

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Akut ve Kronik Böbrek Yetmezliği Ayırımında
Yeni Bir Belirteç: Hyaluronik Asit**

(Yan Dal Uzmanlık Tezi)

Dr. Davut AKIN

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Mehmet Emin YILMAZ

DİYARBAKIR-2009

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları Nefroloji uzmanlık eğitimim süresince bana çalışma şevki veren ve yetişmemde büyük emekleri olan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kendileriyle çalışmaktan kıvanç duyduğum iç Hastalıkları AD. başkanımız Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU ve tez yöneticim Nefroloji Bilim Dalı başkanımız Prof. Dr. M. Emin YILMAZ'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Öğretim üyesi olarak birlikte çalışmaktan onur duyduğum sayın Prof. Dr. Vedat Göral, Prof Dr. Orhan Ayyıldız, Doc. Dr. Kendal Yalçın, Doc. Dr. Abdurahman Işıkdoğan, Doc. Dr. Alpaslan Tuzcu, Doc. Dr. Ali Kemal Kadiroğlu, Yard. Doc. Dr. Deniz Gökalp, Yard. Doc. Dr. Timuçin Çil, Yard. Doc. Dr. Muhammed Ali Kaplan'a teşekkür ederim, saygılarımı sunarım.

Tezi hazırlarken yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum Yard. Doc. Dr. Şehmus ÖZMEN'e, birlikte çalışmaktan onur duyduğum Yard. Doc. Dr. Ramazan Danış'a, Doc. Dr. Dede Şit'e ve Doc. Dr. Ali Kemal Kadiroğlu'na beni yalnız bırakmayan tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm hekim arkadaşlarıma ve iç Hastalıkları A.D. çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Davud AKIN
2009 - Diyarbakır

İÇİNDEKİLER		Sayfa
	TEŞEKKÜR	2
	İÇİNDEKİLER	3
	SİMGELER VE KISALTMALAR	5
	ŞEKİLLER DİZİNİ	6
	TABLolar DİZİNİ	6
	ÖZET	7
	SUMMARY	8
1	GİRİŞ VE AMAÇ	9
2	GENEL BİLGİLER	10
	2.1 Böbreklerin anatomisi	10
	2.2 Akut Böbrek Yetmezliği	14
	2.2a ABY'nin Etiyolojisi	16
	2.2a.i Prerenal ABY	16
	2.2a.ii Renal-intrinsik- ABY	16
	2.2a.iii Postrenal ABY	17
	2.2b Akut tubuler Nekroz	17
	2.2b.i İskemik ATN fizyopatolojisi	18
	2.3 Kronik Böbrek Yetmezliği	20
	2.3a Tanım	20
	2.3b KBY prevalansı ve insidansı	22
	2.4 Fibrozisin direkt markırları	26
	2.4a Matriks depozisyonu ile ilgili markırı	26

	2.4a.i	Hyaluronik asit	27
	2.4a.ia	Hyaluronik asit	28
	2.4a.ib	Hyaluronik asitin biyolojik rolü	28
	2.4a.ic	Hyaluronik asitin biyosentezi	29
3	GEREÇ VE YÖNTEM		31
4	BULGULAR		33
5	TARTIŞMA VE SONUÇ		39
6	KAYNAKLAR		42

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABY	:	Akut böbrek yetmezliği
ARB	:	Anjiotensin reseptör blokerleri
AT-II	:	Anjiotensin-II
ATN	:	Akut Tubuler Nekroz
ECM	:	Ekstraselüler matriks
GBM	:	Glomerüler bazal membran
GFH	:	Glomerüler filtrasyon hızı
HA	:	Hyaluronik asit
KBY	:	Kronik böbrek yetmezliği
KIM-1:		Böbrek hasar molekülü-1
NGAL	:	Nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin
NKF	:	National Kidney Foundation
NSAİİ	:	Non-steroid anti-inflamatuvar ilaç
PTH	:	Parathormon
ROC	:	Receiver operator curve
sCr	:	Serum kreatinin
TGF-1	:	Transforming growth factor 1
ADQI	:	Acute Dialysis Quality Initiative
mTAL	:	A medullary thick ascending limb
GAG	:	Glikozaminoglikan
HAS	:	Hyaluronan sentetaz
RHAMM:		Reseptor for Hyaluronic acid mediated motility
HARLEC:		Hyaluronic acid reseptor of liver endotelial circulation
HD	:	Hemodiyaliz

Şekiller Dizini		Sayfa
Şekil 1	Böbreğin anatomik yapısı	10
Şekil 2	Nefronun Yapısı	12
Şekil 3	ABY ve KBY'da serum HA seviyesinin dağılımı	35
Şekil 4	Serum HA düzeyi ile 24 sa proteinüri arasındaki doğrusal ilişki	36
Şekil 5	Serum HA düzeyi ile serum albumin düzeyi arasındaki ilişki	37
Şekil 6	ABY ve KBY'da HA'in ROC eğri analiz grafiği	38

Tablolar Dizini		Sayfa
Tablo 1	RİFLE kriterleri	15
Tablo 2	Prerenal azotemi sebepleri	16
Tablo 3	Akut intrinsik Renal azotemi sebepleri	17
Tablo 4	ATN nedenleri	18
Tablo 5	KBH sınıflama ve evrelere göre KBY prevalansı	21
Tablo 6	KBY gelişim patofizyolojisi	25
Tablo 7	Fibrojenesis ve fibrinolizis Markırları	26
Tablo 8	Değerlendirmeye alınan 81 hastanın demografik ve laboratuvar özellikleri	34

ÖZET

Akut ve Kronik Böbrek Yetmezliği Ayırımında Yeni Bir Belirteç: Hyaluronik Asit

Giriş: Öyküsünde böbrek fonksiyon bozukluğunu gösteren biyokimyasal ve görüntüleme tetkiki olmayan hastalarda akut ve kronik böbrek yetmezliğini ayırt etmek zor olabilir. Bizde fibrozis markırı olan serum hyaluronik asit (HA) seviyesine bakarak bu ayırımı yapmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Üremi nedeniyle yatan yeni tanı almış KBY ve ABY olan toplam 90 (52 kadın, 38 erkek) hasta çalışmaya alındı. Serum HA seviyesi corgenix Hyaluronik Asit Test Kiti ile ölçüldü. ABY ve KBY olan grupların ortalama değerleri eşleştirilmiş student T-test ile karşılaştırıldı. Pearson's korelasyonu ve Receiver operator curve (ROC) eğrisi analizi yapıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 54.6 ± 17.9 'du. Hastaların 52'si (% 57.8) kadın 38'i (%42.2) erkekti. Çalışmaya 37 (%41.1) KBY, 44 (%48.9) ABY, 6 (%6.7) kronik zeminde ABY, ölen 3 (%3.3) hasta alındı. Çalışmada KBY olan hastalarda serum HA seviyesi (146.1 ± 119.3 ng/ml) ABY'li hastalardan (68.9 ± 69.1 ng/ml) daha yüksek bulundu ($p < 0.0001$). Serum HA düzeyi ile 24 satlik idrar Proteinüri miktarı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r = 0,716$, $p < 0,0001$) ve serum HA seviyesi ile serum albumin miktarı arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu görüldü ($r = -0,544$, $p < 0,0001$). ABY ve KBY ayırıcı tanısında HA için eşik değeri 61 ng/dl seçildiğinde testin sensitivitesi %82 spesifitesi ise %67 bulundu.

Tartışma: Serum HA seviyesi ABY ve KBY ayırımında yararlı olabilir. Ancak bu testin ayırımdaki rolü için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, hyaluronan, biyomarkır

Summary

Title: A new biomarker in differential diagnosis of acute and chronic renal failure: Hyaluronic Acid

Introduction: It may be difficult to differentiate acute from chronic failure in cases with no past medical reports of renal function. Herein, we aimed to investigate the role of serum hyaluronic acid (HA) which is known as a marker of fibrosis, in differential diagnosis of renal failure.

Materials and Methods: A total of 90 patients (52 females and 38 males) admitted to our renal unit with uremia for the first time was included. Serum HA level was measured with corgenix Hyaluronik Asit Test. The diagnostic role of the test was investigated by student t-test, Pearson correlation and ROC curves.

Results: The mean age of patients was 54.6 ± 17.9 years. The final diagnosis was chronic renal failure (CRF) in %41.1, acute renal failure (ARF) in 48.9%, acute on CRF in % 6.7 of patients. Three patients died prior to differential diagnosis. The mean serum HA was significantly higher in CRF group (146.1 ± 119.3 ng/ml) than ARF group (68.9 ± 69.1 ng/ml) ($p < 0.0001$). There was a positive significant correlation between serum HA level and the daily amount of proteinuria ($r = 0.716$, $p < 0.0001$) and a negative significant correlation between serum HA level and serum albumin level ($r = -0.544$, $p < 0.0001$). Serum HA level at a cutoff set at 61 ng/dl has a sensitivity of 82% and specificity of 67% for differential diagnosis of ARF and CRF.

Conclusion: Serum hyaluronic acid level may be useful in differential diagnosis of renal failure and further larger studies are warranted to clarify the definite role of this test.

Keywords: acute kidney failure, chronic renal failure, hyaluronan, biomarker

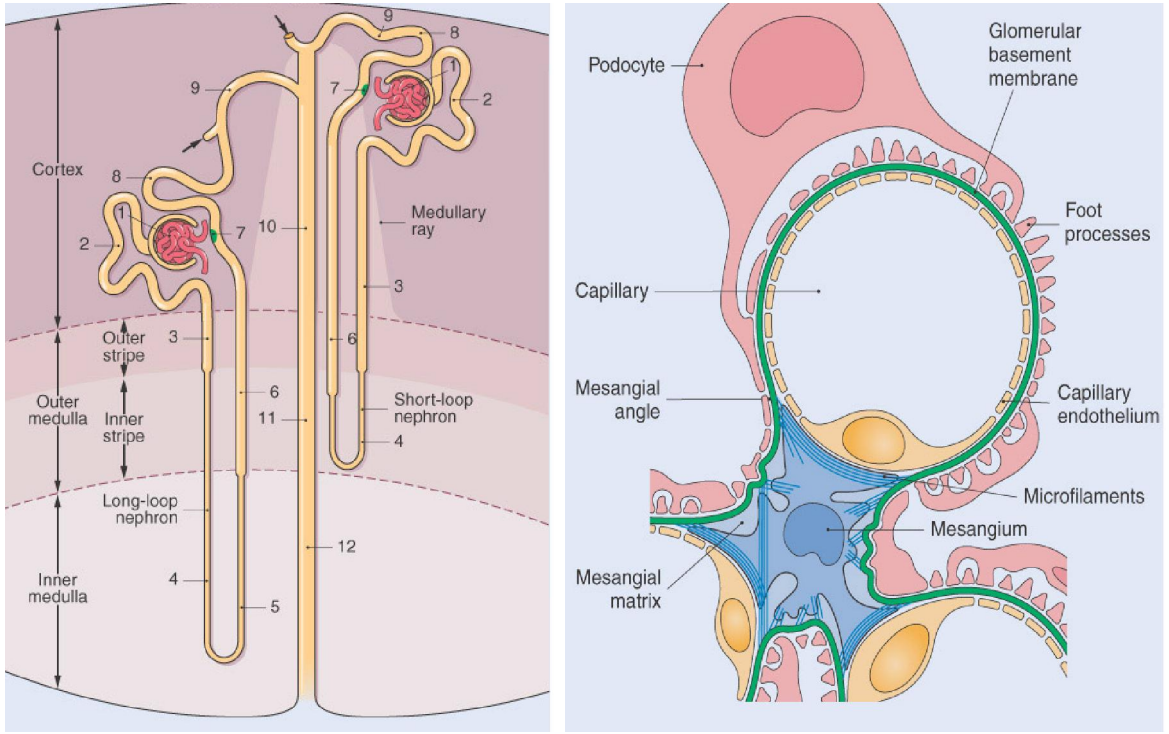
1.GİRİŞ VE AMAÇ

Üremi ile başvuran bir hastada, klinik pratikte en sık ihtiyaç duyulan böbrek yetmezliğinin akut ya da kronik hastalık mı olduğunu doğru belirleyebilmektir. Üremi ile ilk defa başvuran 3 ay veya daha öncesinde böbrek fonksiyon bozukluğu olup olmadığı belli olmayan hastalarda akut böbrek hasarı ve kronik böbrek yetmezliğini ayırt etmek oldukça zor olabilir. Böbrek görüntülenmesinde KBY ait bulguların varlığında tanı koymak kolaylaşmaktadır. Ancak böbrek boyutlarının küçülmediği durumlarda (diyabetes mellitus, multibl myeloma, polikistik böbrek, hidronefroz, renal ven trombozu ve tümör infiltrasyonları gibi) [1] akut ve kronik böbrek hastalığının ayırt etmesi güçlükler yaratabilmektedir. Hikaye, muayene ve rutin biyokimyasal tetkiklerde saptanan nokturi, kaşıntı, uzun süre olan hipertansiyon, üremik nöropati, anemi, hipokalsemi, hiperfosfatemi, PTH yüksekliği KBY lehine yorumlanmakla beraber sensitivite ve spesiviteleri düşüktür [2].

Glomerüler hasar oluştuğunda birçok büyüme faktörü arasından transforming growth factor 1 (TGF-1), en güçlü fibrogenik etki gösteren faktördür. TGF-1 matriks proteinlerin sentezini artırır. Sonuçta Fibrozis geliştiğinde ekstraselüler matriks (ECM) markırları hem nitel hemde nicel olarak değişikliğe uğrar. Fibrozisin potansiyel markırları olarak bilinen glikozaminoglikanlar ve ekstraselüler matriks glikoproteinleri, matriks sentezi ve bozulması ile ilgili enzimler, kollejen sentezi ve bozulması ile ilgili enzimleri kapsar. Fibrozisin direkt markırlarından biri de Hyaluronik asittir (HA) [3-5] ve KBY'da arttığı gösterilmiştir [6-8]. Bizde bu nedenle üremi ile başvuran hastalarda fibrozis belirteci olan serum Hyaluronik asitin düzeyine bakarak ABY ve KBY ayırımını yapmayı amaçladık.

yer alır. Renal pelvis ilk önce 3 majör kalikse, majör kaliksler de 8 veya daha fazla minör kalikse bölünür. Böbreğin sagittal kesitinde medülla ve korteks olmak üzere 2 ayrı bölge vardır. Böbrek medüllası genellikle 12–18 konik yapılı piramitten oluşmaktadır. Her bir piramitin tabanı kortikomedüller sınıra dayalı olup tepeleri böbrek pelvisi içine doğru uzanır. Papillalar minör kalikslerin içine doğru çıkıntı yapar. Her bir papillaya 15 veya daha fazla terminal kolektör kanal (Bellini) açılır. Yaklaşık 1 cm kalınlığındaki böbrek korteksi, piramidlerin tabanını örter ve piramidler arasından içeriye doğru ilerler (Bertin'in böbrek kolonları).

Her bir böbrek, genellikle birinci lomber vertebra hizasında aortadan çıkan tek bir arter ile kanlanır. Bu arterler dallanarak sırasıyla segmental, interlobar, arcuat, interlobular, afferent ve efferent arteriollere kadar uzanır ve venöz sistem yoluyla inferior vena kavaya dökülür [9,10]. Böbreğin en küçük anatomik ve fonksiyonel ünitesi nefrondur. Her bir böbrekte yaklaşık 1.000.000 - 1.200.000 nefron bulunur. Her bir nefron 5 bölüm içermektedir:



Şekil 2. Nefronun Yapısı [11].1, glomerül ve Bowman kapsülü. 2, proksimal kıvrımlı tübül. 3, proksimal düz tübül (pars rekta). 4, ince inen kol. 5, ince çıkan kol. 6, kalın çıkan kol. 7, makula densa. 8, distal kıvrımlı tübül. 9, bağlayıcı tübül.10, kortikal toplayıcı kanal. 11, dış meduller toplayıcı kanal. 12, iç meduller toplayıcı kanal.

1-Glomerül: Bowman kapsülü olarak bilinen renal tubulün genişlemiş son bölümü tarafından çevrenilmiş kapiller yumaklardır. Kapiller yumak ve mezangium podoisit denen epitelyal hücrelerce sarılmıştır. Bowman kapsülünün katları arasında yer alan ve tübüler alana açılan bölge ise idrar boşluğudur. **Glomerülüs:** Glomerülüsün yapısı 3 ana hücre (endotelyal, mezenşiyal, epitelyal hücreler) ve filtrasyon fonksiyonu olan iki ekstraselüler bölgeden (GBM ve mezenşial matriks) oluşmaktadır.

Endotelyal hücreler: Glomerüler kapillerler, fenestrasyonlu endotel ile döşelidir. Nükleusları mezenşiyuma bitişik olan endotel hücreleri, insanlardaki çapı 70-100 nm olan porlar fenestrasyonlara sahiptir. Bu

yapısal özelliği dolayısıyla makromoleküllerin geçişine karşı önemli bir engel oluşturmazlar. Endotel yüzeyi polianyonik glikoproteinler nedeniyle negatif yüklüdür.

GBM: Ortalama 300-400nm kalınlığında olup elektron mikroskopik incelemelerde içten dışa doğru lamina rara interna, lamina densa, lamina rara eksterna olmak üzere 3 tabakadan oluşmuştur. GBM'nın zemin maddesi esas olarak laminin, nidogen ve heparan sulfat proteoglikanlarından oluşmuştur.

Epitelyal hücreler: İki tip epitelyal hücre vardır. Biri pariyatal epitel hücresi olup bowman kapsülünün dış kısmındadır. Bowman kapsülü denince de bu tabaka anlaşılır ve proksimal tubulus hücresi ile devam eder. Diğeri viseral epitelyum hücreleri, podosit denilen ayaklı uzantılarla bazal membrana dayanırlar. Ayaklı uzantılar arasındaki boşluklar slit diyaframalarla kapatılmıştır. Ayaklı uzantıların ve slit diyafragmların yüzeyi siyaloproteinlerden zengin glikoproteinlerle örtülüdür. Bunlar özellikle albumin gibi negatif yüklü makromolekülleri iterek filtrasyonuna engel olurlar.

Mezenşyal hücreler: Mezenşiyumda fagosidik yeteneği olan ve olmayan iki tip hücre bulunur. Fagosidik olmayan hücreler, çoğunlukta olup düz kas hücreleri gibi davranır ve özellikle anjiotensin II (AT-II) veya vazopressinle kontraksiyon yaparlar. Ayrıca çeşitli tipte kollagen sentezlerler. İkinci tip mezenşiyum hücreleri fagositer fonksiyona sahip makrofajlardır [10].

2-Proksimal tübül: Kortekste lokalizedir.

3-Henle lupu: Kortikomedüller birleşim yerinde lokalizedir.

4-Distal tübül: Kortekstedir.

5-Toplayıcı kanal: İki veya daha fazla distal tubulden oluşmuştur.

Korteks ve medülladan geçerek idrarı drene ederler (Şekil 2).

Kortikal nefronların glomerülleri korteksin dış kısmındadır. Sadece Henle kıvrımı dış medullaya kadar iner. Efferent arteriyolü tubuller etrafında peritubuler kapiller ağ oluşturur. Juksta meduller nefronların glomerulleri korteks ile medulla arasındadır. Henle kıvrımı medullanın derinliklerine kadar iner. Efferent arteriolü henle kıvrımı ile yan yana seyreden ve medullanın derinliklerine kadar inen farklı bir kapiller ağ oluşturur. Bu organizasyon idrarın yoğunlaştırılmasında önemlidir.

2.2. Akut böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonlarının ani olarak (saatler, haftalar içinde) bozulması glomerüler filtrasyon hızının (GFR) azalması, üre ve diğer nitrojen yıkım ürünlerinin birikimi ile karakterize, sıvı ve elektrolit regülasyonun bozukluğu ile giden geri dönüşümü mümkün bir sendromdur.

Hastanede yatan hastaların %3-7, yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların %25-30 kadarında ABY gelişir. Genellikle asemptomatiktir ve yatan hastaların rutin biyokimyasal incelemeleri sırasında tanı alır. Çoğunlukla geri dönüşlüdür. Bununla birlikte, altta yatan hastalığın ağırlığına bağlı olarak, yüksek komplikasyon sıklığı sebebi ile hastane morbidite ve mortalitesinin önemli bir sebebidir [12]. Tanı ve tedavi yöntemlerindeki onca gelişmelere karşın, günümüzde dahi, diyaliz

gerektiren oligürik ABY mortalitesinin %50'den fazla olduğu bildirilmektedir [13]. Akut diyaliz kalite grişimi (ADQI) ABY önleme ve tedavisi için standardizasyonu sağlamak için RİFLE kriterleri geliştirilmiş [14].

Tablo 1. RİFLE kriterleri [14].

	GFR kriteri	İdrar volümü
Risk	sCr x 1.5 veya GFR azalışı > %25	<0.5 ml/kg/sa x 6 saat
İnjury	sCr x 2 veya GFR azalışı > %50	<0.5 ml/kg/sa x12 saat
Failure	sCr x3 GFR azalışı > %75 veya sCre $\geq$ 4 Akut artış $\geq$ 0.5	<0.3 ml/kg/sa x24 saat veya Anüri x12 sa
Loss	Persistan ABY: Tam fonksiyon kaybı > 4 hafta	
ESKD	Son dönem böbrek hastalığı > 3 ay	

ABY, etiyolojik olayın yerine göre, prerenal, renal ve postrenal olmak üzere üç kategoride incelenir. Prerenal ABY en sık tipidir (%55-60) ve böbrek parankim bütünlüğünün korunduğu, renal perfüzyon bozukluğu sonucu gelişen bir durumdur. Renal (intrinsik) ABY, tüm olguların %35-40 kadarıdır. İskemik ya da nefrotoksik olaylar sonucu gelişen akut tübüler nekroz (ATN) intrinsik renal ABY'lerin %90'dan fazlasını oluşturur. Postrenal ABY, üriner traktın akut tıkanması ile birlikte olan hastalıklar sonucu gelişir ve tüm ABY olguları içinde %5'den az yer tutar [12].

2.2.a ABY'nin Etyolojisi

2.2.a.i Prerenal ABY

Renal hipoperfüzyona uygun bir yanıttır. Böbrek parankiminin bütünlüğü korunmuştur ve perfüzyon normale döndüğünde renal fonksiyonlar tamamen düzelir. Ancak, hipoperfüzyon ağır ve uzun süreli olursa ATN'ye dönüşebilir (postiskemik ATN). Tablo 1'de prerenal azotemiye yol açabilen sebepler özetlenmiştir [12] .

Tablo 2. Prerenal azotemi sebepleri [12].

İntravasküler volüm azalması
Hemoraji (travma, cerrahi, gastrointestinal sistem, postpartum)
Gastrointestinal kayıplar (kusma, nazogastrik aspirasyon, diyare)
Renal kayıplar (diüretik, diabetes insipitus, adrenal yetmezlik)
Cilt ve müköz membran kayıpları (yanık, hipertermi)
3. boşluğa kayıplar (Crush sendromu, pankreatit, hipoalbüminemi)
Kardiyak debi azalması
Miyokard, valvüller, perikard ve iletim sisteminin hastalıkları
Pulmoner hipertansiyon, pulmoner embolizm, pozitif basınçlı ventilasyon
Sistemik vazodilatasyon
İlaçlar (antihipertansifler, anestezipler)
Sepsis
Karaciğer yetmezliği
Anaflaksi
Renal vazokonstriksiyon
Hepatorenal sendrom
Sepsis
Hiperglisemi
Noradrenalin, radyokontrast ajanlar
Hiperkalsemi
Otoregülasyon ve GFR'yi akut bozabilen ilaçlar
Ağır renal hipoperfüzyon varlığında ACE-İ'leri ve NSAİ'ler

2.2.a.ii Renal-intrinsik- ABY

Renal ABY'lerin %80-90'nını, iskemik ya da nefrotoksik ATN oluşturur. Bunun dışında büyük damarlar, glomerüller-mikrodamarlar ve tübülointersitisyumun hastalıkları da intrinsik renal ABY'ye yol açabilir. Tablo 3'de bu hastalıklar özetlenmiştir [12].

Tablo 3. Akut intrinsik Renal azotemi sebepleri [12].

ATN
İskemik
Nefrotoksik (Endojen, ekzojen)
Büyük damarları tutan hastalıklar
Renal arter (Tromboz, emboli, disseksiyon, vaskülit)
Renal ven (Tromboz, kompresyon)
Glomerül ve mikrovaskülatürü tutan hastalıklar
İnflamatuvar (Akut glomerülo nefrit, RPGN, allograft rejeksiyon, radyasyon)
Vazospastik (Malign Hipertansiyon, gebelik toksemisi, skleroderma, radyokontrast ajanlar)
Hematolojik (HUS/TTP, DIC, hiperviskozite sendromları)
Tübülointersitisyumu tutan hastalıklar
Allerjik intersitisyel nefrit (NSAİİ, antibiyotikler)
İnfeksiyöz (viral, fungal, bakteriyel)
Akut sellüler allograft rejeksiyonu
İnfiltrasyon (lösemi, lenfoma, sarkoid)

2.2a.iii. Postrenal ABY:

Bilateral üreteral obstrüksiyon, mesane boynundan eksternal üretral meatusa kadar olan obstrüksiyon; ya da soliter böbrek veya kronik böbrek yetmezlikli hastalarda tek taraflı üreteral obstrüksiyon durumlarında gelişebilir. En sık sebep, mesane boynu obstrüksiyonudur ki; prostatik hastalık (hipertrofi, neoplazi, prostatit), nörojenik mesane ve antikolinerjik tedavi sonucu ortaya çıkabilir. Daha az sebepleri; alt üriner traktın taş, pıhtı, spazmlı üretrit ile tıkanmasıdır. Üreter obstrüksiyonu intralüminal (taş, pıhtı, renal papilla), duvar infiltrasyonu (neoplazi) ya da eksternal basıya (retroperitoneal fibrozis, neoplazi, abse, cerrahi ligasyon) bağlı olabilir [12].

2.2b. Akut tubuler Nekroz

İskemik ATN, prerenal azoteminin aksine, renal perfüzyonun düzelmesi ile hemen çözülmez. Ağır formunda renal hipoperfüzyon,

bilateral renal kortikal nekroz ve geri dönüşsüz böbrek yetmezliğine yol açar. İskemik ATN sıklıkla, major cerrahi girişim, travma, ağır hipovolemi, sepsis ve ağır yanıklar sonucu gelişir.

Nefrotoksik ATN, endojen veya ekzojen toksinlere bağlıdır. Toksinler, intrarenal vazokonstriksiyon, doğrudan tübül toksisitesi ve/veya intratübül obstrüksiyona yol açarak ABY'ye sebep olurlar. Tablo 4'de ATN'ye yol açan nedenler özetlenmiştir.

Tablo 4. ATN nedenleri [12]

İskemi
Hemoraji, hipotansiyon (kardiyak arrest), cerrahi
Nefrotoksinler
Ekzotoksinler: Radyokontrast ajanlar, Nefrotoksik antibiyotikler, kemotrapik ilaçlar
Ekzotoksinler: Rabdomyoliz, hemoliz, tumor lizis sendromu

2.2b.i. ATN fizyopatolojisi:

GFR'de ani bir azalma olmasının iki önemli bileşeni vardır; damarsal ve tubuler bileşen. Damarsal bileşene intrarenal vazokonstriksiyonla birlikte glomerüler filtrasyon basıncında düşme, dış medullada konjesyon ve tübüloglomerüler geri kaçış mekanizması dahildir. Tubüler tıkanıklık, filtratın transtubüler olarak geri kaçması ve interstiyel inflamasyon dahildir. Apoptoz, ölümcül olmayan hücre hasarı ve hasar sonrası onarım yeni araştırma alanlarıdır.

Sepsis ile ilişkili ATN: Sepsisin en önemli hemodinamik özelliği genel arteriyel vazodilatasyondur ve bununla birlikte sistemik damar direncinde bir azalmadır. Sepsis dahil olmak üzere değişik klinik sorunlarda arterler yeterli dolmayabilir ve bu durumda da nörohumoral

aks uyarılır ve kalp debisi artmaya başlar. Arteriyel dolaşımın bütünlüğünün sağlanması için sempatik sinir sisteminin, RAAS'nin ve vazopressinin ozmotik uyarıdan bağımsız bir şekilde uyarılması ve sonuçta kalp debisinin artışı zorunludur. Bu mekanizmalar arteriyel dolaşımın muhafazasını sağlayabilir ama aynı zamanda ABY'ne neden olabilirler.

Sepsiste sitokinlerin uyarılması ile oluşan nitrik oksit (NO) sentezi sonucu sistemik vasküler direnç azalır. İşte bu arteriyel vazodilatasyon sepsisteki hastalarda ABY'ye ve mortalite artışına neden olur. Ayrıca damarların noradrenalin ve AT-II'nin pressör etkisine karşı direnç göstermesinin bir nedeni de artmış olan NO sentezidir. Ek olarak plazma hidrojen iyonlarının ve laktat düzeyinin artması, damar düz kas hücrelerinde ATP düzeyinin azalması ATP duyarlı potasyum kanallarının uyarılmasına neden olur. Bu kanalların etkileşmesi sonucu hücre içine potasyum akımı olurken hücre membranındaki voltaj kontrollü kalsiyum kanalları da kapanır. Vazopresin ve AT-II'nin vazopressör etkileri kalsiyum kanalları aracılığıyla gerçekleştiğinden engellenmiş olur.

Tübüler etkenler: Böbrek iskemisi hücre iskeletinin hızla yitirilmesine neden olur, hücre polaritesi bozulur ve fırçamsı kenar düşer. Bunun sonucunda adhezyon molekülleri yanlış bölgelere yönelir. Na /K ATPaz gibi membran proteinlerinin konumu değişir, apoptoz ve nekroz gelişir. Eğer hasar ağırlaşırse yaşayabilecek olan ve olmayan hücrelerde desquamasyon gelişir. Filtratla intertisyum arasındaki tek engelin bazal membran olduğu boşluklara neden olr. Bunun sonucunda filtrat

peritubuler interstisyel bölgeye geri kaçar (back-leakage). Eğer tubüler tıkanıklık sonucu tubül içindeki basınç artmışsa bu geri kaçış daha belirgin olur.

Ağır hücre hasarı gelişince birçok metabolik yol etkinleşerek hücre nekrozunu kolaylaştırmaktadır. Bu yollardan bazıları; hücre enerji (ATP) depolarının boşalması, dokularda reaktif oksijen türlerinin artması, intraselüler asidoz, sitozolik kalsiyum miktarında artış, fosfolipaz etkinliğinde artış, tubüler fırçamsı kenardan proteazların salınması, tubüler hücrelerin apikal ve bazolateral yüzey membranlarında transmembran protein ve lipit polaritesinin bozulmasıdır. Hasar gören hücreler sadece nekrozdaki değil aynı zamanda apoptozdan da ölürler. Nefronun, iskemik hasara en duyarlı kısımları, göreceli olarak hipoksik ve iş yükü, dolayısı ile de enerji tüketimi en fazla olan proksimal tübülün düz parçası (pars recta) ve Henle'nin medüller kalın çıkan koludur (mTAL).

2.3. Kronik böbrek yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) sıklığı son yıllarda önemli artış göstererek ulusal ve küresel bir sorun haline almıştır. Ülkemizde olduğu gibi diğer ülkelerde de KBY insidansı ve prevalansı giderek artmaktadır [15,16].

2.3a. Tanım:

KBY tanımlamalarına ilişkin standardizasyonu sağlamak ve terminoloji birliğini oluşturmak amacıyla çeşitli tanımlar oluşturulmuştur. The National Kidney Foundation (NKF) Kidney Disease Outcome Quality

Initiative (KDOQI) tanımlaması uluslararası kabul görmesi ve yaygın kullanılması nedeniyle tercih edilmektedir.

NKF-KDOQI çalışma grubu KBH tanı kriterleri;

1. Glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma olsun veya olmasın 3 ay ve daha uzun süre olmak üzere böbreğin fonksiyonel veya yapısal anormalliğin olması veya böbrek hasarının bulguları olan idrar, kan veya görüntülemeadaki anormalliklerin varlığı.

2. Böbrek hasarı olsun veya olmasın 3 ay ve daha uzun süre olmak üzere glomerüler filtrasyon hızının (GFR) 60 ml/dk/ 1.73m²'nin altında olması kriter olarak tanımlanmaktadır [15,17,18].

KBH evrelendirilmesi ortak dilin kullanılması hasta yönetiminde yönlendirici olması nedeniyle yararlıdır [17,18].

Tablo 5. KBH sınıflama ve evrelere göre KBY prevalansı

KBH evresi	GFR (ml/dk/1.73 m ²)	Prevalans (%)
1	>90 devamlı albuminüri	1.8
2	60-89 devamlı albuminüri	3.2
3	30-59	7.7
4	15-29	0.21
5	<15	2.4

KBY yatkınlığı, gelişimi ve ilerlemesini etkileyen bir dizi risk faktörü mevcuttur. Bazı gen değişiklikleri / polimorfizmi (RAS, nitrik oksit sentetaz, kallikrein, sitokin kompleman faktörleri ve immunoglobulin gibi), ırksal faktörler (Afrikalı Amerikalılarda daha sık), maternal-fetal

faktörler (malnutrüsyon, düşük doğum ağırlığı) gibi bir diğer faktörün KBY'ne yatkınlığı oluşturduğu ileri sürülmektedir [19-21]. Diğer yandan hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, sigara ve obezite KBY gelişimi için risk faktörleridir [19,22-24].

KBY etiyolojileri ülkeden ülkeye değişmekle beraber dünyanın her yerinde diyabete bağlı son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) oluşumu giderek artmaktadır. USRDS verilerine göre diyabet mellitus, hipertansiyon ve glomerulonefritler etiyolojide ilk üç sırayı almaktadır. Ülkemizde de durum benzerdir. Ülkemizde KBY etiyolojileri sıklığı aşağıda sunulmuştur [16,25].

Mevcut hemodiyaliz hastalarında son dönem böbrek yetmezliği etiyolojik dağılımı.

1. Diyabetes Mellitus (%23.7)
2. Hipertansiyon (%22.9)
3. Kronik Glomerülonefrit (%8.7)
4. Ürolojik hastalıklar (%6.2)
5. Polikistik böbrek hastalığı (%5.8)
6. Pyelonefrit (%4.7)
7. Amiloidoz (%2.2)
8. Renovasküler hastalıklar (%1)
9. Diğer (%5.2)
10. Bilinmeyen (%17.8)
11. Veri yok (%1.7)

2.3b. KBY prevalansı ve insidansı

KBY prevalansına ilişkin çalışmalarda böbrek hasarı göstergesi olarak, yüksek serum kreatinin düzeyi, düşük kreatinin klirens değeri,

ve mikroalbuminüri de dahil olmak üzere proteinüri, albuminüri temel parametre olarak kullanılmıştır.

Son zamanlarda inflamatuvar yanıtın kalıcı aktivasyonu hem KBY hastalarda hem de genel popülasyonda [26] kardiyovasküler sistem komplikasyonlarının gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır [27]. KBY'si olan hastalarda sitokin seviyelerinin artışı belirgindir her ne kadar tüm stokinlerin KBY'de proinflamatuvar stokin aktivitesini artışı kanıtlanmış gibi görünse de bu ayrıntılı bir şekilde bilinmemektedir [28].

KBY'liğine yol açan glomerül hastalıklarının ana sebepleri olan immünonlojik hastalıklar (primer ve sekonder glomerüloonefritler), metabolik bozukluklar (diabetik nefropati) ve vasküler hasardır (hipertansif nefroskleroz). Bu böbrek hastalıklarının başlangıç hasar mekanizmaları farklı olsa da sonunda gelişen kronik böbrek hastalıklarının histolojik özellikleri glomerülosklerozis ve interstitial fibrozis olup aynıdır [29]. Bu histopatolojik özellik yaygın olarak renal fibrozis olarak adlandırılmaktadır. Moleküler biyolojideki son kanıtlar doku fibrozisinin ECM'deki aşırı birikimin sonunda oluştuğunu göstermiştir [30].

Glomerül hasarındaki progresyonu, hiperfiltrasyon, glomerüler hipertrofi, glomerüler hipertansiyon, proteinüri, hiperlipidemi gibi birçok faktör etkiler [29].

Bu faktörler glomerüler hücreler, tübüloepitelyal hücreler, interstisyel hücreler ve infiltre olan hücreleri, aktive ederler. Birçok büyüme faktörü

arasında, transforming growth factor 1 (TGF-1), en güçlü fibrogenik etki gösteren faktördür [31–33]. TGF-1 matrix proteinlerin sentezini artırır ve in vitro degradasyonunu azaltır. TGF-1 aşırı yapımı böbrek fibrozisinin geliştiği ECM’te saptanmıştır. Bazı deneysel çalışmalarda TGF-1 blokajı böbrek fibrozisini ve sklerozunu azalttığı gösterilmiştir. Fare çalışmalarında da TGF-1 böbrek fibrozisin gelişiminde major rol aldığı kanıtlandı. Bundan dolayı tedavide TGF-1 aktivitesinin engellenmesi KBY’nin progresyonun azaltılmasında etkili olabileceği varsayılıyor (tablo 6).

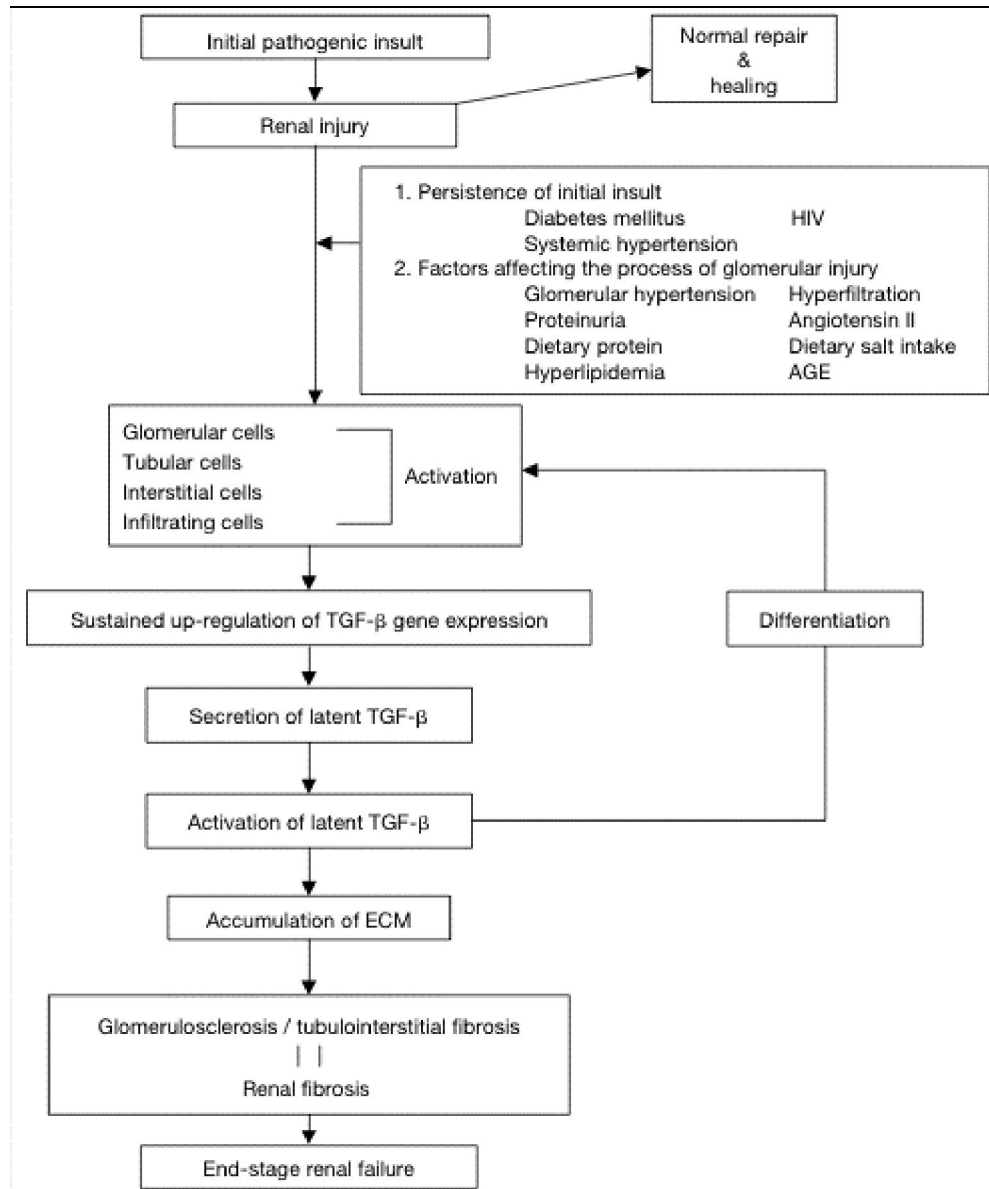
TGF’nin 3 izoformu vardır: TGF-1, TGF-2, TGF-3 [34]. Bunlar arasında doku fibrozisi ile ilişkisi gösterilen TGF-1’dir [31]. TGF-1’in Smad 2 fosforilasyonunu artırarak ve CD44 etkileyerek HA sentezini artırdığı varsayılıyor [35].

Öte yandan intrarenal renin anjiyotensin aldesteron sisteminin böbrek fibrozis ve sklerozunun gelişiminde önemli bir rol oynadığına dair önemli kanıtlar mevcuttur [36,37]. Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri (ACE-I) ve Anjiotensin-II reseptör blokerleri (ARB) hayvan çalışmalarında renal fibrozisi azaltabildiği ve ilerlemesini azalttığı gösterilmiştir [38-41].

AT-II aktivitesine etki eden ajanlar glomerüler basıncı değiştirmeksizin glomerüler hasarı azaltabilir. AT-II nin hemodinamik etkisinden bağımsız olarak sklerozu azaltması glomerül hücrelerine direkt etkisindendir. Fibroblast, tübüler hücreler ve mezenşiyal hücrelerin matriks metabolizması üzerine AT-II nin etkisi TGF ile ilişkisi

gösterilmiştir [42– 47]. ACE-I ve ARB'ler AT-II nin etkilediği TGF artışını azaltarak matriksteki birikime müdahale edebilirler. Bundan dolayı, bu ilaçlar sadece anti-hipertansiyon etkiden dolayı değil lokal TGF sentezini önleyerek doku remodeling düzenlemeleri nedeniyle renoprotektif ajanlar olarak da düşünülmelidirler.

Tablo 6. KBY gelişim patofizyolojisi



2.4. Fibrozisin direkt markırları

Fibroziste, ECM markırları hem nitel hemde nicel olarak değışikliğe uğrar. Fibrozisin potansiyel markırları, glikozaminoglikanlar ve ekstraseluler matriks glikoproteinleri, matriks sentezi ve bozulması ile ilgili enzimler, kollejen sentezi ve bozulması ile ilgili enzimleri kapsar. Fibrozisin direkt markırları 3 grupta incelenebilir.

- 1.Matriks deposizyonu ile ilgili markırlar
- 2.Matriks bozulması ile ilgili markırlar
- 3.Fibrogenesis ile ilgili sitokin ve kimokinler

2.4a. Matriks deposizyonu ile ilgili markırlar:

Matriks deposizyonu ile ilgili çeşitli markırlar çalışılmıştır (Tablo-7) [48].

Tablo 7. Fibrogenesis ve fibrinolizis Markırları

Matriks deposizyonu

Prokollajen I peptid

Prokollajen III peptid

Tip IV kollajen

YKL-40 (Kondreks)

Laminin

Hyaluronik asit

Matriks proteinolizi

MMP-2, -9

TIMP-1, -2

Sitokinler

TGF-beta-1

TGF-alfa

PDGF

2.4a.HYALURONİK ASİT

Bağ dokusunun ekstraselüler temel maddesi proteoglikanlardır (PG)[49]. Yüksek moleküler kütleli polianyonik maddeler olan PG'lar bir polipeptid zincire kovalent olarak bağlı birçok farklı tip polisakkarid yan zincirler içerir. Basit glikoproteinlerin tersine %96 veya daha fazla karbonhidrat içerirler. Bu bileşiklerin özelliği proteinlerden çok polisakkaridlere benzer.

Glikozaminoglikanlar(GAG)'ın herbiri tekrarlayan disakkarid ünitelerinden oluşur. Bu ünitelerden biri daima D-glukozamin veya D-Galaktozamindir [50]. Sadece HA'te sülfat grubu bulunmaz. Şeker rezidüleri, rezidüler arası bağ tipi ve sülfat gruplarının sayısı ve yerleşimine göre dört ana GAG grubu vardır.

1.Hyaluronik asit

2.Kondrotin sülfat ve dermatan sülfat

3.Heparan sülfat

4.Keratan sülfat

Proteoglikanlar (PG) yüksek negatif yük yoğunlukları nedeniyle Na gibi osmotik aktif olan katyonları çekip sıkı bir şekilde bağlayan geniş polivalan anyonlardır. Böylece matrikse büyük oranda su çekilmesine yol açar. Bir şişme basıncı veya turgor oluşturularak matriksin kompresif güçlere karşı koymasını sağlar. GAG'ların prototipi olan HA'i daha ayrıntılı ele almak yerinde olacaktır.

2.4a.ia. Hyaluronik Asit :

HA, 1934 yılında, Karl Meyer ve John Palmer tarafından sığır gözünün vitreus cisimciğinde tespit edilmiştir [51]. Onlar bu maddeyi sulfoesteraz olmayan bir aminoşeker ve uronik asitten oluştuğunu bulmuşlar. Günümüzde kolaylık olsun diye hyaluronik asit (hyaloid + uronik asit) veya hyaluronan olarak tanımlanmıştır. HA yapısı, 1950'lerde meyer ve ark tarafından belirlenmiştir. Kimyasal ve enzimatik metodla yapısının tekrarlayan disakkarit (glukronik asit ve N-asetilglukozamin) ünitelerinden oluşmuş linear polimerlerden meydana geldiğini bulmuşlar. Bu, periselüler matriksin temelini oluşturan çok fonksiyonlu bir glikozaminoglikandır [52,53]. HA, negatif yüklü yüksek molekül ağırlıklı bir polisakkarittir. HA, ekstraselüler aralıkta hemen hemen her yere dağılmış özellikle bağ dokusunda yüksek konsantrasyonda bulunmuştur. Vitreus cisimciğinin yanında eklem sıvında, umbilikal kordda, kartilaj ve horoz ibiği gibi pek çok dokunun ekstraselüler matriksinde bulunur [54]. Ayrıca bazı streptokok suşları da kapsül olarak HA üretirler [54,55] deride de izole edilmiştir.

2.4a.ib. HA'in Biyolojik Rolü:

HA biyolojik fonksiyonu tam olarak bilinmiyor. HA, doku hidrasyonu, PG organizasyonu, embriyonik gelişme, hücre değişimi ve hücre hareketi gibi pek çok biyolojik olaylarda rol alır [54]. HA, ekstraselüler matriksin su ve diğer makromoleküler komponentleri ile etkileşebilir. Su dengesi, yağlama, viskosite, matriks düzenlenmesi gibi olaylar HA ile bağlantılıdır. Özellikle hem kartilaj matriksi, hem de

sinovyal sıvı içeren osteoartiküler eklemlerde HA'nin önemli bir görevi vardır. HA'nin kendine özgü yapısı, vitröz humör ve sinovyal sıvının viskoelastik davranışlarından sorumludur. HA solusyonu çok düşük kuvvetlerde yüksek viskoziteli ve göreceli olarak daha elastik, daha yüksek kuvvetlerde belirgin elastik davranmaktadır. Sonuç olarak yeterli yüksek moleküllü dilüe HA solusyonu yavaş harekette lubrikasyonu, hızlı harekette de şok absorban etkiyi sağlar [56].

2.4a.ic. HA'in Biyosentezi:

HA sentezleyen 3 farklı hyaluronan sentetaz (HAS1, HAS2, HAS3) vardır [52,53]. Bunlar plazma membranını iç yüzeyinde HA sentezleyen mültipl transmembran bölgedeki enzimlerdir. Sentez sırasında polimer zincir büyüyerek periselüler mesafeden membrana içine doğru uzanır. Bu, diğer GAG'ların sentez modunun aksine normal ekzositotik mekanizmalarla sekrete edilen ve golgi cisimciğinde bir proteoglikan oluşturmak için kore proteiniyle bağ oluşturmaktadır. HA zincirleri, HA'nin biyolojik görevlerinin ekstraselüler çevrede spesifik reseptörler aracılığı ile olduğu düşünülmektedir. Bunlardan başka ekstraselüler matriksde HA bağlayan ve hyaladerin olarak adlandırılan proteinler tanımlanmıştır. Ekstraselüler matriksde bu proteinlerin birikmesi, belli hücre tiplerinin davranışlarını etkilemek için tasarlanmış bir sinyal olduğu düşünülmektedir. Birçok doku grubunda ve hücre tiplerinde HA reseptörleri saptanmıştır. Bunlar: *CD 44 ailesi*: Değişik hücresel fonksiyonlara aracılık edebilen ve birden çok isoformları olan grup.

HRAMM Reseptörü: Hareket kuvveti sağlayan, yani motiliteye aracılık eden reseptör grubu. *HARLEC Reseptörü:* HA'nin sirkülasyonunu sağlayan karaciğer endotelyal reseptörü. gibi reseptörlerle veya sentaz enzimiyle bağlanabilirler. HA birkaç hyalonuridaz enzimi ile ayrılır. İnsanda, hücrenin farklı yerinde farklı özelliklerde enzim kodlayan 6 Hyalorunidaz geni vardır [57]. Normal fizyolojik koşullar altında, HA, polimer uzunlukları 2-25µm, rolatif moleküler kitlesi 10^6 - 10^7 arasında değişmektedir [58]. ECM'de yaygın olarak bulunur ve hücre adezyon, migrasyon, proliferasyon ve intraselüler fonksiyonda düzenlenmesinde rol alır [59,60]. KBY'de interstisyel fibrozis ve tubuler atrofi olan hastalarda serum HA seviyesi artmıştır [61]. Bu artış hem aşırı HA'ın artmış sentezi hem de ECM'de depolanması gösterilmiştir. [62,63]. HA, böbrek iç medulla interstisyumunda bol miktarda bulunur [64-65]. Diğer GAG'lar iç medullada vardır ancak oldukça az miktarda bulunurlar. İç medulladaki HA vasa rekta ve ince henle kulpunun arasındaki köprüleri oluşturan spesifik interstisyel hücreler tarafından oluşturulur [66]. HA, renal kortekste ise hemen hemen hiç yoktur. HA biyosentezi çeşitli böbrek hastalıklarında ve böbreklerin gelişiminde yapımı artar. Sağlıklı böbrekteki renal tübül hücrelerinde saptanmamış. Diğer yandan HA özellikle embriyogenezis ve yara iyilişmesi sırasında renal tübül hücrelerinin yenilenmesi ve gelişimi luminal yüzeyde olmaktadır. KBY'de arttığı gösterilmiştir [67-69]. Üremide HA seviyesinin artışının sebebi tam olarak açıklanamamıştır. Ama yine de sitokinlerin HA üretimini uyardığı biliniyor [70-72].

3.Gereç ve yöntem:

Hastalar: Dicle üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji servisine 2008 -2009 yılları arasında üremi nedeniyle yatan yeni tanı almış KBY ve ABY olan 90 hasta çalışmaya alındı. HD programında olan KBY hastaları ve 18 yaşından küçük hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışma dizaynı: Bu tek merkezli gözlem çalışması prospektif olarak yapıldı. Üremi ile başvuran hastaların serum HA, üre, kreatinin, albümin, kalsiyum, fosfor, tam kan çalışıldı. Hastalarda tam idrar tahlili çalışıldı. 24 saatlik idrardaki protein miktarı ölçüldü. 24 saatlik idrarda protein tayini benzetonyum klorid ile denatürasyon ve turbidimetrik yöntemle Abbot Aeroset Analizörde (Toshiba, Tochigi-Ken, Japan) ölçüldü. Plasma kreatinini Jaffey metodu ile otomatik Abbott Aeroset (Toshiba Corp for Abbott Lab, Tochigi-Ken, Japan) cihazında ölçüldü. Serum HA seviyesi corgenix Hyaluronik Asit Test Kiti (Lot: HAE-131-Corgenix Inc. CO, USA) ile ölçüldü. Normal serum HA seviyesi 0 – 100 ng/ml aralığındadır. Curve fit (r^2) ≥ 0.999 ve klinik spesifitesi %96.8'dir. Tüm hastalara böbrek ultrasonu yapıldı.

ABY tanısı: Böbrek fonksiyonları ani olarak bozulan üre ve kreatinin yüksekliği olan ve tedavi sonrası üre, kreatinin seviyeleri ve GFR'si tamamen normale dönen hastalara ek olarak böbrek ultrasonunda böbrek boyutları normal olan hastalar ABY kabul edildi.

KBY tanısı: NKF-KDOQI çalışma grubu KBY tanı kriterlerine göre tanımlandı.

İstatiksel analiz:

Tüm devamlı değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak, sıklıklar (%) olarak ifade edildi. ABY ve KBY olan grupların ortalama değerleri eşleştirilmiş student T-test ile karşılaştırıldı. Dağılımı homojen olmayan ortalamaların karşılaşmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Serum HA ile serum albumini ve 24 saatlik idrardaki proteinüri miktarı arasında pearson's korelasyonu uygulandı. serum HA seviyesi klinik olarak önemli olan 61 ng/ml değeri için Receiver operator curve (ROC) eğrisi analizinde serum HA değerinin tanısal doğruluğu araştırıldı. Bazı eşik HA değerleri için duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. Bulgular:

Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji servisine 2008-2009 yılları arasında başvuran 90 böbrek yetmezliği hastası alındı. Yaş ortalaması 54.6 ± 17.9 olan hastaların 52 (% 57.8)'si kadın 38 (%42.2)'i erkekti. Çalışmaya 37 (%41.1) ABY, 44 (%48.9) KBY, 6 (%6.7) kronik zeminde ABY, 3 (%3.3) kişi de böbrek yetmezliği ile izlenirken ölen hasta alındı. Kronik zeminde ABY olan ve ölen hasta grubu istatistiksel değerlendirme açısından küçük olduğundan istatistiksel olarak değerlendirilmedi.

Çalışmada; Serum HA seviyesi, ABY'li hastalarda 68.9 ± 69.1 ng/ml bulunurken, KBY olan hastalarda 146.1 ± 119.3 ng/ml bulundu. ABY ve KBY olan hastalar arasında serum HA seviyesi açısından anlamlı fark saptandı ($p < 0.0001$) (tablo 8, şekil 3).

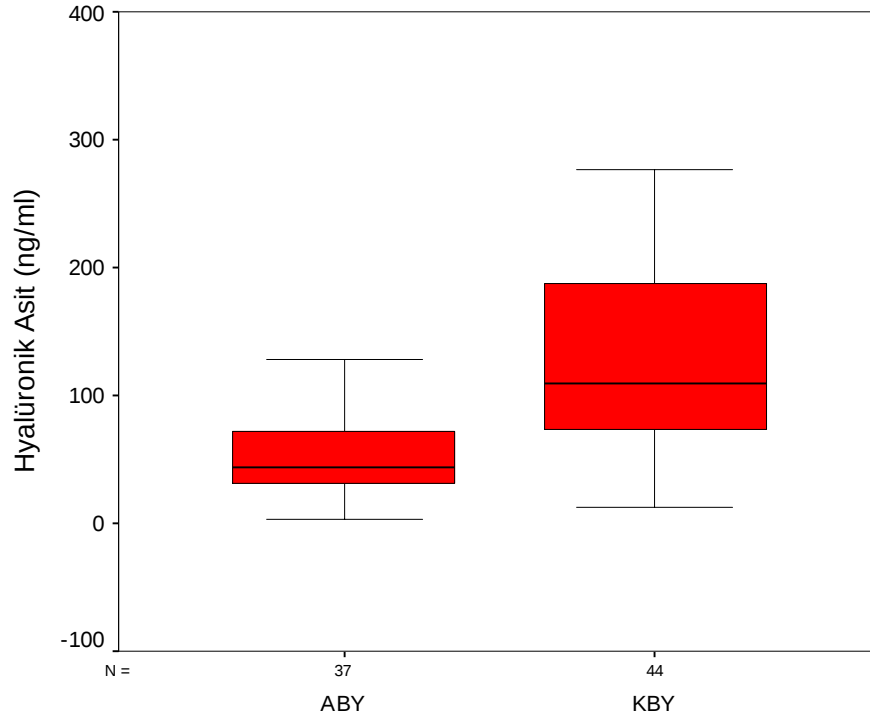
KBY zemininde ABY gelişen 6 hastada ortalama serum HA seviyesi 179 ± 195 ng/ml bulundu. Ölen 3 hastada da serum HA seviyesi 349 ± 128 ng/ml olduğu görüldü.

ABY'de 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı 0.7 ± 1.2 gr. saptanırken KBY olan hastalarda 3.5 ± 3.6 gr. saptandı. İki grup arasında 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı bakımından da anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.001$) (tablo 8).

İki grup arasında yaş, üre, kreatinin, hemoglobin, kalsiyum, fosfor, PTH ve serum albumin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşılmadı (Tablo 8).

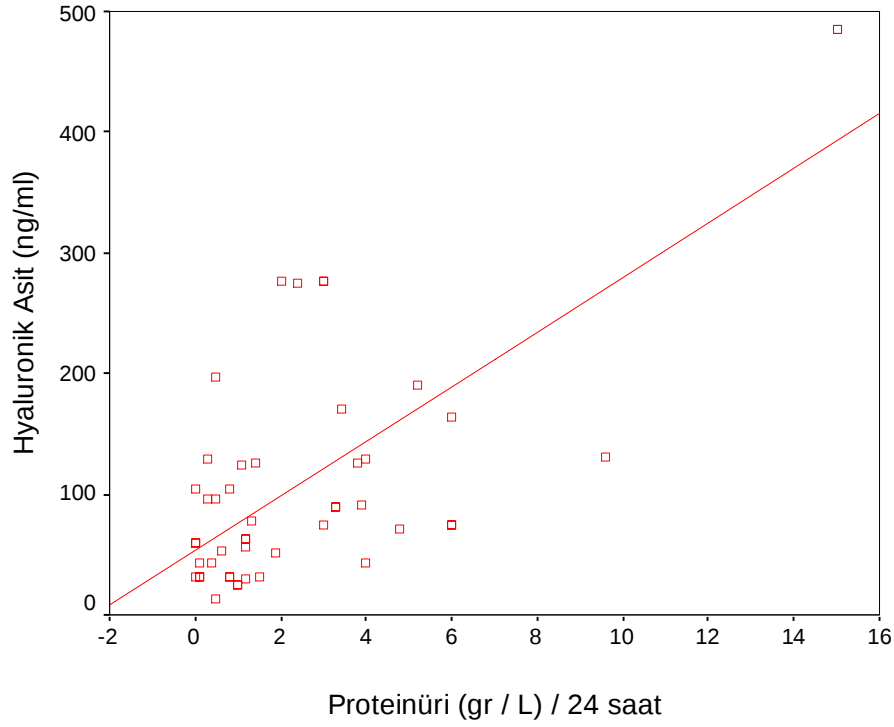
Tablo 8. Değerlendirmeye alınan 81 hastanın demografik ve laboratuvar özellikleri

	ABY (n:37)	KBY (n:44)	P değeri
HA (ng/dl)	68.9 ± 69.1	146.1± 119.3	0.0001
Yaş	53.8 ± 15.0	56.4 ± 19	0.158
Üre (mg/dl)	184.4± 87.0	196.0± 77.4	0.781
Kreatinin (mg/dl)	6.9± 3.0	8.1±4.4	0.256
Hb (g/dl)	10.5± 1.6	9.3±1.9	0.593
Ca (mg/dl)	8.2±1.1	7.8±1.2	0.662
P (mg/dl)	5.4±2.0	5.8±2.4	0.634
Albumin (g /dl)	2.8±0.3	2.4±0.7	0.08
Proteinüri gr /24 sa	0.7±1.2	3.5±3.6	0.001



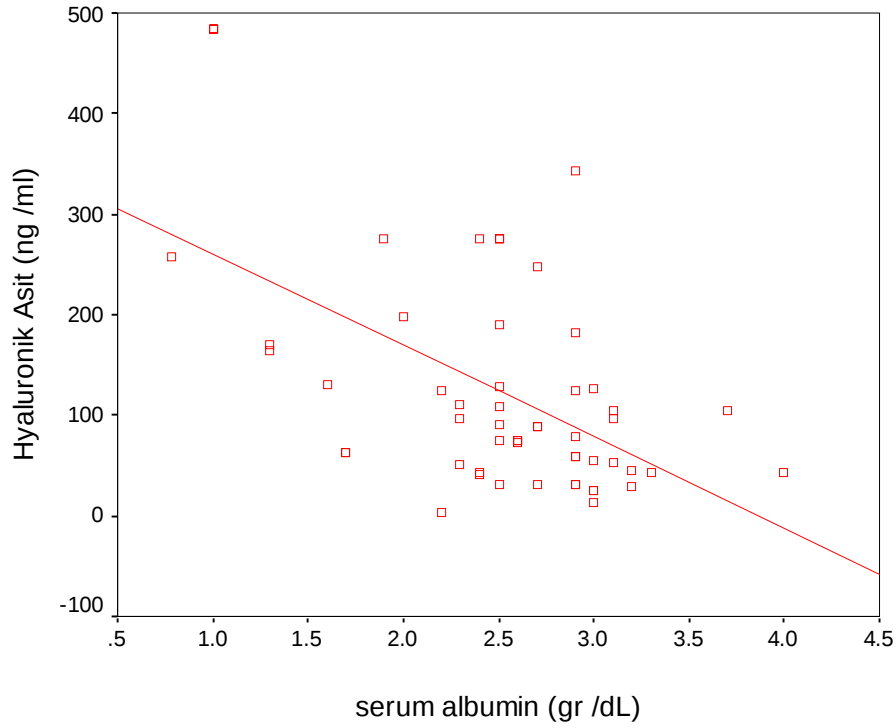
Şekil 3. ABY ve KBY’da serum HA seviyesinin dağılımı

Serum HA düzeyi ile 24 saatlik idrar proteinüri miktarı arasında anlamlı korelasyon saptandı ($r=0,716$, $p<0,0001$) (şekil 4). 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı arttıkça serum HA seviyesi de artmaktadır.



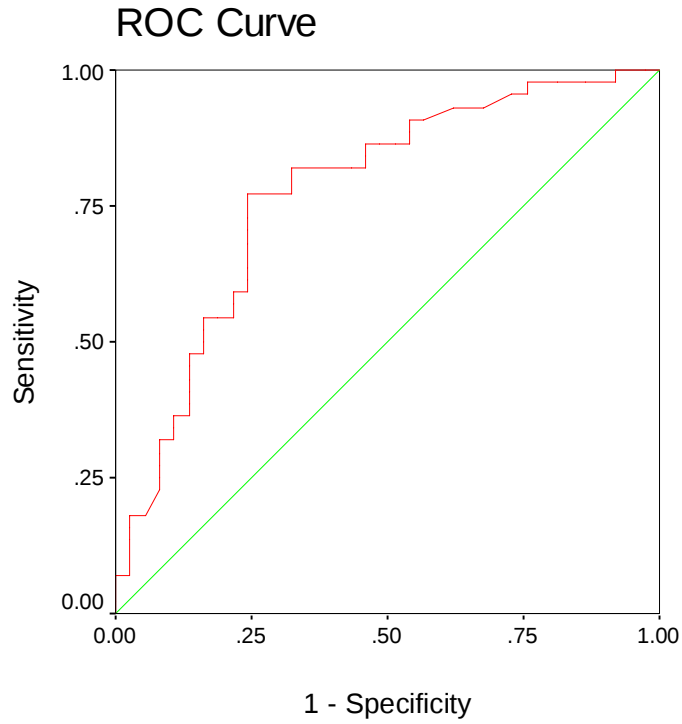
Şekil 4. Serum HA düzeyi ile 24 saatlik proteinüri arasındaki doğrusal ilişki

Serum HA seviyesi ile serum albumin seviyesi arasındaki sapma grafiksel olarak incelendiğinde hastaların serum albumin değeri azaldıkça sapmanın arttığı görüldü. Serum HA seviyesi ile serum albumin miktarı arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu görüldü ($r = -0,544$, $p < 0,0001$) (Şekil 5)



Şekil 5. Serum HA düzeyi ile serum albumin düzeyi arasındaki ilişki

ABY ve KBY ayırıcı tanısında HA rolü için çizilen ROC eğrisinin altında kalan alan 0.773 bulundu. HA için eşik değeri 61 ng/ml seçildiğinde testin sensitivitesi %82 spesifitesi ise %67 bulundu. Çalışmamızdaki ABY'li hastaların 25/37 'si 61 ng/ ml'den düşük değere sahipken, KBY olan hastalarda 36/44 ü 61 ng/ml değerinden yüksek bir HA değerine sahipti (Şekil 6).



Şekil 6. ABY ve KBY'da HA'in ROC eğri analiz grafiği

5. Tartışma ve sonuç:

Üremi ile ilk defa başvuran 3 ay veya daha öncesine ait böbrek fonksiyon bozukluğu olup olmadığını bilmediğimiz hastalarda akut böbrek hasarı ve kronik böbrek yetmezliğini ayırt etmek klinik pratikte oldukça zor olabilir. Böbrek görüntülenmesinde KBY ait bulguların varlığında tanı koymak kolaylaşmaktadır. Ancak böbrek boyutlarının normal olduğu durumlarda (diyabetes mellitus, multibl myeloma, polikistik böbrek ve tümör infiltrasyonları gibi) akut ve kronik böbrek hastalığının ayırt etmesi güçlükler yaratabilmektedir. Rutin biyokimyasal tetkiklerde saptanan anemi, hipokalsemi, hiperfosfatemi, PTH yüksekliği KBY lehine yorumlanmakla beraber ABY'de de olması ayırım açısından pek yol göstermemektedir. ABY ve KBY'nin ayırt edilmesi için geliştirilen birkaç non invazif markır vardır. Çalışmalarda karbamile Hb akut ve kronik böbrek yetmezliği ayırımı için kullanımında cut off değeri 80 microg. alındığında sensitivitesi %89 spesifitesi %82 saptanmış [73,74]. Plazma nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin (NGAL) renal iskemi sonrası erken dönemde seviyesi artmış ve ABY'de sensitivitesi ve spesifitesi %100 ve %98 saptanmıştır [75-80].

38 hastalık bir çalışmada transmembran glukoproteini olan böbrek hasar molekülü-1 (KIM-1) seviyesi ATN'lu hastaların idrarlarında 12 kat daha fazla artmıştır [81-83]. Serum sitatin C seviyesi [84], idrar interlökin-18 seviyesi gibi markırların da kullanılabileceğine dair çalışmalar mevcuttur [85,86]. KBY'da HA sentezinin arttığı biliniyor [6,7,87]. Çalışmamızda KBH olan hastalarında serum HA seviyesi, ABY

hastaları ile karşılaştırıldığında yaklaşık olarak 2 kat daha yüksek olduğu saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.0001$). ABY ve KBY'nın ayırıcı tanısında HA için eşik değeri 61 ng/dl seçildiğinde testin sensitivitesi %82 spesifitesi ise %67 bulundu.

HA, N-asetilglukozamin ve glukronik asit ünitelerinde oluşan yüksek molekül ağırlıklı bir proteindir. Eksrasellüler matriksin önemli bir bileşenidir. HA sentezinin karaciğer hastalıklarında (hepatik fibrozis) [88], inflamatuvar hastalıklarda (romatoid artrit) arttığı gösterilmiştir [89].

Hepatik disfonksiyonda da HA yüksekliğini açıklayan mekanizmalardan biri spesifik endotelial reseptörler tarafından HA'nın alımındaki bozukluk ve perisinuzoidal lipositler tarafından HA sentezini etkileyen karaciğer endotel hücre fonksiyonlarının bozukluğu olduğudur [90]. KBY olan hastalarda serum HA seviyesinin artış mekanizması tam olarak bilinmiyor. Ancak üremik toksinler de jeneralize endotel reseptör disfonksiyonu yapabileceği ileri sürülüyor [91]. HA de endotel disfonksiyonunda ve arteriosklerozun hızlanmasında rol oynayabilir [92].

Üremili hastalarda endotelial reseptör disfonksiyonuna ek olarak HA yüksekliğinin mekanizmalarından biri de HA sentezini uyaran faktörlerin artması veya birikimidir. Üremili hastalarda HA sentezini stimüle eden PG'ler [93] veya sitokinler [94], ya da herikisi de katkıda bulunabilir. Birçok sitokin özellikle IL-1, IL-6, TNF- α , bağ dokusundaki HA sentezini stimüle ettiği belirtilmektedir.

Buna paralel olarak böbrek nakli olan hastalarda serum HA seviyenin normale geldiği gösterilmiştir [95].

ABY'de HA/CD44 etkileşimine bağlı olarak serum seviyesinin arttığına dair sınırlı sayıda çalışma vardır [96]. Ancak bu artış çalışmamızda da KBY'daki kadar olmamıştır.

Glomerül hasarındaki progresyonu, etkileyen birçok faktörden biri de proteinüridir. Proteinüri, glomerüler hücreler, tübüloepitelyal hücreler, interstisyel hücreleri aktive ederler. Güçlü fibrogenik etki gösteren TGF-1 matriks proteinlerin sentezini arttırır [97]. Proteinürinin, HA birikimini attırdığı Sano N ve ark yaptıkları çalışmada belirtilmektedir [98]. Çalışmamızda 24 saatlik idrardaki proteinüri miktarı arttıkça serum HA seviyesinin de arttığı görüldü. Deneysel modellerde proteinürinin ekstraselüler matriks oluşumunu arttırarak T hücreleri ve makrofajların interstisyel infiltrasyonu ile interstisyel fibrozise yol açtığı gösterilmiştir. Turney JH ve ark. yaptıkları bir çalışmada serum HA seviyesi 300 ng/ml üstünde olması kötü prognoz kriteri olarak belirtilmiş [6]. Bizim çalışmamızda da ölen 3 hastanın ortalama serum HA seviyesi bu çalışma ile uyumlu olarak yüksekti. Ancak bu grup hastalarımız az olduğundan değerlendirme yapılmadı. Sonuç olarak, üremi ile başvuran 3 ay öncesine ait böbrek fonksiyon bozukluğu olup olmadığını bilmediğimiz hastalarda ABY'yi KBY'den ayırt etmek için fibrozisin göstergesi olan serum HA seviyesi yeni bir markır olarak kullanılabilir. Ancak bu testin ayırımdaki rolünü tesbit etmek için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. Kaynaklar

1. Roseleen B, Parsons and Willim L, Simpson Jr. Imaging.In: John Feehally J, Floege J, Johnson RJ. Comprehensive Clinical Nephrology 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2007:52.
2. Vanholder RC, Glorieux G, Smet RD, Lameire NH. Uraemic toxicity. In: Davison AM, ed. Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2005:1717–1769.
3. Border WA, Noble NA: Transforming growth factorin tissue fibrosis. N Engl J Med 1994;331: 1286– 1292.
4. Roberts AB, McCune BK, Sporn MB: TGF: Regulation of extracellular matrix. Kidney Int 1992;41:557– 559.
5. Eddy AA: Molecular insights into renal interstitial fibrosis. J Am Soc Nephrol 1996;7:2495– 2508.
6. Turney JH, Davison AM, Forbes MA, Cooper EH: Hyaluronic acid in end-stage renal failure treated by hemodialysis: Clinical correlates and implications. Nephrol Dial Transplant 1991;6:566-570,
7. Lipkin GW, Forbes MA, Cooper EH, Turney JH: Hyaluronic acid metabolism and its clinical significance in patients treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis. Nephrol Dial Transplant 8:357-360, 1993
8. Woodrow G, Turney JH, Davison AM, Cooper EH: Serum hyaluronan concentrations predict survival in patients with chronic renal failure on maintenance haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 11:98-100, 1996
9. Tisher CC. Structure and functions of the kidneys. In: Goldman L, Ausiello DA, Arend W eds. Cecil textbook of medicine, 23rd edn. Saunders, Philadelphia 2007: 813-820
10. Erek E, Süleymanlar G. Böbreğin Yapısı ve Fonksiyonları. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları.2. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003:1211–1228

11. Kriz W and Elger M. Renal Anatomy. In: John Feehally J, Floege J, Johnson RJ. Comprehensive Clinical Nephrology 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2007:1-4.
12. Clarkson MR ed al. Acute Kidney Injury. In: Brenner BM. Brenner & Rector's The Kidney. 8rd ed. Philadelphia: Saunders; 2008:943-986.
13. Süleymanlar G. Akut Böbrek Yetmezliği. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları.2. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003:1286–1298
14. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care. 2004 Aug;8(4): 204-212.
15. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Am J Kidney Dis 2003; 39: S1
16. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K ve TND Registry grubu, Türk Nefroloji Derneği Kayıt sistemi Raporları, 1992-2007. internet adresi: <http://www.tsn.org.tr/registry>
17. National Kidney Foundation. K/DOQI KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39 (2) (suppl 1): S1-S266.
18. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2005 Jun;67(6):2089-100.
19. El Kossi M, El Nahas M. Epidemiology and Pathophysiology of Chronic Kidney Disease. Chapter 14

http://www.ski.group.shef.ac.uk/academic/lectures/Meguid_CNN_06.pdf

20. Tarver-Carr ME, Powe NR, Eberhardt MS, LaVeist TA, Kington RS, Coresh J, Brancati FL. Excess risk of chronic kidney disease among African-American versus white subjects in the United States: a population-based study of potential explanatory factors. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Sep;13(9):2363-70
21. Zandi-Nejad K, Luyckx VA, Brenner BM. Adult hypertension and kidney disease: the role of fetal programming. *Hypertension*. 2006 Mar;47(3):502-8
22. Muntner P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int*. 2000 Jul;58(1):293-301
23. Gelber RP, Kurth T, Kausz AT, Manson JE, Buring JE, Levey AS, Gaziano JM. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis*. 2005 Nov;46(5):871-80
24. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med*. 1996 Jan 4;334(1):13-8
25. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Aug;17(8):2275-2284.
26. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Russell PT, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-979.
27. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;55:648-658.
28. Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ, et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998;54:236-244.

29. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I: The progression of renal disease. *N Engl J Med* 1988;318: 1657– 1666.
30. Border WA, Okuda S, Nakamura T: Extracellular matrix and glomerular disease. *Semin Nephrol* 1989;9:307– 317.
31. Border WA, Noble NA: Transforming growth factor in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994;331: 1286– 1292.
32. Roberts AB, McCune BK, Sporn MB: TGF: Regulation of extracellular matrix. *Kidney Int* 1992;41:557– 559.
33. Eddy AA: Molecular insights into renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2495– 2508.
34. Razzaque, Mohammed S.(Editor). Renal Fibrosis.Basel, Switzerland: Karger Publishers, 2003. p 58.
35. Liu Y. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics. *Kidney Int.* 2006 Jan;69(2):213-217. Review.
36. Border WA, Noble NA: Interactions of transforming growth factor and angiotensin II in renal fibrosis. *Hypertension* 1998;31:181– 188.
37. Noble NA, Border WA: Angiotensin II in renal fibrosis: Should TGF be the therapeutic target? *Semin Nephrol* 1997;17:455– 466.
38. Kim S, Ohta K, Hamaguchi A, et al: Contribution of renal angiotensin II type I receptor to gene expressions in hypertension-induced renal injury. *Kidney Int* 1994;46:1346– 1358.
39. Maschio G, Alberti D, Janin G et al: Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:939– 945.
40. Ihle BU, Whitworth JA, Shahinfar S et al: Angiotensin converting enzyme inhibition in nondiabetic progressive renal insufficiency: A controlled doubleblind trial. *Am J Kidney Dis* 1996;27:489– 495.

41. Giatras I, Lau J, Levey AS: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: A meta-analysis of randomized trials. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1997;127:337– 345.
42. Wolf G, Mueller E, Stahl RA, Ziyadeh FN: Angiotensin II-induced hypertrophy of cultured murine proximal tubular cells is mediated by endogenous transforming growth factor. *J Clin Invest* 1993;92:1366– 1372.
43. Kagami S, Border WA, Miller DE, Noble NA: Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1994;93:2431– 2437.
44. Ruiz-Ortega M, Egido J: Angiotensin II modulates cell growth-related events and synthesis of matrix proteins in renal interstitial fibroblasts. *Kidney Int* 1997;52:1497– 1510.
45. Kagami S, Kuhara T, Okada K, Kuroda Y, Border WA, Noble NA: Dual effects of angiotensin II on the plasminogen/plasmin system in rat mesangial cells. *Kidney Int* 1997;51:664– 671.
46. Wolf G, Ziyadeh FN, Zahner G, Stahl RA: Angiotensin II-stimulated expression of transforming growth factor in renal proximal tubular cells: Attenuation after stable transfection with the c-mas oncogene. *Kidney Int* 1995;48:1818– 1827.
47. Wolf G, Zahner G, Schroeder R, Stahl RA: Transforming growth factor mediates the angiotensin-II-induced stimulation of collagen type IV synthesis in cultured murine proximal tubular cells. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:263– 269.
48. Curry MP, Afdhal NH. Noninvasive assessment of hepatic fibrosis. *Uptodate* (17.1)
49. Katz, WA: *Rheumatic Diseases*. J.B. Lippincott Camp. Philadelphia, Toronto.1977.

50. Rosenzweig LJ, Kanwar YS. New approaches for defining sequence specific synthesis of heparan sulphate chains. *AdvEx Med Biol.* 313P:307-316, 1992
51. Meyer K, Palmer JW. The polysaccharide of the vitreous humor. *J Biol Chem* 1934; 107, 629-634
52. P.H. Weigel, V.C. Hascall, M. Tammi, Hyaluronan synthases, *J. Biol. Chem.* 272 (1997) 13997–14000.
53. M.I. Tammi, A.J. Day, E.A. Turley, Hyaluronan and homeostasis: a balancing act, *J. Biol. Chem.* 277 (2002) 4581–4584.
54. Abatangelo G, O'Regan M: Hyaluronan: Biological role and function in articular joints, *Eur.J.Rheum. Inflamm.* 15:9-16.1995
55. Itokazu M., Matsunaga T. Clinical evaluation of high molecular weight sodium hyaluronate for the treatment of patients with periarthritis of shoulder. *Clinical Therapeutics.* 17(5):946-955, 1995
56. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: A new concept in the treatment of osteoarthritis *J.Rheum;* 20 (suppl 39):7-9, 1993
57. Stern R, Csoka A, Mammalian hyaluronidases, in: Hascall V, M.Yanagashita (Eds.), *Glycoforum/Science of Hyaluronan Today*, Seikagaku, Corporation, Tokyo, Japan, 2000.
58. Toole BP, Hyaluronan: from extracellular glue to pericellular cue, *Nat.Rev. Cancer* 4 (2004) 528–539.
59. Naoki Itano, Koji Kimata. Mammalian Hyaluronan Synthases. *IUBMB Life.* 2002 Oct;54(4):195-9.
60. Lee JY, Spicer AP. Hyaluronan: a multifunctional, megaDalton, stealth molecule. *Curr Opin Cell Biol.* 2000 Oct;12(5):581-586.
61. Strutz F. Potential methods to prevent interstitial fibrosis in renal disease. *Expert Opin Investig Drugs.* 2001 Nov;10(11):1989-2001.
62. Chana RS, Wheeler DC, Thomas GJ, Williams JD, Davies M. Low-density lipoprotein stimulates mesangial cell proteoglycan and

- hyaluronan synthesis. *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Feb;15(2):167-72.
63. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I. The progression of renal disease. *N Engl J Med*. 1988 Jun 23;318(25):1657-66.
 64. Castor CW, Greene JA. Regional distribution of acid mucopolysaccharides in the kidney. *J Clin Invest*. 1968 Sep;47(9):2125-32.
 65. Dwyer TM, Banks SA, Alonso-Galicia M. Distribution of renal medullary hyaluronan in lean and obese rabbits. *Kidney Int*. 2000 Aug;58(2):721-9.
 66. Pitcock JA, Lyons H, Brown PS, Rightsel WA, Muirhead EE. Glycosaminoglycans of the rat renomedullary interstitium: ultrastructural and biochemical observations. *Exp Mol Pathol*. 1988 Dec;49(3):373-87.
 67. Turney JH, Davison AM, Forbes MA, Cooper EH: Hyaluronic acid in end-stage renal failure treated by hemodialysis: Clinical correlates and implications. *Nephrol Dial Transplant* 6:566-570, 1991
 68. Lipkin GW, Forbes MA, Cooper EH, Turney JH: Hyaluronic acid metabolism and its clinical significance in patients treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 8:357-360, 1993
 69. Woodrow G, Turney JH, Davison AM, Cooper EH: Serum hyaluronan concentrations predict survival in patients with chronic renal failure on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 11:98-100, 1996
 70. Cooper EH, Rathbone BJ: Clinical significance of the immunometric measurements of hyaluronic acid. *Ann Clin Biochem* 27:444-451, 1990
 71. Laurent TC, Fraser JRE: The properties and turnover of hyaluronan, in Evered D, Whelan J (eds): *Function of Proteoglycans*. Chichester, United Kingdom, Wiley, 1986, pp 9-29

72. Carley WW, Szczepanski A, Gerritsen ME: Cytokeratin expression and hyaluronic acid production in cultures of human synovial microvascular endothelial cells: Influence of cytokines and growth factors. *Microcirculation* 3:359-370, 1996
73. Davenport A, Jones SR, Goel S, Astley JP, Hartog M. Differentiation of acute from chronic renal impairment by detection of carbamylated hemoglobin. *Lancet*. 1993;341(8861):1614–1617.
74. Tasanarong A, Seublinvong T, Eiam-Ong S. The role of carbamylated hemoglobin in identifying acute and chronic renal failure. *J Med Assoc Thai*. 2002;85(4):462–469.
75. Herget-Rosenthal S. One step forward in the early detection of acute renal failure. *Lancet* 2005 Apr;365(9466):1205-6.
76. Kjeldsen L; Johnsen AH; Sengelov H; Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *Biol Chem* 1993 May 15;268(14):10425-32.
77. Mishra J; Mori K; Ma Q; Kelly C; Yang J; Mitsnefes M; Barasch J; Devarajan P. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2004 Dec;15(12):3073-82.
78. Mori K; Lee HT; Rapoport D; Drexler IR; Foster K; Yang J; Schmidt-Ott KM; Chen X; Li JY; Weiss S; Mishra J; Cheema FH; Markowitz G; Suganami T; Sawai K; Mukoyama M; Kunis C; D'Agati V; Devarajan P; Barasch J Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005 Mar;115(3):610-21
79. Mishra J; Dent C; Tarabishi R; Mitsnefes MM; Ma Q; Kelly C; Ruff SM; Zahedi K; Shao M; Bean J; Mori K; Barasch J; Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005 Apr;365(9466):1231-8.

80. Nickolas TL; O'Rourke MJ; Yang J; Sise ME; Canetta PA; Barasch N; Buchen C; Khan F; Mori K; Giglio J; Devarajan P; Barasch J. Sensitivity and Specificity of a Single Emergency Department Measurement of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Diagnosing Acute Kidney Injury. *Ann Intern Med.* 2008 Jun 3;148(11):810-819
81. Vaidya, VS, Ramirez, V, Ichimura, T, et al. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290:F517.
82. Han, WK, Bailly, V, Abichandani, R, et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002; 62:237.
83. Han, WK, Waikar, SS, Johnson, A, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2008; 73:863.
84. Bonventre, JV. Diagnosis of acute kidney injury: from classic parameters to new biomarkers. *Contrib Nephrol* 2007; 156:213.
85. Parikh, CR, Mishra, J, Thiessen-Philbrook, H, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2006; 70:199.
86. Parikh, CR, Abraham, E, Ancukiewicz, M, Edelstein, CL. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3046.
87. Honkanen E, Frøseth B, Grønhagen-Riska C. Serum hyaluronic acid and procollagen III amino terminal propeptide in chronic renal failure. *Am J Nephrol.* 1991;11(3):201-6.
88. Engström-Laurent A, Löf L, Nyberg A, Schröder T. Increased serum levels of hyaluronate in liver disease. *Hepatology.* 1985 Jul-Aug;5(4):638-42.
89. Engström-Laurent A, Hällgren R. Circulating hyaluronate in rheumatoid arthritis: relationship to inflammatory activity and the

- effect of corticosteroid therapy. *Ann Rheum Dis.* 1985 Feb;44(2):83-8.
90. Gressner AM, Haarmann R. Hyaluronic acid synthesis and secretion by rat liver fat storing cells (perisinusoidal lipocytes) in culture. *Biochem Biophys Res Commun.* 1988 Feb 29;151(1):222-9.
 91. Longaker MT, Adzick NS, Sadigh D, Hendin B, Stair SE, Duncan BW, Harrison MR, Spendlove R, Stern R. Hyaluronic acid-stimulating activity in the pathophysiology of Wilms' tumors. *J Natl Cancer Inst.* 1990 Jan 17;82(2):135-9.
 92. Cotran RS, Pober JS. Effects of cytokines on vascular endothelium: their role in vascular and immune injury. *Kidney Int.* 1989 Apr;35(4):969-75.
 93. Murota S, Abe M, Otsuka K. Stimulatory effect of prostaglandins on the production of hexosamine-containing substances by cultured fibroblasts (3) induction of hyaluronic acid synthetase by prostaglandin F2alpha. *Prostaglandins.* 1977 Nov;14(5):983-91.
 94. Bronson RE, Bertolami CN, Siebert EP. Modulation of fibroblast growth and glycosaminoglycan synthesis by interleukin-1. *Coll Relat Res.* 1987 Oct;7(5):323-32.
 95. Hällgren R, Engström-Laurent A, Nisbeth U. Circulating hyaluronate. A potential marker of altered metabolism of the connective tissue in uremia. *Nephron.* 1987;46(2):150-4.
 96. Herrera M B, Bussolati B, Bruno S, Morando L, Mauriello-Romanazzi G, Sanavio F, Stamenkovic I, Biancone L, Camussi G. Exogenous mesenchymal stem cells localize to the kidney by means of CD44 following acute tubular injury. *Kidney International*, Aug2007, Vol. 72 Issue 4, p430-441,
 97. Ito T, Williams JD, Fraser DJ, Phillips AO. Hyaluronan regulates transforming growth factor-beta1 receptor compartmentalization. *J Biol Chem.* 2004 Jun 11;279(24):25326-32.

98. Sano N, Kitazawa K, Sugisaki T. Localization and roles of CD44, hyaluronic acid and osteopontin in IgA nephropathy. *Nephron*. 2001 Dec;89(4):416-21