

**T. C.**  
**ANKARA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İç Hastalıkları Kürsüsü**  
**Prof. Dr. A. İlhan Özdemir**

**AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ'NDE**  
**FİBRİN YIKIM ÜRÜNLERİ**

**Uzmanlık Tezi**  
**1981**

**Dr. Necatî Örmeci**

YetiŒmemde büyük emekleri olan tüm hocalarıma ve alıŒma arkadaşlarıma, ayrıca alıŒmamdaki katkıları dolayısıyla Fizyopatoloji Kürsüsü ğretim yesi ve yardımcılara teŒekkr bir borç bilirim.

Dr. Necati rneci

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No. :

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GERİBİÇ VE YÖNTEM.....	14
BULGULAR.....	16
TARTIŞMA.....	21
ÖZET.....	24
KAYNAKLAR.....	25

## G İ R İ Ő

Çeşitli parankimal böbrek hastalıkları ile etyolojisi ne olursa olsun oluşan akut böbrek yetmezlikleri (ABY) ve fibrinojen fibrin yıkım ürünleri arasındaki ilişki ilk defa 1968'de Wardle tarafından araŐtırıldı (27). Daha sonra bir çok araŐtırmacılar tarafından bazı böbrek hastalıklarında böbrekte fibrinojen depolanması, kanda ve idrarda fibrin yıkım rnleri (FY) nin arttıŐı gösterildi (3,4,7,10,12, 13,16,25,26).

Bugün ABY nin etyopatogenezi kesin olarak aıklıŐa kavuŐmuŐ deŐildir. Bu hastaların böbrek dokusunda immünofloresan yöntemi ile yapılan çalıŐmalarda immün globilin depolanmaları görülmemiŐtir (12). Hardaway'ın (13) irreversibl Őokta intravasküler koagülasyon ile mikrosirkülasyondaki deŐiŐiklikleri açıklayan varsayımı özellikle endotoksine baŐlı ABY li hastaların önemli bir kısmında böbrek dolaŐımında görülen peritübüler kapiller trombozun etyopatogenezdeki rolünü ön plana çıkarmıŐtır. Immnofloresan yöntemi ile kortikal nekroza baŐlı ABY li hastalarda yapılan çalıŐmalarda arteriyoler ve glomerüler fibrin trombüsleri, tublslerde fibrinojen depolanması, karaciŐer kupfer hücrelerinde fibrinojen depolanması dalakta folliküllerin retiküler aŐında ve kırmızı pulpada yama biŐiminde fibrinojen depolanması bu fikri desteklemektedir.

Gebelikten korunma yöntemlerinin gereŐince bilinmemesi sonucu istenmeyen gebeliŐin sonlandırılması giriŐimi, halk ilaçlarının kullanıl-

ması septik abortusa bağlı akut tubüler nekroz oluşumunu arttırmaktadır. Bu durum Türkiye için de önemli sorunlardan biri halindedir.

Biz akut tubüler nekroza bağlı akut böbrek yetmezliği ile FYÜ arasındaki ilişkiyi ve FYÜ seviyeleri ile hastaların gidişi ve prognoz arasında bir ilişkinin olup olmadığını saptamak için bu çalışmanın yapılmasına karar verdik.



## GENEL BİLGİLER

Akut böbrek yetmezliği böbrek fonksiyonlarında hızlı bir azalma sonucu giderek artan toksik madde birikimi ve oligo anüri ile karakterlidir.

**SİNONİMLERİ:** Aşağı nefron nefrozu, akut tubüler nekroz, akut tubülo-intersitisyel nefrit<sup>(19)</sup>.

**ETYOLOJİ:** Akut böbrek yetmezliği çok çeşitli nedenlerle oluşmaktadır. Bunlar Tablo I de özetlendi.

Akut tubüler nekrozun etyolojisi ne olursa olsun olguların hemen tümünde böbrekte iskemi oluşur. Böbrekteki iskemi reversibl olup zamanında ve erken müdahale yapılmazsa irreversibl hale geçerek **ATN** oluşmaktadır. ATN un teşekkül ettiği durumlarda etyolojiye yönelik sağıtımın yanı sıra diyaliz yöntemleri ve diğer destekleyici sağıtımlar ile tubüler fonksiyonların geri dönmesi için zaman kazanılır.

Olguların sağıtımı sırasında ve sağıtım sonrası prognozu tayin eden herhangi bir kriter elimizde mevcut değildir. En iyi sağıtım yöntemleriyle dahi % 60 mortalite mevcuttur. II. Dünya Savaşında husule gelen ABY li olgularda mortalite % 90, Kore Savaşında % 53, Vietnam Savaşında ise % 63 bulunmuştur<sup>(22)</sup>. Mortalitenin çok yüksek oluşunun kanımca en büyük nedeni etyopatogenezin tam aydınlatılamamış olması ve sağıtım yöntemlerinin yetersiz oluşudur. Son zamanlarda etyopatogenezden Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DIC) sorumlu tutulmaktadır. DIC un anlaşılabilmesi için normal pıhtılaşma ve pıhtı erimesi olayları Tablo II de özetlendi. Burada görüldüğü gibi plazmadaki serbest plazminin her ne şekilde olursa olsun an-

tiplazmin tarafından nötralize edilemeyişi patolojik fibrinolizis ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin yok olmasına neden olur. Plazmin pıhtılaşma faktörlerinden olan fibrinojen (Faktör I) 330.000 dalton mol ağırlığında uzun bir molekül olup genişliği  $45 \text{ \AA}$ , uzunluğu  $600 \text{ \AA}$  kadardır. Elektron mikroskopunda uzun bir orta göbek ve onu saran 3 kürecikten yapılmış şekilde görülür. Alfa, beta ve gama olmak üzere 3 zincirden oluşur ve zincirler birbirlerine 2 N - terminal disülfid köprüsü ile bağlıdır. İki uçtaki nodüllerin disülfid bağlı bölgeleri ve ortadaki nodülün 2 dimerin birleştiği simetri düzlemi olduğu kabul olunmaktadır. Trombin fibrinojeni ileri derecede spesifik ve düzenli bir şekilde parçalar. Önce alfa zincirini disülfid bağının distalinden koparır. Ve fibrinopeptit A denilen bir parça ayırır, sonra beta zincirini parçalar ve fibrinopeptit B ayırır. Fibrinopeptit A ve B den noksan moleküle fibrin monomer denilir. Fibrin monomerleri polimerize olurlar. Ve fibrin jeli oluşur. Ancak bu polimerizasyonda bağlantılar hidrojen bağları ile olur ve jel yüksek tuz konsantrasyonu veya pH düşüklüğü ile kolayca çözülebilir; fakat Faktör XIII (Fibrini stabilize eden faktör) pıhtıda kovalant bağlar kurarak pıhtıyı sabitleştirir.

Trombinin aksine plazmin kuvvetli ve daha non spesifik bir enzimdir, bir çok protein ve polipeptitleri parçalayabilir. Fibrinojene etki ettiği zaman önce ufak parçalar ayrılır ve geride molekülün ağırlıkça % 80'ini içeren bir parça kalır ki buna fragmant X denilir. Fragmant X in parçalanmasıyla fragmant Y ve D oluşur. Fragmant Y den de ikinci bir D ve E fragmantları parçalanır dolayısıyla yıkım son ürünleri 2D ve 1 E

fragmanı ve daha ufak peptit fragmentlar topluluğudur. Fragment X trombinle hala pıhtılaşabilir fakat pıhtılaşma çok yavaş olur. Tersine D ve E fragmentları trombinle pıhtılaşamazlar. Fragment X 270.000 fragment Y 165.000 dalton molekül ağırlığındadır. Daha küçük olan fragment D 85.000, fragment E 55.000 dalton molekül ağırlığındadır. Böbrek fonksiyonları normal olduğu zamanlar FYÜ nin yarı ömrü 4 saattir. Fakat böbrek fonksiyonları bozuk olduğu zaman ve DIC olgularında 80 saati bulabilir<sup>(5)</sup>.

Fibrin yıkım ürünlerinin serum ve idrar değerleri arasında ilişki yoktur. İdrardaki FYÜ nin ortaya çıkışının non selektif proteinüriye bağlı olduğu halen bilinmemektedir<sup>(3,7)</sup>. İntrarenal fibrinin çoğu mezansiyal hücrelerin fagositozu ile ortadan kaldırılır; muhtemelen mezansiyal hücrelerde sindirilir. İlâve olarak glomerül bazal membranından geçen FYÜ nin bir kısmı proksimal tubülüslerde yakalanarak ortadan kaldırılır. Bu yüzden idrarla ortaya çıkan miktar tubüler hasarın derecesine bağlıdır<sup>(3,7)</sup>. Fibrinojenin plazmin ile sindirilmesinin erken devresinde fibrinojenin trombinle pıhtılaşmasını bariz derecede engelleyen kuvvetli bir antikoagülan oluşur. Bugün bunun antikoagülan X ve Y fragmentları olduğu anlaşılmıştır. Bunların antikoagülan etkileri 2 mislidir. Yavaş pıhtılaşmaları için mevcut trombin yönünden fibrinojenle rekabete girerler ve böylece "Competitif inhibitor" gibi davranırlar. İkincisi ve daha önemlisi, fibrinmonomeri ile suda erimez, pıhtılaşmaz kompleksler oluştururlar ve böylece fibrin jeli oluşmasını önlerler.

Sherry ve grubunun<sup>(2)</sup> gösterdikleri gibi fibrin, fibrin monomeri fibrinojenin plazmin ile sindirimi ilerledikçe X ve Y fragmentları zaman-



la D ve E fragmantlarına döner ve antitrombik etkileri söner. Ancak fragmant D ve E nin bazı biyolojik etkileri vardır. Sherry ve grubu, fibrin monomeri D ve E fragmantları karşısında polimerize olduğu zaman kabaca anormal bir pıhtı yapısı oluştuğunu göstermişlerdir. FYÜ karşısında fibrin monomeri oluştuğu zaman izleyebileceği yollar aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

1- Fibrinojen ile kompleks yapabilir ki suda eriyen bir jel verir ve bu da trombinle pıhtılaşabilir.

2- Kendisi gibi monomerler ile bağlar kurarak stabil fibrin jeli verir.

3- Fragmant X ve Y ile kompleks yapabilir ve bu kompleksler pıhtılaşmaz. Hele trombin bu komplekslerle bağ kurabildiğinden fibrin monomeri ile fragmant X ve Y den oluşan kompleks kuvvetli bir antitrombin görevi görür.

4- Fibrin monomeri D ve E fragmantları karşısında polimerize olabilir ki bu zaman fragmantlar yapıya yavaş katılırlar ve kabaca anormal bir fibrin jeli oluşur. Elektron mikroskopunda görünen erken fibrinojen yakım ürünlerinin bir başka önemli fizyolojik fonksiyonu vardır. Bunlar bulunduğu zaman trombositler trombin dahil agregan etkenlere karşı çok zayıf cevap verirler.

Her 1.000-5.000 gebenin birinde akut başlangıçlı oligüri ve böbrek fonksiyon kaybıyla karakterli akut böbrek yetmezliği oluşur<sup>(9)</sup>. Gebelik sırasında oluşan ABY nin dağılım sıklığı bimodaldır. Birinci peak 16. hafta civarında, 2. peak ise 36. hafta civarındadır<sup>(19,21)</sup>. Gebeliğe bağlı olarak gelişen ABY ile ilgili olarak 3 ayrı klinik sendrom ortaya çıkar: Vazomotor nefropati, ATN, post partum ABY<sup>(9)</sup>.

Doğumdan bir gün sonra ve 7 ay arasında oligüri ve mikroanjiyopatik anemi ile ortaya çıkar. Bunlar arasında en sık görüleni vazomotor nefropati olup septik abortus, yanlış kan transfüzyonu veya hemoraji sonucu olur. Abortusu takiben oluşan böbrek yetmezliğinin etyolojisinde hipotansiyon ve pelvisten kökenini alan infeksiyon rol oynar. Pek çok vakada her ikisi de mevcuttur. Hipotansiyon ya kan kaybını takiben oluşan hipovolemiden ya da esas infeksiyonun sistemik etkilerinden oluşur. Bir diğer faktör de abortusa neden olan kimyasal ajanların direkt nefrotoksik etkisidir<sup>(6)</sup>. Geç gebelik döneminde hipovolemi, preeklampsi ve eklampside böbrek klirenslerinin normal gebelere göre belirgin derecede azaldığı gösterilmiştir<sup>(21)</sup>.

Sheehan ve Davis<sup>(21)</sup> hayvan deneylerinde ABY nin oluşmasında önce arterioller spazm olduğunu, daha sonraki periyotta devam eden spazmın dokü nekrozuna sebep olduğunu göstermişlerdir. Bu spazmın temelinde yatan neden bilinmemekle birlikte Heptinstall'e göre DIC ve damarlarda fibrin depolanması sorumludur.

Akut tübüler nekroza bağlı ABY li olguların patogenezi karanlık olmakla birlikte DIC gelişimine ait birçok kanıtlar mevcuttur<sup>(9,10,12,13,16,26,27)</sup>. DIC etyopatogenezine etkili faktörlerin başında intrinsek ve ekstrinsek sistemdeki aktivasyonlar, retikulo endotelial sistem blokajı, plazmin oluşumunda artış fibrinojene etkili bazı faktörler gelmektedir<sup>(15)</sup>.

Fibrinojen metabolizmasının ara ürünlerinin teşekkülü ile düşük derece DIC fibrin trombüsleri olmadan da meydana gelebilir<sup>(13,21)</sup>.

Humair ve arkadaşları<sup>(10)</sup> deneysel olarak farelere Polyanethol Sulfonate injekte ederek DIC oluşturmuşlar ve kapiller looplar arasında

trombüs teşekkülü ile birlikte glomerüller arasında benek tarzında fibrin-fibrinojen teşekkülünü göstermişlerdir. Aynı zamanda hayvanlara Epsilon Amino Kaproik Asit (plazminojen aktivitesini inhibe eder) verilmesi lezyonların teşekkülünü arttırmıştır. Buradaki lezyonlar akut tübüler nekrozda husule gelen histopatolojik lezyonlarla tamamen koreledir.

Dissemine intravasküler koagülasyonun sebebi ne olursa olsun böbrek hedef organdır. Böbrekte glomerul kapillerlerinde mikro trombüsler teşekkül eder<sup>(1,12,15,16,19)</sup>. Intravasküler koagülasyonun teşekkülü organeller, vakuoller, serbest ribozomlar ve mitokondrilerin şişmesi ve artması ile karakterize olup mezangial hücrelerde ani reaksiyona yol açan bu değişiklikler bazal membran benzeri sekresyonlar ve fibrin fago-sitozu ile birlikte görülür. Birkaç saat içinde glomerulde lokal fibrinolitik aktivitede çok belirgin bir artış görülebilir. Birkaç gün içinde de selüler proliferasyon ve diğer değişiklikler ortaya çıkabilir. Trombositler ve fibrin lümeninde görülebilir. Endotelial hücreler mezangial hücrelerdekine benzer değişiklikler gösterir. Subendotelial veya intra membranöz depolar yarı şeffaf olabilir veya FYÜ ni gösteren yoğun fibrinolitik materyelden ibaret olabilir<sup>(12, 23)</sup>. Bazal membrana benzer materyelin devamlı depolanması glomerul kapillerlerinin tıkanmasına ve glomerul hiyalinizasyonuna sebep olabilir<sup>(12)</sup>.

Koffler ve arkadaşları<sup>(13)</sup>, ABY li hastalarda arterioller ve glomerüller fibrin trombüslerini PAS, PTAH ve LENDRUM yöntemi ile boyadılar. Glomeruler yumaklarda nadiren yayılmakla birlikte afferent bölümleri de kapsayan küçük arteriollerde vasküler trombüsler gözlediler. Fibrin trombüslerine ilâveten immünofloresans ile diffüz glomerüller fibrinojen depolanmasını gösterdiler. Karaciğer kupfer hücrelerinde gösterilen

materyelin fibrin boyaarıyla boyanması fakat florosiyane antifibri-  
nojen serum ile reaksiyon göstermesi kanda dolayan fibrinojen polimer-  
lerinin **retikulo** endotelial sistem tarafından fagosite edildiğini gös-  
terir. Fibrin yakıma ve koagülasyon arası ürünlere benzer dolayan fib-  
rinojen polimerleri retikulo endotelial sistemde gösterilmiştir. İntra-  
vasküler koagülasyon olmadığı normal karaciğerde kupfer hücrelerinde fib-  
rinojen bulunmamıştır.

Antikoagulanların etkisi lezyonların gelişmesinden önce sağıtımın  
başlatılabildiği deneysel nefritlerde dramatiktir. Yeterli dozda heparin  
veya **warfarin** yapmak sadece fibrinoit materyel ve fibrin depolanmasını  
önlemekle kalmaz, aynı zamanda immün globilin depolanması ve proteinüri-  
nin **söbat** etmesine rağmen glomerüler sklerozu ve "crescent" teşekkülünü,  
glomerülün progressif obliterasyonunu önler. Fibrinolitik ajanlar fare-  
lerde heparinden çok daha etkili olmaktadır. Heparin ve Warfarin Sana-  
rally-Schwartzman reaksiyonunu önlemektedir. Alfa adrenerjik ve antit-  
rombotik ajanların **antikoagülön** ilaçların etkinliğini arttırması vaskü-  
ler spazmın oluşumu ve devamında trombositlerin muhtemel rolünü ve lez-  
yonların patogeneğinde vazoaaktif faktörlerin önemini ifade eder. Vazomo-  
tor aktivite şüphesiz böbrekte intravasküler koagülasyonun etkisinin  
şiddet ve süresinin saptanmasında önemli rol oynar. Vazomotor faktörler  
bazı durumlarda sebebe yönelik bir rol oynar. Hemorajik şoka eşlik eden  
**kortikal** iskemi ve jeneralize Sanarally **Schwartzman** reaksiyonunda olu-  
şan böbrek anormallikleri adrenerjik reseptörlerin bloke edilmesiyle ön-  
lenebilir. Heparin, katekolaminlerle oluşan şok ve Schwartzman fenomeni-  
nin böbrek üzerindeki etkilerine müdahale eder. Katekolaminlerle oluşan  
şokla birlikte görülen hemolizi adrenerjik reseptör blokürleri tamamen

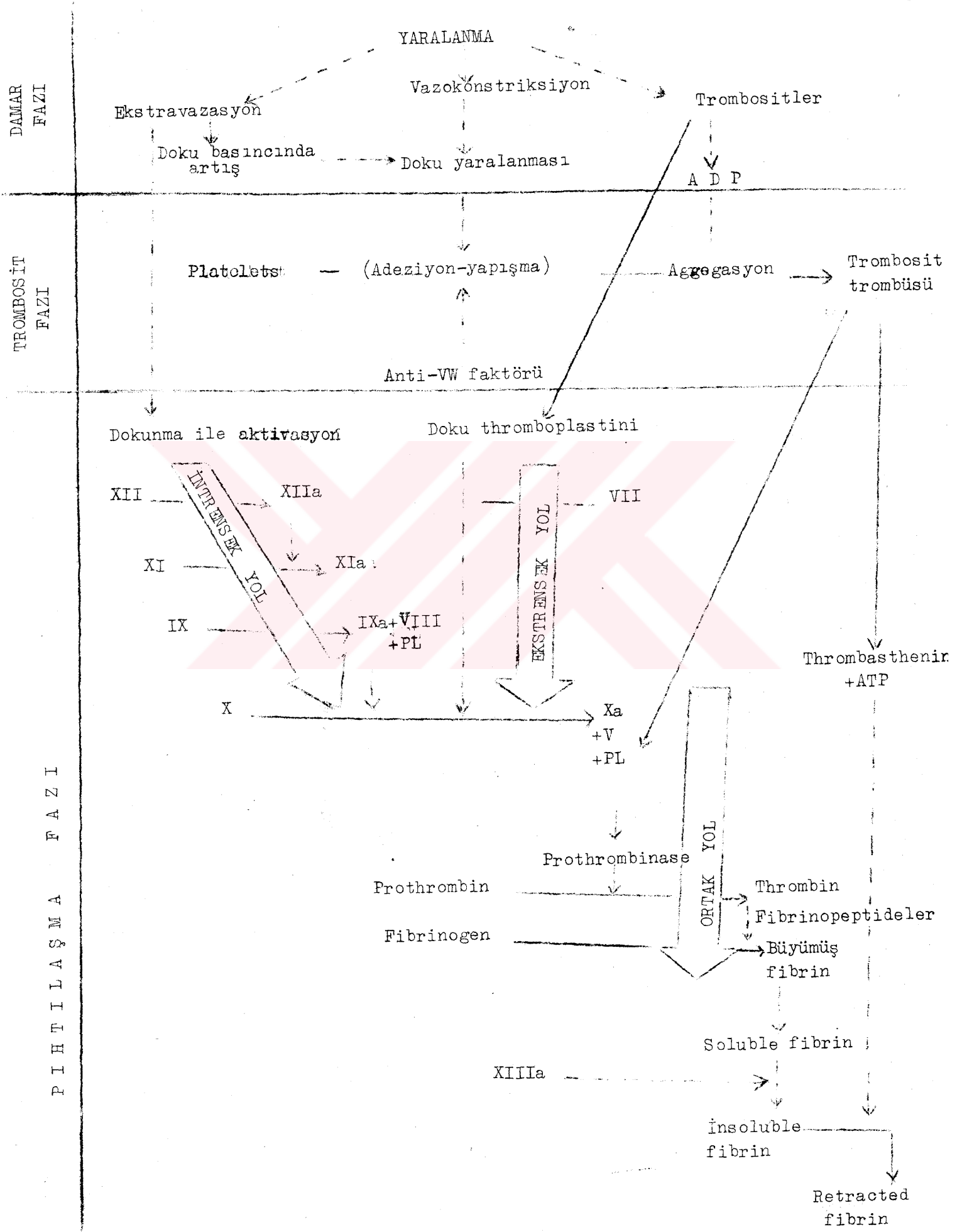
ortadan kaldırırken heparin azaltır. Katekolaminlerin etkisiyle mikrosirkülasyondaki meydana gelen morfolojik değişiklikler muhtemelen DIC ve mikroanjiopatik hemolize sebep olmaktadır. Vazoaktif aminlerin infüzyonu ile oluşan konstrüksiyon ve dilatasyon alanları endotel hücrelerindeki düzensizliklerin trombozun ve mikrosirkülasyondaki koagülasyonun tabanını oluşturmaktadır. Birlikte görülen kan akımında azalmada intravasküler trombozu alevlendirecektir. Trombüsün vazomotor etkileri fasit daireyi başlatabildiklerinden bir kenara itilmemelidir. İntra arteriyel trombin potent bir vazoaktif ajandır. Bu etki trombosit agregasyonunu önleyen ajanlarla önlenabilir. Trombosit ve vazoaktif düşük molekül ağırlıklı FYÜ ile salgılanan vazoaktif faktörlerde damar değişikliklerine katılır. Yüksek renin seviyelerinin ATN ile ilişkili böbrek iskemisinde primer ve sekonder rol oynadıkları halen tartışmalıdır. Anjiotensin infüzyonları ATN oluşturacaktır. Alfa adrenerjik reseptör blokajı yapan ajanlar ve anjiotensin 2 ye karşı pasif immünizasyon ABY de bir dereceye kadar rol oynar<sup>(12)</sup>.

Kincaid-Smith ve arkadaşları<sup>(11)</sup>, irreversibl ABY li 6 olguda sitroit ve immünosüpressif ilaçlara ilave olarak yüksek doz heparin infüzyonu ile 4 olguda şifa elde etmişlerdir.

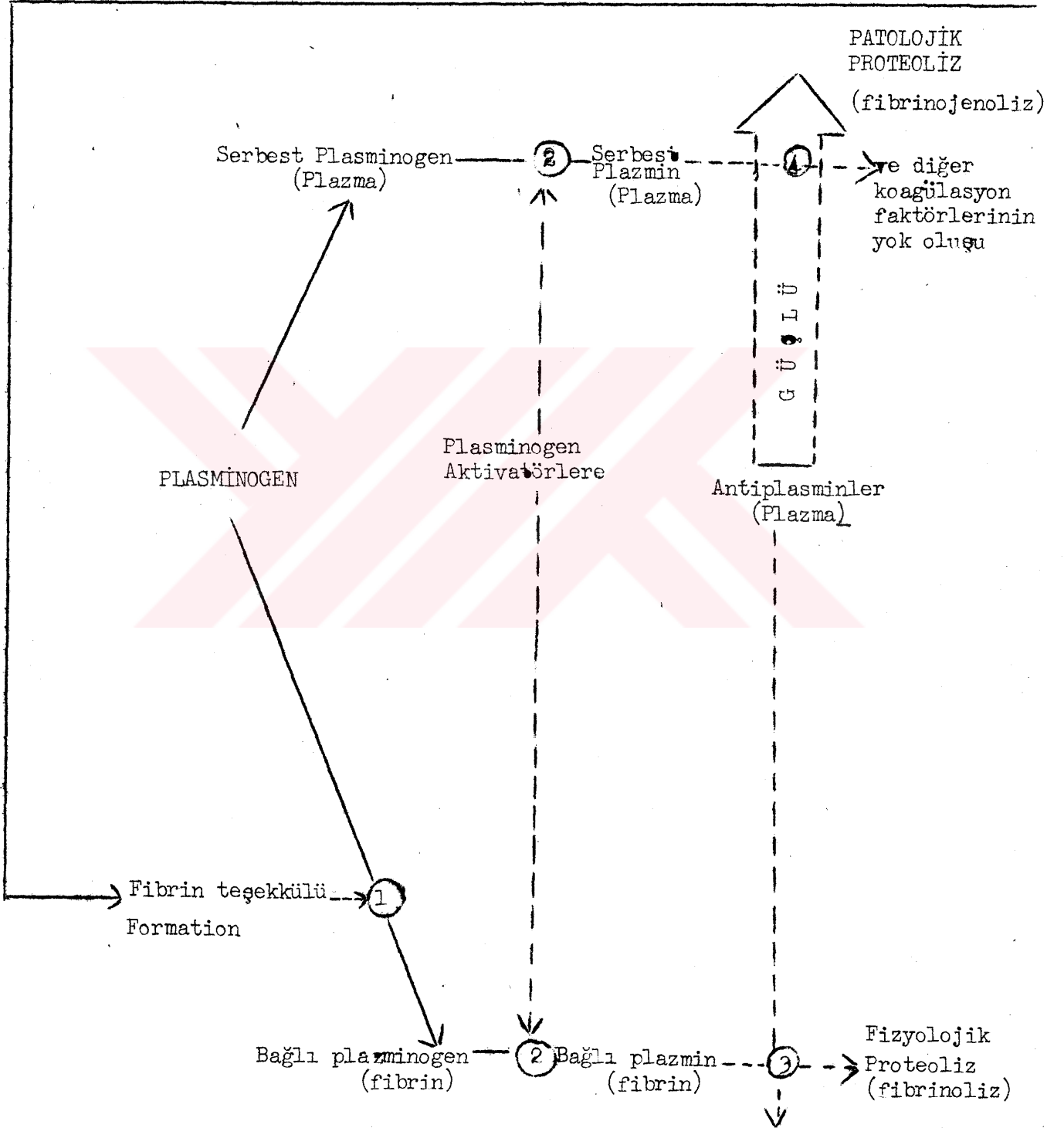
AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİNE YOLAÇAN PARANKİMAL BÖBREK HASTALIKLARI (22)

- 1) Akut Glomerulonefritler
  - Akut Post Streptokoksik Glomerulonefrit
  - Sistemik Lupus Eritematozis
  - Bakteriyel Endokardit
  - Goodpasture Sendromu
  - Schonlein-Henoch Purpurası
  - Hipersensitivite Anjitiisi
- 2) Bilateral Kortikal Nekroz
  - Obstetrikal Kazalar
  - Gram negatif sepsisler
  - İskemi
  - Hiper akut renal allograft rejeksiyonu
  - Gastroenteritis (Çocuklarda)
- 3) Bilateral Papiller Nekroz
  - Analjeziklerin Kötüye Kullanılması
  - Sickle Cell Hastalığı
  - Diabetes Mellitus
- 4) Tubülüslerin ve/veya İntersisyumun Hastalığı
  - Akut Pielonefrit
  - Akut Allerjik İntersisyel Nefrit
  - Hipokalemi Nefropati
  - Hiperkalsemi
  - Akut Ürik Asit Nefropatisi
  - Miyelon Böbreği
- 5) Böbrek Damar Sistemi Hastalıkları
  - Renal Arter Tıkanması
  - Renal Ven Tıkanması
  - Hızlanmış Hipertansiyon
  - Hızlanmış Skleroderma
- 6) Akut Nefrotoksik ve/veya Polisitenik Böbrek Yetmezliği

Tablo II : Kan Dindirme Olayının Basitleştirilmiş Bir Şeması (8)



TABLO II : Fibrinolitik Enzim Sisteminin Basitleştirilmiş  
(Devamı) Bir Şeması







## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 1980 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Klirğine başvuran, öyküsü, klinik ve labaratuvar bulgularıyla ABY i tanısı konulan 19 hasta üzerinde yapıldı. Hastaların yaş ortalaması 34,8 yıl olup 15 kadın, 4 erkekdi. Kontrol grubunu 4'ü kadın, 7'si erkek, toplam 11 gönüllü Tıp öğrencisi oluşturdu.

Her olgudan sağtımdan önce üre, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, kan elektrolitleri, fibrin yıkım ürünleri, lökosit, eritrosit, sedimantasyon tayinleri yapıldı ve idrar örnekleri alındı.

Fibrin yıkım ürünleri, Well-Come firmasına ait fibrin yıkım ürünleri kiti ile microtiter sistemi kullanılmak suretiyle Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyopatoloji Kürsüsünde yapıldı<sup>(28)</sup>. Çalışmada V'HO hemaglutinasyon plakları kullanıldı. Tablo III de görüldüğü gibi V'HO hemaglutinasyon plağındaki kuyucuklara fibrinojen standardı, sitrat tamponu, antiserum, sensitize eritrositler, serum konulduktan sonra en az iki saat aglutinasyon teşekkülü için beklendi. Kontrol grubuna ait aglutinasyonun teşekkül ettiği kuyudan bir önceki kuyu belirlendi. Bu kuyuya tekabül eden rakam, diğer aglutinasyonun teşekkül ettiği kuyuların sıra numarasıyla çarpılarak plazma FYÜ seviyeleri mikrogram/cc cinsinden hesaplandı.

### TABLO III DEKİ KISALTMALAR:

	Dilüsyonun başlangıç noktası
	Dilüsyonun bitiş noktası
C	Sitrat tampon
S	Serum
Fs	Fibrinojen standardı
As	Anti serum
Sc	Sensitize eritrositler

Tablo III : Fibrin yıkım ürünlerinin tayinini gösteren şema (28).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
A	Fs As Sc	C Fs Su As	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C-2	C S Sc
B	S As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc		C S Sc
C	S As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc		C S Sc
D	S As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc		C S Sc
E	S As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc		C S Sc
F	S As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc		C S Sc
G	S As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc		C S Sc
H	S As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc	C As Sc		C S Sc

## B U L G U L A R

Bu çalışmayı oluşturan 19 olgunun 15'i kadın, 4'ü erkek idi. Yaşları 24 ile 57 arasında değişmekte olup ortalama 34,8 yıldır. Olguların etyolojik tasnifi Tablo IV de gösterildi.

Olgulara ait fizik bulgular Tablo V de, yine olgulara ait bazı laboratuvar sonuçları Tablo VI da özetlendi.

Kliniğe müracaat ettikleri zaman 9 olgunun (% 47,3) şuuru kint ve koopere değillerdi. Bunların 4'ünde asidoz da mevcuttu. Olguların 6'sında (% 31,5) hipotansiyon, 8 olguda (% 42,1) taşikardi, 6'sında (% 36,8) ikter mevcut olup, 1 olgudaki hafif SGOT yükselmesi ve flokulasyon testlerindeki bozukluk dışında KCFT ve enzim seviyeleri normaldi. İkterli olguların FYÜ seviyeleri yüksek olmakla beraber anikterik olgulara oranla FYÜ seviyeleri ve prognoz yönünden belirli özellik teşkil etmedi. Üç olguda gastro intestinal sistem kanaması, birinde diş eti kanaması oluştu. Olguların tümünde üre yüksek seviyelerde bulundu. Kreatinin ise bakılan 15 olguda da yüksekti.

Olguların 18'inde (% 94,7) üriner enfeksiyon tespit edilmiş olup bunların birinde ilave olarak pnömoni ve menenjitisi saptanarak kan kültürü ve beyin omirilik sıvısı kültüründe staphylococcus Aureus üretildi.

Olguların serum FYÜ ortalaması 43,379 mikrogram/cc (standart sapma: 14.057) kontrol grubunda ortalama FYÜ: 19.091 (standart sapma:10.445) bulundu. Her iki grup arasındaki ortalamaların farkı önemli olup

t: 4,976      p < 0,001 bulunmuştur.

Olguların semptomatik ve dializ yöntemleriyle sağıtımı sonucu dokuz olgu şifa buldu, biri kendi isteği ile tedaviyi yarıda keserek taburcu oldu, 9 olgu ise vefat etti (mortalite % 50). Vefat edenlerle etmeyenlerin FYÜ ortalamaları arasında fark bulunamadı.  $t:0,38$   $p > 0,05$

Tablo IV: Çalışmayı Oluşturan Olguların Etyolojik Dağılımı

Etyoloji	Olgu Sayısı	Yüzde
Septik Abortus	12	63,5
Post Operatif	3	15,7
Post Partum	1	5,2
Şok	1	5,2
Kronik Böbrek Yetmezliğinde Akut Atak	1	5,2
Enteritis	1	5,2
Toplam	19	%100,0

Tablo V : Olgulara Ait Bazı Fizik Bulgular

OLGU No.	PROTOKOL	T.A mmHg	Nabız	Suur	Patolojik Bulgular
1	564/19977	115/70	88	Bulanık	-
2	1767/29634	130/90	120	N	2°/6 sistolik sufl , Melena
3	1166/21775	90/40	82	N	skleralar ikterik, ödem (+)
4	Hemodiyaliz 80/9371	90/40	80	N	skleralar ikterik, ödem (+)
5	1208/20350	90/60	112	N	-
6	979/18617	150/80	138	Bulanık	Diş etleri kanamalı
7	1044/19769	190/100	104	N	2°/6 sistolik sufl. Hepatomegali
8	Üroloji 929	170/100	100	N	-
9	1003/17418	160/80	100	N	siyanoz (dil ve dudaklarda) sağ kalp yetmezliği
10	1221/22737	100/70	80	N	ikter
11	İntaniye 433	80/60	130	Bulanık	Sol akciğer bazeline raller ve suflan solunum Ense sertliği (+)
12	1622/30279	100/60	116	Bulanık	Siyanoz, skleralar ikterik 2°/6 sistolik sufl.
13	1308/24295	80/60	88	Bulanık	ikter, hepatomegali
14	1419/26651	230/130	80	Bulanık	ödem
15	1585/29643	110/80	80	N	GIS kanama, ödem (+) 2°/6 sistolik sufl.
16	1376/23226	140/80	74	Bulanık	Turgor tanüs azalmış Akciğerde sonor ronküsler
17	1074/19817	100/70	72	Bulanık	ikter, ödem, Hepatomegali
18	848/ 16387	110/60	88	N	Konjonktivalor ikterik S3, 2/6 sistolik sufl, ödem
19	Kardiyoloji 1739		180	Bulanık	Hematemez, Hepatomegali solda krepitan raller.

Tablo VI : Olgulara Ait Bazı Laboratuvar Sonuçları

Olgu No.	YAŞ	İŞ	MEMLEKET	mikrogr/cc FYÜ	% mg ÜRE	mg KREATİNİN
1	45	E.K <sup>x</sup>	Kastamonu	30	353	
2	28	Hademe	Çorum	61,44	168	8,4
3	30	E.K	Kastamonu	20	440	24
4	28	E.K	Trabzon	30	385	5,9
5	24	E.K	Kastamonu	30	130	7,4
6	36	E.K	Malatya	40	280	21,2
7	38	E.K	Diyarbakır	60	200	10,7
8	40	Dekorator	İzmit	50	333	21,3
9	57	E.K	Erzurum	60	180	17,2
10	30	E.K	İsparta	50	260	
11	33	E.K	Afyon	40	164	5,2
12	26	E.K	Kırşehir	30,72	120	
13	30	E.K	Çankırı	30	141	15
14	35	E.K	Ankara	61,44	139	10,7
15	35	E.K	Tokat	61,44	300	24,2
16	40	Çiftçi	Bolu	40	270	12,8
17	32	E.K	Yozgat	60	577	13,2
18	35	E.K	Malatya	30	190	7,8
19	40	-	Ankara	40	125	

x (Ev Kadını)

Tablo VI nın Devamı

No.	KISA İDRAR	SAĞITIM	SONUC
1	Miktar: 100 cc, Bulanık D:1010 Bol lökosit 15-20 eritrosit	Hemodiyaliz	Exitus
2	Miktar: 30 cc D:ölçülemedi, Protit:7gr. 18-20 lök, Mebzul eritrosit	Hemodiyaliz Peritondiyalizi	Şifa
3	Miktar: 940 cc, D:1013 protit eser 7-8 lökosit, Mebzul eritrosit	Tıbbi	Şifa
4	Veremedi	Hemodiyaliz	Exitus
5	Miktar: 300 cc, D:1004, Protit 0,5 gr. Mebzul lökosit	Peritonealdializ Hemodiyaliz	Kendi isteğiyle taburcu
6	Miktar: 250cc, D:1008, Protit eser Bol lökosit, tek tük eritrosit	Hemodiyaliz	Şifa
7	Miktar: 400cc, D:1013, Protit 2gr. Silne lökosit ve eritrosit	Periton dializi	Şifa
8	Miktar: 60cc, D:1015, Protit (+) 1-2 lökosit, Mebzul eritrosit	Hemodiyaliz	Exitus
9	Miktar: 60cc, D:1023, Protit (+ +)4gr. Mebzul lökosit, 7-8 eritrosit	Periton dializi	Exitus
10	Miktar: 160cc, D:1014, Protit (+) 0,5gr. Silne lökosit	Periton dializi	Şifa
11	Miktar: 150cc, D:1016, Protit (-) 6-7 lökosit, 5-6 eritrosit	Hemodiyaliz	Exitus
12	Miktar: 15cc, D:ölçülemedi, Protit (+++) 8-10 lökosit, silne eritrosit	Hemodiyaliz	Exitus
13	Miktar: 700cc, D:1008, Protit (+) Mebzul lökosit, 25-30 eritrosit	Hemodiyaliz	Şifa
14	Miktar: 1100cc, D:1011, Protit (+) 8-10 lökosit, Mebzul eritrosit	Tıbbi	Exitus
15	Miktar: 100cc, D:1012, Protit 2,5gr. Mebzul lökosit ve eritrosit	Hemodiyaliz	Şifa
16	Miktar: 200cc, D:1006, Protit eser 8-10 lökosit, Mebzul eritrosit	Hemodiyaliz	Şifa
17	Miktar: 200cc, D:1013, Protit 0,5gr. Mebzul lökosit	Peritoneal dializ	Exitus
18	Miktar: 400cc, D:1017, Protit 0,5gr. 8-10 lökosit, 18-20 eritrosit	Peritoneal dializ	Şifa
19	D:1030, Protit +), 25-30 lökosit	Hemodiyaliz	Exitus

## T A R T I Ő M A

Akut böbrek yetmezliği, özellikle akut tubüler nekroza bağlı olan Őekli dünyada küçümsenmeyecek kadar sk görülmektedir. Ülkemizde ise zdemir'in<sup>(18)</sup> 1280 olguluk böbrek biyopsisi serisinde % 1,03 oranında görülmektedir. Ancak birçok olguya klinik tablonun ağır oluğu, kanama olasılığının yüksek oluğu nedeniyle erken dönemde biyopsi yapılmam ol-  
ması ve mortalite oranının yüksek olması sonucu bu oran yanıltıcıdır<sup>(18)</sup>. Hastane çalışmalarımızda edindiğimiz genel kanıya göre fazlaca oluğu bir gerçektir.

Ober ve arkadaşları<sup>(17)</sup> abortusa bağlı ABY sıklığını % 20-40 bildir-  
mişlerdir. Bayın ve arkadaşları<sup>(14)</sup> 27 olguluk akut böbrek yetmezliği serisinde % 52,2 oranında septik abortus saptamışlardır. Bizim olgularımızda bu oran % 63,1 olarak saptandı. Bu durum septik abortusa bağlı ABY nin ülkemizdeki önemini açıkça vurgulamaktadır.

Gazzori ve Katz<sup>(21)</sup>, 1966 da abortusa bağlı ABY li hasta grubunda % 100 oranında üriner enfeksiyon, % 10'dan daha az oranda büyük kan kaybı olduğunu bildirdiler. Biz olgularımızda literatüre uygun olarak % 94,7 oranında üriner enfeksiyon saptadık.

Smith ve arkadaşları<sup>(20)</sup> ABY li olgularda % 70 lökositoz ve pelvik enfeksiyon saptamışlardır. Biz % 50 oranında lökositoz saptadık.

Wardle ve arkadaşları<sup>(25)</sup> nın 16 olguluk ABY serisinde 12 olguda önemli derecede endotoksinemi tespit edilmiş ve aynı zamanda artm fib-  
rinojen katabolizması endotoksinemiye bağlanmıştır. Endotoksinemi faktör



XIII, faktör XI, trombosit faktör 3 ve 4 üzerine etki ederek DIC teşekkülüne yol açtığı ileri sürülmektedir<sup>(24)</sup>. Biz araştırma konumuzun dışında kaldığı için endotoksinemi seviyelerini araştırmadık. Ancak, olgularımızın 6'sında (%36,8) enzim seviyeleri yükselmeksizin ve KCFT bozulmaksızın direkt ve indirekt hiperbilirubinemi ile karakterli ikter hissiyle gelmesi, septik abortusa bağlı hemoliz sonucu akut böbrek yetmezliğinin geliştiğini düşündürmektedir. Burada muhtemelen önce DIC teşekkül etmekte ve bunun sonucu damar endotelinde fibrin-fibrinojen depolaması mikroanjiopatik hemolize yol açmaktadır.

Wardle ve arkadaşlarının<sup>(26)</sup>, 1972 de yaptıkları bir çalışmada, 8 çeşitli etyolojiye bağlı nedenle oluşan ABY olgularında serum FYÜ ortalaması  $107,5 \pm 62,2$  ; 16 normal kontrol grubunun serum FYÜ ortalamalarını 20 mikrogram/cc olarak saptamışlardır. Aynı araştırmacıların 1977 de yaptıkları 20 olguluk ABY serisinde ortalama serum FYÜ seviyeleri  $70 \pm 34$  mikrogram/cc bulunmuştur<sup>(27)</sup>.

Olgularımızın tümünde plazma FYÜ seviyeleri literatüre uygun olarak yüksek bulundu. Kontrol grubu ortalaması ile aradaki fark çok önemli olup  $t: 4,976$   $p < 0,001$  dir.

Bendel ve arkadaşları<sup>(3)</sup>, idrar yolları enfeksiyonu bulunan hastalarda idrarda FYÜ seviyelerini ölçmüşler ve hafif yükselme saptamışlardır. Plazma ve idrar FYÜ seviyelerinin yüksekliği daha ziyade fibrinojenin glomerül hasarı ile paralel olarak filtrasyon oranındaki artışa bağlıdır<sup>(4)</sup>. Bu nedenle plazma FYÜ seviyeleri daha gerçekçi bir yarar sağlar.

Akut tubüler nekroza bağlı ABY nin prognozu ile FYÜ arasında bir ilişki bulunup bulunmadığını anlamak için ölümlerle sonuçlanan olgularla şifa bulan olgular arasında FYÜ ortalamaları yönünden fark önemli bulunmadı (t: 0,38). Yine prognozla ilişkisi açısından ikterik ve anikterik olguların FYÜ ortalamaları arasındaki fark önemli bulunmadı. Literatürde FYÜ nin prognozla ilişkisine dair herhangi bir araştırmaya rastlanılmadı.

Sonuç olarak, fibrin yıkım ürünlerinin plazmadaki yüksekliği, akut tubüler nekroza bağlı akut böbrek yetmezliğinin tanısında karakteristik bir bulgu olmanakla birlikte, diğer tanı yöntemlerine ilave bir kriter kabul edilebilir.

Ö Z E T

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kürsüsüne idrar yapamamaktan yakınan, yapılan tetkikler sonucu akut tübüler nekroza bağlı akut böbrek yetmezliği tanısı konulan 15 kadın 4 erkek toplam 19 olgu üzerinde yapıldı.

Hastaların yaşları 24 ile 57 yıl arasında değişmekte olup ortalama yaş 34,8 yıl olarak saptandı.

Kliniğe müracaat ettikleri dönemde 9 olgunun (% 47,3) şuuru künt olup bunların dördü asidozla birlikteydi.

Öyküleri incelendiğinde, 12 olguda (% 63,1) abortusa bağlı bir olguda (% 5,2) post partum, birinde akut miyokart infarktüsüne bağlı şok gelişimine, bir olguda kronik böbrek hastalığı zemininde akut egzezbasyona, üç olguda operasyon sonrası durumu, bir olguda da enteritis sonucu gelişen hipovolemiye bağlı ABY olduğu tespit edildi.

Üre seviyeleri olguların tümünde; kreatinin ise 15 olguda yüksek bulundu. Altı olguda bilirübin seviyeleri yüksekti.

Serum FYÜ seviyeleri tüm olgularda kontrol grubuna oranla yüksek olup her iki grup arasındaki ortalamaların farkı önemli bulundu ( $t:4,976$   $p < 0,001$ ). ABY nin prognozu ile FYÜ seviyeleri arasında bir ilişki kurulamadı. İkterik ve anikterik olgular arasında da FYÜ seviyeleri ve prognoz yönünden önemli bir fark bulunmadı.

K A Y N A K L A R

- 1) Akpınar S, Örneçi N, Sökmen C : Dissemine İntravasküler Koagülasyon, Tıp Fakültesi Mecmuası 33:334, 1980.
- 2) Bayçın T, Yıldız M : Akut Böbrek Yetmezliğinde Peritoneal Dializ ve Komplikasyonları, Prof Dr. Cavit Sökmen Armağanı, A.Ü.T.F. İç Hastalıkları Kliniği, Sayfa 81, 1980.
- 3) Bendel M ve arkadaşları: Diagnostische Bedeutung des Nachweises von Fibrin-Fibrinogen Spaltprodukten im Urin Schweiz med Wschr 105:1040,1975.
- 4) Bone JM, ve arkadaşları: On the origin of urinary fibrin-fibrinogen related antigen in glomerulonephritis, J Lab Clin Med 89:5, 1977.
- 5) Deykin D: The Clinical challenge of disseminated intravascular coagulation, New Eng J Med 283:638, 1970.
- 6) Gornel LD, Goldman R: Acute Renal Failure following hexol-induced abortion, JAMA 203:168, 1968.
- 7) Hall CL, Blainey JD, Gaffney PJ: Origin of urinary fibrin-fibrinogen degradation products in renal glomerular diseases, Nephron 23:6, 1979.
- 8) Harrison: İç Hastalıklarında Temel Bilgiler, Cilt I
- 9) Howard AZ, William EM: Renal disease in pregnancy, Med Clin North Am 89:5, 1977.
- 10) Humair L, Potter EV, Kwaan HC: The role of fibrinogen in renal disease, J Lab Clin Med, 74:60, 1969.
- 11) Kincaid-Smith P: Anticoagulants in irreversible acute renal failure, Lancet 28:1360, 1968.
- 12) Kincaid-Smith P: Coagulation and renal disease, Kidney International 2:183, 1972.
- 13) Koffler D, Paronetto F: Fibrinogen deposition in acute Renal Failure Amer J Path 49:383, 1966.
- 14) Lee L: Reticuloendothelial clearance of circulating fibrin in the pathogenesis of the generalised Schwartzman reaction, J Exp Med 115:1065, 1962.
- 15) Torunoğlu M: Fizyopatoloji Kitabı.
- 16) Nagai T, Kawai C: Fibrinogen and FDP-E Antigen depo sits in nephritic kidneys, Nephron 21:16, 1978

- 17) Ober WE ve arkadaşları: Renal lesions and acute renal failure in pregnancy, American Journal of Medicine 21:781, 1956.
- 18) Özdenir Aİ: Böbrek hastalıklarının Türkiyedeki durumu ve coğrafi dağılımı, Ankara Tıp Fakültesi Mecmuası 33:365, 1980.
- 19) Seymour R: Pathology of renal disease during pregnancy; Clin Obstet Gynecol 21:375, 1973.
- 20) Smith K: Acute Renal Failure of obstetric origin, Lancet 21:351, 1965.
- 21) Smith K, Browne MC, Wrong S: Renal Failure of Obstetric Origin, Br Med Bull 24:1, 1968.
- 22) Earley LE, Gottschalk CW: Strauss and Welt's Diseases of the Kidney Third Edition, Little Brown and Company (Inc.), 1979.
- 23) Vassali P, Simon G, Rouiller C: Electron microscopic study of glomerular lesions resulting from intravascular fibrin formation, Am J Path 43:579, 1963.
- 24) Wardle EN: Endotoxin and Acute Renal Failure, Nephron 14:321, 1975.
- 25) Wardle EN: Endotoxinaemia and the pathogenesis of acute renal Failure QJ med (n.s) 42:389, 1975.
- 26) Wardle EN: Fibrinogen catabolism studies in patients with renal disease, QJ med (n.s) 42:205, 1973.
- 27) Wardle EN: Radio-Fibrinogen Catabolism and Fibrin Products for the assessment of renal disease, Nephron 18:193, 1977.
- 28) - : Wellcome PDP KIT for assay of fibrinogen and its degradation products, Printed by the Tabloid Press, Dartford England, 1976.