

AKUT BÖBREK HASARI

Prof. Dr. Aydın ECE
DÜTF Çocuk Nefrolojisi BD

Tanım

- Glomerüler filtrasyon hızının (GFR) saatler-haftalar içerisinde azalması sonucunda kanda nitrojen yıkım ürünlerinin birikimi ile karakterize bir sendromdur.

İsimlendirme

- o Akut böbrek hasarı (AKI, acute kidney injury)
- o Akut azotemi
- o Akut böbrek yetersizliği (ARF, acute renal failure)
- o Diyaliz gerektiren intrensek hasar - çoğunlukla ATN-

AKUT BÖBREK HASARI

- o Böbrek nitrojen yıkım ürünleri filtrasyon ve ekskresyon uzaklaştırma – Glomerüler filtrasyon hızı (GFR)
- o Artmış kan üre nitrojeni (BUN) ve kreatinin (Cr) ölçümü
- o ABH — GFR de hızlı düşme (saatler, günler içinde)

- Klinikte; prerenal, renal, postrenal ABH
- Kalbin pompaladığı kanın % 25 böbreklerden geçer
- Prerenal azotemi — Renal parankimal hasar olmaksızın renal perfüzyon basıncı azaldığı için azotemi gelişmesi

Acute renal failure

Clinical assessment (volume status, urinalysis, and ultrasound)

Prerenal

Absolute decrease in ECF volume

- GI losses
- Hemorrhage

Decreased Renal Blood flow

- Heart failure
- Renal artery stenosis

Altered Intrarenal Hemodynamics

- Drug-induced
 - NSAIDs/COX-2 inhibitors
 - Calcineurin inhibitors
 - ACE inhibitors
 - AII receptor blockers
- Sepsis
- Hypercalcemia
- Cirrhosis/hepatorenal syndrome
- Abdominal compartment syndrome

Intrarenal

Tubulointerstitial Disorders

- Tubular injury
 - Ischemic
 - Nephrotoxic
- Interstitial nephritis
 - Allergic-type
 - NSAID-type

Glomerular Disorders

- Glomerulonephritis
- Thrombotic microangiopathies
- Atheroembolic disease

Postrenal

Anatomic obstruction

- Bladder outlet
 - Prostate
 - Pelvic Tumor
- Ureteral
 - Tumor
 - Stones
 - Stricture

Tubular obstruction

- Crystals
 - Calcium oxalate (ethylene glycol poisoning)
- Drugs
 - Indinavir
 - Methotrexate
- Proteins
 - Myeloma cast nephropathy

PRERENAL AZOTEMİ NEDENLERİ

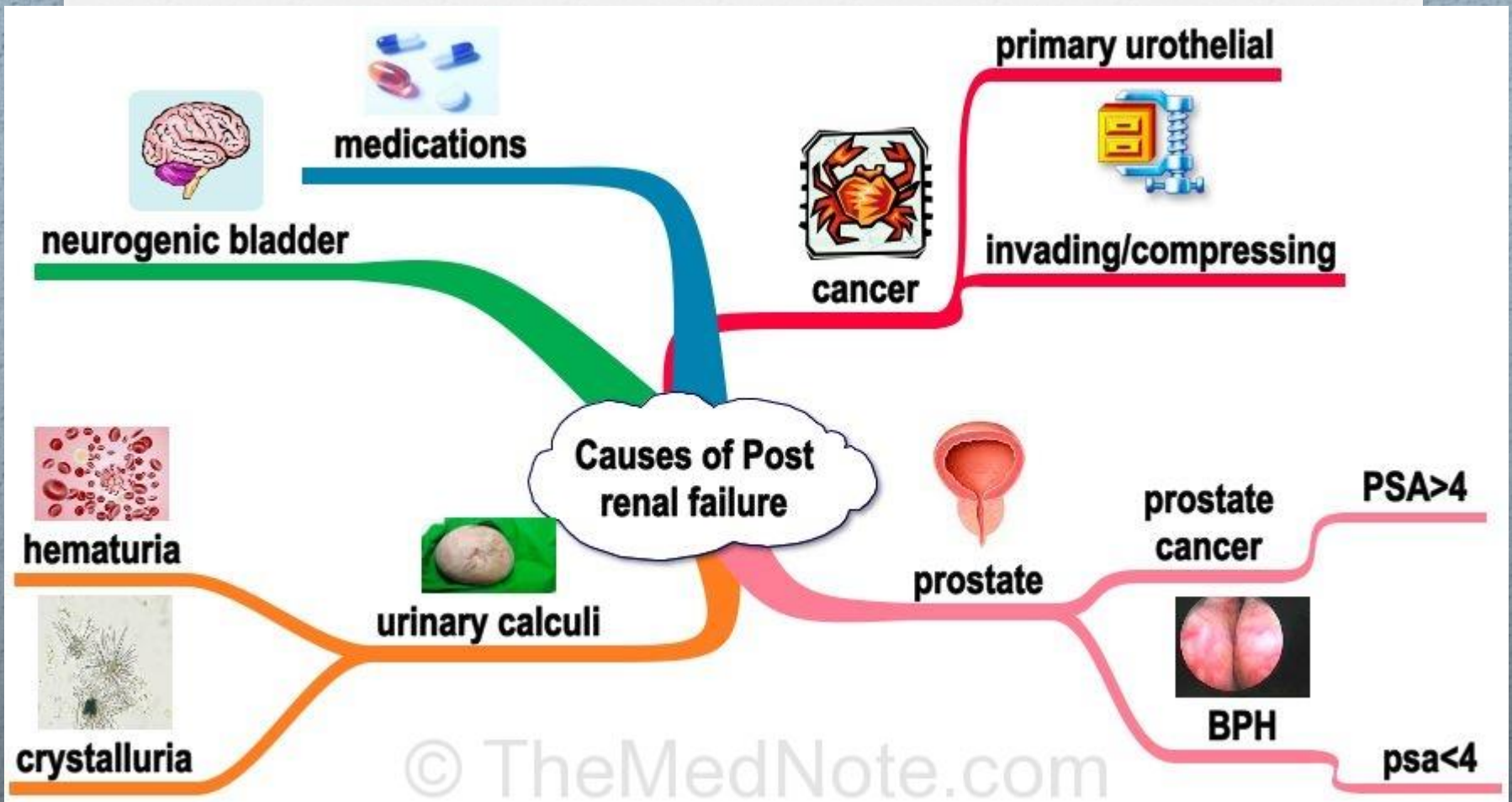
- o **Hipovolemi** (kan hacminde azalma)
 - o kusma *ishal *oral alım azlığı
 - o kanama
 - o yanıklar
 - o aşırı terleme *aşırı diürez
- o **hipotansiyon**
 - o kardiyak atım miktarında azalma (kalp tamponadı, Konjestif kalp yetmezliği),
 - o sistemik damarlarda vazodilatasyon,
 - o renal damarlarda vazokonstrüksiyon

Prerenal durumlara böbreğin cevabı

- İdrarı maksimal yoğunlaştırma ve sodyumu reabsorbe etmek –
 - Amaç damar içi volümü arttırmak ve renal perfüzyonu sağlamak
- Genelde renal perfüzyon tedavi ile hızla düzeltilince böbrek fonksiyonları da düzelir
- Ancak uzamış ve ağır prerenal azotemi böbrekte iskemik hasara yol açar

ABH postrenal nedenleri

- idrar akımında akut tıkanma
- İdrar yolu tıkanıklığı (İYT) tübülüs içi basıncı arttırarak GFR' yi düşürür
- Ayrıca idrar yolu tıkanıklığı böbrek kan akımının bozulması ve inflamatuvar süreçlere de yol açabilir



İdrar yolu tıkanıklığı

- o Her iki idrar yolu (üreterler) tıkanıklığında ABH daha belirgindir.
- o İdrar yolu tıkanıklığı: anüri veya intermitan idrar akımı (anüri ve poliüri nöbetleri şeklinde) bazen non oligürik olabilir

Post-Renal ABH Nedenleri

- o Erkeklerde benign prostat hiperplazisi ve prostat kanseri
- o Kadınlarda jinekolojik kanserler
- o Üreter taşları
- o Nörojen mesane
- o İntratübüler obstrüksiyon, madde presipitasyonu nedeniyle (asiklovir, indinavir, Hb, miyogloblin vb.)

ABH RENAL (İNTRENSEK PARANKİMAL) ETİYOLOJİLERİ

- o Böbrekteki dört yapı :
 - o 1) Tübülüsler
 - o 2) Glomerüller
 - o 3) İntertisyum
 - o 4) Böbrek İçi Kan Damarları

Tübüler hasar: Akut tubuler nekroz (ATN)

- 1. İskemik – Uzun süre ağır renal perfüzyon azalması
- 2. Nefrotoksik – Eksojen Bileşikler (Aminoglikozitler, Amfoterisin B, Cis-Platinum, Radyokontrast Maddeler), Endojen Bileşikler Hemoglobin (Rabdomiyoliz)
- ATN — 1-2 hafta oligürik , 1-2 hafta poliürik seyreder, sonra düzelir

GLOMERULER HASAR

- o Akut Ağır Glomerulonefrit (AGN) vakalarında gelişir
- o İdiopatik Rapidly Progresif Glomerulonefrit (RPGN)
 - Hızlı ilerleyen GN
- o Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)
- o Bakteriyel Endokardit

İNERSTİSYEL HASAR

- o İntertisyel nefrit:
- o Alerjik reaksiyon sonucu,
- o İlaçlara sekonder (çoğunlukla Antibiotikler Penisilin, Sefalosporin, Sulfonamid),
- o Enfeksiyona sekonder (Leptospiroz, Legionella, Nadiren Viral Hastalıklar)

DAMARSAL (VASKÜLER)HASAR

- Böbrek içi damarlarda hasar sonucu renal perfüzyon (kanlanma) azalması ve GFR de düşme
 - Malign hipertansiyon
 - Ateroembolik hastalık
 - Preeklampsi / Eklampsi
 - Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS) / Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP)

EPİDEMİYOLOJİ

- Hastanede yatan hastalarda ABH insidansı %5-7
- Prerenal etyoloji %25-60
- Renal etiyoloji %35-70 (bunların %80-90 ı iskemik hasar ve nefrotoksik)
- Postrenal etiyoloji <%5

- o Başka bir sebepten dolayı hasta olan bir kişide ABH eklenirse mortalite 5-6 kat artar.
- o ABH hayati organlar üzerine direkt negatif etki yapar.
- o Hastaların %20-75 inde diyaliz gerekir. bunların %10-50 sinde taburculuktan sonra BY devam eder.

Klinik Patolojik Bulgular

- Histopatolojide tübüler hücre nekrozu, Tübülüs hücrelerinin tübüler bazal membrandan ayrılması, tübülüs hücrelerinin tübülüs lümenine düşmesi, proksimal tübülüsde fırçamsı kenar kaybı.
- Hasarla birlikte tübüler hücre rejenerasyonu da devam eder.
- ATN de interstisyum, damar ve glomerüller de etkilenir.
- İnterstisyel ödem (damarlardan ve zedelenen tübülüslerin arasından geriye sızma şeklinde)

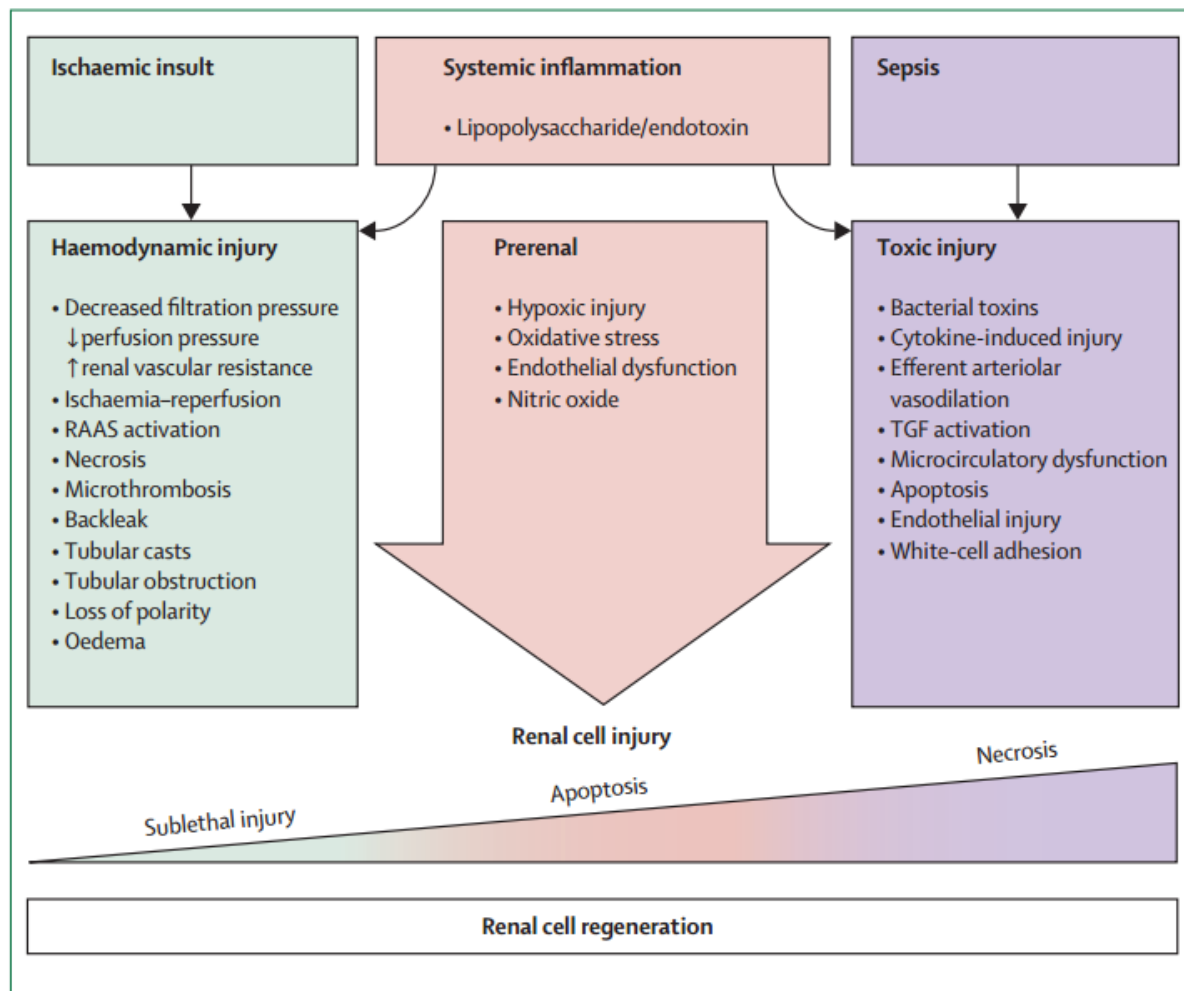


Figure 2: Key potential pathways implicated in pathogenesis of acute kidney injury due to ischaemia or sepsis
The timing of activation of each pathway, their interaction, and the hierarchy of these pathways remain unknown. RAAS=renin-angiotensin-aldosterone system. TGF=tubuloglomerular feedback.

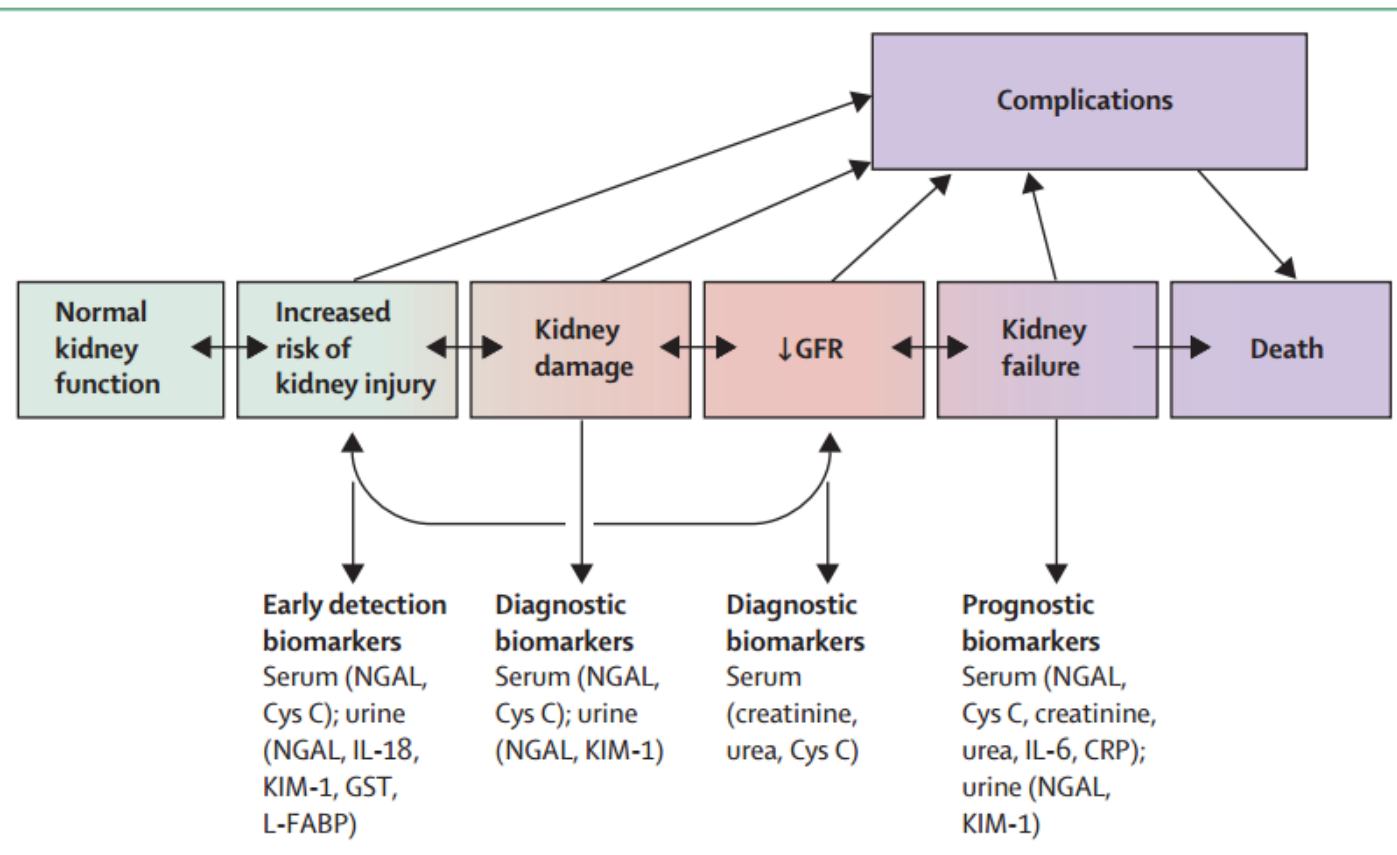


Figure 3: Evolution of acute kidney injury

Injury begins before excretory function is lost (ie, decreased GFR) and can in some cases be detected by the measurements of biomarkers. Such biomarkers can also be used for diagnostic and prognostic assessment. GFR=glomerular filtration rate. NGAL=neutrophil gelatinase-associated lipocalin. Cys C=cystatin C. KIM-1=kidney injury molecule 1. IL-18=interleukin 18. GST=glutathione-S-transferase. L-FABP=liver fatty-acid-binding protein. CRP=C reactive protein. IL-6=interleukin 6.

Patofizyoloj – Hemodinamikler - İnflamasyon

- o ATN'de olay tübülüs hücresinde ama az sayıda tübül epitel hücresinde hasar var.
- o Sıklıkla renal tübüler epitel hücrelerinde **subletal** değişiklikler var. Akut tübüler hasar deyimi daha doğru.

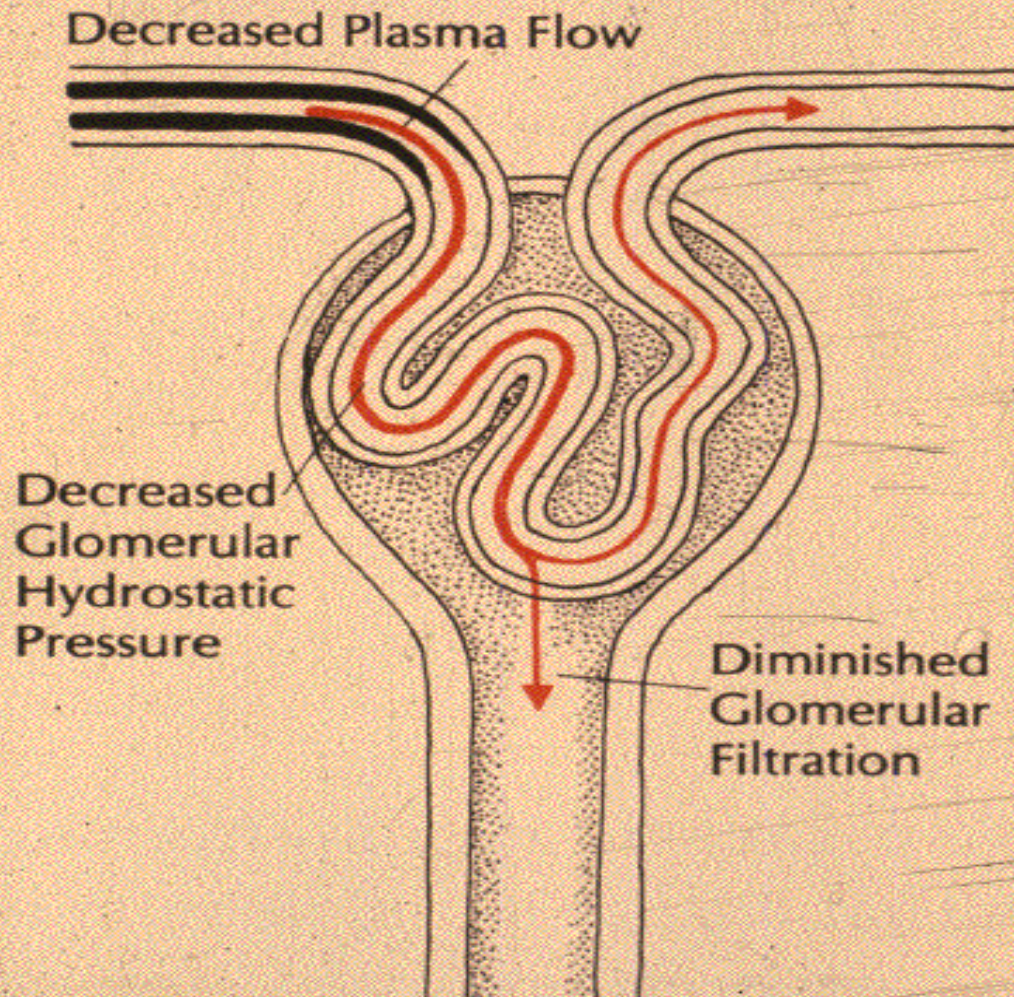
Klinikte ATN

- o Başlangıç – Yayılım - Devam ve İyileşme fazlarını izler.
- o Azalmış GFR nedenleri:
 - o Tübülo-glomerüler hasara cevap olarak afferent arteriyol vazokonstriksiyonu
 - o Glomerüler filtratın geriye kaçışı
 - o Tübüler obstrüksiyon olabilir.

ABH İÇİN DÖRT MEKANİZMA

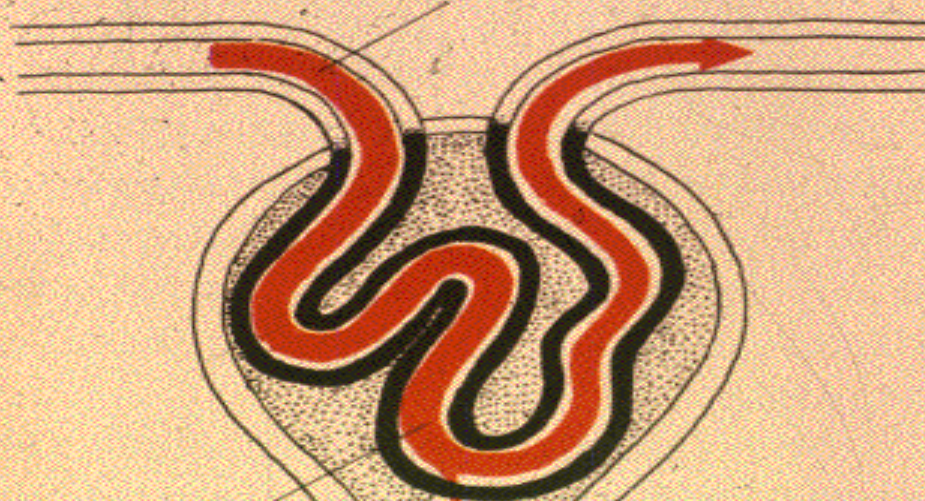
- (a) Azalmış böbrek kan akımı “pre-renal azotemi”
- (b) Azalmış ultra-filtrasyon oranı, glomerüler filtrasyona bariyer
- (c) Tübüler tıkanıklık- hücresel artıklar ve/veya silendirler ile
- (d) Tübüler geri-kaçış- Tübüler epitel hücre hasarı, glomerüler filtratın geriye sızması

AFFERENT ARTERIOLAR CONSTRICTION



DIMINISHED PERMEABILITY

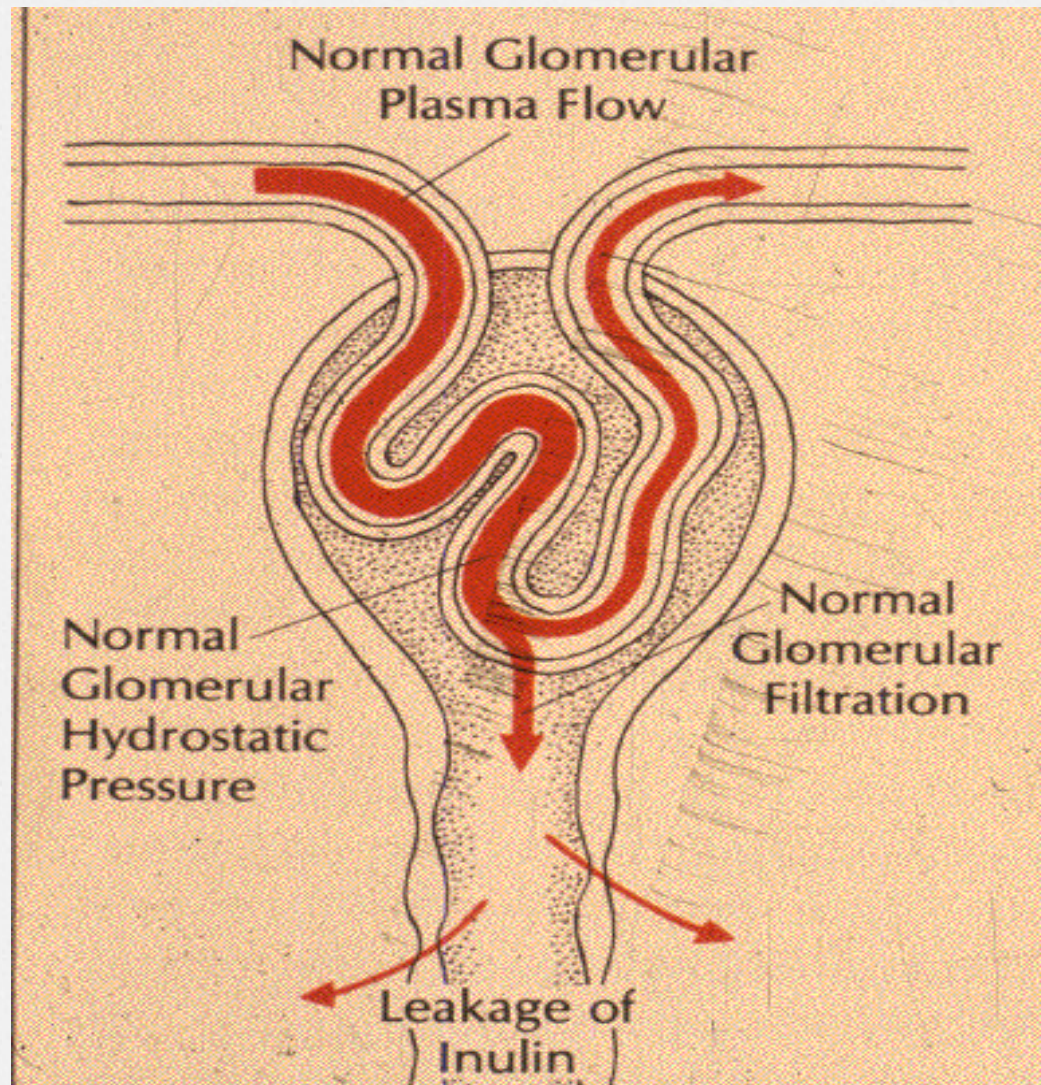
Normal Glomerular
Plasma Flow

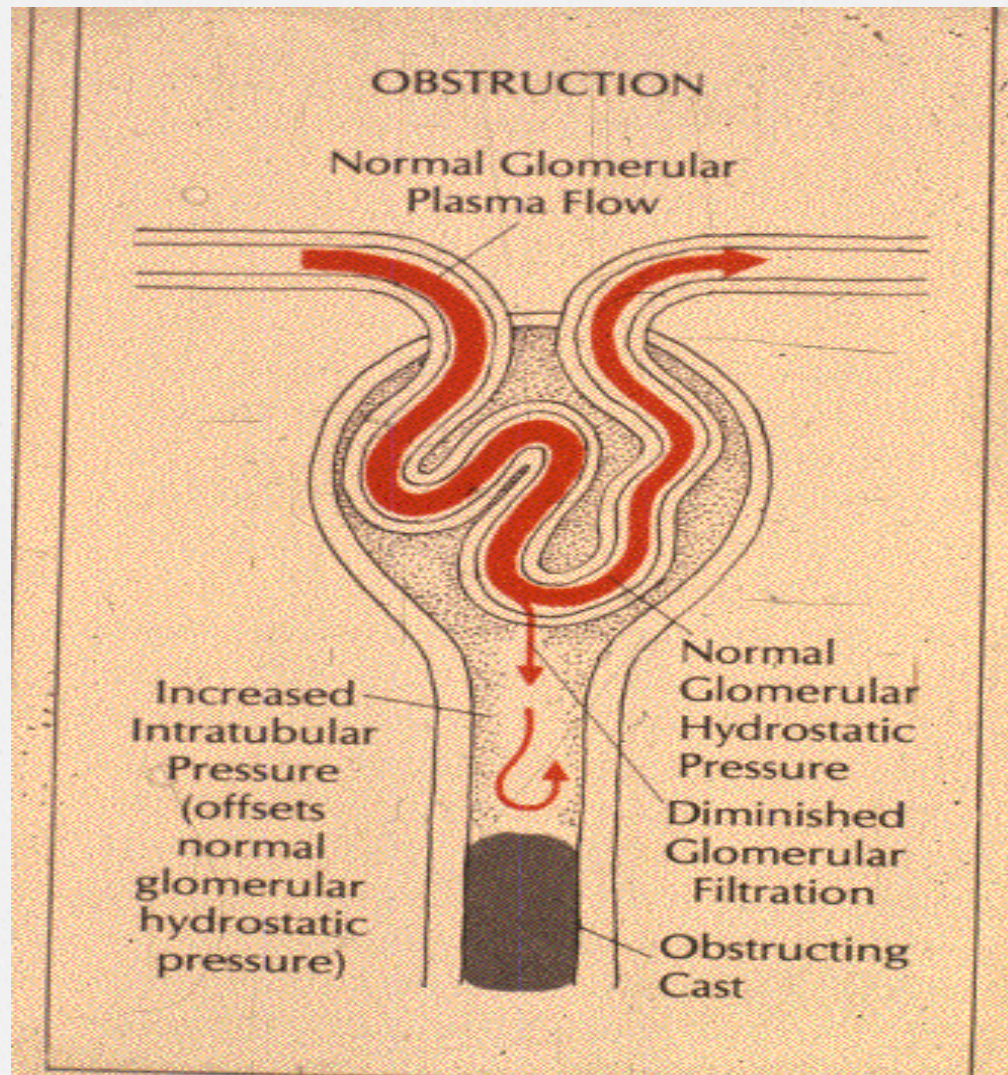


Normal
Glomerular
Hydrostatic
Pressure

Diminished
Glomerular
Filtration

Diminished
Glomerular
Permeability





- o **ATN başlangıç fazı** (böbrek tübülüs epitel hücre hasarı) = Böbrek kan akımı azalması
→ hücre içi ATP azalması → akut hücre hasarı ve disfonksiyonu
- o **Yayılma fazı** → Devam eden hipoksi ve iskemik yanıt.
 - o Bu faz daha çok kortikomedüller ve dış medüller alanda olur.

Yayılma fazı

- o Kan akımı stazı, damarlarda eritrosit ve beyaz hücre birikimi olur.
- o Böbrek damarlarında endotel hasarı oluşur.
 iskemi ve inflamasyon zamanla şiddetlenir.
- o Bu fazda hücre hasarı devam eder ve dış medüllada nekroz ve apoptoz meydana gelir.
- o Bu sırada dış kortekste proksimal tübül hücrelerinde kan akımı normale yaklaşır ve hücresel tamir başlar.

Yayıma fazı

- o Ancak kortikomedüller bileşkede hücresel hasar devam ettiği için GFR düşmeye devam eder.
- o Burada inflamatuvar kaskadı çalıştıran kemokin ve sitokin salınımı devam eder.
- o Bu inflamatuvar kaskadı bloke etmek tedaviye yardımcı olacaktır.
- o İskemiden 24 saat sonra iskemi alanında lökositler görülmüş. Ancak burada lökositlerin rolü belli değildir.

Devam fazı

- Hücrelerde tamir, migrasyon, apoptozis ve proliferasyon gerçekleşerek hücre ve tübülüs yapısının düzeltilmesi ve devamına çalışılır.
- GFR stabilleşir.
- Bu hücresel tamir ve reorganizasyon fazında hücresel ve organ fonksiyonları yavaş yavaş düzelir.
- Kan akımı normale döner ve epitel hücreleri hücre içi-dışı homeostazı sağlanır.
- İyileşme fazında hücresel diferansiyon devam eder, epitelyal polarite yeniden kurulur ve normal hücre ve organ fonksiyonları geri döner.

HEMODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER

- Tübüler hasarın rolüne rağmen ABH'nın ana özelliği hemodinamideki düzensizliğe bağlı gelişen GFR deki azalmadır.
- Birçok faktöre bağlı gelişen renal damarsal dirençte artış vardır.
- Vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon ve bunlara yol açan maddelerin farklı salınımı etkindir.

Prerenal azotemi fizyopatolojisi

Etkin dolaşan kan volümü eksikliği

Baroreseptör aktivasyonu

Ang II

Noradrenalin

ADH

Vazokonstriksiyon/Mezanşiyal kontraksiyon

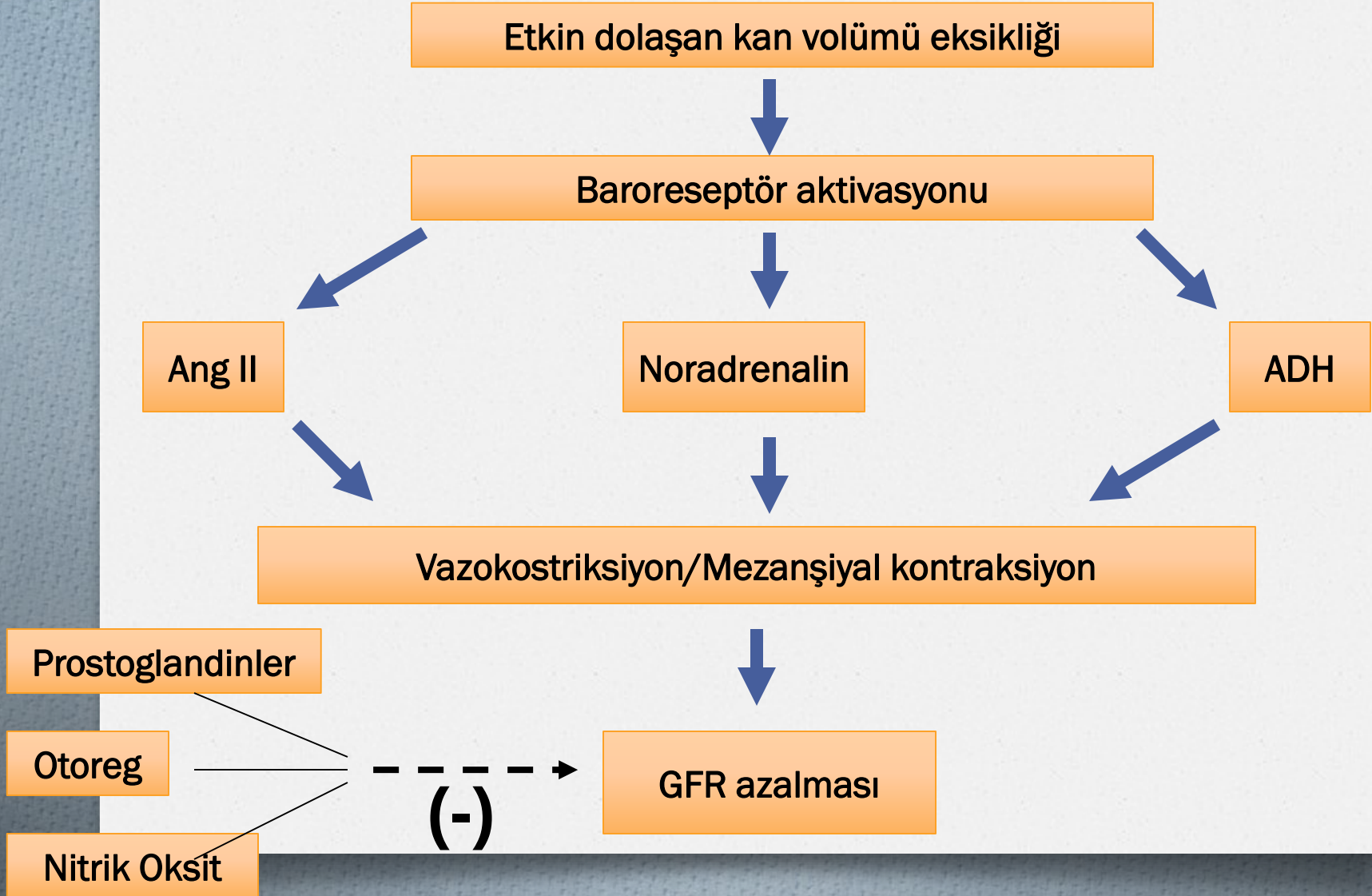
Prostoglandinler

Otoreg

Nitrik Oksit

- - - (-) - - - →

GFR azalması



İskemik renal hasar

Hemodinamik bozukluklar

Tübül hasarı

Mezanşiyal
Kontr.

Vazokonst.

Medüller
Konjesyon

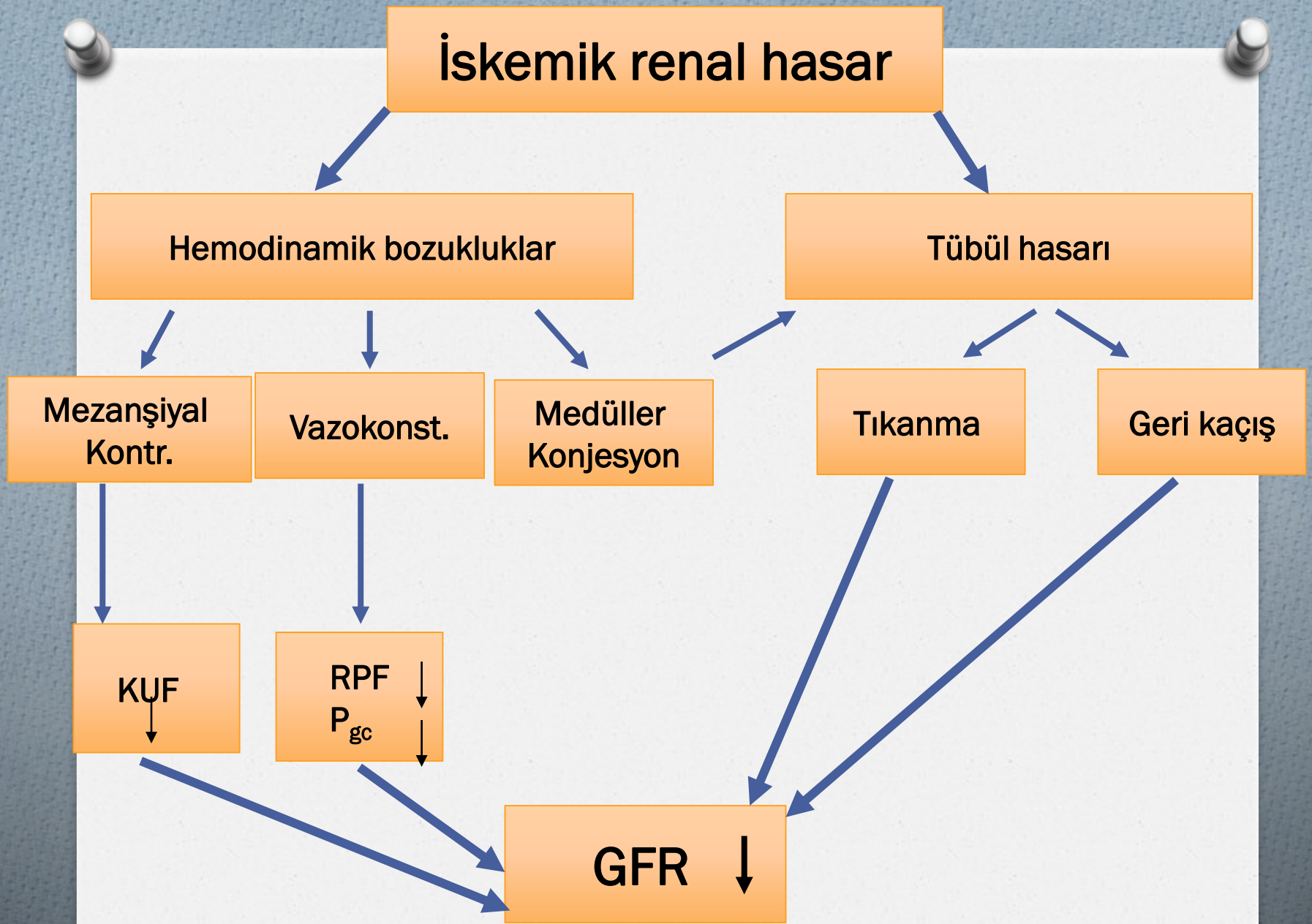
Tıkanma

Geri kaçış

KUF
↓

RPF
P_{gc}
↓
↓

GFR ↓



Tübüloglomerüler feedback ve adenozin

- Subletal tübüler hasar → azalmış proksimal sodyum reabsorpsiyonu → afferent vasküler direnç artışı → GFR de azalma
- Adenozin → kuvvetli bir renal vazokonstriktör → ABH de etken olabilir.

Sempatik sinir sistemi, norepinefrin, Anjiotensin 2

- o Dolaşan kan hacmi azalması hipotansiyon ve sempatik aktivite artışına yol açar.
- o İskemik hasar → böbrek veninde norepinefrin artışı
- o Böbrek damarları kesilirse (deneysel modellerde) ATN hafifler.
- o Ratlarda sempatik sinir sisteminin klonidin, propranolol veya guanetidin ile bloke edilmesi iskemi/reperfüzyon hasarı iyileştirir.
- o Sempatik sinir aktivasyonu → Renin salgısını artırır → Ang II (Kuvvetli vazokonstriktör) renal kan akımını düşürür

Endotelin

- o Kuvvetli renal vazokonstrüktör
 - o Aferent arteriyolde vazokonstrüksiyon,
 - o Eferent arteriyolde vazodilatasyon yapar
 - o GFR'de aşırı düşmeye yol açar
- o Sepsisli ABH'li hastalarda Endotelin artar
 - o Ratlarda endotel reseptör antagonistleri renal hasarı önüyor,
 - o İnsanlarda endotel reseptör antagonistleri o kadar etkili değil

Prostaglandinler

- o Fosfolipidlerden araşidonik asit salınır ve siklooksijenaz enzimi ile PGI₂, PGE₂ ve PGF₂ PGD₂ ve tromboksana dönüştürülür
- o PGE₂ ve PGF₂ başlıca böbrek medullasında üretilir
- o Renal kan akımı azaldığında intrarenal damar genişletici prostaglandin üretimi, PGE₂ (Prostasiklin) dahil böbrek kanlanmasının devamını sağlar

Prostoglandin etkileri

- o COX2 inhibitörleri GFR'yi daha fazla düşürür
- o İloprost (PGI analogu-benzeri) böbrek kan akımı ve kortikomedüller hipoksiyi önler
- o İloprost vazodilatasyon yaparak böbrek yetmezliğini hafifletir ve böbrek kan akımını artırır
- o Son çalışmalarda PG analogları, ABH'yi önlemede faydalı bulunmuş

Platelet aktive edici faktör (PAF)

- o Böbrek hücrelerinden salınır, lipid yapısındadır
- o GFR ve böbrek akımında azalmaya yol açar
- o Aferent arteriyolde vazokonstriksiyon ve hücre toksisitesi yapar
- o Böbrek hasarında PAF artar ve PAF antagonistleri ile tedavi ABH ağırlığını azaltır

Böbrek hasarına sekonder damar fonksiyon değişiklikleri

- Vazoaktif faktörlere ilaveten böbrek hasarında direkt olarak damarlar zedelenebilir
- Bu durumda damarlardaki kan akımı oto-regülasyonu bozulur ve vazokonstriksiyon oluşur, koagülasyon kaskadı aktive olur ve inflamatuvar süreçler başlar

- o NOS3 (Endotelyal NOS) özellikle renal medullada Anjiyotensin 2 gibi vazokonstriktörlere karşı medulla kan akımını korumak amacıyla fazla miktarda salgınır
- o Deneysel modellerde **NO** aktivitesini artırmak ve endotelyal fonksiyonu korumak için
 - o L-Arginin,
 - o NO vericisi **molsidomin** ve
 - o eNOS kofaktörü **tetrahidrobiyoprotein**'in
 - o renal perfüzyonu koruyabileceği ve ABH'yi hafifletebileceği gösterilmiştir

Reaktif oksijen türleri (ROS)

- ◊ Böbrek damar direncini artırır
- ◊ Artmış böbrek süperoksit üretimi renal medulladaki vazokonstriktör cevapları artırır
- ◊ Oksidatif stres Ang II ve adenozinin vazokonstriktör etkilerini artırır
- ◊ ABH'de antioksidan kullanımı yararlı olabilir

Renal kan akımını etkileyen diğer faktörler

- Hücrede iskemi ve ATP yapımı azalınca hücre sodyum alarak şişer
- Şişen hücre tübülüs etrafındaki kapillerlere baskı yaparak kan akımını kısıtlar
 - Bu durumda **mannitol** yararlı olabilir

- Tübölüslerin içine düşen harab olmuş tübölüs epitel hücreleri ile tıkanması hemodinamik cevapları değiştirir ve kan akımı bozulur
- I/R hasar küçük arteriyol ve endotel hücrelerinde hücre iskelet yapısını bozar

Damar hasarı ve tromboz

- Endotel hasarı olduğunda → Damarda Tromboz ve fibrin birikimi olur
- Bu durum I/R hasarı ve renal transplant biyopsilerinde görülebilir
- Trombomodulin (Yüzey inhibitör faktörü) kaybı → Mikrotrombüs oluşumu
- Soluble trombomodulin molekülü ratlarda iskemiye takiben gelişen renal hasarı hafifletir

İnfiltrate eden hücreler ve böbrek hasarı

- Kemiricilerde I/R hasarını takiben böbreği infiltrate eder
- Lökositler endotel hücrelerine yapışır ve kapiller kan dolaşımı kısmen kesintiye uğrar
- Ayrıca lökositler vazokonstriksiyon yapan moleküller salar ve parankim hücreleri hasarlanır
- Lökositler interstisyel ödem yaparak peritübüler kapillere sıvı dönüşümünü geciktirir

ABH da inflammatuar süreç

- o ABH da deęiřmiř vasküler damarsal fonksiyonlar vardır
- o Lökositlerin etkilenmiř endotel hücrelerine adhezyonu
- o Lökosit adezyon molekülleri ICAM 1, P ve E selektin
- o Reperfüzyonda lökositlerin peritübüler kapiller duvara adhezyonu olur

ABH'de inflamasyon

- o Endotelyal adhezyon molekülleri engellenirse kan akımı devam eder ve renal hasar oluşmaz
- o Ancak ABH da nötrofiller önde gelen hücreler değildir
- o T hücreleri, makrofajlar ve dentritik hücrelerin de ABH da kısmi rolleri var

Tubuler Hasar – GFR İlişkisi

- 1. Erken vazokonstriksiyon kan akımını bozar ve GFR azalır
- 2. Renal parankimdeki sekonder enflamasyon ve yapısal değişiklikler GFR düşüklüğünün devamını sağlar
- 3. Hasarın evresine göre tedavi planlanabilir

Akut Böbrek Hasarı

Biyobelirteçleri

- o NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin)
 - o akut hasar sonrası proksimal tubulusten salınır
- o LFABP (Urinary liver-type fatty acid binding protein)
- o KIM -1 (Kidney Injury Molecule-1 / transmembran proteini)
- o Cystatin C
- o IL 18
- o NAG (N-Acetyl- β -(D)-Glucosaminidase)

RIFLE tanımlaması

	GFR kriteri	İdrar volümü kriteri
Risk	SCr x1.5 veya GFR azalışı > %25	<0.5 ml/kg/s x6 saat
Injury	SCr x2 veya GFR azalışı > %50	<0.5 ml/kg/saat x12 saat
Failure	SCr x3 veya GFR azalışı > %75 veya sCr ≥ 4	<0.3 ml/kg/s x24 saat veya Anüri x12 s
Loss	Tam fx kaybı > 1 ay	
ESRD	SDBY > 3 ay	

Epidemiyoloji

◌ Sıklık

Genel toplumda	<%1
Hastanede	%2-7
YBÜ'de	%5-30

◌ Mortalite

Komplike olmayan ABH <%5-10

YBÜ'de, oligürik, RRT gerektiren, böbrek dışı organ yetersizliği olan ABH %40-90 (En kötü prognoz sepsisle birlikte olduğunda)

Etyoloji

○ Prerenal azotemi (%55-60)

○ Renal - Parankimal- ABY
(%35-40)

En sık tipi iskemik ya da
toksik ATN

○ Postrenal azotemi (<%5)

Prerenal azotemi nedenleri

- Damariçi hacim azalması (hipovolemi)
 - Kanama, İshal, Renal, Yanık, 3. boşluk
- Kalp debisi azalması
 - Kalp pompa gücü azalması,
- Sistemik vazodilatasyon
 - Sepsis, KC yetmezliği, Anaflaksi, İlaçlar
- Renal vazokonstriksiyon
 - Sepsis, KC hastalığı, Hiperglisemi, CSA, NA
- Otoregülasyon ve GFR'yi bozabilen ilaçlar
 - ACE inhibitörleri, NSAİ ilaçlar

Renal (Böbrek içi) ABH nedenleri

- İskemik ve toksik ATN

- Büyük damarlar

Tromboz, ateroemboli, disseksiyon, vaskülit, kompresyon

- Glomerül ve renal mikrodamarsal

İnflamatuvar (Akut veya RPGN, Rejeksiyon, Radyasyon)

Vazospastik (Malign HT, Gebelik toksemisi, Skleroderma)

Hematolojik (HÜS/TTP, DIC, Hiperviskozite)

◊ Tübülointerstisyum

Allerjik intersitisyel nefrit (NSAID, AB)

İnfeksiyöz (viral, fungal, bakteriyel)

Akut sellüler rejeksiyon

İnfiltrasyon (Lenfoma, lösemi, sarkoid)

Nefrotoksik ATN sebepleri

◊ Ekzojen

- ◊ Antibiyotikler (Asiklovir, aminoglikozid, amfoterisin B)
- ◊ Organik çözücüler (Etilen glikol, toluen)
- ◊ Zehirler (Yılan sokması)
- ◊ Kemoterapötikler (Sisplatin, ifosfamid)
- ◊ Radyokontrastlar
- ◊ Bakteriyel toksinler

Nefrotoksik ATN sebepleri

◌ Endojen

Miyoglobin (Rabdomiyoliz)

Hemoglobin (Hemoliz)

Ürik asit ve miyeloma hafif zincirleri

Postrenal azotemi nedenleri

- o Mesane boynu
 - o Prostatik hastalık (hipertrofi, neoplazi, infeksiyon)
Nörojenik mesane, Antikolinerjikler
- o Üretral (valv, striktür)
- o Üreteral
 - o İntra (Taş, pıhtı, spazmlı üretrit)
 - o Ekstra (Malignite, retroperitoneal fibrozis, ligasyon)

İskemik hücre hasarı mekanizmaları

- o ATP azalması
- o Hücre iskeletinin bozulması
- o Mikrozomal pompa fonksiyonlarının bozulması
Elektrolitlerde değişme, Hücre şişmesi, Ca artışı
Asidoz
- o Enzim aktivasyonu
Fosfolipaz, proteaz
- o Reperfüzyon hasarı
Dış medüller hipoksi, ROS oluşumu

ATN seyri

o Başlangıç

İskemik ya da toksik hasara maruziyet
Saatler, günler

o İdame

Üremik komplikasyonların ortaya çıkması
1-2 hafta (nadiren 4-6 hafta)

o İyileşme

Rejenerasyon ve renal fonksiyonların
normale dönmesi

ABH'de fizyopatolojik değişiklikler

- Sodyum, potasyum ve su atılımında bozukluk
- Divalan katyon metabolizması bozukluğu
- Üriner asidifikasyon bozukluğu
- Nitrojen yıkım ürünlerinin birikimi

	GFR criteria	Urine output criteria
Risk	1.5-fold increase in S_{creat} or GFR decrease >25%	UO <0.5 mL/kg/h for 6 h
Injury	Two-fold increase in S_{creat} or GFR decrease >50%	UO <0.5 mL/kg/h for 12 h
Failure	Three-fold increase in S_{creat} , GFR decrease >75%, $S_{\text{creat}} \geq 4$ mg/dL, or acute rise in $S_{\text{creat}} \geq 0.5$ mg/dL	UO <0.3 mL/kg/h for 24 h or anuria for 12 h
Loss	Complete loss of kidney function >4 weeks	
ESKD	End-stage kidney disease (>3 months)	

Figure 1: RIFLE criteria for acute kidney injury