sağlıklı gönüllülerden seçildi. Çalışmaya alınan gruplardan 2,5 ml periferik kan, tüpe alındı. Hasta ve kontrol grubu bireylerinden alınan periferik kanlar -80°C'de çalışma gününe kadar muhafaza edildi. Araştırmaya katılan çalışma ve kontrol grubu bireylerinin kanları gönüllülük esasına dayanarak etik kurallar çerçevesinde toplanmıştır. Hem hasta hem de kontrol grubundaki gönüllüler, çalışmaya katılmadan önce çalışmanın amacı ve içeriği hakkında açık bir dille bilgilendirilmiştir. Çalışma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 28.07.2015 tarihli 18/14 karar no'lu onayı alındı.

ABH tanılı hastalar ile kontrol grubu olarak aldığımız hastaların serumunda miR-21 ve miR-127 çalışarak aralarında anlamlı fark olup olmadığını saptamayı planladık.

Bu çalışma, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde PCR laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmada real-time PCR metodu kullanılmıştır.

3.2. RNA İzolasyonları

3.2.1. Total RNA İzolasyonlar

Total RNA izolasyonu için "Magrev Total RNA Extraction Kit" (Anatolia Geneworks) kullanılarak firmanın önerdiği prosedüre göre gerçekleştirildi. LB tüplerine 800 µl Buffer 1 ve 20 µl Proteinaz K eklenir. Her bir tüpe 400 µl serum örneği aktararak, pipetle karıştırıldı. Manyetik blok standı yerleştirildi ve 2 dakika beklendi. Tüpteki sıvı pipetle çekilip atıldıktan sonra manyetik blok kaldırıldı ve manyetik boncuklar 1000 µl Buffer 2 ile çözdürüldü. Bu karışım Magrev standının altında yer alan 1.5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine aktarılıp alt

taftaki manyetik kızak öne çekilerek 1 dakika beklendi. Tüpte ki sıvı dikkatlice uzaklaştırıldı ve manyetik kızak çekiliyken 1000 µl Buffer 3 eklendi, pipet ile homojen hale geldikten sonra tüplerin içi yıkandı ve sonrasında Buffer 3 uzaklaştırıldı. DNase 1 uygulaması için bu aşamada manyetik blok kaldırıldı ve beadler 100 µl DNase 1 ile çözdürüldü. DNase 1 karışımının hazırlanması için DNase1'den 5 U, DNaseReactionBuffer 1 X ve dH₂O'dan toplam hacim 100 µl'ye tamamlandı. Karışım 10 dakika 37 °C'de inkübe edildi. Tüpler ısıtıcı bloktan alındıktan sonra üzerine 200 µl Buffer 1 eklendi, oda ısısında 5 dakika beklendi. Örnekler alt taraftaki üniteye alınarak kızak öne doğru çekildikten sonra 1 dakika beklenir ve tüpteki sıvı uzaklaştırıldı. Sonrasında manyetik boncuklar 500 µl Buffer 2 eklenerek çözdürüldü ve kızak öne doğru çekilerek 1 dakika beklendi. Tüpteki sıvı uzaklaştırılıp üzerine 500 µl Buffer 4 eklenerek çözdürüldü, kızak öne doğru çekilerek 1 dakika beklendi ve sıvı uzaklaştırıldı. Buffer 4 uygulaması aynı şekilde bir kez daha uygulandı. Manyetik kızak çekiliyken manyetik boncukların üzerine 1000 µl Buffer 3 eklendi ve tüplerin içi bu tampon ile yıkanarak sonrasında tampon uzaklaştırıldı. Manyetik kızak yerine itildikten sonra tüplere 60 µl Buffer 5 eklendi ve tüpler 95 °C'de 10 dakika boyunca inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında tüpler alt üniteye yerleştirilerek kızak öne doğru çekildi ve 1 dakika beklendi. Elde edilen elüsyon temiz bir tüpe aktarıldı ve uzun süreli saklamalar için -20 °C'de saklandı.

3.2.2. Mikro RNA'ların İzolasyonları

Serum ve Parafine gömülü doku örneklerinden mikroRNA izolasyonu için 'MagrevmicroRNAExtraction Kit' (Anatolia Geneworks) kullanılarak firmanın önerdiği prosedüre göre gerçekleştirildi. LB tüplerine 800 µl MiR-Buffer 1 ve 20 µl Proteinaz K eklenir. Her bir tüpe 400 µl serum örneği aktarılıp, pipetle karıştırıldı. Manyetik blok standı yerleştirildi ve 2 dakika beklendi. Tüpteki sıvı pipetle çekilip atıldıktan sonra manyetik blok kaldırıldı ve manyetik boncuklar 1000 µl MiR-Buffer 2 ile çözdürüldü. Bu karışım Magrev standının altında yer alan 1.5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine aktarılıp alt taraftaki manyetik kızak öne çekilerek 1 dakika beklendi. Tüpte ki sıvı dikkatlice uzaklaştırıldı ve manyetik kızak çekiliyken 1000 µl MiR-Buffer 3 eklendi, pipet ile homojen hale geldikten sonra tüplerin içi yıkandı ve sonrasında MiR-Buffer 3 uzaklaştırıldı. DNase 1 uygulaması için bu aşamada manyetik blok kaldırıldı ve beadler 100 µl DNase 1 ile çözdürüldü. DNase 1 karışımının hazırlanması için DNase1'den 5 U, DNaseReactionBuffer 1 X ve dH₂O'dan toplam hacim 100 µl'ye tamamlandı. Karışım 10 dakika 37 °C'de inkübe edildi. Tüpler ısıtıcı bloktan alındıktan sonra üzerine 200 µl MiR-Buffer 1 eklendi, oda ısısında 5 dakika beklendi. Örnekler alt taraftaki üniteye alınarak kızak öne doğru çekildikten sonra 1 dakika beklenir ve tüpteki sıvı uzaklaştırıldı. Sonrasında manyetik boncuklar 500 µl MiR-Buffer 2 eklenerek çözdürüldü ve kızak öne doğru çekilerek 1 dakika beklendi. Tüpteki sıvı uzaklaştırılıp üzerine 500 µl MiR-Buffer 4 eklenerek çözdürüldü, kızak öne doğru çekilerek 1 dakika beklendi ve sıvı uzaklaştırıldı. MiR-Buffer 4 uygulaması aynı şekilde bir kez daha uygulandı. Manyetik kızak çekiliyken manyetik boncukların üzerine 1000 µl MiR-Buffer 3 eklendi ve tüplerin içi bu tampon ile yıkanarak sonrasında tampon uzaklaştırıldı. Sonrasında MiR-Buffer 6 ile 500 µl hacimde tüpler muamele edilip, kızak çekildikten 1 dakika sonra sıvı uzaklaştırıldı. Manyetik kızak yerine itildikten sonra tüplere 60 µl MiR-Buffer 5 eklendi ve tüpler 95 °C'de

10 dakika boyunca inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında tüpler alt üniteye yerleştirilerek kızak öne doğru çekildi ve 1 dakika beklendi. Elde edilen elüsyon temiz bir tüpe aktarıldı ve uzun süreli saklamalar için -20 °C’de saklandı.

3.3. İzolasyon Verim Analizleri

3.3.1. Spektrofotometrik Analizler

İzole edilen Total RNA ve micro RNA’ların spektrofotometrik ölçümleri her örnekten 1 µl alınarak (NanoPhotometer P 300, IMPLN) gerçekleştirildi. ‘Blank’ olarak Total RNA izolasyonu sırasında kullanılan Elüsyon tamponu (Buffer-5) kullanıldı. Serumdan izole edilen RNA’ların saflık değerleri 45,40 -91,60 ng/µl vekonsantrasyonları belirlendi. A 260/280 oranları ise 1,84-2,01 arasında okundu. Her bir RNA örneği konsantrasyonuna göre PCR’a 200 ng/ µl girilecek şekilde sulandırıldı.

3.4. Real Time PCR Analizleri

Hasta ve kontrol grubuna ait serumlardan çalışmayı amaçladığımız 2 farklı mikro RNA (Mir-21-5p, Mir-127-5p) ve referans gen olarak GAPDH mRNA çalışıldı. Reaksiyon 200 µl’lik ince çepirli PCR tüplerinde GAPDH için 25 µl ve miRNA’lar için 50 µl hacimde Montania 4896 Real Time PCR (Anatolia Geneworks) Cihazında çalışıldı.

Tablo-7: GAPDH ve miRNA primerleri

Primerler	Dizi (5’-3’)	Hedef Gen
Primer 1-F	ACCACAGTCCATGCCATCAC	GAPDH mRNA
Primer 1-R	TCCACCACCCTGTTGCTGTA	GAPDH mRNA
Primer 2-F	GCTAGCTTATCAGACTGATGTTGAAA	miR-21-5p
Primer 3-F	CGACCTGAAGCTCAGAGG	miR-127-5p

Mikro RNA forward primerleri ile birlikte PerfeCTa Universal PCR Primer (Quanta Biosciences) kullanıldı.

Ayrıca izolatlardan genomik DNA’yı uzaklaştırmak için ikinci bir Dnase1 (QuantaBiosciences) uygulaması gerçekleştirildi. Bunun için 7 µl RNA için 1 µl 10 x Reaction Buffer ve 2 µl PerfeCTa Dnase 1 vorteksenerek karıştırıldı. Karışım PCR tüplerinde 30 dakika 37 °C’de inkübe edildikten sonra 1 µl Stop Buffer eklenerek 10 dakika 65° C’de Dnase 1 aktivitesi inaktif edildi.

Tablo-8: GAPDH mRNA’sı için kullanılan reaksiyon bileşenleri

Reaksiyon Bileşenleri	Konsantrasyon	Kullanılan Hacim (µl)
One-Step SYBR	2X	12,5

Green Master Mix		
GAPDH Primer	10 µM	1
qScriptOne-Step RT		1
Total RNA		5
Nucleasefreewater		5.5
Toplam hacim		25 µl

Bu 25 µl'lik pcr master mix karışımı aşağıdaki termal döngüde melting curve analizleri deney sonuna eklenerek datalar toplanmıştır.

cDNA Sentezi	50 °C	10 dakika	
Taq Polimeraz Aktivasyonu	95 °C	5 dakika	
PCR Siklusu	95 °C	10 saniye	} 45 Cycle
	60 °C	30 saniye	
		(florasan veri toplama)	
Melting Curve Analizi	50 °C -90 °C		

İzole edilen örneklerde total RNA varlığı tesbit edildikten sonra aynı izolatlardan micro RNA Real Time PCR çalışmalarına başlanmıştır. miR-21 ve miR-127 ekspresyon düzeyleri ölçülmüştür. Bu bağlamda miRNA'ların cDNA'ya çevrilmesinde qScript microRNA cDNA Synthesis Kit (Quanta Biosciences) kullanılmıştır. Öncelikle poly A kuyruğu ekleme reaksiyonu için;

Reaksiyon Bileşenleri	Konsantrasyon	Kullanılan Hacim (µl)
Poly (A) TailingBuffer	5X	2
Poly (A) Polymerase		1
Total RNA	100ng- 1 ug	7
Toplam hacim		10 µl

miks oluşturulur ve 37° C'de 60 dakika, 70° C'de 5 dakika poly A kuyruğu sentezi inkübasyonları gerçekleştirilir.

cDNA sentezi için ise;

Reaksiyon Bileşenleri	Konsantrasyon	Kullanılan Hacim (µl)
Poly A Reaksiyonu		10
MicroRNAcDNA Reaksiyon Mixi		9
qScriptReverseTranskriptase		1
	Toplam hacim	20 µl

miks oluşturulup, 42 °C’de 20 dakika, 85°C’de 5 dakika inkübe edilir.

cDNA’ya çevrimi sağlanan miRNA’ların Real Time PCR amplifikasyonları için miks olarak PerfeCTa SYBR Green SuperMix (Quanta Biosciences) kullanılmıştır. miRNA’ların Real Time PCR ile amplifikasyonları için ise;

Reaksiyon Bileşenleri	Konsantrasyon	Kullanılan Hacim (µl)
PerfeCTa SYBR GreenSuperMix	2X	25
PerfeCTamicroRNA AssayPrimer (miR-127 ve miR-21)	10 µM	1
PerfeCTa Universal PCR Primer	10 µM	1
MicroRNAcDNA	(1-10 ng total RNA)	23
	Toplam hacim	50 µl

ile toplamda 50 µl’lik son hacim oluşturulur ve aşağıdaki termal protokol ile amplifikasyon gerçekleştirilir.

Taq Polimeraz Aktivasyonu	95 °C	2 dakika	} 40 Cycle
PCR Siklusu	95 °C	5 saniye	
	60 °C	15 saniye	
	70 °C	15 saniye	

(florasan veri toplama)

Melting Curve Analizi 50 °C -90 °C

3.5 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25.th - 75.th persantil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzelikler) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann Whitney U Testi ile belirlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Fisher Exact Ki-kare ve Yates Kikare analizi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.



4-BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmamıza Kocaeli Üniversitesi tıp fakültesi genel yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi gören araştırmaya katılma kriterlerini taşıyan 23' ü ABH tanısı almış 27'si ABH tanısı almamış olmak üzere toplam 50 hasta ve 20 sağlıklı gönüllü alındı. AKIN sınıflamasına göre hastaların böbrek fonksiyon değerleri ABH açısından değerlendirildi.

Hastaların 34 'ü (%48) erkek ,36 'sı %52) kadındı. Genel yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların 25'i (%50) kadın, 25 'i (%50) erkekti. Hastaların yaşları 19-90 arasında olup, yaş ortalaması 55 olarak bulundu. Erkek hastaların ortalama yaşı 55.4, kadın hastaların ortalama yaşı 65.6 olarak saptandı. 22 hastanın medikal, 28 hastanın cerrahi nedenlerle yatışı oldu. Primer yatış endikasyonununun 14 hasta ile en fazla nörolojik nedenler ve en az 3 hasta ile kardiovasküler nedenler olduğu görüldü. Kardiovasküler nedenlerin az olması hastanemizde ayrı korener yoğunbakım ünitesinin olmasına bağlanabilir. Hastaların 8'inde diyabetes mellitus, 19 'unda hipertansiyon gibi ek hastalıklar vardı. 44 hasta SIRS, 21 hasta sepsis kriterlerini karşılamaktaydı. Hastaların ilk 24 saat içindeki ortalama APACHİ ve SOFA skorları sırasıyla 24.1 ve 7.3 olarak hesaplandı. 7 günlük izlemde 28 hastanın tedavisinde diüretik, 17 hastaya da kan ürünü (eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma, trombosit süspansiyonu) transfüzyonu yapıldığı, 5 hastanın da diyalize alındığı kaydedildi (Tablo-9).

Tablo-9: Araştırmaya katılan hastaların özelliklerine genel bakış

		Hasta Sayısı (n=50)(%)
Cinsiyet	Erkek	25 (50)
Ortalama Yaş	Erkek	55.4±20.1
	Kadın	65.6±15.5
VKI		25.4±4.7
Yatış Nedeni	medikal	22 (44)
	cerrahi	28 (56)
Primer Tanı	Travma-Yanık	7 (14)
	SSS	14 (28)
	KVS	3 (6)
	Pulmoner	10 (20)
	GİS	13 (26)
	GÜS	3 (6)
SIRS		44 (88)
Sepsis		21 (42)
Nefrotoksik Ajan	Amiboglikozid	2 (4)
	Kontrast Madde	8 (16)
Ek hastalık	Kronik Böbrek Hastalığı	1 (2)
	İmmunsupresyon	11 (22)
	Hipertansiyon	19 (38)
	Diyabetes Mellitus	8 (16)

	Koroner Arter Hastalığı	15 (30)
Apache Skoru		24.8±7.2
Sofa Skoru		7.3±2.9
OAB		71.6±12.1
Vazopresör		21 (42)
Albumin		18 (36)
Mannitol		12 (24)
Furosemid		28 (56)
Transfüzyon		17 (34)
Diyaliz		5 (10)
Yb'deyatış süresi (gün)		9 (5-14)
Ölüm		12 (24)

Sağlıklı gönüllülerin 11'i (%55) kadın, 9'u (%45) erkekti. Yaş ortalaması 41.2±21 yıl, yaşların dağılımı 21-89 arasındaydı (Tablo-10).

Tablo-10: Kontrol grubunun özelliklerine genel bakış

		Hasta Sayısı (n=20)(%)
Cinsiyet	Erkek	9 (45)
Ortalama Yaş	Erkek	44.6±21.9
	Kadın	38.1±20.8
VKI		23.6±5.5

Yatarak tedavi gören AKIN (2-3) ve AKIN (1-0) hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve prognozları karşılaştırıldı. Cinsiyet, yaş, VKİ, yatış endikasyonu, primer tanı, kontrast madde maruziyeti, ek hastalıklar, SIRS ve sepsis pozitifliği, tedavide mannitol, kolloid ve diüretik kullanımı gibi verilerde anlamlı istatistiksel fark saptanmazken, OAB (ortalama arter basıncı, p=0.013), vazopressör (p=0.004) ve albümin (p<0.001) kullanımı, kan transfüzyonu (p<0.001), ölüm oranları (p=0.003) arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı (Tablo-11).

Tablo-11: ABH olan ve ABH olmayan hastalar arasındaki ilişki

		AKIN (2-3), n(%), median(%25- %75)	AKIN (1-0), n(%), median (%25-%75)	P
Cinsiyet	Erkek	13 (56.5)	12 (44.4)	0.570
	Kadın	10 (43.5)	15 (55.6)	
Yaş (yıl)		64 (53-75)	63(42-72)	0.462
VKI		26.8 (23.8- 28.4)	25.4 (22.6- 28.3)	0.315

Yatış Nedeni	Medikal	9	13	0.634
	Cerrahi	14	14	
Primer Tanı	Travma-Yanık	4 (17.4)	3 (11.1)	0.014
	SSS	4 (17.4)	10 (37)	
	Pulmoner	4 (17.4)	6 (22.3)	
	GİS	7 (30.5)	6 (22.3)	
	GÜS	2 (8.7)	1 (3.8)	
	KVS	2 (8.7)	1 (3.8)	
Nefrotoksik Ajan	Kontrast	6 (26.1)	2 (7.4)	0.068
	Aminoglikozid	2 (8.6)	0 (0)	
Ek Hastalık	KBY	0 (0)	1 (4.3)	0.460
	İmmüsupresyon	4 (17.4)	7 (25.9)	0.701
	Hipertansiyon	9 (39.1)	10 (37)	0.215
	Diyabetes mellitus	4 (17.4)	4 (14.8)	0.547
	Koroner Arter Hastalığı	8 (34.8)	7 (25.9)	0.710
SIRS		19 (82.6)	25 (92.6)	0.395
Sepsis		9 (39.1)	12 (44.4)	0.927
Apache Skoru		29 (26-30)	21 (17.5-25.5)	<0.001
Sofa Skoru		9 (7-12)	5 (4-7)	<0.001
OAB		69 (55-78.5)	75 (66-83)	0.013
Kreatinin		2.23±1.22	0.83±0.52	<0.001
Üre		94±36.7	40±21.6	<0.001
Glukoz		138.5±99.81	150±70.82	0.290
Sodyum		139.8±4.3	140.1±4.3	0.704
ESR		22.76±16.56	22±19.45	0.716
WBC		14.59±7.97	13.6±7.40	0.861
Vazopresör		15 (65.27)	6 (22.22)	0.004
Albumin		12 (52.2)	6 (22.2)	<0.001
Mannitol		5 (21.7)	7 (28.5)	0.248
Furosemid		14 (60.9)	14 (51.9)	0.723
Transfüzyon		13 (56.5)	4 (14.8)	<0.001
Diyaliz		4 (17.4)	1 (3.7)	0.167
Yb'deyatış süresi (gün)		15.4±14.9	10.1±10.1	0.289
Ölüm		11 (47.8)	1 (3.70)	0.003

Birçok çalışmada hastaların ABH evresi artarken korele şekilde kan ve idrar miRNA seviyelerinin de arttığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda da yatarak tedavi gören hastaların

AKIN evreleri ile saptanan serum miRNA-21 ve miRNA-127 deęerleri arasındaki iliřki istatistiksel olarak incelendi. Serum miRNA-21 ve miRNA-127 seviyeleri incelendięinde miRNA 127'nin hasta ve kontrol grubunda ekspresyonunun çok dūřuk olduęu gözlendi. Bu yüzden istatistiksel olarak bir deęerlendirme yapılamadı.

4.2. miRNA-21 Ekspresyon Düzeyi

MiRNA düzeylerinin normale göre karşılaştırılmasında sayısal rakamlar yoktur. Değerlendirmeler direkt olarak cihazın saptadığı miRNA ekspresyon miktarına göre yapılmamaktadır. Bu konunun daha iyi anlaşılması için Ct, Δ Ct, $\Delta\Delta$ Ct, $2^{-\Delta\Delta$ Ct değerlerinin ve house keeping miRNA' ların anlamlarının verilmesi yararlı olacaktır.

- Ct , ham veri siklus eşiği (cycle threshold = Ct) olarak tarif edilen, örneğin o döngüde ulaştığı eşiği gösterir.
- House keeping miRNA, hücrede sabit olarak eksprese edildiği kabul edilen ve hedeflenen miRNA' ları normalize etmek için kullanılan moleküllerdir. Bu çalışmada bu amaçla GAPDH kullanılmıştır.
- Δ Ct , normalize edilmiş Ct değerlerine karşılık gelir. Normalizasyon, house keeping miRNA' lar ile Ct değeri arasındaki fark ile yapılır.
- $\Delta\Delta$ Ct, kontrol grubu ile hasta grubu miRNA ekspresyon değerlerinin ortalama değişimlerini gösterir.
- $2^{-\Delta\Delta$ Ct = kat ifadesi (Fold Change=FC), kontrol grubu ile hasta grubu miRNA ekspresyon değerlerinin birbirlerine göre kat değişimini verir. Ekspresyon azalmasının olduğunu göstermek için sayısal değerin önüne (-) işareti konabilir. Genel görüş olarak 2 katından fazla değişim gösteren miRNA anlamlı kabul edilir. şimdiye kadarki tüm çalışmalar bu değerler üzerinden değerlendirme yapılarak sonlandırılmıştır. Bizim alışmamızda da %95 güven aralığında p değeri 0.005'in altında 2 kat ve üzeri değişim (artma veya azalma şeklinde) gösteren miRNA'lar anlamlı kabul edilmiştir.

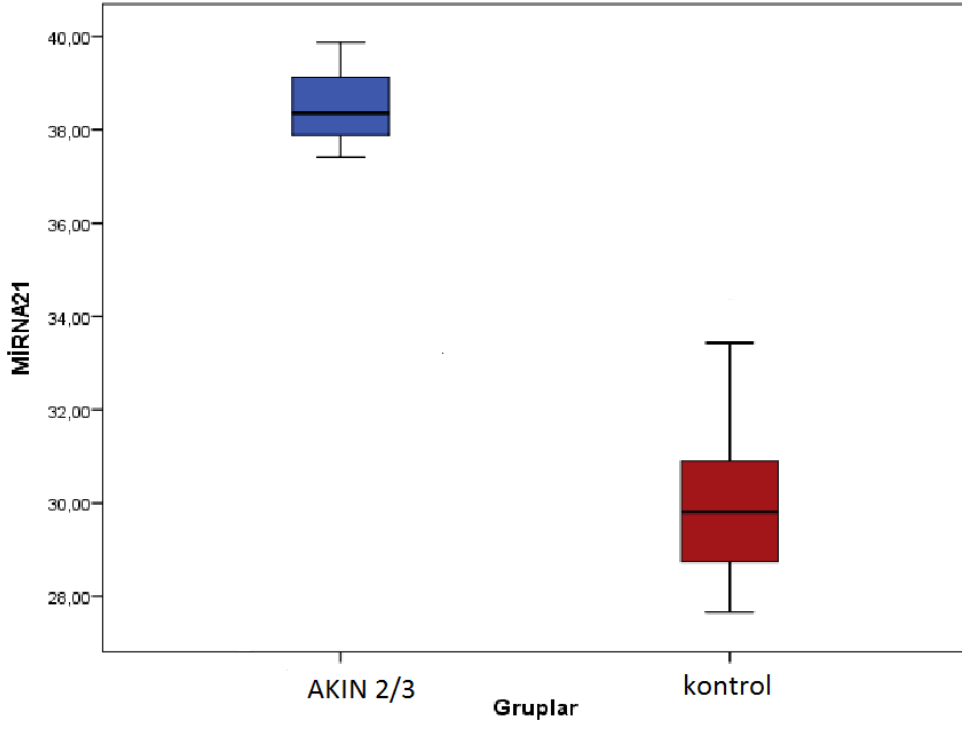
MiRNA 21 ekspresyon düzeyi, ABH tanısı almış hasta grubunda kontrol grubuna göre dūřuk saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p değeri=0.005)(Tablo-12).

Tablo-12: miRNA 21 Ekspresyon Düzeyi

Grup Adı	Kontrol-Medyan (n=11)	ABH tanısı almış-Medyan (n=3)	p
MiRNA 21-IQR	30.11(28.74-33.40)	38.36(37.41-39.31)	0,005

IQR=%25-%75'likler arası fark

Bizim çalışmamızın sonuçlarında, miR 21 düzeylerinin yatarak tedavi gören ABH tanısı almış hastalarda kontrollere göre 6.47 kat azaldığı saptanarak anlamlı kabul edildi (FC=-6.47)(şekil-4).



Şekil-4: MiRNA21 ekspresyon oranının gruplar arası dağılımı

5-TARTIŞMA

ABH, böbrek fonksiyonlarında ani bozulma ve bunun sonucu olarak oluşan üre ve diğer nitrojen atık ürünlerinin vücutta birikmesi, ekstraselüler volüm ve elektrolitlerin dengesinin bozulması olarak tanımlanmaktadır.

Belirgin organ yetmezliğine yol açmasa da böbrek fonksiyonlarındaki küçük değişikliklere bağlı olarak mortalite ve morbiditenin arttığı saptanmıştır. ABH için serum kreatinin değeri ve idrar çıkışı baz alınarak RIFLE ve AKIN tanımları yapılmıştır. En son olarak ise Kidney Disease/Improving Global Outcomes (KDIGO) ABH çalışma grubu tarafından RIFLE ve AKIN tanımlarını içeren modifiye bir tanımlama gündeme gelmiştir.

Akut böbrek hasarı yoğun bakım hastalarında sık görülen bir klinik durumdur. Lopez JA ve ark. tarafından yapılan ve YBÜ’de yatan 662 hastanın dahil edildiği çalışmada ABH insidansı %43,8 olarak saptanmış ve RIFLE evrelerine göre %14,7’si ‘R’, % 11’si ‘I’, % 18,1’ i ‘F’ evresinde olduğu görülmüştür (174).

Masewu A. Ve ark. tarafından yapılan ve YBÜ’de yatan 476 hastanın dahil edildiği çalışmada ABH insidansı AKIN kriterlerine göre %52.7 olarak saptanmış ve AKIN evrelerine göre %23.7’si AKIN evre 1, %16.2’si AKIN evre 2 , %12.8’i AKIN evre 3 olduğu görülmüştür (175).

Çoğu çalışmada yoğun bakımda izlemi sırasında ABH seyrindeki değişikliklere değinilmemiştir. Bizim çalışmamızda AKIN kriterlerine göre ABH belirlenen 23 hastanın evrelerine göre 13 hasta (%56.5) evre 2, 10 hasta (%43.4) evre 3 olarak belirlendi. 15 hasta (%65.2) YBÜ’ne kabulünün ilk 48 saatinde AKIN evre 2 veya 3 olduğu görüldü. Verilerin değerlendirilmesiyle YBÜ’ne kabulünün 48. Saatinden sonra 8 hastanın daha ABH kabul edildiği belirlendi. ABH gelişen hastaların takipleri sırasında, nefrotoksik ajanların kesilmesi, volüm durumuna göre sıvı düzenlemelerinin yapılması gibi müdahaleler nedeni ile 16 hastada ABH’nın gerilediği görülmüştür. Hoste ve ark.na ait bir çalışmada, yoğun bakım izlemi boyunca başlangıçta RIFLE risk grubunda evrelenen hastaların % 56’sının hasar ve yetmezlik evrelerine ilerlediği kaydedilmiştir (30).

Çeşitli çalışmalarda yoğun bakımda ABH gelişen hastalarda gelişmeyen hastalara göre mortalite daha yüksek bulunmuştur. Bunun yanında ABH şiddeti attıkça mortalite oranlarında yükseldiği görülmüştür. YBÜ’de yatarak tedavi gören elli hastanın dahil olduğu çalışmamızda genel mortalite %24 (12 hasta) olarak tespit edilmiştir. Akut böbrek hasarı şiddeti AKIN Evre-2 ve üzeri olan hastalar değerlendirildiğinde ölüm oranı %47.8 olarak, AKIN Evre-1 ve altındaki hastalarda %3.7 olarak saptanmıştır ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p=0.003). Hashemian ve arkadaşları ikiyüz hastanın dahil olduğu çalışmada AKIN kriterlerine göre ABH gelişen hastalarda gelişmeyen hastalara göre mortalite daha yüksek (%19.7’ye karşı %0.7; p<0.001) bulmuştur. ABH’lı hastalarda mortalite oranı ABH gelişmeyen hastalardan 13 kat daha yüksek olarak bulunmuştur (176). Bagshaw ve arkadaşları AKIN sınıflandırmasını 120123 yoğun bakım hastası üzerinde uygulamış ve mortalite; ABH gelişmeyen hastalarda % 8.5 iken, AKIN Evre-1 grubunda % 18.5, Evre-2 grubunda % 28.1 ve Evre-3 grubunda % 32.6 olarak bulunmuştur (20).

Akut böbrek hasarı şiddeti AKIN Evre-2 ve üzeri olan hastaların hastanede kalış süresi ortalaması 15 gün (AKIN Evre-1 ve altı hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsız, $p=0.289$) olarak saptandı.

Yoğun bakım ünitesinde eşlik eden hastalıkların görülme oranının yüksek oluşu, ABH vakalarında mortaliteyi arttıran etkenlerden biridir. PICARD (Progresive Initial Critical Care Renal Disease)'ın çalışmasında yoğun bakımdaki ABH'ye eşlik eden komorbid hastalıklar % 39 konjestif kalp yetmezliği, % 30 kronik böbrek yetmezliği, % 29 diyabetes mellitus olarak sıralanmıştır (162). Bizim çalışmamızda ABH şiddeti AKIN evre-2 ve üzeri olan hastalar değerlendirildiğinde en sık hastalıklar %39.1 ile hipertansiyon, %34.8 ile koroner arter hastalığı, %17.4 ile diyabetes mellitus olarak saptandı.

Bir çalışmada vazopressör ilaç kullanımı ABH kliniği olan yoğun bakım hastalarında daha fazla olduğu saptanmıştır (177). Bizim çalışmamızda da ABH şiddeti AKIN Evre-2 ve üzeri olan hastalarda AKIN Evre -1 ve altı olan hastalara göre vazopressör ilaç kullanımı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. (sırasıyla %65, %22, $p=0.004$). Lehman ve arkadaşlarının yoğun bakım hastalarında hipotansiyonun ABH ile ilişkisini araştırdığı bir çalışmada hipotansiyonun süresi ve şiddeti ABH gelişmesi açısından bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da ABH şiddeti AKIN Evre-2 ve üzeri olan hastalarda AKIN Evre-1 ve altı olan hastalara göre OAB istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. (sırasıyla 69 mm/hg, 75 mm/hg, $p<0.013$). Vazopressör ilaç kullanımının AKIN Evre-2 ve üzeri hasta grubunda anlamlı yüksek saptanmasının nedeni OAB'nin aynı hasta grubunda anlamlı düşük saptanması olabilir.

Akut böbrek hasarı olan YBÜ hastalarında hipoalbumineminin mortaliteyi olumsuz yönde etkilediğine dair bir çok çalışma vardır. Obialo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hipoalbuminemi olan hastalarda ABY mortalitesinin daha fazla olduğunu tespit etmiştir (178). Fakat YBÜ'de yatan ABH hastalarında albumin replasmanı ile ilgili pek fazla çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda ABH şiddeti AKIN Evre-2 ve üzeri olan hastalarda AKIN Evre-1 ve altı olan hastalara göre albumin replasmanı istatistiksel olarak daha fazla saptanmıştır. (sırasıyla %52, %22, $p<0.001$).

ABH'nin erken teşhisi tedavi için önemlidir, ancak ABH tanısı BUN ve SCR'e dayanmaktadır, her ikisi de, nispeten geç bir aşamada yükselir ve yaş, cinsiyet, kas kitlesi, kas metabolizması, kullanılan ilaçlar ve hidrasyon durumundan etkilenebilir. Değişen böbrek fonksiyonunu geç göstermesi nedeni ile erken renal hasarın tanınmasında duyarlılığı düşüktür ve GFR değerinin hesaplanmasında kullanılan bir belirteç olarak, ABH nedenlerinin ayırıcı tanısının konulmasında faydası yoktur. Bu nedenle, birçok farklı idrar ve serum proteini, ATN'nin erken tanınmasında olası erken tanı belirteci olarak araştırılmıştır.

Tanısal biyobelirteçler kapsamında beta 2 mikroglobulin, sistatin C ve beta-trace protein (BTP) gibi düşük molekül ağırlıklı proteinler, Nötrofil gelatinaz-asosiye lipokalin (NGAL), üriner tübüler enzimler, üriner düşük molekül ağırlıklı proteinler, idrar böbrek hasar molekülü-1 (kidney injury molecule ,KIM-1), idrar interlökin-18, idrar karaciğer-tipi yağ asidi bağlayıcı protein (L-FABP), idrarda anjiyotensinojen ve biyobelirteç panellerinden söz

edilebilir. Günümüzde bu biyobelirteçler arasında üzerinde en çok tartışılan ve araştırmalar yapılan moleküller, NGAL, sistatin C'dir.

NGAL, ATN'nin tanısının erken konulmasında umut vadeden bir belirteç olarak düşünülmektedir. Ek olarak, NGAL prerenal hastalıkla ATN ayırımını yapabilmektedir. Fare deneylerinde; serum kreatinin değerinde artışın görüldüğü iskemi / reperfüzyon durumlarında, böbreklerin hasar bölgesinde NGAL sentezlediği gösterilmiştir. Hipernatremi ile prerenal hasarın oluşturulduğu durumlarda ise, NGAL üretimi görülmemiş olup, prerenal hasarın NGAL sentezine yol açmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle, NGAL prerenal hasar ile ATN ayırıcı tanısında faydalı olarak düşünülmektedir (179). Acil servise başvuran 635 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada ise, serum kreatinin değerinde %50 artış ya da GFR değerinde %25 azalmanın ABH olduğu kabul edilmiştir ve ortalama idrar NGAL düzeyleri, ABH ile başvuran hastalarda; normal böbrek fonksiyonu olan hastalar, KBH tanısı olan hastalar ve prerenal azotemisi olan hastalarla karşılaştırıldığında belirgin olarak yüksek bulunmuştur (180).

GFR değerini hesaplamada, kreatinin bazlı yöntemlere göre sistatin C, özellikle GFR değerinde hafif düşme olan ve bu değişikliğin kreatinin değerlerine yansımadağı (kreatininin GFR'deki kör noktası) durumlarda daha güvenilir olabilir (181). Sistatin C ile ilgili çalışmalarda, GFR değerindeki düşüşü takiben kreatinin değeri ile karşılaştırıldığında sistatin C değerinin daha hızlı yükseldiği görülmüştür; bu durumda ABH'nin daha erken tanınmasına yardımcı olabileceği düşünülmektedir (182). Wasen ve arkadaşları da 1246 hasta ile yaptıkları çalışmada sistatin C ile kreatinin düzeylerindeki yükselmenin ABH gelişiminde anlamlı derecede ilişkili olduğunu gösterdiler (183). CPB uygulanan 372 çocuk hastadan prospektif olarak toplanan serum sistatin C seviyeleri CPB sonrası 12. saatte ABH gelişen hastalarda belirgin olarak yüksek olduğu ve bu yüksekliğin 24 saat boyunca kaldığı bildirilmiştir (184). Nejat ve arkadaşları da 444 YBÜ hastasında yaptıkları çalışmada ABH (+) olgularda plasma sistatin C düzeyinin daha yüksek olduğunu gösterdiler (185). Bazı sistatin C bazlı eşitliklerle GFR değerinin hesaplanmasının, kreatinin değeri kullanılarak yapılan hesaplamalara göre daha kolay ve daha doğru olduğu bulunmuştur (186). Son dönemde; tek başına kreatinin ya da sistatin değerlerini kullanan eşitlikler yerine, serum sistatin C düzeyi ve kreatinin değerini birlikte kullanan eşitlikler oluşturulmuştur (187).

ABH'nin tanısının erken konulmasında yakın zamanda metalloproteinaz doku inhibitörü 2 (TIMP-2) ve insülin benzeri büyüme faktörü 7 (IGFBP7) kombinasyonu belirteç olarak tanımlanmıştır. G1 hücre döngüsünde arrest yapan bu proteinlerin seviyeleri renal tübüler hücre hasarı sonrası erken dönemde artar (188). Bir meta-analiz sonucu, (TIMP2)×(IGFBP7)'nin ABH'nin erken saptanması için değerli bir biyobelirteç olduğunu göstermiştir (AUC = 0.88 , SEN = 0.92 ve SPE = 0.63)(189). Ayrıca bu çalışmada, üriner (TIMP2)×(IGFBP7)'nin, yüksek riskli hastalarda RRT gerekliliğini öngördüğü ortaya çıkmıştır(AUC=0.83)(189).

Son zamanlarda, miRNA'ların ABH'nin erken tanınması ve hastalığın şiddeti ile ilişkilendirilmesi konusu vurgulanmaktadır (190).

MikroRNA'lar hücre proliferasyonunda, ve apoptoziste geniş biyolojik etkileri olan, protein kodlu olmayan, tek zincirli, 20-22 nükleotidli bir dizi gen regülatörüdür (191). Kan, idrar ve diğer vücut sıvılarında stabiliteri nedeniyle, miRNA'lar çeşitli hastalıkların (akut ve kronik böbrek hastalıkları dahil olmak üzere) yeni biyolojik işaretleri olarak kabul edilir (192). MikroRNA ve ABH ile ilgili yapılmış birçok çalışmada ABH gelişim ve progresyonunda farklı miRNA ekspresyon profillerine ulaşılmıştır.

Serum ya da plazmada ölçülebilen bu miRNA'lar ABH tanı ve prognozunu belirlemede yeni biyomarkerlar gibi gözükmemektedir. Zhan YF, Wang JF ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada renal iskemi-reperfüzyon hasarına maruz bırakılan sıçanlarda serumda saptanabilen miR -10a, miR -192 ve miR -194 düzeylerine bakılmış ve miR -10a'nın reperfüzyon sonrası 1. saatte, miR -192 ve miR-194'ün, reperfüzyon sonrası 6. saatte yükseldiği saptanmıştır (193).

Yoğun bakımda yatan ABH hastalarında dolaşımdaki miRNA seviyelerinin değiştiğine dair birçok çalışma yapılmıştır. Lorenzen ve ark. yaptığı 77 ABH hastasının dahil edildiği çalışmada hastalardan RRT öncesi alınan plazma örneklerinde MiR-16, miR-210 ve miR-320 seviyeleri bakılmış ve tüm miRNA'ların seviyeleri, kontrol ve ABH hastaları (miR-210 ve miR-16: $P < 0.0001$; miR-320: $P = 0.03$) arasında anlamlı farklılık göstermiştir (75). Bununla birlikte, ABH hastalarında plazmada miR-210-3p düzeylerinin sağkalımı öngördüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada, ABH hastaları, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek düzeylerde miR-210-3p sunmuştur.

Yoğun olarak çalışılan miRNA'lardan birisi olan miR-21, I / R hasarıyla ilgili inflamasyon ve anjiyojenez gibi farklı patofizyolojik süreçlerde önemli rol oynar. Renal I / R'de, hem koruyucu hem de patolojik yollar, miR-21 tarafından regüle edildiği için miR-21'in rolü karmaşıktır. MiR-21'in I / R ile ilgili süreçteki rolünü araştıran çok az çalışma vardır. Liu Y. Ve arkadaşları uyarılan miR-21'in, proapoptotik gen olan PDCD4 genini susturarak renal I / R hasarına karşı korunmaya katkıda bulunduğunu göstermiştir (67).

Godwin ve arkadaşları tarafından yapılan bir hayvan çalışmasında, dokuz miRNA'nın (miR-21, miR-20a, miR-146a, miR-199a-3p, miR-214, miR-192, miR-187, miR-805 ve miR-194), ekspresyonunda anlamlı değişiklikler olduğu ($P < 0.01$) ve miR-20a ve miR-21'in I/R hasarını takiben hızlı bir şekilde upregüle edildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, miR-21'in renal tübüler epitel hücrelerinin nekrozunu ve apoptozunu kontrol altına aldığı ve renal I/R hasarına cevap olarak hücre proliferasyonunu yükselttiği gösterilmiştir (68). Bu nedenle, bu küçük molekülün böbrekten salındığı ve ABH'da koruyucu bir rol oynayabileceği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda yoğun bakımda yatarak tedavi gören ABH'lı hastaların serum miR-21 ve miR-127 değerleri sağlıklı olan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. MiR-21 gen ekspresyonları analiz edilebildi. MiR-127 gen ekspresyonu normal değere göre anlamlı bir değişim göstermediğinden ekspresyonu yapılamadı. $2^{-\Delta\Delta Ct}$ formülüne göre miR-21 katlı değişim miktarları hesaplanıp gen ekspresyonlarında düşüş belirlendi. Çalışmamızda ABH şiddeti AKIN Evre-2 ve üzeri olan hastalarda kontrol grubuna göre serum miR-21 düzeyleri

istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (Sırasıyla serum miR-21 ct değeri=38.36'ya karşı 30.11, p=0.005).

Çalışmamızda olduğu gibi ABH'da plazmada miRNA seviyelerinin düştüğünü gösteren Saikumar ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı bir çalışmada; I / R veya gentamisin uygulaması ile indüklenen tubul hasarını takiben böbrek, idrar ve serum örneklerinde miR-21, -155 ve 18a seviyeleri bakılmış. Sonuçta idrar ve böbrek miR-21, -155 ve 18a seviyeleri yüksek, serum miR-21, -155 ve 18a seviyeleri düşük (24. Saatte sırasıyla 3,6 ve 6 kat ve 120. Saatte sırasıyla 7,5 ve 10 kat düşük) saptanmıştır (194). Bu çalışma dokuda ifade edilen miRNA ile dolaşımdaki miRNA seviyeleri arasında bir korelasyon olmadığını gösterdi. Doku ve kandaki miRNA seviyeleri arasındaki farklılığın, dolaşımdaki miRNA'ların bozunmasından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür.

ABH'da miRNA'ların idrarda da anlamlı olarak yükseldiğini ortaya koyan nispeten az sayıda çalışma yapılmıştır. Kalp ameliyatı geçiren 120 yetişkin hasta üzerinde yapılan bir çalışma, ABH hastalarında idrarda ve plazmada bulunan miR-21 düzeylerinin yükseldiğini ve her ikisinin de ABH progresyonuyla, mortalitesiyle ilişkili olduğunu ve renal replasman tedavisi gerekliliğini öngördüğünü göstermiştir (71). Bu çalışmadaki sonuçlara göre ABH hastalarında plazmada bulunan miR-21 düzeyleri idrar miR-21 düzeylerinden daha yüksek bulunmuş, ancak ABH prognozunun değerlendirilmesinde idrar miR-21 düzeyleri daha iyi bir prediktör olarak saptanmış (düzeltilmemiş odds ratio 1.4'e karşı 2.6). Plazmada miR-21 seviyelerinin daha yüksek bulunması, dolaşan miRNA'ların böbrekten başka bir yerden kaynaklanmış olabileceğini düşündürmektedir. Daha önceki çalışmalar, iskemik hasardan sonra birçok organ ve dokuda MiR-21'in ekspresyon düzeylerinin yükseldiğini göstermiştir (195). Üriner miRNA düzeylerinin ise böbrek miRNA üretimini direkt yansıttığı düşünülmektedir. Literatürdeki birçok çalışmada idrar ve doku miR-21 düzeyi değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise hasta ve kontrol grubu serum miR-21 düzeyi çalışılmış olup serum, doku ve idrar arasında miR-21 düzeyi farklılık gösterebilir.

Pavkovic M. Ve arkadaşları Asetaminofen doz aşımı olan 135 olguya ait idrarda KIM-1, miR-21, -200c ve -423'ün sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yükseldiğini göstermişlerdir ($P < .004$). Ve intraoperatif sisplatin tedavisi alan malign mezotelyomalı 108 hastanın idrarında da KIM-1, miR-21, -200c ve -423'ün sisplatin uygulamasından sonra belirgin olarak arttığını ($P < .0014$) ve bu aday miRNA'ların nefrotoksik ajanları *in vitro* taramada kullanışlı olduğunu bulmuşlardır (196).

In vivo hayvan çalışmalarında, miR-21 ekspresyonunun akut böbrek hasarının farklı modellerinde arttığı görülmüştür. Özellikle iskemi-reperfüzyon hasarı modellerinde, miR-21'in ekspresyonu erken dönemde ortaya çıkmış ve miR-21 seviyeleri uzun süre yüksek seyretmiştir. Kaucsár ve arkadaşları tarafından yapılan, ABH'da miR-21, miR-17-5P ve miR-106a'nın (miR-17 familyasına ait miR-17-5P ve miR-106a) rol oynadığını gösteren bir hayvan çalışmasının sonucuna göre, miR-21, miR-17-5P ve miR-106a seviyeleri 30 dakikalık renal I/R hasarından sonra 24 saat içinde diğer hasar belirteçlerinden önce yükselmiştir. Bununla birlikte, miR-21 seviyelerinin miR-17-5P'den daha geç yükselip daha uzun süre yüksek kaldığı gösterilmiştir (197).

Günümüzde çeşitli hastalıkların erken tanısına önemli ölçüde destek veren miRNA'lar normal dokularda da eksprese edilerek çoğalma, farklılaşma, metabolizma ve apoptoz gibi neredeyse tüm hücrel olayların transkripsiyon sonrası regülasyonunda görev alırlar (198). Bizim çalışmamız kontrol grubunda miRNA-21'in eksprese edildiğini göstermiştir. Yaş ve cinsiyetin dolaşımdaki miRNA üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışma dolaşan miRNA'ların yaş ve cinsiyete göre etkilendiğini vurgulamıştır (199). Bizim çalışmamızda cinsiyete, yaşa göre miRNA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

Sonuç olarak bizim yaptığımız çalışmada Yoğun bakımda ABH gelişen hastalar ve kontrol grubu arasında miR 21 ekspresyon seviyeleri arasında anlamlı farklılık izlendi ($p=0.005$). mikroRNA'larla yapılan profil tarama çalışmaları ile bu alanda yeni potansiyel biyomarkerler bulunmuş olup; klinik ve laboratuvar parametreleriyle korelasyonlarının da gösterilmesiyle miRNA'ların tanıs ve prognostik gücü daha iyi anlaşılacaktır. Bu yeni gelişmeler sayesinde gelecek yızyılda ABH başta olmak üzere böbrek hastalıklarının tanı ve tedavisinde miRNA'lar kullanılabilir, fakat bu miRNA'ların ABH tanısı için bir erken biyobelirteç olduğunu söyleyebilmek için daha ileri ve geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

6-SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

ABH gelişiminin altında yatan mekanizmalar belirsizdir ve tanısal biyolojik belirteçler henüz belirlenmemiştir. Bu da spesifik tedavinin yapılmamasına yol açar. Yakın tarihli çalışmalar, KIM-1, NGAL ve IL-18'i ABH'da potansiyel biyolojik belirteç olarak tanımlamıştır. Bununla birlikte, hiçbiri klinikte doğrulanmamış veya rutin olarak kullanılmamıştır. Bu konuda eskiden beri arayışlar devam edegelmiş ve hala da araştırmalar devam etmektedir. En yeni sayılabilecek moleküllerden birisi de miRNA' lardır, fakat mevcut konumunda bu konuda aday adayı demek daha makul gibi görünmektedir. Biz de çalışmamızda ABH'ında ve kontrol grubunda miR 127, miR 21 ekspresyon seviyelerini tespit ettik. Bu çalışma da elde ettiğimiz sonuçlar şunlardır;

- Yoğun bakımda ABH gelişen hastalarda gelişmeyen hastalara göre mortalite daha yüksektir.
- Yoğun bakımda ABH gelişen hastalar ve kontrol grubu arasında miR 21 ekspresyon seviyeleri arasında anlamlı farklılık izlendi. Spesifik miRNA'ların seviyeleri ABH progresyonu sırasında değişebilir. Bununla birlikte plazma miRNA düzeylerindeki dinamik değişiklikler I/R hasarı gelişiminde rol oynayabilir.

6.2 . Öneriler

- miRNA'lar ile yapılacak olan ABH gelişimi yada evrelemesinin dikkate alınacağı çalışmalarda önce miRNA profillemesi yapılarak hasta ve kontrol grubu arasındaki farklı şekilde ifade edilen miRNA'ların tanımlanması önerilir.
- Örnekleme açısından serum miRNA seviyeleriyle birlikte idrar ve doku miRNA seviyelerinin de çalışılması daha anlamlı olabilir.
- Çalışmamız sonuçlarına göre yoğun bakım hastalarında ABH gelişimini önceden tespit etmek için farklı zaman noktalarında miRNA ekspresyonlarını değerlendirmek daha uygundur.

KAYNAKÇA

1. Rudolf RD. War nephritis. *Can Med Assoc J* 1917;7:289–97
2. Mehta R.L, Kellum J.A, Shah S.V, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11:R31
3. Hoste EA, Kellum JA. Incidence, classification, and outcomes of acute kidney injury. *Contrib Nephrol* 2007 156; 32-8.
4. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus, classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:509- 14.
5. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs:the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-12
6. 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. *Crit Care* 2006;10:R73
7. Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N. Defining acute renal failure: RIFLE and beyond. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 Nov;1(6):1314-9.
8. Lameire N, Biesen V, Vanholder R. Akut Renal Failure. *Lanset* 2005; 365:417-30
9. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *GM J Am Soc Nephrol*. 2003 Aug; 14(8):2178-87.
10. Parikh CR, Deverajan P. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2008;36(4):S159-65.
11. Banno K, Yanokura M, Kisu I, et al. MicroRNAs in endometrial cancer. *Int J Clin Oncol*. 2013 Apr;18(2):186-92.
12. Menta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2178-2187.
13. Ekoyan G. Emergence of the concept of acute renal failure. *Am J Nephrol* 2002; 22: 225-230.
14. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. Suppl* 2012; 2; doi:10.1038.
15. Molitoris BA, Levin A, Warnock DG, Joannidis M, Mehta RL, Kellum JA, Ronco C, Shah S. Improving outcomes from acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1992-1994.
16. Venkataraman R, Kellum JA. Defining acute renal failure: the RIFLE criteria. 2007 Jul-Aug;22(4):187-93.
17. Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, El Nahas AM The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. *AM J Kidney Dis* 2005 Dec;46(6):1038-48
18. Ali T, Khan I, Simpson W, et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population based study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1292–1298.

19. Ostermann M. and Chang R. Correlation between the AKI classification and outcome. *Crit Care* 2008; 12: R144.
20. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23: 1569-1574
21. 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. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* 1996;24(2):192-198.
22. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983;74(2):243-248
23. Hilton R. Acute renal failure *BMJ.* 2006 Oct 14;333(7572):786-90.
24. Abosaif N.Y, Tolba Y.A, Heap M et al., The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 1038-1048.
25. Srisawatt N, Kellum JA. Acute kidney injury: definition, epidemiology, and outcome. *Current opinion in critical care* 2011,17:548-555.
26. Hoste EA, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Crit Care Med* 2008; 36:146–S151.
27. Hsu CY, McCulloch CE, Fan D, et al. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int* 2007; 72:208–212. 92
28. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294:813-818.
29. Fang Y, Ding X, Zhong Y, et al. Acute kidney injury in a Chinese hospitalized population. *Blood Purif* 2010; 30:120-126
30. Hoste EJA, Clermont G, Kersten A, et al: RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: A cohort analysis. *Crit Care* 2006; 10:R7.
31. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294:813-818
32. Cruz DN, Bolgan I, Perazella MA, et al., for the North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI) Investigators. North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI): targeting the problem with the RIFLE criteria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 418–425.
33. Ostermann M, Chang R. Acute kidney injury in intensive care unit according to RIFLE *Crit Care Med* 2007; 35(8):1837-43.
34. Yegenaga I, Etiler N, Baykara N, Torlak S, Solak MZ, Acar S, Toker K, Ari E, Tuglular S, Akbas T. Evaluation of Sepsis/Systemic Inflammatory Response Syndrome, Acute Kidney Injury, and RIFLE Criteria in Two Tertiary Hospital Intensive Care Units in Turkey. *Nephron Clin Pract* 2010;115(4):276-82.

35. Tülübaş Küçür E, Demir G, Duman E, Altun D, Çetingök H, Hergünel O, Çukurova Z. Yoğun Bakım Hastalarında Renal Fonksiyonların RIFLE ve AKIN skorları ile Takibinin Mortalite ve Morbidite Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2013;9:69-72.
36. Rose, BD. *Pathophysiology of Renal Disease*, 2d ed, McGraw-Hill, New York, 1987; 41-45.
37. Esson ML, Schrier RW. Diagnosis and treatment of acute tubular necrosis. *Ann Intern Med* 2002; 137: 744-752.
38. Horoz M, Özgür Ö. Akut Böbrek Yetmezliği. *Harran Ünv Tıp Fak Dergisi* 2004; 1(3): 48-63.
39. Martinez-Maldonado M, Kumjian DA. Acute renal failure due to urinary tract obstruction. *Med Clin North Am* 1990;74:919-32
40. Deverajan P. Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury *Expert Opin Med Diagn* 2008;2:387-98.
41. Nahit Ç. Evren Ş. Akut Böbrek Hasarında Yeni Sınıflama Sistemleri ve Erken Tanı Göstergeleri, *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi*. 2010; 8(1):1-6.
42. Soni SS, Pophale R, Ronco C. New biomarkers for acute renal injury. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(8):1257-63.
43. Waikar SS. Bonventre JV. Biomarkes for the diagnosis of acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hipertens* 2007;16:557-64
44. Liu Z, Sall A, Yang D. MicroRNA: an Emerging Therapeutic Target and Intervention Tool. *Int J Mol Sci*, 2008;9:978-99
45. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. Elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, 1993;75:843-54
46. Ruvkun G, Molecular biology. Glimpses of a tiny RNA World. *Science*, 2001;294:797-99
47. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*,2004;116:281-97
48. Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 1998;391:806-11
49. MiRBase Website. Manchester University: Homo sapiens miRNAs 2010
50. Cai X, Hagedorn CH. Human microRNA are processed from capped, polyadenylated transcripts that can also function as mRNAs. *RNA*, 2004;10:1957-66
51. Lee Y, Ahn C. The nuclear RNase 3 Droscha initiates micro RNA processing. *Nature*, 2003;425:415-9
52. Denli AM, Tops BB. Processing of primary microRNAs by the Micro processor complex. *Nature*, 2004;432(7014):231-5
53. Gregory RI. Chendrimada TP. Human RISC couples micro RNA biogenesis and posttranscriptional gene silencing. *Cell*, 2005; 123:631-40
54. Lee Y, Ahn C. The nuclear RNase Droscha initiates micro RNA processing. *Nature*, 2003;425:415-9
55. Leung, A.K., and Sharp, P.A. (2010). Micro RNA functions in stress responses. *Mol. Cell* 40, 205–215.

56. Ali M, Ardekani, Mozghan Moslemi Naeini. The role of micro RNAs in human diseases. *Avicenna J Med Bio technol.* 2010 Oct-Dec; 2(4): 161–179.
57. Kato M, Zhang J, Wang M, Lanting L, Yuan H, Rossi JJ, Natarajan R. MicroRNA-192 in diabetic kidney glomeruli and its function in TGF-beta-induced collagen expression via inhibition of E-box repressors. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 3432–3437, 2007.
58. Chung AC, Huang XR, Meng X, Lan HY. miR-192 mediates TGF-beta/Smad3-driven renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 21: 1317–1325, 2010.
59. Szeto CC, Li PK. MicroRNAs in IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 10: 249-256, 2014
60. Pandey P, Qin S, Ho J, Zhou J, Kreidberg JA. Systems biology approach to identify transcriptome reprogramming and candidate micro RNA targets during the progression of polycystic kidney disease. *BMC Syst Biol* 5: 56, 2011.
61. Wei Q, Mi QS, Dong Z. The regulation and function of microRNAs in kidney diseases. *IUBMB Life.* 2013;65:602–614.
62. Bhatt K, et al. MicroRNA-687 induced by hypoxia-inducible factor-1 targets phosphatase and tensin homolog in renal ischemia-reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(7):1588–96.
63. Wei Q, Liu Y, Liu P, Hao J, Liang M, Mi QS, Chen JK, Dong Z. MicroRNA-489 is induced via hypoxia inducible factor-1 to protect against ischemic kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* in press. 2016 Sep;27(9):2784-96
64. Lan YF, Chen HH, Lai PF, Cheng CF, Huang YT, Lee YC, Chen TW, Lin H. MicroRNA-494 reduces ATF3 expression and promotes AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:2012–2023.
65. Bijkerk R, van Solingen C, de Boer HC, van der Pol P, Khairoun M, de Bruin RG, van Oeveren-Rietdijk AM, Lievers E, Schlagwein N, van Gijlswijk DJ, Roeten MK, Neshati Z, de Vries AA, Rodijk M, Pike-Overzet K, van den Berg YW, van der Veer EP, Versteeg HH, Reinders ME, Staal FJ, van Kooten C, Rabelink TJ, van Zonneveld AJ: Hematopoietic microRNA-126 protects against renal ischemia/reperfusion injury by promoting vascular integrity. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1710-1722.
66. Lorenzen JM, Kaucsar T, Schauerte C, Schmitt R, Rong S, Hubner A, Scherf K, Fiedler J, Martino F, Kumarswamy R, Kölling M, Sörensen I, Hinz H, Heineke J, van Rooij E, Haller H, Thum T. MicroRNA-24 antagonism prevents renal ischemia reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:2717–2729.
67. Xu X, Kriegel AJ, Liu Y, Usa K, Mladinov D, Liu H, Fang Y, Ding X, Liang M. Delayed ischemic preconditioning contributes to renal protection by up regulation of miR-21. *Kidney Int.* 2012;82:1167–1175.
68. Godwin JG, et al. Identification of a micro RNA signature of renal ischemia reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(32):14339–44.
69. Chau BN, Xin C, Hartner J, Ren S, Castano AP, Linn G, Li J, Tran PT, Kaimal V, Huang X, Chang AN, Li S, Kalra A, Grafals M, Portilla D, Mac Kenna DA, Orkin SH, Duffield JS. MicroRNA-21 promotes fibrosis of the kidney by silencing metabolic pathways. *Sci Transl Med.* 2012;23:458-469.

70. Gaede L, et al. Plasma microRNA-21 for the early prediction of acute kidney injury in patients undergoing major cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant*. 2016. *Nephrol Dial Transplant* (2016)31:760–766
71. Du J, Cao X, Zou L, Chen Y, Guo J, Chen Z, Hu S, Zheng Z. Micro RNA-21 and risk of severe acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *PLoSOne*. 2013;8:e63390
72. Aguado-Fraile E, Ramos E, Sáenz-Morales D, Conde E, Blanco-Sánchez I, Stamatakis K, del Peso L, Cuppen E, Brüne B, Bermejo ML. MiR-127 protects proximal tubule cells against ischemia/reperfusion: identification of kinesin family member 3B as miR-127 target. *PLoSOne*. 2012;7:e44305.
73. Aguado-Fraile E, et al. A pilot study identifying a set of microRNAs as precise diagnostic biomarkers of acute kidney injury. *PLoSOne*. 2015;10(6):e0127175.
74. Liu F, Lou YL, Wu J, Ruan QF, Xie A, Guo F, Cui SP, Deng ZF, Wang Y. Upregulation of microRNA-210 regulates renal angiogenesis mediated by activation of VEGF signaling pathway under ischemia/perfusion injury in vivo and in vitro. *Kidney Blood Press Res*. 2012;35:182–191
75. Lorenzen JM, et al. Circulating miR-210 predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(7):1540–6.
76. dePlanell-Saguer M, Rodicio MC. Analytical aspects of microRNA in diagnostics: a review. *Anal Chim Acta* 2011;699:134–152.
77. Janssen HL, et al. Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N Engl J Med*. 2013;368(18):1685–94.
78. Trof RJ, Di Maggio F, Leemreis J, Groeneveld AB. Biomarkers of acute renal injury and renal failure. *Shock* 2006;26:245-53.
79. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics*. 1997; 45:17-23
80. 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. *Lancet*. 2005; 365: 1231-8.
81. Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, Haase-Fielitz A, Egi M, Morimatsu H et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med*. 2010; 36: 452-61.
82. Schmidt-Ott KM, Mori K, Kalandadze A, Li JY, Paragas N, Nicholas T et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006; 15: 442-9.
83. Parikh JR, Jani A, Melnikov VY, Faubel S, Edelstein CL. Urinary IL-18 is a marker of human acute tubular necrosis *Am J Kidney Dis* 2004;43:405-14
84. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Ma Q, Kelly C et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*. 2006; 70: 199-203.
85. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin-C. *Kidney Int* 2004;66:1115-22.

86. Villa P, Jiménez M, Soriano MC, Manzanares J, Casasnovas P. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care*. 2005; 9: 139-43.
87. Delanaye P, Lambermont B, Chapelle JP, Gielen J, Gerard P, Rorive G. Plasmatic cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in intensive care units. *Intensive Care Med*. 2004; 30: 980-3.
88. Herget-Rosenthal S, Pietruck F, Volbracht L, Philipp T, Kribben A. Serum cystatin C -a superior marker of rapidly reduced glomerular filtration after uninephrectomy in kidney donors compared to creatinine. *Clin Nephrol*. 2005; 64: 41-6.
89. Conti M, Moutereau S, Zater M, Lallali K, Durrbach A, Manivet P et al. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction. *Clin Chem Lab Med*. 2006; 44: 288-91.
90. Sharawey MA, Shawky EM, Ali LH, Mohammed AA, Hassan HA, Fouad YM. Cystatin C: a predictor of hepatorenal syndrome in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Int*. 2011; 5: 927-33.
91. Macisaac RJ, Premaratne E, Jerums G. Estimating glomerular filtration rate in diabetes using serum cystatin C. *Clin Biochem Rev*. 2011; 32: 61-7.
92. Evangelopoulos AA, Vallianou NG, Bountziouka V, Katsagoni C, Bathrellou E, Vogiatzakis ED et al. Association between serum cystatin C, monocytes and other inflammatory markers. *Intern Med J*. 2012; 42: 517-22.
93. Ozden TA, Tekerek H, Baş F, Darendeliler F. Effect of hypo- and euthyroid status on serum cystatin C levels. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010; 2: 155-8.
94. Bardi E, Dobos E, Kappelmayer J, Kiss C. Differential effect of corticosteroids on serum cystatin C in thrombocytopenic purpura and leukemia. *Pathol Oncol Res*. 2010; 16: 453-6.
95. Bailly V, Zhang Z, Meier W, Cate R, Sanicola M, Bonventre JV. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. *J Biol Chem*. 2002; 277: 39739-48.
96. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem*. 1998; 273: 4135-42.
97. Zhou Y, Vaidya VS, Brown RP, Zhang J, Rosenzweig BA, Thompson KL et al. Comparison of kidney injury molecule-1 and other nephrotoxicity biomarkers in urine and kidney following acute exposure to gentamicin, mercury, and chromium. *Toxicol Sci*. 2008; 101: 159-70.
98. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int*. 2002; 62: 237-44.
99. Huang Y, Don-Wauchope AC. The clinical utility of kidney injury molecule 1 in the prediction, diagnosis and prognosis of acute kidney injury: a systematic review. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2011; 10: 260-71.

100. 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. *Ren Fail.* 2009; 31: 910-9.
101. Szeto CC, Kwan BC, Lai KB, Lai FM, Chow KM, Wang G et al. Urinary expression of kidney injury markers in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 2329-37.
102. Nogare AL, Joelsons G, Pedroso JA, Veronese FJ, Gonçalves LF, Manfro RC. Quantitative analyses of kidney injury molecule-1 messenger RNA in kidney transplant recipients with graft dysfunction. *Transplant Proc.* 2010; 42: 473-4.
103. 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. *Am J Pathol.* 2009; 174: 2096-106.
104. Portilla D, Dent C, Sugaya T, Nagothu KK, Kundi I, Moore P et al. Liver fatty acidbinding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2008; 73: 465-72.
105. Ohta S, Ishimitsu T, Minami J, Ono H, Matsuoka H. [Effects of intravascular contrast media on urinary excretion of liver fatty acid-binding protein]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi.* 2005; 47:437-44.
106. Nakamura T, Sugaya T, Node K, Ueda Y, Koide H. Urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein in contrast medium-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47: 439-44.
107. Rüya Ö. Akut böbrek hasarının yeni biyobelirteçleri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2013;22(2):221-29.
108. Sağlıkler Y. (çeviri editörü) Akut böbrek Yetmezliği. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, Nobel Tıp Kitapevi Ltd. şti. & McGraw-Hill Comp.Inc. İstanbul 2004:1541-51.
109. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H ve ark. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30(9):2051-58.
110. Longo D.L, Fauci A.S. and ed al.. Chapter 279.Acute kidney injury. Harrison. 18 th edition Mc Graw Hill Co. 2012.
111. . Taal M.W, Brenner B.M, Rector F.C. and ed al. Acute renal failure. Asif A ve ark. Brenner& Rector's The Kidney .9th edition. Elsevier Saunders 2012:1044-87.
112. Brady HR, Singer GG. Acute renal failure. *Lancet* 1995; 346:1533-1540.
113. Bataller R, Sort P, Gines P, Arroyo V. Hepatorenal syndrome: Definition, pathophysiology, clinical features and management. *Kidney Int* 1998;66:47–53.
114. Gines P, Sort P. Pathophysiology of renal dysfunction in cirrhosis. *Digestion* 1998;59:11–15.
115. Gines P, Arroyo V: Hepatorenal syndrome. *J Am Soc Nephro* 1999;10:1833–1839.
116. Brady HR, Clarkson MR, Lieberthal W. Acute Renal Failure. In: Brenner BM, ed. Brenner & Rector's The Kidney, 7th ed. W.B. Saunders, 2004; 1215-1270.
117. Bullock J, Boyle J, Wang BM. NMS Physiology 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins,Pennsylvania 2001; 289-96.

118. Becker GJ, Fairley KF, Massry SG, Glasscock RJ, ed. Urinalysis. Textbook of Nephrology, 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1765-1783.
119. Yılmaz Z, Yıldırım Y, Yıldırım MS, Kadiroglu AK, Yılmaz ME. Diagnosis and Management of Acute Kidney Injury in the Intensive Care Unit According to KDIGO Guidelines. *Türkiye Klinikleri J Nephrol* 2013;8(1):27-34.
120. Joannidis M, Metnitz PG. Epidemiology and natural history of acute renal failure in the ICU. *Crit Care Clin* 2005;21(2):239-49.
121. Ingham J. Akut Renal Failure in Intensive Care Anaesthesia and Intensive Care Medicine April 2006;7(4):116-118.
122. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Eng J Med* 2004 Jul 8;351(2):159-69. 100
123. Yang QH, Liu DW, Long Y, Liu HZ, Chai WZ, Wang XT. Acute renal failure during sepsis: potential role of cell cycle regulation, *J Infect.* 2009 Jun;58(6):459-64.
124. Langenberg C, Bagshaw SM, May CN, Bellomo R. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Crit care* 2008;12(2):R38.
125. House AA, Ronco C. Extracorporeal blood purification in sepsis and sepsis-related acute kidney injury. *Blood Purif* 2008;26(1):30-5.
126. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C: Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive care Med* 2004, 30:33-37.
127. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Risk assessment. *Kidney International Supplements* 2012;2(1): 23-4.
128. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Evaluation and general management of patients with and at risk for AKI. *Kidney International Supplements* 2012;2(1) :25-7.
129. Venkataraman R. Can we prevent acute kidney injury? *Crit Care Med* 2008;36:166-71.
130. Picard KM, O'Donoghue SC, Young-Kershaw DA, Russell KJ. Development and implementation of a multidisciplinary sepsis protocol. *Crit Care Nurse* 2006; 26:43-54.
131. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Hemodynamic monitoring and support for prevention and management of AKI. *Kidney International Supplements* 2012; 2(1):37-41.
132. Bongard FS, Sue DY, Vintch JRE. Current diagnosis & treatment critical care, Third Edition, USA: Mc Graw Hill, 2008.
133. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350(22):2247-56.
134. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Investigators. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008;12(3):R74.
135. Wiedermann CJ, Dunzendorfer S, Gaioni LU, Zaraca F, Joannidis M. Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: a metaanalysis of randomized trials. *Crit Care* 2010;14(5):R191. 101

136. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al.; German Competence Network Sepsis (Sep Net). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358(2):125-39.
137. Bellomo R, Wan L, May C. Vasoactive drugs and acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008;36:179-86.
138. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al.; SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;362(9):779-89.
139. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine in fusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358(9):877-87.
140. Denton MD, Chertow GM, Brady HR. 'Renal-dose' dopamine for the treatment of acute renal failure: Scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int* 1996;50:4-14.
141. Burton CJ, Tomson CR. Can the use of low dose dopamine for treatment of acute renal failure be justified? *Postgrad Med J* 1999;75:269-274.
142. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J. Metaanalysis: lowdose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med* 2005;142(7):510-24.
143. Kellum JA, Decker JM. Use of dopamine in acute renal failure: A metaanalysis. *Crit Care Med* 2001;29:1526- 1531.
144. Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Lowdose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2000;356:2139-2143.
145. Lamiere N, Vanholder R. Pathophysiologic features and prevention of human and experimental acute tubular necrosis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12: 20- 32.
146. Uchino S, Doig GS, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al.; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (B.E.S.T. Kidney) Investigators. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 2004;32(8):1669-77.
147. Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ* 2006;333(7565):420.
148. 149. Ho KM, Power BM. Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. *Anaesthesia* 2010;65(3):283-93.
149. Mehta RL, Letteri JM. Current status of renal replacement therapy for acute renal failure. A survey of US nephrologists. *Am J Nephrology* 1999;19:377-382.
150. Kellum JA. Use of diuretics in the acute care setting. *Kidney Int Suppl* 1998;66: 81-86.
151. Van Cromphaut SJ. Hyperglycaemia as part of the stress response: the underlying mechanisms. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2009;23(4):375-86.
152. Basi S, Pupim LB, Simmons EM, Sezer MT, Shyr Y, Freedman S, et al. Insulin resistance in critically ill patients with acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289(2): F259-64.

153. Cianciaruso B, Bellizzi V, Napoli R, Saccá L, Kopple JD. Hepatic uptake and release of glucose, lactate, and aminoacids in acutely uremic dogs. *Metabolism* 1991;40(3):261-9.
154. Vanden Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354(5):449-61.
155. Thomas G, Balk EM, Jaber BL. Effect of intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation on acute kidney injury in severe sepsis. *Am J Kidney Dis* 2008;52(1):13-7.
156. Bellomo R. Does intensive insulin therapy protect renal function in critically ill patients? *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4(8):412-3.
157. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al.; NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360(13):1283-97.
158. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, Giacosa R, Picetti E, Parenti E, et al. Effects of different energy intakes on nitrogen balance in patients with acute renal failure: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(9):1976-80.
159. Fiaccadori E, Lombardi M, Leonardi S, Rotelli CF, Tortorella G, Borghetti A. Prevalence and clinical outcome associated with preexisting malnutrition in acute renal failure: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(3):581-93.
160. Scheinkestel CD, Adams F, Mahony L, Bailey M, Davies AR, Nyulasi I, et al. Impact of increasing parenteral protein loads on amino acid levels and balance in critically ill anuric patients on continuous renal replacement therapy. *Nutrition* 2003;19(9):733-40.
161. Salahudeen AK, Kumar V, Madan N, Xiao L, Lahoti A, Samuels J, et al. Sustained low efficiency dialysis in the continuous mode (CSLED): dialysis efficacy, clinical outcomes, and survival predictors in critically ill cancer patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(8):1338-46.
162. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA et al. Program to improve care in acute renal disease. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 2004; 66:1613-21.
163. Palevsky PM, Baldwin I, Davenport A, Goldstein S, Paganini E. Renal replacement therapy and the kidney: minimizing the impact of renal replacement therapy on recovery of acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2005;11(6):548-54.
164. Gauthier PM, Szerlip HM. Metabolic acidosis in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2002; 18(2): 289-308.
165. Kraut JA, Kurtz I. Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(1):208-25.
166. Pearlman BL, Gambhir R. Salicylate in toxication: a clinical review. *Postgrad Med* 2009;121(4):162-8.
167. Schrier RW. *Manual of nephrology*, Fifth Edition, USA: Lippincott Williams and Wilkins, 2000.
168. Kobrin SM. Renal replacement therapy in by Lanken PN, Hanson CW, Manaker S, editors. *The intensive care unit manual*. Philadelphia; WB Saunders; 2000: 193-203.

169. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Modality of renal replacement therapy for patients with AKI. *Kidney International Supplements* 2012;2(1):107-10.
170. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Eng J Med* 2001;345:1359-67.
171. 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 (Carlton)* 2012;17(4):330-7. 104
172. Yue JF, Wu DW, Li C, Zhai Q, Chen XM, Ding SF, et al. Use of the AKIN criteria to assess the incidence of acute renal injury, outcome and prognostic factors of ICU mortality in critically ill patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2011;91(4):260-4.
173. Kahveci A, Tuğlular SZ. Renal problems in intensive care unit. *Turkiye Klinikleri J Pulm Med Special Topics* 2010;3(2):69-75.
174. Lopes J.A, Fernandes P, Jorge S. et al. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care* 2008;12:R110
175. Masewu A, Lepira F, Bukabau J, Mokoli V, et al. Acute kidney injury is a powerful independent predictor of mortality in critically ill patients: a multicenter prospective cohort study from Kinsha, the Democratic Republic of Congo. *BMC Nephrol.* 2016;17(1):118
176. Hashemian M, Jamaati H, et al. Outcome of Acute Kidney Injury in Critical Care Unit, Based on AKI Network. *Tanaffos.* 2016; 15(2): 89-95
177. Pereira M, Rodrigues N, Iolanda G, Gameiro J, Neves M. Acute kidney injury in patients with severe sepsis or septic shock: a comparison between the 'Risk, Injury, Loss of kidney function, End-stage kidney disease' (RIFLE), Acute Kidney Injury Network (AKIN) classifications. *Clin Kidney J.* 2017 Jun; 10(3): 332-340
178. Obialo CI, Okonofua EC, Nzerue MC, Tayade AS, Riley LJ. Role of hypoalbuminemia and hypocholesterolemia as copredictors of mortality in acute renal failure. *Kidney Int.* 1999 Sep;56(3):1058-63.
179. Paragas N, Qiu A, Zhang Q, Samstein B, Deng SX, Schmidt-Ott KM, Viltard M, Yu W, Forster CS, Gong G, Liu Y, Kulkarni R, Mori K, Kalandadze A, Ratner AJ, Devarajan P, Landry DW, D'Agati V, Lin CS, Barasch J. The Ngal reporter Mouse detects the response of the kidney to injury in real time. *Nat Med* 2011; 17: 216-222
180. Nikolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, Buchen C, Khan F, Mori K, Giglio J, Devarajan P, Barasch JI. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 2008; 148: 810-819
181. Herget-Rosenthal S, Bokenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem* 2007; 40: 153- 161.
182. Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Endre ZH. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3283-3289.

183. E. Wasén, R. Isoaho, K. Mattila, T. Vahlberg S.-L. Kivelä K. Irjala Estimation of glomerular filtration rate in the elderly: a comparison of creatinine-based formulae with serum Cystatin C *Journal of Internal Medicine* 2004 ; 256:70-78
184. Krawczeski CD, Vandevoorde RG, Kathman T, Bennett MR, Woo JG, Wang Y, et al. Serum cystatin C is an early predictive biomarker of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(9):1552-7.
185. Maryam Nejat¹, John W Pickering¹, Robert J Walker², Urinary Cystatin C is diagnostic of acute kidney injury and sepsis, and predicts mortality in the intensive care unit. *Critical Care* 2010, 14:R85
186. Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C based equation compared to serum creatinine-based equations for estimation glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2008; 70:10-17.
187. Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y. Improved GFR estimation by combined creatinine and cystatin C measurements. *Kidney Int* 2007; 72:1535-1542.
188. Wang Z, Famulski K, Lee J, et al. TIMP2 and TIMP3 have divergent roles in early renal tubulointerstitial injury . *Kidney Int* 2014;85:82-93
189. Liu C, Lu X, Mao Z, et al. The diagnostic accuracy of urinary (TIMP-2).(IGFBP7) for acute kidney injury in adults. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jul;96(27):e7484
190. Ma & Qu (2013) Ma L, Qu L. The function of microRNAs in renal development and pathophysiology. *Journal of Genetics and Genomics.* 2013;40(4):143–152.
191. Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet.* 2010;11:597–610.
192. Trionfini P, Benigni A, Remuzzi G. MicroRNAs in kidney physiology and disease. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11:23–33
193. Wang J, et al. Screening plasma miRNAs as biomarkers for renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Med Sci Monit.* 2014;20:283–289.
194. Saikumar J, Hofman D, Kim T-M et al. Expression, circulation, and excretion profile of microRNA-21, 155, and -18a following acute kidney injury. *Toxicol Sci* 2012;129:256-267
195. Chang KP, Lee HC, Huang SH, Lee SS, Lai CS, et al. MicroRNA signatures in ischemia-reperfusion injury. *Ann Plast Surg.* 2012;69:668–671.
196. Pavkovic M, Nicoara O, Bijol V, Ramachandran K, Hampson L, et al. Detection of Drug-Induced Acute Kidney Injury in Humans Using Urinary KIM-1, miR-21, -200c, -423. *Toxicol Sci.* 2016;152:205-213.
197. Kaucsar T, Revesz C, Godo M, Krenacs T, Albert M, Szalay CI, Rosivall L, Benyó Z, Bátkai S, Thum T, Szénási G, Hamar P. Activation of the miR-17 family and miR-21 during murine kidney ischemia-reperfusion injury. *Nucleic Acid Ther.* 2013;23:344–354.
198. Patrick DM, et al. Stress-dependent cardiac remodeling occurs in the absence of microRNA-21 in mice. *J Clin Invest.* 120:3912–3916.
199. Meder B, Backes C, Haas J, Leidinger P, Stahler C, Grossmann T, et al. Influence of the confounding factors age and sex on microRNA profiles from peripheral blood. *Clin Chem.* 2014;60:1200–8.

