

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI

AKUT BÖBREK HASARININ  
ACİL SERVİS YÖNETİMİNDE SERUM NÖTROFİL  
JELATİNASE İLİŞKİLİ LİPOCALİNİN  
DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali İŞİKKENT

Kocaeli, 2016

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI

AKUT BÖBREK HASARININ  
ACİL SERVİS YÖNETİMİNDE SERUM NÖTROPİL  
JELATİNASE İLİŞKİLİ LIPOCALİNİN  
DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali İŞİKKENT

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Serkan YILMAZ

Kocaeli, 2016

Etik Kurul Uygunluk Onayı Tarih:24.02.2015 Karar No: 1/8

Bu tez Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 2015/027 HD  
proje numarası ile desteklenmiştir

---

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	II
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	IV
<b>KISALTMALAR</b> .....	V
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	VI
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	VII
<b>1.GİRİŞ</b> .....	1
<b>2.GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. Akut Böbrek Hasarı .....	3
2.1.1. Akut Böbrek Hasarının Patofizyolojisi.....	5
2.1.2. Serum Kreatinin.....	6
2.1.3. Glomerüler Filtrasyon Hızı.....	7
2.1.4. Akut Böbrek Hasarının Etyolojisi.....	9
2.1.5. Prerenal Akut Böbrek Hasarı.....	9
2.1.6. İntrinsik (Renal) Akut Böbrek Hasarı.....	11
2.1.6.1. Tübüler hastalıklar.....	11
2.1.6.2. Glomerüler hastalıklar.....	11
2.1.6.3. İnterstisyel nefrit.....	12
2.1.6.4. Vasküler hastalıklar.....	12
2.1.7. Postrenal Akut Böbrek Hasarı.....	15
2.1.8. ABH Klinik Bulgular.....	16
2.1.9. ABH Acil Serviste Tanı ve Görüntülemesi.....	17
2.1.10.ABH'nın Etyolojisinin Belirlenmesi.....	18
2.1.11.Akut Böbrek Hasarının Tedavisi.....	20
2.1.11.1. Sıvı Yönetimi.....	20
2.1.11.2. Farmakolojik Tedavi.....	21
2.1.11.3. Renal Replasman Tedavisi.....	22
2.1.11.4. ABH Gelişiminin Önlenmesi.....	22
2.2.Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL).....	23
2.2.1. NGAL Tanım.....	23
2.2.2. Lipokalin Ailesi.....	24
2.2.3. NGAL Molekülünün İzolasyonu ve Genomik Organizasyonu.....	27
2.2.4. NGAL Molekülünün Salgılanması.....	27

---

---

2.2.5. NGAL ve Hücreyel Aktivite.....	28
2.2.6. NGAL Molekülünün Hastalıklarda Salınımı.....	29
2.2.6.1 Böbrek Hastalıklarında NGAL Salınımı.....	29
2.2.6.2. Metabolik Hastalıklarda NGAL Salınımı.....	30
2.2.6.3. İnflamatuvar Hastalıklarda NGAL Salınımı.....	31
2.2.6.4. İskemik Hastalıklarda NGAL Salınımı.....	31
2.2.6.5. İlaçlar ve İntoksikasyonlarda NGAL Salınımı.....	32
2.2.6.6. Organ Nakillerinde NGAL Salınımı.....	32
2.2.6.7. Solid Malign Tümörlerde NGAL Salınımı.....	32
2.2.6.8. Endokrin Bez Tümörlerinde NGAL Salınımı.....	33
2.2.6.9. Gastrointestinal Tümörlerde NGAL Salınımı.....	33
2.2.6.10. Sinir Sistemi Tümörlerinde NGAL Salınımı.....	33
2.2.6.11. Hematolojik Malignitelere NGAL Salınımı.....	33
<b>3. HASTALAR VE YÖNTEM.....</b>	<b>34</b>
3.1. Hastaların Seçimi.....	34
3.2. Verilerin Toplanması.....	35
3.3. NGAL Ölçümü.....	35
3.4. Sonlanım Ölçütleri .....	36
3.5. İstatistiksel Değerlendirme.....	36
<b>4. SONUÇLAR.....</b>	<b>37</b>
4.1. Demografik Veriler.....	38
4.2. Primer Sonuç.....	38
4.3. Sekonder Sonuç.....	40
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>43</b>
<b>6. KISITLILIKLAR .....</b>	<b>47</b>
<b>7. SONUÇ .....</b>	<b>48</b>
<b>8. ÖZET.....</b>	<b>49</b>
<b>9. ABSTRACT .....</b>	<b>50</b>
<b>10. EKLER.....</b>	<b>51</b>
10.1. Vaka Toplama Formu .....	51
10.2. Katılımcı Bilgilendirme Formu.....	52
10.3. Etik Kurul Onayı.....	53
<b>11. KAYNAKLAR .....</b>	<b>55</b>

---



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim süresince ve tez çalışmamın her aşamasında yanımda olan, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, desteğini ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Doç.Dr. Serkan YILMAZ'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bana emek veren, her konuda destek olan, Acil Tıp Doktorunun nasıl olması gerektiğini bizlere öğreten Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Murat PEKDEMİR'e,

Bilgi ve becerisiyle ufukumuzu açan değerli hocam Doç. Dr. Nurettin Özgür DOĞAN'a,  
Bilgi ve tecrübesiyle eğitimime katkısı olan değerli hocam Yrd.Doç.Dr. Elif YAKA'ya,

Eğitimim süresince gösterdiği özveri ve verdiği desteklerinden dolayı biricik eşim Nilüfer'e, tüm yaramazlıklarına rağmen bana her zaman çalışma sevinci ve motivasyon kaynağı olan oğlum Ahmet Mert'te, bugünlere gelmemde hiçbir fedakarlığı esirgemeyen anneme, babama ve kardeşlerime,

Çalışmam süresince bana yardımcı olan, birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum tüm asistan doktor arkadaşlarıma ve acil servisin diğer tüm çalışanlarına sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ali IŞIKKENT

## **KISALTMALAR DİZİNİ**

**ABH** : Akut Böbrek Hasarı

**ABY** : Akut Böbrek Yetmezliği

**ACE** : Anjiotensin Dönüştürücü Enzim

**ADQI** : Akut Diyaliz Kalite İnsiyatifi Grubu

**AKIN** : Acute Kidney Injury Network Sınıflaması

**ATN** : Akut Tubuler Nekroz

**BT** : Bilgisayarlı Tomografi

**BUN** : Kan Üre Azotu

**BYİ** : Böbrek Yetmezlik İndeksi

**DM** : Diabetes Mellitus

**GF** : Glomerüler Filtrasyon

**GFR** : Glomerüler Filtrasyon Hızı

**FeNA** : Fraksiyone Sodyum Atılımı

**İ.V** : İntravenöz

**KBY** : Kronik Böbrek Yetmezliği

**KKY** : Konjestif Kalp Yetmezliği

**MDRD** : Modification of Diet in Renal Disease

**NGAL** : Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin

**NSAİİ** : Non-steroid Anti-inflamatuar İlaçlar

**RIFLE** : Risk, Injury, Failure, Loss of function, End stage renal disease Sınıflaması

**SDBY** : Son Dönem Böbrek Yetmezliği

**USG** : Ultrasonografi

## TABLULAR DİZİNİ

---

<b>Tablo 1.</b> RIFLE ve AKIN kriterleri .....	4
<b>Tablo 2.</b> Hastane ve toplum kaynaklı ABY'de etiyoloji .....	5
<b>Tablo 3.</b> Prerenal ABH Nedenleri .....	10
<b>Tablo 4.</b> İntrinsik Böbrek Hasarının Nedenleri .....	14
<b>Tablo 5.</b> İntrinsik Böbrek Hasarına Yol Açan İlaçlar .....	15
<b>Tablo 6.</b> Postrenal ABH Nedenleri .....	16
<b>Tablo 7.</b> ABH'nın Etyolojisinin Belirlenmesinde Yardımcı Laboratuar Testleri .....	19
<b>Tablo 8.</b> Acil Diyaliz Endikasyonları .....	22
<b>Tablo 9.</b> Diğer lipokalin proteinler .....	25
<b>Tablo 10.</b> Çekirdek lipokalin proteinler .....	26
<b>Tablo 11.</b> Hastaların Karakteristik Özellikleri .....	39

---

## ŞEKİLLER DİZİNİ

---

Şekil 1. Lipokalin fold yapısı .....	25
Şekil 2. İnsan NGAL geninin transkripsiyon kodlaması .....	27
Şekil 3. NGAL proteininin EGF ile sentez ve salgılanması .....	28
Şekil 4. NGAL molekülünün hücre içine endositozu .....	29
Şekil 5. Hasta seçimi ve Akış diagramı .....	37
Şekil 6. ABH Şiddeti ile Serum NGAL Seviyesi Arasındaki İlişki .....	38
Şekil 7. ABH Etiyolojisi ile Serum NGAL Seviyesi Arasındaki İlişki .....	40
Şekil 8. Serum Kreatinin ve MDRD Değerleri ile NGAL Seviyesi Arasındaki İlişki..	41

---

## 1. GİRİŞ

Akut böbrek hasarı (ABH), böbrek fonksiyonlarının saatler, günler içerisinde bozulması, bunun sonucunda toksik atıkların vücutta birikmesi ve internal hemostazın bozulması ile karakterize bir klinik sendromdur.<sup>1</sup> Ayrıca ABH yaygın olarak görülen, insidansı giderek artan, eşlik ettiği bir çok durumda mortalite ve morbiditenin bağımsız belirleyicisi olan bir hastalıktır.

Hem Risk, Injury, Failure, Loss of function, end stage renal disease (RIFLE) sınıflaması hem de Acute Kidney Injury Network (AKIN) sınıflaması, akut böbrek hasarını serum kreatinin seviyesine ve idrar çıkışına göre tanımlamıştır. Her iki klasifikasyonunda gerek risk değerlendirmesinde gerekse, kötü klinik sonuçları predikte etmede etkin olduğu gösterilmiştir.<sup>2,3</sup>

ABH'nın tanısında kreatinin gold standart olmasına rağmen serum kreatinin seviyesi her zaman böbrek hasarını göstermeyebilir. Böbrek fonksiyonlarının yarısı kaybolana kadar kreatininde yükselme olmayabilir. Bu nedenle normal kreatinin düzeylerinde de böbrek fonksiyon bozukluğu olabilir.<sup>4</sup> Akut böbrek hasarının erken döneminde glomerül filtrasyon hızı (GFR) çok azalabilir, ancak bu sadece hafif derecede kreatinin artışıyla kendini gösterebilir. Kronik böbrek yetmezliği olan bir hastada serum kreatinin düzeyi yüksek olabilir ancak akut böbrek hasarı olmayabilir.<sup>5</sup> Acile gelen hastalarda geçmiş böbrek fonksiyonları hakkında bilgi sahibi olmamak bu nedenle aktuel serum kreatinin seviyesinin yorumlanmasını güçleştirebilir.

Ayrıca, prerenal akut böbrek hasarı ile sonuçlanan renal hipoperfüzyon durumunda böbrek yapısı intakt olsa da, serum kreatinin düzeyi yükselebilir. Prerenal akut böbrek hasarının tedavisi intrinsek akut böbrek hasarından farklı olduğu için erken teşhis edilmesi önemlidir. Bu ayrımı erken yapabilmek, tedavi sonuçları üzerine de olumlu etkiler yapacaktır.<sup>6</sup> Geleneksel olarak kullanılan gelmiş olan fraksiyonel sodyum atılımı, fraksiyonel üre atılımı ve üre kreatinin oranının acil serviste bu ayrımı yapmadaki değeri oldukça sınırlıdır.<sup>7</sup> Böbrek fonksiyonlarını göstermese de böbrek hücrelerinin yapısal hasarının göstergesi olan biyomarkerler bu ihtiyacı karşılamak için gerekli özelliklere sahip olabilir.<sup>8</sup> Böbrek hasar belirteçleri; ABH tanısında, şiddetinin belirlenmesinde ve etiyolojisinin tespitinde kullanılarak bu hastaların acil servis yönetimlerinde yardımcı olabilir.<sup>9</sup>

Akut böbrek hasarı tanısında en önemli faktörlerden biri böbreğin filtrasyon kapasitesi düşmeden önce, böbrekte meydana gelen hasarın saptanabilmesidir. Bu nedenle

yetmezliğin erken döneminde arttığı düşünölen yeni biyobelirteçler kullanılmaktadır. Önerilen belirteçler arasında plazmada bulunanlar; nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) ve sistatin C, idrarda bulunanlar; NGAL, KIM-1(Böbrek Hasar Molekölü-1), IL-18 (İnterlökin-18), sistatin C'dir.<sup>4</sup> Özellikle böbrek tubulleri içerisinde yapısal böbrek hasarına cevap olarak üretildiği gösterilmiş olan NGAL bu belirteçlerden biridir.<sup>10</sup> NGAL'ın akut böbrek hasarının erken döneminde yükseldiği ve kötü sonuçların predikte edilmesinde faydalı olduğu daha önceki araştırmalarda gösterilmiştir.<sup>11</sup> NGAL'ın ABH da, kreatinininden önce yükseldiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.<sup>12</sup>

ABH'nın kesin tanısı için tanı kriterleri olarak serum kreatinin ve idrar çıkışı ile sınırlandırılması hasarın fark edilmemesine yol açabilir. Bu sınırlamalar tanıda gecikmelere, mevcut hasarın yanlış sınıflandırılmasına ve altta yatan sebebi hakkında çok az bilgi vermektedir. Yeni biyobelirteçler devam eden böbrek hasarını gösterme yeteneğine sahiptir. Ayrıca RIFLE ve AKIN kriterlerinden daha fazla yardımcı olmaktadır. ABH tanımlanmasında AKIN/RIFLE kriterlerine bu yeni biyobelirteçler eklenmesi, subklinik ABH gözden kaçmasını engelleyecektir.<sup>13</sup>

Bu araştırmanın amacı serum NGAL seviyesinin RIFLE kriterleri temel alınarak sınıflanan akut böbrek hasarının şiddetiyle ilişkisini tespit etmek, prerenal ve intrinsek böbrek hasarını ayırmadaki rolünü ve sonuçları karşılaştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Akut Böbrek Hasarı

Akut böbrek hasarı (ABH), böbrek fonksiyonlarının saatler, günler içerisinde bozulması, bunun sonucunda toksik atıkların vücutta birikmesi ve internal hemostazın bozulması ile karakterize bir klinik sendrom olarak tanımlanmaktadır.<sup>1</sup> ABH ilk kez 1802 yılında William Heberden tarafından İschuria Renalis olarak tanımlanmıştır.

Akut böbrek yetmezliği terimi, literatürde halen akut azotemi ve oligoanürisi olan şiddetli formlar için kullanılmaktadır. Akut böbrek yetmezliği kavramı oldukça geniş kapsamlı bir tanımlamadır. Bunun yerine, yetmezlik öncesinde görülen süreçlerin klinik olarak daha iyi anlaşılması bakımından “Akut Böbrek Hasarı” teriminin kullanılması uygun görülmektedir.<sup>14</sup> Sıklıkla böbrek fonksiyonlarındaki ani ve hızlı bozulma Akut böbrek hasarı (ABH); diyaliz veya diğer destek tedavilerine ihtiyaç gösteren şiddetli organ disfonksiyonu ise, Akut böbrek yetmezliği (ABY) olarak sınıflandırılır.<sup>15</sup>

Nefroloji ve yoğun bakım alanında uluslararası uzmanlardan oluşan bir panel olan Akut Diyaliz Kalite İnsiyatifi grubu(ADQI) ABH açısından ortak bir tanıma duyulan ihtiyaca yanıt olarak; ABH tanımlaması ve sınıflandırması için bir dizi ortak fikir geliştirmiş. RIFLE sınıflaması olarak adlandırılan bu sınıflama içerisinde akut böbrek yetmezliği yerine akut böbrek hasarı terimi kullanılmış. Baş harfleri RIFLE kelimesini oluşturan bu kriterler 2004’de Vicenza’da ADQI konferansı esnasında oluşturulmuş ve yayımlanmıştır. RIFLE sınıflandırma sistemi bir hasta populasyonunu renal fonksiyonlarına göre kategorize etme imkanı sağlamaktadır. RIFLE kriterleri renal disfonksiyonu mevcut bozukluk derecesine göre sınıflamaktadır; Üç şiddet derecesi; Risk (R=risk), Injury (I=hasarlanma), Failure(F=yetmezlik) ve iki sonuç sınıfı; Loss (L=böbrek fonksiyonlarının uzun süreli kaybı), End Stage Renal Failure (E= son dönem böbrek yetmezliği) mevcuttur.<sup>2</sup> Ancak RIFLE kriterleri kreatinin için bir zaman bileşeni içermediğinden, dinamik bir sürecin analizine izin vermemektedir. Bu yüzden bu kriterler daha sonra Acute Kidney Injury Network (AKIN) tarafından değiştirilerek yeni bir sınıflandırma oluşturulmuştur; bu kriterler ABH’nı böbrek fonksiyonlarında akut (48 saat içinde) bir düşüş olarak tanımlamıştır.<sup>2,3</sup>

**Tablo 1. RIFLE ve AKIN kriterleri <sup>1</sup>**

AKIN Evreleri	RIFLE Kriterleri	GFR kriterleri	İdrar çıkışı
<b>Evre 1</b>	Risk	*Serum kreatin 1.5 kat artış yada *sadece AKIN için <48 saat kreatin >0.3 mg/dl artış yada *GFR de %25-50 azalış	<0,5 ml/kg/sa 6 saat için
<b>Evre 2</b>	İnjury	*Serum kreatin 2-3 kat artış yada *GFR de %50-75 azalış	<0,5 ml/kg/sa 12 saat için
<b>Evre3</b>	Failure	*Serum kreatin >3 kat artış yada *Kreatin > 4 mg/dl ve >0.5 mg/dl akut artış yada *GFR >%75 azalış	<0,3 ml/kg/sa 24 saat ya da 12 saat anüri
	Loss	4 hf dan uzun tam fonksiyon kaybı	
	End stage renal faikure	3 aydan uzun süreli renal replasman tedavisi	

ABY'de renal hasarın derecesi mortaliteyi de belirlemektedir. Ölüm oranı renal hasar olmayanlarda %4,4, risk kategorisinde %15,1, hasar (injury) kategorisinde %29,2, yetmezlik (failure) kategorisinde ise %41,1 bulunmuştur.<sup>1</sup>

Son yıllarda tanı, tedavi ve sağlık teknolojisindeki gelişmelere rağmen ABH insidansı artmaktadır. Bu artışın nedenleri arasında böbrekleri yapısal ve fonksiyonel olarak etkileyen medikal ve cerrahi girişimlerin sık ve yaygın uygulanması, komorbid durumların daha sık görülmesi ve toplumdaki yaşlı oranının artışı sayılabilir.

Klinik pratikte böbrek fonksiyonları glomeruler filtrasyonun dolaylı (indirekt) göstergeleri ile ölçülmektedir. Kreatinin klirensinde %50 azalma ya da serum kreatinin değerinde hastanın bazaline göre %50 artış olması ABY olarak kabul edilmektedir.<sup>1</sup> Bununla birlikte glomerüler filtrasyon hızındaki (GFR) akut azalma özellikle erken dönemde asemptomatik olabilir.<sup>1</sup>

ABH'da klinik, tedavi ve prognozu ABH'nın etyolojisine , hastanın yaşayan ya da geri dönüşümlü olarak hasar gören nefron kitlesine ve yandaş hastalıklarına bağlı olarak değişmektedir. Genelde ABH, kronik böbrek yetmezliği (KBY) ya da son dönem böbrek



yetmezliğinin (SDBY) aksine, eğer altta yatan ve yeni gelişen neden zamanında teşhis ve tedavi edilirse böbrek fonksiyonlarının normale dönmesinin beklendiği bir hasta grubunu tarif eder. Acil tıp hekimi ABH için risk altındaki hastaları öngörme, devam eden renal hasarı olan hastaların tedavisi ve iyatrojenik hasarı önlemede kritik bir konumdadır.

ABY'nin toplum ya da hastanede kazanılmış olması (Tablo 2), ayırıcı tanı, tedavi ve prognozu belirlemektedir. Toplum kaynaklı ABY hastane yatışlarının %1'ini oluştururken hastane kaynaklı ABY hastane yatışlarının %4', yoğun bakım yatışlarının ise %20'sini oluşturmaktadır.

**Tablo 2. Hastane ve toplum kaynaklı ABY'de etiyoloji <sup>1</sup>**

Toplum Kaynaklı		Hastane Kaynaklı	
Prerenal	%70	Prerenal	%20
Renal	%20	Akut tubuler nekroz	%70
Postrenal	%10	Postrenal	%10

Toplum kaynaklı ABY'nin büyük çoğunluğu sıvı kaybına bağlıdır ve %90'ı geri dönüşümlüdür. Hastane kaynaklı ABY ise genelde yoğun bakım hastalarında çoklu organ yetmezliğinin bir parçası olarak ortaya çıkar. Prerenal ABY'si olan acil servis hasta grubunda mortalite %7 iken hastane kaynaklı ABY'de mortalite %70'lere çıkmaktadır.<sup>16</sup> Yaşlı hastalarda özellikle 80 yaş zeri ABY hastalarında ölüm oranının daha genç gruba yakın olması ise ilginçtir.<sup>17</sup> Diyaliz uygulamasının yaygınlaşmasıyla birlikte ABY'de mortalitenin en sık nedenleri sepsis, kalp ve solunum yetmezliği olmuştur.

### **2.1.1. Akut Böbrek Hasarının Patofizyolojisi**

Böbreğin normal fonksiyonu glomeruler filtrasyon, tubuler reabsorpsiyon ve sekresyondur. Normal glomeruler filtrasyon hızı (GFR) erken erişkinlik döneminde 120 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> yüzey ölçümüdür ve tipik olarak daha sonraki her dekatta 8 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> azalmaktadır. Böbrek tblsleri 180 L'lik ultrafiltratı işleyerek günlük 1,5 L idrar oluşumunu sağlar. Bazal metabolik yükün atılması için gereken idrar miktarı ise 400 ml'dir.

Glomeruler filtrasyonun (GF) itici gücü glomerul ile proksimal tübüldeki Bowman alanının basınc farkıdır. Glomeruler kapiller basınc ise renal kan akımına bağlıdır;

Kardiyak debi, renal afferent ve efferent arteriyolların direnci tarafından belirlenir. Normal şartlarda böbrekler kardiyak debinin %25'ini kullanmaktadır. Tüm ABY olgularında böbrek kan akımının azalması ortak yoldur.

Renal kan akımı ve GF ilişkisi en belirgin prerenal ABH'da izlenir. Tübüler ve glomeruler fonksiyon normalken GF düşüşü azalmış perfüzyona bağlıdır. İntrinsik ABH'da glomerul, interstisyum ve tübüller etkilenir. Obstrüktif yetmezlikte (postrenal ABH'da) ise artmış tübüler basınç filtrasyonu engellemektedir. GF'nin idamesi vazokonstriksiyona bağımlıdır.

Herhangi bir nedenle oluşan iskemi sonrası böbrek kan akımı normale döndüğünde dış medülladaki bölgesel perfüzyonda azalma izlenir. Mikrovasküler konjesyon ve ödem, eritrositlerin hapsolması, pıhtılaşma kaskadının aktivasyonu ve lökositlerin birikmesi iskemik hasarı artırır. Bu duruma fizyolojik yanıt olarak, preglomeruler kapiller vazokonstriksiyon ve GFR'de azalma gerçekleşir. Hasar gören tübüler hücreler fırçalı yüzlerini, polaritelerini ve hücreler arası bağlantılarını kaybederek tübül içine düşerler ve silendirleri oluştururlar. Bu durum GF'yi daha da düşürür.

Renal kan akımının azaldığı dönemde böbrekler daha duyarlıdır. Radyokontrast ilaçlar, aminoglikozid antibiyotikler, nonsteroid antiinflatuar (NSAİİ) gibi ilaçlar bu hastalardaki sık iyatrojenik ABH'nın nedenleridir.

ABH'da iyileşme böbrek kan akımının tekrar sağlanmasına bağlıdır. Prerenal ABH'da sıvı yada kan kaybının karşılanması yeterlidir. Postrenal ABH'nın nedeni olan obstrüksiyonun erken dönemde ortadan kaldırılması vazokonstriksiyonu düzeltecektir. Tübüler toksinlerin uzaklaştırılması ve glomeruler hastalığa yönelik tedavinin başlanması intrinsik ABH'da tedavi yaklaşımını oluşturur.

Kan akımı tekrar sağlandıktan sonra fonksiyon gösteren nefronlar filtrasyonu arttıracak ve hipertrofi geliştirecektir. Kalan fonksiyonel nefron kitlesi hastanın prognozunu belirler. Eğer bu nefron kitlesi kritik değerin altındaysa progresif glomeruler skleroz gelişecek ve kalan nefronlar da zamanla kaybedilecektir. ABY'nin ardından böbrek fonksiyonları düzelen bazı hastaların zamanla SDBY'ye ilerlemesi böyle açıklanmaktadır.

### **2.1.2. Serum Kreatinin**

Kreatinin, kastaki kreatinden enzimatik olmayan dehidrasyon ile oluşur. Bu yüzden, kreatinin havuzunun en önemli belirleyicisi kas kitlesidir.<sup>18</sup> Kreatinin glomerüllerden serbestçe filtre edilir ve serum düzeyleri GFH ile ters orantılıdır. Ölçümü kolay ve ucuzdur ancak düzeyi çeşitli böbrek dışı faktörlerden etkilenir. Serum kreatinin ölçümünün tek

başına böbrek işlevlerini değerlendirmede kullanılması önerilmemektedir. Serum kreatinini GFH'nin hesaplanmasında kullanılmaktadır.<sup>19</sup> Artmış serum kreatinin düzeyleri genellikle bozulmuş böbrek işlevlerine işaret etse de referans aralıktaki serum kreatinini mutlaka normal böbrek işlevlerini göstermez. Normal kreatinin değerleri ortalama olarak 0.3-1.2 mg/dl'dir. Örneğin kan kreatinin düzeyinin 0.6 mg'dan 1.2 mg'a çıkması her iki değer de normal olsa bile renal fonksiyon ve GFH'de % 50'lik bir kaybın olduğunu göstergesidir.

Pratikte serum kreatinin düzeyi renal fonksiyonları değerlendirmede üreye göre daha değerlidir. Ağır egzersiz ya da travma gibi kaslardan artmış kreatinin salınımında, kreatinin düzeyi renal fonksiyon bozukluğu olmadan da yüksek olabilir. Oral kreatin kullanan sporcularda da kreatinin düzeyi geçici olarak yüksek bulunabilir. GFH'si düşük olan hastalarda tübüler sekresyonu inhibe eden trimetoprim, simetidin, amilorid gibi ilaçların kullanılması durumunda kreatinin daha yüksek olabilir. Kas kitlesi aşırı miktarda azalmış malnütrisyonlu hastada azalmış kreatinin yapımı sonucunda kreatinin düşük bulunabilir. Gebeliğin ikinci trimesterinde ve diyabetik nefropatinin ilk evresi olan hiperfiltrasyon evresinde artmış kan akımı ve GFH'ye bağlı olarak kreatinin düzeyi düşük olabilir.

### **2.1.3. Glomerüler Filtrasyon Hızı**

Her iki böbreğin tüm nefronlarında birim zamanda üretilen glomerüler filtrat miktarına glomerüler filtrasyon hızı denir. Böbrek yetmezliğinin derecesinin saptanması, ilaç dozunun ayarlanması, kronik diyaliz tedavisine başlangıç zamanının ve tedaviye yanıtın belirlenmesi açısından glomerüler filtrasyon değerinin ölçümü önemlidir. Glomerül içinde filtrasyonu sağlayan dinamiği oluşturan etkenler:

1. Glomerüler kapillerler içindeki filtrasyon lehindeki hidrostatik basınç
2. Bowman kapsülünün filtrasyona karşı koyan hidrostatik basıncı
3. Filtrasyona engel oluşturan plazma proteinlerinin onkotik basıncı
4. Filtrasyona yardımcı olan Bowman kapsülü içindeki proteinlerin onkotik basıncı (Fizyolojik koşullarda bu basınç sıfıra yakındır).

Bu faktörleri değiştiren nedenler arasında böbrek kan akımı, afferent arteriollerin daralması, sempatik uyarım ve arteriyel basınç yer alır. Otoregülasyon nedeni ile kan basıncının 80-180 mmHg arasındaki değerlerinde GFR'de değişiklik olmaz. Normal filtrasyon basıncı yaklaşık 15 – 25 mmHg kadardır. Glomerüler filtrasyon değerini böbrekler değişen fizyolojik durumlara göre yeniden düzenleyebilir. Bu otoregülasyonda rol alan mekanizmalar miyojenik, tübüloglomeruler mekanizma ve renin anjiyotensin sisteminin aktivasyonudur.

GFH kreatinin klirensi ile hesaplanabilir. Böbreklerde kan plazması belli maddelerden temizlenmektedir. Klirens kavramı birim zamanda ilgili maddeden temizlenen plazma volümünü ifade eder. Kreatinin klirensi hesaplanmasında zorluk olmasına rağmen tarama testleri dışında GFH'yi belirlemede pratikte en fazla kullanılan yöntemdir. Normal değeri 90-120 ml/dk'dır. Genelde kullanılan 24 saatlik kreatinin klirensi yönteminde idrar toplamada sorunlar ortaya çıkabilir. İdrarın nerde ve nasıl saklanacağıda bir sorundur. Az idrar toplanmış olması düşük sonuca, daha fazla idrar toplanması da yüksek kreatinin klirensi sonucu elde edilmesine neden olur. Sağlıklı bir insanda kreatinin yapımı ve atılımı sabit orandadır. Ortalama olarak kadınlar 15-20 mg/kg, erkekler ise 20-25 mg/kg miktarında kreatinin atarlar. Beklenenden daha farklı sonuçlar ortaya çıktığında 24 saatlik kreatinin atılım miktarı ile hastanın uygun idrar toplayıp toplamadığı kontrol edilmelidir.<sup>20</sup>

$$\text{Kreatinin klirensi (ml/dk)} = \frac{\text{İdrar kreatinin (mg/dl)} \times \text{Günlük idrar hacmi(ml)}}{\text{Serum kreatinin (mg/dl)} \times 1440}$$

24 saatlik idrarın toplanması ve saklanmasıdaki sıkıntılardan dolayı kreatinin klirensini belirleyecek değişik formüller geliştirilmiştir. Günümüzde GFH hesaplamasında kullanılan 50'ye yakın formül bulunsa da bu formüllerden en sık kullanılan ve en kabul görmüş olanlar MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) ve Cockcroft-Gault formülleridir.<sup>21</sup> Bu nedenle bu formüller, GFH'yi öngörmeye tek başına serum kreatinin konsantrasyonuna göre daha doğru bilgi vermektedir. Yapılan çalışmalarda kreatinin klirensi ölçümünün serum kreatinin düzeyine dayanan hesaplama formülleri kadar güvenilir olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenlerden dolayı günümüzde GFH'nin değerlendirilmesinde serum kreatinin konsantrasyonuna dayanan hesaplama formüllerinin kullanımı önerilmektedir.<sup>22</sup>

Cockcroft-Gault formülünde serum kreatinin, yaş, cinsiyet ve kilo kullanılarak ml/dk cinsinden kreatinin klirensi hesaplanır. Sadece kreatinin düzeyine göre hesaplanan GFH'den daha başarılı, çalışmalarda ölçülen kreatin klirensi ile korelasyonu iyidir. Hepatik yetmezliği, ödemi, kas kitlesinde kayıp yada obezitesi olanlarda doğru sonuçlar vermez. Böbrek yetmezliği belirli bir dengede olan hastalarda kullanılması önerilir. Yöntemin avantajı idrar toplanmasına ihtiyaç göstermemesidir.<sup>20</sup>

$$\text{GFR}_{\text{C\&G}} = (140 - \text{Yaş}) \times \text{Vücut Ağırlığı} / \text{Serum Kreatinin} \times 72 \times [0.85(\text{Kadınlarda})]$$

MDRD formülü, rastgele seçilen toplam 1628 KBY hastası üzerinde yapılan GFH çalışması verilerine dayanarak geliştirilmiştir.<sup>23</sup> Çoklu regresyon analizi kullanılarak geliştirilen bu formülde serum kreatinin düzeyi, yaş, cinsiyet, ırk (Afrikalı-Amerikalı ve diğerleri), serum üre ve serum albumin düzeyi gibi 6 değişken kullanılmıştır. Bu eşitliğin bazı avantajları vardır boy, kilo ve renal etyolojinin bilinmesi gerekmez. Etnik faktörün eşitlikte yer alması kronik renal hastalık prevalansının siyah ırkta yüksek olduğu dikkate alınrsa oldukça önemlidir ve 24 saat idrar toplamayı gerektirmez. Yaşlı, gebe ve çocuklarda, kas kitlesi azalmış, karaciğer yetmezliği yada malnutrisyonu olanlarda korelasyon iyi olmayabilir.<sup>24</sup>

$$\text{GFR}_{\text{MDRD}} = 186 \times (\text{Serum Kr.})^{-0.999} \times (\text{Yaş})^{-0.176} \times (\text{BUN})^{-0.170} \times (\text{Alb})^{0.318} \times 0.742 \\ (\text{Kadın}) \times 1.210 (\text{siyah ırk})$$

#### 2.1.4. Akut Böbrek Hasarının Etiyolojisi

ABH, etiyolojik açıdan prerenal, intrinsik (renal) ve postrenal olarak sınıflandırılır. Prerenal ABH, acil servis hasta grubunun büyük bölümünü oluşturur, daha sonra sırasıyla intrinsik ve postrenal ABH gelmektedir.

#### 2.1.5. Prerenal Akut Böbrek Hasarı

Böbrekteki hipoperfüzyona verilen fonksiyonel bir cevaptır. Parankim yapısı bozulmadığı için böbrek kan akımı normale döndüğünde ABH hızla düzelir. Hastaların büyük çoğunluğu bu gruptadır. Prerenal azoteminin en sık nedenleri sıvı kaybı, hipotansiyon, büyük ve küçük renal arter hastalıklarıdır (Tablo 3).

Efektif arteriyel volümün azaldığı durumlarda nörohümorale yolla (karotid sinüs, atriyal reseptörler) sempatik sinir sistemi ve renin anjiyotensin aldosteron sistemi aktive olur, vazopressin ve endotelin salgılanır. Norepinefrin, anjiyotensin II, vazopressin ve endotelin, muskulokutanöz ve splanknik vasküler yatakta vazokonstrüksiyona sebep olur. Böylece serebral ve kardiyak perfüzyon korunmaya çalışılır. Glomerüler afferent arteriyollerdeki gerilme reseptörlerinin uyarılması ile arteriyoller düz kas relaksasyonu sağlanır ve vazodilatasyon gelişir. Aynı anda böbrekte PG (prostaglandin) ve NO (nitrik oksit) salınımı da uyarılır. İlave olarak anjiyotensin II efferent arteriyolde vazokonstrüksiyona sebep olur ve intraglomerüler basınç korunmaya çalışılır. Hipoperfüzyonun şiddet ve süresi

uzadıkça bu mekanizmalar böbrek perfüzyonunu korumada yetersiz kalır ve ABH gelişimi başlar.<sup>25</sup>

Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), prerenal ABH'nin önemli farmakolojik nedenlerindedir. Sikloksijenaz 2 için seçici veya seçici olmayan NSAİİ'ler birbirlerine üstünlükleri olmaksızın böbrekte prostaglandin sentez inhibisyonu ile glomerüler perfüzyonu bozarlar.<sup>26</sup> Renin-anjiotensin sistemi (RAS) aktif ancak hala hipovolemik olan veya etkin arter kan hacmi azalmış (özellikle kalp yetersizliği olan) hastalarda Anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü veya Anjiotensin-II reseptör blokeri (ARB) kullanımı ABH gelişmesine neden olur.<sup>27,28</sup>

### **Tablo 3. Prerenal ABH Nedenleri <sup>1</sup>**

<p><b>Hipovolemik</b></p> <p>Gİ: azalmış alım, kusma, diare</p> <p>Farmakolojik : diüretikler</p> <p>Üçüncü boşluğa kayıp</p> <p>Deriden kayıplar: ateş, yanık</p> <p>Çeşitli: hipoaldesteronizm, tuz kaybettiren nefropati, postobstrüktif diürez</p>
<p><b>Hipotansiyon</b></p> <p>Septik vazodilatasyon</p> <p>Hemoraji</p> <p>Kardiak debinin azalması: iskemi/infarkt, valvulopati, kardiyomiyopati, tamponad</p> <p>Farmakolojik: beta-blokorler, kalsiyum kanal blokörleri, diğer anti-hipertansifler</p> <p>Yüksek debili yetmezlik: tirotoksikoz, tiyamin eksikliği, paget hastalığı, arteriyo-venöz fistül</p>
<p><b>Böbrek arteri ve küçük damar hastalığı</b></p> <p>Embolizm: trombotik, septik, kolesterol</p> <p>Tromboz: ateroskleroz, vaskülit, orak hücreli hastalık</p> <p>Diseksiyon</p> <p>Farmakolojik: NSAİD, ACE inh, ARB</p> <p>Siklosporin ve takrolimus</p> <p>Hiperkalsemi</p> <p>Mikrovasküler tromboz: Preeklamsi, Hemolitik üremik sendrom, Dissemine intravasküler koagülasyon, vaskülit</p>

### 2.1.6. İntrensik (Renal) Akut Böbrek Hasarı

Hastanede yatan hastalardaki ABH'nin en sık nedenidir. İntrensk ABH'nin prerenal ABH'dan önemli farkı böbrek parankiminde hasar oluşmasıdır. Parankimde oluşan bu hasara bağlı olarak FENa %1'in üzerinde ve idrar ozmolaritesi izotoniktir. İntrensik ABH tübüler, glomerüler, interstisyel ve vasküler hastalıklar olmak üzere 4 ayrı kategoride incelenmektedir.

#### 2.1.6.1. Tübüler hastalıklar

Hastaneye yatan intrinsik ABH'nin en sık nedeni iskemi veya toksinlere bağlı gelişen akut tubuler nekroz (ATN)'dur. Prerenal azotemiden farklı olarak, iskemik ATN böbrek kan akımının düzeltilmesi ile hemen tedavi olmaz. Genellikle geri dönüşümlü bir olay olmasına rağmen, kortikal nekroz oluşturacak düzeyde bir iskemi mevcutsa kalıcı böbrek yetmezliği söz konusu olmaktadır.<sup>29</sup> Akut tübüler nekrozda 3 klinik evre söz konusudur;

**Başlangıç fazı:** Böbrek parankim hasarının geliştiği ve birkaç saat ile birkaç gün devam edebilen evredir.

**İdame fazı:** GFR'nin en düşük değerine ulaştığı, günlük idrar miktarının en aza indiği ve birkaç gün ile birkaç hafta devam edebilen evredir.

**İyileşme fazı:** Birkaç gün devam eder ve genelde tübüllerin rejenere olmasına bağlı gelişen poliüri ile birlikte dir. Bu evrede poliüriye bağlı olarak, hipovolemi gelişebilmekte ve poliüriye rağmen tübül fonksiyonları tam olarak düzelmediğinden üremi, asit-baz ve elektrolit bozukluğu devam edebilmektedir. Akut tübüler nekrozun tüm evrelerinde hastaların yakın bir şekilde takip edilmesi gereklidir.<sup>29</sup>

#### 2.1.6.2. Glomerüler hastalıklar

Akut glomerülonefrit ABH'nin nadir bir nedeni olup, intrensek böbrek yetmezliğinin yaklaşık %5'inden sorumludur. Patolojik olarak, inflamatuvar glomerüler hücreler görülebilir. Bunlar arasında, mezengiyoproliferatif, fokal veya diffüz proliferatif ve kresentik lezyonlar söz konusudur.<sup>30</sup> Glomerüllerin ne kadar yüksek bir yüzdesi tutulmuş ve ne kadar ciddi bir lezyon varsa, klinik gidiş o denli kötü seyreder. Hızlı ilerleyen glomerülonefrit haftalar hatta günler içerisinde son dönem böbrek yetmezliğine neden olabilir. Glomerülonefrit hipertansiyon, proteinüri ve hematüri ile karakterizedir.



### 2.1.6.3. İntersitisyel nefrit

İntrensek ABH'nın %10-15'inden sorumludur. Tipik patolojik bulgular; ödem ve olası tübüler hücre hasarıyla seyreden interstisyel inflamatuvar bir cevaptır. İntersitisyel nefrit nedeni %70 ilaçlar olmakla birlikte, enfeksiyöz hastalıklarda, immunolojik hastalıklarda veya idiyopatik olarak da görülebilir. İdrar boyamasında eozinofillerin görülmesi bu hastalığı kuvvetle düşündürmelidir. En sık sorumlu tutulan ilaçlar; penisilinler, sefalosporinler, sulfonamidler ve sulfonamid içeren diüretikler, NSAİİ, rifampin, fenitoin ve allopurinoldür.<sup>31</sup> Enfeksiyöz nedenler arasında, streptokokal enfeksiyonlar, leptospiroz, sitomegalovirüs enfeksiyonu, histoplazmozis ve kayalık dağlar lekeli humması sayılabilir. İmmunolojik hastalıklarda en sık olarak glomerülonefrit görülmeyle birlikte, sistemik lupus eritomatozis, sjögren sendromu, sarkoidoz ve kriyoglobulinemi Akut İntersitisyel Nefrit ile karşımıza çıkabilir. Akut interstisyel nefrit genellikle iyi klinik gidişat taşıyan bir tablodur. Haftalar, aylar içinde iyileşme gelişmeyle birlikte hastaların üçte birinde diyaliz tedavisi gerekebilir. Nadiren son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme görülür.<sup>31</sup>

### 2.1.6.4. Vasküler hastalıklar

Ana renal arterlerin oklüzyonu ve abdominal aorta hastalığı ABH'ya neden olan makrovasküler olaylardır. Mikrovasküler hastalıklar genellikle mikroanjyopatik hemoliz ile birlikte dirler ve glomerüler kapillerlerde oluşan tıkanma veya tromboza bağlı olarak gelişirler. Bu hastalıklar arasında HÜS (hemolitik üremik sendrom), TTP(trombotik trombositopenik purpura) ve HELLP (Hemoliz, Karaciğer Enzim Yüksekliği, Trombosit düşüklüğü) sendromu yer almaktadır. İnvaziv girişim yapılan aterosklerozlu hastalar ile akut aritmi gelişen hastalar ateroemboliye bağlı gelişen ABH açısından risk altındadırlar. Emboli sonrası ABH gelişimi 1 günden 7 haftaya kadar uzayabilmektedir.<sup>32</sup> Ateroembolizm özellikle yoğun bakım ünitelerinde sık gelişmektedir. Klasik olarak ayak başparmağında morarma ve ardından böbrek yetmezliği gelişir. Diğer organlarda mikroemboliye bağlı livedoretikülaris, GIS (gastrointestinal sistem) kanama, pankreatit, uzamış ensefalopati gibi bulgular görülebilir. Bu hastalarda deri veya böbrek biyopsisi ile tanının doğrulanması gerekir.<sup>33</sup>



Toplum kaynaklı intrinsik ABH'da ilaçlar ve enfeksiyon en sık nedenlerken, hastane kaynaklı intrinsik ABH hastalarında toksinler ve iskemik faktörler etiyolojide daha baskındır (Tablo 4 ve 5). Kontrast nefropatisi, hastane kaynaklı ABH'nın sık bir nedenidir. Tipik olarak maruziyet sonrası 3-5. günlerde kreatinin artışı ve sonrasında tam iyileşme ile seyreder. Artmış hastane içi mortalitenin önemli nedenlerinden birisidir. Risk faktörleri KBY, diabetes mellitus (özellikle insülin bağımlı tip), ileri yaş, hipovolemi, hipoalbuminemi, miyelom, kontrast tipi ve kullanılan kontrast maddenin dozu olarak tanımlanmıştır.

Kristal nefropatisi, renal tübüllerde kristal birikmesi ve tübüler epitelin mekanik ve inflamatuvar hasarı sonucunda oluşur. KBY ve hipovolemi kristal nefropatisi için yatkınlık yaratır. Tümör lizis sendromu ya da bazı ilaçlara (asiklovir, sulfonamid, indinavir, triamteren gibi) bağlı artmış ürik asit düzeyleri kristal nefropatisinin sık nedenleridir.

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü grubu antihipertansif ilaçlar da ABH'na neden olabilirler. Bu ilaçlar postglomerular kapiller dilatasyonla renal kan akımını artırır ve GFR'yi azaltırlar. Bu durum genelde kreatininde hafif düzeyde (%10-20) yükselmeye neden olur. Ancak bazı hastalarda bu yükselme daha dramatiktir. İki durumda da kreatinin artışı ilaç başlandıktan kısa süre sonra olmaktadır.<sup>34</sup> Bu durumda bilateral renal arter stenozunun varlığı araştırılmalıdır. Anjiotensin reseptör blokeri antihipertansiflerde de benzer şekilde böbrek yetmezliği riski vardır.<sup>35</sup> Hiperkalemi bu hasta grubunda sık olarak görülse de genelde hafif düzeydedir.

NSAİİ, ABH ile ilişkilendirilen diğer bir ilaç grubudur. NSAİİ kullanırken ABH gelişme riski bulunan hastalar, ileri yaş, KBY, konjestif kalp yetmezliği, diabetes mellitus, hipovolemi, diüretik ve ACE inhibitörü kullanan hasta gruplarıdır. Yukarıda sayılan risklere sahip olan bireylerde, NSAİİ başlandıktan kısa bir süre sonra ödem ve ABH görülebilir. İlaç kesildikten sonra genellikle tam bir iyileşme beklenir.

Aminoglikozid grubu antibiyotik kullanımı da ilaç kökenli iyatrojenik ABH'nın önemli bir nedenidir. İlacın kandaki tepe konsantrasyonundan çok bazal konsantrasyon değerinin ABH'nı belirlediği, doz sayısının düşük tutularak ABH'nın azaltılabileceği bulunmuştur.<sup>36</sup>

Hemoliz ve rabdomiyoliz gelişen hastalarda, hemoglobin ve miyogloblin renal tübüllerde birikerek intrinsik ABH gelişimi açısından risk yaratırlar. Bu hastalarda gelişecek olan renal hasar, obstrüksiyona ve doğrudan tübüler toksisiteye bağlıdır. Miyelom hafif zincir nefropatisinde de benzer bir mekanizma ile intrinsik ABH ortaya çıkabilir.

**Tablo 4. İntrensik Böbrek Hasarının Nedenleri**<sup>37</sup>

**Tübüler hastalık**

İskemik akut tübüler nekroz : prerenal nedenlere bağlı çok ilerlemiş hastalığın neden olduğu

Nefrotoksinler: aminoglikozidler, radyokontrast ajanlar, sisplatin, amfoterisin B, HEM pigmentleri (rabdomiyoliz, masif hemoliz)

Tıkanma (obstruction) : Ürik asit, kalsiyum oksalat, miyelom hafif zincirler, amiloid

**İnterstisyel hastalıklar**

Akut interstisyel nefrit: Tipik olarak ilaç reaksiyonu (çok sıklıkla NSAİD'ler ve antibiyotikler, aynı şekilde diüretikler, fenitoin, allopurinol, rifampin).

İnfeksiyon : Bilateral pyelonefrit, lejyoner hastalığı, hantavirus enfeksiyonu

İnfiltratif hastalık : Sarkoidoz, lenfoma,

Otoimmün hastalıklar: Sistemik lupus eritematozis

**Glomeruler hastalıklar**

Hızlı İlerleyici glomerulonefrit : Goodpastur sendromu, Wegener granülomatozu, Henoch-Schonlein purpurası, sistemik lupus eritematozis, membranoproliferatif glomerulonefrit

**Küçük damar hastalıkları**

Mikrovasküler tromboz : Preeklampsi, hemolitik-üremik sendrom, dissemine intravasküler koagülasyon, trombotik trombositopenik purpura, vaskulit (tipik olarak poliarteritis nodosa, orak hücreli hastalık, ateroembolizm)

Malign hipertansiyon

Skleroderma

Renal ven trombozu

**Tablo 5. İntrinsik Böbrek Hasarına Yol Açan İlaçlar<sup>1</sup>**

İntrarenal hemodinamik değişiklik ile böbrek perfuzyonunun azalması	NSAİİ, ACE enzim inhibitörleri, siklosporin, takrolimus, radyokontrast ajanlar, amfoterisin B, interleukin-2
Direkt tubuler toksisite	Aminoglikozidler, radyokontrast ajanlar, sisplatin, siklosporin, takrolimus, amfoterisin B, metotreksat, foskarnet, pentamidin, organik çözücüler, ağır metaller, İV immunoglobulin
Rabdomiyoliz	Kokain, etanol, lovastatin
İntratubuler obstrüksiyon	Asiklovir, sulfanamidler, etilen glikol, metotreksat, kemoterapotik ajanlar
Allerjik interstisiyel nefrit	Penisilinler, sefalosporinler, sulfanamidler, rifampin, siprofloksasin, NSAİİ, tiazid diuretikler, furosemid, simetidin, fenitoin, allopurinol
Hemolitik-üremik sendrom	Siklosporin, takrolimus, mitomisin, kokain, guinin, konjuge östorejenler

### 2.1.7. Postrenal Akut Böbrek Hasarı

Postrenal ABH, diğer adıyla obstrüktif ABY toplum kaynaklı ABY'nin %5-17'sini oluşturur. Yaşlı popülasyonda bu oran %22'ye kadar çıkmaktadır. Uç yaşlarda olmak, erkek cinsiyet, malignansi, nefrolitiazis ve retroperitoneal hastalıklar en bilinen risk faktörleridir (Tablo 6). Postrenal ABH hastalarının tedavisinde obstrüksiyonun mümkün olan en erken dönemde giderilmesi tedavi yaklaşımının en önemli parçasıdır. Obstrüksiyon saatler ve günler içerisinde üriner lümen içi basıncı yükseltir. Yüksek basınç pelvis renalise, oradan da toplayıcı tübüller aracılığı ile glomerüllere kadar yansır ve sonuçta GFR düşer. Obstrüksiyonun erken döneminde böbrek kan akımı artarken, sonraları arteriolar vazokonstrüksiyon oluşumu ile GFR'nin daha da düşmesine neden olur.<sup>38</sup> Obstrüksiyondan 10-14 gün sonra belirgin ve kalıcı kayıp gelişir. Obstrüksiyon enfeksiyonla birlikte olduğunda böbrek yetmezliğinin sıklığı belirgin olarak artmaktadır.

**Tablo 6. Postrenal ABH Nedenleri <sup>1</sup>**

<b>Üretra ve mesane çıkışı</b>
Fimozis ya da üretral striktür
Benign prostat hipertrofisi
Prostat, mesane, serviks ya da kolon kanseri
Nörojenik mesane (diyabet, spinal kolon hastalığı, multipl skleroz gibi)
Diğer: travma, kan pıhtısı, taş
<b>Üreter</b>
Vezikoureteral reflü
Taş, ürik asit kristali
Papiller nekroz (orak hücre hastalığı, DM, piyelonefrit)
Tümör (üreter, uterus, prostat, mesane, kolon, rektum, lenfoma gibi)
Retroperitoneal fibrozis
Striktür
Diğer (aort anevrizması, gebe uterus, inflamatuvar barsak hastalığı, travma)

### **2.1.8. Akut Böbrek Hasarının Klinik Bulgular**

ABH düşünülen bir hastada öncelikle iyi bir öykü alınması ve eksiksiz bir fizik muayenenin yapılması gerekir. ABH, ciddi üremi gelişmedikçe az ve belirsiz semptom ve bulgular gösterir. Ciddi üremideyse hastalar bulantı, kusma, uykuya eğilim, yorgunluk, konfüzyon ya da koma ile başvurabilir.

Prerenal ABH'da hastada sıklıkla ortostatik hipotansiyon, taşikardi, juguler venöz dolgunlukta azalma, deri turgorunda azalma, mukozalarda kuruluk, aksiller terlemede azalma, sersemlik hissi ve idrar çıkışında azalma vardır. Aşırı kusma, diyare, ürinyasyon, kanama, ateş ve aşırı terleme ABH'na neden olabilir. Sepsis, pankreatit, yanıklar, karaciğer yetmezliği gibi üçüncü boşluğa sıvı kaybının olduğu durumlar da ABH'na yol açabilir. Kalp yetmezliğinin dekompanse olması ya da aşırı diürez kalp yetmezliği hastalarında ABH yol açmaktadır. Azalmış oral alıma bağlı hipovolemi ve takiben ABH gelişimi, bilinç değişikliği nedeniyle acil servise başvuran yaşlı hastalarda sık olarak konulan bir tanıdır.

İskemik akut tübüler nekroza (ATN) bağı intrinsik ABH, toplum kaynaklı ABH nedenleri arasında sık görülmemekle birlikte, kardiyak arrest gibi uzamış hipoperfüzyonun olduğu hastalarda ya da kalp pompa yetersizliği ile seyreden diğer klinik durumlarda da düşünülmelidir. Kristal nefropatisi hastaları acil servislere hematüri ve yan ağrısı ile başvurabilmektedirler ve bu durumda da sık olarak yanlışlıkla renal kolik tanısı almaktadırlar. Pigment nefropatisi rabdomiyoliz (kas duyarlılığı, koma, nöbet, ilaç kötüye kullanımı, alkol, aşırı egzersiz, ekstremitte iskemisi gibi) ya da hemoliz (yakın dönemde kan transfüzyonu) şüphesi olan hastalarda düşünülmelidir. Koyu renk idrar ve ödem varlığı, ateş, yorgunluk, döküntü gibi semptomlar olsun ya da olmasın glomerulonefriti düşündürür. Ayrıca ateş, artralji ve döküntü interstisyel nefritte de sıktır. Öksürük, dispne ve hemoptizi varlığında pulmoner-renal sendromlardan (Good-pasture, Wegener) şüphelenilmelidir.

Postrenal ABH, özellikle risk faktörleri olan (yaşlı erkek hastalar, pelvik bölge kitlesi bulunan hastalar gibi) hastalarda değerlendirilmelidir. Anüri, kuvvetle obstrüksiyonu düşündürür, ancak vasküler obstrüksiyon ve SDBY'de de anüri gelişmiş olabilir. Değişken oligüri ve poliüri obstrüksiyon için patognomonik kabul edilmektedir.

### **2.1.9. Akut Böbrek Hasarında Acil Serviste Tanı ve Görüntüleme**

Genel durumu kötü olan hastaların acil servis yönetiminde öncelik resüsitasyondur. Belirgin sıvı açığının saptanması ve gerekli ise yerine konulmasından sonra tam kan sayımı ve serum biyokimyasının (böbrek fonksiyon testleri ve serum elektrolitleri) görülmesi, idrar tahlili istenmesi ( lökosit, eritrosit, silendir, idrar sodyumu, idrar kreatini ve osmolalitesini içermeli), böbrek yetmezliği varsa üriner obstrüksiyonun gösterilmesi ya da dışlanması tanısal yaklaşımı oluşturur. Tanı ile ilgili tetkikler ve görüntüleme çalışmaları eş zamanlı olarak yürütülmelidir. Bu hastalarda çekilecek EKG, olası hiperkaleminin elektrofizyolojik etkilerini göstermek ve tedavi planlaması açısından hayati önemdedir. Posteroanterior ya da yatar pozisyonda alınan akciğer grafisi, hastalardaki sıvı yüklenmesi ve diğer akciğer patolojilerinin gösterilmesinde yararlı olacaktır. Obstrüksiyon ve idrar retansiyonu varlığında, hastanın idrarı uygun bir sonda aracılığıyla erkenden ve tam olarak boşaltılmalıdır. Uzamış üriner staz, idrar yolu enfeksiyonu, ürosepsis ve ABY ile ilişkilidir.<sup>1</sup>

Mesane seviyesinin altındaki obstrüksiyonlarda da, üst üriner sistem görüntülemesinin yapılması gerekecektir.<sup>1</sup> Görüntüleme yöntemleri hidronefrozu göstermede oldukça güvenilirdir. Ancak parsiyel yada intermitant obstrüksiyonda, retroperitoneal fibrozis

birlikte olan tam obstrüksiyonda hidronefroz görülmeyebilir. Ayrıca kronik reflü varlığında fonksiyonel dilatasyon izlenecektir. Bu hastalarda renal USG, seçilecek görüntüleme yöntemidir.<sup>1</sup> Mekanik obstrüksiyona bağlı hidronefrozda renal USG'nin duyarlılık ve özgüllüğü yaklaşık %90'dır.<sup>1</sup> Görüntüleme sırasında Doppler ve diğer ileri USG modlarının eklenmesi renal kan akımı ve böbrek yetmezliği etiyojisi ile ilgili ek bilgiler vermektedir. Renal USG'de hidronefroz varlığında obstrüksiyonun yerini belirlemeye yönelik ek görüntüleme yöntemleri de önerilmektedir.

İntravenöz piyelografi (İVP), üriner obstrüksiyonun teyit edilmesinde, tıkanmanın yerinin tam olarak saptanmasında altın standart yöntem olarak kabul edilmiştir. Ancak, kontrast madde gerektirmesi ve alternatif görüntüleme yöntemlerinin klinik kullanıma girmesi ile beraber, klinik kullanımı belirgin olarak azalmıştır. Bu nedenle son yıllarda, kontrast madde verilmeksizin çekilen bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çok daha fazla tercih edilen görüntüleme yöntemleri olagelmışlerdir. BT'nin ulaşılması daha kolay, duyarlılık ve özgüllüğü USG'ye benzer ayrıca obstrüksiyonun yeri hakkında bilgi vermektedir.

#### **2.1.10. Akut Böbrek Hasarının Etyolojisinin Belirlenmesi**

ABH'nin prerenal, intrinsik ve postrenal ayrımında hastanın hikayesi, klinik bulguları, laboratuvar değerleri ve görüntüleme yöntemleri kullanılır.

Öncelikle USG ile postrenal ayrımı yapılmalı ve Doppler USG ile renal arterlerin durumu gösterilmelidir. USG ile tıkanıklık yada hidronefroz saptanmış ise derhal tedavisi planlanmalıdır. Ayrıca intrahepatik vena kava inferiorun çapının ölçülmesi hastanın volüm durumunu gösterir, kolabe olmuş ven varsa prerenal ABH olduğu düşünülür. Hastanın klinik ve hikayesi yine bu ayrımı yapmaya yardım edebilir.

Hastanın laboratuvarındaki BUN, kreatinin, elektrolitler, idrar sodyumu, idrar kreatinin, idrar osmolalitesi ve formülasyonla elde edilen fraksiyone sodyum atılımı (FE Na) ile böbrek yetmezlik indeksi (BYİ) bu ayrımı yapmaya yardımcıdır ( Tablo 7). Ancak bunların hepsinin acil serviste çalışmak mümkün değildir.

$$FE\ Na = [(idrar\ sodyum/serum\ sodyum) : (idrar\ kreatinini/serum\ kreatinini)] \times 100$$

$$BYİ = [serum\ sodyumu : (idrar\ kreatinini/serum\ kreatinini)] \times 100$$

**Tablo 7. ABH'nın Etiyolojisinin Belirlenmesinde Yardımcı Laboratuvar Testleri**<sup>39</sup>

<b>Kullanılan Test</b>	<b>Prerenal</b>	<b>Renal</b>	<b>Postrenal</b>
<b>İdrar Na (mEq/L)</b>	< 20	> 40	> 40
<b>FE Na (%)</b>	< 1	> 1	> 1
<b>BYİ</b>	< 1	> 1	> 1
<b>İdrar ozmolalitesi</b>	> 500	< 350	< 350
<b>İdrar/plazma kreatinin</b>	> 40:1	< 20:1	< 20:1
<b>Plazma BUN / Kreatinin</b>	> 20:1	10:1	> 10:1

### **Serum Kreatinin**

Akut böbrek hasarı olan hastalarda böbrek fonksiyonları, günlük serum kreatinin değişimleri ile izlenir.

### **İdrar Sodyumu**

Böbrek sodyumu (Na) korumaya çalıştığı için prerenal ABH'da idrar Na konsantrasyonu düşük olma eğilimindedir (<20mmol). İntrinsik ABH'da tübül hasara bağlı Na geri emilimi bozulabileceğinden, idrar Na konsantrasyonu yüksek olabilir.

### **Fraksiyone Sodyum Atılımı**

Böbreğin Na tutma yeteneğini ve süzülerek idrara geçen Na yüzdesini gösterir. Prerenal ile renal ayırıcı tanısında en iyi testtir. Diüretik kullanımı, bikarbonatüri, tuz kaybıyla komplike kronik böbrek yetmezliği öncesi, adrenal yetmezlik durumlarında >%1 olabilir.

### **İdrar Ozmolaritesi**

ABH'da idrar ozmolalitesi hemen hemen bütün olgularda 450 mOsm/L, çoğu olguda da 350 mOsm/L altındadır. 500 mOsm/L üstünde olan idrar ozmolalitesi daha çok prerenal ABH'yı düşündürür çünkü bu durum, hem ADH (antidiüretik hormon) salınımına neden olan hipovolemik uyarıyı, hem de normal tübül fonksiyonunun devam ettiğini gösterir.

### **İdrar ve Plazma Kreatinin**

İdrar-plazma kreatinin konsantrasyonu (Ucr/Pcr) tübül su geri emilimini tahmin etmek için bir yoldur. Genellikle Ucr/Pcr <20'dir.



## **Plazma BUN/Kreatin Oranı**

Plazma BUN/kreatinin oranı normal bireylerde ve ABH'da 10-15/1'dir. Prerenal ABH'da ürenin pasif reabsorbsiyonunun artışıdan dolayı oran 20/1 in üzerine çıkabilir. Yüksek oran sıklıkla prerenal ABH'nı düşündürür. Bununla birlikte BUN, gastrointestinal kanama, doku yıkımı, yüksek katabolik durum (sepsis) gibi üre üretiminin arttığı ve kortikosteroid, tetrasiklin kullanımı gibi protein üretiminin azaldığı durumlarda güvenilir değildir. Plazma BUN/ kreatinin oranının >20/1 olduğu kronik hastalıklı veya yaşlı hastalarda, kas kütlesi kaybından dolayı GFR'da değişiklik olmadan da kreatinin üretimi düşer.

### **2.1.11. Akut Böbrek Hasarının Tedavisi**

ABH tedavisinde ilk yapılması gereken altta yatan nedeni düzeltmektir. Ancak kritik hastalığı olan ABH'lı hastalarda resusitasyon birinci öncelik taşır, tanı ve tedavi beraber yürütülmelidir. Akut böbrek hasarı tanısı alan hastaların tümü öncelikle hipotansiyon, intravasküler volüm açığı, üriner sistemde tıkanıklık gibi düzeltilebilir nedenler açısından değerlendirilmeli; hiperkalemi, hipokalsemi, metabolik asidoz, hiperfosfatemi ve volüm yüklenmesi gibi komplikasyonlar acilen tedavi edilmelidir.

Prerenal ABH uygun sıvı replasmanı ile, postrenal ABH ise mevcut obstrüksiyonun giderilmesi ile düzeltilir. İntrinsik ABH'da, konservatif tedaviler ve diyaliz tedavisi uygulanmaktadır. ABH tedavisi genel olarak: ABH oluşumunu önleme ve diyaliz dışı tedaviler, destek tedavisi ve renal replasman tedavisi olarak sıralanabilir.

#### **2.1.11.1. Sıvı Yönetimi**

Hipovolemi, ABH'nın bütün formlarını kötüleştirir ve alevlendirir. Yapılan çalışmalarda sıvı tedavisinin yararlı olduğu açık bir şekilde gösterilmiştir. Hızlı sıvı infuzyonu ile hipovoleminin düzeltilmesi ABH'nın birçok formunun tedavisi ve iyileştirilmesi için yeterlidir. Fakat hızlı sıvı infuzyonu, yaşamı tehdit eden sıvı yüklenmesine neden olabilir. Volum durumunu doğru değerlendirmek esastır ve özellikle kardiyak fonksiyon bozukluğu durumunda, çoğu kez invazif kardiyak monitirasyon gereklidir. Böbrek perfüzyonu için yeterli sıvı durumunun sağlanması oldukça önemli olmakla birlikte fazla miktarda verilen sıvı oligürük renal yetmezliği olan hastada kardiyojenik pulmoner ödeme, sepsis hastalarında ise kapiller kaçak yoluyla kardiyojenik olmayan pulmoner ödeme yol açabilir. Bu nedenle hidrasyon tedavisinde verilecek sıvının



miktarı ve hızı net olmamasına rağmen kritik hastalarda her hastanın kendi ihtiyacına uygun olarak verilmesi önerilmektedir.<sup>40</sup>

Sıvı resusitasyonu için kristalloidler tercih edilir. Travmatik rabdomiyoliz, cerrahi sonrası ATN, kontrast nefropatisi, amfoterisin B, yüksek doz metotreksat, sülfonamid ve asiklovir gibi nefrotoksik ajanlara bağlı ABH gibi bazı özel durumlar erken ve yoğun sıvı tedavisinin yararlı olduğunun açıkça gösterildiği belli başlı durumlardır.<sup>41,42</sup>

#### **2.1.11.2. Farmakolojik Tedavi**

Bugüne kadar pek çok ilaç etkinlik açısından araştırılmış. Ancak şu ana kadar ABH önlenmesi için faydalı olan herhangi bir ajan bulunamamıştır.<sup>43</sup>

Furosemid bir loop diüretiktir. Vazodilatör etkiye sahiptir ve böbrek tübüllerinde çıkan kolunun kalın kısmında aktif transportu inhibe ederek metabolik yükü azaltabilir. Diüretikler sıvı yüklenmesi durumunda yararlı ve hatta gerekli olmalarına karşın ABH önlenmesinde ve oligürinin tedavisinde etkisizdir.<sup>44</sup>

Dopamin, dopamin-1 reseptörleri üzerinden 0.5-2 µg/kg/dakika dozunda böbrekte vazodilatasyon ile böbrek kan akımında artışa yol açmaktadır. Yakın döneme kadar böbrekte vazodilatör etki nedeniyle düşük doz dopamin (1-3 µg/kg/dakika) özellikle yoğun bakım ünitelerinde oldukça sık olarak kullanılmaktaydı. Ancak yapılan çalışmalarda ABH önlenmesinde diüretiklere benzer olarak böbrek yetmezliğinin erken döneminde uygulanan düşük doz dopaminin idrar çıkışını artırmasına rağmen böbrek hasarında ilerlemeyi, diyaliz tedavisine ihtiyacı, yoğun bakım/hastane yatış süresini ve mortaliteyi değiştirmediği gösterilmiştir.<sup>45</sup>

Fenoldopam güçlü dopamin A-1 reseptörü agonistidir ve böbrek korteksinde ve dış medullada kan akımını artırır. Böbrek yetmezliği ve böbrek yetmezliği riskinde olan kritik hastalarda, böbrek korumasını sağlar ve mortaliteyi azaltır.<sup>46</sup> Titre edilebilmesi ve güvenli şekilde ağır hipertansiyonu kontrol edebilmesi nedeni ile Fenoldopam böbrek disfonksiyonlu acil hipertansiyon hastalarında, seçilen bir ajan olarak kabul edilmektedir.

Nitratlar volüm yüklenmesi olan ABH hastalarda yararlı olabilir. Kalsiyum kanal blokörleri ve mannitolun ABH da faydası yoktur.<sup>1</sup> Kontras maddeye bağlı ABH önlenmesinde sıvı tedavisi yararlıdır, N-asetilsistein sıvı tedavisinin yerini alamaz.<sup>40</sup> Kontrasda bağlı ABH önlemede sodyum bikarbonat sıvı tedavisine üstün bulunmuş.<sup>47</sup>

### 2.1.11.3. Renal Replasman Tedavisi

Konservatif tedavi ABH'nın komplikasyonlarını ancak bir kısmını önlemede yeterlidir. Üremik semptomların iyice arttığı veya konservatif tedavinin yetersiz kaldığı hipervolemi, hiperkalemi, asidoz gibi durumlarda hastalar diyaliz tedavisine gereksinim duyarlar. Diyaliz, böbrek kendini yenileyinceye kadar böbrek fonksiyonlarının yerini alır. Renal replasman tedavisinin başlıca yöntemleri aralıklı hemodiyaliz, devamlı venovenöz hemodiyafiltrasyon, periton diyalizi ve sürekli düşük etkinlikli diyalizdir. Acil diyaliz endikasyonları tablo 8'de listelenmiştir. Acil diyaliz endikasyonu olmayan hastalarda, renal replasman tedavisinin başlama zamanı tartışmalıdır.<sup>48</sup>

**Tablo 8. Acil Diyaliz Endikasyonları<sup>1</sup>**

Kontrol edilemeyen hiperkalemi ( $K > 6,5$ mmol/L veya hızlı yükseliş)
İnatçı hipoksi ile giden, kontrol edilemeyen sıvı yüklenmesi veya konservatif önlemlere yanıtızlık
Üremik perikardit
ilerleyici üremik / metabolik ensefalopati, asteriksiz, nöbetler
Serum sodyum seviyesi $< 115$ veya $> 165$ mEq/L
Sodyum bikarbonata dirençli ağır metabolik asidoz
Lityum, aspirin, metanol, etilen glikol veya teofilin gibi ilaçlarla hayatı tehdit eden zehirlenmeler
Üremiye seğonder kanama diskrazisi
Aşırı BUN ve kreatinin seviyeleri (BUN seviyesi $< 100$ mlligram/ dl tutmak önerilir)

### 2.1.11.4. ABH Gelişiminin Önlenmesi

En önemlisi nefrotoksik ajanların kullanımından kaçınılmalıdır. Özellikle akut böbrek yetmezliği açısından riskli olan, yaşlı, KKY, DM, karaciğer hastalığı, önceden bilinen böbrek yetmezliği, renal arter stenozu olan hasta grubunda nefrotoksik ajanların kullanımından kaçınılmalıdır.<sup>49</sup> NSAİİ, ACE inhibitörleri, ARB (anjyotensin reseptör blokerleri) gibi böbreğin otoregülasyonunu bozan ilaçlar, nefrotoksik antibiyotikler mümkünse tercih edilmemelidir.

Aminoglikozidler, ilaca bağlı ABH'ya yol açan ajanların başında gelir. Bu nedenle aminoglikozid kullanılacaksa, günde tek doz uygulanması uygun olacaktır. Amfoterisin B kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer verilecek ise, daha az nefrotoksisiteye yol açıyor gibi görünen lipozomal formları tercih edilmelidir.

Tetkik ve tedavi amacıyla radyokontrast ajan kullanımını gerektiren radyolojik incelemeler sıklıkla uygulanmaktadır. Yaşlı, DM, KBH'sı olan riskli hasta grubunda radyokontrast madde kullanımından kaçınılmalıdır. Ancak radyokontrast ajanın kullanımını gerektiren tetkikin yapılması mutlaka gerekliyse, riskli hastalarda nefrotoksisiteyi önlemek amacıyla, gerekli en düşük miktarda iyonik olmayan izoozmolar kontrast ajanlar tercih edilmelidir.<sup>50</sup> Tetkik öncesinde hastanın volüm durumu değerlendirilip, sıvı açığı varsa kapatıldıktan sonra tetkikin yapılması daha uygundur.

Kritik hastanın ABH açısından sahip olduğu risk faktörlerinin azaltılmasını hedefleyen iyi bir yoğun bakım desteği ABH gelişimini önleyecektir. Örneğin; şoktaki hastalarda iyi bir şok yönetimi, postoperatif hastalarda intraabdominal basınç takibinin yapılması ve yükselmiş intraabdominal basıncın düşürülmesi gibi.

## 2.2. NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİN (NGAL)

### 2.2.1. NGAL Tanım

Glikoproteinler, hastalıklara karşı vücudun savunmasında önemli rol oynarlar. Bağışıklık hücrelerinin duvarlarındaki antijenik belirleyicilerin yapısal komponentleri olmalarından dolayı glikoproteinlerin vücutta önemli fonksiyonları vardır. Dolaşımdaki glikoproteinler benign ve malign hastalıkların tanınmasında ve progresyonlarının takibinde biyobelirteç olarak sıklıkla kullanılırlar. Örneğin; pankreas kanserlerinde CA19-9 (karbonhidrat antijen 19-9), multiple solid tümörlerde CEA (karsinoembriyonik antijen) ve over kanserlerinde CA 125 (karbonhidrat antijen 125). Bu glikoproteinlerin çoğunluğu büyük moleküllerdir. Ancak, sağlığın korunmasında ve hastalıklarla etkili mücadelede önemli olan glikoproteinleri salgılayan küçük bir protein ailesi vardır. Bu protein ailesi Lipokalinler olarak adlandırılır. Bu ailenin prototipi Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) veya lipokalin 2 veya 24p3'dir. Son yıllarda çeşitli benign ve malign hastalıklarda biyobelirteç olarak ortaya çıkmıştır. Ayrıca, kültür hücrelerinde ve sıçan modellerinde yapılan çalışmalar hem sağlıklı insanlarda hem de hastalarda bu molekülün çok önemli rolleri olduğunu ortaya koymuştur.<sup>51</sup>

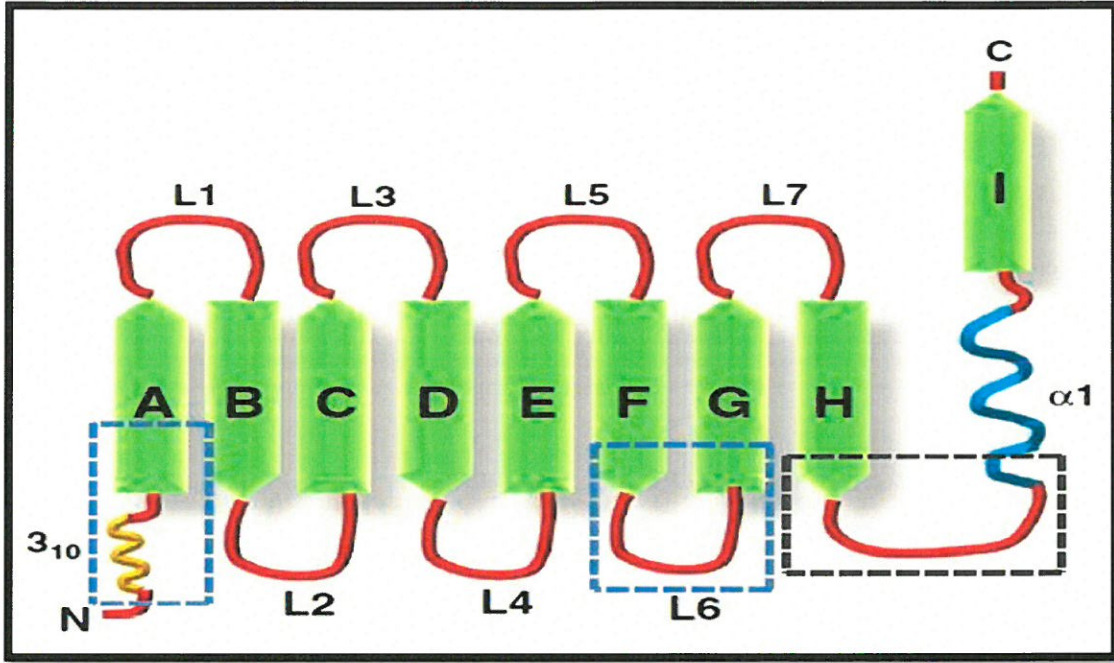
NGAL molekülü tıp literatüründe yeni olmakla birlikte son yıllarda daha çok araştırılan ve ilgi çeken bir molekül olmuştur. PubMed veritabanında 'NGAL', 'Lipocalin 2' kelimeleri ile tarama yapıldığında son 10 yıl içindeki 1683 çalışmanın 1193 tanesinin son 5 yıl içinde yayımlandığı görülmektedir. Çalışmalar NGAL molekülünün sadece fonksiyonel

açından önemli olmadığını aynı zamanda benign ve malign hastalıkların teşhis, takiplerinin yapılması ve olası sonuçlarını öngörme açısından da umut verici bir belirteç olduğunu göstermiştir.<sup>51</sup> Önceki çalışmalar, NGAL molekülünün özellikle böbrek hasarında<sup>52</sup>, anemide ve kanser hastalığında<sup>53</sup> tek başına biyobelirteç rolünün olduğu yönüne odaklanmıştır.

### 2.2.2. Lipokalin Ailesi

Lipokalinler, hücrelerden salgılanan, taşıyıcı ve iletili görevleri olan lipofilik moleküllerden farklılaşarak oluşmuş küçük bir protein ailesidir.<sup>52</sup> Son yıllarda bu protein ailesinin hücre bölünmesinin regülasyonunda, hücre farklılaşmasında ve hücrelerin adezyonunda olmak üzere farklı fonksiyonlarının olduğu da ortaya konmuştur. Diğer protein aileleri de aminoasit dizilimlerinin benzerliği temelinde sekonder ve tersiyer yapıları ile birlikte 'lipokalin fold' olarak adlandırılırlar. Lipokalin fold, Şekil 1'de şematik olarak gösterilmiştir. Birbirlerine hidrojen bağı ile bağıli sekiz adet beta tabakanın oluşturduğu paralel olmayan silindirik beta yapılarından meydana gelen bu moleküler yapı, bu şekilde spesifik ligandlara bağlanabilen fincan şekilli boşluk yapısıyla sonuçlanır. Beta tabakaları, ligand bağlama boşluğunu kapatmak için kapak benzeri bir yapıda olan L1 loop formu gibi yedi adet kısa loop formları (L1-L7) ile birbirlerine bağılıdır. Lipokalin fold yapısındaki spesifik aminoasitlerin farklılığı lipokalinlerin bağlayacağı ligandlarda geniş bir çeşitliliğe yol açmaktadır. Her ne kadar farklı lipokalin proteinleri arasında aminoasit dizilimleri açısından benzerlik oranı azalmış olsa da önemli dizilimlerin olduğu uç bölgeye ait yapıyı tüm lipokalin molekülleri taşır ve bu yapısal korumayı sağlarlar. Yapısal korunmuş bölgeler veya SCRs olarak adlandırılan bu bölgeler lipokalinlerin iki büyük gruba sınıflandırılmasında kullanılırlar: çekirdek lipokalinler ve diğer lipokalinler. Böylece lipokalin ailesi, aminoasit dizilimlerinin yapısal benzerlikleri açısından sınıflandırılmışlardır. Çekirdek ve diğer lipokalinlere ait örnekler Tablo 9 ve 10'da özetlenmiştir.

Şekil 1. Lipokalin fold yapısı



Tablo 9. Diğer lipokalin proteinler

Lipokalin (kısa adı)	Moleküler ağırlığı (kDa)	Özellikler ve Fonksiyon(lar)
$\alpha$ -1 Asit glikoprotein (A1AG)	40	Enflamasyon, stres ve çeşitli kanserlerde karaciğer tarafından salgılanan akut faz serum proteindir
Aphrodisin	17	Hamster vajinal sekresyonlarının bir bileşenidir, naif erkeklerin çiftleşme davranışını tetikler.
Odorant bağlayıcı protein (OBP)	37-40	Feromon gibi spesifik kokuları bağlar.
Probasin	20	Androjen bağımlı prostat spesifik protein
von Ebner's-gland protein (VEGP)	18	Dilin sirkumvallat papillaları çevresinde bulunan Von Ebner bezleri tarafından salgılanan tükürük proteindir



**Tablo 10. Çekirdek lipokalin proteinler**

Lipokalin (kısa adı)	Moleküler ağırlığı (kDa)	Özellikler ve Fonksiyon(lar)
Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL)	25	Konu içerisinde anlatılmaktadır
$\alpha$ 1-microglobulin (A1M)	33	Hem temizleyici, antioksidan ve immunregülatör
Apolipoprotein D (ApoD)	29-32	YDL membranında bulunur; kolesterol, progesteron, pregnenolon, bilirubin ve araşidonik asiti bağlar. Merkezi ve periferik sinir sisteminin onarımı ve devamlılığının sağlanmasında rol oynar.
$\alpha$ 2-microglobulin (A2U)	18.7	Birçok lipid bağlayıcı proteinler için kapsamlı dizi benzerliği gösteren erkek sıçan üriner proteini
Bilin bağlayıcı protein (BBP)	19.6	Pieris brassicae cinsi kelebeklerde bulunan mavi pigment proteini
$\beta$ 1-lactoglobulin ( $\beta$ lg)	18	Serum retinol bağlayıcı proteinin homologudur. A-vitamininin süten emilimini kolaylaştırır.
C8 $\gamma$ (kompleman C8'in alt ünitesi)	22	Kompleman C8'in bir bileşeni olarak membran atak kompleksinin oluşumunda görev yapar.
Koroid pleksus protein (CPP)	20	Kan-beyin bariyeri boyunca maddelerin geçişinde etkili olduğu düşünülüyor.
Hüresel retinoik asit bağlayıcı protein (CRABP2)	18.5	Retinoik asite cevap veren hücrelerde retinoik asitin indüklediği retinoik asit bağlayan proteindir, retinoik asitin transkripsiyonunu artırır
$\alpha$ - Crustacyanin (ACC)	350	İstakoz kabuğunun mavi-siyah renklenmesinden sorumludur.
Majör üriner protein (MUP)	17.8	Hayvanların idrar ve diğer salgılarında bol miktarda bulunur. Organik iyonların taşıyıcısı, metabolizma düzenleyicisi ve güçlü insan alerjeni olarak görev yapar.
Prostaglandin D sentaz (PGDS)	27	PgH2 ve PgD2 izomerleri ile ilişkilidir.
Pregnancy protein 14 (PP14)	56	Embriyonun implantasyonu ve immunsupresyonla ilişkilidir.
Purpurin (PURP)	20	Nöral retinada bol miktarda bulunan bir proteindir. Fotoreseptör hücrelerde retinol taşınmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir.
Lazarillo	45	GPI'ya bağlı yüzey glikoproteindir, aksonal büyümeyle ilişkilidir.

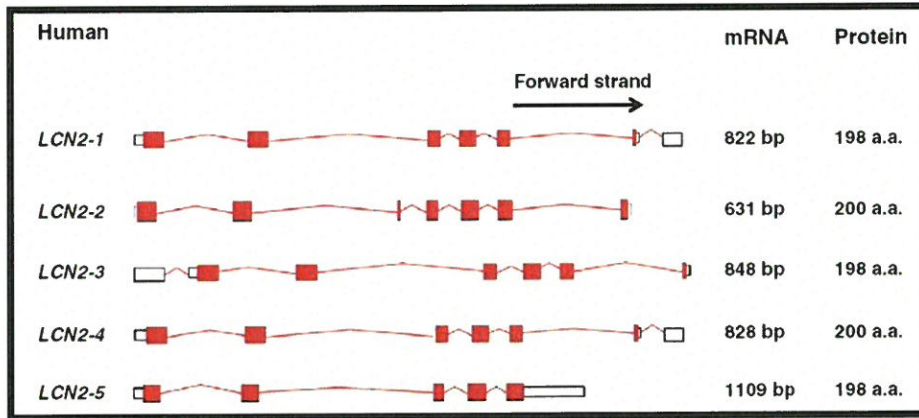
YDL: yüksek dansiteli lipoprotein, PgH2: prostaglandin H2, PgD2: prostaglandin D2,

GPI: glikozilfosfatidil inozitol

### 2.2.3. NGAL Molekülünün İzolasyonu ve Genomik Organizasyonu

Çeşitli derlemelerde lipokalinlerin yapısal ve fonksiyonel özellikleri tanımlanmıştır.<sup>54</sup> Human neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), neutrophil glucosaminidase-associated lipocalin, 24p3, oncogene 24p3, p25, migration stimulating factor inhibitor (MSFI), human neutrophil lipocalin (HNL),  $\alpha$  1-microglobulin related protein, siderocalin veya uterocalin olarak da bilinir. 198 aminoasit uzunluğunda 9q34.11 no'lu kromozom bölgesinden kodlanarak sekrete edilen bir glikoproteindir. NGAL geninin en az beş adet transkripsiyon fonksiyonlu (protein sentezi yaptıracak olan mRNA'nın oluşması) yedi ekzon bölgesi vardır. NGAL gen bölgesinden transkripsiyonla oluşan mRNA'lar sıklıkla 198 aminoasitli sekretuar protein kodunu taşırlar (Şekil 2).

Şekil 2. İnsan NGAL geninin transkripsiyon kodlaması



### 2.2.4. NGAL Molekülünün Salgılanması

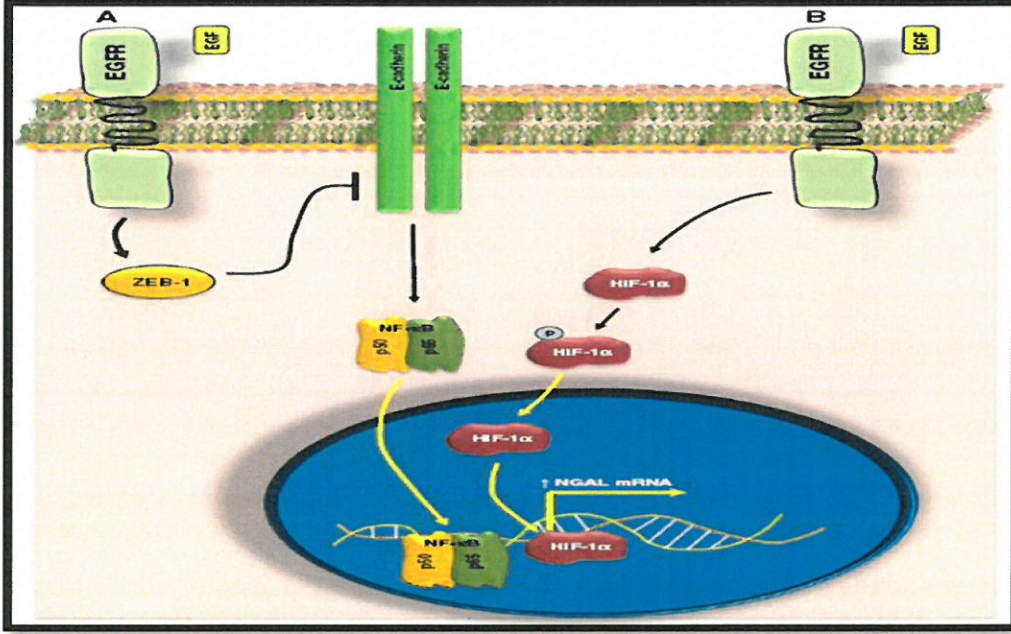
NGAL salgılanmasının kontrolü hakkında ilk araştırmayı Axelsson ve arkadaşları yapmışlardır. 1995 yılında NGAL'ın nötrofillerde elde edilmesinden sonra in vitro ortamda yapılan çalışmalarda, granülosit monosit koloni uyarıcı faktörün (GMCSF) nötrofillere verilmesiyle nötrofillerde NGAL sentezinin güçlü bir şekilde uyarıldığı gösterilmiştir.<sup>55</sup> NGAL'ın salgılanmasını, interlökin-1 (IL-1 $\alpha$  ve  $\beta$ ), IL-17, IL-22, insulin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), transforming büyüme faktörü alfa (TGF- $\alpha$ ), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri ile uyarılır.<sup>56-59</sup> Şekil 3'de NGAL'nin EGF ile salgılanmasının doğal kontrolü gösterilmiştir.

NGAL, nötrofillerin geç granüllerinin bir komponenti olarak sentezlenir.<sup>60</sup> Cabec ve arkadaşları ilk olarak NGAL'nin miyeloperoksidaz enzimi ile birlikte azürofilik nötrofil



granüllerinde lokalize olduğunu belirtmişlerdir.<sup>61</sup> NGAL, nötrofillerin yanısıra ayrıca Henle kulpunun çıkan kalın kolu ile toplayıcı kanallardaki epitel hücrelerinden de salgılanmaktadır.<sup>62</sup>

**Şekil 3. NGAL proteininin EGF ile sentez ve salgılanması**



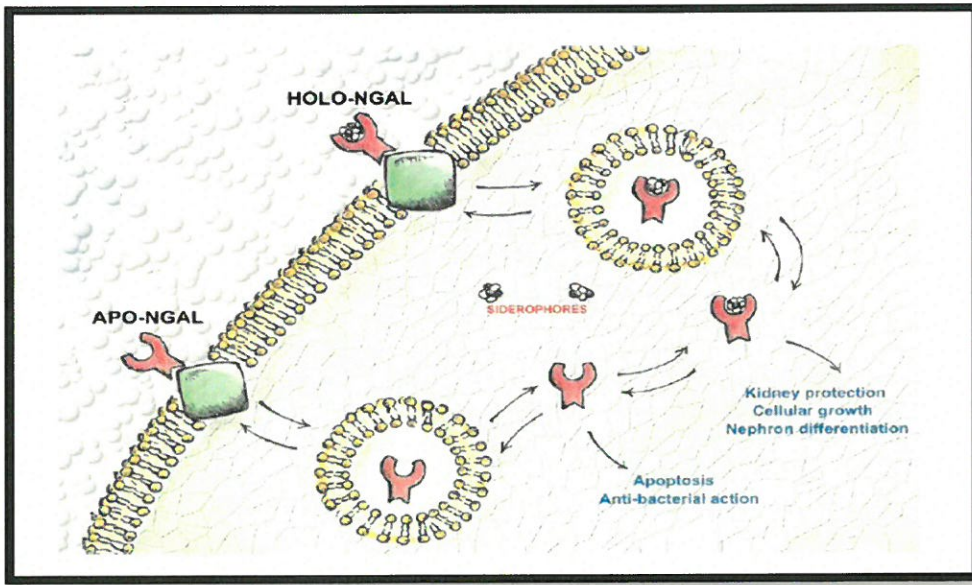
### 2.2.5. NGAL ve Hücresel Aktivite

NGAL molekülü yaklaşık 25 kd ağırlığında küçük bir molekül olup, lipokalin diye adlandırılan iyi tanımlanmış bir protein süper ailesine aittir. Lipokalinler, hücrelerde birtakım moleküllerin bağlanması ve geri taşınması amacıyla sentezlenip hücre dışına salınan proteinlerdir. Bu proteinler, hücresel düzeyde bağlamada ve taşımada özelleşmiş küçük hidrofobik moleküllerdir. Lipokalinlerin en önemli ligandı sideroforlardır. Sideroforlar, peptid yapıda olmayan, demir içeren küçük moleküllerdir. Bakterilerde, bitkilerde ve muhtemelen memelilerde hücre büyümesinin ve sağ kalımının devamı için demir taşınmasında ve temininde rol oynarlar.<sup>8</sup> NGAL molekülünün hücrelerde başlıca iki tip reseptörü vardır: 24p3r ve megalin multiscavenger complex. Özellikle bu iki tip reseptörün NGAL'nin hücre içine endositozunda ve hücreler arası alışverişte önemli rolleri vardır. NGAL, ayrıca hepatosit büyüme faktörü, gelatinase B ve ekstraselüler protein kinaz gibi diğer bazı reseptörlerle de etkileşerek hücre içi etkilerini gösterir. Reseptör etkileşiminden sonra NGAL, Apo-NGAL (yalnız NGAL proteini) veya Holo-NGAL



(sideroforla kompleks yapmış hali) olarak hücre içine alınır (Şekil 4). NGAL'nin farklı bu iki formu çok önemlidir, çünkü bunlar birbirlerine zıt etki göstermektedirler. Holo-NGAL endozomal veziküller içine alınır ve beraberinde siderofor-demir kompleksini taşır ve vezikül içinde serbest bırakır. Demir, hücre sitoplazmasında da serbest bırakılır ve bu şekilde demir bağımlı özel yollar aktive olur. Protein çekirdek ise sonradan ya parçalanır ya da yeniden yalnız olarak hücre dışına gönderilir. Apo-NGAL ise hücre içine girdikten sonra hücre içi demiri tutar ve onu hücre dışı ortama çıkarır. Bu durum hücre içi demir havuzunda azalmaya yol açar ve sonuç olarak apoptozise neden olur.<sup>8</sup>

**Şekil 4. NGAL molekülünün hücre içine endositozu**



## 2.2.6. NGAL Molekülünün Hastalıklarda Salınımı

Metabolik bozukluklar, inflamatuvar, iskemik, ve maling hastalıklar gibi çeşitli süreçlerde vücut doku ve sıvılarına NGAL salınımı olmaktadır.

### 2.2.6.1. Böbrek Hastalıklarında NGAL Salınımı

Akut böbrek hasarında, radyolojik kontrast madde kullanımından cerrahi sonrası stres cevabına kadar geniş bir yelpazede böbreklerden NGAL salınımının arttığı gösterilmiştir.<sup>63,64</sup> Kreatinini normal olup perkütan koroner girişim sırasında kontrast maddeye maruz kalan hastaların 2. saatinde kanda, 4. saatinde idrarda NGAL'ın anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir.<sup>63</sup> Gerçekte akut böbrek hasarının erken tanısı sensitivitesi düşük

olan kreatinin belirteci ile sınırlıdır.<sup>65</sup> NGAL'ın ABH da, kreatininden önce yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>12</sup> NGAL yakında ABH için troponin gibi erken bir gösterge olarak ortaya çıkabileceği söylenmektedir.<sup>5,12</sup> Yapılan bir çalışmada akut böbrek yetmezliği hastalarında NGAL düzeylerinin kanda 10 kat, idrarda 100 kat arttığı gösterilmiştir. Bu hastaların yapılan biyopsilerinde kortikal tübüllerin %50 'sinde yoğun immunreaktif NGAL birikimi tesbit edilmiştir.

109 hasta ile yapılan tek merkezli prospektif bir çalışmada renal replasman tedavisi alan akut böbrek hasarlı hastalarda serum NGAL seviyeleri belirgin derecede yüksek olarak bulunmuştur. Bu çalışmaya göre serum NGAL düzeyleri akut böbrek hasarının şiddeti ile pozitif korelasyon göstermektedir ve artmış NGAL seviyeleri 28 günlük artmış mortaliteyi bağımsız olarak öngören bir faktördür.<sup>65</sup> Bir başka çalışmada, NGAL seviyelerinin devam eden renal replasman tedavileri sırasında değişiklik göstermediğini ortaya koymuştur.<sup>66</sup> Kontrast nefropatili hasta grubu ile yapılan bir diğer çalışmada ise serum kreatinin seviyelerinin kontrast ajanın enjeksiyonundan 6-24 saat sonrasında yükseldiği, idrar ve plazma NGAL seviyelerinin ise 2 saat sonrasında anlamlı olarak yükseldiği bulunmuştur. Aynı çalışmada kontrast nefropatide plazma NGAL'nin tanısal cut-off değerinin 100 µg/L olabileceği öne sürülmüştür.<sup>8</sup>

Hayvan modellenli çalışmalarda, böbrek hasarında oluşan NGAL'in kaynağının iskemik böbrek tübül hücreleri olduğu görülmüş.<sup>67</sup> Ancak, böbrek hastalıkları dışında idrarda tespit edilen NGAL proteininin nereden kaynaklandığı tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu konuda öne sürülen mekanizmalardan birisi, NGAL'in sistemik dolaşımında inflamatuvar hücrelerden salındığı ve glomerüllerde filtrasyona uğradığıdır.<sup>68</sup> NGAL'nin nötrofil ve makrofajlardan salındığını ve idrar NGAL ile serum nötrofil miyeloperoksidaz seviyeleri arasında kuvvetli pozitif korelasyon olduğunu ortaya koyan tek merkezli ama büyük bir hasta grubuyla yapılmış çalışma mevcuttur.<sup>69</sup> Kronik böbrek hastalıkları, glomerüler filtrasyon oranında azalmanın eşlik ettiği veya etmediği albuminuri olarak tanımlanmaktadır. Kronik böbrek hastalıklarında da böbrek dokusu, kan ve idrar NGAL seviyelerinde önemli artışlar olduğu gösterilmiştir.<sup>70</sup> Çalışmalar NGAL proteininin böbrek hasarlı hastalarda erken ve yeni bir tanısal ve prognostik belirteç olduğunu ortaya koymaktadır.

#### **2.2.6.2. Metabolik Hastalıklarda NGAL Salınımı**

Metabolik hastalıklar, ciddi morbidite oranları ile ilişkili hastalıklardır. Son yıllarda bu hastalıkların prevalansında önemli artış olmuştur. Diyabet hastalığında NGAL salgılanması

değişiklik göstermektedir. İnsanlarda 26 saat üzerinde sürekli insülin infüzyonu ile plazma NGAL seviyeleri artmaktadır.<sup>71</sup> Gestasyonel diyabeti olan hastalarda da plazma NGAL düzeyleri yükselmektedir.<sup>72</sup> Pre-eklampsi hastalığında da NGAL düzeyleri yükselmektedir.<sup>73</sup> Diyabet hastalığı, kronik inflamasyon ve mikrovaskülopati ile ilişkilidir. Artmış plazma NGAL seviyelerinin diyabet hastalığının patogeneze katkısının olup olmadığı halen incelenmektedir.

### **2.2.6.3. İnflamatuvar Hastalıklarda NGAL Salınımı**

Çeşitli akut ve kronik inflamatuvar hastalıklarda NGAL sentezlenmektedir. Psöriazisli hastaların cildinde atopik dermatitli ve ekzematlı hastalara oranla daha yüksek oranda NGAL molekülü bulunur. Keratinositlerin diferansiyasyon derecesi ile NGAL salınımı arasında negatif korelasyon gözlemlenmiştir.<sup>74</sup> Diferansiye olmamış (andiferansiye) epidermal hücrelerde artmış miktarlarda NGAL salınımı olmaktadır.<sup>74</sup> Periodontitlerde hastaların alveolar doku örneklerinde nötrofiller içinde artmış miktarda NGAL (ve MMP-9) olduğu görülmüştür.<sup>75</sup> Klinik olarak sağlıklı alveolar mukozanın immun-histokimyasal incelenmesinde MMP-9 molekülü ile birlikte NGAL molekülünün alveoler epitelyum hücrelerinde bulunmadığı ancak nötrofillerde varlığı gösterilmiştir.<sup>75</sup>

### **2.2.6.4. İskemik Hastalıklarda NGAL Salınımı**

Dokulardaki kan akımının azalması veya tamamen ortadan kalkması sonucu hipoksiden nekroza kadar değişen derecelerde meydana gelen doku hasarlanmaları NGAL seviyesinde belirgin artışlarla ilişkilidir. NGAL seviyelerinde artışla ilgili iki önemli iskemik hastalık serebrovasküler olaylar ve miyokard enfarktüsüdür. Karotis arterlerdeki aterosklerozis inme hastalığının en önemli nedenlerindedir. Anwaar ve ark.<sup>76</sup> karotis arter aterosklerozu olan asemptomatik hastalarda plazma NGAL seviyelerinin median değerinin 97,5ng/ml (aralık: 42ng/ml-291ng/ml) olduğunu ve bunun erkek ve kadınlar arasında farklılık göstermediğini rapor etmişlerdir. Aterosklerotik plağı olan hastalarda plazma NGAL seviyeleri yükselmiştir ve bu durum özellikle stabil olmayan plakların varlığında daha belirgindir.<sup>77</sup> Makrofajların, endotel hücrelerinin ve düz kas hücrelerinin yoğun olarak bulunduğu plaklarda NGAL salınımı daha güçlü olmaktadır. NGAL salınımı ile birlikte NGAL/MMP9 jelatinolitik aktivitesi, proinflamatuvar sitokinler olan IL-6 ve IL-8'in salındığı fibröz plaklarda daha yüksektir.<sup>77</sup>

Koroner arter hastalığı olan hastalarda yapılan bir analizde, plazma NGAL seviyelerinin akut miyokard enfarktüsü olanlarda (146±23ng/ml) stabil koroner arter hastalığı olan

hastalara (101±53ng/ml) oranla belirgin derecede yüksek olduğu bulunmuştur (p<0.001).<sup>78</sup> ST yükselmeli miyokard enfarktüsü hastalar ile ST yükselmesiz miyokard enfarktüsü hastalar arasında plazma NGAL düzeyleri farklılık göstermemiştir. Akut miyokard enfarktüsü olan hasta grubuna ait nötrofil sayıları da stabil koroner arter hastalığı olan gruba oranla belirgin olarak yüksek bulunmuştur.<sup>78</sup> Plazma NGAL seviyesinin 127 ng/ml üzerinde olması akut miyokard enfarktüsü için bağımsız bir risk faktörü belirleyicisidir.<sup>78</sup>

#### **2.2.6.5. İlaçlar ve İntoksikasyonlarda NGAL Salınımı**

İlaç, alkol, metamfetamin, fensiklidin gibi toksik maddelerin alımı NGAL salgılanmasıyla ilişkilidir.<sup>79,80</sup> Hepatotoksik ajanların alımından sonra NGAL salınımı artmaktadır. Hayvanlarda yapılan bir çalışmada, serum ve karaciğer NGAL protein seviyelerinin karaciğer hasarının şiddeti ile doğru orantı gösterdiği belirtilmiştir.<sup>81</sup> NGAL salınımının artışı özellikle hepatositlerde, safra kesesi epitel hücrelerinde ve böbrek proksimal tübül epitel hücrelerinde gösterilmiştir.<sup>81</sup> Burada böbreğin proksimal tübül epitel hücrelerinden salgılanan NGAL'nin glomerüler filtrat kaynaklı olduğu öngörülmektedir.

#### **2.2.6.6. Organ Nakillerinde NGAL Salınımı**

Organ nakillerini takiben greftin reperfüzyonu ile NGAL seviyelerinde artış olmaktadır. Bu konuda iyi çalışılan iki organ kalp ve böbrektir.<sup>82</sup> Kalp nakli yapılmış fare modeli hayvan çalışmalarında Lcn2 (Lipokalin-2) molekülünün allogreftte karşı alıcının immun sisteminin verdiği reaksiyon sonucu oluştuğu ortaya konmuştur. Ancak nakledilen kalp dokusundaki apoptozisten (programlı hücre ölümü) Lcn2 sorumlu değildir. İn vitro çalışmalar Lcn2 salınımı ile kalp miyositlerindeki apoptotik hücre oranı arasında bir korelasyon olmadığını göstermiştir. Alıcı farede greftin reperfüzyonundan sonra hem serumda ve hem de proksimal renal tübül hücrelerinde Lcn2 artmış olarak bulunmaktadır. Bu durum, Lcn2'nin nakledilen kalp dokusunu infiltre eden granülositlerden salındığını ve glomerüler filtratla proksimal tüp epitel hücrelerine geldiğini düşündürmekte, bu şekilde alıcı farelerde serum Lcn2 seviyeleri yükselmektedir.<sup>82</sup>

#### **2.2.6.7. Solid Malign Tümörlerde NGAL Salınımı**

Deri<sup>83</sup>, meme<sup>84</sup>, over<sup>85</sup>, endometrium<sup>86</sup>, kolon<sup>87</sup>, akciğer<sup>88</sup>, karaciğer<sup>89</sup>, mide<sup>90</sup> ve pankreas<sup>91</sup> gibi birçok organ malign tümörlerinde NGAL molekülünün salındığı rapor edilmiştir.



#### **2.2.6.8. Endokrin Bez Tümörlerinde NGAL Salınımı**

Tiroid, over, meme ve endometrium gibi birçok endokrin bez kökenli tümörlerde değişen seviyelerde NGAL salınımı olmaktadır. Bir çalışmada memenin duktal karsinomalarının %94'ünde NGAL salınımı olduğu gösterilmiştir.<sup>84</sup> Borderline over tümörlerinin %100'ünde ve over kanserlerinin %98'inde NGAL salınımı olmaktadır.<sup>85</sup> Yine endometriyal hiperplazi ve endometriyal kanserlerde NGAL üretimi olmaktadır.<sup>86</sup>

#### **2.2.6.9. Gastrointestinal Tümörlerde NGAL Salınımı**

Kolorektal, pankreas, karaciğer ve mide tümörleri gibi çeşitli gastrointestinal maligniteli hastalarda NGAL üretimi olmaktadır. İnsan kolon dokusu ile yapılan çalışmalarda, normal kolonun NGAL salgılamadığı görülmüştür.<sup>92</sup> Bununla birlikte kolonda düşük dereceli displaziyle birlikte salgılanmaya başlayan NGAL molekülünün düzeyi yüksek dereceli (grade) adenomlarda ve kanserlerde daha fazla artış göstermektedir.<sup>92</sup> NGAL'ın hem dokuda hemde serumda hastalığın evresiyle doğru orantılı olarak yükselmesi bu molekülün kolorektal kanserlerin progresyonunda bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Furutami ve ark.<sup>89</sup> yaptıkları çalışmada NGAL'ın pankreas kanserlerinde sekrete edilen proteinlerden biri olduğunu ortaya koymuşlardır. NGAL proteinine ait mRNA, kronik pankreatitli hastaların %75'de, pankreas kanserli hastaların ise %100'de tespit edilmiştir.<sup>91</sup>

#### **2.2.6.10. Sinir Sistemi Tümörlerinde NGAL Salınımı**

Ependimom, pirimitif nöroendokrin tümör (PNET) ve glioblastom tanısı olan hastaların idrar ve beyin omurilik sıvılarında (BOS) NGAL/MMP-9 kompleksi tespit edilmiştir. Beyin tümörü olan hastaların idrarında ELISA yöntemi ile ölçülen NGAL/MMP-9 kompleks düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna oranla anlamlı olarak çok daha yüksek olduğu bulunmuştur.<sup>93</sup> NGAL'ın salgılanması beyin tümör hücrelerinin proliferasyonu ile yakın ilişki göstermektedir. Ki-67 (proliferasyon düzeyini gösteren bir belirteç) ile yüksek derecede boyanan tümörlerde bu durum daha belirgindir.<sup>94</sup>

#### **2.2.6.11. Hematolojik Malignitelerde NGAL Salınımı**

Kronik miyeloid lösemi (KML), polisitemia vera ve esansiyel trombositemi gibi malign hematolojik hastalıklarda NGAL salgısı artmış olarak bulunmaktadır. Malign lökositozu olmayan hasta grubuna ve sağlıklı kontrol grubuna oranla KML hastalarında NGAL düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.<sup>95</sup> Ancak NGAL salgılanması ile diğer hematolojik parametreler arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır.<sup>95</sup>

### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

Prospektif gözlemsel olarak planlanan bu çalışma 24.03.2015 – 21.03.2016 tarihleri arasında yıllık başvurusu 45500 olan Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Erişkin Acil Servisinde gerçekleştirildi. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan 24.02.2015 tarihinde 1/8 karar numarası ile etik kurul onayı alındı. Çalışmaya katılan tüm hastaların kendilerinden yada genel durumu kötü olanların pirimer yakınlarından yazılı aydınlatılmış onamları alındı.

#### 3.1.Hastaların Seçimi

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Erişkin Acil Polikliniği'ne başvuran hastalardan;

##### **Çalışmaya alınanlar:**

- 1-)18 yaş ve üstü hastalar
- 2-) Başvuru sırasında yapılan laboratuvar değerlendirmesine göre ABH olanlar
- 3-) Kronik böbrek hastalığı zemininde ABH gelişen hastalar çalışmaya alındı.

##### **Çalışma dışı bırakılanlar:**

- 1-) 18 yaşın altındakiler
- 2-) Kronik diyaliz hastaları
- 3-) Gebeler
- 4-) Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışmaya alınmadı.

Erkek ve kadınlarda  $< 1.3$  mg/dL kreatinin değeri normal olarak değerlendirildi. Bazal kreatinin düzeyinin en az 1.5 kat yükselmesi, idrar çıkışının son 6 saatte 0.5ml/kg altında olması ABH olarak tanımlandı.<sup>5</sup> Bazal kreatinin düzeyi bilinmeyen hastalarda ise, acil servis başvurusunda ölçülen kreatinin değerinin yüksek, MDRD değerinin düşük, idrar çıkışı son 6 saatte 0.5ml/kg altında yada anürik olması, tedavi ile kreatinin ve MDRD değerlerinde iyileşme olan hastalar ABH olarak kabul edildi.<sup>96</sup>

ABH'nın derecesi RIFLE kriterlerine (Tablo 1) göre risk (R), hasar (I), yetmezlik (F) sınıflarına ayrıldı. ABH gelişen hastalar uzun dönem izlemleri çalışmaya alınmadığından, böbrek fonksiyonlarının 4 haftadan uzun süreli kaybı (L) ve 3 aydan uzun süreli renal replasman tedavisi (E) değerlendirmesi bu çalışmanın kapsamı dışında bırakıldı.

ABH'nın altta yatan sebebinin prerenal, intrinsik ve postrenal olarak ayrıldı. Öncelikle hastalara üriner sistem USG yapılarak postrenal yada postrenal olmayan ABH'ları belirlendi. Hergün kullandığı ilaçları, nefrotoksik ilaç yada madde alımı ve son 15 günde

kontrast madde alımı sorgulandı. Nefrotoksik ilaç yada madde alan ve kontrast maddeye maruz kalan hastalar intrinsik ABH kabul edildi. Bilinen böbrek hastalığı olupta ABH kriterlerini karşılayanlar ve intrinsik ABH sebeplerini (tablo 4) maruz kalan hastalar intrinsik ABH kabul edildi. Hikayesinde oral alım azlığı, bulantı, kusma, ishal gibi hipovolemik durumları olan hastalar, hipotansiyona sebep olan hastalığı ve böbreğin damarlarını ilgilendiren hastalığı olanlar ile serum BUN/Kreatinin oranının 20'nin üzerinde olan hastalar prerenal ABH kabul edildi. Bu etiyolojik ayırmada güçlük çekilen hastalar nefroloji anabilim dalı ile tartışılarak karar verildi. Postrenal ABH olan hastalara gerekli girişimleri yapıldı, acil diyaliz ihtiyacı olanlar diyalize alındı, prerenal ABH olan yada sıvı açığı olan hastalara İ.V sıvısı başlandı.

### **3.2. Verilerin Toplanması**

Çalışmaya dahil edilen hastalar için vaka toplama formu dolduruldu. Bu forma hastanın adı soyadı, cinsiyeti, yaşı, boyu, bilinen hastalıkları, varsa kullandığı ilaçları, nefrotoksik ilaç alımı, kontrast madde maruziyeti, ateş, nabız, sistolik kan basıncı, ortalama arter basıncı, biliniyorsa bazal kreatinin ve bazal BUN değerleri kaydedildi. Başvuruda alınan kan örneklerinden kreatinin, BUN, MDRD, PH, HCO<sub>3</sub> çalışıldı. Klinik ve laboratuvar sonucuna göre ABH olduğu düşünülen hastalardan başvurusunun ilk 1-2 saatinde kan örneği alındı. Hastaların etyolojisi belirlendi, RIFLE sınıflaması yapıldı, hastanede yattığı süre içerisinde diyalize alınanlar kayıt edildi. Sonlanım noktası olarak taburculuk, servise yatış, yoğun bakım ünitesine yatış ve ölüm olarak belirlendi. Bir ila dört hafta içinde kontrolü yapılan BUN ve kreatinin değerleri kayıt edildi. Otuz gün içinde ölenler belirlendi. Çalışma sonunda saklanan serum örneklerinden çalışılan NGAL değerleri vaka toplama formuna işlendi.

### **3.3. NGAL Ölçümü**

Antekubital venlerden jelli tüplere 10 ml kan örneği alındı. Örnekler 30 dakika pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra 4000 RPM'de 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serumlar her hasta için ayrı eppendorf tüpe konulduktan sonra çalışma gününe kadar (-60) °C'de muhafaza edildi. Çalışma günü serum örnekleri oda havasında çözüldükten sonra Alisei Quality System cihazında, BioVendor NGAL elisa kitleri (Human Lıpocalın-2/NGAL ELISA, Kit – Catalog No: RD191102200R) ile tam otomatik mikro-eliza yöntemiyle Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. Değerler ng/ml cinsinden verildi.

### 3.4. Sonlanım Ölçütleri

Araştırmanın pirimer sonlanım ölçütü, ABH'nın RIFLE sınıflamasına göre yapılan şiddet ölçeği ile serum NGAL seviyeleri arasındaki korelasyonu değerlendirmektir. Sekonder sonlanım ölçütü, ABH'nın etiyolojisi ile serum NGAL değerleri arasındaki ilişki ve kötü sonlanım olarak belirlenen 30 günlük mortalite ile yatışındaki diyaliz ihtiyacının başlangıçtaki serum NGAL değerleri arasındaki ilişkisi olarak belirlenmiştir.

### 3.5. İstatistiksel Değerlendirme

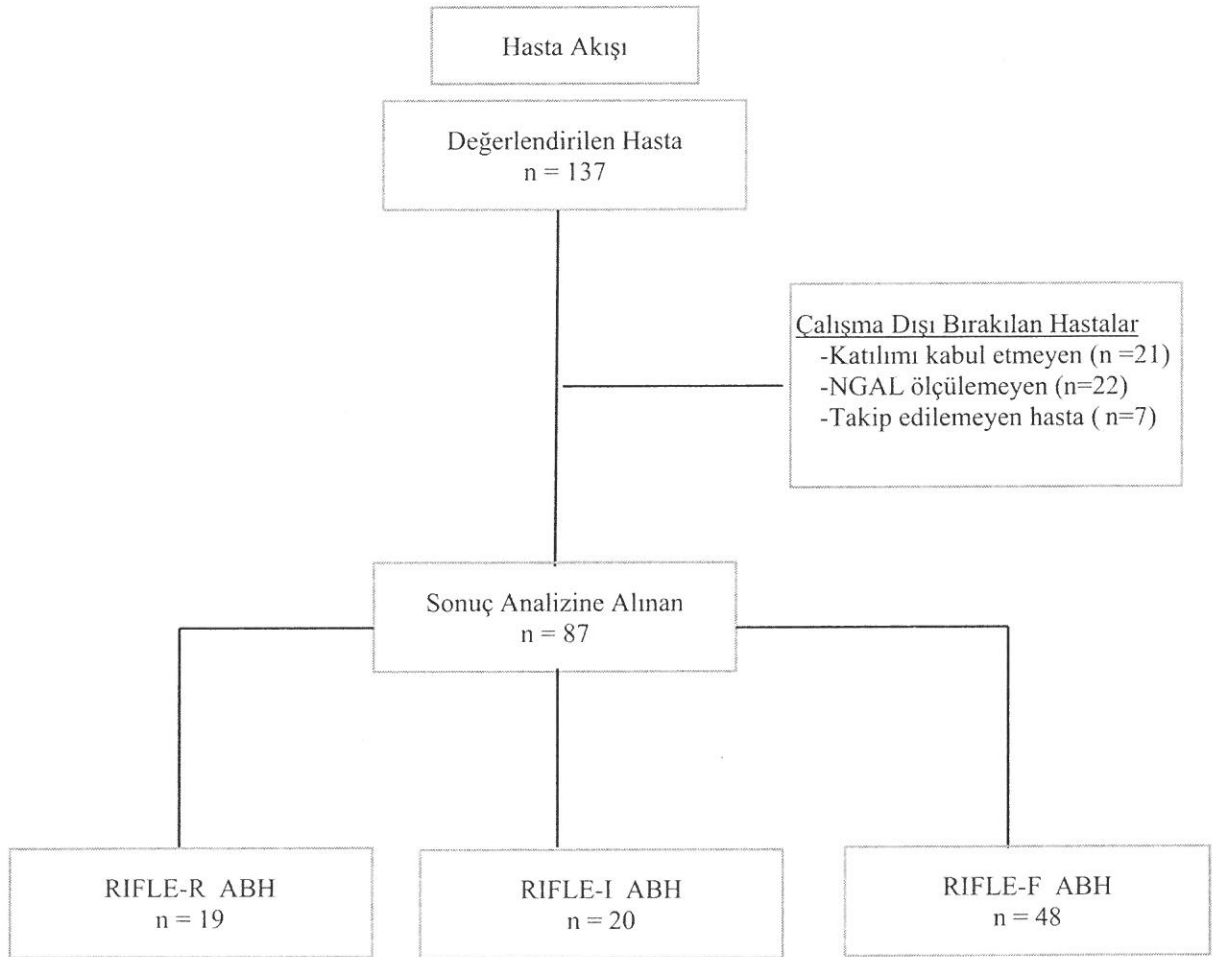
Hastalardan toplanan veriler Windows için SPSS version 21.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) istatistik paket programı ile değerlendirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Normal dağılmayan veriler için çarpıklık ve baskınlık değerleri -1.5 ile +1.5 değerleri arasında olan veriler normal olarak kabul edildi.<sup>97</sup> Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyreklerarası aralık kullanılarak (ve ordinal değişkenler için frekans tabloları kullanılarak) verildi. Sürekli değişkenleri karşılaştırmak için Student t testi, kesikli değişkenleri karşılaştırmak için Ki-kare testi kullanıldı. Serum kreatinin ve eGFR düzeyleri ile serum NGAL seviyesi arasındaki korelasyon Pearson korelasyon testi kullanılarak hesaplandı. ABH şiddet sınıflamasında yer alan ve araştırmamızda hastaları gruplandırmak için kullandığımız Risk, Injury ve Failure grupları arasındaki farklılıklar uygunluklarına göre , ANOVA veya Kruskal Wallis testleri kullanılarak araştırıldı. Gruplar arasındaki farklılık 95% GA olarak ifade edildi. Alfa ( $\alpha$ ) değeri 0.05 istatistiksel anlamlılığın nominal değeri olarak kabul edildi.



#### 4. SONUÇLAR

Nisan 2015 ile Mart 2016 tarihleri arasında bir yıllık periyotta acil servise başvuru sonrasında serum kreatinin değerinde 1.5 kat yükselme olduğu tespit edilen veya anürik olduğunu ifade eden 137 hasta araştırmaya kabul için değerlendirildi. Araştırmaya katılmayı kabul etmeyen 21 hasta, serum NGAL değeri elde edilemeyen 22 hasta ve daha sonraki kontrollere katılmayıp verileri elde edilemeyen 7 hasta araştırma dışı bırakıldı. Kalan 87 hasta sonuç analizine dahil edildi. Hasta seçimi ve akış diagramı şekil 5’de gösterilmiştir.

Şekil 5. Hasta seçimi ve Akış diagramı



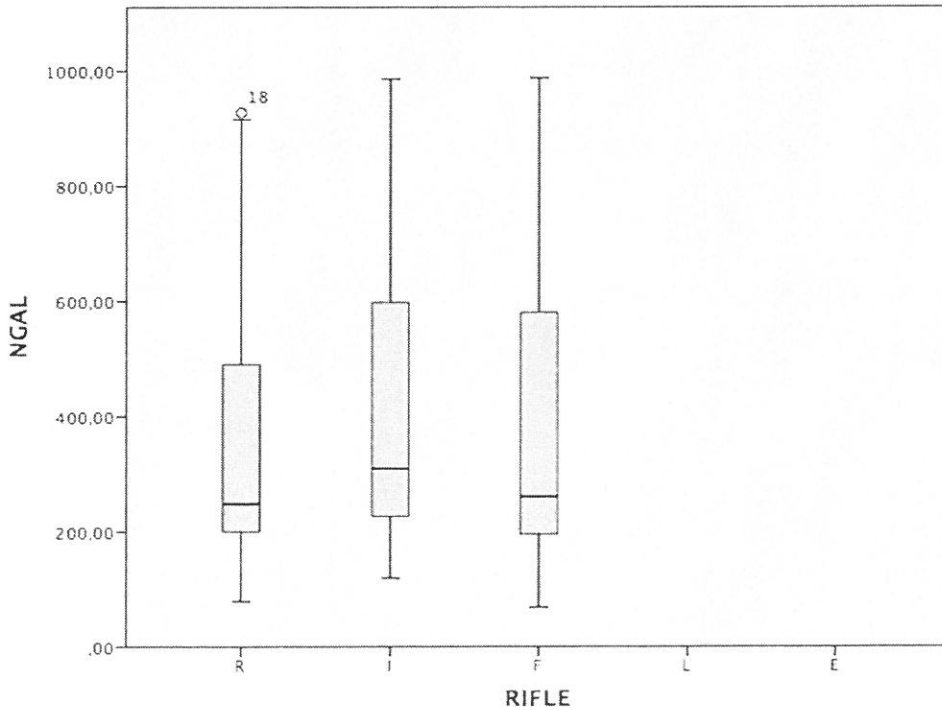
#### 4.1. Demografik Veriler

Araştırmaya katılan hastaların yaş ortalaması  $63.7 \pm 16.6$  olarak bulundu. Kırküç hasta (%49.4) erkek, 44 hasta (%51.6) kadın cinsiyete sahipti. Araştırmaya katılan hastaların diğer demografik verileri tablo 11'de gösterilmiştir. Cinsiyetler arasında serum NGAL değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (E:  $426.97 \pm 310.21$  ng/ml, K:  $380.68 \pm 256.44$  ng/ml,  $p=0.451$ , ortalama farkı:  $46.29$  ng/ml, %95GA:  $(-75.28 - 167.84)$ ). Hastanın cinsiyeti ile ABH şiddeti arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Erkek hastaların arasında 10 hasta RIFLE-R, 12 hasta RIFLE-I, 21 hasta RIFLE-F, kadın hastalar arasında 9 hasta RIFLE-R, 8 hasta RIFLE-I, 27 hasta RIFLE-F akut böbrek hasarına sahipti,  $p=0.324$ .

#### 4.2. Primer Sonuç

Hastaların başvuru sırasında değerlendirilen ABH'na göre, 19 hasta (%21.8) RIFLE-R, 20 hasta (%23) RIFLE-I, 48 hasta (%55.3) RIFLE-F, akut böbrek hasarına sahipti. ABH şiddet ölçeği ile serum NGAL seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı. RIFLE-R grubunda ortalama serum NGAL seviyesi  $380.14 \pm 276.65$  (%95GA:  $246.80 \pm 513.48$ ), RIFLE-I grubunda  $425.80 \pm 278.99$  (%95GA:  $295.21 \pm 556.436$ ), RIFLE-F grubunda  $403.60 \pm 293.15$  (%95GA:  $318.44 \pm 488.68$ ) olarak ölçüldü ( $p=0.884$ ), şekil 6.

Şekil 6. ABH Şiddeti ile Serum NGAL Seviyesi Arasındaki İlişki



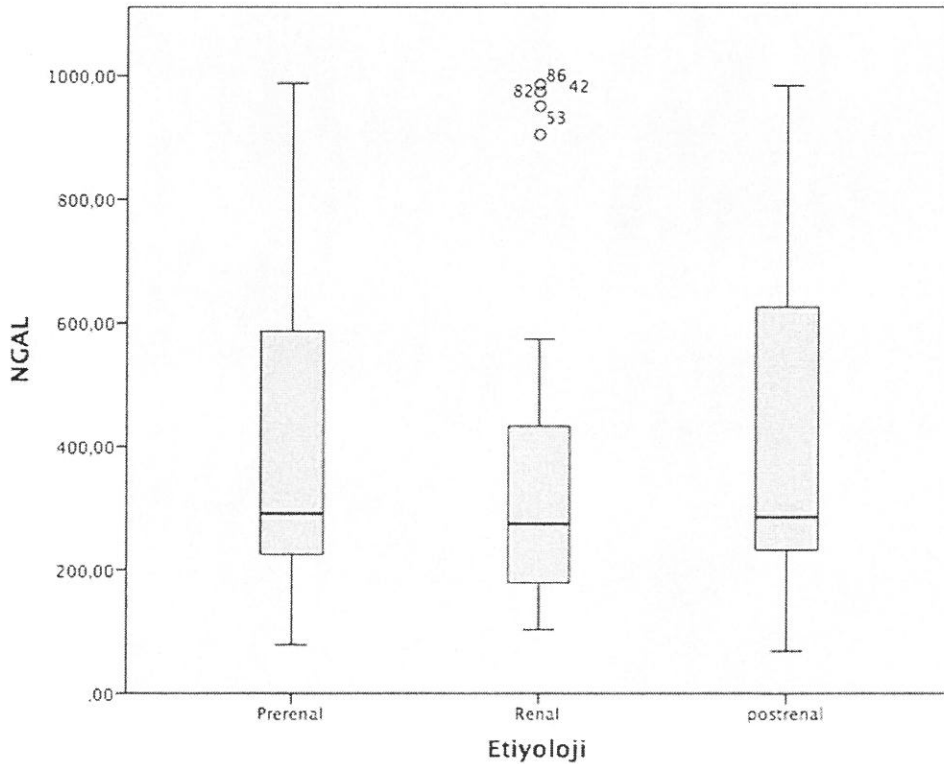
**Tablo 11. Hastaların Karakteristik Özellikleri**

	Risk (n=19)	Injury (n=20)	Failure (n=48)	P Değeri
<b>Demografik</b>				
Yaş (yıl)	70,2±13,9	63,5±18,4	61,2±16,5	0,138
Cinsiyet (E/K)	10/9	12/8	21/27	0,451
<b>Etyoloji</b>				
Prerenal	12	14	15	0,03
İntrinsik	4	4	16	
Postrenal	3	2	17	
<b>Hikayesi</b>				
DM	2	5	6	0,353
HT	3	1	5	0,546
Debil-İmmobil	3	5	7	0,578
KKY	4	3	3	0,201
Kanser	4	3	17	0,074
Nefrotoksik ilaç	2	3	4	0,540
Konrast madde	1	0	6	0,202
<b>Fizik muayene</b>				
Ateş (C)	36,44±0,94	36,70±1,09	36,36±0,95	0,437
Nabız (/dk)	92,9±17,6	96,8±21,7	94,1±18,1	0,802
SKB (mmHg)	137,8±34,7	118,4±24,6	128,5±28	0,116
OKB (mmHg)	101,0±27,8	82,8±14,3	93,1±21,2	0,033
<b>Laboratuvar</b>				
MDRD	17,38±5,19	17,79±5,90	9,86±5,98	0,000
BUN (mg/dl)	57,15±23,73	67,25±32,91	78,41±35,39	0,051
Kreatinin (mg/dl)	2,96±1,02	3,01±1,11	6,23±4,02	0,000
Kan pH	7,30±0,12	7,30±0,10	7,30±0,10	0,970
HCO <sub>3</sub>	18,73±4,51	16,86±4,16	16,73±4,01	0,195
Kontrol BUN (mg/dl)	39,73±19,97	32,95±15,95	34,00±29,70	0,646
Kontrol Kreatinin (mg/dl)	2,18±1,06	1,72±1,47	2,10±1,39	0,500
NGAL (ng/ml)	380.14±276.65	425.80±278.99	403.60±293.15	0.884
<b>Sonuç</b>				
Taburculuk	5	3	7	0,499
Yatış	9	12	32	0,348
YBÜ	2	3	2	0,299
Ölüm	3	2	7	0,848
Diyaliz	2	4	19	0,039

### 4.3. Sekonder Sonuç

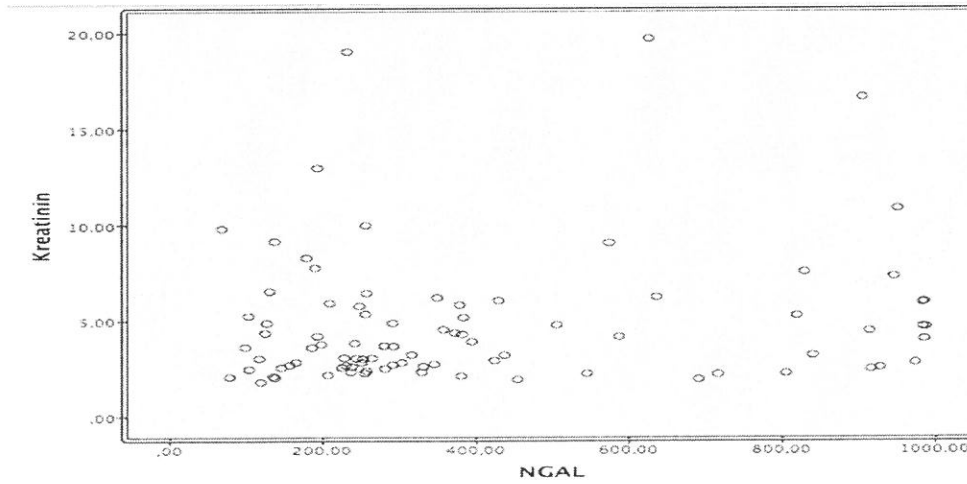
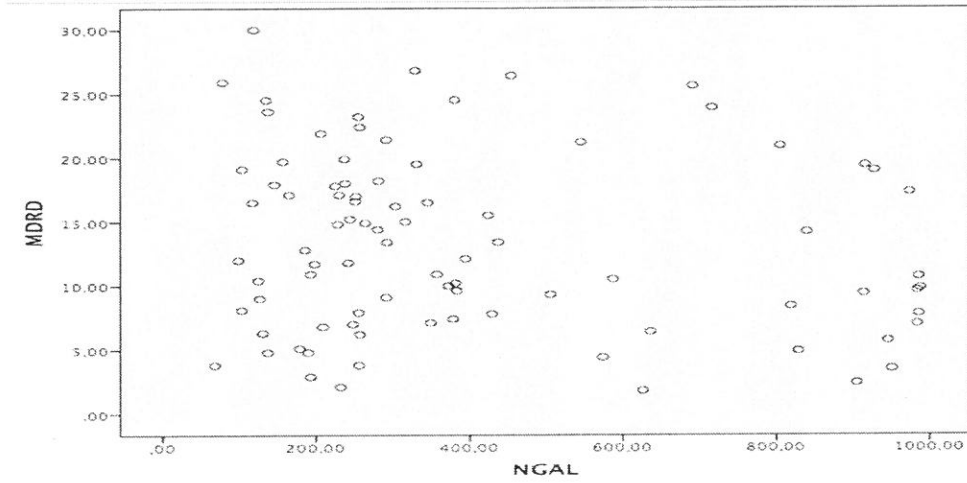
Hastaların izlem süreleri boyunca takiplerinden elde edilen sonuçlar ve bağımsız Nefroloji Uzmanı tarafından yapılan değerlendirme sonucunda hastaların 41'inde (%47.1) prerenal ABH, 24'ünde (%27.6) intrinsek ABH ve 22'sinde (%25.3) postrenal ABH tespit edildi. ABH etiyojisi ile serum NGAL seviyesi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Prerenal ABH grubunda ortalama serum NGAL seviyesi  $406.18 \pm 283.10$  (%95GA:  $316.82 \pm 495.53$ ), intrinsek ABH grubunda  $380.46 \pm 287.25$  (%95GA:  $259.17 \pm 501.76$ ), postrenal ABH grubunda  $423.86 \pm 291.96$  (%95GA:  $294.41 \pm 553.31$ ) olarak ölçüldü ( $p=0.874$ ), Şekil 7. Acil serviste renal fonksiyon belirteçleri değişmeksizin serum hasar belirteçleri yükselbilir mi sorusuna yanıt aramak için prerenal etiyojiler ve diğer etiyojilerin karşılaştırıldığı alt grup analizinde prerenal ABH olarak değerlendirilen hastalar ile diğer etiyojilere sahip hastaların serum NGAL seviyeleri istatistiksel farklılık göstermedi. Prerenal ABH grubunda ortalama serum NGAL seviyesi  $406.18 \pm 283.10$ , diğer etiyojilerde ortalama serum NGAL seviyesi  $401.22 \pm 287.11$  olarak ölçüldü ortalama farklılık  $4.96$  ng/ml (%95GA:  $-116.81 - 126.76$ ).

Şekil 7. ABH Etiyojisi ile Serum NGAL Seviyesi Arasındaki İlişki



Başvuru sırasında elde edilen serum kreatinin ve hesaplanan MDRD değerleri ile serum NGAL seviyeleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı (sırasıyla,  $r=0.14$ ,  $p=0.195$ ), ( $r=-0.171$ ,  $p=0.113$ ). Korelasyon Grafiği Şekil 8 gösterilmiştir.

**Şekil 8. Serum Kreatinin ve MDRD Değerleri ile NGAL Seviyesi Arasındaki İlişki**



Araştırmada kötü sonlanım belirlenen 30 günlük mortalite ve diyaliz sonuçları için başlangıç serum NGAL seviyesinin belirleyici olup olmadığı incelendi. On beş hasta acil servisten taburcu edildi. Bu hastaların ortalama serum NGAL düzeyleri  $336.24 \pm 218.81$  (%95GA:  $215.07 \pm 457.41$ ) ng/ml ölçüldü. Nefroloji servisine yatırılan 53 hastanın ortalama serum NGAL değerleri  $408.00 \pm 294.22$  (%95GA:  $326.91 \pm 489.10$ ) ng/ml, ölen 12 hastada ortalama NGAL  $396.59 \pm 267.06$  (%95GA:  $226.58 \pm 565.95$ ) ng/ml, acil servisten yoğun bakıma yatırılan 7 hastada ise  $526.59 \pm 361.48$  (%95GA:  $192.28 \pm 860.89$ ) ng/ml bulundu. Grupların serum NGAL ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.542$ ). Kötü sonlanım olarak kabul edilen hastalar için serum NGAL seviyesi belirleyici değildi. Kötü sonlanım gösteren 37 hastanın ortalama serum NGAL seviyeleri  $440.78 \pm 322.57$ , diğer 50 hastanın ortalama serum NGAL seviyeleri  $381.89 \pm 258.92$  ng/ml bulundu, ortalama farklılık  $-58.89$  ng/ml (%95GA:  $-184.34 - 66.56$ ).

Tek tek 30 günlük mortalite ve diyaliz ihtiyacı olan hastaların serum NGAL seviyeleri de istatistiksel olarak farklı değildi. Otuz gün içinde mortalite tespit edilen hastaların acil servis başvurularındaki serum NGAL seviyeleri yaşayan hastaların seviyesinden farksızdı ( $396.27 \pm 267.06$  ng/ml,  $404.72 \pm 287.83$  ng/ml, ortalama farklılık  $8.45$  ng/ml (%95GA:  $-167.87 - 184.77$ ). Diyaliz ihtiyacı olan 25 hastanın ortalama serum NGAL seviyesi ( $471.92 \pm 349.21$  ng/ml), diyaliz ihtiyacı olmayan 62 hastanın serum NGAL seviyesine ( $375.99 \pm 250.42$  ng/ml) kıyasla belirgin olarak yüksek olsada bu fark anlamlı değildi, ortalama farklılık  $-95.93$  ng/ml (%95GA:  $-228.69 - 36.83$ ).

Serum NGAL seviyesinin acil servisten taburcu olan hastaları belirlemek için kullanılıp kullanılmayacağı değerlendirildiğinde, taburcu olan 15 hastanın ortalama serum NGAL seviyeleri  $336.24 \pm 218.35$ , diğer 72 hastanın ortalama serum NGAL seviyeleri  $417.58 \pm 294.63$  ng/ml bulundu, ortalama farklılık  $81.34$  ng/ml (%95GA:  $-78.67 - 241.35$ ).

## 5. TARTIŞMA

Bu araştırmada Akut Böbrek Hasarı olan hastalarda serum NGAL değerinin böbrek hasarının şiddetinin, etiyolojisini ve prognozu ile ilgili belirleyici olup olamayacağı değerlendirildi. Araştırma sonunda, serum NGAL seviyesinin ABH'nın şiddetini, etiyolojisini ve prognozu hakkında belirleyici olmadığı sonucuna vardık.

ABH'nın etiyolojisi, şiddeti ve prognozu hakkında bir serum biyobelirteci ile bilgi sahibi olmak bu hastaların acil servis yönetimleri için önemlidir. Günümüzde ABH tanısı serum kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı ve idrar çıkışının değerlendirilmesi ile konmaktadır. Ancak serum kreatinin ve idrar çıkışının etkilenmesi ABH sonrası gelişen yavaş değişimden dolayı, sıklıkla ABH'nın geç tanınmasına ve kötü sonuçlanmasına yol açar.<sup>13</sup> ABH'nın geç tanınması mortalite, hastanede kalış süresi ve maliyet artışıyla ilişkili olabilir. Nitekim Chertow ve ark.<sup>98</sup> yaptığı 9210 hastalık bir çalışmada, serum kreatinin değerinde 0,5 mg/dl bir artışın 6.5 kat daha fazla ölüm, 3.5 gün daha fazla hastanede kalış ve 7500 dolar ek maliyete yol açtığını söylemişler. Buna göre ABH ve şiddetinin doğrudan mortalite artışı, hastanede kalış süresi ve maliyet artışı ile ilişkili olduğunu söylenebilir. Sadece fonksiyonel belirteçlerin kullanılması tanıda gecikmelere ve daha kötü sonuçlara yol açabileceğinden, fonksiyonel belirteçlerin yanında ABH için hasar biyobelirteçlerinin kullanılması önerilmiştir. ADQI (Akut Diyaliz Kalite Girişim Grubu) 10 ocak 2013 de AKIN ve RIFLE kriterleri ile hasar belirteçlerinin modifiye edilerek tanıda kullanılmasını önermiştir<sup>99</sup>. Buna ek olarak McCullough ve ark.<sup>13</sup> yeni tanı yaklaşımı adı altında uygun klinik durumda yükselmiş serum kreatinin yada oligürinin olmadığı, anormal düzeyde hasar biyobelirteçlerinin olduğu durumda ABH tanısı koyulabileceğini söylemişler. Bizim çalışmamızda kontrol grubu olmadığından normal kreatinin ve normal idrar çıkışı olan hastalarda NGAL sonuçlarını karşılaştırma şansımız olmamakla birlikte tüm ABH olan hastalarımızda hasar biyobelirteci olan NGAL'ı yüksek bulduk.

Schinstock ve ark.<sup>100</sup> yaptığı kohort çalışmasında yüksek evredeki AKIN kriterlerine sahip hastalarda üriner NGAL seviyelerinin arttığını bulmuşlar. Bizim çalışmamızda, sadece ABH olan hastaları dahil ettiğimiz için Schinstock ve ark. çalışmasına uygun olarak beklediğimiz gibi serum NGAL seviyesini yüksek bulduk.

Di Grande ve ark.<sup>101</sup> NGAL'ın serum kreatinin artışından 48 saat önce kan ve idrarda arttığını ve kreatinin değişimleri ile NGAL'ın güçlü şekilde korele olduğunu bulmuşlar. Böylece erken tanınan ABH'nın acil serviste böbrek fonksiyonlarının korunması için

terapötik önlemlerin alınmasına, muhtemel nefrotoksik uygulamalardan kaçınılmasına ve prognozun iyileştirilmesine yardımcı olacağı iddia edilmiştir. Patel ve ark.<sup>102</sup> gebe hipertansiyon hastalarında gelişen ABH'nın NGAL ile korelasyonuna bakmışlar, NGAL ile kreatinin artışını anlamlı olarak korele bulmuşlar. De Geus ve ark.<sup>103</sup> yaptığı bir çalışmada ABH'ını predikte eden NGAL ile MDRD'yi benzer sonuçlara sahip olduğunu rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda serum kreatinin ve MDRD ile NGAL ilişkisini arasında korelasyon tespit etmedik. ABH şüphesi olan hastaları gerçek ABH hastalarından ayırmak bu araştırma için bir primer sonlanım ölçütü değildi. Araştırmaya sadece ABH tanısı koyduğumuz hastaları aldığımız için ABH olduktan sonra hem fonksiyonel hem de hasar belirteçlerini yüksek bulmuş olabiliriz.

Araştırmaya dahil edilme kriterlerinin RIFLE ile belirlediğimiz için Subklinik ABH tanısı değerlendirme olanağımız olmadı. Ama bu yaklaşımın acil servis yönetimine katkı sağlayabileceğini düşünüyoruz. NGAL'ın ABH gelişmeden önce yükseldiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Shapiro ve ark.<sup>104</sup> 661 hastalı, çok merkezli, kohort çalışmasında; AS'de ölçülen plazma NGAL seviyesinin 150 ng/ml'den yüksek olan hastaların yatışlarının ilk üç gününde ABH gelişeceğini predikte etmişler. Yine Peacock ve ark.<sup>105</sup> 160 makaleyi gözden geçirdikten sonra NGAL'ın erken ABH belirlediğini bulmuşlardır. Özellikle acil serviste ABH tanısında fonksiyon belirteçlerinin yanısıra ve hatta fonksiyon belirteçleri normal seviyede iken yüksek tespit edilen hasar belirteçleri kullanarak tanı konulan Subklinik ABH açısından acil servis hekimini uyarabilir ve hastaların buna uygun yönetimlerini sağlayabilir.

ABH erken tanısı ve subklinik vakaların gözden kaçmasını engellemesinin yanısıra NGAL'ın etiyolojinin belirlenmesi ve buna uygun olarak acil servis yönetimi konusunda da ek faydası olabileceği rapor edilmiştir. Nickolas ve ark.<sup>11</sup> tek merkezli, prospektif, 635 hastalık çalışmasında; üriner NGAL yükselmesinin intrinsik ABH'nı diğer prerenal azotemi, non-progresif kronik böbrek hastalığı ve normal böbrek fonksiyonu olan hastalardan ayırt ettiğini bulmuşlar. Yine Soto ve ark.<sup>106</sup> 616 hastalık prospektif çalışmasında; 12 saat içinde elde edilen yükselmiş plazma NGAL seviyesinin intrinsik ABH'ını prerenal azotemi ve kronik böbrek hastalığından ayırt ettiğini bulmuşlar. Araştırmamızda serum NGAL seviyelerinin prerenal, intrinsik ve postrenal ABH birbirinden ayırmada değerli olmadığı sonucuna ulaştık. Bu sonucun bir kaç nedeni olabilir. Araştırma merkezimiz, 3. Basamak ve oldukça kritik hastaların başvurduğu ileri bir merkez özelliğindedir. Bu nedenle araştırma popülasyonumuz normal popülasyona göre daha ağır, bir çok farklı birimde değerlendirildikten sonra ulaşan daha geç vakalardan



oluşmaktadır, bu nedenle prerenal veya intrensek farklı etiyojiler ile de olsa ABH gelişmiş komplike vakaları araştırmamıza almış olabiliriz.

Ozkan ve ark.<sup>107</sup> prospektif olarak yaptığı vaka-kontrol çalışmasında, ortalama NGAL değerleri ABY grubunda  $261.50 \pm 291$  ng/ml, KBY grubunda  $428.50 \pm 294$  ng/ml olduğunu, bunun sonucunda serum NGAL değerleri ABY ile KBY ayırımında ve böbrek hasarını göstermede kullanılabileceğini söylemişler. Bizim araştırmamızda akut yada kronik böbrek yetmezliği ayırımından çok ABH'lı hastaların etiyojisini, şiddetini ve prognozuna odaklandık. Bu yüzden ABY ile KBY ayırımı yapılmamış ve cutof değerleri verilememiştir.

De Geus ve ark.<sup>103</sup> ABH'nın şiddetini serum ve üriner NGAL ile anlamlı olarak ilişkili bulmuşlar. ROC analizde plazma ve üriner NGAL değerlerini RIFLE-R ( $0.77 \pm 0.05$  ve  $0.80 \pm 0.04$ , sırasıyla), RIFLE-I ( $0.80 \pm 0.06$  ve  $0.85 \pm 0.04$ , sırasıyla), ve RIFLE-F ( $0.86 \pm 0.06$  ve  $0.88 \pm 0.04$ , sırasıyla) olarak saptamış. Ancak seri NGAL ölçümünün RIFLE-F predikte etmesi için ek bilgi sağlamadığını söylemişler. Soto ve ark.<sup>106</sup> serum NGAL düzeyinin ABH'nın şiddetini predikte ettiğini bulmuşlar. Bunun için serum NGAL seviyesine göre hastaları üç gruba ayırmışlar. Serum NGAL düzeyi  $<97$  ng/ml ise ABH için düşük risk,  $>133$  ng/ml ise ABH için çok yüksek risk,  $97-133$  ng/ml arasında ise ABH için orta riskli olarak bulmuşlar. Chen<sup>108</sup> editöryal bir yazısında NGAL'ın  $150$  ng/ml cutof değerinin RIFLE-Failure gelişmesini öngörmesinin iyi bir spesifiteye sahip olması için düşük olduğunu söylemiştir. Bizim çalışmamızda serum NGAL seviyelerinin ABH şiddetini predikte etmediği sonucuna ulaştık. ADQI bu konuyla ilgili daha fazla araştırma yapılmasını önermektedir.

Bazı araştırmalar yükselmiş NGAL seviyelerinin nefroloji konsültasyonu, diyaliz ve yoğun bakım ünitesine yatış gibi kötü sonuçları predikte ettiğini bildirilmiştir.<sup>11,109,110</sup> Rewa ve ark.<sup>111</sup> ise yoğun bakımda prospektif gözlemsel 227 hastalık kohort çalışmasında, ABH'lı hastaların 30 günlük mortalite ve diyaliz ihtiyacının NGAL tarafından predikte edilemeyeceğini rapor etmiştir. Bizde Rewa ve ark. gibi çalışmamızda kötü sonlanım olan 30 günlük mortalite ve diyaliz ihtiyacının ölçülen serum NGAL değeri ile anlamlı ilişkisini saptayamadık. Diyaliz kötü sonlanımı için bunun sebebinin nefroloji bölümünün hekimler arasında diyaliz endikasyonlarının farklılık göstermesi olarak değerlendirildi.

Kavalcı ve ark.<sup>112</sup> 60 hastalık çalışmasında; serum NGAL düzeyi diyaliz ihtiyacı olan hastalarda  $817.65 \pm 334.76$  ng/ml, diyaliz ihtiyacı olmayan hastalarda  $398.97 \pm 202.42$  ng/ml olarak bulmuşlar. Diyalizi predikte eden cutof değerini  $615$  ng/ml (sensitivite % 82 ve spesifite % 80) olarak belirlemişlerdir. Sonuç olarak serum NGAL seviyesinin acil

hemodiyaliz endikasyonu için belirleyici parametre olabileceğini iddia etmişlerdir. Bizde çalışmamızda diyaliz ihtiyacı olan hastaların ortalama serum NGAL seviyesini  $471.92 \pm 349.21$  ng/ml olarak yüksek bulmamıza rağmen diyaliz almayan hastalardan anlamlı farklılık saptamadık. Bu yüzden diyaliz ihtiyacı için cutof değeri veremedik.

Otuz günlük mortalitesi olan hastalarda serum NGAL değerini 396.27 ng/ml bulduk. Serum NGAL değerimiz daha önceki benzer araştırmalarda bildirilen sonuçlara yakın olmasına rağmen 30 günlük mortaliteyi predikte etmediğini belirledik.<sup>113</sup>

Serum NGAL seviyelerinin acil servisten taburcu olan hastaları belirlemek için kullanılması değerlendirildiğinde ise çalışmamızda anlamlı sonuca ulaşamadı. Bunun sebebinin acil servisimizin ağır ve birçok hastalığa sahip hasta popülasyonuna hizmet vermesi, hastaların birkaç merkez gittikten sonra bize geç başvurması, hastaların nefroloji ve üroloji gibi konsülte edildiği bölümlerin yatış-taburculuk kararlarında hekimler arasında farklılık göstermesi olarak sıralayabiliriz. Hastalarımız ABH 'nın erken dönemlerinde ilk başvuru noktası olarak acil servislere başvurması belki taburculuk için değerler vermemize yardımcı olabilir.

## 6. KISITLILIKLAR

Araştırmanın tek bir merkezde yapılmış olması sonuçların genellenebilirliğini etkilemektedir. Bir yıllık süreçte hasta toplanmasına rağmen hedeflenen hasta sayısına ulaşamadı. Bunun sebebinin yoğun çalışma ortamı ve Acil Tıp Asistan doktorlarının araştırma için kan alınması, serumlarının ayrılması ve form doldurulması gibi işlemlere zaman ayıramamasından olduğunu düşünüyoruz. Biz araştırmamızda tek bir NGAL ölçümü yaptık, seri ölçüm yapmadık. Çünkü acil servislerde uzun süre hasta takibi yapılmamaktadır. Ancak araştırmaya dahil edilen bazı hastalarımız 48 saate kadar acil servisimizde kaldığı görülmüştür. Kan alınması, serumların ayrılması ve soğuk zincire özellikle dikkat etmemize rağmen bazı hastalarımızın serum örneklerinde NGAL'ı değerini okutamadık. Bunun nedeninin örneklerin hemolizli yada serum değerlerinin araştırma kitinin ölçemeyeceği kadar yüksek değerler olabileceği olarak değerlendirildi. Üçüncü basamak bir hastane olduğumuzdan, başka kurumlardan sevkli gelen hastaların ABH şiddeti ilk başvuru ile bizim saptadığımız dönem arasında artmış olabilir.

## 7. SONUÇ

Akut Böbrek Hasarı acil servislerde yaygın olarak görülmektedir. Bu sebeble ABH'nın tanısı Acil Hekimleri tarafından erken konulup koruyucu önlemlerin alınması ve tedavisine başlanmasını gerektirir. Bu araştırmada Akut Böbrek Hasarı olan hastalarda serum NGAL değerinin RIFLE sınıflamasına göre şiddetini, böbrek hasarının etiyojisini ve hastaların prognozu ile ilgili belirleyici olup olamayacağı değerlendirildi. Araştırma sonunda, serum NGAL'ın önceki birçok çalışmada ABH'nın erken belirleyicisi olduğu gösterilmesine rağmen; serum NGAL'ın ABH'nın şiddeti, etiyojisi ve prognozu hakkında belirleyici olmadığı sonucuna ulaşıldı.

## 8. ÖZET

**Giriş :** Akut Böbrek Hasarı acil servislerde yaygın olarak görülen, insidansı giderek artan, eşlik ettiği bir çok durumda mortalite ve morbiditenin bağımsız belirleyicisi olan bir hastalıktır. NGAL önceki çalışmada ABH'nın erken dönemlerinde arttığı gösterilmiştir. Bu araştırmanın amacı serum NGAL seviyesinin RIFLE kriterleri temel alınarak sınıflanan akut böbrek hasarını tespitteki, prerenal ve intrinsek böbrek hasarını ayırmadaki rolünü ve sonuçları predikte etmedeki değerini araştırmaktır.

**Hastalar ve Yöntem:** Bu araştırma prospektif gözlemsel olarak 3.basamak bir hastanenin acil servisinde yapıldı. RIFLE kriterlerine göre ABH olduğu düşünülen hastalar çalışmaya dahil edildi. NGAL değerini ölçmek için her hastada kan alınıp, serumları ayrılıp çalışma gününe kadar uygun koşullarda muhafaza edildi. Hastalar RIFLE-R, RIFLE-I, RIFLE-F gruplarına ayrıldı, etiyolojileri belirlendi, kötü sonuç olarak 30 günlük mortalite ve diyaliz şeklinde oluşturuldu.

**Bulgular:** 137 hasta çalışmaya alındı, 87 hastanın NGAL değerleri elde edildi. 19 hasta (%21.8) RIFLE-R, 20 hasta (%23) RIFLE-I, 48 hasta (%55.3) RIFLE-F akut böbrek hasarına sahipti. RIFLE-R grubunda ortalama serum NGAL seviyesi  $380.14 \pm 276.65$ , RIFLE-I grubunda  $425.80 \pm 278.99$ , RIFLE-F grubunda  $403.60 \pm 293.15$  olarak ölçüldü ( $p=0.884$ ). ABH şiddet ölçeği ile serum NGAL seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı. ABH'nın etiyolojisine göre serum NGAL değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi. Başvuruda elde edilen serum kreatinin ve hesaplanan MDRD ile serum NGAL seviyeleri arasında korelasyon saptanmadı. Kötü sonlanım olarak belirlenen 30 günlük mortalite ve diyaliz için başlangıç serum NGAL değerinin belirleyici olmadığı bulundu.

**Sonuç:** Serum NGAL değerinin Akut Böbrek Hasarının tanısında faydalı olmasına rağmen hastalığın etiyolojisi, şiddeti, ve prognozu ile ilgili belirleyici olmadığı bulunmuştur.

## 9. ABSTRACT

**Introduction:** Acute Kidney Injury is an independent predictor of mortality and morbidity, commonly seen disease in emergency departments and its incidence is increasing. Previous studies have shown that NGAL increases in the early stages of AKI. The aim of this study is to investigate whether serum NGAL levels based on RIFLE criteria for determination of acute kidney injury can divide pre-renal and intrinsic kidney damage and be predictive of results.

**Patients and Methods:** This research is a prospective observational study which was performed in the emergency department of a 3rd stage hospital. Patients considered to have AKI, according to RIFLE criteria, were included in the study. To measure NGAL, blood was taken from each patient and serum was separated and stored under appropriate conditions until test day. Patients were separated into RIFLE-R, RIFLE-I, RIFLE-F groups and etiology was determined. 30 days mortality and dialysis is considered as poor outcomes.

**Results:** 137 patients enrolled in the study, NGAL values were obtained from 87 patients. 19 patients (21.8%) had RIFLE-R, 20 patients (23%) had RIFLE-I, 48 patients (55.3%) had RIFLE-F acute kidney injury. Mean serum NGAL levels were  $380.14 \pm 276.65$ ,  $425.80 \pm 278.99$  and  $403.60 \pm 293.15$  for RIFLE-R, RIFLE-I and RIFLE-F groups respectively. There was not a statistically significant relationship between AKI severity scale and serum NGAL levels. There was not a significant difference between serum NGAL levels according to the etiology of AKI. There was no correlation between levels of first obtained serum creatinine, calculated MDRD and serum NGAL levels. Initial serum NGAL levels were not found to be a predictor of 30-days mortality and dialysis previously identified as poor outcomes.

**Conclusion:** Although serum NGAL levels are useful in the diagnosis of acute kidney injury, it is found not to be decisive on etiology, severity, and prognosis of the disease.

## 10. EKLER

### 10.1. Vaka Toplama Formu

#### Akut Böbrek Hasarının Acil Serviste Yönetiminde Serum nötrofil gelatinase-associated lipocalin'in değerinin araştırılması

Akut böbrek hasarında RIFLE kriterleri	
<b>RIFLE-R;</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Bazal kreatin düzeyinde 1.5 kat yükselme veya</li><li>6 saat boyunca idrar çıkışının 0.5 mL/kg/ saat den az olması</li></ul>	<b>DAHİL EDİLME KRİTERLERİ</b> <ul style="list-style-type: none"><li>18 yaşın üstünde olmak</li><li>Akut böbrek yetmezliği şüphesi olanlar</li><li>Çalışmaya katılmayı kabul etmek</li></ul> <b>DIŞLAMA KRİTERLERİ</b> <ul style="list-style-type: none"><li>18 yaş altındaki hastalar</li><li>Kronik diyaliz hastaları</li><li>Gebe olanlar</li><li>Çalışmaya katılmayı reddeden hastalar</li></ul> <b>ABY Etiyolojisi:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>-Prerenal:</li><li>-Renal:</li><li>-Postrenal:</li></ul>
<b>RIFLE-I;</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Bazal kreatin düzeyinin 2 kat yükselmesi veya</li><li>12 saat boyunca idrar çıkışının 0.5 mL/kg/ saat den az olması</li></ul>	
<b>RIFLE-F;</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Bazal kreatinin düzeyinin 3 kat yükselmesi,</li><li>Kreatinin düzeyinin 4mg/dl veya üzerinde olması veya</li><li>İdrar çıkışının 24 saat boyunca 0.3 mL/kg/saat den az olması veya 12 saat boyunca anuri olması</li></ul>	
<b>RIFLE-L;</b> <ul style="list-style-type: none"><li>4 haftadan uzun bir süre için böbrek fonksiyonunun komple kaybı</li></ul>	
<b>RIFLE-E;</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Üç aydan uzun bir süre için böbrek fonksiyonunun komple kaybı</li></ul>	

Adı Soyadı: Dosya No: Başvuru Tarih / Saati:

Yaş: Cinsiyet: Telefon:

Hastalık öyküsü: DM HT KAH SVO Diğer

Kullandığı ilaçlar:  
Nefrotoksik ilaç alımı:  
Kontras madde alımı:

Ateş: C Nabız: / dk Tansiyon mmHg Boyu (cm):

BAZAL KREATİNİN (biliniyorsa): BAZAL BUN (biliniyorsa):

MDRD:

KREATİNİN: BUN:

NGAL:

KAN GAZI : Ph: pO<sub>2</sub>: pCO<sub>2</sub>: HCO<sub>3</sub>:

1hf sonraki KREATİNİN: BUN;

HASTANIN SONLANIMI:

- Acil serviste kalış süresi:
- Dialize alındı:
- Servise yatırıldı:
- Taburcu edildi:
- Hastanede kalış süresi:



## 10.2. Katılımcı Bilgilendirme Formu



**T.C.**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

15. Daha ayrıntılı bilgi için,  
Acil Serviste görev yapan Dr. ALİ İŞİKKENT ve Doç. Dr. SERKAN YILMAZ a ulaşabilirsiniz

16. Teşekkür: Çalışmaya katılmayı kabul ettiğiniz için teşekkür ederim

17. Şikâyet için başvuru adresi verilmiştir;

KOÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servis  
Tel: 303 85 77 – 303 85 49

### ONAM FORMU

**Araştırmanın Adı:** Akut Böbrek Hasarının Acil Serviste Yönetiminde Serum nötrofil gelatinase-associated lipocalin'in değerinin araştırılması

	Evet	Hayır
Hasta Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı? <i>Lütfen ismini yazınız....</i>		

İmza:

Adı / Soyadı:

Tarih:

### 10.3. Etik Kurul Onayı



#### KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMA ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Birimi Umutepe Yerleşkesi /KOCAELİ
TELEFON	0262 303 71 64
FAKS	0262 303 74 63
E-POSTA	etikkurul@kocaeli.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akut Böbrek Hasarının Acil Serviste Yönetiminde Serum nötrofil gelatinase-associated lipocalin'in değerinin araştırılması		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU	KOU KAEK 2015/8		
	EUDRACT NUMARASI			
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Serkan Yılmaz		
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI	Acil Tıp		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Asistan Doktor Ali İşikkent		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Acil Tıp		
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp ABD		
	DESTEKLEYİCİ	-		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-		
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	-		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA ( UZMANLIK TEZİ )		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	12/02/2015		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>	
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	KOU Bilimsel Araştırmalar Fonu
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	
	HAŞTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>	
	İLAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
DİĞER	<input type="checkbox"/>		

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 1/8	Proje No: KOU KA EK 2015/8	Tarih: 24/02/2015
	Doç. Dr. Serkan Yılmaz sorumluluğunda yapılan ve yukarıda bilgileri verilen Klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.		

**ETİK KURUL BİLGİLERİ**

ÇALIŞMA ESASI	Hasta Hakları Yönetmeliği (01.08.1998/23420), Hasta Hakları Yönetmeliği Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik ( 8 Mayıs 2014/ 28994), Helsinki Bildirgesi (2008), İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu (Nisan 2013),ICH/GCP-Guideline for Good Clinical Practice (10 Haziran 1996)İnsan Denekleri İçeren Biyomedikal Araştırmaların Uluslar arası Rehber Kuralları (CIOMS, 2002), Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesine Ek Protokolün Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (10 Mart 2011/6212), Biyoloji ve Tıpın Uygulanması Bakımında İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi (4 Nisan 1997), Ek Madde - 10 (6 Nisan 2011, 6225) ) Resmi Gazetede 13.04.2013 tarih ve 28617 sayılı yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik ( 25 Haziran 2014/29041 )
---------------	--

ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: PROF. DR. NERMIN ERSOY

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma İlişkisi		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Nermin ERSOY Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	KOU Tıp Fak. Tıp Tarihi ve Etik AD	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	N. Ersoy
Prof. Dr. Dilek URAL Başkan Yrd.	Kardiyoloji	KOU Tıp Fak. Kardiyoloji AD	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Kadriye
Prof. Dr. B. Faruk ERDEN Üye	Farmakoloji	KOU Tıp Fak. Farmakoloji AD	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Gülcan TÜRKER Üye	Pediyatri	KOU Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hst. AD	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yavuz GÜRKAN Üye	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	KOU TF Anesteziyoloji ve Reanimasyon	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hale M. KIR Üye	Biokimya	KOU Tıp Fak. Biokimya AD	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayşe KARSON Raportör	Fizyoloji	KOU Tıp Fak. Fizyoloji AD	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Raportör
Uzm. Dr. Murat GÜVEN Üye	Genel Cerrahi	Kocaeli Derince Eğt. ve Arş. Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Berna A. ŞERİFİ Üye	Haik Sağlığı	İzmit 1 Nolu AÇSAP	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Ersayın IŞIK Üye	Avukat	Kocaeli Barosu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yasemin ÜLSOY Üye	Hasta Hakları Temsilcisi	Ev Hanımı	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Kadriye
Yrd. Doç. Dr. Önjen TAK	Danışman Diş Hekimi	KOU Diş Hekimliği Fak.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Değerlendirme Formu  
28 Nisan 2009 Versiyon No:1

2

## 11. KAYNAKLAR

1. Sinert R, Peacock PR. Acute Kidney Injury. Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Cline MD, Yealy DM, Meckler DG ed. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 8.basım.The McGraw-Hill. 2016; Chapter 88, p575-581.
2. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA ve ark. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care*. 2004; 8: 204–212.
3. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV ve ark. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care*. 2007; 11(2):R31.
4. Medic B, Rovcanin B, Vujovic KS, Obradovic D, Duric D, Prostran M. Evaluation of novel biomarkers of acute kidney injury: the possibilities and limitations. *Curr Med Chem*. 2016 Feb 10, PMID:26860999.
5. Palevsky PM, Curhan GC, Sheridan AM. Definition of acute kidney injury (acute renal failure). <http://www.uptodate.com/>; access:Jan 2016.
6. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet*. 2005; 365:417–430.
7. Carvounis CP, Nisar S, Guro-Razuman S. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney Int*. 2002; 62:2223–2229
8. Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S et all. Neutrophil Gelatinase - Associated Lipocalin (NGAL) as a Marker of Kidney Damage. *American Journal of Kidney Diseases*, 2008; 52: 595-605.
9. Parikh CR, Lu JC, Coca SG, Devarajan P. Tubular proteinuria in acute kidney injury: a critical evaluation of current status and future promise. *Ann Clin Biochem*. 2010; 47:301–312.
10. Mishra J, Ma Q, Prada A ve ark. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14:2534–2543
11. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J ve ark. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Annals of internal medicine*. 2008; 148:810–819

12. Soni SS, Cruz D, Bobek I ve ark. NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *Int Urol Nephrol* 2010; 42:141–150.
13. McCullough PA, Shaw AD, Haase M ve ark. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference. *Contrib Nephrol.* 2013; 182:13-29
14. Kellum JA, Hoste E AJ. Acute kidney injury: Epidemiology and assessment. *The Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation.* 2008; 68:6-11
15. Abdel-Kader K, Palevsky P. Acute Kidney Injury in the Elderly. *Clin Geriatr Med.* 2009; 25(3):331-58
16. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *New Engl J Med.* 1996; 334(22):1448-60.
17. Akposso K, Hertig A, Couprie R ve ark. Acute renal failure in patients over 80 years old: 25 years experience. *Intens Care Med.* 2000; 26(4):400-6.
18. Luiz Rda S, Silva KA, Rampaso RR ve ark. Exercise attenuates renal dysfunction with preservation of myocardial function in chronic kidney disease. *PLoS One.* 2013; 8(2):e55363
19. Levey AS, Coresh J, Balk E ve ark. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003; 139(2):137-47.
20. Anderson S. Proteinuria. Greenberg A, Coffman T, ed. *Primer on Kidney Diseases.* 3.basım. San Diego, CA: Academic Press. 2001; 42-46.
21. Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13(8):2140-4.
22. Levey AS, Coresh J, Balk E ve ark. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003; 139(2):137-47.
23. Levey AS, Coresh J, Greene T ve ark. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006; 145(4): 247-54.
24. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation *Ann of Int Med.* 1999; 130:461-470.

25. Bicik Z, Eraslan S. Acute Renal Failure. Official Journal of the Turkish Nephrology Association. 1999; 3:113-17.
26. Schlondorff D. Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Kidney Int.* 1993; 44:643-53.
27. Toto RD. Renal insufficiency due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Miner Electrolyte Metab.* 1994; 20:193-200.
28. Lee HY, Kim CH. Acute oliguric renal failure associated with angiotensin II receptor antagonists. *Am J Med.* 2001; 111:162-3.
29. Brady HR, Singer GG. Acute renal failure. *Lancet.* 1995; 346:1533-40.
30. Faber MD, Kupin WL, Krishna G ve ark. The differential diagnosis of acute renal failure. Lazarus JM, Brenner BM, ed. *Acute renal failure*, 3.baskı 2012. New York: Churchill Livingstone, 1993:133-92.
31. Torun D, Sezer S, Kaya selcuk F ve ark. *Ann Pharmacother.* 2004; 39(9); 1446-48
32. Abuelo JG. Diagnosing vascular causes of renal failure. *Ann Intern Med.* 1995; 123:601-14.
33. Mayo RR, Swartz RD. Redefining the incidence of clinically detectable atheroembolism. *Am J Med.* 1996; 100:524-29.
34. Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, Wilcox CS. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. *Circulation.* 2001; 104(16):1985-91.
35. Toto R. Angiotensin II subtype 1 -receptor blockers and renal function. *Arch Intern Med.* 2001; 161(12):1492-9
36. Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: A meta-analysis. *BMJ.* 1996; 312(7027):338-45.
37. Sinert R, Peacock PR. Acute Renal Failure. Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Cline MD, Cydulka KR, Meckler DR, ed. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*, 7.baskı. The McGraw-Hill. 2011; Chapter 91, p615- 621.
38. Fernandez D. Hematuria evaluation. *Cleve Clin J Med.* 2008; 75(5):328.
39. Squillante D.Marc. Acute Renal Failure. Cline MD, Ma OJ, Cydulka KR, Meckler DG, Thomas HS, Handel AD ed. *Tintinalli's Emergency Medicine Manual*, 7.baskı. The McGraw-Hill. 2012; Chapter 50
40. Venkataraman R. Can we prevent acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2008; 36:166-71
41. Better OS, Rubinstein I. Management of shock and acute renal failure in casualties suffering from the crush syndrome. *Ren Fail.* 1997; 19:647-53.

42. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ ve ark. Prevention of contrast media-associated nephropathy: Randomised comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med.* 2002; 162:329-36.
43. Melda TÜRKOĞLU ,Yoğun Bakımda Akut Böbrek Hasarının Önlenmesi. *Yoğun Bakım Dergisi.* 2008; 8(2):71-81.
44. Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of furosemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ.* 2006; 333(7565):420.
45. Kellum JA, Decker J. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2001;29(8):1526-31.
46. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Tumlin JA. Beneficial impact of fenoldopam in critically ill patients with or at risk for acute renal failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49(1):56-68.
47. Jang JS, Jin HY, Seo JS ve ark. Sodium bicarbonate therapy for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Circ J.* 2012; 76(9):2255-65.
48. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N ve ark. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA.* 2008; 299(7):793-805.
49. Lameire NH, De Vriese AS, Vanholder R. Prevention and nondialytic treatment of acute renal failure. *Curr Opin Crit Care.* 2003; 9(6):481-90.
50. Marenzi G, Bartorelli AL. Recent advances in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Current Opinion in Critical Care.* 2004; 10(6):505-09.
51. Chakraborty S, Kaur S, Guha S, Batra SK. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2012; 1826(1):129-169.
52. Mussap M, Degrandi R, Fravega M, Fanos V. Acute kidney injury in critically ill infants: the role of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23(Suppl.3):70-72.
53. Bolignano D, Coppolino G, Donato V, Lacquaniti A, Bono C, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new piece of the anemia puzzle. *Med Sci Monit.* 2010; 16(6):RA131-5.
54. Flower DR, North AC, Sansom CE. The lipocalin protein family: structural and sequence overview. *Biochim Biophys Acta.* 2000; 1482(1-2):9-24.
55. Axelsson L, Bergenfeldt M, Ohlsson K. Studies of the release and turnover of a human neutrophil lipocalin. *Scand J Clin Lab Invest.* 1995; 55(7):577-588.



56. Cowland JB, Sorensen OE, Sehested M, Borregaard N. Neutrophil gelatinase associated lipocalin is up-regulated in human epithelial cells by IL-1 beta, but not by TNF-alpha. *J Immunol.* 2003; 171(12):6630-9.
57. Bando M, Hiroshima Y, Kataoka M ve ark. Interleukin-1alpha regulates antimicrobial peptide expression in human keratinocytes. *Immunol Cell Biol.* 2007; 85(7):532-7.
58. Raffatellu M, George MD, Akiyama Y ve ark. Lipocalin-2 resistance confers an advantage to *Salmonella enterica* serotype Typhimurium for growth and survival in the inflamed intestine. *Cell Host Microbe.* 2009; 5(5): 476-486.
59. Sorensen OE, Cowland JB, Theilgaard-Monch K, Liu L, Ganz T, Borregaard N. Wound healing and expression of antimicrobial peptides/polypeptides in human keratinocytes, a consequence of common growth factors. *J Immunol.* 2003; 170: 5583-5589.
60. Kjeldsen L, Cowland JB, Borregaard N. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and Mouse. *Biochim Biophys Acta.* 2000; 1482:272-283.
61. Le C, Calafat VJ, Borregaard N. Sorting of the specific granule protein, NGAL, during granulocytic maturation of HL-60 cells. *Blood.* 1997; 89(6):2113-21.
62. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY ve ark. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(2):407-413.
63. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E ve ark. Could neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values. *Kidney Blood Press Res.* 2007; 30(6):408-415.
64. Bennett M, Dent CL, Ma Q ve ark. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3(3):665-673.
65. Kumpers P, Hafer C, Lukasz A ve ark. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care.* 2010; 14(1):R9.
66. de Geus HR, Betjes MG, Bakker J. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin clearance during veno-venous continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2010; 36:2156-157.

67. Mishra J, Ma Q, Prada A ve ark. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14:2534-2543.
68. Hvidberg V, Jacobsen C, Strong RK, Cowland JB, Moestrup SK, Borregaard N. The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake. *FEBS Lett.* 2005; 579(3):773-7.
69. Parikh CR, Coca SG. Acute kidney injury: defining prerenal azotemia in clinical practice and research. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6:641-642.
70. Viau A, El KK, Laouari D ve ark. Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease progression in mice and humans. *J Clin Invest.* 2010; 120:4065-4076.
71. Tan BK, Adya R, Shan X ve ark. Ex vivo and in vivo regulation of lipocalin-2, a novel adipokine, by insulin. *Diabetes Care.* 2009; 32:129-131.
72. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Giordano D, Recupero S, Di BA. First trimester serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in gestational diabetes. *Diabet Med.* 2009; 26:1293-1295.
73. D'Anna R, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Corrado F, Buemi M. Second trimester neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a potential prediagnostic marker of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008; 87:1370-1373.
74. Mallbris L, O'Brien KP, Hulthen A ve ark. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a marker for dysregulated keratinocyte differentiation in human skin. *Exp Dermatol.* 2002; 11:584-591.
75. Westerlund U, Ingman T, Lukinmaa PL ve ark. Human neutrophil gelatinase and associated lipocalin in adult and localized juvenile periodontitis. *J Dent Res.* 1996; 75(8):1553-63.
76. Anwaar I, Gottsater A, Hedblad B, Palmqvist B, Mattiasson I, Lindgarde F. Endothelial derived vasoactive factors and leukocyte derived inflammatory mediators in subjects with asymptomatic atherosclerosis. *Angiology.* 1998; 49:957-966.
77. Boekhorst BC, Bovens SM, Hellings WE ve ark. Molecular MRI of murine atherosclerotic plaque targeting NGAL: a protein associated with unstable human plaque characteristics. *Cardiovasc Res.* 2011; 89:680-688.
78. Sahinarslan A, Kocaman SA, Bas D ve ark. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in acute myocardial infarction and stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2011; 22:333-338.

79. Bykov I, Junnikkala S, Pekna M, Lindros KO, Meri S. Effect of chronic ethanol consumption on the expression of complement components and acute phase proteins in liver. *Clin Immunol.* 2007; 124:213-220.
80. Ouchi Y, Kubota Y, Ito C. Serial analysis of gene expression in methamphetamine- and phencyclidine-treated rodent cerebral cortices: are there common mechanisms. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1025:57-61.
81. Adler M, Hoffmann D, Ellinger-Ziegelbauer H ve ark. Assessment of candidate biomarkers of drug-induced hepatobiliary injury in preclinical toxicity studies. *Toxicol Lett.* 2010; 196:1-11.
82. Aigner F, Maier HT, Schwelberger HG ve ark. Lipocalin-2 regulates the inflammatory response during ischemia and reperfusion of the transplanted heart. *Am J Transplant.* 2007; 7:779-788.
83. Mallbris L, O'Brien KP, Hulthen A ve ark. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a marker for dysregulated keratinocyte differentiation in human skin. *Exp Dermatol.* 2002; 11:584-591.
84. Bauer M, Eickhoff JC, Gould MN, Mundhenke C, Maass N, Friedl A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is a predictor of poor prognosis in human primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 108:389-397.
85. Cho H, Kim JH. Lipocalin2 expressions correlate significantly with tumor differentiation in epithelial ovarian cancer. *J Histochem Cytochem.* 2009; 57:513-521.
86. Miyamoto T, Kashima H, Suzuki A ve ark. Laser-captured microdissection-microarray analysis of the genes involved in endometrial carcinogenesis: stepwise up-regulation of lipocalin2 expression in normal and neoplastic endometria and its functional relevance. *Hum Pathol.* 2011; 42:1265-1274.
87. Bousserouel S, Kauntz H, Gosse F ve ark. Identification of gene expression profiles correlated to tumor progression in a preclinical model of colon carcinogenesis. *Int J Oncol.* 2010; 36:1485-1490.
88. Ruiz-Morales JM, Dorantes HR, Arrieta O, Chavez-Tapia NC, Motola KD. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) prognostic value in lung adenocarcinoma. *Tumour Biol.* 2015; 36(5):3601-10.
89. Furutani M, Arai S, Mizumoto M, Kato M, Imamura M. Identification of a neutrophil gelatinase-associated lipocalin mRNA in human pancreatic cancers using a modified signal sequence trap method. *Cancer Lett.* 1998; 122:209-214.

90. Wang HJ, He XJ, Ma YY ve ark. Expressions of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in gastric cancer: a potential biomarker for prognosis and an ancillary diagnostic test. *Anat Rec.* 2010; 293:1855-1863.
91. Moniaux N, Chakraborty S, Yalniz M ve ark. Early diagnosis of pancreatic cancer: neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of pancreatic intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer.* 2008; 98(9):1540-1547.
92. Sun Y, Yokoi K, Li H ve ark. NGAL expression is elevated in both colorectal adenomacarcinoma sequence and cancer progression and enhances tumorigenesis in xenograft mouse models. *Clin Cancer Res.* 2011; 17:4331-4340.
93. Smith ER, Zurakowski D, Saad A, Scott RM, Moses MA. Urinary biomarkers predict brain tumor presence and response to therapy. *Clin Cancer Res.* 2008; 14:2378-2386.
94. Barresi V, Tuccari G, Barresi G. NGAL immunohistochemical expression in brain primary and metastatic tumors. *Clin Neuropathol.* 2010; 29:317-322.
95. Villalva C, Sorel N, Bonnet ML ve ark. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin expression in chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2008; 49:984-988.
96. Ali T, Khan I, Simpson W ve ark. Incidence and Outcomes in Acute Kidney Injury: A Comprehensive Population-Based Study. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18:1292-1298.
97. Tabachnick and Fidell, 2013 B.G. Tabachnick, L.S. Fidell *Using Multivariate Statistics* (sixth ed.) Pearson, Boston (2013).
98. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(11):3365-70.
99. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI): [www.ADQI.org](http://www.ADQI.org) (access January 10, 2013).
100. Schinstock CA, Merfak H, Semret MH ve ark. Urinalysis is more specific and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is more sensitive for early detection of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28:1175-1185.
101. Di Grande A, Giuffrida C, Carpinteri G ve ark. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel biomarker for the early diagnosis of acute kidney injury in the emergency department. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009; 13(3):197-200.
102. Patel M, Sachan R, Gangwar R, Sachan P, Natu S. Correlation of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin with acute kidney injury in hypertensive disorders of pregnancy. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2013; 6:181-6.

103. de Geus HR, Bakker J, Lesaffre EM, le Noble JL. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin at ICU admission predicts for acute kidney injury in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183(7):907-14.
104. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE ve ark. The diagnostic accuracy of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the prediction of acute kidney injury in emergency department patients with suspected sepsis. *Ann Emerg Med.* 2010; 56(1):52–59.
105. Peacock WF, Maisel A, Kim J, Ronco C. Neutrophil gelatinase associated lipocalin in acute kidney injury. *Postgrad Med.* 2013; 125:82–93.
106. Soto K, Papoila AL, Coelho S ve ark. Plasma NGAL for the diagnosis of AKI in patients admitted from the emergency department setting. *Clin J Am Soc. Nephrol.* 2013;8(12):2053–2063.
107. Ozkan S, Durukan P, Kavalci C ve ark. Importance of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Differential Diagnosis of Acute and Chronic Renal Failure. *Iran Red Crescent Med J.* 2014; 16(8):e14133.
108. Chen C-F. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: Still a good predictive marker of acute kidney injury in severe septic patients. *Journal of the Chinese Medical Association.* 2016.
109. Wald R, Quinn RR, Luo J ve ark. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA.* 2009; 302(11):1179-85.
110. Zhang A, Cai Y, Wang P-F ve ark. Diagnosis and prognosis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care.* 2016; 20:41.
111. Rewa O, Wald R, Adhikari NK ve ark. Whole-blood neutrophil gelatinase-associated lipocalin to predict adverse events in acute kidney injury: A prospective observational cohort study. *J Crit Care.* 2015; 30(6):1359-64.
112. Kavalci C, Celikel E, Yilmaz MS ve ark. The value of serum NGAL in determination of dialysis indication. *J Pak Med Assoc.* 2014; 64(7):739-42).
113. Di Somma S, Magrini L, De Berardinis B ve ark. Additive value of blood neutrophil gelatinase-associated lipocalin to clinical judgement in acute kidney injury diagnosis and mortality prediction in patients hospitalized from the emergency department. *Critical Care.* 2013; 17:R29.