

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AKUT BÖBREK HASARI GELİŞEN HASTALARDA
RENİN-ANJİYOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEMİ
BASKILAYICILARININ UZUN DÖNEM BÖBREK
FONKSİYONLARI VE SAĞKALIMA ETKİSİ**

Dr. Zehra KARAMAN

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2020**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AKUT BÖBREK HASARI GELİŞEN HASTALARDA
RENİN-ANJİYOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEMİ
BASKILAYICILARININ UZUN DÖNEM BÖBREK
FONKSİYONLARI VE SAĞKALIMA ETKİSİ**

Dr. Zehra KARAMAN

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şehsuvar ERTÜRK**

**ANKARA
2020**

KABUL VE ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Zehra KARAMAN	Sınav tarihi: 30/06/ 2020
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Şehsuvar ERTÜRK	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Akut Böbrek Hasarı Gelişen Hastalarda Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi Baskılayıcılarının Uzun Dönem Böbrek Fonksiyonları ve Sağkalıma Etkisi	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği	☐ Oy çokluğu
ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız


Prof.Dr.Şehsuvar ERTÜRK
Jüri Başkanı
Tez Danışmanı
Nefroloji Bilim Dalı


Prof.Dr.Süle ŞENGÜL
Jüri Üyesi
Nefroloji Bilim Dalı

Prof.Dr.İhsan ERGÜN
Jüri Üyesi
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı

TEŞEKKÜR

2009 yılında katıldığım bana hekim olmayı öğreten Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ailesine ve bana birşeyler katan tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Beni tez öğrencisi olarak kabul eden, tez sürecinde desteğini hep hissettiğim, tecrübesi ve bilgisi ile yol gösteren; hekim olma konusunda da her zaman örnek aldığım değerli tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Şehsuvar ERTÜRK'e,

Tezimin başında birlikte çalıştığım, tezimin Sayın Prof. Dr. Neval DUMAN'a,

Birlikte çalıştığım, mesleki bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm uzmanlarıma ve çalışma arkadaşlarıma,

Asistanlık sürecinde ve tez sürecinde her konuda destek olan, birlikte güldüğümüz canım dostlarım Dr. Bahargül MİROĞLU, Dr. Fatma ÖZDEMİR, Dr. Merve AYDOĞAN, Dr. Ayşe BAĞCI, Dr. Merve YÜKSEL ve Dr. Büşra HAKTANIYAN'a ve tüm dostlarıma,

Varlığıyla mutlu olduğum, her koşulda yanımda olan Mert Can ONGUN'a

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, bu süreçte benimle birlikte yorulan, en büyük destekçilerim canım annem Ayşe Gül KARAMAN, babam Muzaffer KARAMAN, ablam Yasemin KARAMAN KUTLUAY'a ve Murat KUTLUAY'a çok teşekkür ederim.

Dr. Zehra KARAMAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	9
2. GENEL BİLGİLER	11
2.1. AKUT BÖBREK HASARI	11
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	11
2.1.2. Evreleme	12
2.1.3. Sınıflama, Etiyoloji ve Patofizyoloji.....	12
2.1.3.1. Prerenal Azotemi (ABH).....	13
2.1.3.2. İntrensek Renal Parankimal Hasar	14
2.1.3.3. Postrenal Akut Böbrek Hasarı.....	16
2.1.4. Tanı ve Klinik	16
2.1.4.1. Tanı	16
2.1.4.2. Klinik.....	19
2.1.5. Önleme ve Tedavi	20
2.1.6. Prognoz ve Akut Böbrek Hasarı Sonrası İzlem	22
2.2. RENİN-ANJİYOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEMİ (RAAS)	25
2.2.1. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi Fizyolojisi	25
2.2.2. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi ve Böbrek	27

2.2.3. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Anjiyotensin Reseptör Blokörleri	28
2.2.4. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri, Anjiyotensin Reseptör Blokörleri ve Böbrek.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	31
3.2. ÇALIŞMAYA DÂHİL EDİLME VE HARIÇ TUTMA ÖLÇÜTLERİ	31
3.2.1. Dâhil Edilme Ölçütleri	31
3.2.2. Hariç Tutma Ölçütleri	32
3.3. ETİK KURUL ONAYI VE BÜTÇE	32
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	32
4. BULGULAR.....	33
4.1. HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ	33
4.2. RENİN-ANJİYOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEMİ BASKILANMASININ BÖBREK FONKSİYONLARI VE SAĞKALIMA ETKİSİ	42
4.3. BÖBREK FONKSİYONLARI VE SAĞKALIMA ETKİLİ FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ	43
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ	52
ÖZET	53
SUMMARY	55
KAYNAKLAR	57
EKLER.....	67
EK 1. Etik Kurul Onay Formu.....	67

KISALTMALAR

Anj-I	: Anjiyotensin-I
Anj-II	: Anjiyotensin-II
Anj-1-7	: Anjiyotensin-1-7
Anj-1-9	: Anjiyotensin-1-9
ABH	: Akut Böbrek Hasarı
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACE2	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
ACEi	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AKİN	: American Kidney International Network
ANA	: Anti-nükleer Antikor
ANCA	: Anti-nötrofil Sitoplazmik Antikor
Anti-GBM	: Anti-glomerüler Bazal Membran Antikor
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokörü
ASKH	: Aterosklerotik Kalp Hastalığı
ATN	: Akut Tübüler Nekroz
ATP	: Adenozintrifosfat
BPH	: Benign Prostat Hipertrofisi
BUN	: Kan Üre Azotu
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diyabetes Mellitus
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FeNa	: Fraksiyonel Sodyum Atılımı
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Oranı
GN	: Glomerülonefrit
HD	: Hemodiyaliz
HDF	: Hemodiyafiltrasyon

HT	: Hipertansiyon
HÜS	: Hemolitik Üremik Sendrom
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KIM-1	: Kidney İnjury Molekül -1
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
MACE	: Major Advers Kardiyovasküler Olay
MAP	: Ortalama Arteriyel Kan Basıncı
MasR	: MAS Reseptörü
NGAL	: Nörofil Gelantinase Assosiye Lipokallin
NHS	: Ulusal Sağlık Sistemi
NSAİİ	: Steroid Olmayan Anti-inflamatuvar İlaçlar
ODPKBH	: Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı
RAAS	: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SİPK	: Spot İdrar Protein/Kreatinini
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
tGFR	: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Oranı
TİN	: Tübülointerstisyel Nefrit
TMA	: Trombotik Mikroanjiyopati
TTP	: Trombositopenik Trombositopenik Purpura
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1: KDIGO 2012 Kılavuzu ABH Evrelemesi	12
Tablo 2: ABH Sınıflaması ve Nedenleri	15
Tablo 3: Anjiyotensin-II reseptör aracılı etkileri.....	26
Tablo 4: Anjiyotensin-II'nin böbrek üzerine etkileri	27
Tablo 5: Hastaların genel özellikleri	36
Tablo 6: Hastaların kullandığı ilaçlar	37
Tablo 7: Yatış sırasında yapılan girişimler	38
Tablo 8: Hastaların ABH evreleme, sınıflama ve özellikleri	39
Tablo 9: ACEi ve ARB kullanan hastaların dağılımları	40
Tablo 10: Hastaların Laboratuvar Bulguları	42
Tablo 11: Evre 5 KBH Gelişimi, RRT İhtiyacı ve Mortalitenin Bağımsız Belirleyicileri	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1: Nefroloji Bilim Dalı'na Danışılan Hastaların Genel Özellikleri	34
Şekil 2: Elektrolit ve Asit-Baz Bozukluğu için Danışılan Hastaların Dağılımları.....	34
Şekil 3: ABH Sonrası ACEi/ARB Kullanımının Sağkalıma Etkisi.....	45
Şekil 4: ABH Sonrası Aldosteron Blokajının Sağkalıma Etkisi.....	45



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut Böbrek Hasarı (ABH), böbrek işlevlerinde saatler-günler içerisinde bozulma sonucunda kanda üre ve kreatinin gibi nitrojen metabolizması ürünlerinde birikme, bazı olgularda idrar çıkışında azalma, metabolik asidoz ile diğer elektrolit ve volüm bozukluklarının eşlik ettiği bir sendromdur. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzuna göre, 48 saat içinde serum kreatinin düzeyinde 0,3 mg/dL ve üzerinde artış, bilinen bazal kreatinin düzeyine göre bir haftada 1,5 kat ve üzeri artış veya 6 saatten uzun bir süre idrar çıkışının 0,5 mL/kg/saatten az olması ile tanı konulur [1, 2].

ABH'nin dünyadaki insidansı net olarak bilinmemekle birlikte ciddi morbidite, mortalite ve yüksek tedavi maliyetine neden olmaktadır. Son zamanlarda, iyileşme gösteren ABH hastalarının bile uzun dönem böbrek komplikasyonları ve kardiyovasküler komplikasyonlar için risk altında olduğu konusunda artan bir farkındalık oluşmuştur. Öyle ki, ABH artık önlenabilir bir kronik böbrek hastalığı (KBH) risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Bu yüzden uzun dönem komplikasyonlar için risk altındaki hastaları belirlemek önemli bir halk sağlığı hedefidir. Risk altındaki hastaların tanınması, daha agresif KBH risk faktörü yönetimi, nefrotoksik maruziyetlerden kaçınılması ve böbrek fonksiyonunun daha yakın izlenmesi gibi önleyici stratejilerin geliştirilmesine gereksinim vardır [3, 4].

ABH düzelmesi sonrası KBH gelişmesi mekanizması hâlâ tam olarak bilinmemektedir. Preklinik çalışmalarda çok sayıda olası mekanizma öne sürülmektedir. ABH sonrası renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu da bu mekanizmalardan birisidir. RAAS böbrek üzerindeki etkileri nedeniyle proteinüri ve KBH ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır. Deneysel çalışmalarda losartan ile RAAS inhibisyonu, ABH sonrasında KBH gelişimini ve mortaliteyi azaltmada etkin bulunmuştur [5, 6].

Yapılan çalışmalarda ABH sonrası KBH riski ve mortalite oranlarında artış izlenmesi, önleyici tedavi ve izlem seçenekleri açısından yeni araştırmaların yapılmasını teşvik etmiştir. Statin kullanımı ve RAAS blokajı çalışmalarda öne çıkan

seçeneklerdir [7, 8]. Bu bilgiler ışığında; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Ocak 2008 – Kasım 2018 arasında, ABH tanısı almış olan hastaların izleminde, RAAS blokajının böbrek fonksiyonları ve sağkalıma etkisini araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT BÖBREK HASARI

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Akut Böbrek Hasarı böbrek fonksiyonlarında saatler-günler içerisinde bozulma ve glomerüler filtrasyonda azalmayla birlikte; üre ve serum kreatinin gibi nitrojen metabolizması ürünlerinde birikme, metabolik asidoz ve diğer elektrolit ve volüm bozukluklarıyla karakterize bir sendromdur. Bazı hastalarda idrar çıkışında azalma da olabilir. ABH klinik tanısı serum kreatinin ölçümü veya idrar çıkışında azalma ile konulur. KDIGO kılavuzuna göre 48 saat içinde serum kreatininde 0,3 mg/dL ve üzeri artış, bilinen bazal kreatinine göre bir haftada 1,5 kat ve üzeri artış veya son 6 saatte idrar çıkışının 0,5 mL/kg/saatten az olması ile tanı konulur [1, 2].

“Akut Böbrek Hasarı” terimi; standart laboratuvar testleri ile böbrek fonksiyonlarındaki kaybın ölçülmesinden önce başlayan bir fonksiyon bozukluğu süresinin var olduğunu vurgulamak için “Akut Böbrek Yetmezliği” teriminin yerini almıştır. Hasar sözcüğü, serum kreatinin düzeyindeki küçük artışlarla bile artan mortalite riski ve prognoz çeşitliliğini de gösterir [1, 9].

Dünya genelinde ABH görülme sıklığı sistematik olarak incelenmemiştir. İnsidansı net olarak bilinmemekle birlikte, yılda yaklaşık 13,3 milyon kişide meydana geldiği tahmin edilmektedir. Olguların % 85 kadarı gelişmekte olan ülkelerde yaşayan kişilerdir. ABH ile ölüm arasında doğrudan bir bağlantı gösterilememesine rağmen, ABH’nin yılda yaklaşık 1,7–2 milyon ölüme katkıda bulunduğu düşünülmektedir [10, 11]. Çeşitli çalışmalarda ABH prevalansı; hastanede yatan hastalarda % 3-20 arasında, Yoğun Bakım Ünitesi’nde (YBÜ) yatan hastalarda %30-70 oranında bildirilmiştir [12-14]. ABH nefroloji konsültasyonlarının en sık nedenidir [15].

2013 yılında yapılan bir meta-analizde; erişkinlerde ABH oranı %21,6 (evre 1 ABH %11,5, evre 2 ABH %4,8 ve evre 3 ABH %4,0) olarak bulunmuştur. ABH görülen erişkinlerde tüm nedenlere bağlı mortalite oranı %23,6 bulunmuştur [16]. 2014 yılında yapılan bir analizde İngiltere’de ABH ile ilgili yatan hasta bakımının yıllık maliyetinin Ulusal Sağlık Sistemi (NHS) bütçesinin % 1’inden fazla olup yaklaşık 1,02 milyar £ olduğu tahmin edilmektedir. ABH olan kişilerin taburculuk

sonrası bakımlarının yaşam boyu maliyetinin 179 milyon £ olduğu tahmin edilmektedir [17]. Farklı çalışmalarda ABH hastanede kalış süresinde 2,8-3,5 gün uzama ve maliyetlerde 7000-7500 Amerikan doları kadar bir artış ile ilişkilendirilmiştir [18, 19].

2.1.2. Evreleme

Akut Böbrek Hasarı; daha önce RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End stage failure) ve Acute Kidney Injury Network (AKIN) kriterlerine göre evrelendirilmekteyken, günümüzde KDIGO evrelemesi kullanılmaktadır. KDIGO 2012 kılavuzunda serum kreatinin düzeyindeki artış veya oligüri süresi temelinde üç evrede sınıflandırılmaktadır [2] (Tablo 1).

2.1.3. Sınıflama, Etiyoloji ve Patofizyoloji

Akut Böbrek Hasarı, toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı olarak ikiye ayrılır. Olguların %5-49'u toplum kaynaklıdır. Toplum kaynaklı ABH'nin en sık nedenleri; volüm azalması, kalp yetmezliği, ilaçların yan etkileri, üriner trakt obstrüksiyonu ve malignitedir. Hastane kaynaklı ABH nedenleri ise sepsis, büyük cerrahi prosedürler, nefrotoksik ilaç uygulamaları, kalp yetmezliği ve karaciğer yetmezliği ilişkili kritik hastalıktır. Genellikle hastane kaynaklı ABH daha kötü prognoza sahiptir [15, 20, 21].

Tablo 1: KDIGO 2012 Kılavuzu ABH Evrelemesi [2]

Evre	Serum Kreatinini Kriterleri	İdrar Çıkışı Kriterleri
1	Bazale göre 1,5-1,9 kat kreatinin artışı ya da 0,3 mg/dl'den fazla artış	6-12 saat içinde idrar çıkışı 0,5 ml/kg/saatten az olması
2	Bazale göre 2-2,9 kat kreatinin artışı	12 saat içinde idrar çıkışı 0,5 ml/kg/saatten az olması
3	Bazale göre 3 kat kreatinin artışı ya da kreatinin düzeyinin 4,0 mg/dl üzerine çıkması ya da RRT ihtiyacı	24 saat içinde idrar çıkışı 0,3 ml/kg/saatten az olması veya 12 saat boyunca anüri

RRT: Renal replasman tedavisi

ABH klinik olarak idrar volümüne göre anürik, oligürik ve oligürik olmayan ABH şeklinde de sınıflandırılır. Yapılan çalışmalarda oligürik ABH olan hastalarda oligürik olmayanlara kıyasla daha fazla ölüm, daha fazla renal replasman tedavisi (RRT) gereksinimi ve daha uzun hastane yatışı görülmüştür [22, 23].

ABH anatomik olarak ve altta yatan patofizyolojik mekanizmaya göre geleneksel olarak prerenal azotemi, intrinsek renal hastalık ve postrenal obstrüksiyon olarak üç büyük grupta sınıflandırılır. Nedenlerinin tanınması, altta yatan patolojiyi düzeltici tedavinin başlatılması açısından önemlidir [9, 20]. ABH'nin en sık nedenleri prerenal nedenler ve akut tübüler nekrozdur [15].

2.1.3.1. Prerenal Azotemi (ABH)

Glomerüler filtrasyonu sürdürmek için yetersiz böbrek kan akımı ve intraglomerüler hidrostatik basınçta düşme nedeni ile serum kreatinin ve kan üre azotu (BUN) konsantrasyonunda bir artışla ortaya çıkar [20]. ABH'nin en sık nedenidir. Prerenal azoteminin en sık nedenleri tabloda özetlenmiştir (Tablo 2). Tanımı gereği, prerenal azotemi parankim hasarı içermez ve parankim kan akımı ve intraglomerüler hemodinami düzeldiğinde hızla geri dönüşümlüdür.

Normal glomerüler filtrasyon böbrek kan akımı ve glomerüler plazma akım hızını ve ultrafiltrasyonu yöneten, transkapiller hidrolik basınç gradientini belirleyen afferent ve efferent renal arteriollerin rezistansı ile sürdürülür. Sempatik sinir sistemi ve RAAS normal glomerüler filtrasyon hızı (GFR) sürdürülmesine katkıda bulunur. Hipovolemi ve böbrek kan akımı azaldığında fizyolojik değişiklikler devreye girer. GFR'nin sürdürülmesi için verilen yanıtların aracıları arasında anjiyotensin-II (Anj-II), norepinefrin ve vazopressin bulunur. Anj-II aracılı renal efferent vazokonstriksiyon ile azalmış renal kan akımına rağmen, glomerüler kapiller hidrostatik basıncı normale yakın tutulur. Bu mekanizmalara ek olarak miyojenik refleks ile düşük perfüzyon basıncında afferent arteriyolde vazodilatasyon olur, böylece glomerüler perfüzyon korunmaya çalışılır. Vazodilatatör prostaglandinlerin (prostasiklin, prostaglandin E2), kallikrein, kininlerin ve nitrik oksitin intrarenal biyosentezi de düşük renal perfüzyon basıncına yanıt olarak artar. Tübüloglomerüler feedback ile de otoregülasyon korunmaya çalışılır. Bununla birlikte, bu

kompanseuvar mekanizmaların sistemik hipotansiyon karşısında GFR'yi koruma yeteneğinde bir sınır vardır. Sağlıklı yetişkinlerde bile, sistolik kan basıncı 80 mmHg'nin altına düştüğünde böbrek otheregölasyonu genellikle başarısız olur. Nefronlara sürekli yetersiz oksijen ve besin gitmesi adenozeintrifosfat (ATP) tükenmesine nekroz, apoptoz veya her ikisi yoluyla epitelyal hücresel hasar ve ölümüne, endotelyal yaralanmaya, inflamatuvar süreçlerin aktivasyonuna ve sonuç olarak böbrek hasarı ile fonksiyon bozukluğuna neden olur. Prerenal azotemi ağır ve uzun sürdüğünde akut tübüler nekroz (ATN) olarak adlandırılan iskemik hasarlanmaya yol açabilir [15, 20].

Klinik seyir yönünden ABH başlangıç, uzama, idame ve iyileşme olmak üzere dört aşamada ele alınır [15, 24].

İlaçlar da, GFR'yi korumak için olan fizyolojik değışiklikleri etkileyebilir. Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) renal prostaglandin üretimini inhibe eder ve renal afferent arteriyol vazodilatasyonunu sınırlar. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ise renal efferent vazokonstriksiyonu sınırlar. Bu etki özellikle bilateral renal arter stenozu olan hastalarda belirgindir, çünkü düşük renal perfüzyona bağı GFR'yi korumak için efferent arteriyol vazokonstriksiyonu önemlidir [20].

2.1.3.2. İntrensek Renal Parankimal Hasar

Böbreğin parankimal hasarıyla seyreden tipidir. Anatomik olarak glomerül, tübüller, interstisyum ve intrarenal damarları tutan hastalıklar nedeni ile gelişir. Hastanede yatan hastalarda iskemi ve toksinler nedeni ile sık görülür. En sık nedenleri tabloda özetlenmiştir [20, 25] (Tablo 2).

Tübüler tutulum intrensek ABH'nin %80-90'ından sorumlu olup en sık nedeni iskemik ATN'dir. Sepsis, kanama ve uzamış prerenal azotemiler sonucu proksimal tübülde nekroz, distal tübülde apoptozis gelişir. Bu nedenle ATN kan akımının düzeltilmesi ile hemen düzelmez. Genellikle geri dönüşümlüdür, ancak kortikal nekroz oluşturacak düzeyde iskemi veya toksin maruziyeti varsa geri dönüşsüz, kalıcı hasar oluşturabilir. Toksik ATN nedenleri tablo 2'de özetlenmiştir [20, 25].

Tablo 2: ABH Sınıflaması ve Nedenleri

Prerenal Azotemi	-Hipovolemi - Gastrointestinal: Bulantı-kusma, ishal, nazogastrik drenaj - Renal: Diürez - Kanama - Hissedilmeyen sıvı kaybı - Üçüncü boşluğa sıvı kaçağı: Pankreatit, peritonit, travma, yanıklar -Kardiyak outputta düşme: Miyokard iskemisi, kapak hastalıkları, kardiyak tamponat, kalp yetmezliği, masif pulmoner emboli -Efektif arteriyel volümde azalma: Kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği -Otoregülasyonda bozulma: NSAİİ, RAAS blokörleri, Siklosporin -Abdominal kompartman sendromu -Hipotansiyon: Sepsis, Antihipertansif kullanımı: Nitratlar
İntrensek ABH	-Tübüler - İskemik ATN - Sepsis - Toksik ATN - Ekzojen: Kontrast, aminoglikozid, sisplatin, amfoterisin B, proton pompa inhibitörleri, NSAİİ, asiklovir - Endojen: Pigment, ürik asit, hafif zincir -Vasküler-Glomerüler - Glomerülonefritler: IgA nefropatisi, peri-post-enfeksiyöz GN, endokardit, lupus nefriti, kriyoglobulinemik GN, membranoproliferatif GN - TMA: TTP, HÜS; HELLP, preeklampsi, DİC - Ateroembolik hastalık, Malign hipertansiyon - Renal arter stenozu, Skleroderma renal kriz -İnterstisyel - Alerjik interstisyel nefrit: Beta laktam antibiyotikler, proton pompa inhibitörleri, NSAİİ, rifampin - Piyelonefrit - İnfiltrasyon: Lösemi, lenfoma - İnflamatuvar: Sjögren, sepsis
Postrenal ABH	-Mesane çıkış obstrüksiyonu: BPH, prostat malignitesi, mesane hematomu -Fonksiyonel obstrüksiyon: Nörojenik mesane -Üreteral obstrüksiyon: Nefrolithiazis, retroperitoneal fibrozis -Renal pelvis ve intraluminal: Papiller nekroz, nefrolithiazis, ürik asit, hafif zincir, ilaçlar (Asiklovir, metotreksat, sülfonamid)

NSAİİ: Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaç, RAAS: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, ATN: Akut tübüler nekroz, GN: Glomerülonefrit, TMA: Trombotik mikroanjiyopati, TTP: Trombotik trombositopenik purpura, HÜS: Hemolitik üremik sendrom, DİC: Dissemine intravasküler koagülasyon, BPH: Benign prostat hipertrofisi

Glomerülleri ve küçük damarları tutan hastalıklar intrensek renal ABH'nin yaklaşık %5'ini oluşturur. Sistemik hastalıklarla ilişkili olup prognozu en kötü tipidir. Hematüri, dismorfik eritrositler, hipertansiyon ve nefrotik proteinüri glomerüler hastalıkları destekler [20, 25]. Mikroanjiyopatilerde glomerüler kapiller tromboz ve mikrovasküler oklüzyon sonucu ABH gelişirken, primer glomerülonefritlerde doğrudan inflamatuvar infiltrasyon görülür [15].

İnterstisyum en sık renal parankimin ilaçlar ve enfeksiyonlar sonucu inflamasyonu ile tutulur. İntrensek renal ABH'nin %10-15'inden sorumludur. En sık alerjik interstisyel nefrit (AİN) görülür. Ateş, eozinofili ve cilt döküntüsüyle karakterizedir [20, 25].

2.1.3.3. Postrenal Akut Böbrek Hasarı

Postrenal ABH; üriner yolun akut tıkanmasıyla ortaya çıkar. En sık nedenleri tabloda özetlenmiştir (Tablo 2). Bu tıkanma üretra, mesane veya üreter düzeyinde olabilir. Sıklıkla mesane boynunun fonksiyonel veya yapısal obstrüksiyonundan kaynaklanır [20].

2.1.4. Tanı ve Klinik

2.1.4.1. Tanı

Akut böbrek hasarı üriner trakt obstrüksiyonu dışında genellikle sessiz bir tablodur. Hastalar yorgunluk, iştahsızlık, bulantı, kusma ve kaşıntı gibi semptomların yanı sıra idrar çıkışında azalma veya koyu renkli idrar da bildirebilirler. ABH tanısı serum kreatinin artışı veya idrar çıkışında azalma ile konur. Altta yatan nedenin saptanmasında öykü ve fizik muayene önemlidir [9, 20]. Eşlik eden hipertansiyon, kalp yetmezliği, diabetes mellitus, hematolojik malignite, otoimmün hastalıklar; düzenli kullanılan ilaçlar sorgulanmalıdır. Postrenal ABH açısından benign prostat hipertrofisi (BPH) ve üriner sistem taş öyküsü önemlidir [15, 25].

Prerenal ABH'de hastalar genellikle susuzluk, azalmış idrar çıkışı, baş dönmesi ve ortostatik hipotansiyon dâhil olmak üzere hipovolemi ile ilgili semptomlarla başvururlar. Öyküde hipovolemiye neden olacak kusma, ishal, kanama, oral alım

azlığı, cerrahi öyküsü, NSAİİ ve ACEi/ARB kullanımı sorulmalıdır. Böbrek hipoperfüzyonuna yol açan kalp yetmezliği olan hastalar ortopne ve paroksizmal noktürnal dispne ile başvurabilir. Fizik muayenede müköz membranlarda kuruluk, deri turgorunda azalma, taşikardi, ortostatik hipotansiyon, azalmış juguler venöz basınç saptanabilir. Dekompanse karaciğer sirozuna bağlı ise fizik muayenede siroza ait bulgular görülebilir [20, 25].

İntrensek ABH olan hastalar altta yatan olaya bağlı olmak üzere çeşitli klinik tablolarla başvurabilir. Glomerüler patolojisi olan hastalar hematüri, ödem, hipertansiyon ile başvurabilirken; ATN hastaları hipotansiyon ve septik şok tablosuyla gelebilirler. Öyküde kontrast madde ve nefrotoksik ilaç maruziyeti, kan transfüzyonu öyküsü, travma öyküsü önemlidir. Prerenal ve postrenal nedenler tedaviyle hızla geri döner. Uygun tedavi verilmesi ile serum kreatinin düzeyinde azalma olmaması intrensek ABH'yi düşündürmelidir. Fizik muayenede vaskülit, TTP, HÜS ve alerjik interstisyel nefriti gösterebilecek peteşi, palpabl purpura, livedo retikülaris, ekimoz, dijital iskemi gibi cilt bulguları görülebilir. Kalp oskültasyonunda endokardit üfürümü, üremik perikardite ait frotman duyulabilir [20, 25].

Postrenal ABH'de semptomlar tıkanıklığın yeri ile ilişkilidir. Hematüri ve böğür ağrısı üreter obstrüksiyonunu gösterirken; noktüri, pollaküri ve sıkışma hissi prostatik obstrüksiyonu gösterir. Öyküde BPH, taş hastalığı ve abdominopelvik malignite öyküsü; asiklovir, indinavir, sülfonamidler gibi tübüler kristal yapabilecek ilaçların kullanımını sorgulamak gerekir. Fizik muayenede kostovertabral açığı hassasiyeti, glob vezika, ele gelen pelvik kitle saptanabilir [20, 25].

Öykü ve fizik muayeneyle ABH'den şüphelenilen hastalarda BUN ve serum kreatinin çalışılmalıdır. Etiyolojiye yönelik olarak tam kan sayımı, ayrıntılı biyokimya ve elektrolitler, tam idrar analizi, idrar sedimenti ve idrar sodyumu çalışılmalıdır [20, 25].

Tam kan sayımında anemi yaygın görülür ve birçok nedeni olabilir. Ciddi anemi kanama, hemoliz, TTP ve HÜS gibi mikroanjiyopatileri, multipl miyelom gibi hematolojik maligniteleri düşündürür. Periferik yaymada şistosit görülmesi hemoliz ve mikroanjiyopati açısından uyarıcı olmalıdır. Trombositopeni TTP ve HÜS gibi mikroanjiyopatiler, vaskülitler ve SLE gibi otoimmün hastalıklarda görülebilir.

Periferik eozinofili interstisyel nefrit, ateroembolik hastalık, poliarteritis nodoza ve Churg-Strauss hastalığını düşündürür [20, 25].

BUN/Kreatinin oranının 20'nin üzerinde olması prerenal azotemi düşündürebilir. ABH'de hiperkalemi, hiperfosfatemi ve hipokalsemi görülebilir. Belirgin hiperfosfatemi, tümör lizis sendromu ve rabdomyolizde görülebilir, kreatinin kinaz ve ürik asit seviyesinde belirgin artış tanıyı destekler. Glomerülonefrit ve vaskülit tanısı için yüksek inflamatuvar belirteçler C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH); düşük kompleman düzeyleri; antinükleer antikor (ANA), antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA), anti-glomerüler bazal membran antikor (anti-GBM) ve kryoglobulinlerin pozitifliği önemlidir [20, 25].

Tam idrar analizinde hematüri görülmesi glomerülonefrit, vaskülit, TMA, malign hipertansiyon ve postrenal nedenler açısından uyarıcı olmalıdır. Lökosit silindirleri ve piüri; interstisyel nefrit, glomerülonefritler, piyelonefrit ve böbreğin malign infiltrasyonunda görülebilir. Granüler silindirler; ATN, GN, vaskülit ve TİN düşündürürken; eozinofilüri allerjik interstisyel nefrit, ateroembolik hastalık, piyelonefrit ve GN'de görülür. Kristalüri ise nedene spesifik olarak, akut ürat nefropatisi, tümör lizis sendromu, etilen glikol intoksikasyonu, asiklovir, indinavir gibi ilaçlarda görülür. 1 gr/gün altında ılımlı proteinüri iskemik ve nefrotoksik hasar ile ilişkiliyken; 3,5 gr/gün üzeri nefrotik proteinüri GN ve vaskülitler açısından uyarıcıdır [20, 25].

İdrar elektrolit bulguları da tübüllerinin fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılabilir. Fraksiyonel sodyum atılımı (FENa) yaygın olarak kullanılır. FENa'nın %1'in altında olması prerenal ABH'yi desteklemekle birlikte, glomerülonefrit, hepatorenal sendrom veya tübüler fonksiyonların tam olarak bozulmadığı ATN olgularında da %1'in altında olabileceği unutulmamalıdır. Oligürik, glomerülonefritli ve diüretik alan hastalarda idrar elektrolitlerinin yorumlanması hatalı bir tanıya yol açabilir [20, 25].

Radyolojik inceleme postrenal ABH ve KBH – ABH ayrımında yararlıdır. En sık tercih edilen görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. Postrenal ABH'de toplayıcı sistemde dilatasyon ve hidroüreteronefroz görülebilir. Ultrasonografinin yeterli olmadığı durumlarda kontrastsız abdominal bilgisayarlı tomografi kullanılabilir.

Şüpheli durumlarda renal arter ve venin değerlendirilmesi için doppler ultrasonografi yararlıdır [20, 25].

Öykü, fizik muayene, laboratuvar çalışmaları ve görüntüleme ile ABH nedeni saptanamamışsa, vasküler ve obstrüktif nedenler dışlanmış ve GN, vaskülit, interstisyel nefrit, miyelom böbreği gibi intrensek nedenlerden şüpheleniliyorsa böbrek biyopsisi düşünülmelidir. Böbrek biyopsisi kesin tanı ve prognostik bilgi sağlayabilir. Ancak trombositopeni veya koagülopati olan hastalarda şiddetli ve hayatı tehdit edebilecek kanama riski ile ilişkilidir [20, 25].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda; böbrek hasarını serum kreatinin düzeyi yükselmeden önce göstermede yararlı olabilecek yeni biyobelirteçler tanımlanmıştır. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), Nötrofil Gelatinase Associated Lipokallin (NGAL), Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 (TIMP-2); Insulin-like Growth Factor-Binding Protein-7 (IGFBP-7), proenkefalin ve sistatin C bunlardan bazılarıdır. Klinik olarak kullanımda olmasalar da yakın dönemde kullanımları ile ABH'yi erken tanımda ve önleme stratejilerinde etkili olacakları düşünülmektedir. Ayrıca ABH – KBH geçişini öngörmeye kullanılabilecekleri düşünülmektedir [6, 9, 26].

2.1.4.2. Klinik

Böbrekler; volüm durumu, plazma elektrolit bileşimi ve asit-baz dengesi, kan basıncı kontrolünde ve azotlu ve diğer atık ürünlerin atılmasında merkezi bir rol oynar. ABH ile ilişkili klinik tablo ABH etiyolojisi, şiddeti ve süresine bağlıdır. Aynı zamanda klinik hastanın eşlik eden hastalıkları, kullandığı ilaçlarla da ilişkilidir [20, 25].

Azotlu atık ürünlerin renal klirensinde bozulmaya bağlı olarak üremik belirti ve bulgular ortaya çıkabilir. BUN 100 mg/dL seviyesi üzerinde mental değişiklikler ve diğer üremik semptomlar ortaya çıkar. BUN dışında diğer ölçülemeyen üremik toksinler de tabloda sorumludur. Eritropoezde düşüş, trombosit disfonksiyonu sonucu kanama ilişkili komplikasyonlar, perikardit, perikardiyal efüzyon, üremi ilişkili kardiyak disfonksiyon ve ensefalopati ortaya çıkabilir [20, 25].

Tuz ve su eksresyonunun bozulması sonucu oluşabilecek hipervolemi oligürik ve anürik ABH'nin yaygın bir komplikasyonudur. Kilo artışı, ödem, hipertansiyon ve ilerleyen tablolarda pulmoner ödem görülebilir. ABH iyileşme fazında poliüri olması ise hipovolemiye ve hipovolemi ilişkili bulguların ortaya çıkmasına neden olabilir [20, 25].

Sıvı volüm bozukluklarına elektrolit bozuklukları da eşlik edebilir. Hastane yatışı sırasında aşırı hipotonik kristalloid veya izotonik dekstroze çözeltilerinin uygulanması, hipoosmolalite ve hiponatremi ile sonuçlanabilir. Bunun yanında eşlik eden kalp yetmezliği ve karaciğer yetmezliği nedeni ile total vücut sıvısı artışı sonucu hiponatremi görülebilir. Hemoliz, rabdomiyoliz ve tümör lizis sendromu gibi katabolik süreçlerde; artmış hücre yıkımı sonucunda hiperkalemi ve hiperfosfatemi görülebilir. Metastatik kalsiyum-fosfat kristalleri birikmesine bağlı hipokalsemi de beklenen bir tablodur. Hiperkalemi ve hipokalsemiye bağlı olarak çeşitli nörolojik tablolar ve ölümcül aritmiler görülebilir [20, 25].

Artmış anyon açıklı metabolik asidoz ve buna bağlı tablolar, immün sistem bozukluğuna bağlı enfeksiyonlar ve katabolik bir süreç olması nedeni ile malnutrisyon da görülebilir [15].

2.1.5. Önleme ve Tedavi

Akut Böbrek Hasarını önlemenin ilk adımı riskli hasta gruplarını belirlemek, alta yatan nedeni veya tetikleyiciyi tedavi etmektir. Çalışmalarda yaşlı, erkek, KBH, diabetes mellitus (DM), kalp yetmezliği, geçirilmiş miyokard enfarktüsü, periferik vasküler hastalık ve malignite öyküsü olan hastalar daha riskli bulunmuştur. Sepsis, majör cerrahi veya nefrotoksin maruziyeti öyküsü olanlar da ABH açısından yüksek risklidir [14, 27].

Riskli gruptaki hastaların hemodinamisi yakın izlenmeli, renal hipoperfüzyon engellenmelidir. Kritik hastalarda invaziv hemodinamik monitorizasyon yapılabilir. Hastanın hemodinamisi, tetikleyiciden bağımsız olarak daha fazla hasar meydana gelmeyecek ve yeterli renal perfüzyon basıncı sağlanacak şekilde düzenlenmelidir [9, 20].

Nefrotoksik ilaçlardan kaçınma, ABH'nin önlenmesinde veya seyrinin kısıltılmasında diğer bir önemli bir adımdır. ACEi/ARB, NSAİİ kesilmeli, başka seçenek varsa aminoglikozidler ve amfoterisin B kullanımından kaçınılmalıdır [2, 20].

Önlemlere rağmen ABH geliştirse tıbbi yönetimin odağı, komplikasyonların önlenmesi ve hızlı tedavisi olmalıdır. ABH hastaları hipervolemi, asidoz, elektrolit bozuklukları ve RRT ihtiyacı açısından değerlendirilmelidir. Volüm durumu araştırılmalı, hasta hipovolemik ise uygun sıvı tedavisi verilmelidir. Oligürik ve anürik hastalarda ise hipervolemi pulmoner ödem gelişimine neden olabileceği için bu hastalarda sıvı ve sodyum kısıtlanıp idrar çıkışını arttırmak için loop diüretikler kullanılabilir. Dekompanse kalp yetmezliğinde, basamaklı diüretik tedavisinin böbrek fonksiyonunun korunmasında ultrafiltrasyondan üstün olduğu bulunmuştur. Yanıt yoksa diüretik tedavisi kesilmelidir [2, 9, 20, 25].

En sık görülen elektrolit bozukluklarından biri olan hiperkalemi, diyetle potasyum kısıtlaması ve potasyum bağlayıcı ajanlarla düzeltilmeli, EKG değişikliği eşlik ediyorsa acil medikal tedavisi verilmelidir. Hiperkalemi acil tedavisinde parenteral kalsiyum glukonat, insülin infüzyonu, inhale β -agonistleri, asidozu düzeltmek için birkarbonat kullanılabilir. Medikal tedaviye dirençli hiperkalemide tedavi acil hemodiyalizdir. Sodyum bozuklukları hastanın sıvı volüm durumu da değerlendirilerek uygun sıvı tedavisi, diüretik tedavisi ve sodyum alımı ile düzeltilmelidir. Hiperfosfatemi de ABH'da yaygındır ve genellikle fosfat bağlayıcıları (kalsiyum karbonat, kalsiyum asetat, lantanyum, sevalamer veya alüminyum hidroksit) kullanılarak fosfatın bağırsak emilimini sınırlandırarak tedavi edilebilir. Hipokalsemi, asemptomatikse tedavi gerektirmez. Asidoz, oral veya intravenöz sodyum bikarbonat ile tedavi edilebilir; ancak metabolik alkaloz, hipokalsemi, hipokalemi ve hipervolemi riski nedeniyle aşırı düzeltmeden kaçınılmalıdır. Medikal tedaviye dirençli asidozda ise acil hemodiyaliz gereklidir [20, 25].

Protein-enerji malnutrisyonu, özellikle çoklu organ yetmezliği durumlarında yaygındır. Yetersiz beslenme, açlık ketozuna ve protein katabolizmasına yol açabilirken; aşırı beslenme azotlu atık oluşumunu artırabilir ve kötüleşen azotemiye yol açabilir. Bu nedenle uygun kalori ve protein alımı önemlidir. Total parenteral beslenme büyük miktarlarda sıvı verilmesini gerektirir ve volüm kontrolünü

zorlaştırabilir. KDIGO kılavuzuna göre ABH hastaları 20-30 kcal/kg/gün enerji almalıdır. Protein alımı ise ABH şiddetine bağlı olarak; diyalize ihtiyaç duymayan ABH hastalarında 0,8-1,0 g/kg/gün, diyaliz hastalarında 1,0-1,5 g/kg/gün ve hiperkatabolikse ve sürekli renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı varsa maksimum 1,7 g/kg/gün olmalıdır. Diyaliz uygulanan hastalarda eser elementler ve suda çözünen vitaminler de desteklenmelidir [2, 9, 20].

Nefrotoksik ilaçların kesilmesi veya mutlak gerekliyse doz azaltılması gerekmektedir [9].

Diyaliz, medikal tedavi ile hipervolemi, hiperkalemi veya asidoz kontrol edilemediğinde; bazı toksikasyonlarda ve şiddetli üremik komplikasyonlarda (perikardiyal efüzyon, ensefalopati, üremik kanama) endikedir. Diyaliz zamanlaması konusu tartışmalıdır. Diyalizin geç başlatılması, ABH'nin önlenebilir volüm ve metabolik komplikasyonları açısından risk taşır. Diğer taraftan, diyalizi erken başlatmak hastaları enfeksiyon, kanama, işlemsel komplikasyonlar ve hipotansiyon risklerine maruz bırakabilir. Diyalizin başlaması için, ABH'nin yaşamı tehdit eden bir komplikasyonunun gelişmesini beklenmemelidir. Diyaliz süresi, tipi ve dozuna hasta özelinde karar verilmelidir [2, 9, 20].

2.1.6. Prognoz ve Akut Böbrek Hasarı Sonrası İzlem

Akut Böbrek Hasarı, son 15 yıla kadar kendi kendini sınırlayan ve geri dönüşümlü bir durum olarak görülmesine rağmen, yapılan yeni çalışmalarla uzun vadeli olumsuz sonuçlarıyla bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Birçok çalışma ABH ile tekrarlayan ABH, yeniden hastaneye yatış, kardiyovasküler hastalık, KBH ve SDBY gelişimi ve mortalite arasında önemli ilişkiler kurmuştur. Belirgin bir iyileşme gösteren ABH hastalarının bile uzun dönem böbrek komplikasyonları ve kardiyovasküler komplikasyonlar için risk altında olduğu konusunda artan bir farkındalık vardır. Bu yüzden ABH önlenebilir bir KBH risk faktörü olarak değerlendirilmektedir [9, 28].

ABH hastalarının %60-75'inde yaklaşık 7 gün içinde bazal serum kreatin düzeyinin %25 üzerine gerilediği saptanmıştır. İleri yaş, erkek cinsiyet, diyabet, kalp yetmezliği, hipertansiyon, koroner arter hastalığı olan; yatışı sırasında mekanik

ventilasyon ve vazopressör desteği alan hastalarda ABH iyileşmesinin daha düşük olduğu görülmüştür. Böbrek fonksiyonlarında iyileşme düzeyi uzun dönem prognozla da ilişkilidir. Çalışmalarda ABH olan ve olmayan gruplar arasında mortalite ve uzun dönem böbrek fonksiyonları açısından farklılık saptanmıştır [27, 29-31].

Farklı çalışmalarda ABH mortalitesi %3 ile %73 arasında bildirilmiş olup ABH olmayanlara göre ölüm riskinin 1,6 ile 6,5 kat arttığı saptanmıştır [19, 32]. Elli milyona yakın hastanın dâhil edildiği bir meta-analizde ABH hastalarında tüm nedenlere bağlı mortalite %23 bulunmuş ve ABH evresi ilerledikçe mortalitenin de arttığı saptanmıştır [16]. Geniş olgu sayılı gözlemsel bir çalışmada da ABH sonrası tekrarlayan ABH nedeni ile tekrar hastaneye yatış oranlarında artmış görülmüştür [33].

ABH sonrası KBH gelişimi için 2,67-8,8 kat, SDBY için 3,1-4,8 kat risk artışı görülmüştür [30, 32, 34]. Doksan gün içinde serum kreatinin düzeyi bazal düzeylerine gerileyen grupta da KBH açısından 1,9 kat artmış risk bulunmuştur [35]. ABH'nin varlığı ve şiddeti, ileri yaş, kadın cinsiyet, diyabet ve kalp yetmezliği, başlangıçta yüksek serum kreatinin, proteinüri, RRT gereksinimi, uzamış ABH ve uzamış hastane yatışı artmış KBH riski ile ilişkili bulunmuştur [28, 36-38]. İzlemede KBH riskini öngörmek için en iyi parametrenin albüminüri olduğu, ABH'nin yeni ya da kötüleşen proteinüri yoluyla KBH riskini artırdığı öne sürülmektedir [39, 40]. KBH gelişimi için risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada hastaların %71'inde ABH'nin 2 gün içinde gerilediği izlenmiş. Hastalar 2 günde iyileşen, 2-10 gün arası iyileşen ve 10 günden uzun sürede iyileşenler olarak sınıflandırıldığında KBH gelişme riskinin ABH gerileme süresi ile orantılı olarak arttığı izlenmiştir [3].

ABH'nin KBH'ye ilerlemesini açıklamak için yapılan deneysel modellerde, ABH sonrası fonksiyonel iyileşmeye rağmen uygunsuz onarım, fokal tübüler atrofi, tübüler hücre siklusunda G2/M duraklaması, devam eden inflamatuvar ve profibrotik süreçler, intrarenal RAAS aktivasyonu, anjiyotensinojen tip1 reseptör (AT1) upregülasyonu, yetersiz tübüler epitel rejenerasyonu, perisit miyofibroblast geçişi, mikrovasküler bozulma ile nefron kaybının KBH'ye gidişte önemli mekanizmalar olduğu saptanmıştır. Deneysel iskemi-reperfüzyon ABH modellerinin çoğunda renal tübüler rejenerasyon görülür, ancak hasarlanmanın şiddetine bağlı olarak iyileşme genellikle tamamlanamamaktadır. Fokal alanı tam olarak tamir etmeyen böbreklerde

nefron kaybı, fibrozis ve diğer süreçlerle KBH'ye ilerlemektedir [5, 6, 9, 41-47]. İskemi-reperfüzyon hasarıyla oluşturulan bir deneysel ABH modelinde, izlemde farelerde kan basıncı yüksekliği ve albüminüri de gösterilmiştir [5].

ABH sadece mortalite ve renal sonuçları etkilememekte, uzun dönem izlemde hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, inme ve kalp yetmezliği sıklığını da artırmaktadır. Çeşitli çalışmalarda hipertansiyon için %22, inme için %25, kardiyovasküler hastalık için %20-67 ve kalp yetmezliği için %44 artmış risk tanımlanmıştır [32, 48-51]. Kardiyovasküler hastalığı ve kalp yetmezliğini artırmasının patofizyolojisinde sempatik sistem aktivasyonu, endotelial disfonksiyon ve inflamasyonun başlattığı nörohumoral aktivasyon ile kardiyak remodelling ve ateroskleroz öne sürülmektedir [28].

Son yıllarda yapılan çalışmalar göz önüne alındığında ABH'nin yüksek mortalite ve uzun dönem morbiditeye yol açtığı aşikârdır. Gözlemsel çalışmalar, ABH'nin erken tanınmasının ve erken destekleyici bakım verilmesinin sağkalımı artırabileceğini ve hastanede kalış süresini azaltabileceğini göstermektedir [52, 53]. Gözlemsel bir çalışma, diyaliz gerektiren şiddetli ABH hastaları arasında, hastaneden taburcu olduktan sonra nefroloji takibinde olanların daha düşük mortaliteye sahip olduğunu bildirmiştir [54]. Amerika Birleşik Devletleri Böbrek Veri Sistemi (USRDS), 2015 yılında bilinen KBH olmayan ABH hastaların %16'sının sonraki 6 ay içinde nefroloji başvurusu yaptığını bildirmiştir [55]. Başka bir çalışmada ise ABH sonrası 1 yıl içerisinde hastaların sadece %8,5'inin nefroloji başvurusu olduğu görülmüştür [56]. Evre 3 ABH ile hastaneye yatışı olan hastaların sadece %24'ünün taburculuk sonrası 1 yıl içinde bir nefrolog tarafından görüldüğü; zamansal eğilim analizi ile izlem oranlarının zaman içinde azaldığı saptanmıştır [57]. ABH şiddetli formları olan hastalar arasında bile düşük izlem oranları göz önüne alındığında, hedeflerden birisi takipli olan ABH olan hastaların oranını arttırmaktır [3, 35]. KDIGO ABH kılavuzu, ABH sonrası 3.ayda böbrek fonksiyonlarının kontrol edilmesini önermektedir [2]. Bir çalışmada 1 yıllık izlem sonrası GFR 60 ml/dk/1,73 m² üzerinde olan hastaların KBH gelişme riskinin düşük olduğu ve izleme devamının gerekli olmadığı söylenmektedir [58]. Çeşitli modellerde riskli hastaların saptanıp izleme devam edilmesi önerilmektedir. Risk sınıflamasında NGAL, IL-18, KIM-1, L-FABP ve idrar albümini gibi yeni biyobelirteçler de kullanılabilir [28].

ABH sonrası mortalite, olumsuz böbrek ve kardiyovasküler sonuçların düzeltilmesi için çeşitli çalışmalar yapılmış, tedavi metodları denenmiştir. RAAS blokajı ve statin kullanımının izlemde böbrek fonksiyonları ve mortalite üzerinde etkili olduğu çalışmalar olmakla birlikte henüz bu yönde bir kılavuz önerisi bulunmamaktadır [2, 7, 8, 59].

2.2. RENİN-ANJİYOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEMİ (RAAS)

2.2.1. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi Fizyolojisi

RAAS vücut sıvı volümü, kan basıncı, sodyum dengesi ve intraglomerüler basıncı düzenleyen önemli bir homoeostatik mekanizmadır [24]. Hipovolemi, hiponatremi ve böbrek iskemisi durumunda aktive olur. Reninin inaktif formu olan prorenin böbrek jukstaglomerüler hücrelerde bulunur. Renal hipoperfüzyon, makula densaya ulaşan sodyum konsantrasyonunda düşme, afferent arteriyolde baroreseptör uyarı artışı, beta adrenerjik uyarı artışı, aldosteron salgılamada azalma sonucu proreninin aktif formu renin salgınır. Renin vazoaktif bir madde değil, bir enzimdir. Başlıca karaciğerden sentezlenen anjiyotensinojeni, anjiyotensin-I'e (Anj-I) dönüştürür. Anj-I; ise en çok akciğer endotel hücre membranında bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ile anjiyotensin-II'ye (Anj-II) dönüşür. RAAS sisteminin etkilerinden sorumlu esas vazoaktif madde Anj-II'dir. Etkilerini hedef dokudaki anjiyotensin reseptörleri AT1 ve AT2 üzerinden gösterir. AT3 ve AT4 reseptörleri tanımlansa da etkileri tam olarak bilinmemektedir. AT1 ve AT2 reseptörleri kalp, böbrek, aort ve adrenal medullada eşit oranda bulunurken; AT1 akciğer ve karaciğerde fazla, AT2 ise over ve pankreasta fazla bulunmaktadır. Anj-II'nin AT1 ve AT2 reseptörleri üzerinden etkileri tabloda özetlenmiştir [60-62] (Tablo 3). Anj-II etkilerini reseptörleri üzerinden gösterdikten sonra anjiyotensinaz adlı kanda bulunan enzim ile inaktif formlara dönüşür [62].

Anjiyotensin-II'nin önemli bir etkisi de adrenal korteksten aldosteron salgılamayı uyarmasıdır. Aldosteron salgılamasının diğer bir uyarıcı ise serum potasyum düzeyidir. Aldosteron böbrek aracılı Na Emilimi ve K atılımına aracılık eder, Anj-II benzeri etkisiyle kollajen oluşumu ve depolanmasını artırarak miyokard hipertrofisini ve fibrozis oluşumunu tetikler [60, 62]. Yapılan çalışmalarda, Anj-II gen polimorfizmi

ve mineralokortikoid artışı ile giden hastalıklarda hipertansiyon ve kardiyovasküler olay sıklığı artışı görülmüştür [63, 64].

Tablo 3: Anjiyotensin-II reseptör aracılı etkileri

AT1 Reseptörü Aracılı Etkileri	AT2 Reseptörü Aracılı Etkileri
• Vazokonstrüksiyon • Kardiyak kontraktilite artışı • Kardiyak hipertrofi • Sempatik sistem aktivasyonu • Aldosteron salınımında artış • Vazopressin salınımında artış • Okside LDL reseptör artışı • Endotelial disfonksiyon • Endotelin, PAI-1, fibrinojen artışı • Hücre büyüme ve proliferasyonu • Renal Na tutulumu • Santral tuza iştah artışı • Renin baskılanması • İntraselüler asidoz • Hücre büyüme ve proliferasyonu • İnflamasyon • Oksidatif stres artışı	• Vazodilatasyon • Bradikinin yapımı • eNOS ile NO yapımı artışı • Prostaglandin artışı • tPA yapımı • Fetal doku gelişimi • Hücre diferansiyasyonu • Apoptozis • Doku rejenerasyonu • Kollajen üretiminde baskılanma • Anjiyogeneze baskılanma

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1, Na: Sodyum, eNOS: Endotelial nitrik oksit sentaz, NO: Nitrik oksit, tPA: Doku plazminojen aktivatörü

Sistemik RAAS dışında, böbrek de dâhil olmak üzere çeşitli dokularda yüksek RAAS bileşenleri saptanmıştır. Bu da sistemik RAAS aktivasyonu dışında, doku düzeyindeki olayların lokal RAAS sistemini aktive ettiğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve inflamasyon ile lokal ACE ve anj-II artışı olduğu gösterilmiştir [65]. Hipertansif hipertrofide, kalp yetmezliğinde ve miyokard enfarktüsü sonrasında artmış doku RAAS aktivitesi ve AT1 reseptör sentezi saptanmıştır [66].

Son yıllarda yapılan hayvan deneylerinde, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2), Mas reseptörü (MasR), anjiyotensin-1-7 (Anj-1-7), anjiyotensin-1-9 (Anj-1-9), alamandine gibi geleneksel olmayan RAAS elemanları tanımlanmıştır [67-69]. ACE2, tübüler epitel hücrelerde, glomerüler epitel hücrelerde ve böbrek damarlarında yüksek oranda eksprese edilir. ACE2, geleneksel olmayan RAAS'ın anahtar enzimidir ve sırasıyla Anj-I ve Anj-II'yi Anj-1-9 ve Anj-1-7'ye dönüştürür. Bu peptitlerin her ikisi de MasR üzerinden Anj-II'ye zıt etkiler gösterir [70, 71]. Etkileri arasında vazodilatasyon, antihipertansif, antifibrotik ve antiinflamatuvar etkiler vardır [24].

2.2.2. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi ve Böbrek

RAAS'nin böbrek üzerindeki homeostatik ve hemodinamik etkilerine dayanarak, normal böbrek fonksiyonunu korumak için bu sistemin sağlıklı işlevi önemlidir. Ancak sistemin uygun olmayan aktivasyonunun, böbrekteki patolojik değişiklikleri başlattığı ve ilerlemesine katkı sağladığı düşünülmektedir. Anj-II'nin böbrek üzerindeki etkileri tabloda özetlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 4: Anjiyotensin-II'nin böbrek üzerine etkileri

Hemodinamik etkileri	-Afferent ve efferent arteriyolde vazokonstriksiyon ile intraglomeruler basınç ve filtrasyon artışı -Renal tübüler transport fonksiyonu üzerine doğrudan etki ile sodyum ve su yeniden emilimi
Nonhemodinamik etkileri	-Glomerüler kapiller bariyerde selektivite kaybı ve proteinüri -Renal hücresel büyüme ve proliferasyonu kolaylaştırarak tübülointerstiyel hasar -AT1 reseptör aracılığıyla tübüler hücrelerde hipertrofi ve kollajen sentezinde artış -TGF-β sentezini artırarak tübüler hücrelerin diferansiyasyonu ile tübülointerstiyel yapıyı bozma -PAI-1 üretimini uyararak ekstrasellüler matriks birikimini artırma -Makrofaj aktivasyonu ve fagositozu uyararak kronik renal hasarla ilişkili inflamasyon ve interstiyel fibrozis -Nefrin ekspresyonunda azalma ile proteinüride artış -Proksimal tübül hücrelerinde hipertrofi

TGF- β : Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta, PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1

Etkilerinden de anlaşılacağı gibi yüksek anj-II düzeyleri proteinüri, glomerüler hiperfiltrasyon ve tübülointerstisyel hasar meydana getirmekte ve nefropatiyi daha da ağırlaştırmaktadır. Bu durum ilerleyici böbrek hasarı ve disfonksiyona neden olmaktadır. Anj-II ve RAAS'nin böbrek hastalıklarının patogeneğinde ve ilerlemesinde etkisi göz önüne alındığında; tedavide önemli bir hedef olabileceği düşünülmektedir [72, 73]. Aldosteron distal tübülde mineralokortikoid reseptörleri üzerinde epitelyal sodyum kanallarından sodyum geri Emilimini uyarır. Ayrıca mitojenik ve profibrotik özelliklere sahiptir. Aldosteron sentezi deneysel renal ablasyon modellerinde artmıştır, artmış renal fibrozis ve progresif böbrek fonksiyon kaybı ile ilişkilendirilmiştir [73, 74].

2.2.3. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Anjiyotensin Reseptör Blokörleri

RAAS'nin klinik olarak blokajı 1970'lerde ACEi'ler, 1990'larda ise ARB'ler yoluyla denenmiştir [75]. ACEi enzimatik inhibisyonla anj-II düzeyini azaltırken; ARB, AT1 antagonizması ile etki gösterir. Anj-II'nin AT1 reseptörleri üzerinden farklı mekanizmalarla hipertansiyon, kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği patogenezi ve progresyonunda rol aldığı gösterilmesi sonrası ACEi ve ARB öncelikle hipertansiyon, takipte kalp yetmezliği ve diyabetik nefropatide kullanıma girmiştir [76].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ACEi ve ARB'lerin kan basıncını düşürücü etkilerinden bağımsız çeşitli terapötik yararlar sağladığı gösterilmiştir. Ramipril ile kardiyovasküler açıdan yüksek riskli hastalarda yapılan çalışmada ramipril kolunda; kardiyovasküler nedenli ölüm, miyokart enfarktüsü, inme daha düşük bulunmuş; hastaların büyük bir kısmı normotansif olması nedeni ile, bu etkinin kan basıncı düşürücü etkiden bağımsız olduğu düşünülmüştür. Ayrıca diyabete bağlı komplikasyonlarda azalma saptanmış ve bu durum insülin sensitivitesindeki artış, hepatik insülin yıkımında azalma, antiinflamatuvar etki ve pankreas kan akımındaki iyileşmeye bağlanmıştır [77]. Perindopril ile yapılan PROGRESS ve EUROPA çalışmalarında da benzer şekilde kardiyovasküler nedenli ölüm, nonfatal miyokart enfarktüsü, inme daha düşük bulunmuştur [78, 79]. Bu çalışmalar ile, yüksek riskli hastalarda ACE inhibisyonunun kardiyoprotektif etkisi kanıtlanmıştır. Tüm bu

alışmalar ışığında, uzun dönemde ARB'lerin kardiyovasküler korumada ACEi'lere benzer etkileri olup olmadığını görmek için ONTARGET alışması planlanmıştır. Analizlerde sonlanım noktası açısından telmisartan ramiprile benzer bulunmuştur [80]. Takipte valsartan ile yapılan Val-HeFT, kandesartan ile yapılan CHARM, losartan ile yapılan ELITE II ve OPTIMAAL çalışmalarında da kalp yetmezliğı ve yüksek kardiyovasküler riski olan hastalarda ARB kullanımının sağıkalıma yararı ortaya konulmuştur [81-84].

2.2.4. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri, Anjiyotensin Reseptör Blokörleri ve Böbrek

Deneyssel alışmalarda RAAS'nin uygun olmayan aktivasyonunun böbrek hastalığının ilerlemesinde rol aldığını gösterilmesi sonrası, bu sistem tedavi hedefi olarak araştırılmıştır [73]. Diyabetik nefropatide yapılan ilk çalışmalardan birisinde tip 1 diabetes mellituslu hastalarda kaptoprilin geleneksel tedaviye karşı kan basıncı kontrolünde çok az fark olmasına rağımen; serum kreatinin seviyesinde iki katına çıkma süresini, SDBY ilerleme süresini ve ölüm oranını azalttığı gösterilmiştir [85]. Takipte ramipril ile yapılan REIN çalışmasında; ramipril, plasebo ile karşılaştırıldığında böbrek hastalığına ilerlemede risk azalması ile ilişkilendirilmiştir. Bu koruyucu etki hem yüksek hem de düşük dereceli proteinüri olan hastalarda gözlenmiştir [86]. Benazepril ile KBH olan nondiyabetik hastalarla yapılan AIPRI çalışmasında; benazepril, plasebo ile karşılaştırıldığında serum kreatinin seviyesinin iki katına çıkmasında veya diyaliz ihtiyacında risk azalması ile ilişkilendirilmiştir [87]. Ancak Birleşik Krallık Prospektif Diyabet alışması'nda (UKPDS), eşdeğer kan basıncı kontrolü sağılandığında, kaptopril veya atenolol ile tedavi edilen diyabetik hastalarda renal sonuçlar açısından farklılık gösterilememiştir [88]. Diyabetik nefropatilerde ARB'lerden losartan ile yapılan RENAAL ve irbesartan ile yapılan IDNT çalışmalarında serum kreatinin seviyesinin iki katına çıkma süresi, son dönem böbrek hastalığına ilerleme ve ölüm açısından azalma saptanmıştır. Gruplar arasında benzer kan basıncı kontrolüne rağımen, proteinüri seviyelerinde azalma da kaydedilmiştir [89, 90]. Mikroalb min rili hastalarda irbesartan ile yapılan IRMA ve valsartan ile yapılan MARVAL çalışmalarında her iki ilacın da mikroalb min riyi

gerilettiği gösterilmiştir [91, 92]. Benzer şekilde spironolakton ya da eplerenon ile aldosteron blokajının da proteinüriyi geriletteği gösterilmiştir [93, 94].

Nefrektomi ile ABH oluşturulmuş hayvan modellerinde losartan ve hidralazin ile yapılan çalışmada; losartan kolunda mortalite, kan basıncı, albüminüri, azotemi ve böbrek fibrozisinde azalma kaydedilmiş, hidralazin ile kan basıncı kontrol altına alınmasına rağmen benzer yararlı etki sağlanamamıştır. Bu bulgular, losartanın ABH'de fonksiyonel iyileşme sonrası ortaya çıkan KBH ve mortaliteyi azaltabileceğini göstermiştir [5]. Yine losartan ile iskemi reperfüzyon hasarı olan hayvan modellerinde yapılan çalışmada losartan; tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), IL-1 β , IL-6 ve lökositlerin infiltrasyonunu azaltmış ve böylece renoproteksiyon sağlamıştır [95]. Benzer şekilde iskemi hasarı ile ABH oluşturulan fare modellerinde akut reperfüzyon aşamasında, kaptoprilin böbrek fonksiyon bozukluğunu iyileştirdiği, intrarenal inflamasyonu inhibe ettiği ve histopatolojik bulguları iyileştirdiği gösterilmiştir [96]. Hayvan çalışmalarından yola çıkarak yapılan retrospektif bir çalışmada ABH sonrası ACEi ve ARB kullanımı ile daha düşük mortalite saptanmış, böbrek fonksiyonları açısından anlamlı farklılık görülmemiştir [7]. Yoğun bakım hastalarında ABH sonrası ACEi ve ARB kullanılan hastalarda 1 yıllık sağkalım daha yüksek saptanmış [97]. Kardiyak cerrahi hastalarında yapılan başka bir çalışmada ise ABH sonrası ACEi ve ARB kullanımı ile KBH'na ilerleme daha düşük görülmüştür [8]. Tüm bu çalışmalar ışığında RAAS blokajının hem kronik hastalıklarda renal ve kardiyovasküler sonuçları, hem de ABH sonrası KBH'ya gidişi ve mortaliteyi olumlu yönde etkilediği düşünülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışmamız retrospektif kohort çalışması olup Ocak 2008 – Kasım 2018 arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı'nda yatarak tedavi gören ve ICD kod N17 “Akut Böbrek Yetmezliği” tanı kodu girilmiş hastalar ile aynı tarihler arasında Nefroloji Bilim Dalı'ndan konsültasyon istenmiş olan hastaların hastane bilgi sistemi kayıtlarına ulaşılmıştır.

ABH tanısı, KDIGO kriterlerine göre (48 saat içinde serum kreatininde 0,3 mg/dL ve üzeri artış, bilinen bazal kreatinine göre 1,5 kat ve üzeri artış ve son 6 saat idrar çıkışının 0,5 mL/kg/saatten az olması ile) konulmuştur.

ABH sonrası izlemde 3 ay içinde bazal tGFR %90 ve/veya serum kreatininin %115-120 düzeyine gerileyen hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastaların temel demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, komorbiditeleri, kullandığı ilaçlar), hastaneye yatış nedeni, ABH etiyolojisi, ABH evresi, RRT ihtiyacı, ABH gerileme zamanı, ACEi/ARB kullanımı, aldosteron blokajı, izlemdeki laboratuvar değerleri (Kreatinin, tGFR, Na, K, Ca, P, albumin, ürik asit, Hgb, Plt, TİT, idrar sedimenti, spot idrar proteini, pH, HCO₃), ölüm hakkındaki bilgiler; dosya kayıtlarından ve hastane veri sisteminden elde edilmiştir.

Hastaların tGFR bilgisayar ortamında CKD-EPI formülü ile hesaplanmıştır. Laboratuvar incelemeleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi ve Cebeci Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

3.2. ÇALIŞMAYA DÂHİL EDİLME VE HARIÇ TUTMA ÖLÇÜTLERİ

3.2.1. Dâhil Edilme Ölçütleri

- >18 yaş kadın/erkekler
- Akut Böbrek Yetmezliği tanı kodu girilmiş ve/veya nefroloji kliniği konsültasyonu istenmiş ABH olan, izlemde 3 ay içinde serum kreatinin düzeyleri bazalin %115-120'sine gerilemiş hastalar
- En az 1 yıllık izlem süresi olan hastalar

3.2.2. Hariç Tutma Ölçütleri

- 18 yaş altı hastalar
- Kayıtlarından verilerine ulaşılması mümkün olmayan hastalar
- İzlem süresi 1 yıl altında olan hastalar
- 1 yıllık izlem süresi içinde exitus olan hastalar
- Sürekli renal replasman tedavisi ihtiyacı olan hastalar
- Böbrek nakli olan hastalar

3.3. ETİK KURUL ONAYI VE BÜTÇE

Bu araştırmaya başlamadan önce AÜTF İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 10.10.2019 tarih ve i4-132-19 karar numarası ile onay alınmıştır. Araştırma sırasında yapılan kırtasiye masrafı araştırmacı tarafından sağlanmıştır.

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS programı 22.0 versiyonu kullanılmıştır. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise hasta sayısı (yüzde) kullanılmıştır. Nicel değişken bakımından iki kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa Student-t testi, sağlanmıyorsa Mann-Whitney U testi kullanılarak bakılmıştır. Nicel değişken bakımından ikiden fazla kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa One Way ANOVA testi, sağlanmıyorsa Kruskal Wallis H testi kullanılarak bakılmıştır. İki nitel değişken arasındaki ilişkiye bakmak için ise Ki-kare ve Fisher Exact testleri kullanılmıştır. Nitel ve nicel değişkenler üzerinde sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak yapıldı ve gruplar arasındaki anlamlı farklar log-rank testi kullanılarak belirlenmiştir. Sağkalıma etki eden faktörleri tanımlamak için Cox orantılı risk modeli kullanılarak çok değişkenli analizler yapılmıştır. Tek değişkenli analizde anlamlı çıkan değişkenler (p değeri <0,05) Cox oransal risk modeline dâhil edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

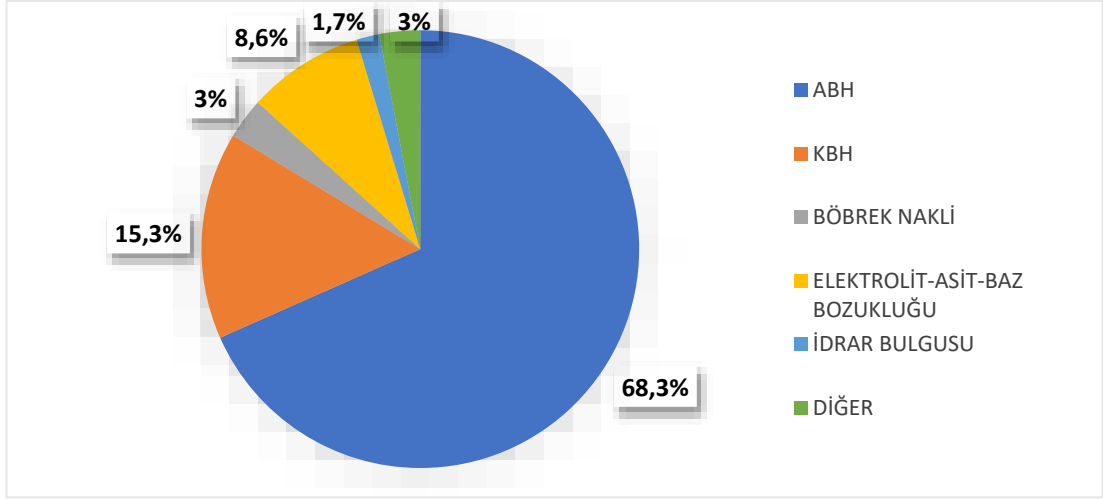
4.1. HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı'nda Ocak 2008 - Kasım 2018 tarihleri arasında yatarak tedavi görmüş ve N17 Akut Böbrek Yetmezliği tanı kodu girilmiş olan 1.421 hasta ve aynı tarihler arasında Nefroloji Bilim Dalı'ndan istenmiş olan toplam 25.080 konsültasyon bilgilerine Hastane Bilgi Sistemi kayıtlarından ulaşılmıştır. Mükerrer konsültasyonlar çıkartıldığında kalan toplam 7.567 konsültasyon hastası ve Nefroloji Bilim Dalı'nda yatmış olan 1.421 hastanın tıbbi kayıtları incelenmiş, çalışmaya uygun şekilde 3 ay içinde serum kreatinin düzeyi gerileyen ve tGFR değerleri düzelen 1.289 hasta saptanmıştır. Bu hastalardan kayıtlarına tam olarak ulaşılan 277 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir.

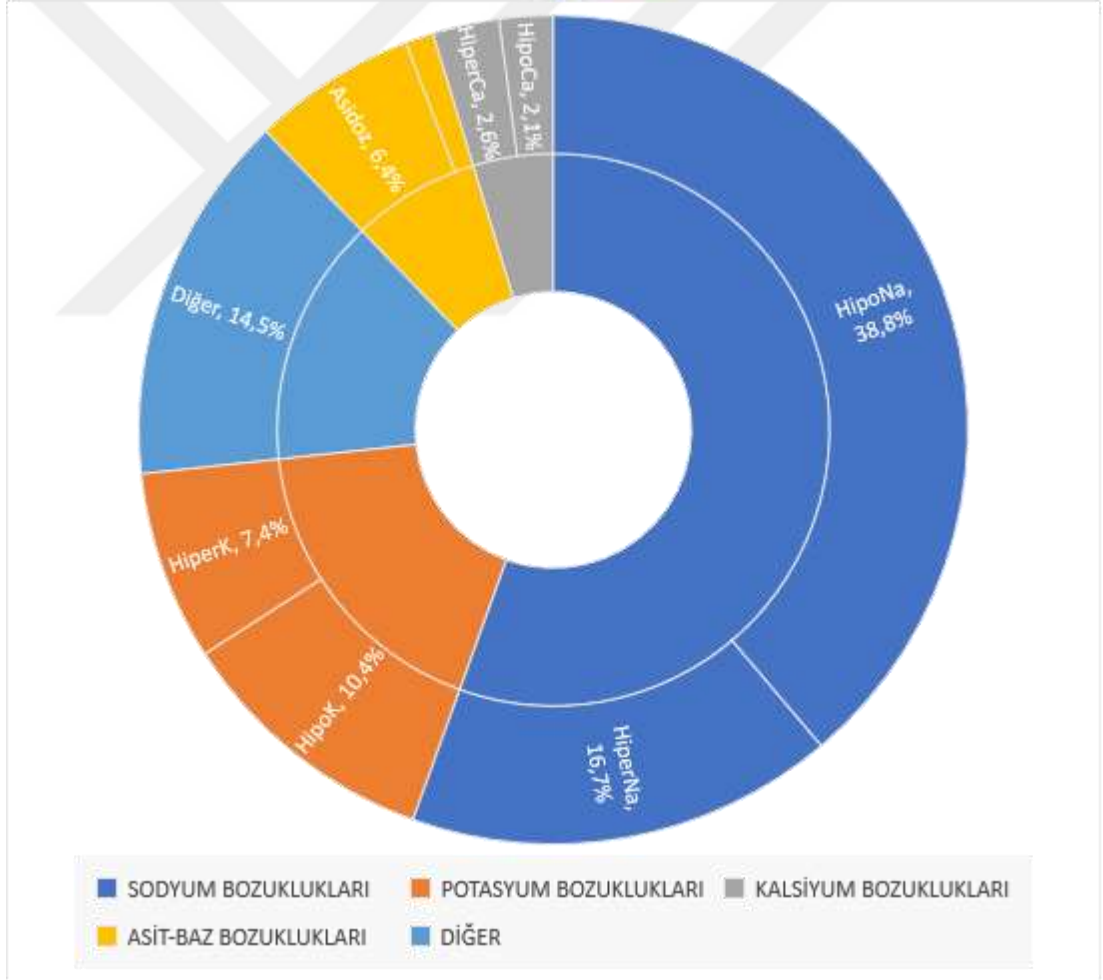
Konsültasyon istenmiş olan 7.567 hastanın danışılma nedenleri Şekil 1'de verilmiştir. Bunların 5.171'i (%68,3) ABH olup ilişkili elektrolit bozuklukları ve komplikasyonları açısından danışılmıştı. Hastalardan 1.160'ı (%15,3) KBH ile ilişkili komplikasyonlar, tedavi önerileri, KBH için preoperatif öneriler, KBH'da kontrast kullanımı, hemodiyaliz ve periton diyalizi önerileri açısından danışılmıştı. Hastaların 228'i (%3) böbrek nakli olmuş ve enfeksiyon, tedavi düzenlenmesi veya preoperatif değerlendirme açısından danışılmışlardı. Toplam 652 hasta (%8,6) elektrolit ve asit-baz bozukluğu yüzünden, 132 hasta (%1,7) patolojik idrar bulguları için ve 224 hasta da (%3) diğer nedenlerden (kan basıncı yüksekliği, intoksikasyon, ödem vs.) danışılmıştı.

ABH nedeni ile danışılan hastaların 268'i (%0,5) KBH zemininde ABH tanısı almıştı. İzlemde 1.566 hasta (%30,2) ölmüştü. KBH zemininde ABH olan hastalarda ölen hasta sayısı 151, ölüm oranı %56,3 iken; normal GFR zemininde ABH olanlarda ölüm sayısı 1.415, ölüm oranı %28,8 idi. Toplamda 572 hastada (%11) izlemde GFR kaybı saptanırken, 781 hastanın (%15,1) ABH sonrası izlemi yoktu. Hastaların 2.234'ünde (%43,2) izlemde serum kreatinin düzeyi gerilemişti.

Elektrolit ve asit-baz bozukluğu için danışılan hastaların dağılımları Şekil 2'de verilmiştir.



Şekil 1: Nefroloji Bilim Dalı'na Danışılan Hastaların Genel Özellikleri



Şekil 2: Elektrolit ve Asit-Baz Bozukluğu için Danışılan Hastaların Dağılımları

Çalışmaya dâhil edilen 277 hastanın genel özellikleri Tablo 5'te ve kullandıkları ilaçlar Tablo 6'da verilmiştir. Hastaların 116'sı (%41,9) KBH zemininde ABH idi. Bunların 39'unda (%33,6) KBH etiyolojisi bilinmezken, 28 hasta (%24,1) diyabetik nefropati, 14 hasta (%12) hipertansif nefropati, 12 hasta kronik tübülointerstisyel nefropati (%10,3), 8 hasta (%7) kardiyorenal sendrom, 3 hasta (%2,6) otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, 3 hasta (%2,6) lupus nefriti ve 9 hasta (%7,8) diğer nedenlere bağlı KBH tanısıyla takipte idi.

Kırk sekiz hasta (%17,3) kardiyovasküler nedenlerle, 77 hasta (%27,8) enfeksiyon nedeni ile, 49 hasta (%17,7) ABH nedeni ile, 31 hasta (%11,2) elektif cerrahi için, 15 hasta (%5,4) acil cerrahi ve akut batın nedeni ile, kalan 57 hasta da (%20,6) diğer nedenlerle hastaneye kabul edilmişti. En sık görülen enfeksiyon pnömoni iken (40 hasta, %14,4), 24 hastada (%8,7) idrar yolu enfeksiyonu, 14 hastada (%5,1) ishal, 11 hastada (%4) yara yeri ve diyabetik ayak enfeksiyonu, 17 hastada (%6,1) diğer enfeksiyonlar (selülit, infektif endokardit vs.) saptanmıştı.

Hastalara yatış sırasında uygulanan cerrahi ve tıbbi işlemler Tablo 7'de verilmiştir.

Hastaların %45,1'i (n=125) evre 1, %30'u (n=83) evre 2, %24,9'u (n=69) evre 3 ABH idi. Hastaların büyük çoğunluğunda oligürik olmayan ABH mevcutken (256 hasta, %92,4), 14 hasta (%5,1) oligürik ve 7 hasta (%2,5) anürikti. Hastaların %65,7'si (n=182) prerenal ABH, %26,4 (n=73) renal ABH ve %7,9 (n=22) postrenal ABH idi. Tanısal süreçte 153 hastaya (%55,2) böbrek ultrasonografisi yapılmış olup, 93 hastada (%33,6) ultrasonografi ile patoloji saptanmamıştı. En sık görülen patoloji 39 hasta ile (%14,1) parankimal eko artışı idi. İzlemde hiçbir hastaya böbrek biyopsisi yapılmamıştı. Hastaların ortalama idrar volümleri 1880 ml (0-6000) idi. On iki hastanın (%4,3) RRT ihtiyacı olmuştu. Bunlardan 11'ine HD, birine de HDF uygulanmıştı. RRT ihtiyacının en sık nedeni anüri ve volüm yüklenmesiydi (Tablo 8).

Tablo 5: Hastaların genel özellikleri

Parametreler (n=277)	n (%)
Yaş (yıl, Ortalama)	68,8 (23-92)
Cinsiyet	
Kadın	147 (%53,1)
Diyabetes Mellitus	125 (%55,2)
Hipertansiyon	203 (%73,3)
KBH	116 (%41,9)
Evre 1	4 (%1,4)
Evre 2	3 (%1,1)
Evre 3	104 (%37,5)
Evre 4	5 (%1,8)
ASKH	100 (%36,1)
Kalp Yetmezliği	104 (%37,6)
SVO	9 (%3,2)
TİA	3 (%1,1)
Malignite	70 (%25,3)
Solid	52 (%18,8)
Hematolojik	13 (%4,7)
Solid+Hematolojik	5 (%1,8)
Kronik Karaciğer Hastalığı	19 (%6,8)
Siroz	10 (%3,6)
Karaciğer Nakli	7 (%2,5)
Otomimmün Karaciğer Hastalıkları	2 (%0,7)
Periferik Arter Hastalığı	7 (%2,5)
Hiperlipidemi	76 (%27,4)
Kronik Akciğer Hastalığı	80 (%29)
KOAH	67 (%24,2)
Astım	8 (%2,9)
Diğer	5 (%1,9)
Otoimmün/Otoinflamatuvar Hastalık/Vaskülit	44 (%15,8)
Romatoid Artrit	16 (%5,8)
Sistemik Lupus Eritematozus	3 (%1,1)
Gut	6 (%2,2)
Spondiloartropati	6 (%2,2)
İBH (Chron Hastalığı+Ülseratif Kolit)	6 (%2,2)
Diğer	7 (%2,5)
Aritmi	71 (%25,6)
Hipotiroidi	37 (%13,4)
BPH	50 (%18,1)
Nefrolithiazis	28 (%10,1)
Nefrektomi Öyküsü	12 (%4,3)
Kemoterapi Öyküsü	42 (%15,2)

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, ASKH: Aterosklerotik Kalp Hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay, TİA: Transient iskemik atak, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, İBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı, BPH: Benign prostat hipertrofisi

Tablo 6: Hastaların kullandığı ilaçlar

Betablokör	148 (%53,4)
Metoprolol	95 (%34,3)
Karvedilol	27 (%9,7)
Nebivolol	7 (%2,5)
Bisoprolol	7 (%2,5)
Atenolol	6 (%2,2)
Propranolol	6 (%2,2)
Kalsiyum Kanal Blokörü	110 (%39,7)
Amlodipin	54 (%19,5)
Lerkanidipin	23 (%8,3)
Diltiazem	16 (%5,8)
Lasidipin	5 (%1,8)
Nifedipin	4 (%1,4)
Diğer	8 (%2,8)
Alfablokör	40 (%14,4)
Antiagregan	143 (%51,6)
ASA	98 (%35,4)
Klopidogrel	16 (%5,8)
ASA+Klopidogrel	24 (%8,7)
Diğer	5 (%1,8)
Antikoagülan	71 (%25,6)
Warfarin	45 (%16,2)
DMAH	3 (%1,1)
NOAK	23 (%8,3)
Statin	109 (%39,4)
Atorvastatin	84 (%30,3)
Rosuvastatin	21 (%7,6)
Simvastatin	3 (%1,1)
Fluvastatin	1 (%0,4)
Fibrat	3 (%1,1)
OAD	81 (%29,2)
İnsülin	75 (%27,1)
Diüretik	174 (%62,8)
Furosemid	36 (%13)
Tiyazid	48 (%17,3)
MRA	9 (%3,2)
Torasemid	1 (0,4)
Kombinasyon	80 (%28,8)

ASA: Asetilsalisilik asit, DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, NOAK: Non-vitamin K antagonisti oral antikoagülan, MRA: Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti

Tablo 7: Yatış sırasında yapılan girişimler

Kardiyak Cerrahi	18 (%6,5)
CABG	6 (%2,2)
Kapak Cerrahisi	5 (%1,8)
Diğer	7 (%2,6)
Nonkardiyak Cerrahi	61 (%22)
Genel Cerrahi	14 (%5,1)
Ürolojik Cerrahi	13 (%4,7)
Ortopedik Cerrahi	9 (%3,2)
Nörolojik Cerrahi	9 (%3,2)
Vasküler Cerrahi	7 (%2,5)
Diğer	9 (%3,2)
Kardiyak Kateterizasyon	18 (%6,5)
Kalp Dışı Kateterizasyon	4 (%1,4)
Mekanik Ventilasyon	21 (%7,6)
İnvaziv MV	8 (%2,9)
Noninvaziv MV	13 (%4,7)
Kardiyopulmoner Resüsitasyon	2 (%0,7)
İnotrop İhtiyacı	18 (%6,5)
Antibiyotik Kullanımı	194 (%70)
YBÜ Yatışı	61 (%22)
Sepsis	11 (%4)
Şok	19 (%6,9)

CABG: Koroner arter by-pass greft, MV: Mekanik ventilasyon, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Tablo 8: Hastaların ABH evreleme, sınıflama ve özellikleri

ABH Evresi	
Evre 1	125 (%45,1)
Evre 2	83 (%30)
Evre 3	69 (%24,9)
İdrar Volümüne Göre	
Nonoligürik	256 (%92,4)
Oligürik	14 (%5,1)
Anürik	7 (%2,5)
Etiyolojiye Göre	
Prerenal	182 (%65,7)
Renal	73 (%26,4)
Postrenal	22 (%7,9)
Nedene Göre	
Hipovolemi	106 (%38,3)
Postoperatif	33 (%11,9)
Dekompanze Kalp Yetmezliği/Karaciğer Yetmezliği	27 (%9,7)
NSAİİ	22 (%7,9)
İdrar Yolu Enfeksiyonu	16 (%5,8)
Kontrast	15 (%5,4)
BPH / Mesane Hematomu	10 (%3,6)
Diğer ilaçlar	9 (%3,2)
Sepsis	6 (%2,2)
Diğer	33 (%12)
RRT	
Var	12 (%4,3)
Yok	265 (%95,7)
RRT Nedeni	
Anüri	7 (%2,5)
Hiperkalemi	2 (%0,7)
Hipervolemi	2 (%0,7)
Üremik perikardit	1 (%0,4)
RRT Tipi	
HD	11 (%4)
HDF	1 (%0,4)
UF	
Yok	4 (%1,4)
Var	8 (%2,8)
USG	
Patoloji yok	153 (%55,2)
Parankim ekosu artışı	93 (%33,6)
Hidronefroz	39 (%14,1)
Diğer	12 (%4,3)
	9 (%3,2)

NSAİİ: Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar, BPH: Benign prostat hipertrofisi, RRT: Renal replasman tedavisi, HD: Hemodiyaliz, HDF, Hemodiyafiltrasyon, UF: Ultrafiltrasyon, USG: Ultrasonografi

Başlangıçta toplam 175 hastaya RAAS blokajı yapılıyordu. Bunlardan 103'ü (%37,2) ACEi/ARB, 26 hasta (%9,4) spironolakton, 46 hasta (%16,6) kombinasyon tedavisi kullanmaktaydı. Başlangıçta ACEi/ARB kullanan 149 hastanın 86'sı (%57,7) ARB, 63'ü (%42,3) ACEi kullanmaktaydı. En sık kullanılan etken madde %28,2 ile valsartandı. Diğer etken maddelerin dağılımı Tablo 9'da özetlenmiştir.

ABH sonrası toplam 145 hasta (%52,3) ACEi/ARB kullanıyordu. Kırk bir hasta (%28,3) valsartan, 30 hasta (%20,7) ramipril, 12 hasta (%8,3) kandesartan, 13 hasta (%9) perindopril, 9 hasta (%6,2) irbesartan, 9 hasta (%6,2) losartan, 9 hasta lisinopril (%6,2), 22 hasta (%15,1) diğer etken maddeleri kullanıyordu.

ABH sonrası izlemde 110 hastanın (%39,7) kullanmakta olduğu ACEi/ARB sürdürülmüş, 29 hastada (%10,5) kesilmiş ve 25 hastaya da (%9) yeni ACEi/ARB tedavisi başlanmıştı. On hastanın (%3,6) kullanmakta olduğu sınıf diğer RAAS blokörü ile değiştirilmişti ve 103 hasta ise (%37,2) izlem süresi boyunca hiç ACEi/ARB kullanmamıştı. ABH sonrası ACEi/ARB başlama zamanı ortalama 10,3 gündü (0-89).

Tablo 9: ACEi ve ARB kullanan hastaların dağılımları

Valsartan	42 (%28,2)
Ramipril	26 (%17,4)
Perindopril	14 (%9,4)
Kandersartan	14 (%9,4)
İrbesartan	11 (%7,4)
Losartan	11 (%7,4)
Lisinopril	9 (%6)
Olmesartan	5 (%3,4)
Silazapril	5 (%3,4)
Telmisartan	3 (%2)
Fosinopril	3 (%2)
Diğer	6 (%4)

En fazla yeni başlanan etken madde ramiprildi. On hastaya (%40) ramipril, 5 hastaya valsartan (%20), 2 hastaya perindopril (%8), 2 hastaya silazapril (%8), 6 hastaya (%24) diğer etken maddeler başlanmıştı. En sık kesilen etken maddeler ramipril ve valsartandı. İlaç sınıfı değişen 10 hastanın %50'sinde ACEi kesilip ARB, diğer %50'sinde ARB kesilip ACEi başlanmıştı.

Hastaların ortalama hastanede yatış süresi 17 gün (1-98), ABH gerileme zamanı ortalama 14 (1-90) gündü. ABH izleyen 3 ay içinde hastaların %13,7'si (n=38) nefroloji polikliniğine başvurmuştu.

Ortalama izlem süresi 53 (12-141) aydı. İzlemde hastaların 155'inde (%56) tekrarlayan ABH görülmüş, 58 hastada (%20,9) 1 kez, 46 hastada (%16,6) 2 kez, 26 hastada (%9,4) 3 kez ve 25 hastada (%9,1) ise 4 veya daha fazla kez tekrarlayan ABH saptandı. On bir hastada (%4) kalıcı, 1 hastada (%0,4) geçici hemodiyaliz ihtiyacı olmuştu. Hastaların 233'ü (%84,1) ABH sonrası başka nedenlerle tekrar hastaneye yatmıştı. En sık tekrar hastaneye yatış nedeni enfeksiyondü (72 hasta, %30,9), 57 hasta (%24,5) kardiyovasküler nedenlerle, 46 hasta (%19,7) cerrahi nedenlerle, 14 hasta (%6) respiratuvar nedenlerle, 44 hasta (%18,8) diğer nedenlerle (tetkik, karaciğer yetmezliği, fizik tedavi) yatmıştı. İzlemde major kardiyak olay yaşayan 72 hasta vardı, 14 hasta (%19,4) miyokard enfarktüsü, 46 hasta (%63,8) kalp yetmezliği, 10 hasta (%13,9) serebrovasküler olay, 2 hasta (%2,7) da SVO ve kalp yetmezliği nedenleri ile hastaneye yatmıştı.

Hastaların bazal, ABH sırasında ve izlemdeki son poliklinik laboratuvar değerleri Tablo 10'da özetlenmiştir.

İzlemde hastaların 188'inde (%67,9) KBH mevcut olup 30 hastada (%10,8) evre 5 KBH gelişmiş ve bu hastalardan 11'inin (%4) kalıcı RRT ihtiyacı olmuştu. Hastaların 126'sı (%45,5) ölmüştü. Bu hastalarda ABH sonrası ortalama ölüm zamanı 51 (14-129) aydı. Ölüm yaşı ortalama 76,4 yıl (30-97), ortanca 78 yıl bulundu. Elli sekiz hastanın (%46) ölüm nedeni bilinmiyordu. Diğerlerinde ölüm nedeni enfeksiyonlar (28 hasta, %22,2), kardiyovasküler nedenler (24 hasta, %19) ve diğer nedenlerdi (16 hasta, %12,7).

Tablo 10: Hastaların Laboratuvar Bulguları

	Bazal	ABH	İzlem
BUN (mg/dl)	20,37 (4-60)	42,97 (11-113)	30,5 (7-120)
Kreatinin (mg/dl)	1,02 (0,49-3,36)	2,32 (1,03-8,77)	1,35 (0,43-7,56)
tGFR(ml/dk/1,73m ²)	69,89 (20-145)	30,44 (5-64)	55,3 (1-122)
Na (mEq/L)	138,8 (126-147)	135,8 (114-154)	138,4 (125-147)
K (mEq/L)	4,48 (2,8-6,4)	4,52 (2,5-8,1)	4,5 (2,9-6,3)
P (mg/dl)	3,59 (1,7-5,3)	4,39 (0,7-13,5)	3,63 (1,8-7,4)
Ürik Asit (mg/dl)	6 (2,4-12,4)	7,8 (0,7-15,7)	6,6 (2,8-16,4)
Albümin (g/dl)	3,86 (2,4-5,19)	3,32 (1,4-5,5)	3,73 (1,9-5,33)
LDL (mg/dl)	105 (33-206)	92 (39-158)	109 (20-268)
WBC (10 ⁹ /L)	8,7 (0,3-296)	11 (01-42,9)	8,2 (1,6-178)
PLT (10 ⁹ /L)	232 (13-472)	231 (8-566)	230 (9-587)
Hgb (g/dl)	12,5 (5,9-17,5)	11,4 (6,5-17,9)	12 (5,6-17,7)
CRP (mg/L)	9,9 (0,1-157)	90,7 (0,1-416)	15,5 (0,1-212)
SİPK (mg/mg)	0,53 (0,01-8,96)	1,01 (0-5,23)	1,01 (0-10,1)
pH	7,41 (7,24-7,52)	7,37 (7,0-7,52)	7,4 (7,27-7,54)
HCO ₃ (mmol/L)	23,4 (15,9-42)	20,2 (3,6-38,4)	23,3 (16-35,5)

BUN: Kan üre azotu, tGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, Na: Sodyum, K: Potasyum, P: Fosfor, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, WBC: Beyaz kan hücresi, PLT: Trombosit, Hgb: Hemogloblin, CRP: C-reaktif protein, SİPK: Spot idrar protein/kreatinini, HCO₃: Bikarbonat

4.2. RENİN-ANJİYOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEMİ BASKILANMASININ BÖBREK FONKİYONLARI VE SAĞKALIMA ETKİSİ

İzlemde 134 hastada (%48,4) ölüm, Evre 5 KBH veya RRT ihtiyacı gelişti. Toplamda 126 hasta (%45,5) ölmüştü, 30 hastada (%10,8) Evre 5 KBH gelişmiş ve 11 hastada (%4) kalıcı RRT ihtiyacı olmuştu.

Toplam 201 hastaya (%72,6) herhangi bir dönemde RAAS baskılayıcı ajan verilmişti, 174 hasta (%62,8) hayatının herhangi bir döneminde ACEi/ARB kullanmıştı. ABH gelişimi sonrası ACEi/ARB kullanan hasta oranı %52,3 (N=145) idi. RAAS baskılayıcı kullanımı ile RRT gereksinimi, evre 5 KBH veya ölüm arasında

anlamli bir iliski saptanmadı. Yalnızca aldosteron blokajı uygulanan hastalarda mortalitenin daha düşük olduğu gözlendi ($p=0,002$).

Gruplar önceki çalışmalara benzer şekilde statin kullanımı açısından da karşılaştırıldı. Statin kullanımı ile kalıcı RRT ihtiyacında azalma saptanırken ($p=0,003$), Evre 5 KBH gelişimi ve mortalite açısından farklılık görülmedi.

4.3. BÖBREK FONKSİYONLARI VE SAĞKALIMA ETKİLİ FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ

Evre 5 KBH gelişimi, RRT ihtiyacı ve mortalitenin bağımsız belirleyicilerini saptamak için hastaların komorbiditeleri, yatışları sırasında uygulanan işlemler, ABH evresi, ABH gerileme zamanı, izlemde tekrarlayan ABH öyküsü, MACE öyküsü, başlangıç laboratuvar parametreleri ile Spearman korelasyon analizleri yapıldı. Anlamli çıkan faktörler çoklu değişken analizleri ile tekrar değerlendirildi. Evre 5 KBH gelişimine etkili olan faktörler tekrarlayan ABH ($r=0,191$, $p<0,001$), tekrarlayan hastane yatışı ($r=0,151$, $p=0,012$) idi. Tekrarlayan ABH sayısı arttıkça Evre 5 KBH gelişme riski artıyordu ($r=0,226$, $p<0,001$). Yirmi dört saatlik idrar proteini de Evre 5 KBH gelişme riskinde artışla anlamli olarak ilişkili bulundu ($r=0,457$, $p<0,001$). ABH evresi ile Evre 5 KBH gelişimi arasında ilişki bulunmadı.

RRT ihtiyacına etkili faktörler hastada diyabet varlığı ($r=0,149$, $p=0,013$), başlangıçta KBH olması ($r=0,127$, $p=0,034$), tekrarlayan ABH ($r=0,143$, $p=0,018$) ve MACE öyküsü ($r=0,133$, $p=0,027$) idi. Tekrarlayan ABH sayısı ($r=0,146$, $p=0,015$) ve KBH evresi de ($r=0,141$, $p=0,019$) RRT ihtiyacı ile anlamli ilişkili bulundu.

Mortaliteye etkili faktörler yaş ($r=0,315$, $p<0,001$), ASKH öyküsü ($r=0,128$, $p=0,033$), KY öyküsü ($r=0,325$, $p<0,001$), tekrarlayan ABH ($r=0,209$, $p<0,001$), tekrarlayan hastaneye yatış ($r=0,159$, $p=0,008$) ve MACE öyküsü ($r=0,179$, $p=0,003$) idi. Başlangıç albümin düzeyi ($r=-0,139$, $p=0,023$), başlangıç hemoglobin düzeyi ($r=-0,144$, $p=0,017$), ABH sonrası ilk 3 ayda nefroloji başvurusu olması ($r=-0,175$, $p=0,004$) mortalite ile negatif korele bulundu.

Çoklu regresyon analizlerinde tekrarlayan ABH öyküsü ($p=0,003$, HR 6,19, %95 GA 1,88-20,37) ve proteinüri varlığı ($p=0,001$, HR 1,007, %95 GA 1,003-1,012) Evre 5 KBH gelişimi için bağımsız belirleyiciler olarak saptandı.

RRT ihtiyacını öngörmeye diyabet öyküsü ($p=0,012$, HR 9,77, %95 GA 1,65-57,98) ile KBH evresi ($p=0,013$, HR 1,88, %95 GA 1,14-3,08) bağımsız parametreler olarak belirlendi.

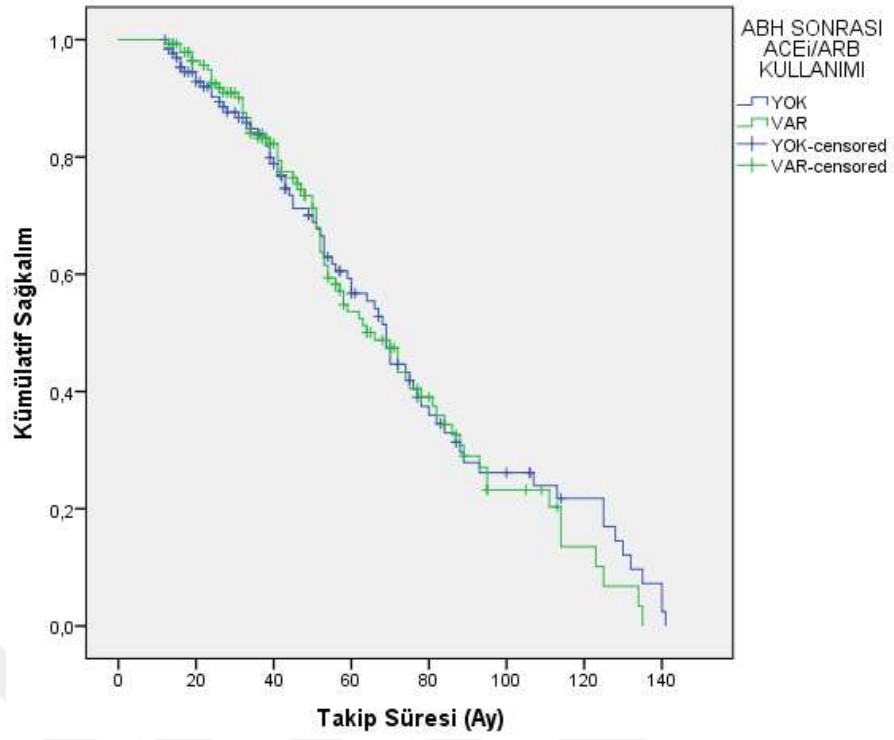
Mortalitenin bağımsız belirleyicileri yaş ($p=0,001$, HR 1,04, %95 GA 1,02-1,07), KY öyküsü ($p<0,001$, HR 3,51, %95 GA 1,98-6,22), tekrarlayan ABH ($p=0,005$, HR 2,22, %95 GA 1,27-3,89), erken nefroloji başvurusu ($p=0,018$, HR 0,33, %95 GA 0,13-0,83) ve başlangıçtaki serum albumin düzeyiydi ($p=0,033$; HR 0,56, %95 GA 0,33-0,95), (Tablo 11).

Sağkalım analizlerinde ABH sonrası ACEi/ARB kullanımı olan grupta farklılık izlenmezken, aldosteron blokajı yapılan grupta sağkalım avantajı görüldü ($p=0,024$). (Şekil 3, Şekil 4)

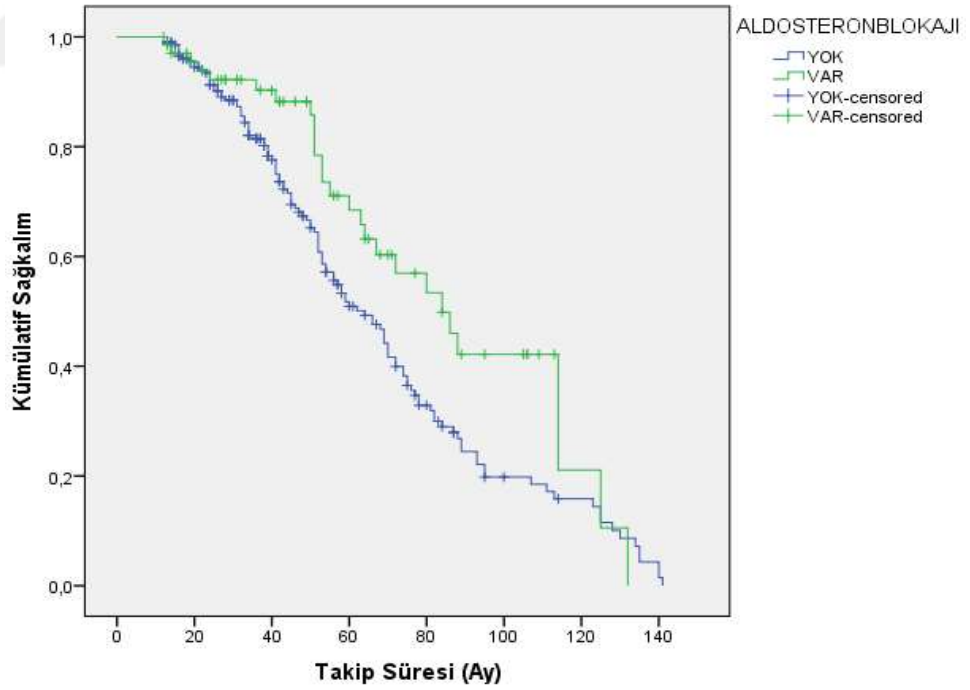
Tablo 11: Evre 5 KBH Gelişimi, RRT İhtiyacı ve Mortalitenin Bağımsız Belirleyicileri

	Risk Oranı	Güven Aralığı	p
Evre 5 KBH Gelişimi			
Tekrarlayan ABH	6,19	1,88-20,37	0,003
Proteinüri	1,007	1,003-1,012	0,001
RRT İhtiyacı			
DM öyküsü	9,77	1,65-57,98	0,012
KBH Evresi	1,88	1,14-3,08	0,013
Mortalite			
Yaş	1,04	1,02-1,07	0,001
KY Öyküsü	3,51	1,98-6,22	<0,001
Tekrarlayan ABH	2,22	1,27-3,89	0,005
Erken Nefroloji Başvurusu	0,33	0,13-0,83	0,018
Başlangıç Albümin Düzeyi	0,56	0,33-0,95	0,033

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği, ABH: Akut böbrek hasarı, RRT: Renal replasman tedavisi, DM: Diyabetes mellitus, KBH: Kronik böbrek hastalığı, KY: Kalp yetmezliği



Şekil 3: ABH Sonrası ACEi/ARB Kullanımının Sağkalıma Etkisi



Şekil 4: ABH Sonrası Aldosteron Blokajının Sağkalıma Etkisi

5. TARTIŞMA

ABH hastanede yatan hastalarda oldukça sık görülen, morbidite, mortalite ve yüksek tedavi maliyetine neden olan bir durumdur. Son zamanlarda iyileşme gösteren ABH hastalarının bile uzun dönem böbrek komplikasyonları ve kardiyovasküler komplikasyonlar için risk altında olduğu konusunda artan bir farkındalık vardır. Bu nedenle uzun dönem komplikasyonlar için risk altındaki hastaları belirlemek ve gerekli önlemleri almak önemli bir halk sağlığı hedefidir [9, 16]. ABH günlük pratikte nefroloji konsültasyonlarının büyük bir bölümünü oluşturmaktadır [15]. Bizim çalışmamızda da nefrolojiye danışılan hastaların %68,3'ü (n=5171) ABH ve ilişkili komplikasyonlar açısından danışılmıştı. ABH nedeni ile danışılan hastaların %30,2'si (n=1.566) ölmüştü, KBH zemininde ABH olanlarda ölüm oranı %56,3 idi. Yapılan çalışmalarda ABH sonrası ölüm oranı %20–24, YBÜ yatanlarda %30-70 oranında saptanmıştır [16, 32]. Bizim çalışmamızda, literatürdeki çalışmalara göre daha yüksek oranda ölüm görülme nedeni, daha iyi prognozu olan evre 1 ABH hastalarına nefroloji konsültasyonu istenmemiş olması olabilir. Ayrıca hastanemizin 3. basamak olması nedeni ile daha fazla komorbiditesi olan hastaların başvurması da yüksek ölüm oranını açıklayabilir. Çalışmamızda danışılan hastaların %11'i (n=572) izlemde GFR kaybı yaşarken, toplam %15,1'inin (n=781) ABH sonrası izlemi yoktu. Hastaların %43,2'sinde (n=2234) izlemde serum kreatinini bazal düzeyine gerilemişti. Ölen hastalar dışarda bırakıldığında, hastaların %62,2'si bazal serum kreatinin düzeyine gerilemişti. Pannu ve grubunun çalışmasında hastaların %69,5'i, Sawhney ve grubunun çalışmasında da %74,3'ü bazal değere gerilemiştir [27, 31].

Serum kreatinini 3 ay içinde bazal değerine gerileyen ve çalışmamıza dâhil ettiğimiz 277 hastanın ortalama yaşı 68,8 yıl (23-92) idi. Hastaların %53,1'i kadın, %46,9'u erkekti. Hastaların %55,2'sinin (n=125) DM, %73,3'ünün (n=203) HT, %41,9'unun (n=116) KBH, %37,6'sının (n=104) KY, %25,3'ünün (n=70) malignite öyküsü vardı. Brar ve arkadaşlarının yaptığı, çalışmamıza benzer şekilde serum kreatinin bazal değerine gerileyen hastaların alındığı retrospektif çalışmada ortalama yaş çalışmamıza benzer şekilde 68,6 olarak görülmüştü. Hastaların %52,8'i erkekti. HT ve KY oranları çalışmamıza benzer şekilde sırasıyla %75,9 ve %29,2 idi. Bu çalışmada DM oranı %38,2 ve malignite öyküsü %14,3 ile çalışmamızdan daha düşük

bulunmuştı [7]. Bucaloiu ve grubunun çalışmasında ise bizim çalışmamıza benzer şekilde geri dönüşlü ABH olan hastaların ortalama yaşı 64 idi, %47,6'sı erkekti. Hastaların %29,9'unun DM, %58,8'inin HT, %10,2'sinin KY, %18,9'unun kanser öyküsü vardı [35]. Çalışmamızda DM ve malignite öyküsünün yüksek olmasının nedeni 3. basamak hastane olmamız ile açıklanabilir. Brar ve grubunun yaptığı çalışmada başlangıçta KBH oranı %50,6 olarak bizim çalışmamızdan daha yüksek görülmüştü [7].

Çalışmamızda 39 hastanın (%33,9) KBH etiyolojisi bilinmezken, 27 hasta (%23,5) diyabetik nefropati, 14 hasta (%12,2) hipertansif nefropati, 8 hasta (%7) kardiyorenal sendrom, 12 hasta kronik tübülointerstisyel nefropati (%10,3), 3 hasta (%2,6) ODPKBH, 3 hasta (%2,6) lupus nefriti, 9 hasta (%7,8) diğer nedenlerle KBH ile takipte idi. Literatürde de çalışmamıza benzer şekilde en sık nedenler diyabetik nefropati ve hipertansif nefropatidir [98].

Hastalarımızın %27,8'i (n=77) enfeksiyon, %17,3'ü (n=48) kardiyovasküler, %17,7'si (n=49) ABH ve komplikasyonları, %11,2'si (n=31) elektif cerrahi, %5,4'ü (n=15) acil cerrahi ve akut batın, kalan %20,6 (n=57) diğer nedenlerle hastaneye kabul edilmişti. En sık görülen enfeksiyon pnömoni idi, 40 hastada (%14,4) pnömoni saptanmıştı. Brar ve ark. çalışmasında kardiyovasküler nedenlerle hastaneye kabul oranı benzer şekilde %17 görülmüştü [7]. Pnömoni oranı çalışmamıza yakın olup %10,7 idi.

Çalışmamızda yatış sırasında hastaların %6,5'ine (n=18) kardiyak cerrahi, %22'sine (n=61) nonkardiyak cerrahi, %6,5'ine (n=18) kardiyak kateterizasyon yapılmıştı. Brar ve grubunun çalışmasında kardiyak cerrahi oranı %2,5, nonkardiyak cerrahi oranı %17,8 ve kardiyak kateterizasyon oranı %3,2 olarak görülmüştü [7]. Bucaloiu ve grubunun çalışmasında %12,1 kateterizasyon öyküsü, %10,1 kardiyak cerrahi öyküsü vardı [35]. Merkezimizdeki ABH hastalarının YBÜ yatış oranı %22 (n=61), sepsis oranı %4 (n=11) iken, Brar ve ark. çalışmasında YBÜ yatış oranı %18,4, sepsis %5,1; Bucaloiu ve ark. çalışmasında YBÜ yatış oranı %18 idi [7, 35]. Çalışmamızda kardiyak cerrahi ve kardiyak kateterizasyon oranları, benzer çalışmalardan daha yüksek görülmüştür. Bunun nedeni hastanemizin kardiyak cerrahi ve kalp kateterizasyonu konusunda tecrübeli bir merkez olması nedeni ile,

kardiyovasküler komorbiditesi yüksek hastaların daha fazla başvurması olabilir. Yine çalışmamızda YBÜ yatış oranlarının daha yüksek görülmesinin nedeni evre 1 hastaların daha az danışılması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda hastaların %45,1'i (n=125) evre 1, %30'u (n=83) evre 2, %24,9'u (n=69) evre 3 ABH idi. Brar ve ark. çalışmasında hastaların %76,1'i evre 1, %14,7'si evre 2, %9,2'si evre 3 ABH idi [7]. Kardiyak cerrahi yapılan reversible ABH hastalarında yapılan prospektif bir çalışmada hastalar %91,8 evre 1, %8,2 evre 2-3 idi [8]. Çalışmamızda evre 2 ve evre 3 hastaların daha fazla görülmesinin nedeni evre 1 hastaların daha az danışılmasından kaynaklanabileceği gibi, merkezimizde daha komorbid hastaların takibi olması olabilir. Benzer şekilde Brar ve ark. çalışmasında RRT ihtiyacı olan hasta oranı %2,1 iken, bizim çalışmamızda %4,3 (n=12) olarak yüksek görüldü.

Bucaloiu ve ark. çalışmasında reversible ABH olan hastaların median hastanede yatış süresi 6 gündü. Hastanede yatış süresi KBH gelişimi için risk faktörü olarak görülmüştü [35]. Bizim çalışmamızda ortalama yatış süresi 17 gündü. SDBY gelişimi ve izlemdeki mortalite açısından yatış süresi ile korelasyon saptanmadı.

Çalışmamızda ABH sonrası hastaların %52,3'ü (n=145) ACEi/ARB kullanıyordu. Brar ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde ABH sonrası hastaların %54,5'i ACEi/ARB kullanırken [7], Chou ve grubunun prospektif çalışmasında bu oran %16 olarak raporlanmıştır [8]. Çalışmamızda hastaların %57,7'si ARB, %42,3'ü ACEi kullanmaktaydı. Benzer çalışmalarda ACEi ve ARB farklılıkları göz önüne alınmaması nedeni ile literatür ile karşılaştırılamadı. Çalışmamızda ABH sonrası ACEi/ARB kullanımı ile tekrarlayan ABH gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Hsu ve grubunun çalışmasında da benzer şekilde ACEi/ARB kullanımı ile tekrarlayan ABH riskinde artış saptanmamıştır [99].

Amerika Birleşik Devletleri Böbrek Veri Sistemi (USRDS), 2015 yılında bilinen KBH olmayan ABH hastaların %16'sının sonraki 6 ay içinde nefroloji başvurusu yaptığını bildirmiştir [55]. Çalışmamızda da benzer şekilde ABH'yı takip eden 3 ay içinde hastaların %13,7'si (n=38) nefroloji polikliniğine başvurmuştu. Harel ve arkadaşlarının çalışmasında, diyaliz gerektiren ABH hastalarında taburculuk sonrası ilk 90 gün içinde nefroloji kontrolü olanların mortalite oranının %24 azaldığı

bildirmiştir [54]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde erken nefroloji başvurusu ile mortalitenin azaldığı saptandı ($p=0,018$).

İzlemde hastaların 155'inde (%56) tekrarlayan ABH görüldü. Tekrarlayan ABH, mortalite ve Evre 5 KBH gelişimi için bağımsız öngörücü parametreydi. Horne ve arkadaşlarının çalışmasında da tekrarlayan ABH, ABH sonrası KBH gelişmesi ve ilerlemesi ile ilgili bağımsız risk faktörü olarak görülmüştür [37].

Çalışmamızda izlemde hastaların %67,9 ($n=188$) KBH vardı. Otuz hastada (%10,8) Evre 5 KBH gelişmişti, bu hastalardan 11'inin (%4) kalıcı RRT ihtiyacı olmuştu. Hastaların 126'sı (%45,5) ölmüştü. Hsu ve grubunun çalışmasında da bizim bulgularımıza benzer şekilde %9 hastada SDBY'ye ilerleme görülmüştür [39].

Cheng ve arkadaşlarının prelinik çalışmasında, losartanın ABH'de fonksiyonel iyileşme sonrası ortaya çıkan KBH ve mortaliteyi azaltabildiğini gösterilmiştir [5]. Benzer şekilde yapılan başka prelinik çalışmalarda da iskemi-reperfüzyon modeli ABH sonrası losartan ve kaptopril ile renoproteksiyon sağlamıştır [95, 96]. Brar ve grubunun retrospektif kohortunda ve ACEi/ARB kullanan grupta 2 yıllık izlem sonrası SDBY'ye gidiş açısından anlamlı farklılık görülmemiştir [7]. Chou ve arkadaşlarının çalışmasında ise kardiyak cerrahi sonrası ABH olan hastalarda ortalama 2,99 yıllık izlem sonrası yapılan çoklu regresyon analizlerinde ACEi/ARB kullanımı ile KBH'na ilerleme daha düşük görülmüştür [8]. Bizim çalışmamızda da RAAS baskılayıcı kullanan, ABH sonrası ACEi/ARB kullanan veya aldosteron blokajı yapılan gruplarda Evre 5 KBH gelişimi açısından farklılık saptanmadı. Bu durum örneklem büyüklüğünün yetersiz olmasından kaynaklanabileceği gibi, diğer çalışmalarda da tartışıldığı şekilde RAAS baskılanmasının bu hastalarda eşlik eden komorbiditeler üzerine etkili olması da olabilir.

Chou ve grubunun çalışmasında hastaların yaşı, ABH sırasındaki serum kreatinin düzeyi, DM, KY, HT öyküsü ve hiperürisemi KBH riskini artırıyordu [8]. Bucaloiu ve arkadaşlarının çalışmasında reversible ABH olan hastalarda KBH gelişimi için risk faktörleri yaş, bazal albümin, başlangıç GFR, hastanede yatış süresi ve ABH evresi idi [35]. Horne ve grubunun çalışmasında ABH sonrası KBH gelişmesi ve ilerlemesi ile ilgili bağımsız risk faktörleri ABH 90 günde düzelmemesi, erkek cinsiyet, DM öyküsü ve tekrarlayan ABH idi [37]. Çalışmamızda ise Evre 5 KBH

gelişimine etkili olan faktörler literatüre benzer olarak tekrarlayan ABH ($p<0,001$), tekrarlayan hastane yatışı ($p=0,012$), tekrarlayan ABH sayısı ($p<0,001$) ve proteinüri ($p<0,001$) idi. Yapılan çoklu regresyon analizlerinde tekrarlayan ABH öyküsü ($p=0,003$) ve proteinüri varlığı ($p=0,001$) Evre 5 KBH gelişimi için bağımsız prediktif değişkenler olarak saptandı. Hsu ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde proteinüri KBH progresyonu için en güçlü ayırt edici parametre olarak görülmüştür, ABH evresi ile KBH ilerlemesi arasında ilişki saptanmamıştır [39]. See ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde ABH evresi ile mortalite ve SDBY gelişimi artıyordu [30]. Çalışmamızda ise ABH evresi ile SDBY gelişimi arasında ilişki bulunmadı.

RRT ihtiyacına etkili faktörler DM öyküsü ($p=0,013$), başlangıçtaki KBH öyküsü ($p=0,034$), tekrarlayan ABH ($p=0,018$), MACE öyküsü ($p=0,027$) idi. Tekrarlayan ABH sayısı ($p=0,015$) ve KBH evresi ($p=0,019$) ile birlikte RRT ihtiyacı artıyordu. RRT ihtiyacını öngörmekte DM öyküsü ($p=0,012$), KBH evresi ($p=0,013$) bağımsız parametreler olarak görüldü. Literatürde de RRT ihtiyacını öngörmekte benzer parametreler saptanmıştır. Conway ve grubunun çalışmasında RRT için bağımsız öngörücü parametreler proteinüri, başlangıçta düşük GFR ve düşük Hgb [100], Johnson ve arkadaşlarının çalışmasında ise yaş, erkek cinsiyet, başlangıçta düşük GFR, DM ve HT öyküsü olarak görülmüştür [101].

Çalışmamızda statin kullanımı ile RRT ihtiyacında azalma saptanırken ($p=0,003$), SDBY gelişimi ve mortalite açısından farklılık görülmedi. Brar ve arkadaşlarının çalışmasında KBH zemininde ABH olan hastalarda; ABH sonrası statin kullanımı ile mortalitede %26 azalma saptanmıştır [59]. Bizim çalışmamızda ise sağkalım etkisi görülmemiş olup örneklem büyüklüğü artıp izlem süresi uzatıldığında bu etkinin ortaya çıkacağı düşünülmektedir.

Brar ve arkadaşlarının 46.253 hastayı içeren geniş retrospektif kohortunda ABH sonrası 2 yıllık izlemde ACEi/ARB kullanımı ile mortalitede %15 azalma olduğu bildirilmiştir [7]. Gayat ve grubunun yoğun bakım hastalarında yaptıkları çalışmada ABH sonrası ACEi/ARB kullanılan hastalarda 1 yıllık sağkalım daha yüksek saptanmıştır [97]. Bizim çalışmamızda RAAS baskılayıcı kullanma ve ABH sonrası ACEi/ARB kullanımı ile mortalitede anlamlı farklılık saptanmazken, aldosteron

blokajı ile mortalitenin azaldığı saptandı ($p=0,002$). ACEi/ARB kolunda farklılık saptanmamasının nedeni örneklem büyüklüğünün yetersiz olmasından kaynaklanabilir. Hastanemizin 3. basamak olması ve başlangıçta eşlik eden komorbiditeleri nedeni ile sağkalım farkı ortaya çıkmamış olabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda reversibl ABH sonrası aldosteron bloke edici ajanların kullanılması ve mortalite ilişkisi karşılaştırılmamıştı. Bu bağlamda çalışmamız reversibl ABH sonrası aldosteron blokajının mortaliteye etkisini gösteren ilk çalışma özelliği taşımaktadır.

Mortaliteyi belirleyen bağımsız risk faktörlerinin yaş, KY öyküsü, tekrarlayan ABH, erken nefroloji başvurusu ve bazal albumin düzeyi olduğu saptandı. Brar ve grubunun çalışmasında, bizim çalışmamıza benzer bir şekilde KY öyküsü ve ASKH öyküsü ile mortalitenin arttığı bildirilmiştir [7]. Çalışmamızdan farklı olarak Brar ve grubunun çalışmasında proteinüri ile başlangıçta KBH, DM ve HT varlığının da mortalitenin bağımsız belirleyicileri olduğu raporlanmıştır. Harel ve arkadaşlarının çalışmasında da diyaliz gerektiren ABH hastalarında taburculuk sonrası ilk 90 gün içinde nefroloji başvurusu olanlarda, bizim çalışmamıza benzer şekilde mortalitenin daha az olduğu saptanmıştır [54].

Çalışmamızın bir kısıtlılığı retrospektif tasarımı yüzünden hastane veri sistemi kayıtlarının eksik olabilmesidir. Diğer bir kısıtlılık birimimizin 3. basamak hastane olması nedeniyle analizimize daha spesifik bir hasta topluluğunun dâhil edilmesi olabilir. Daha spesifik bir hasta grubu olması, aldıkları tedaviler ve mortaliteye etkili hastalığa özel riskler nedeniyle sonuçları etkileyebilmektedir. Diğer kısıtlılığımız ise örneklem büyüklüğümüzün görece yetersiz olmasıdır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda ABH sonrası RAAS baskılanmasının böbrek fonksiyonları ve sağkalıma etkisini araştırmayı amaçladık. ABH sonrası ACEi/ARB kullanan veya aldosteron blokajı yapılan gruplarda Evre 5 KBH gelişimi açısından farklılık saptanmamıştır. Çoklu regresyon analizlerinde tekrarlayan ABH öyküsü ve proteinüri varlığı Evre 5 KBH gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur.

ABH sonrası ACEi/ARB kullanımı ile mortalitede anlamlı farklılık saptanmazken, aldosteron blokajı ile mortalitenin azaldığı gözlemlenmiştir. ACEi/ARB kolunda farklılık saptanmaması örneklem büyüklüğünün yetersiz olmasından kaynaklanabilir. Diğer yandan, çalışmamız reversibl ABH sonrası aldosteron blokajının mortaliteye etkisini gösteren ilk çalışmadır.

Mortalitenin bağımsız belirleyicileri yaş, KY öyküsü, tekrarlayan ABH, erken nefroloji başvurusu ve başlangıçtaki albumin düzeyleriydi.

Sonuç olarak çalışmamızda ABH sonrası RAAS baskılayıcı ilaçların kullanımı ile böbrek fonksiyonları ve sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık görülmemesine rağmen; RAAS baskılayıcı gruplarda her iki sonlanım için azalma eğilimi saptanması ABH sonrası bu grup ilaçların kullanımının etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda kesin fikirlere varabilmek için daha büyük örneklem ve daha uzun izlem süreleri ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Akut Böbrek Hasarı Gelişen Hastalarda Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi Baskılayıcılarının Uzun Dönem Böbrek Fonksiyonları ve Sağkalıma Etkisi

Giriş ve Amaç: Akut Böbrek Hasarı hastanede yatan hastalarda oldukça sık görülen, anlamlı morbidite, mortalite ve tedavi maliyeti artışıyla birlikte olan bir durumdur. Son zamanlarda, iyileşen ABH hastalarının da uzun dönemde böbrek komplikasyonları ve kardiyovasküler komplikasyonlar için risk altında olduğu konusunda artan bir farkındalık oluşmuştur. Yapılan çalışmalar ABH sonrası, önleyici tedavi ve izlem seçenekleri açısından yeni araştırmaları tetiklemiştir. Bunlar arasında RAAS blokajı öne çıkan seçeneklerdendir. Biz de bu bilgiler ışığında; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Ocak 2008 – Kasım 2018 arasında, ABH tanısı almış olan hastaların izleminde, RAAS baskılanmasının böbrek fonksiyonları ve sağkalıma etkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Retrospektif kohort bir tasarımla, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı'nda Ocak 2008 – Kasım 2018 arasında yatmış ve “Akut Böbrek Yetmezliği” tanı kodu girilmiş olan hastalar ile aynı tarihler arasında Nefroloji Bilim Dalı'ndan konsültasyon istenmiş hastalardan ABH olan ve izlemde 3 ay içinde bazal tGFR %90 ve/veya serum kreatininin %115-120 düzeyine gerileyen, 18 yaş üzeri, en az 1 yıllık izlem süresi olan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Hastaların temel demografik özellikleri, hastaneye yatış nedeni, ABH etiyolojisi, ABH evresi, RRT ihtiyacı, ABH gerileme zamanı, ACEi/ARB kullanımı, aldosteron blokajı, izlemdeki laboratuvar değerleri, ölüm hakkındaki bilgiler; dosya kayıtlarından ve hastane veri sisteminden elde edildi. Hastaların böbrek fonksiyonları ve sağkalımlarına etkili faktörler analiz edildi.

Bulgular: Toplam 7.567 konsültasyon hastası ve nefroloji kliniğinde yatmış olan 1.421 hastanın tıbbi kayıtları incelendi ve kriterlere uyan 1.289 hasta saptandı. Bu hastalardan kayıtlarına tam olarak ulaşılabilen 277 hasta çalışmaya dâhil edildi.

Hastaların ortalama yaşı 68,8 yıl olup %46,9'u erkekti. Hastaların %45,1'i evre 1, %30'u evre 2, %24,9'u evre 3 ABH idi. On iki hastanın (%4,3) RRT ihtiyacı

olmuştur. Çalışmamızda hastaların başlangıçta ortalama serum kreatinin düzeyi 1,02 mg/dl (0,49-3,36), tGFR 69,89 ml/dk/1,73m² (20-145), albümin 3,86 g/dl (2,4-5,19) olarak saptandı. Takipte ortalama serum kreatinin 1,35 mg/dl (0,43-7,56), tGFR 55,3 ml/dk/1,73m² (1-122) ve albümin 3,73 g/dl (1,9-5,33) bulundu.

ABH sonrası toplam 145 hasta (%52,3) ACEi/ARB kullanıyordu. Takipte 188 hastada (%67,9) KBH mevcut olup 30 hastada (%10,8) Evre 5 KBH gelişmiş ve bu hastalardan 11'inin (%4) kalıcı RRT ihtiyacı olmuş; toplam 126 hasta da (%45,5) ölmüştü.

RAAS baskılayıcı kullanma (p=0,99), ABH sonrası ACEi/ARB kullanımı (p=0,279) veya aldosteron blokajı (p=0,388) uygulamasının evre 5 KBH üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmadı. Çoklu regresyon analizlerinde tekrarlayan ABH öyküsü (p=0,003, HR 6,19) ve proteinüri varlığı (p=0,001, HR 1,007) Evre 5 KBH için bağımsız belirleyiciler olarak saptandı.

Mortalite açısından RAAS baskılayıcı kullanma veya ABH sonrası ACEi/ARB kullanımı ile farklılık saptanmazken, aldosteron blokajı ile mortalitenin azaldığı saptandı (p=0,002). Hasta yaşı (p=0,001), KY öyküsü (p<0,001), tekrarlayan ABH (p=0,005) erken nefroloji başvurusu (p=0,018) ve başlangıçtaki albumin düzeylerinin (p=0,033) mortalitenin bağımsız belirleyicileri olduğu görüldü.

Sonuç: ABH sonrası RAAS baskılayıcı ilaçların kullanımı ile böbrek fonksiyonları ve sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık görülmemesine rağmen; RAAS baskılayıcı gruplarda her iki sonlanım için azalma eğilimi saptanması, ABH sonrası bu grup ilaçların kullanımının etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu alanda daha büyük örneklem ve daha uzun izlem süreleri ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akut böbrek hasarı, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin-II reseptör blokörleri, sağkalım, son dönem böbrek yetmezliği

SUMMARY

The Effects of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Suppressants on Long-Term Kidney Functions and Survival in Patients with Reversible Acute Kidney Injury

Introduction and Aim: Acute Kidney Injury (AKI) seen quite often in hospitalized patients is a condition with significant morbidity, mortality and increase in the treatment costs. Recently, there has been increased awareness that recovered AKI patients are also at risk for renal and cardiovascular complications in long-term. Recent studies triggered new researches in terms of preventive treatment and follow-up options after AKI. Among these, RAAS blockade is one of the prominent options. In accordance with these knowledge, we aimed to investigate the effects of RAAS suppression on kidney functions and survival in the follow-up of patients diagnosed with AKI at Ankara University School of Medicine between 2008 January-2018 November.

Method: With a retrospective cohort design, patients who were hospitalized in Ankara University School of Medicine, Department of Nephrology and had a diagnosis of "Acute Renal Failure" and patients who were consulted to Department of Nephrology; between January 2008 and November 2018 and whose basal tGFR 90% and/or serum creatinine decreased to 115-120% level within 3 months of follow-up and had a follow-up period of at least 1 year and over 18 years old were included in the study. Basic demographic characteristics of patients, reason for hospitalization, AKI etiology, AKI stage, RRT requirement, AKI recovery time, ACEi/ARB use, aldosterone blockade, laboratory values during the follow-up and information about death were obtained from file records and hospital data system. Factors affecting kidney functions and survival of patients were analyzed.

Results: Medical records of a total of 7.567 consultation patients and 1.421 patients hospitalized in the nephrology clinic were investigated and 1.289 patients who met the criteria were identified. Among these patients, 277 patients with completely accessible records were included in the study.

The mean age of patients was 68.8 years and 46,9% of them were male. 45,1% of the patients had stage 1, 30% had stage 2, 24,9% had stage 3 AKI. Twelve patients (4,3%) needed RRT. In our study, mean serum creatinine level of patient was initially determined as 1,02 mg/dl (0,49-3,36), eGFR as 69,89 ml/min/1,73 m² (20-145) and albumin as 3,86 g/dl (2,4-5,19). Mean serum creatinine was found as 1,35 mg/dl (0,43-7,56), tGFR as 55,3 ml/min/1,73 m² (1-122) and albumin as 3,73 g/dl (1,9-5,33) at follow-up.

A total of 145 patients (52,3%) were using ACEi/ARB after AKI. During follow-up, 188 patients (67,9%) had chronic kidney disease (CKD) and 30 patients (10,8%) developed stage 5 CKD and 11 (4%) of these patients needed permanent RRT; and 126 patients (%45,5) died.

Any significant effect of using RAAS suppressant (p=0,99), using ACEi/ARB after AKI (p=0,279) or administration of aldosterone blockade (p=0,388) was not found on stage 5 CKD. In multiple regression analysis, recurrent history of AKI (p=0,003, HR 6,19) and the presence of proteinuria (p=0,001, HR 1,007) was determined as independent determinants for stage 5 CKD.

It was determined that mortality was decreased with aldosterone blockade (p=0,002), while there was no difference observed through using RAAS suppressant or ACEi / ARB after AKI. Age of patient (p = 0,001), story of heart failure (p <0.001), recurrent AKI (p=0,005), early nephrology visit (p=0,018) and initial albumin levels (p=0,033) were found as independent determinants of mortality.

Conclusion: Although there is no statistically significant difference in the kidney functions and survival with the use of RAAS suppressant drugs after AKI, determining a tendency of decreasing for both outcomes in RAAS suppressant groups suggests that the use of this group of drugs after AKI may be effective. Prospective studies that will be conducted with larger sampling and longer follow-up times are needed in this field.

Keywords: Acute kidney injury, renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin-II receptor blockers, survival, end-stage renal failure

KAYNAKLAR

1. Bellomo, R., J.A. Kellum, and C. Ronco, *Acute kidney injury*. The Lancet, 2012. **380**(9843): p. 756-766.
2. *KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*. Kidney international, 2012: p. 1-141.
3. Heung, M., et al., *Acute kidney injury recovery pattern and subsequent risk of CKD: an analysis of veterans health administration data*. American Journal of Kidney Diseases, 2016. **67**(5): p. 742-752.
4. Coca, S.G., et al., *Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis*. American journal of kidney diseases, 2009. **53**(6): p. 961-973.
5. Cheng, S.-Y., et al., *Losartan reduces ensuing chronic kidney disease and mortality after acute kidney injury*. Scientific reports, 2016. **6**(1): p. 1-11.
6. Chou, Y.-H., T.-M. Huang, and T.-S. Chu, *Novel insights into acute kidney injury–chronic kidney disease continuum and the role of renin–angiotensin system*. Journal of the Formosan Medical Association, 2017. **116**(9): p. 652-659.
7. Brar, S., et al., *Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with outcomes after acute kidney injury*. JAMA internal medicine, 2018. **178**(12): p. 1681-1690.
8. Chou, Y.-H., et al., *Renin-angiotensin system inhibitor is associated with lower risk of ensuing chronic kidney disease after functional recovery from acute kidney injury*. Scientific reports, 2017. **7**: p. 46518.
9. Ronco, C., R. Bellomo, and J.A. Kellum, *Acute kidney injury*. The Lancet, 2019. **394**(10212): p. 1949-1964.
10. Mehta, R.L., et al., *International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology*. The Lancet, 2015. **385**(9987): p. 2616-2643.

11. Chawla, L.S., et al., *Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup*. Nature Reviews Nephrology, 2017. **13**(4): p. 241.
12. Lewington, A.J., J. Cerdá, and R.L. Mehta, *Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer*. Kidney international, 2013. **84**(3): p. 457-467.
13. Uchino, S., et al., *Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study*. Jama, 2005. **294**(7): p. 813-818.
14. Hoste, E.A., et al., *Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury*. Nature Reviews Nephrology, 2018. **14**(10): p. 607-625.
15. Lee Goldman, A.I.S., *Goldman-Cecil Medicine 26th Edition*. 2020: p. 748-752.
16. Susantitaphong, P., et al., *World incidence of AKI: a meta-analysis*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2013. **8**(9): p. 1482-1493.
17. Kerr, M., et al., *The economic impact of acute kidney injury in England*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2014. **29**(7): p. 1362-1368.
18. Zeng, X., et al., *Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2014. **9**(1): p. 12-20.
19. Chertow, G.M., et al., *Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients*. Journal of the American Society of Nephrology, 2005. **16**(11): p. 3365-3370.
20. J. Larry Jameson, A.S.F., Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo, *Harrison's Principles of Internal Medicine 20th Edition*. 2019. 2099 - 2111.
21. Holmes, J., et al., *Acute kidney injury in the era of the AKI E-alert*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2016. **11**(12): p. 2123-2131.
22. Anderson, R.J., et al., *Nonoliguric acute renal failure*. New England Journal of Medicine, 1977. **296**(20): p. 1134-1138.

23. Ávila, M.O., et al., *Urine volume in acute kidney injury: how much is enough?* Renal failure, 2009. **31**(10): p. 884-890.
24. Sharma, N., H.-J. Anders, and A.B. Gaikwad, *Fiend and friend in the renin angiotensin system: An insight on acute kidney injury*. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2019. **110**: p. 764-774.
25. Zachary Crees, C.F., Alonso Huedeber, Jonas Noe, Arvind Rengarajan, Xiaowen Wang, *Washington Manual of Medical Therapeutics*. 2019. 420 - 426.
26. Ko, G.J., et al., *Transcriptional analysis of kidneys during repair from AKI reveals possible roles for NGAL and KIM-1 as biomarkers of AKI-to-CKD transition*. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 2010. **298**(6): p. F1472-F1483.
27. Pannu, N., et al., *Association between AKI, recovery of renal function, and long-term outcomes after hospital discharge*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2013. **8**(2): p. 194-202.
28. James, M.T., et al., *Long-term outcomes of acute kidney injury and strategies for improved care*. Nature Reviews Nephrology, 2020: p. 1-13.
29. Kellum, J.A., et al., *Recovery after acute kidney injury*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2017. **195**(6): p. 784-791.
30. See, E.J., et al., *Long-term risk of adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of cohort studies using consensus definitions of exposure*. Kidney international, 2019. **95**(1): p. 160-172.
31. Sawhney, S., et al., *Post-discharge kidney function is associated with subsequent ten-year renal progression risk among survivors of acute kidney injury*. Kidney international, 2017. **92**(2): p. 440-452.
32. Coca, S.G., S. Singanamala, and C.R. Parikh, *Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis*. Kidney international, 2012. **81**(5): p. 442-448.

33. Liu, K.D., et al., *Risk factors for recurrent acute kidney injury in a large population-based cohort*. American Journal of Kidney Diseases, 2019. **73**(2): p. 163-173.
34. Aitken, E., et al., *Acute kidney injury: outcomes and quality of care*. QJM: An International Journal of Medicine, 2013. **106**(4): p. 323-332.
35. Bucaloiu, I.D., et al., *Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury*. Kidney international, 2012. **81**(5): p. 477-485.
36. Ali, T., et al., *Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study*. Journal of the American Society of Nephrology, 2007. **18**(4): p. 1292-1298.
37. Horne, K.L., et al., *Three-year outcomes after acute kidney injury: results of a prospective parallel group cohort study*. BMJ open, 2017. **7**(3): p. e015316.
38. Hoste, E.A., et al., *Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study*. Intensive care medicine, 2015. **41**(8): p. 1411-1423.
39. Hsu, C.-y., et al., *Post-Acute Kidney Injury Proteinuria and Subsequent Kidney Disease Progression: The Assessment, Serial Evaluation, and Subsequent Sequelae in Acute Kidney Injury (ASSESS-AKI) Study*. JAMA internal medicine, 2020. **180**(3): p. 402-410.
40. Parr, S.K., et al., *Acute kidney injury is a risk factor for subsequent proteinuria*. Kidney international, 2018. **93**(2): p. 460-469.
41. Yang, L., B.D. Humphreys, and J.V. Bonventre, *Pathophysiology of acute kidney injury to chronic kidney disease: maladaptive repair*, in *Controversies in acute kidney injury*. 2011, Karger Publishers. p. 149-155.
42. Endo, T., et al., *Exploring the origin and limitations of kidney regeneration*. The Journal of pathology, 2015. **236**(2): p. 251-263.

43. Polichnowski, A.J., et al., *Severe renal mass reduction impairs recovery and promotes fibrosis after AKI*. Journal of the American Society of Nephrology, 2014. **25**(7): p. 1496-1507.
44. Venkatachalam, M.A., et al., *Acute kidney injury: a springboard for progression in chronic kidney disease*. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 2010. **298**(5): p. F1078-F1094.
45. Basile, D.P., et al., *Progression after AKI: understanding maladaptive repair processes to predict and identify therapeutic treatments*. Journal of the American Society of Nephrology, 2016. **27**(3): p. 687-697.
46. Gewin, L.S., *Transforming growth factor- β in the acute kidney injury to chronic kidney disease transition*. Nephron, 2019. **143**(3): p. 153-156.
47. Fiorentino, M., et al., *Acute kidney injury to chronic kidney disease transition*, in *Acute Kidney Injury-Basic Research and Clinical Practice*. 2018, Karger Publishers. p. 45-54.
48. Hsu, C.-y., et al., *Elevated bp after aki*. Journal of the American Society of Nephrology, 2016. **27**(3): p. 914-923.
49. Wu, V.-C., et al., *Long-term risk of coronary events after AKI*. Journal of the American Society of Nephrology, 2014. **25**(3): p. 595-605.
50. Go, A.S., et al., *Acute kidney injury and risk of heart failure and atherosclerotic events*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2018. **13**(6): p. 833-841.
51. Wu, V.C., et al., *The impact of acute kidney injury on the long-term risk of stroke*. Journal of the American Heart Association, 2014. **3**(4): p. e000933.
52. Lachance, P., et al., *Association between e-alert implementation for detection of acute kidney injury and outcomes: a systematic review*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2017. **32**(2): p. 265-272.
53. Al-Jaghbeer, M., et al., *Clinical decision support for in-hospital AKI*. Journal of the American Society of Nephrology, 2018. **29**(2): p. 654-660.

54. Harel, Z., et al., *Nephrologist follow-up improves all-cause mortality of severe acute kidney injury survivors*. Kidney international, 2013. **83**(5): p. 901-908.
55. Saran, R., B. Robinson, and K. Abbott, *US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States*. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation. **73**.
56. Siew, E.D., et al., *Outpatient nephrology referral rates after acute kidney injury*. Journal of the American Society of Nephrology, 2012. **23**(2): p. 305-312.
57. Karsanji, D.J., et al., *Disparity between nephrologists' opinions and contemporary practices for community follow-up after AKI hospitalization*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2017. **12**(11): p. 1753-1761.
58. Stoumpos, S., et al., *Continued monitoring of acute kidney injury survivors might not be necessary in those regaining an estimated glomerular filtration rate > 60 mL/min at 1 year*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2017. **32**(1): p. 81-88.
59. Brar, S., et al., *Statin use and survival after acute kidney injury*. Kidney international reports, 2016. **1**(4): p. 279-287.
60. Şen, S., *Primer hipertansiyon patogenezinde renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin rolü*. Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi, 2004. **13**(2): p. 45-50.
61. Inagami, T. and T. Senbonmatsu, *Dual effects of angiotensin II type 2 receptor on cardiovascular hypertrophy*. Trends in cardiovascular medicine, 2001. **11**(8): p. 324-328.
62. Arthur C. Guyton, J.E.H., *Tıbbi Fizyoloji*. 2007: p. 223 - 227, 368 - 371.
63. Inoue, I., et al., *A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen is associated with essential hypertension and affects basal transcription in vitro*. The Journal of clinical investigation, 1997. **99**(7): p. 1786-1797.

64. White, P.C., T. Mune, and A.K. Agarwal, *11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess*. Endocrine Reviews, 1997. **18**(1): p. 135-156.
65. Griffin, S.A., et al., *Angiotensin II causes vascular hypertrophy in part by a non-pressor mechanism*. Hypertension, 1991. **17**(5): p. 626-635.
66. Johnston, C.I., *Tissue angiotensin converting enzyme in cardiac and vascular hypertrophy, repair, and remodeling*. Hypertension, 1994. **23**(2): p. 258-268.
67. Malek, M. and M. Nematbakhsh, *The preventive effects of diminazene aceturate in renal ischemia/reperfusion injury in male and female rats*. Advances in preventive medicine, 2014. **2014**.
68. Esteban, V., et al., *Angiotensin-(1–7) and the G protein-coupled receptor MAS are key players in renal inflammation*. PloS one, 2009. **4**(4).
69. Ocaranza, M.P., et al., *Angiotensin-(1–9) reverses experimental hypertension and cardiovascular damage by inhibition of the angiotensin converting enzyme/Ang II axis*. Journal of hypertension, 2014. **32**(4): p. 771-783.
70. Bader, M., *ACE2, angiotensin-(1–7), and Mas: the other side of the coin*. Pflügers Archiv - European Journal of Physiology, 2013. **465**(1): p. 79-85.
71. Xia, H. and E. Lazartigues, *Angiotensin-Converting Enzyme 2: Central Regulator for Cardiovascular Function*. Current Hypertension Reports, 2010. **12**(3): p. 170-175.
72. Selçuk, N.Y., *Renin Angiotensin Aldosterone Systemin Dual Blokajı*.
73. Brewster, U.C. and M.A. Perazella, *The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease*. The American journal of medicine, 2004. **116**(4): p. 263-272.
74. Hostetter, T.H., et al., *Aldosterone in renal disease*. Current opinion in nephrology and hypertension, 2001. **10**(1): p. 105-110.
75. Timurkaynak, T., *Renin inhibisyonu nedir? Etki mekanizması*. Türk Kardiyol Dern Arş, 2009. **37**(Suppl 7): p. 5-14.

76. Oğuz, A., *Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibisyonu ve kardiyovasküler koruma*. N Engl J Med, 2000. **342**: p. 145-53.
77. Yusuf, S., et al., *Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients*. The New England journal of medicine, 2000. **342**(3): p. 145-153.
78. Group, P.C., *Effects of a perindopril-based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease*. European heart journal, 2003. **24**(5): p. 475-484.
79. Investigators, E.T.o.R.o.C.E.w.P.i.S.C.A.D., *Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study)*. The Lancet, 2003. **362**(9386): p. 782-788.
80. Investigators, O., *Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events*. New England Journal of Medicine, 2008. **358**(15): p. 1547-1559.
81. Cohn, J.N. and G. Tognoni, *A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure*. New England Journal of Medicine, 2001. **345**(23): p. 1667-1675.
82. McMurray, J.J., et al., *Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial*. The Lancet, 2003. **362**(9386): p. 767-771.
83. Dickstein, K., et al., *Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial*. The Lancet, 2002. **360**(9335): p. 752-760.
84. Pitt, B., et al., *Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II*. The Lancet, 2000. **355**(9215): p. 1582-1587.
85. Lewis, E.J., et al., *The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy*. New England Journal of Medicine, 1993. **329**(20): p. 1456-1462.

86. Group, G., *Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy*. The Lancet, 1997. **349**(9069): p. 1857-1863.
87. Maschio, G., *The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency*. N Engl J Med, 1996. **11**(334): p. 939-945.
88. Diabetes, E.C.E., *The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) implications for the pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1998. **106**: p. 369-372.
89. Brenner, B.M., et al., *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy*. New England journal of medicine, 2001. **345**(12): p. 861-869.
90. Lewis, E.J., et al., *Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes*. New England Journal of Medicine, 2001. **345**(12): p. 851-860.
91. Parving, H.-H., et al., *The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes*. New England Journal of Medicine, 2001. **345**(12): p. 870-878.
92. Viberti, G. and N.M. Wheeldon, *Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect*. Circulation, 2002. **106**(6): p. 672-678.
93. Chrysostomou, A. and G. Becker, *Spironolactone in addition to ACE inhibition to reduce proteinuria in patients with chronic renal disease*. New England Journal of Medicine, 2001. **345**(12): p. 925-926.
94. Epstein, M., et al., *Eplerenone reduces proteinuria in type II diabetes mellitus: implications for aldosterone involvement in the pathogenesis of renal dysfunction*. Journal of the American College of Cardiology, 2002. **39**(Supplement 1): p. 249.

95. Molinas, S.M., et al., *Effects of losartan pretreatment in an experimental model of ischemic acute kidney injury*. Nephron Experimental Nephrology, 2009. **112**(1): p. e10-e19.
96. Efrati, S., et al., *Effect of captopril treatment on recuperation from ischemia/reperfusion-induced acute renal injury*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2012. **27**(1): p. 136-145.
97. Gayat, E., et al., *Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors or receptor blockers on post-ICU discharge outcome in patients with acute kidney injury*. Intensive care medicine, 2018. **44**(5): p. 598-605.
98. Levey, A.S. and J. Coresh, *Chronic kidney disease*. The lancet, 2012. **379**(9811): p. 165-180.
99. Hsu, C.-y., et al., *Renin-angiotensin system blockade after acute kidney injury (AKI) and risk of recurrent AKI*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2020. **15**(1): p. 26-34.
100. Conway, B., et al., *Predicting mortality and uptake of renal replacement therapy in patients with stage 4 chronic kidney disease*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2009. **24**(6): p. 1930-1937.
101. Johnson, E.S., et al., *Predicting renal replacement therapy and mortality in CKD*. American Journal of Kidney Diseases, 2007. **50**(4): p. 559-565.

EKLER

EK 1. Etik Kurul Onay Formu

İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU				
ETİK KURULUN ADI	ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU			
AÇIK ADRES	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA			
TELEFON	0312 595 82 27			
FAKS	0312 310 63 70			
E-POSTA	tipinusetik@ankara.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akut Böbrek Hasarı Sonrası Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi Blokajının Uzun Dönem Böbrek Fonksiyonları ve Sağkalıma Etkisi		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Şehsuvar ERTÜRK		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nefroloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı		
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	UZMANLIK TEZİ ☒ BİREYSEL ARAŞTIRMA ☐ DOKTORA TEZİ ☐ DİĞER ☐ YÜKSEK LİSANS TEZİ ☐		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Klinik Araştırma		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	COK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:14-132-19		Tarih :19 Ekim 2019	
	Yakında bilgileri verilen başvuruya ilişkin ille ilgili bölgece araştırmacı/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru döneminde belirtilen merkeze gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üyeleri tarafından salt çoğunlukla ille karar verilmiştir.			
İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU				
ÇALIŞMA ESASI		Tıbbi Klinik Uygulamaları Kılavuzu		
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI		Prof.Dr.Nuray YAZIRHAN		
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile İlgili	İmza
Prof.Dr.Nuray YAZIRHAN	Fizyopatoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Semra ELGÜN ÖLKAR	Tıbbi Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Hakan ERGÜN	Tıbbi Farmakoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Hatice ELGÜN RÜŞİ	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Sevim AYDIN	Histoloji ve Embriyoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Berna SAVAŞ	Tıbbi Patoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Yasemin YAVUZ	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Deniz BALCI	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Yüksel ÖRÜN	Tıbbi Onkoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Sinem CİVRİZ BOZDAĞ	Renkoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Güngör AKYOL	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Başak Ceyda MEÇO	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Hüseyin ÖZDEMİR	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Mustafa Volkan KAVAS	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Funda DAYKAL KILIC A.Ü.T.F. İnsan Araştırmaları Etik Kurulu Asli Gönül				