



## Sepsis ve Akut Böbrek Hasarı

### Sepsis and Acute Kidney Injury

Beliz Bilgili, Murat Haliloğlu, İsmail Cinel

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Akut böbrek hasarı ("Acute Kidney Injury"; AKI) glomerül filtrasyon hızında azalma ile üre ve kreatinin gibi nitrojen artık ürünlerinin birikimi, sıvı elektrolit ve asit baz dengesinin bozulması ile kendini gösteren klinik bir sendromdur. Yoğun bakım ünitelerinde sepsis ve septik şok AKI'nın en önemli nedenidir. Sepsis ilişkili AKI klinikte adeta kötüye gidişin biyolojik göstergesi gibi davranır. AKI çeşitli immün ve metabolik yolları tetiklemekte, inflamatuvar-antinflamatuvar denge bozulmakta; sonuçta uzak organ işlev bozukluklarına yol açarak morbiditeyi ve mortaliteyi arttırmaktadır. Günümüzde AKI erken tanısı için kullanılan seri kreatinin ölçümleri ve idrar çıkışının yakından izlemi çok işlevsel değildir. Serum kreatinin düzeyi hastanın yaşına, kilosuna, hidrasyon durumuna göre değişkenlik gösterirken, böbrek hasarı %50 gibi yüksek bir düzeye ulaşmadan da artmayabilir. Bu nedenle yeni belirteçlere gereksinim duyulmuş ve birçok biyobelirtecin erken AKI tanısında etkinliği değerlendirilmiştir. AKI'nın tanımlanması için tanı kriterleri içeren sınıflamalar oluşturulmuştur. Tarihsel olarak sırasıyla "Risk-Injury-Failure-Loss-End stage" (RIFLE), "Acute Kidney Injury Network" (AKIN) ve "The Kidney Disease/ Improving Global Outcomes" (KDIGO) gibi sınıflamalar klinik uygulamalar ve araştırmalarda kolay tanı koyulabilmesi ve hastalık derecelendirilmesi için kullanılmaktadırlar. Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL), sistatin-C (Cys-C), böbrek hasar molekülü-1 (kidney injury molekül-1; KIM-1) dışında "cell cycle arrest" moleküllerinin kliniğe girişleri söz konusu olmuştur. Bu derlemede AKI fizyopatolojisi, sepsis ile ilişkisi ve erken tanısının önemi değerlendirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Akut böbrek hasarı, sepsis, biyobelirteçler, KDIGO, RIFLE

Acute kidney injury (AKI) is a clinical syndrome which is generally defined as an abrupt decline in glomerular filtration rate, causing accumulation of nitrogenous products and rapid development of fluid, electrolyte and acid base disorders. In intensive care unit sepsis and septic shock are leading causes of AKI. Sepsis-induced AKI literally acts as a biologic indicator of clinical deterioration. AKI triggers variety of immune, inflammatory, metabolic and humoral pathways; ultimately leading distant organ dysfunction and increases morbidity and mortality. Serial measurements of creatinine and urine volume do not make it possible to diagnose AKI at early stages. Serum creatinine influenced by age, weight, hydration status and become apparent only when the kidneys have lost 50% of their function. For that reason we need new markers, and many biomarkers in the diagnosis of early AKI activity is assessed. Historically "Risk-Injury-Failure-Loss-Endstage" (RIFLE), "Acute Kidney Injury Network" (AKIN) and "The Kidney Disease/ Improving Global Outcomes" (KDIGO) classification systems are used for diagnosing easily in clinical practice and research and grading disease. Classifications including diagnostic criteria are formed for the identification of AKI. Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), cystatin-C (Cys-C), kidney injury molecule-1 (KIM-1) and also "cell cycle arrest" molecules has been concerned for clinical use. In this review the pathophysiology of AKI, with the relationship of sepsis and the importance of early diagnosis of AKI is evaluated.

**Key Words:** Acute kidney injury, sepsis, biomarkers, KDIGO, RIFLE

### Giriş

Sepsis, enfeksiyona karşı sistemik yanıtın yol açtığı belirli derecede organ işlev bozukluğunu içinde barındıran ciddi bir klinik tablodur (1). Sepsis ve septik şok günümüzde yoğun bakım ünitelerinde yatışların %37'sinden sorumludur ve ölümün en sık nedenleridir (2). Sepsisin semptom ve bulguları nonspesifiktir. Lökosit sayısı, vücut sıcaklığı, bakteri antijenlerinin kan ve vücut sıvısında gösterilmesi klinik tanıyı destekler. Sepsis tanısında altın standart, klinik bulguların varlığında kan kültürü pozitifliği olmakla birlikte "şüphe"nin olası sepsis tanısını koymaktaki önemi erken tanı ve tedavi konseptinde son yıllarda ortaya konmuştur. Akut böbrek hasarı (acute kidney injury; AKI) glomerül filtrasyon hızında, hızlı azalma ile üre ve kreatinin gibi nitrojen artık ürünlerinin birikimi, sıvı ve elektrolit, asit ve baz dengesinin bozulması ile kendini gösteren klinik bir sendromdur. Yoğun bakım hastalarının yaklaşık %35'inde AKI görülür. AKI'nın %50'sinden faz-

lasında en önemli neden sepsis ve septik şoktur. Sepsis ilişkili AKI'nın mortalitesi hasarın şiddetine göre %20,9 ile %56,8 arasında değişmektedir (3). AKI ve sepsis insidansının sürekli artmasının önemli bir klinik ve halk sağlığı sorunu haline geldiği vurgulanmaktadır (4, 5). Yoğun bakım ünitelerinde bu kadar büyük sorun haline gelen AKI'nın erken tanınması ve patogenezinin iyi bilinmesi önemlidir.

### Sepsis ve AKI arasındaki iki yönlü ilişki

Kritik hastalarda sepsis ve AKI'nın insidansı giderek artmaktadır ve her biri kötü prognozu belirtmektedir (4). AKI ve sepsisin birlikteliği ise mortaliteyi ciddi oranda arttırmaktadır (6). AKI multifaktoriyal kompleks bir sendrom olmakla birlikte ana nedenlerinin başında sepsis ve septik şok gelmektedir (3, 6). Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda tanıma ve incelenen popülasyona bağlı olarak septik hastaların %11-60'ında AKI'ya raslanmaktadır (3). AKI insidansı sepsisin ciddiyeti ile orantılı olarak artmakta; sepsis hastalarının %19'unda, ağır sepsis hastalarının %23'ünde, septik şok hastalarının %51-64'ünde AKI'ya raslanmaktadır (6-8).

Günümüzde sepsis ilişkili AKI yoğun bakım ünitesinde yaygın ve önemli bir sorun haline gelmiştir (3). AKI yalnızca sepsisin seyrini kötüleştirmez, aynı zamanda sepsis gelişiminde predispozan bir faktördür (9). Örneğin kontrast maddeye bağlı AKI gelişen ve sonrasında ölen hastaların %45'inde böbrek hasarının bir komplikasyonu olarak sepsis geliştiği görülmüştür (10). Kardiyovasküler cerrahi sonrası AKI gelişen hastalarda gelişmeyenlere oranla anlamlı derecede yüksek enfeksiyon gelişmiştir (%59'a karşı %24,  $p<0,001$ ) (11). Benzer şekilde AKI gelişen ve böbrek replasman tedavisi gereksinimi olan hastalarda kan kaynaklı enfeksiyon gelişme insidansı böbrek hasarı olmayanlara oranla daha yüksektir (%8,8'e karşı %3,5,  $p<0,001$ ) (12). Bununla birlikte nonseptik AKI gelişen hastalarda sepsisin rolü ile ilgili bilgilerimiz çok kısıtlı düzeydedir. Altı yüz on sekiz hastayı kapsayan çok merkezli gözlemsel AKI çalışmasında ("The Program to Improve Care in Acute Renal Disease"; PICARD), sepsis gelişmeyen hastalarla AKI tanısı sonrası sepsis gelişen ve AKI tanısı almadan önce sepsis gelişen hastaları karşılaştırılmıştır. AKI tanısı alan hastaların %40'ında hastanede yatışları sırasında sepsis geliştiği ve bunların yarısında tanı aldıktan sonraki beş gün içinde sepsis geliştiğini gözlenmiştir (13). Sözü edilen bilgiler bize AKI hastalarının enfeksiyonlara ve sepsise karşı duyarlılığının arttığını göstermektedir (14).

Akut böbrek hasarı birçok klinik durumda morbidite, mortalite ve hastane dışı uzun dönem sağkalımı etkilemektedir (15-17). Bu durum kritik hastalarda sepsis ve AKI birliğinde daha belirgindir. Birçok gözlemsel çalışmada sepsis ilişkili AKI'nın nonseptik AKI ve sepsisten demografik ve klinik özellikler bakımından farklılık gösterdiği görülmüştür. Sepsis ilişkili AKI'sı olan hastaların non-septik AKI olanlara oranla birçok yandaş hastalığa sahip olduğu, akut hastalığın daha ciddi olduğu ve fizyolojik değişikliklerin daha belirgin olduğu saptanmıştır. Sepsis ilişkili AKI hastanede yatış süresi,

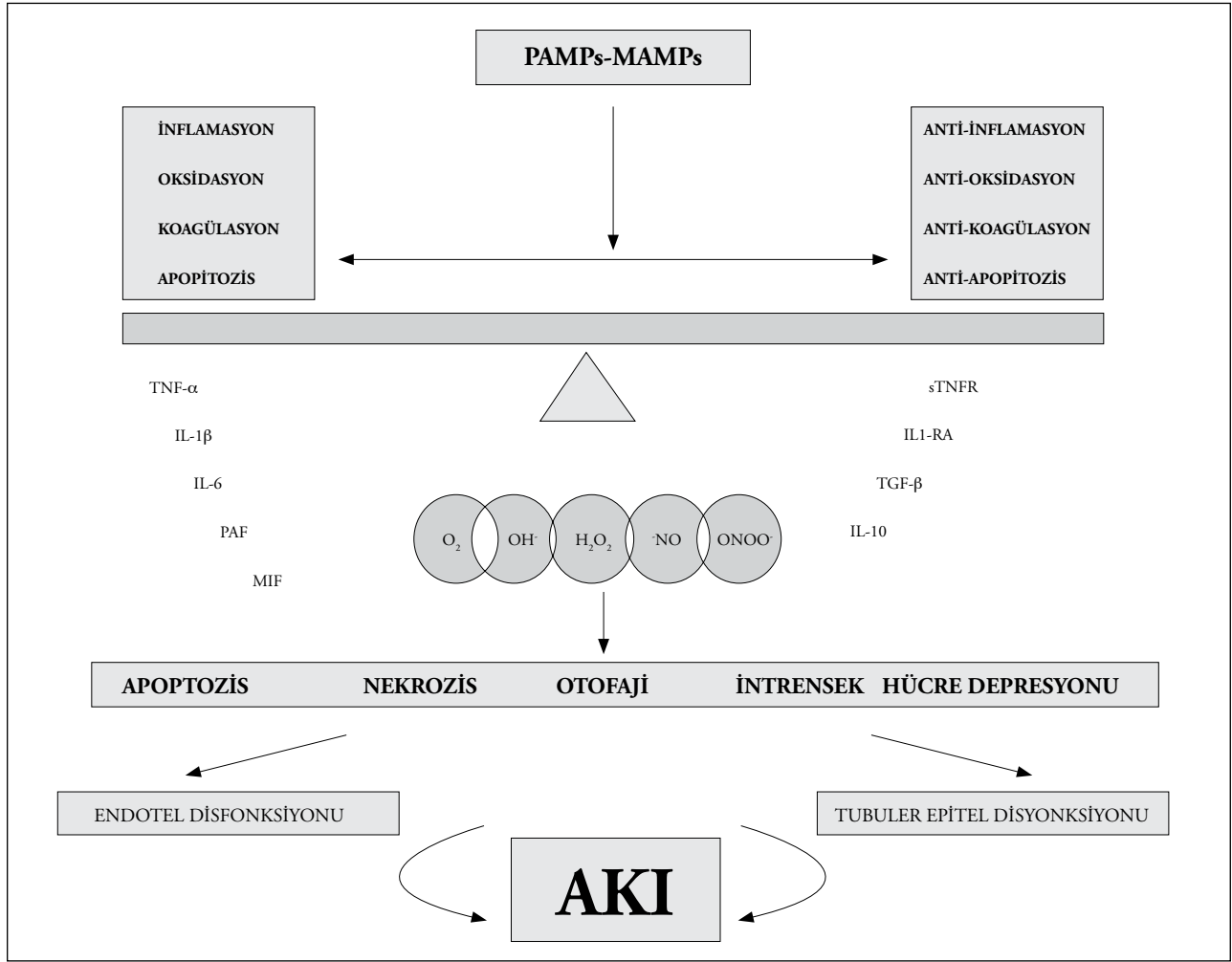
böbrek işlevlerinin geri dönüşü ve ölüm hızını da ciddi olarak etkiler (3). Hatta hafif pnömoni geçiren hastalarda AKI komplikasyonlardan birisidir ve mortalite riskini arttırır (18).

Hastaneden taburcu olan sepsis ilişkili AKI gelişen hastaların uzun dönem sonuçları hakkında yeterli bilgiye sahip olmakla birlikte, böbrek fonksiyonlarının çoğu hastada geri dönmesine rağmen iki yıl içinde ölüm riskinin 3,2 kat arttığını göstermişlerdir. Benzer şekilde aynı çalışmada hastaneden taburcu olduktan sonra uzun süre toplum kaynaklı pnömonisi devam eden hastalarda AKI ilişkili ölüm riskinin arttığı saptanmıştır (18). Sepsis ilişkili AKI sonrası uzun dönemdeki kötü prognozun altında yatan mekanizma bilinmemektedir. Ancak sepsis ilişkili AKI gelişen hastaların stres testinde başarısız olan yüksek riskli grubu oluşturduğu ve bu nedenle uzun dönemde morbidite ve mortalite oranlarının yüksek olduğu öne sürülmüştür (19).

Genelde nonseptik-AKI sonrası komplikasyon olarak enfeksiyon ve izleyen dönemde sepsis gelişmektedir (9). Levy ve ark. (10) kontrast madde sonrası AKI ve sonrasında ölüm gelişen hasta popülasyonunda sepsisi toplam mortaliteye etki eden en önemli faktör olarak belirlenmişlerdir. AKI sonrası sepsis gelişmesi için risk faktörleri arasında  $\geq 3$  gün süren oligüri, tanı sırasında sıvı yükünün olması, cerrahi dışı invazif girişimler, ciddi hastalık ve diyaliz gereksinimi sıralanmıştır. "Renal angina" konsepti de bu bağlamda son dönemde tanımlanmış ve sıvı yüklenmesini tanı kriterleri içinde barındırarak AKI öncesi renal ağının bir ön habercisi olduğu vurgulanmıştır. Sıvı yüklenmesinin AKI gelişimindeki rolü sıvı yüklenmesinin yoğun bakımlarda sağ kalımı azalttığına gösterilmesi sonrasında AKI ve "renal angina" daki önemi artan sayıda yayınla desteklenmiştir (20-22). Hastane içi mortalite oranı akut böbrek hasarı sonrası sepsis gelişen hastalarda gelişmeyenlere oranla anlamlı olarak daha yüksek ( $p<0,001$ ), sepsis sonrası akut böbrek hasarı gelişenlerle benzerdir. AKI sonrası sepsis gelişen hastalarda sepsis gelişmeyen hastalara oranla hastanede yatış süresi uzamakta ve diyaliz alma oranı artmaktadır. Sonuç olarak AKI sepsise organizmanın verdiği yanıtta ve septik komplikasyonların gelişimde önemli bir rol oynar (13).

Çoğu zaman AKI sepsis ve septik şokun erken döneminde çoklu organ yetmezliği sendromunun bir parçası olarak gelişir (8). Diğer organların işlev yetersizliklerinden sorumlu patofizyolojik mekanizmaları paylaşmasına rağmen, nefronun yüksek derecede organize yapısı hasara karşı farklı yanıtta neden olur. Bununla birlikte yeni kanıtlar sepsis ilişkili ve nonseptik-AKI'ların farkı patogenetik mekanizmalara sahip olduğunu göstermiştir (23).

Sepsis ilişkili AKI, sıvı tedavisine rağmen yüksek oranda oligürik seyredir (3). Bunun sonucunda nozokomiyal enfeksiyonlar ve sepsis riski artar, yara iyileşmesi gecikir, interstisyel ödemin ağırlaştırdığı organ işlev bozukluğu gelişir ve organ fonksiyonlarının normale dönüşü gecikir (13, 14, 24). Bunun yanında üremik toksinler gibi organik atıkların toksik



Şekil 1. Sepsis ve sepsis ilişkili-AKI patofizyolojisinde anahtar patojenik yollar

PAMPs: patogen associated molecular patterns; MAMPs: microbial associated molecular patterns; TNF: tumor necrosis factor; IL: interleukin; PAF: protease activating factor; MIF: migration inhibitory factor; HMGB: high mobility group box; sTNFR: soluble necrosis factor receptor; AKI: acute kidney injury- akut böbrek hasarı

etkileri oksidatif strese, inflamasyona ve insülin direncine neden olarak sepsisteki yüksek morbidite ve mortaliteye katkıda bulunur (25). Diğer taraftan yapılan deneysel çalışmalar üreminin tek başına değil de böbrek yetmezliğinin uzak organ disfonksiyonunda kritik rol oynadığını göstermiştir (26).

Akut böbrek hasarının sepsiste mortalite üzerine olumsuz etkisinin böbrek replasman tedavisinin yan etkilerine bağlı olduğu öne sürülmektedir. "EPISEPSIS" çalışmasında böbrek replasman tedavisi mortalite artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27). Bununla ilgili kesin bilgilere sahip olmasak da diyalizin neden olduğu inflamatuvar yanıt antioksidanların azalması ve diyaliz girişi yerine bağlı enfeksiyon bu konuda suçlanmaktadır (28).

### Sepsis ilişkili AKI'nın patogenezi

Sepsis ilişkili AKI'da mortalite hızı çok yüksek olduğu için, tanının hızla konması ve uygun tedavinin başlanması gereklidir. Fakat sepsis ilişkili AKI hakkında çelişkili bilgiler ve genel bir uzlaşma sağlanamaması tanı konulmasını ve tedaviye başlamayı geciktirir (8, 29). Sepsis sırasında AKI'nın patofizyolo-

jisi kompleks ve multifaktoryeldir; böbrekteki hemodinamik değişiklikler, endotel işlev bozukluğu, böbrek parenkimine inflamatuvar hücre infiltrasyonu, intraglomerüler tromboz, tübüllerin nekrotik hücreler ve atıklar tarafından tıkanmasını içerir (30). Sepsis ilişkili immün yanıt pro-ve anti-inflamatuvar mekanizmaların sıralı şekilde aktivasyonunu içerir (Şekil 1) (31, 32).

Konak ve mikroorganizmanın ilk etkileşiminden sonra, humoral ve hücrel bileşenleri içeren geniş tabanlı immün yanıt oluşur (33). IL-1, TNF-α, IL-6 gibi çeşitli sitokinlerin salınmasına yol açar; sonrasında süreç sitokin fırtınası, hemodinamik instabilite, organ disfonksiyonu ve septik şoka doğru ilerler (34-36). Bu proinflamatuvar fazı kompensatuvar anti-inflamatuvar faz takip eder. Bu immünsuprese durum monositlerdeki sitokin üretiminde ve atijen sunumunda değişme, lenfosit proliferasyonunda azalma ve apoptozisin artışı ile karakterizedir. Bu iki faz kısa süreliğine iç içe geçebilirler (37). Çeşitli proinflamatuvar sitokinler sepsis gelişimine katkıda bulunurlar, örneğin rekombinant IL-1 ve TNF-α uygulanmasıyla oluşan yanıt, lipopolisakkaridlerle karşılaşınca

oluşan veya sepsisteki yanıtı benzerdir (34, 35). Anti-TNF- $\alpha$  monoklonal antikorlarının yararlı etkileri hayvan sepsis modellerinde görüldü de, klinik çalışmalarda ne bunların nede diğer sitokin antikorlarının yararlı etkileri saptanmamıştır (38, 39). Yeni yapılan prelinik çalışmalarda trombomodülinin AKI'de anti-inflamatuar rolü olduğu, MMP-9 tarafından kök hücre faktörünün salınımının cKit aktivasyonu ile antiapoptotik etkilerinin olduğu öne sürülmüştür (39, 40). Toll-like reseptörler (TLR) kalıp tanıma reseptörlerinin bir çeşididir ve doğuştan gelen immün sistemin ilk basamağında savunma bariyeri olarak rol oynarlar. TLR'in böbrek hasarında rolü vardır. Patojenlerde, konakta bulunmayan, patojen ya da mikrobiyal ilişkili moleküler kalıplar (Pathogen associated molecular patterns; PAMPs veya "Microbial associated molecular patterns"; MAMPs) olarak adlandırılan bileşenler bulunmaktadır. Enfeksiyon sırasında sadece immün hücreler (monosit/makrofaj serisi) değil endotel hücreleri de patojen ilişkili moleküler kalıpları TLRs aracılığı ile tanırlar. AKI'da TLR-4 anahtar inflammatuar rol oynar (41). Sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında sepsis hastalarında monositik TLR-4 ve TLR-2 tanımlanmasında önemli bir artış görülmektedir. Farelerdeki deneysel peritonit modelinde hepatik ve splenik makrofajlarda TLR-4 ve TLR-2 tanımlanmasında önemli bir artış görülmektedir (42). Bu bulgular sepsiste organ hasarı tedavisinde TLRs modülasyonunun yeni hedef olabileceğini göstermektedir. Sepsis aynı zamanda kompleman kaskadı, koagülasyon sisteminin aktivasyonu, damar yaralanması gibi birçok sistemi etkilemektedir. Sonuç olarak sepsisin bu karmaşık yapısı, kendisini etkileyen birçok sistemden sadece birini tedavide hedef seçen modalitelerin başarısızlığını açıklar.

### Sepsis sırasında böbrek kan akımı

Sepsis ilişkili AKI patofizyolojisinde en tartışmalı noktalardan biri, böbrek kan akımının nasıl değiştiğidir. Hipodinamik şokta AKI'nın, uzamış hipoperfüzyon ve böbrek iskemisi sonucu oluştuğu düşünülmüştür. Ancak bazı hayvan çalışmalarında, ağır sepsis ve septik şokta böbrek kan akımının ve medüller kan akımının arttığı gösterilmiştir. Brenner ve ark. (43) yoğun bakım ünitesinde AKI tanısı almış sekiz hastaya perkütan olarak termodilüsyon böbrek kan akımı kateteri yerleştirmişler ve normal böbrek kan akımına rağmen sepsis ilişkili AKI oluşabileceğini göstermişlerdir. Deneysel AKI modelleri üzerine yapılan bir derlemede böbrek kan akımının en önemli belirleyicisinin kalp debisi olduğu belirtilmiştir. Yüksek kalp debili sepsiste böbrek kan akımı artarken veya korunurken düşük kalp debili sepsiste böbrek kan akımı azalmaktadır. Dişi merinos cinsi koyunlarda E.coli infüzyonuyla oluşturulan deneysel gram-negatif bakteriyemi ve sepsis modelinde böbrek kan akımının arttığı ve damar direncinin azaldığı gösterilmiştir. Bu hiperdinamik sepsis modelinde, glomerül filtrasyon hızı belirgin olarak azalmış, serum kreatinin dört kat artmış ve kreatin klirensi azalmıştır. İyileşme döneminde ise, kalp debisi düşmüş, böbrek damar direnci artmış ve kreatinin klirensi azalmıştır (44). Daha önce domuzlarda yapılan sepsis modelinde de benzer sonuçlar elde edilmiş, global böbrek kan akımında ve medüller kan akı-

mında artış gözlenmiştir (45). Bu gözlemler, sepsisin ilk 24-48 saatinde, böbrek vasküler aktivitesinin glomerül filtrasyon basıncı kaybında önemli olduğunu düşündürmektedir. Sepsis ilişkili AKI hiperemik bir böbrek hasarı olarak düşünülmektedir. Öne sürülen mekanizma böbrek kan akımında belirgin artışa rağmen efferent arteriolün afferent arteriole göre daha fazla dilate olması nedeniyle glomerül içindeki basıncın düşmesidir (46). Ancak insandaki sepsis ilişkili AKI tablosunda bu mekanizmanın ne kadar geçerli olduğu henüz kesinlik kazanmamıştır.

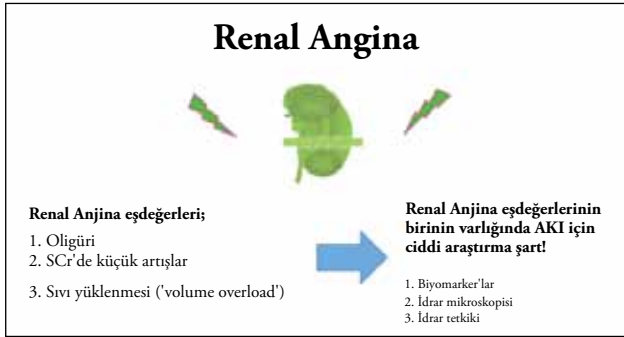
### KDIGO rehberine göre AKI tanısı

Hızlı gelişen böbrek işlev bozukluğu tarihte değişik isimlerle anılmıştır. İlk olarak William Heberden 1802'de, bu duruma "ischuria nephritis" adını vermiş, 1. dünya savaşı yıllarında "savaş nefriti" olarak adlandırılmış ve son olarak da 1951'de Homer Smith "akut böbrek yetmezliği" terimini kullanmıştır. Günümüzde bu terim de geçerliliğini yitirmiş ve son yıllarda AKI kavramı benimsenmeye başlanmıştır. Çünkü akut böbrek işlev bozukluğu durumunun son aşaması akut böbrek yetmezliğidir. Yetmezlik kavramı hasarlanmanın erken dönemlerini ifade edememektedir. Yetmezlik ile ilgili belirti ve komplikasyonların; kimlerde, ne zaman, nasıl ve ne ciddiyette ortaya çıkacağı günümüzde bilinmemektedir. Yani ciddi yetmezlik hali gelişmeden de böbrek hasarı hayatı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilmektedir (46). AKI, akut böbrek yetmezliğini de içine alan bir tanımlamadır. Örneğin bu süreç yaşlı, kalp yetmezliği olan ve diyabetik bir hastada belki 4-5 saatte tamamlanırken, genç ve ek sorunu olmayan hastada çok daha uzun sürebilir. Genç organizma komplikasyonlara daha dirençli olabilir. AKI teriminin de ileriki yıllarda, sürecin daha iyi aydınlatılmasını takiben değişebileceği unutulmamalıdır. Böbrek hasarının erken saptanması belki de sendromun tanımlanmasından daha önemlidir. Bu nedenle hasarlanmanın erken dönemde saptanmasına yoğunlaşılmalı ve ilerlememesi, ilerliyorsa komplikasyonların tehlike oluşturmadan çözümlenmesi için gereken yapılmalıdır.

- "The Kidney Disease/Improving Global Outcomes- Böbrek Hastalığı/Küresel Sonuçları İyileştirme" (KDIGO), RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage-Risk, Hasar, Yetersizlik, Kayıp, Son Dönem) ve AKIN (Acute Kidney Injury Network- akut böbrek hasarı çalışma grubu) kriterlerinin geçerliliği temel alınarak klinik uygulamalar, araştırmalar ve halk sağlığı için tek bir basit tanımlama ile AKI tanısı koymak amacıyla geliştirilmiştir (Şekil 2). Bu sınıflamada başlangıç serum kreatinin düzeyi ve idrar çıkış miktarı kullanılmaktadır. AKIN kriterlerine benzer olarak AKI üç evreye ayrılmıştır. Aşağıdakilerin herhangi birisinin varlığı AKI olarak tanımlanır (Tablo 1):
- 48 saat içinde serum kreatinin düzeyinde  $\geq 0,3$  mg dL<sup>-1</sup> artış olması ya da
- Son 7 gün içinde ortaya çıktığı bilinen ya da tahmin edilen serum kreatinin düzeyinde başlangıca göre  $\geq 1,5$  kat artış olması (derecelendirilmemiş) ya da







Şekil 3. Renal anjina

SCr: serum kreatinin; AKI: acute kidney injury-akut böbrek hasarı

kronik böbrek hasarı, idrar yolu infeksiyonu veya nefrotoksik hasardan etkilenmediği düşünülmektedir (58). L-FABP 14 kDa ağırlığında, serbest yağ asitlerini hücre içi taşıyıcısı olan küçük sitoplazmik bir proteindir. Böbrekte proksimal tübülde sentezlenir. Deneysel hayvan çalışmalarında idrar L-FABP düzeyinin tübülointerstisyel hasarın derecesini yansıttığı saptanmıştır (59). Koroner by-pass ameliyatı geçiren pediyatrik hastalarda girişim sonrası 4. saateki düzeyleri AKI'nın risk belirleyicisi olarak değerlendirilmiştir (60).

Buradaki asıl sorun erken dönemde bize neyin AKI'yı düşündürerek biyobelirteç testlerine yönlendireceğidir. Goldstein ve Chawla (20) kritik hastalarda bu ikilemi aşmak için böbrek anjina sendromunu önermektedirler ve ayrıca biyobelirteçlerin böbrek anjina sendromu ile birlikte AKI tanısının konulmasındaki duyarlılık ve özgüllüğünü artıracaklarını öne sürmektedirler. Yazarlar koroner arter hastalığı gibi AKI için de risk faktörleri olduğunu; bunların sırasıyla: >65 yaş, diabet, karaciğer yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, kardiyopulmoner bypass olduğunu belirtmişlerdir. AKI için risk faktörü olan hastalarda klinisyenlerin böbrek anjinası için dikkatli olmaları gerektiği vurgulanmıştır. Goldstein ve Chawla oligüri, serum kreatinin değerinde küçük artışlar ve aşırı sıvı yüklenmesini böbrek anjina bulguları olarak değerlendirmişlerdir (Şekil 3).

Akut böbrek hasarı inflamatuvar, interstisyel, endotelial ve epitelyal hücreleri içeren birçok sellüler ve moleküler yolları etkiler. Bu mekanizmalar immünite, inflamasyon, apoptozis ve hücre döngüsü yollarını içerir. Renal tübül hücreleri, iskemi veya sepsis varlığında G1 hücre döngüsü aresti dönemine girerler (61). G1 hücre döngüsü aresti, DNA'sı hasarlı olan hücrenin DNA onarımı sağlanana kadar bölünmesini engeller. Hücre döngüsü aresti hasarın hemen ardından erken dönemde oluşur. Insulin-like Growth Factor-Binding Protein 7 (IGFBP7) ve Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2 (TIMP-2) hücre hasarının erken döneminde hücre döngüsü aresti ile ilişkilidirler (62). IGFBP7 ve TIMP-2'nin AKI'ni öngörmedeki güçlerinin değerlendirildiği çok merkezli çalışmada, yoğun bakım yatışında idrarda IGFBP7, TIMP-2 ölçülmüş ve örnek alınmadan 12 saat sonra AKI (KDIGO evre 2-3) varlığı değerlendirilmiştir. İdrar IGFBP7\*TIMP-2,

Tablo 2. AKI biyobelirteçleri

Biyobelirteç	Örnek alınan yer	Sepsis ilişkili AKI'da yükselme zamanı
IGFBP-7	İdrar	Çok erken
TIMP-2	İdrar	Çok erken
NGAL	Plazma	Erken
L-FABP	İdrar	Erken
Sistatin-C	Plazma	Orta
KIM-1	İdrar	Orta
IL-8	İdrar	Orta

IGFBP-7: insulin like growth factor binding protein; TIMP-2: tissue inhibitor of metalloproteinases-2; NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin; L-FABP: L-type fatty acid-binding protein; KIM-1: kidney injury molecule-1; AKI: acute kidney injury-akut böbrek hasarı

AKI'yi öngörmede daha önce tanımlanan tüm biyobelirteçlerden daha iyi performans göstermiştir (63). Kardiyak cerrahi sonrası AKI gelişimini ve renal iyileşmeyi öngörmede idrar IGFBP7\*TIMP-2 performansının değerlendirildiği çalışmada, hem AKI gelişimi hem de renal iyileşme için duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek biyobelirteçler oldukları gösterilmiştir (Tablo 2) (64). Kritik hastalarda idrar IGFBP7\*TIMP-2'nin 12 saat içinde orta-ağır AKI'yi öngörme gücünün değerlendirildiği çok merkezli çalışmada, idrar IGFBP7\*TIMP-2 değerinin 0,3'ün üstünde olması AKI riskini beş kat, 2,0'ın üstünde olması riski on yedi kat arttırdığı belirlenmiştir (65).

## Sonuç

Kritik hastalarda AKI'nın en sık nedeni sepsis olmasına rağmen sepsis ilişkili AKI hakkındaki bilgilerimiz sınırlıdır. Yıllardır yapılan yoğun çalışmalarda AKI tedavisinde hayvanlar üzerinde başarılı olan birçok ilaç insanlar üzerinde etkili olmamıştır. Günümüzde yoğun bakım ünitelerine sepsis ve septik şokun en sık ölüm sebebi olması, sepsis ilişkili AKI tanısı ve tedavisinde yeni yaklaşımlara ihtiyacın göstergesidir. Yeni biyobelirteçlerin sepsis ilişkili AKI'nın erken tanısında etkinliği test edilmelidir.

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - İ.C., M.H., B.B.; Tasarım - İ.C., B.B., M.H.; Denetleme - İ.C.; Kaynaklar - B.B., M.H.; Malzemeler - B.B., M.H.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - M.H.; Analiz ve/veya yorum - B.B., İ.C., M.H.; Literatür taraması - M.H.; Yazıyı yazan - B.B., M.H., İ.C.; Eleştirel İnceleme - İ.C.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - İ.C., M.H., B.B.; Design - İ.C., B.B., M.H.; Supervision - İ.C.; Funding - B.B., M.H.; Materials - B.B., M.H.; Data Collection and/or Processing - M.H.; Analysis

and/or Interpretation - B.B., İ.C., M.H.; Literature Review - M.H.; Writer - B.B., M.H., İ.C.; Critical Review - İ.C.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## Kaynaklar

- Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet* 2013; 381: 774-5. [\[CrossRef\]](#)
- Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators: Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34: 344-53. [\[CrossRef\]](#)
- Palmar A, Langenberg C, Wan L, May CN, Bellomo R, Bagshaw SM. Epidemiology of septic acute kidney injury. *Curr Drug Targets* 2009; 10: 1169-78. [\[CrossRef\]](#)
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-54. [\[CrossRef\]](#)
- Bagshaw SM, George C, Bellomo R, ANZICS Database Management Committee: Changes in the incidence and outcomes for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units. *Crit Care* 2007; 11: R68. [\[CrossRef\]](#)
- Schrier RW, Wang W. Acute kidney failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004; 351: 159-69. [\[CrossRef\]](#)
- Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-23. [\[CrossRef\]](#)
- Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, Arabi Y, Dodek P, Wood G, et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 2009; 35: 871-81. [\[CrossRef\]](#)
- Reynvoet E, Vandijck DM, Blot SI, Dhondt AW, De Waele JJ, Claus S, et al. Epidemiology of infection in critically ill patients with acute kidney failure. *Crit Care Med* 2009; 37: 2203-9. [\[CrossRef\]](#)
- Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute kidney failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996; 275: 1489-94. [\[CrossRef\]](#)
- Thakar CV, Yared JP, Worley S, Cotman K, Paganini EP. Renal dysfunction and serious infections after open-heart surgery. *Kidney Int* 2003; 64: 239-46. [\[CrossRef\]](#)
- Hoste EA, Blot SI, Lameire NH, Vanholder RC, De Bacquer D, Colardyn FA. Effect of nosocomial bloodstream infection on the acute kidney failure treated with kidney replacement therapy. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 454-62. [\[CrossRef\]](#)
- Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB, Ikizler TA, Paganini EP, Chertow GM, et al. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. *Intensive Care Med* 2011; 37: 241-8. [\[CrossRef\]](#)
- Vandijck DM, Reynvoet E, Blot SI, Vandecasteele E, Hoste EA: Severe infection, sepsis and acute kidney injury. *Acta Clin Belg Suppl* 2007; 2: 332-6. [\[CrossRef\]](#)
- Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JM, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3365-70. [\[CrossRef\]](#)
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813-8. [\[CrossRef\]](#)
- Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 961-73. [\[CrossRef\]](#)
- Murugan R, Karajala-Subramanyam V, Lee M, Yende S, Kong L, Carter M, et al. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney Int* 2010; 77: 527-35. [\[CrossRef\]](#)
- Garg AX, Parikh CR. Yin and yang: acute kidney injury and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 8-10. [\[CrossRef\]](#)
- Goldstein SL, Chawla LS. Renal angina. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 943-9. [\[CrossRef\]](#)
- Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008; 12: R74. [\[CrossRef\]](#)
- Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009; 76: 422-7. [\[CrossRef\]](#)
- Bellomo R, Wan L, Langenberg C, May C. Septic acute kidney injury: new concepts. *Nephron Exp Nephrol* 2008; 109: e95-e100. [\[CrossRef\]](#)
- Prowle JR, Echeverri JE, Libago EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 107-15. [\[CrossRef\]](#)
- Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med* 2007; 357: 1316-25. [\[CrossRef\]](#)
- Hassoun HT, Grigorver DN, Lie ML, Liu M, Cheadle C, Tudor RM, et al. Ischemic acute kidney injury induces a distant organ functional and genomic response distinguishable from bilateral nephrectomy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293: F30-40. [\[CrossRef\]](#)
- Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B; EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004; 30: 580-8. [\[CrossRef\]](#)
- Vanholder R, De Vriese A, Lameire N. The role of dialyzer biocompatibility in acute renal failure. *Blood Purif* 2000; 18: 1-12. [\[CrossRef\]](#)
- Zappitelli M. Epidemiology and diagnosis of acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2008; 28: 436-46. [\[CrossRef\]](#)
- Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, Saotome T, May C, Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury: What do we really know? *Crit Care Med* 2008; 36: S198-203. [\[CrossRef\]](#)
- Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med* 2009; 37: 291-304. [\[CrossRef\]](#)
- Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20: 345-52. [\[CrossRef\]](#)
- Martinez PS, Brunialti MK, da Luz Fernandes M, Martos LS, Gomes NE, Rigato O, et al. Bacterial recognition and induced cell activation in sepsis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2006; 6: 183-91. [\[CrossRef\]](#)
- Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, Merryweather J, Wolpe S, Milstien IW, et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science* 1986; 234: 470-4. [\[CrossRef\]](#)

35. Okusawa S, Gelfand JA, Ikejima T, Connolly RJ, Dinarello CA. Interleukin 1 induces a shock-like state in rabbits. Synergism with tumor necrosis factor and the effect of cyclooxygenase inhibition. *J Clin Invest* 1988; 81: 1162-72. [\[CrossRef\]](#)
36. Nechemia-Arbely Y, Barkan D, Pizov G, Shriki A, Rose-John S, Galun E, et al. IL-6/IL-6R axis plays a critical role in acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1106-15. [\[CrossRef\]](#)
37. Monneret G, Venet F, Pachot A, Lepape A. Monitoring immune dysfunctions in the septic patient: A new skin for old ceremony. *Mod Med* 2008; 14: 64-78.
38. De Vriese AS, Bourgeois M. Pharmacologic treatment of acute renal failure in sepsis. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 474-80. [\[CrossRef\]](#)
39. Rittirsch D, Hoelsch LM, Ward PA. The disconnect between animal models of sepsis and human sepsis. *J Leukoc Biol* 2007; 81: 137-43. [\[CrossRef\]](#)
40. Sharfuddin AA, Sandoval RM, Berg DT, McDougal GE, Campos SB, Phillips CL, et al. Soluble thrombomodulin protects ischemic kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 524-34. [\[CrossRef\]](#)
41. Zhang B, Ramesh G, Uematsu S, Akira S, Reeves WB. TLR4 signaling mediates inflammation and tissue injury in nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 923-32. [\[CrossRef\]](#)
42. Tsujimoto H, Ono S, Majima T, Kawarabayashi N, Takayama E, Kinoshita M, et al. Neutrophil elastase, MIP-2, and TLR-4 expression during human and experimental sepsis. *Shock* 2005; 23: 39-44. [\[CrossRef\]](#)
43. Brenner M, Schaer GL, Mallory DL, Suffredini AF, Parrillo JE. Detection of böbrek blood flow abnormalities in septic and critically ill patients using a newly designed indwelling thermodilution böbrek vein catheter. *Chest* 1990; 98: 170-9. [\[CrossRef\]](#)
44. Langenberg C, Wan L, Egi M, May CN, Bellomo R. Renal blood flow and function during recovery from experimental septic acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1614-8. [\[CrossRef\]](#)
45. Ravikant T, Lucas CE. Kidney blood flow distribution in septic hyperdynamic pigs. *J Surg Res* 1977; 22: 294-7. [\[CrossRef\]](#)
46. Bone RC, Sprung CL, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure. *Crit Care Med* 1992; 20: 724-6. [\[CrossRef\]](#)
47. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 6. [\[CrossRef\]](#)
48. Liu KD, Glidden DV. Clinical trials for acute kidney injury: design challenges and possible solutions. *Curr Drug Targets* 2009; 10: 1190-5. [\[CrossRef\]](#)
49. Allegren RL, Marbury TC, Rahman SN, Weisberg LS, Fennes AZ, Lafayette RA, et al. Anaritide in acute tubular necrosis. Auriculic Acid Acute Böbrek Failure Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 828-34.
50. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231-8. [\[CrossRef\]](#)
51. Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, Haase-Fielitz A, Egi M, Morinatsu H, et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med* 2010; 36: 452-61. [\[CrossRef\]](#)
52. Macisaac RJ, Premaratne E, Jerums G. Estimating glomerular filtration rate in diabetes using serum cystatin C, monocytes and other inflammatory markers. *Intern Med J* 2012; 42: 517-22. [\[CrossRef\]](#)
53. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004; 66: 1115-22. [\[CrossRef\]](#)
54. Delanaye P, Lambermont B, Chapelle JP, Gielen J, Gielen J, Gerard P, et al. Plasma cystatin C for estimating of glomerular filtration rate in intensive care units. *Intensive Care Med* 2004; 30: 980-3. [\[CrossRef\]](#)
55. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Heisson CA, Cate RL, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem* 1998; 273: 4135-42. [\[CrossRef\]](#)
56. Huang Y, Don-Wauchope AC. The clinical utility of kidney injury molecule 1 in the prediction, diagnosis and prognosis of acute kidney injury: a systematic review. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2011; 10: 2. [\[CrossRef\]](#)
57. Parikh CR, Misra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Kelly C, Dent C, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2006; 70: 199-203. [\[CrossRef\]](#)
58. Parikh CR, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36: 159-65. [\[CrossRef\]](#)
59. Yokoyama T, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Hoshino S, Yasuda T, Kimura K. Urinary excretion of liver type fatty acid binding protein accurately reflects the degree of tubulointerstitial damage. *Am J Pathol* 2009; 174: 2096-106. [\[CrossRef\]](#)
60. Portilla D, Dent C, Sugaya T, Nagothu KK, Kundi I, Moore P, et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2008; 73: 465-72. [\[CrossRef\]](#)
61. Yang QH, Liu DW, Long Y, Liu HZ, Chai WZ, Wang XT. Acute renal failure during sepsis: potential role of cell cycle regulation. *J Infect* 2009; 58: 459-64. [\[CrossRef\]](#)
62. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1503-20. [\[CrossRef\]](#)
63. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care* 2013; 17: R25. [\[CrossRef\]](#)
64. Meersch M, Schmidt C, Van Aken H, Martens S, Rossaint J, Singbartl K, et al. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery. *PLoS ONE* 2014; 9: e93460. [\[CrossRef\]](#)
65. Bihorac A, Chawla LS, Shaw AD, Al-Khafaji A, Davidson DL, Demuth GE, et al. Validation of cell cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 932-9. [\[CrossRef\]](#)