T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ, SANCAKTEPE ŞEHİT PROF DR.İLHAN
VARANK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KOLESTAZI OLAN HASTALARDA AKUT BÖBREK HASARI SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Güven YUMRUTEPE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2025

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ, SANCAKTEPE ŞEHİT PROF DR.İLHAN
VARANK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KOLESTAZI OLAN HASTALARDA AKUT BÖBREK HASARI SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Güven YUMRUTEPE

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Kadem ARSLAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmamın bugüne kadar şekillemesinde büyük katkısı olan tez danışmanlarım ve hocalarım sayın Doç. Dr. Kadem Arslan'a ve ihtiyaç duyduğum her zaman yanımda olan sayın Dr. Öğr. Üyesi Süleyman Baş'a,

Asistanlık eğitimim süresince deneyim ve birikimlerinden yararlandığım, bizleri eğiten ve destekleyen hocalarım sayın Prof. Dr. Beyza Macunluoğlu Atakan'a, sayın Prof. Dr. Umut Safer'e ve sayın Prof. Dr. Alpaslan Tanoğlu'na,

Asistanlık eğitimimizde bilgi ve deneyimlerini paylaşan beraber çalıştığım uzman hekimlere,

Asistanlık sürecimde bana arkadaşlık eden eşkıdemlerim Dr. Ali Can Memiş'e, Dr. Mehmet Cengiz Siyer'e, Dr. Necip Okan Özaydın'a ve bana yardımcı olan değerli asistan arkadaşlarım, klinik hemşirelerimiz ve personellerimize teşekkür ve sevgilerimi sunuyorum.

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen, motivasyon kaynağım olan kıymetli aileme, tezimin her aşamasında yanımda olan sevgili eşim Funda Ün Yumrutepe'ye ve arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR..... i

KISALTMALAR.....iii

TABLO LİSTESİ.....v

ŞEKİL LİSTESİ.....vi

ÖZET.....vii

ABSTRACT.....iv

GİRİŞ VE AMAÇ.....1

GENEL BİLGİLER.....3

GEREÇ VE YÖNTEM.....19

BULGULAR.....22

TARTIŞMA.....35

SONUÇLAR.....40

KAYNAKLAR.....42

ÖZGEÇMİŞ.....46

EKLER 50

KISALTMALAR

ABH : Akut Böbrek Hasarı

AIDS : Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu

AKIN : Acute Kidney Injury Network

ALP : Alkalen fosfataz

ALT : Alanin aminotransferaz

AST : Aspartat aminotransferaz

BT : Bilgisayarlı tomografi

CCK : Kolesistokinin

EASL : Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği

ERCP : Endoskopik Retrograd Kolanjio- Pankreatografi

EUS : Endoskopik Ultrason

GFH : Glomerüler filtrasyon hızı

GGT : Gamma-glutamil transferaz

IG : İmmünglobulin

KBH : Kronik böbrek hastalığı

KDIGO : Kidney Disease: Improving Global Outcomes

MR : Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRCP : Manyetik Rezonans Kolanjio-Pankreatografi

PBK : Primer Bilyer Kolanjit

PSK : Primer Sklerozan Kolanjit

PTK : Perkütan Transhepatik Kolanjiografi

RIFLE : Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disaese

SDBH : Son dönem böbrek hastalığı

UDKA : Ursodeoksikolik asit

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Kolestaz nedenleri

Tablo 2: KDIGO kılavuzu akut böbrek hasarı tanı kriterleri

Tablo 3: KDIGO kılavuzu akut böbrek hasarı evreleri

Tablo 4: Akut böbrek hasarı etyolojik sebepleri

Tablo 5: Hastaların demografik özellikleri ve akut böbrek hasarı durumu

Tablo 6: Hastaların komorbid hastalıkları

Tablo 7: Hastaların biyokimya ve hemogram parametreleri

Tablo 8: Hasta grubunda ekstrahepatik kolestaz etyolojik nedenleri

Tablo 9: Hastaların görüntüleme sonuçlarına göre malign-benign kolestaz olarak değerlendirilmesi

Tablo 10: Hastaların akut böbrek hasarı varlığına göre demografik özellikleri ve komorbid hastalıkları

Tablo 11: Hastaların akut böbrek hasarı varlığına göre biyokimyasal ve hemogram parametrelerinin değerlendirilmesi

Tablo 12: Hastaların akut böbrek hasarı evresine göre demografik özellikleri ve komorbid hastalıklarının değerlendirilmesi

Tablo 13: Hastaların akut böbrek hasarı evresine göre biyokimyasal ve hemogram parametrelerinin değelendirilmesi

Tablo 14: Hastaların total bilirübin düzeyleri ile yaş, biyokimyasal ve hemogram parametreleri arasındaki korelasyon analizi

Tablo 15: Hastaların direkt bilirübin düzeyleri ile yaş, biyokimyasal ve hemogram parametreleri arasındaki korelasyon analizi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Safra kanalları anatomisi

ÖZET

Amaç: Akut böbrek hasarı obstrüktif safra yolu hastalıklarında bilidirilen komplikasyonlardan birisi olmasına rağmen günümüzde sıklığı ve etyopatogenezi tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu çalışmada ekstrahepatik kolestazlı hastalarda akut böbrek hasarı (ABH) sıklığını araştırmayı, ABH gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında klinik ve laboratuvar paremetreleri arasında karşılaştırmalar yaparak kolestaz tablosunun ABH gelişimi üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, 01.01.2022 – 31.03.2024 tarihleri arasında Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği'nde yatarak tedavi almış 18 yaş üzeri ekstrahepatik kolestaz tanılı hastalar üzerinde yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, komorbid hastalıkları, laboratuvar parametreleri ve radyolojik görüntüleme sonuçları hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden retrospektif olarak incelenerek kaydedilmiştir. Hastaların yatış öncesi üç ay içindeki serum kreatinin değerlerine göre en düşük değer bazal kreatinin değeri olarak alınıp, kaydedilmiştir. Bazal kreatinin değerine göre akut böbrek hasarı gelişen hastalar ABH olan hasta grubu olarak kaydedildi ve ABH evrelemesi yapıldı. Hastalar akut böbrek hasarı olan ve olmayan hasta grupları olarak gruplandırıldı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar, laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırmalar yapıldı. Kolestaz etyolojisi ve ABH evresine göre de karşılaştırmalar yapıldı. Elde edilen sonuçlarla istatistiksel analizler yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 71'i (%49) kadın ve 74'ü (%51) erkek olmak üzere 145 ekstrahepatik kolestazlı hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 58,50±18,38 yıldı. Hasta grubumuzda ekstrahepatik kolestazın en sık etyolojik nedenleri olarak %87,6 sıklıkla safra taşı veya koledokolithiazis saptandı, ikinci sıklıkla pankreatit (%3,4) ve pankreas kanseri (%3,4) saptandı. Hastaların %93,8'inde benign kolestaz ve %6,2'sinde malign kolestaz saptandı. Tüm hasta grubunun %32,4'ünde akut böbrek hasarı geliştiği saptandı. Akut böbrek hasarı olan hastalardan %72,3'ünde Evre 1 ABH, %19,1'inde Evre 2 ABH ve %8,5'inde Evre 3 ABH vardı. Akut böbrek hasarı gelişme oranı açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu ve yaş

açısından anlamlı fark saptandı. Akut böbrek hasarı olan hastalar anlamlı daha ileri yaşa sahipti (**p<0,001**). Hasta grubumuzda %64,1'inin komorbid hastalığı vardı. Komorbid hastalığı olan hastalarda ABH gelişme oranı anlamlı daha yüksekti **(p<0,001).** Evre 1 ve Evre 2 + Evre 3 ABH olan grupta malign kolestaz oranı, akut böbrek hasarı olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı daha yüksek oranda bulundu (**p=0,024**). Akut böbrek hasarı varlığına göre, total bilirübin ve direkt bilirübin düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Ekstrahepatik kolestazlı hastalarda ABH gelişme oranını, genel popülasyon ve hastanede yatan hastalarda beklenen ABH gelişme oranlarına göre yüksek bulduk. İleri yaşta olan hastalarda ve komorbid hastalığı olan hastalarda ABH gelişme oranını anlamlı daha yüksek bulduk. ABH gelişen hastalarda ve ileri evre ABH gelişen hastalarda malign kolestaz oranını anlamlı daha yüksek gözlemledik. Hasta grubunun total bilirübin ve direkt bilirübin düzeyleri ile ABH gelişme oranı açısından anlamlı fark saptamadık. Kolestazlı hastalarda ABH'nin prognoz ve mortalite üzerine etkisinin araştırılması ve ABH gelişme mekanizmaların aydınlatılabilmesi adına yapılacak kapsamlı ve çok merkezli çalışmalarla ihtiyaç vardır. Sunduğumuz bu güncel çalışma ile bu konuda bir farkındalık oluşturduğumuza inanıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Akut böbrek hasarı, bilirubin, safra taşı, kolestaz

ABSTRACT

Objective: Although acute kidney injury is one of the complications reported in obstructive biliary tract diseases, its frequency and etiopathogenesis have not been fully elucidated yet. In this study, we aimed to investigate the frequency of acute kidney injury (AKI) in patients with extrahepatic cholestasis and to evaluate the effects of cholestasis on the development of AKI by comparing clinical and laboratory parameters between patients with and without AKI.

Materials and Methods: This study was conducted on patients over the age of 18 who were hospitalized in the Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Training and Research Hospital, Internal Medicine Clinic between 01.01.2022 and 31.03.2024 and diagnosed with extrahepatic cholestasis. The age, gender, comorbid diseases, laboratory parameters and radiological imaging results of the patients included in the study were retrospectively examined and recorded via the hospital information management system. The lowest value according to the serum creatinine levels of the patients within three months before hospitalization was taken as the basal creatinine value and recorded. Patients who developed acute kidney injury according to the basal creatinine level were recorded as the AKI patient group and AKI staging was performed. The patients were grouped as patients with and without acute kidney injury. Comparisons were made between the groups in terms of age, gender, comorbid diseases and laboratory parameters. Comparisons were also made according to the etiology of cholestasis and the stage of AKI. Statistical analyses were performed with the obtained results.

Results: The study included 145 patients with extrahepatic cholestasis, 71 (49%) female and 74 (51%) male. The mean age of the patients was 58.50±18.38 years. In our patient group, the most common etiological causes of extrahepatic cholestasis were gallstones or choledocholithiasis with a frequency of 87.6%, followed by pancreatitis (3.4%) and pancreatic cancer (3.4%). Benign cholestasis was detected in 93.8% of the patients and malignant cholestasis in 6.2%. Acute kidney injury was found in 32.4% of the entire patient group. Of the patients with acute kidney injury, 72.3% had Stage 1 AKI, 19.1% had Stage 2 AKI and 8.5% had Stage 3 AKI. There was no significant difference between the genders in terms of the

rate of acute kidney injury development and a significant difference was detected in terms of age. Patients with acute kidney injury were significantly older ($p<0.001$). 64.1% of the entire patient group had comorbid diseases. The rate of AKI development was significantly higher in patients with comorbid diseases ($p<0.001$). The rate of malignant cholestasis in the group with Stage 1 and Stage 2 + Stage 3 AKI was found to be statistically significantly higher than in the group without acute kidney injury ($p=0.024$). No significant difference was found in total bilirubin and direct bilirubin levels according to the presence of acute kidney injury.

Conclusion: We found the frequency of AKI in patients with extrahepatic cholestasis to be higher than the expected frequency of AKI in the general population and hospitalized patients. We found the rate of AKI development to be significantly higher in patients of advanced age and in patients with comorbid diseases. We observed a significantly higher rate of malignant cholestasis in patients with AKI and in patients with advanced stage AKI. We did not find a significant difference in the total bilirubin and direct bilirubin levels of the patient group and the rate of AKI development. Comprehensive and multicenter studies are needed to investigate the effects of AKI on prognosis and mortality in patients with cholestasis and to elucidate the mechanisms of AKI development. We believe that we have raised awareness on this issue with this current study.

Keywords: Acute kidney injury, bilirubin, cholestasis, gallstones

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolestaz, safra akışının azalması veya oluşumunun bozulması olarak tanımlanır. Bu durum, safra yollarında tıkanıklık, hepatositlerde bozulmuş safra üretimi ya da salgılanması sonucu ortaya çıkabilir. Kolestaz bir hastalık olmayıp, genellikle karaciğer hastalıklarında görülen bir bulgudur. Erken evrelerde asemptomatik olabilen kolestazın temel semptomları arasında sarılık, kaşıntı, koyu renkli idrar, akolik gayta ve yorgunluk bulunur (1).

Sentezlenen safranın atılımı, safra yollarının yapısının sağlam ve fonksiyone olmasına bağlıdır. Safra akışı, karaciğerde en küçük safra kanalikküllerinden safra kanalının barsağa açıldığı Oddi sfinkterine kadar uzanan safra ağacının herhangi bir bölümünde engellenebilir. Bu sebeple tanısal yaklaşımında ve tedaviye yönelmede kolaylık sağlaması amacıyla kolestaz; intrahepatik ve ekstrahepatik kolestaz olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılır. İntrahepatik kolestaz; hepatosit, safra kanalikülü, Hering kanalları, interlobüler safra kanallarının veya kolanjiositlerin disfonksiyonuna bağlı görülmekte olup, görüntüleme tetkiklerinde safra yolu obstrüksiyonu bulguları görülmez. Ekstrahepatik kolestaz ise; septal, lober safra kanalları, sağ veya sol hepatik kanallar veya ampullaya kadar uzanan ortak safra kanalının bir bölgesindeki obstrüksiyona veya hasara bağlı görülmektedir (2). Ekstrahepatik kolestazın en sık nedeni safra taşıdır. Safra taşları, safra kesesinden ana safra kanalına geçerek koledok kanalını tıkayabilir, biliyer kolik ve kolanjite sebep olabilir. Kolelitiazis ve koledokolitiazis dışında pankreatit ve pankreatik taş da o bölgede ödem ve inflamasyona sebep olarak kolestazla prezente olabilir. Safra yollarının benign sebepler dışında safra yolu ve safra kesesi kanseri, pankreas başı kanseri, lenfoma gibi mekanik kolestaza sebep olan malign hastalıkları da vardır.

Kolestazda direkt bilirubin hakimiyetinde total bilirubin düzeyi artışı ve gamma-glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerindeki artış beklenen kan tetkiki sonuçlarıdır. Kolestatik özellikte hiperbilirubinemi saptanan bir hastada, etyolojisinin biliyer sistem kaynaklı olduğunun değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemleriyle tanı kesinleştirilmeye çalışılır. Günümüzde kolestaz tanısı için oluşturulmuş tanı kriterleri veya bir test bulunmamaktadır. Kolestaz tanısı; anamnez ve fizik

muayeneden elde edilen klinik belirti ve bulgular, kolestazla uyumlu laboratuvar ve görüntüleme bulguları sonucunda konulur. Anamnez ve fizik muayenede kolestaza ait semptom ve bulguların varlığında, direkt hakimiyetinde serum bilirubin düzeyi artışı ve ALP, GGT düzeylerinde sıklıkla artışın eşlik etmesi ve görüntüleme yöntemleriinde de kolestaz bulgusunun desteklenmesiyle tanı konulur (3). Bazı durumlarda da biyopsi ihtiyacı olabilir.

Akut böbrek hasarı (ABH), böbrek fonksiyonlarında ani gelişen ve genellikle geri dönüşümlü azalmayla karakterize bir tablodur. ABH tablosunda idrar çıkışında azalma, serum kreatinin ve metabolik atık ürün düzeylerilerinde artış meydana gelir. Akut böbrek hasarı tanısı ve evrelemesi için standart kriterlerin kullanılmaya başlanması ve ortalama yaşam süresinin artmasıyla gelişmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada ABH prevalansı son yıllarda yükselmiştir ve giderek de artmaktadır (4). Hastanede yatarak tedavi alan hastaların %4-20 'sinde ABH geliştiği bildirilmektedir (4). Akut böbrek hasarı gelişiminde etkili olabilecek risk faktörleri arasında; ileri yaş, komorbid hastalıklar, şiddetli enfeksiyon/sepsis ve nefrotoksik ilaç kullanımı sayılabilir.

Akut böbrek hasarı obstrüktif safra yolu hastalıklarında bilidirilen komplikasyonlardan birisi olmasına rağmen günümüzde sıklığı ve etyopatogenezi tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Kolestazda görülen böbrek fonksiyon bozukluğu, morfolojik hasar ve fonksiyonel hasar olarak sınıflandırılabilir (5). Kolestazda karaciğer hasarı veya hiperbilirubinemi varlığında böbrekte morfolojik hasar gelişmesi sonucu ABH gelişmesi başka sebeplerin yokluğunda kolemik nefropati veya safra dökümü nefropatisi (Bile cast nephropathy) terimi ile tanımlanmaktadır. Kolemik nefropati, tübüler ve interstisyel inflamasyon, tübüler obstrüksiyon, doğrudan safra tuzu kaynaklı tübüler toksisite ve değişmiş böbrek hemodinamisine neden olan çok boyutlu bir tablodur. ABH'nin safra asitleri ve bilirubin toksisitesine atfedilmesi, bazı çalışmalarda bilirubinin koruyucu etkilerinin de bildirilmesi nedeniyle tartışmalıdır.

Çalışmamızda ekstrahepatik kolestazlı hastalarda akut böbrek hasarı sıklığını araştırmayı, ABH gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında klinik ve laboratuvar paremetreleri arasında karşılaştırmalar yaparak kolestaz tablosunun ABH gelişimi üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOLESTAZ

2.1.1. Tanım

Kolestaz, Yunanca safra anlamına gelen “chole” ve durmak anlamına gelen ”stasis” kelimelerinden köken alır. Kolestaz, safra akışının azalması veya oluşumunun bozulması olarak tanımlanır. Bu durum, safra yollarında tıkanıklık, hepatositlerde bozulmuş safra üretimi ya da salgılanması sonucu ortaya çıkabilir. Kolestaz bir hastalık olmayıp, genellikle karaciğer hastalıklarında görülen bir bulgudur. Erken evrelerde asemptomatik olabilen kolestazın temel semptomları arasında sarılık, kaşıntı, koyu renkli idrar, akolik gayta ve yorgunluk bulunur (1). Altta yatan nedenler safra taşı, enfeksiyonlar, tümörler, ilaçlar, metabolik, otoimmün, genetik hastalıklar vs. gibi farklı etiyolojiler olabilir. Tanı, klinik bulgulara ek olarak kan testleri, görüntüleme yöntemleri ve gerektiğinde biyopsi ile konulabilir. Tedavi, altta yatan sebebe yönelik planlanır. Kolestaz 6 aydan uzun süreli ise kronik kabul edilir.

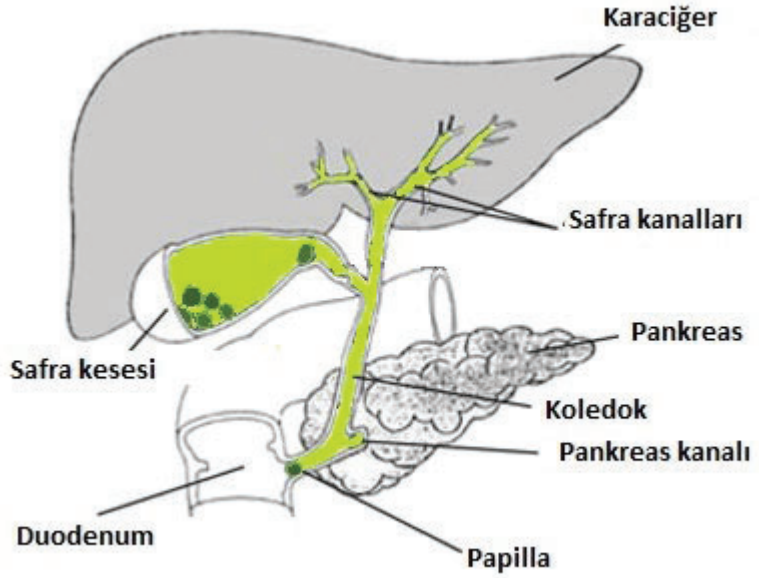
2.1.2. Biliyer Sistem Anatomisi ve Fizyolojisi

Biliyer sistem, safranın karaciğerde hepatositlerde sentezelendikten sonra kanaliküllere ve ardından safra kanalları vasıtasıyla duodenumdan sindirim kanalına aktarıldığı bir sistemdir. Parankimal safra kanalikülleri, sistemin en proksimalinde etrafında kolanjiosit ve hepatosit bulunan kanallardır (Hering kanalı). Bu kanaliküller yalnızca biliyer sistemin başlangıç görevini üstlenmez, bu kanallar aynı zamanda karaciğer hasarı varlığında hepatik rejenereatif cevapta da önemli rol alır. Bu kanaliküllerin 90°’lik açılarla birleşmesi sonucu safra kanalları oluşturulur. Safra kanalları, karaciğer hilusundan sağ ve sol safra kanalı olarak çıkar ve karaciğer korpusunun hemen dışında veya normalin varyantı olarak (%30-40) karaciğer parankimi içinde ana hepatik safra kanalını oluşturur (6). Ana hepatik safra kanalına sistik kanal da katılarak Koledok kanalını oluştururlar ve bu kanal dudodenuma Oddi sfinkteri aracılığıyla açılır. Sonuç olarak bu yollarla karaciğer, safra kesesi, pankreas ve ince barsak arasındaki bağlantı sağlanmış olur (7). (Şekil 1)

Safra yolları, sindirim sistemine fonksiyonel olarak ve nöro-hormonal mekanizmalar aracılığı ile açlık ve sindirimle ilişkili olarak entegredir. Karaciğer devamlı olarak safra sentezler ve salgılar. Salgılanan safra, koledok kanalından Oddi sfinkteri kontrolü ile duodenuma aktarılır. Açlık durumunda, safra içeriği sfinkter tarafından tutulurak safra kesesine dolar ve burada konsantre edilir. Sindirim durumunda ise, safra içeriği Oddi sfinkterinin normal tonusuna dönmesiyle duodenuma salınır. Sentezlenen safra sıvısının %90'ı safra kesesine dolarak, safra kesesinden salınmaktadır. Bu salgılanma ve depolanma süreçleri adrenerjik, non-adrenerjik ve non-kolinerjik sistemlerle uyarılarak meydana gelir (8). Safra kesesi motilitesini sağlayan ana nöro-humoral mekanizmalar; nervus vagus, splanknik sinirler ve kolesistokinindir (CCK) (9,10).

Dalakta yıkılan eritrositlerden ortaya çıkan hemoglobin parçalandıktan elde edilen "Hem" molekülünden üretilen bilirubin, dalakta Hem oksijenaz ve Biliverdin redüktaz enzimleriyle oluşmaktadır. Kırmızı renkteki Hem molekülü, sırasıyla yeşil renkteki biliverdin ve en son sarı renkteki bilirubin molekülüne dönmektedir. Biiverdin suda çözünebilen bir moleküldür ve idrarla atılmaktadır, bilirubin ise safra yoluyla atılmaktadır. Bilirubinin safra yoluyla ekskrete olabilmesi için unkonjuge formdan, suda çözünebilen konjuge formlar olan bilirubin monoglukronid ve bilirubin diglukronid formlarına dönüşmesi gerekmektedir. Bu sebeple unkonjuge bilirubin karaciğerde UDP-glukronil transferaz enzimiyle konujuge bilirubine dönüştürülür. Safra yoluyla duodenuma sekrete edilen bilirubin, beslenmeyle alınan yağ moleküllerinin sindiriminde görev almaktadır. Bu yolla yağ moleküllerinin fiziksel sindirimi gerçekleşir ve yağda eriyen vitaminler olan A, D, E, K vitaminlerin emilimi gerçekleşmektedir (11).

Enterohepatik sirkülasyonla sekrete edilen konjuge bilirubin geri emilerek portal sistemden hepatositlere geri döner. Bu sırada kolonda dekonjuge edilen safra asitleri de hepatositlere alınarak tekrar konjuge hale getirilir. Bu biçimde dolaşımdaki birincil ve ikincil safra asitlerinden oluşan bir havuz üretilir. Günlük sentez, alımdan kaçan ve dışkıda kaybolan safra asitleri yaklaşık %10 kadardır (12).



Şekil 1. Safra kanalları anatomisi

2.1.3. Kolestazın Etiyolojik Nedenleri

Sentezlenen safranın atılımı, safra yollarının yapısının sağlam ve fonksiyone olmasına bağlıdır. Safra akışı, karaciğerde en küçük safra kanaliküllerinden safra kanalının barsağa açıldığı Oddi sfinkterine kadar uzanan safra ağacının herhangi bir bölümünde engellenebilir. Bu sebeple tanısal yaklaşımında ve tedaviye yönelmede kolaylık sağlaması amacıyla kolestaz; intrahepatik ve ekstrahepatik kolestaz olmak üzere 2 ana grupta sınıflandırılır. (Tablo 1) İntrahepatik kolestaz; hepatosit, safra kanalikülü, Hering kanalları, interlobüler safra kanallarının veya kolanjiositlerin disfonksiyonuna bağlı görülmekte olup, görüntüleme tetkiklerinde safra yolu obstrüksiyonu bulguları görülmez. Ekstrahepatik kolestaz ise; septal, lober safra kanalları, sağ veya sol hepatik kanallar veya ampullaya kadar uzanan ortak safra kanalının bir bölgesindeki obstrüksiyona veya hasara bağlı görülmektedir (2). Ama immünglobulin (Ig) G4 ilişkili kolanjit ve Primer Sklerozam Kolanjit (PSK) gibi patolojilerde intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanalları ortak olarak etkilenebilir (13).

Kolestaz süresine göre, akut ve kronik olarak ikiye ayrılır. Altı aydan uzun süren kolestaz, kronik kolestaz olarak tanımlanır (13). Safra kanalı taşları, safra kanalı veya pankreas ampulla kaynaklı maligniteler veya biliyer darlık, ekstrahepatik kolestazın en sık nedenleridir ve bu durumlar genellikle akut kolestaza sebep olurlar.

Tablo 1. Kolestaz nedenleri

	İntrahepatik Kolestaz	Ekstrahepatik Kolestaz
Benign Sebepler	▪ Hepatit (viral, alkolik, kolestatik) ▪ Primer biliyer kolanjit ▪ Vasküler hastalıklar (Budd-Chiari, veno-oklüziv hastalık vs) ▪ Benign infiltratif hastalıklar (amiloidoz, sarkoidoz) ▪ Benign postoperatif kolestaz ▪ Benign rekürren intrahepatik kolestaz ▪ Sepsis ▪ İlaçlar, hormonlar (eritromisin, amoksisilin-klavulanat, bitkisel ürünler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, terbinafin, flukloksasilin) ▪ Total paranteral nutrisyon Progresif familyal intrahepatik kolestaz ▪ Kistik fibrozis ▪ Gebeliğin intrahepatik kolestazı Primer sklerozan kolanjit ▪ Ig G4 ilişkili kolanjit	▪ Koledokolitiyazis ▪ Pankreas hastalıkları ▪ Safra yolu striktürleri ▪ Koledok kistleri ▪ Rekürren kolanjit ▪ Sklerozan kolanjit (primer/sekonder) ▪ Postoperatif değişikler (hepatobiliyer girişim sonrası) ▪ Paraziter hastalıklar (Echinocactus granulosus, Clonorchis sinenesis, Fasciola hepatica) ▪ Koledok kisti ▪ Pankreatit ▪ Hemobilia ▪ Ekstra hepatik safra yollarının hipoplazisi veya atrezisi ▪ Ig G4 ilişkili biliyer darlık ▪ Penetran abdominal travma ▪ Mirizzi sendromu
Malign Sebepler	▪ Karaciğerin malign infiltrasyonu ▪ Paraneoplastik sendromlar	▪ Kolanjiokarsinom ▪ Safra kesesi tümorü ▪ Periampuller tümörü ▪ Metastaz

2.1.3.1. İntrahepatik Kolestaz

İntrahepatik safra yollarının obstrüksiyonuna ve hepatoselüler fonksiyon bozukluğuna bağlı meydana gelir (14). Karaciğeri etkileyen parankimal sebepler (Siroz, akut viral hepatit, alkolik hepatit vb), infiltratif sebepler (Tüberküloz, Sarkoidoz vb), sistemik nedenler (Gebelik kolestazı, benign rekürren intrahepatik kolestaz, sepsis vb) ve yer kaplayacı lezyonlara (Karaciğerin primer malignitesi, metastatik karaciğer hastalığı, abse, paraziter hastalık vb) bağlı gelişebilir.

2.1.3.2. Ekstrahepatik Kolestaz

Ekstrahepatik kolestazın en sık nedeni safra taşıdır. Safra taşları, safra kesesinden ana safra kanalına geçerek koledok kanalını tıkayabilir, biliyer kolik ve kolanjite sebep olabilir. Kolelitiazis ve koledokolitiazis dışında pankreatit ve pankreatik taş da o bölgede ödem ve inflamasyona sebep olarak kolestazla prezente olabilir. Safra yollarının benign sebepler dışında safra yolu ve safra kesesi kanseri, pankreas başı kanseri, lenfoma gibi mekanik kolestaza sebep olan malign hastalıkları da vardır.

2.1.4. Klinik, Laboratuvar ve Görüntüleme

Kolestazı olan hastalar çoğunlukla semptomatik olur ancak hafif kolestazda asemptomatik olabilirler. Kolestazlı hastalar genellikle sarılık şikayetiyle başvururlar. Kolestazda görülen en sık semptomlar; kaşıntı, sarılık, koyu renk idrar, ateş, halsizlik, karın ağrısı, bulantı, akolik gayta gibi bulgulardır. Bulgular ve semptomlar altta yatan etyolojik nedene göre değişebilir.

Kolestazlı bir hastada; direkt bilirubin hakimiyetinde total bilirubin düzeyi artışı ve gamma-glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerindeki artış beklenen kan tetkik sonuçlarıdır. Hastalar, rutin tetkik esnasında tesadüfi tespit edilen ALP veya GGT yüksekliği ile de başvurabilirler. Sağlıklı kişilerde kandaki total bilirubin seviyesi 0.2-1 mg/dL, direkt bilirubin miktarı ise 0.2 mg/dL'nin altında olmalıdır. Plazmada total bilirubin düzeyi 1,0 mg/dl'yi geçtiğinde hiperbilirubinemi meydana gelir (15). ALT ve AST normalin 2-3 katı, ALP normalin 10 katı kadar ve GGT de normalin 2-4 katı artabilir. ALP ve GGT yüksekliği erken kolestazda sıklıkla ilk

bulgudur. Safra yolu obstrüksiyonunda, ALP ve bilirübin artışına GGT ve 5'nükleotidaz artışı da eşlik edebilir (16).

Kolestatik özellikte hiperbilirubinemi saptanan bir hastada, etyolojisinin biliyer sistem kaynaklı olduğunun değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemleriyle tanı kesinleştirilmeye çalışılır. Abdominal ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve manyetik rezonans kolanjio-pankreatografi (MRCP) bu amaçla kullanılan non inaziv görüntüleme yöntemleridir. İnvaziv girişim gereken durumlarda ise; endoskopik yöntemlerden Endoskopik Ultrason (EUS) ve Endoskopik Retrograd Kolanjio- Pankreatografi (ERCP) ve perkütan olarak ise Perkütan Transhepatik Kolanjiografi (PTK) kullanılabilir (17). İnvaziv yöntemlerden, ERCP ve PTK günümüzde genellikle altta yatan nedenin tedavisi veya palyatif tedavisi amacıyla kullanılır.

Ultrasonografi ucuz, non-invaziv ve daha ulaşıılabilir bir tetkiktir ancak primer biliyer kolanjit ve primer sklerozan kolanjit gibi hastalıklarda safra yollarının değerlendirilmesinde yetersiz kalabilir. BT, ultrasona göre daha objektiftir ve obez hastaların değerlendirilmesinde daha iyi bir alternatif olabilir. Ancak safra yollarının görüntülenmesinde ultrason kadar hassas değildir ve radyasyon maruziyeti mevcuttur. Safra yolu obstrüksiyonunun sebebini ve seviyesini tespit etmede ise ulraasondan daha hassastır (18). Safra yollarının değerlendirilmesinde MRCP güvenilir ve non-invaziv bir seçenektir. Obstrüksiyon varlığında veya yüksek şüpheli durumlarda ERCP hem tanı hem de tedaviye yardımcı olması açısından avantajlıdır ama komplikasyon riski yüksektir (19).

2.1.5. Tanı ve Tedavi

Günümüzde kolestaz tanısı için oluşturulmuş tanı kriterleri veya bir test bulunmamaktadır. Kolestaz tanısı; anamnez ve fizik muayeneden elde edilen klinik belirti ve bulgular, kolestazla uyumlu laboratuvar ve görüntüleme bulguları sonucunda konulur. Anamnez ve fizik muayenede kolestaza ait semptom ve bulguların varlığında, direkt hakimiyetinde serum bilirubin düzeyi artışı ve ALP, GGT düzeylerinde sıklıkla artışın eşlik etmesi ve görüntüleme yöntemleriinde de kolestaz bulgusunun desteklenmesiyle tanı konulur (3). Bazı durumlarda da biyopsi ihtiyacı olabilir. Diyagnostik açıdan serum ALP ve GGT düzeyinin artış limiti

tartışmalıdır. Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği'nin (EASL) 2009 yılında yayınladığı Kolestatik Karaciğer Hastalıkları Rehberi'nde kolestatik karaciğer hastalığı tanısı için serum ALP değerinin 1.5 kat ve GGT !nin 3 kat veya daha fazla artması olarak tanımlanmıştır (13).

Kolestaz ile ilgili hastalıkların ayırıcı tanı yelpazesi geniştir. Kolestazın ayırıcı tanısında en önemli basamak, intrahepatik ve ekstrahepatik kolestaz ayırımının iyi yapılmasıdır. Ekstrahepatik kolestaz sebepleri sıklıkla geri dönüşümlü olduğundan ve sonrasında sekonder biliyer kolanjit ve rekürren kolanjit gelişmemesi için erkenden dışlanmalıdır (20). Ekstrahepatik kolestaz ekarte edildiğinde, intrahepatik kolestaz için ileri tetkik yapılmalıdır. Çoğunlukla kronik kolestazın nedeni intrahepatik kolestazdır ancak enfeksiyon, sepsis gibi nedenlerin varlığında akut olarak da intrahepatik kolesteaz görülebilir. Bazı ekstrahepatik etyolojiler de kronik kolestaz nedeni olabilir. Ayrıca sklerozan kolanjit örneğinde olduğu gibi, küçük veya büyük intrahepatik safra kanalları veya ekstrahepatik kanallar etkilenebilir. İntrahepatik kolestaz, hepatoselüler hasar ya da obstrüksiyona bağlı veya lenfomadaki gibi mikst mekanizmayla da oluşabilir (21).

Kolestaza sebep olan patoloji tespit edildikten sonra, etiyolojiye yönelik ve semptomatik tedavi planlanır. Ekstrahepatik kolestazda obstrüksiyon küratif olarak ya da mümkün değilse palyatif olarak çözülerek safra akışı sağlanmalıdır. Bu amaçla endoskopik, radyolojik veya cerrahi yöntemler kullanılabilir. Endoskopik ve radyolojik yöntemler benign durumlarda tedavi sağlayabilse de malign hastalıklarda ancak palyatif amaçlı uygulanabilir. Bu işlemlerde drenaj, stent veya dilatasyon işlemleri gerçekleştirilebilir. Malignitelerin veya koledokta büyük safra taşlarının varlığında cerrahi uygulanabilir (22). Bazı kolestatik hastalıklarda ursodeoksikolik asit (UDKA) kullanılabilir, UDKA karaciğer enzimlerinde (AST, ALT, ALP, GGT) ve bilirübin düzeylerinde düşme sağlayabilir.

2.2. AKUT BÖBREK HASARI

2.2.1. Tanı ve Evreleme

Akut Böbrek Hasarı (ABH), böbrek fonksiyonlarında ani gelişen ve genellikle geri dönüşümlü azalmayla karakterize tabloyu tanımlar. ABH tablosunda idrar çıkışında azalma, serum kreatinin ve metabolik atık ürün düzeylerilerinde artış

meydana gelir (23,24). ABH tanımlamak ve evrelendirmek için farklı sınıflama yöntemleri geliştirilmiştir. 2004 yılında glomerüler filtrasyon hızını (GFH), idrar çıkışı miktarını ve serum kreatinin değerini esas alan RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disaese) kriterleri geliştirilmiştir. 2007 yılında ise, serum kreatinin değerinin 48 saatteki değişimi ve idrar çıkış miktarına göre akut böbrek hasarını 3 evreye ayıran AKIN (Acute Kidney Injury Network) kriterleri tanımlanmıştır (25,26). Günümüzde ABH tanımlamasında sıklıkla kabul gören AKIN ve RIFLE kriterleri temel alınarak hazırlanan KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) kılavuzu 2012 yılında yayınlanmıştır. KDIGO kılavuzuna göre ABH tanısı koymak için belirtilen kriterler Tablo 2'de belirtilmiştir (26).

Tablo 2. KDIGO kılavuzu akut böbrek hasarı tanı kriterleri

Akut Böbrek Hasarı Tanı Kriterleri
▪ Serum kreatinin değerinin son 48 saatte 0,3 mg/dl artması ▪ Son 7 günde bilinen veya tahmin edilen bazal serum kreatinin değerine göre 1,5 kat artış ▪ İdrar çıkışının son 6 saatte 0,5ml/kg/saat 'in altında olması

KDIGO kılavuzunda ABH serum kreatinin artış oranı ve idrar çıkışı miktarına göre 3 evreye ayrılır. (Tablo 3) ABH hastalarına, evrelerine göre farklı tedavi yaklaşımları gerekmektedir (27). Çalışmalarda hastaların tanı anındaki ABH evresi, takiplerinde kronik böbrek hastalığına ilerleme, son dönem böbrek hastalığı (SDBH) gelişimi, renal replasman tedavisi gereksinimi olması ve sağkalım üzerine etkili olduğu bulunmuştur. Yani ABH evresi prognoz ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle ABH tanısı alan hastaların ABH evrelemesi yapılmalıdır (28).

Tablo 3: KDIGO kılavuzu akut böbrek hasarı evreleri

Evre	Serum Kreatinin	İdrar Çıkışı
1	Bazal değere göre 1,5-1,9 kat artış veya 0,3 mg/dl artış	6-12 saat boyunca <0,5 ml/kg/saat
2	Bazal değere göre 2-2,9 kat artış	12 saat boyunca <0,5 ml/kg/saat
3	Bazal değere göre 3 kat artış veya 4 mg/dl artışı veya diyaliz gereksinimi olması	24 saat boyunca <0,3 ml/kg/saat ya da 12 saat ve üzerinde anüri olması

2.2.2. Epidemiyoloji

Akut böbrek hasarı tanısı ve evrelemesi için standart kriterlerin kullanılmaya başlanması ve ortalama yaşam süresinin artmasıyla gelişmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada ABH prevalansı son yıllarda yükselmiştir ve giderek de artmaktadır (28). Hastanede yatarak tedavi alan hastaların yaklaşık %20 'sinde ABH geliştiği bildirilmektedir (4,29). Bu oran ülkeden ülkeye değişebilir, gelişmiş ülkelerde %15 civarında iken gelişmekte olan ülkelerde ortalama %25 civarındadır (30).

2.2.3. Risk Faktörleri

Akut böbrek hasarı gelişiminde etkili olabilecek risk faktörleri arasında; ileri yaş, komorbid hastalıklar, şiddetli enfeksiyon/sepsis ve nefrotoksik ilaç kullanımı sayılabilir. İleri yaşta böbrek fonksiyonlarında fizyolojik bir azalma beklenen bir bulgudur. İleri yaş hastalar bu nedenle enfeksiyon, hipovolemi gibi durumlara daha duyarlı hale gelir ve ABH gelişme riski artar. Hipertansiyon, diyabetes mellitus, kalp yetmezliği, maligniteler, sistemik inflamatuar hastalıklar gibi komorbid hastalıklarda sıvı-elektrolit dengesizliği, glomerüler dokuda hasarlanma, endotel hasarı ve böbreğe gelen kan akımında azalma sonucu böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilir. Hipovolemide renal kan akımı bozulur. Sepsis ve şiddetli enfeksiyonlarda glomerüler filtrasyon bozulur ve renal tübüler hücrelerde hasar gelişerek ABH'a

sebep olabilir. Septik şok tablosunda sepsis hasarına ilave olarak hipovolemi gelişmesiyle ABH riski daha da artar (30). Hastanın günlük hayatında kullandığı ilaçlar veya takviye adı altında kullanılan ürünlerin bir kısmı da akut böbrek hasarına neden olabilir. Altta yatan böbrek hastalığı olanlarda, yaşlı hastalarda ve bu ilaçların uzun süreli kullanımında risk daha da artar (31).

Akut böbrek hasarı gelişimini önlemede değiştirilebilir risk faktörlerine müdahale edilmesi ve değiştiremeyeceğimiz risk faktörlerinin kontrol altında tutulması önemlidir. Bu amaçla anemi, hipertansiyon, sepsis, hipoalbuminemi, hiponatremi, nefrotoksik ilaç kullanımı gibi değiştirilebilir risk faktörlerinin düzeltilmesi ve diyabet, kalp yetmezliği, ileri yaş gibi değiştirilemez risk faktörlerinin yakın takibi önem arz etmektedir (32,33).

2.2.4. Etyopatogenez

Akut böbrek hasar; prerenal, renal ve postrenal olmak üzere böbrek odaklı 3 bölümde sınıflandırılır (33). (Tablo 4) ABH olgularının yaklaşık yarısını prerenal ABH oluşturur ve böbrek kan akımda azalmadan kaynaklanmaktadır. Renal ABH, olguların %40-45'ini oluşturur, böbrek yapısında bozulma meydana gelmesinden kaynaklanmaktadır. Postrenal ABH ise, böbrekte üretilen idrarın akışını engelleyen durumlardan kaynaklanır (34).

2.2.4.1. Prerenal Akut Böbrek Hasarı

Sıklıkla ishal, kusma, özellikle yaşlılarda oral alım azlığı gibi nedenlerle intravasküler volümde azalma ya da arteryel basınçta düşme nedeniyle böbrek perfüzyonunun azalması sonucunda prerenal ABH gelişir. Bazı ilaçlar, kalp yetmezliği, septik şok gibi durumlarda prerenal ABH gelişme riski artar, altta yatan kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda risk daha da yükselir (35,36). Prerenal ABH'ın uzun sürmesi sonucu gelişen iskemi vb nedenlerle renal ABH gelişebileceği de akılda tutulmalıdır.

2.2.4.2. Renal Akut Böbrek Hasarı

Böbrek yapısında hasar gelişimine bağlı oluşan ABH; glomerüler, tübüler, interstisyel ve vasküler olarak hasarlanan yapıya göre alt gruplara ayrılır. Hastanede yatarak herhangi bir nedenle tedavi almakta olan hastalarda en sık görülen akut böbrek hasarı tipi renal ABH'dir.

2.2.4.2.1. Glomerüler Sebepler:

Goodpasture Sendromu, Sistemik Lupus Eritematozus gibi sistemik hastalıklarda oluşan immün komplekslerin glomerüllerde hasar ve akut inlamasyona neden olmasıyla meydana gelir. Glomerülonefrit tanısı koymak için detaylı anamnez, fizik muayene ve idrar analizi önem arz etmektedir. Glomerülonefritte kesin tanı böbrek biyopsisiyle konulur. Otoimmün mekanizmalarla sitokin salınımı, kompleman aktivasyonu veya lökosit migrasyonuyla başlayan inflamasyon, mezengiyal alan, kapiler endotel ya da bazal membranda doku proliferasyonu artırarak glomerüler hasar meydana gelmesine neden olur (37).

2.2.4.2.2. Tübüler Sebepler:

Renal tübüler hücrelerin genelde nefrotoksik ya da iskemik bir sebepten dolayı hasarlanmasıyla akut tübüler nekroz gelişir. Akut tübüler nekrozun gelişme mekanizmaları; renal afferent arteriollerdeki daralma, glomerüllerden filtre edilen mayinin geri kaçması ve tübüler kanalın tıkanması olarak sayılabilir. İlk basamakta renal fonksiyonlda ani düşme görülür. Nefrotoksik veya iskemik hasarın devam etmesi, altta yatan hipoksi ve inflamatuar yanıta bağlıdır (38).

2.2.4.2.3. İnterstisyel Sebepler:

Sıklıkla steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar, bazı antibiyotikler, proton pompa inhibitörleri vb. ilaçlara karşı gelişen hipersensivite reaksiyonuları sebebiyle akut intertisyel nefrit gelişir. Hastaların yaklaşık %35'inde eklem ağrıları, ciltte eritematöz makülopapüler döküntüler ve yüksek ateş görülür (39). Akut tübülointerstisyel nefrit; enfeksiyon, infiltratif hastalık, inflamatuar hastalık nedeniyle veya idiyopatik olarak da meydana gelebilir (37).

2.2.4.2.4. Vasküler Sebepler:

Renal arterin aort diseksiyonu veya emboli, tromboz sebebiyle obstrüksiyonu sonucunda böbrek hasarı oluşabilir. Renal arter trombozu, travma ve cerrahi müdahale sonrası gelişebilir. Anjiografik işlemler sonrası, kateter irritasyonu nedeniyle aterom plaklarındaki kolesterol yüklü parçacıklar ateroembolik tıkanıklığa neden olabilir. Ayrıca trombotik mikroanjiopatiler ve vaskülitler de küçük damarları etkileyerek glomerülonefrit tablosuna sebep olabilirler (34).

2.2.4.3. Postrenal Akut Böbrek Hasarı

Böbrekte üretilen idrarın akışını kısmen ya da tamamen engelleyen patolojiler sonucu postrenal ABH gelişebilir. Üriner sistem taşları, tümörler, idrar yollarına bası yapan batın içi patolojiler, prostat hipertrofisi gibi patolojiler postrenal ABH'ye neden olabilir (37).

Tablo 4. Akut böbrek hasarı etyolojik sebepleri

Akut Böbrek Hasarı Sebepleri
Prerenal nedenler
▪ Hipovolemi: Artan kayıplar (kusma, ishal vb), oral alımın azalması ▪ Azalmış kalp debisi: Kalp yetmezliği, kardiyak tamponad, masif pulmoner emboli ▪ Renal vazomodülasyon/şant: Hiperkalsemi, hepatorenal sendrom, abdominal kompartman sendromu ▪ Sistemik vazodilatasyon: Sepsis, septik şok, hepatorenal sendrom
Renal Sebepler
▪ Vasküler: Renal arter stenozu, Trombotik mikroanjiyopatiler (TTP, HÜS, kolesterol embolisi) ▪ Glomerüler: RPGN, Anti glomerüler Bazal Membran Hastalığı, IgA nefropatisi HIV-ilişkili nefropati (sekonder FSGS ▪ Tübülointerstisyel: • İnterstisyel: İlaç, enfeksiyon, lenfoproliferatif hastalık, pigment nefropatisi: rabdomiyoliz (myoglobin), masif hemoliz (Hemoglobin); kristal nefropatisi: ürik asit (tümor lizis sendromu) • Tübüler: İskemi (şok, sepsis), inflamatuar (sepsis, yanık), ilaçlar (sükroz ve mannitole bağlı ozmotik nefroz)
Postrenal Sebepler
▪ Mesane çıkış obstrüksiyonu: Benign prostat hipertrofisi, maligniteler, yapışıklıklar ▪ Üreter obstrüksiyonu: Bilateral obstrüksiyon: taş, malignite, retroperitoneal fibrozis ▪ Renal pelvis obstrüksiyonu: Papiller nekroz, kalküller

2.2.5. Akut Böbrek Hasarı Tedavisi

Akut böbrek hasarnın tedavisi altta yatan nedenin tedavisi prensibine dayanır. Nedene yönelik tedaviyle volüm dengesinin sağlanarak hemodinaminin stabilleştirilmesi ve mevcut renal hasarın ilerlemesini engelleyerek daha fazla böbrek fonksiyon kaybını önlemek ana hedeftir. Hastalar elektrolit bozuklukları açısından değerlendirilmelidir. Nefrotoksik ilaç kullanımı varsa kesilmelidir. Altta yatan neden yönelik antibiyotik veya başka ilaç başlanacaksa renal fonksiyona göre gerekliyse

doz ayarlanmalıdır (40). Özellikle nonsteroid anti inflamatuar ilaçlar, vankomisin, piperasilin/tazobaktam gibi antibiyotikler, kontrast maddeler gibi ajanlardan kaçınılmalıdır (38).

Hipovolemiye bağlı ABH tablosunda dengeli bir kristaloid solüsyonuyla hastanın hidrasyonu sağlanmalıdır (41). Hastaların volüm dengesinini takibi, aldığı ve çıkardığı miktarlar değerlendirilerek takip edilmelidir. Eğer ABH tablosu hipervolemye bağlı ise, tedavide bir loop diüretik olan furosemid kullanımının hastalık seyrini iyileştirdiği gösterilmiştir (42). Hastanın böbrek fonksiyonları ileri derecede bozulduğunda renal replasman tedavisi ihtiyacı gelişebilir (43). Renal replasman tedavisi; hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek naklini içerir (44). Akut böbrek hasarında renal replasman tedavisi endikasyonları Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Akut böbrek hasarında renal replasman tedavisi endikasyonları

Renal Replasman Tedavisi Endikasyonları
▪ Perikardit veya plörit gelişmesi ▪ Konfüzyon, asteriks, miyoklonus, şiddetli vakalarda nöbetler gibi belirtilerle birlikte ilerleyici üremik nöropati veya ensefalopati ▪ Üremiye bağlı gelişen klinik olarak şiddetli kanama diyatezi ▪ Diüretiklere dirençli hipervolemi ▪ Antihipertansif tedaviye yanıt vermeyen hipertansiyon ▪ Medikal tedavi ile düzelmeyen kalıcı hiperkalemi, hipervolemik hiponatremi, metabolik asidoz, hiperkalsemi ve hiperfosfatemi gibi metabolik bozukluklar ▪ Semptomatik tedavi ile geçmeyen mide bulantısı ve kusma ▪ Malnütrisyon

2.2.6. Akut Böbrek Hasarında Klinik Seyir

Akut böbrek hasarı hastalığı seyrinde ileri yaş, diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi komorbid hastalıkların varlığı ve ABH'nin etiyolojisi mortalite oranını etkileyen faktörlerdendir. Akut böbrek hasarı evresi, mortalite ile ilişkili bulunmuştur. İleri evrelerde mortalite oranları daha da artar (45). Hastanede yatarak tedavi gören hastalarda ABH'nin mortalitesi daha yüksektir ve yatan

hastalarda ABH'de en önemli mortalite sebepleri sepsis ve kardiyovasküler komplikasyonlardır (46).

Kronik böbrek hastalığı ve Son Dönem Böbrek Hastalığı (SDBH) gelişmesi açısından ABH tanısı almış hastalar, böbrek fonksiyonları normale dönse bile sağlıklı kişilere göre daha yüksek risk yaşamaktadırlar. Sistemik hipertansiyon, renal hipertansiyon, tübüler hipertrofi, tübüler atrofi, interstisyel fibrozis, ilerleyici glomerülosklerozis ve bazı kalıtsal yatkınlıklar hastaların KBH gelişimini hızlandırabilir (33,47). Altta yatan KBH tanısı olan ABH hastalarında ise, KBH progresyonunu hızlandırabileceği gösterilmiştir (47,48). Yine hastaneye yatarak tedavi gören ve renal replasman tedavisi ihtiyacı gelişen ABH hastalarında ilerleyen dönemde SDBH gelişme riski de artmaktadır (49,50).

2.3. KOLEMİK NEFROPATİ

Kolestaz veya tıkanma sarılığı varlığında ABH gelişmesi bilinen bir komplikasyondur. Kolestazda görülen böbrek fonksiyon bozukluğu, morfolojik hasar ve fonksiyonel hasar olarak sınıflandırılabilir.

Kolemik nefropati deyimi, safra dökümü nefropatisi (Bile cast nephropathy), ikterik nefroz veya kolemik nefroz olarak da bilinir ve karaciğer hasarı varlığında akut böbrek hasarı gelişmesi olarak tanımlanır (51). Bu tanımlama ilk olarak 1899'da akut sarılık ve böbrek yetmezliği olan hastaların otopsi muayeneleri sırasında bildirmiştir. Hiperbilirubinemi ortamında ABH'nin patofizyolojisi çok faktörlüdür ve çok çeşitli mekanizmaları içerir. Kolemik nefropati, tübüler ve interstisyel inflamasyon, tübüler obstrüksiyon, doğrudan safra tuzu kaynaklı tübüler toksisite ve değişmiş böbrek hemodinamisine neden olan çok boyutlu bir tablodur (53). ABH'nin safra asitleri ve bilirubin toksisitesine atfedilmesi, bazı çalışmalarda bilirubinin koruyucu etkilerinin de bildirilmesi nedeniyle tartışmalıdır (54). Bu konu 1900'lerin başında aktif olarak tartışılmış ancak bir şekilde iyi araştırılmamış ve bu da güncel tıbbi literatürde sınırlı görünmesine neden olmuştur. Bunun yeterince değerlendirilmemesinin nedeni, kolemik nefropati mekanizmasında ve tanıyı doğrulamada ve tanı yöntemlerinde fikir birliğinin olmaması olabilir (50). Bu nedenlerden dolayı, kolemik nefropati obstrüktif sarılık hastalarında ABH'nin ayırıcı tanısı olarak sıklıkla göz ardı edilir. Kolestatik karaciğer hastalığında, genellikle

hipovolemi, endotoksemi ve nefrotoksinlere maruz kalma gibi diğer olumsuz faktörlerle bağlantılı olarak ABH gelişebilir (54). Öte yandan, kronik karaciğer hastalarındaki ABH sıklıkla böbrekte fonksiyonel ve hemodinamik değişikliklere yol açan dönüşümlü intrarenal vazokonstriksiyon ve splanknik vazodilatasyon ile karakterize hepatorenal sendroma atfedilir (55).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışma, 01.01.2022 – 31.03.2024 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği'nde yatarak tedavi almış ekstrahepatik kolestaz tanılı hastalar üzerinde yapılmıştır.

3.1.1. Dahil edilme kriterleri

1. SBÜ Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıklar Kliniğinde yatarak tedavi almış olmak
2. 18 yaş üzeri olmak
3. Direkt bilirübin yüksekliği, kolestatik enzim yüksekliği ve görüntüleme sonuçları gibi klinik değerlendirme sonucu ekstrahepatik kolestaz saptanmış olmak
4. Çalışma için gerekli laboratuvar ve görüntüleme paremetrelerine ulaşılan hastalar

4.1.2. Hariç tutma kriterleri

1. SBÜ Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıklar Kliniğinde yatarak tedavi almamış olmak
2. 18 yaş altında olmak
3. Gebelik varlığı
4. Viral hepatit tanısı olmak
5. Kalıtsal hiperbilirübinemi sendromları tanılı olmak
6. Karaciğer sirozu tanısı olmak
7. Postrenal akut böbrek hasarı tanılı olmak
8. Kronik alkol kullanımı varlığı
9. Çalışma için gerekli laboratuvar ve görüntüleme paremetrelerine ulaşılamamak

3.2. Kullanılan Ölçümler ve Yöntemler

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, komorbid hastalıkları, laboratuar parametreleri ve radyolojik görüntüleme sonuçları hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden retrospektif olarak incelenerek kaydedilmiştir. Hastaların yatış öncesi üç ay içindeki serum kreatinin değerlerine göre en düşük değer bazal kreatinin değeri olarak alınıp, kaydedilmiştir. Bazal kreatinin değerine göre akut böbrek hasarı gelişen hastalar ABH olan hasta grubu olarak kaydedildi. Akut böbrek hasarı tanısı, KDIGO akut böbrek hasarı tanımlamasına göre konulacak ve evreleme yapıldı (26). Hastalar akut böbrek hasarı olan ve olmayan hasta grupları olarak gruplandırıldı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar, laboratuar parametreleri açısından karşılaştırmalar yapıldı. Kolestaz etyolojisi ve ABH evresine göre de karşılaştırmalar yapıldı.

3.3. Etik Kurul İzni

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof. Dr.İlhanVarank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17.04.2024 tarih ve E-46059653-050.99-241932188 sayısı ile onay alınmıştır (Bkz. Ek 1).

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için IBM SPSS25 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, ortanca, çeyrekler arası fark, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro-Wilk testi değerlendirildi. Normal dağılım gösteren parametreler ortalama ± Standart Sapma, normal dağılım göstermeyen parametreler Ortanca [Çeyrekler Arası Fark] olarak ifade edilmiştir. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında İndependent T testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında ANOVA test kullanıldı. ANOVA testi ile farklılık ortaya çıkarsa

Tukey HSD Testi ile farklılıkların kaynağı araştırıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis test kullanıldı. Kruskal-Wallis testiyle farklılık ortaya çıkarsa, Mann-Whitney U Testi ile farklılıkların kaynağı araştırıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Chi-Square Test ve Fishers Exact Test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma, 01.01.2022 – 31.03.2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ni İç Hastalıkları kliniğinde Ekstrahepatik Kolestaz nedeniyle yatan 145 hasta dahil edilerek yapılmıştır.

Hastaların yaş ortalaması 58,50±18,38 yıldır. Hastaların 71'i (%49) kadın ve 74'ü (%51) erkekti. 47 (%32,4) hastada akut böbrek hasarı geliştiği saptandı. Akut böbrek hasarı olan hastalardan 34'ünde (%72,3) Evre 1 ABH, 9'unda (%19,1) Evre 2 ABH ve 4'ünde (%8,5) Evre 3 ABH saptandı. (Tablo 5)

Tablo 5. Hastaların demografik özellikleri ve akut böbrek hasarı durumu

	Hastalar (n=145)
Yaş (yıl)	58,50±18,38 [a]
Cinsiyet n,%	
Kadın	71 (%49)
Erkek	74 (%51)
Akut Böbrek Hasarı varlığı	47 (%32,4)
Akut Böbrek Hasarı Evresi	
Evre 1 Akut Böbrek Hasarı	34 (%72,3)
Evre 2 Akut Böbrek Hasarı	9 (%19,1)
Evre 3 Akut Böbrek Hasarı	4 (%8,5)

a: Ortalama±Standart Sapma

Hastaların 93'ünün (%64,1) komorbid hastalığı vardı. En sık saptanan komorbid hastalıklar hipertansiyon, diyabetes mellitus ve koroner arter hastalığıydı. Hastaların 52'sinde (%35,9) hipertansiyon, 33'ünde (%22,8) diyabetes mellitus, 27'sinde (%18,6) koroner arter hastalığı, 17'sinde (%11,7) kanser, 12'sinde (%8,3) kronik böbrek hastalığı, 10'unda (%6,9) serebrovasküler hastalık, 8'inde (%5,5) astım, 7'sinde (%4,8) benign prostat hiperplazisi, 5'inde (%3,4) Alzheimer/Demans ve 3'ünde (%2,1) kalp yetmezliği vardı. (Tablo 6)

Tablo 6. Hastaların komorbid hastalıkları

Komorbid Hastalık	Hasta grubu (n=145)
Komorbid hastalık varlığı	93 (%64,1)
Hipertansiyon	52 (%35,9)
Diyabetes Mellitus	33 (%22,8)
Koroner Arter Hastalığı	27 (%18,6)
Kanser	17 (%11,7)
Kronik Böbrek Hastalığı	12 (%8,3)
Serebrovasküler Hastalık	10 (%6,9)
Astım	8 (%5,5)
Benign Prostat Hiperplazisi	7 (%4,8)
Alzheimer/Demans	5 (%3,4)
Kalp Yetmezliği	3 (%2,1)

Tablo 7. Hastaların biyokimya ve hemogram parametreleri

Laboratuvar Paremetresi	Hastalar (n=145)
Total Bilirübin (mg/dl)	3,90 [2,70-5,50] (1,7-21) [a]
Direkt Bilirübin (mg/dl)	3,10 [2,10-4,80] (1,5-16) [a]
ALP (U/L)	241 [179-366] (24-2297)[a]
GGT (U/L)	342 [219-614] (56-1854) [a]
AST (IU/L)	156 [74,50-300,50] (11-1845) [a]
ALT (IU/L)	194 [91-378] (12-1350) [a]
Üre (mg/dl)	27 [20-50] (9-238) [a]
Kreatinin (mg/dl)	0,80 [0,60-1,30] (0,30-5)[a]
Bazal Kreatinin (mg/dl)	0,70 [0,50-0,80] (0,30-4)[a]
Potasyum (mmol/L)	4 [3,60-4,35] (2,9-5,8) [a]
Sodyum (mmol/L)	138 [135-140] (120-146) [a]
Lökosit (10^3/µL)	8 [6-11] (4,2-24) [a]
Hemoglobin (g/dl)	11 [10-13] (8-15) [a]
Trombosit (10^3/µL)	210 [164,50-284] (96-495) [a]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], (minimum-maksimum)

Hastaların ortanca total bilirübin düzeyleri 3,90 [2,70-5,50]mg/dl, ortanca direkt bilirübin düzeyleri 3,10 [2,10-4,80] mg/dl, ortanca ALP düzeyleri 241 [179-366] U/L, ortanca GGT düzeyleri 342 [219-614] U/L, ortanca AST düzeyleri 156 [74,50-300,50] U/L, ortanca ALT düzeyleri 194 [91-378] U/L, ortanca üre düzeyleri 27 [20-50] mg/dl, ortanca kreatinin düzeyleri 0,80 [0,60-1,30] mg/dl, ortanca bazal kreatinin düzeyleri 0,70 [0,50-0,80] mg/dl, ortanca potasyum düzeyleri 4 [3,60-4,35] mmol/L, ortanca sodyum düzeyleri 138 [135-140] mmol/L, ortanca lökosit düzeyleri

8 [6-11] $10^3/\mu L$, ortanca hemoglobin düzeyleri 11 [10-13] g/dl, ortanca trombosit düzeyleri 210 [164,50-284] $10^3/\mu L$ olarak saptandı. (Tablo 7)

Hastaların kestrahepatik kolestazın etyolojik nedenleri Tablo 8'de verilmiştir. En sık etyolojik neden olarak %87,6 sıklıkla safra taşı veya koledokolithiazis saptandı, ikinci sıklıkla pankreatit (%3,4) ve pankreas kanseri (%3,4) saptandı.

Tablo 8. Hasta grubunda ekstrahepatik kolestaz etyolojik nedenleri

Etyoloji	n (%)
Safra taşı / Koledokolithiazis	127 (%87,6)
Pankreatit	5 (%3,4)
Pankreas Kanseri	5 (%3,4)
Kolanjit / Safra çamuru	4 (%2,8)
Kolanjiokarsinom / Klatskin tümörü	3 (%2,1)
Peri-ampüller bölge tümörü	1 (%0,7)

Çalışmadaki hastaların radyolojik görüntüleme sonuçları değerlendirildiğinde; hastaların 9'unda (%6,2) malign kolestaz ve 136'sında (%93,8) benign kolestaz vardı. (Tablo 9)

Tablo 9. Hastaların görüntüleme sonuçlarına göre malign-benign kolestaz olarak değerlendirilmesi

	Hastalar (n=145)
Malign kolestaz	9 (%6,2)
Benign kolestaz	136 (%93,8)

Çalışmadaki hastaları akut böbrek hasarı durumuna göre demografik özellikleri ve komorbid hastalıkları değerlendirildiğinde; cinsiyet, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kanser, serebrovasküler hastalık, astım, benign prostat hiperplazisi, kalp yetmezliği ve malign kolestaz açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 10).

Çalışmadaki hastaların akut böbrek hasarı varlığına göre demografik özellikleri ve komorbid hastalıkları değerlendirildiğinde; yaş, komorbid hastalık varlığı, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı ve Alzheimer/demans varlığı açısından anlamlı fark saptandı (**$p<0,05$**). (Tablo 10)

Akut böbrek hasarı olan hastaların yaş ortalaması 69,43±13,53 yıl ve akut böbrek hasarı olmayan hastaların yaş ortalaması 53,27±18,21 yıldı. Akut böbrek hasarı olan hastalar anlamlı daha ileri yaşa sahipti (**$p<0,001$**). (Tablo 10)

Akut böbrek hasarı olan hastalarda komorbid hastalık varlığı, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı ve Alzheimer/demans olanların oranı, akut böbrek hasarı olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı daha fazlaydı (**$p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,038$**). (Tablo 10)

Tablo 10. Hastaların akut böbrek hasarı varlığına göre demografik özellikleri ve komorbid hastalıkları

	ABH olan hastalar (n=47)	ABH olmayan hastalar (n=98)	p
Yaş (yıl)	69,43±13,53 [a]	53,27±18,21 [a]	**<0,001** [b,*]
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	18 (%38,3) / 29 (%61,7)	53 (%54,1) / 45 (%45,9)	0,075 [c]
Komorbid hastalık varlığı	11 (%87,2)	52 (%53,1)	**<0,001** [c,*]
Hipertansiyon	26 (%55,3)	26 (%26,5)	**0,001** [c,*]
Diyabetes Mellitus	13 (%27,7)	20 (%20,4)	0,330 [c]
Koroner Arter Hastalığı	13 (%27,7)	14 (%14,3)	0,053 [c]
Kanser	7 (%14,9)	10 (%10,2)	0,411 [c]
Kronik Böbrek Hastalığı	10 (%21,3)	2 (%2)	**<0,001** [d,*]
Serebrovasküler Hastalık	5 (%10,6)	5 (%5,1)	0,294 [d]
Astım	3 (%6,4)	5 (%5,1)	0,714 [d]
Benign Prostat Hiperplazisi	4 (%8,5)	3 (%3,1)	0,214 [d]
Alzheimer/Demans	4 (%8,5)	1 (%1)	**0,038** [d,*]
Kalp Yetmezliği	2 (%4,3)	1 (%1)	0,245 [d]
Malign kolestaz	6 (%12,8)	3 (%3,1)	0,058 [d]

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Independent T test, c: Chi-Square Test, d: Fisher's Exact Test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). ABH: Akut böbrek hasarı

Çalışmadaki hastaların akut böbrek hasarı varlığına göre biyokimyasal ve hemogram paremetreleri değerlendirildiğinde; total bilirübin, direkt bilirübin, ALP, GGT, AST ve trombosit düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) ve ALT, üre, kreatinin, bazal kreatinin, potasyum, sodyum, lökosit ve hemoglobin düzeylerinde anlamlı fark saptandı (**p<0,05**). Akut böbrek hasarı olan hastalarda üre, kreatinin, bazal kreatinin, potasyum ve lökosit düzeyleri, akut böbrek hasarı olmayan hastalara göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı. (**p<0,001, p<0,001, p<0,001, p=0,007, p=0,033**). Akut böbrek hasarı olan hastalarda ALT, sodyum ve hemoglobin düzeyleri, akut böbrek hasarı olmayan hastalara göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,007, p=0,004, p<0,001**). (Tablo 11)

Tablo 11. Hastaların akut böbrek hasarı varlığına göre biyokimyasal ve hemogram parametrelerinin değerlendirilmesi

Laboratuvar Paremetresi	ABH olan hastalar (n=47)	ABH olmayan hastalar (n=98)	p
Total Bilirübin (mg/dl)	4,40 [2,60-6,30] [a]	3,85 [2,70-5,22] [a]	0,581 [b]
Direkt Bilirübin (mg/dl)	3,60 [2-5,80] [a]	2,90 [2,10-4,52] [a]	0,449 [b]
ALP (U/L)	241 [179-407] [a]	239,50 [179-350,75] [a]	0,507 [b]
GGT (U/L)	342 [202-711] [a]	346,50 [228-543,50] [a]	0,709 [b]
AST (IU/L)	136 [55-254] [a]	158,50 [89,50-314,75] [a]	0,213 [b]
ALT (IU/L)	123 [58-257] [a]	241,50 [121,25-395] [a]	**0,007** [b,*]
Üre (mg/dl)	69 [41-109] [a]	24 [17-30] [a]	**<0,001** [b,*]
Kreatinin (mg/dl)	1,50 [1,20-2,10] [a]	0,70 [0,57-0,80] [a]	**<0,001** [b,*]
Bazal Kreatinin (mg/dl)	0,90 [0,80-1,10] [a]	0,60 [0,50-0,70] [a]	**<0,001** [b,*]
Potasyum (mmol/L)	4,27±0,77 [c]	3,92±0,45 [c]	**0,007** [d,*]
Sodyum (mmol/L)	135,23±5,74 [c]	137,90±2,71 [c]	**0,004** [d,*]
Lökosit (10^3/µL)	9 [7-13] [a]	8 [6-10,25] [a]	**0,033** [b,*]
Hemoglobin (g/dl)	10 [9,70-12] [a]	12 [11-13] [a]	**<0,001** [b,*]
Trombosit (10^3/µL)	198 [150-250] [a]	210 [177-289,25] [a]	0,135 [b]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Mann-Whitney U Test, c: Ortalama±Standart Sapma, d: Independent T Test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Çalışmadaki hastaların akut böbrek hasarı evresine göre demografik özellikleri ve komorbid hastalıkları değerlendirildiğinde; cinsiyet, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kanser, serebrovasküler hastalık, astım, benign prostat hiperplazisi ve kalp yetmezliği açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 12).

Çalışmadaki hastaların akut böbrek hasarı evresine göre; yaş, komorbid hastalık varlığı, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, Alzheimer/demans ve malign kolestaz açısından anlamlı fark saptandı (**p<0,05**). (Tablo 12)

Evre 1 ABH olan hastaların yaş ortalaması 69,88±13,88 yıl, Evre 2 ve 3 ABH olan hastaların yaş ortalaması 68,23±12,96 yıl ve akut böbrek hasarı olmayan hastaların yaş ortalaması 53,27±18,21 yıldı. Akut böbrek hasarı olmayan hastalar, Evre 1 ve Evre 2 ve 3 akut böbrek hasarı olan hastalara göre anlamlı daha gençti (**p<0,001**). (Tablo 12)

Akut böbrek hasarı olmayan hastalarda komorbid hastalık ve kronik böbrek hastalığı oranı, Evre 1 ve Evre 2 + Evre 3 ABH olan hastalara göre daha düşük oranda saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p<0,001, p=0,001**). (Tablo 12)

Evre 1 ABH olan hastalarda hipertansiyon ve Alzheimer/demans oranı, akut böbrek hasarı olmayan hastalara göre anlamlı daha yüksek oranda saptandı (**p=0,012, p=0,041**). (Tablo 12)

Evre 2 + Evre 3 ABH olan hastalarda malign kolestaz oranı, akut böbrek hasarı olmayan hastalara göre daha yüksek oranda saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,024**). (Tablo 12)

Tablo 12. Hastaların akut böbrek hasarı evresine göre demografik özellikleri ve komorbid hastalıklarının değerlendirilmesi

	Evre 1 ABH olan hastalar (n=34)	Evre 2+3 ABH olan hastalar (n=13)	ABH olmayan hastalar (n=98)	p
Yaş (yıl)	69,88±13,88 [a,k]	68,23±12,96 [a,l]	53,27±18,21 [a,k,l]	**<0,001** [b,*]
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	14 (%41,2) / 20 (%58,8)	4 (%30,8) / 9 (%69,2)	53 (%54,1) / 45 (%45,9)	0,060 [c]
Komorbid hastalık varlığı	28 (%82,4)	13 (%100)	52 (%53,1) [k]	**<0,001** [c,*]
Hipertansiyon	21 (%61,8) [k]	5 (%38,5)	26 (%26,5) [k]	**0,012** [c,*]
Diyabetes Mellitus	9 (%26,5)	4 (%30,8)	20 (%20,4)	0,309 [c]
Koroner Arter Hastalığı	10 (%29,4)	3 (%23,1)	14 (%14,3)	0,114 [c]
Kanser	6 (%17,6)	1 (%7,7)	10 (%10,2)	0,702 [c]
Kronik Böbrek Hastalığı	8 (%23,5)	2 (%15,4)	2 (%2) [k]	**0,001** [c,*]
Serebrovasküler Hastalık	3 (%8,8)	2 (%15,4)	5 (%5,1)	0,150 [c]
Astım	2 (%5,9)	1 (%7,7)	5 (%5,1)	0,700 [c]
Benign Prostat Hiperplazisi	4 (%11,8)	0 (%0)	3 (%3,1)	0,512 [c]
Alzheimer/Demans	3 (%8,8) [k]	1 (%7,7)	1 (%1) [k]	**0,041** [c,*]
Kalp Yetmezliği	2 (%5,9)	0 (%0)	1 (%1)	0,497 [c]
Malign kolestaz	4 (%11,8)	2 (%15,4) [k]	3 (%3,1) [k]	**0,024** [c,*]

a: Ortalama±Standart Sapma, b: ANOVA Test, c: Chi-Square Test. k,l: Gruplar arasında anlamlı farklılıkları gösteren harfler. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Çalışmadaki hastaların akut böbrek hasarı evresine göre biyokimyasal ve hemogram paremetreleri değerlendirildiğinde; total bilirübin, direkt bilirübin, ALP, GGT, AST ve trombosit düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Akut böbrek hasarı evresine göre; ALT, üre, kreatinin, bazal kreatinin, sodyum, potasyum, lökosit ve hemoglobin düzeylerinde anlamlı fark saptandı (**p<0,05**). Akut böbrek hasarı olmayan hastalarda üre, kreatinin, bazal kreatinin ve potasyum düzeyleri, Evre 1 ve Evre 2+3 akut böbrek hasarı olan hastalara göre daha düşük oranda saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p<0,001, p<0,001, p<0,001, p=0,003**). Akut böbrek hasarı olmayan hastalarda ALT düzeyleri, Evre 1 ve Evre 2+3 akut böbrek hasarı olan hastalara göre daha yüksek oranda saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,021**). Akut böbrek hasarı olmayan hastalarda sodyum ve hemoglobin düzeyleri, Evre 1 akut böbrek hasarı olan hastalara göre daha yüksek oranda saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,001, p=0,001**). Akut böbrek hasarı olmayan hastalarda hemoglobin düzeyleri, Evre 1 akut böbrek hasarı olan hastalara göre daha düşük oranda saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,017**). (Tablo 13)

Tablo 13. Hastaların akut böbrek hasarı evresine göre biyokimyasal ve hemogram parametrelerinin değelendirilmesi

	Evre 1 ABH olan hastalar (n=34)	Evre 2+3 ABH olan hastalar (n=13)	ABH olmayan hastalar (n=98)	p
Total Bilirübin (mg/dl)	4,50 [2,80-6,35] [a]	3,80 [2,20-6,05] [a]	3,85 [2,70-5,22] [a]	0,645 [b]
Direkt Bilirübin (mg/dl)	3,70 [2,07-5,90] [a]	3,60 [1,95-4,85] [a]	2,90 [2,10-4,52] [a]	0,590 [b]
ALP (U/L)	234,50 [182-367,50] [a]	328 [178,50-540] [a]	239,50 [179-350,75] [a]	0,510 [b]
GGT (U/L)	384 [225-755,50] [a]	257 [124-547,50] [a]	346,50 [228-543,50] [a]	0,291 [b]
AST (IU/L)	150 [52,50-270,75] [a]	102 [57,50-228,50] [a]	158,50 [89,50-314,75] [a]	0,384 [b]
ALT (IU/L)	126 [73-292,50] [a,k]	58 [34-199,50] [a,l]	241,50 [121,25-395] [a,k,l]	**0,021** [b,*]
Üre (mg/dl)	63 [34,50-89,75] [a,k,l]	96 [63,50-166] [a,k,m]	24 [17-30] [a,l,m]	**<0,001** [b,*]
Kreatinin (mg/dl)	1,35 [1,17-1,82] [a,k,l]	2,40 [2-2,60] [a,k,m]	0,70 [0,57-0,80] [a,l,m]	**<0,001** [b,*]
Bazal Kreatinin (mg/dl)	0,90 [0,80-1,25] [a,k]	0,80 [0,80-1,00] [a,l]	0,60 [0,50-0,70] [a,k,l]	**<0,001** [b,*]
Potasyum (mmol/L)	4,22±0,72 [c,k]	4,40±0,91 [c,l]	3,92±0,45 [c,k,l]	**0,003** [d,*]
Sodyum (mmol/L)	135,12±5,39 [c,k]	135,54±6,80 [c]	137,90±2,71 [c,k]	**0,001** [d,*]
Lökosit (10^3/µL)	8,50 [6,75-13] [a]	10 [8-16] [a,k]	8 [6-10,25] [a,k]	**0,032** [b,*]
Hemoglobin (g/dl)	10 [9,25-12] [a,k]	10,75 [9,50-11] [a,l]	12 [11-13] [a,k,l]	**0,001** [b,*]
Trombosit (10^3/µL)	195,50 [148,25-240,50] [a]	210 [150-325] [a]	210 [177-289,25] [a]	0,171 [b]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Kruskal-Wallis Test, c: Ortalama±Standart Sapma, d: ANOVA Test. k,l,m: Gruplar arasında anlamlı farklılıkları gösteren harfler. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Hastaların total bilirübin düzeyleri ile direkt bilirübin ve lökosit düzeyleri arasında pozitif yönlü, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (**p<0,001, p=0,028**). (Tablo 14)

Hastaların total bilirübin düzeyleri ile yaş, AST, ALT, üre, kreatinin, bazal kreatinin, potasyum ve sodyum düzeyleri arasında negatif yönlü korelasyon olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). (Tablo 14)

Hastaların total bilirübin düzeyleri ile ALP, GGT, hemoglobin ve trombosit düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). (Tablo 14)

Tablo 14. Hastaların total bilirübin düzeyleri ile yaş, biyokimyasal ve hemogram parametreleri arasındaki korelasyon analizi

	r	**p [a]**
Total Bilirübin – Yaş	-0,103	0,219
Total Bilirübin – Direkt Bilirübin	**0,970**	**<0,001 ***
Total Bilirübin – ALP	0,076	0,366
Total Bilirübin – GGT	0,020	0,811
Total Bilirübin – AST	-0,022	0,793
Total Bilirübin – ALT	-0,015	0,862
Total Bilirübin – Üre	-0,117	0,162
Total Bilirübin – Kreatinin	-0,028	0,742
Total Bilirübin – Bazal Kreatinin	-0,109	0,190
Total Bilirübin – Potasyum	-0,086	0,305
Total Bilirübin – Sodyum	-0,018	0,826
Total Bilirübin – Lökosit	**0,182**	**0,028 ***
Total Bilirübin – Hemoglobin	0,042	0,612
Total Bilirübin – Trombosit	0,122	0,144

a: Spearrman korelasyon, r: Spearman korelasyon katsayısı. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Hastaların direkt bilirübin düzeyleri ile total bilirübin ve lökosit düzeyleri arasında pozitif yönlü, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (**p<0,001, p=0,040**). (Tablo 15)

Hastaların direkt bilirübin düzeyleri ile yaş, AST, ALT, üre, kreatinin, bazal kreatinin, potasyum ve sodyum düzeyleri arasında negatif yönlü korelasyon olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). (Tablo 15)

Hastaların direkt bilirübin düzeyleri ile ALP, GGT, hemoglobin ve trombosit düzeyleri düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). (Tablo 15)

Tablo 15. Hastaların direkt bilirübin düzeyleri ile yaş, biyokimyasal ve hemogram parametreleri arasındaki korelasyon analizi

	r	**p [a]**
Direkt Bilirübin – Yaş	-0,051	0,540
Direkt Bilirübin – Total Bilirübin	**0,970**	**<0,001 ***
Direkt Bilirübin – ALP	0,111	0,182
Direkt Bilirübin – GGT	0,030	0,723
Direkt Bilirübin – AST	-0,055	0,511
Direkt Bilirübin – ALT	-0,064	0,444
Direkt Bilirübin – Üre	-0,103	0,217
Direkt Bilirübin – Kreatinin	-0,024	0,776
Direkt Bilirübin – Bazal Kreatinin	-0,112	0,178
Direkt Bilirübin – Potasyum	-0,096	0,249
Direkt Bilirübin – Sodyum	-0,057	0,497
Direkt Bilirübin – Lökosit	**0,171**	**0,040 ***
Direkt Bilirübin – Hemoglobin	0,978	0,145
Direkt Bilirübin – Trombosit	0,134	0,108

a: Spearrman korelasyon, r: Spearman korelasyo katsayısı. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

5. TARTIŞMA

Kolestaz veya tıkanma sarılığı varlığında akut böbrek hasarı gelişmesi bilinen bir komplikasyondur. Kolestazda görülen böbrek fonksiyon bozukluğu, morfolojik hasar ve fonksiyonel hasar olarak sınıflandırılabilir. Kolestazda karaciğer hasarı veya hiperbilirubinemi varlığında böbrekte hasar gelişmesi sonucu ABH gelişmesi başka sebeplerin yokluğunda kolemik nefropati veya safra dökümü nefropatisi (Bile cast nephropathy) terimi ile tanımlanmaktadır. Kolemik nefropati, tübüler ve interstisyel inflamasyon, tübüler obstrüksiyon, doğrudan safra tuzu kaynaklı tübüler toksisite ve değişmiş böbrek hemodinamisine neden olan çok boyutlu bir tablodur. Akut böbrek hasarının safra asitleri ve bilirubin toksisitesine atfedilmesi, bazı çalışmalarda bilirubinin koruyucu etkilerinin de bildirilmesi nedeniyle tartışmalıdır. Buradan yola çıkarak çalışmamızda ekstrahepatik kolestazlı hastalarda akut böbrek hasarı sıklığını araştırmayı, ABH gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında klinik ve laboratuvar paremetreleri arasında karşılaştırmalar yaparak kolestaz tablosunun ABH gelişimi üzerine etkilerini değerlendirmeyi hedefledik.

Çalışmamıza 71'i (%49) kadın ve 74'ü (%51) erkek olmak üzere 145 ekstrahepatik kolestazlı hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 58,50±18,38 yıldı. Ülkemizde Ökten, A ve ark.'nın 348 ekstrahepatik kolestazlı hastayı değerlendirdiği bir çalışmalarında, hastaların %42'sini kadın, %58'ini erkek ve hastaların yaş ortalaması 55 yıl saptanmış (56). Yine ülkemizde Ugurlu E.T., ERCP yapılan 1000 ekstrahepatik kolestaz hastasını çalışmasında incelemiş, hastaların %55,2'si kadın ve %44,8'i erkek, yaş ortalaması ise kadınlarda ortalama 57,97 yıl, erkeklerde 57,48 yıl olarak bulunmuş (57). Bizim çalışmamızda ekstrahepatik kolestazı olan hastaların cinsiyet oranları birbirine yakındı, literatürde cinsiyet açısından farklı sonuçlar bulunmakla beraber, ekstrahepatik kolestazın bir cinsiyette diğerinden daha fazla olduğuna dair kesin veri yoktur. Ekstrahepatik kolestazlı hastaların yaş ortalaması, çalışmamızda literatürdeki çalışmalara yakın olarak görülmüştür. Ancak yaş ve ekstrahepatik kolestaz açısından da net bir veriye rastlanmamaktadır.

Hasta grubumuzda ekstrahepatik kolestazın en sık etyolojik nedenleri olarak %87,6 sıklıkla safra taşı veya koledokolithiazis saptandı, ikinci sıklıkla pankreatit

(%3,4) ve pankreas kanseri (%3,4) saptandı. Bu bulgularımız literatürle benzerdir. Ekstrahepatik kolestazın en sık sebebi safra taşı ve ikinci sıklıkla pankreas hastalıklarıdır (13). Ancak etiyolojideki oranlar merkezlere göre değişebilmektedir. Ökten, A ve ark.'nın çalışmasında ekstrahepatik kolestazın nedeni olarak koledkolithiazis ve mikro-taşların sıklığı yaklaşık %58 olarak saptanmıştır (56). Uğurlu E.T.'nin çalışmasında ise %87,1 oranı ile ekstrahepatik kolestazın en sık nedeni safra taşı saptanmıştır ve pankreas kanseri oranı %3 olarak bulunmuştur (57). Gadalean F. ve ark.'nın ERCP yapılan hastalar üzerinde yaptığı çalışmada, hastaların %60,6'sında koledokolithiazis, %21,2'sinde malignite, %18,1'inde pankreatit saptanmış (58). Merkezlerdeki görüntüleme yöntemlerine ulaşım ve ERCP gibi terapötik yöntemlerin kullanımı ekstrahepatik kolestaz nedenlerindeki sıklık oranlarını etkileyebilir.

Hasta grubunun etyolojik nedenlerine göre yapılan değerlendirmede; hastaların %93,8'inde benign kolestaz ve %6,2'sinde malign kolestaz saptandı. Hastaların %3,4'ünde pankreas kanseri, %2.1'inde kolanjiyoselüler kanser ve %0.7'sinde periampüller bölge tümörü vardı. Ugurlu E.T.'nin çalışmasında malignite kaynaklı kolestaz sıklığı %7,2 bulunmuş ve hastaların %3'ünde pankreas başı tümörü, %2,2'sinde safra kanalı tümörü ve %2'sinde papilla tümörü saptanmış (57).

Çalışmamızda tüm hastaların %32,4'ünde akut böbrek hasarı geliştiği saptandı. Akut böbrek hasarı olan hastalardan %72,3'ünde Evre 1 ABH, %19,1'inde Evre 2 ABH ve %8,5'inde Evre 3 ABH vardı. Kolestazlı hastalarda akut böbrek hasarının sıklığına dair spesifik veriler sınırlıdır. Gadalean F. ve ark.'nın ERCP yapılan hastalar üzerinde yaptığı prospektif bir çalışmada AKI kriterlerine göre %26 hastada ABH geliştiğini bulmuşlardır (58). Hastanede yatarak tedavi gören hastalarda yoğun bakım vs yatışlarından dolayı ABH gelişme oranları açısından farklı sonuçlar bildirilmektedir. ABH sıklığı yaşlara göre değişmekle birlikte genel toplumda %1'in altında, hastanede yatan hastalarda %2-7 ve yoğun bakımdaki hastalarda ise %5-30 olduğu kabul edilmektedir (59). Fang Yi ve ark.'nın Çin'deki üçüncü basamak bir metropol hastanesinde yatan yetişkin hastalarda akut böbrek hasarının insidansını araştırmak için AKI kriterlerini kullanarak yaptığı 4 yıl boyunca hastaneye yatan 176.155 hastayı içeren çalışmalarında, yeni ABH insidansını %3.9 olarak bulmuşlardır (4).

Çalışmamızda ekstrahepatik kolestazlı hasta grubumuzda ABH gelişme oranını, genel popülasyon ve hastanede yatan hastalarda beklenen ABH gelişme oranlarına göre yüksek bulduk. Akut böbrek hasarı obstrüktif safra yolu hastalıklarında bildirilen komplikasyonlardan birisi olmasına rağmen günümüzde sıklığı ve etyopatogenezi tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.

Şiddetli hiperbilirubinemi ve sarılığı olan hastalarda akut böbrek hasarı gelişmesi, kolemik nefropati ile açıklanmaya çalışılmıştır ancak patofizyolojik mekanizmaları tam olarak anlaşılmamıştır (60). Safra tuzları ve bilirubinin doğrudan toksisitesiyle veya tübüllerde tıkanıklığa yol açarak tübüler hasara ve dolayısıyla ABH'ye neden olduğunu öneren çalışmalar mevcuttur (60,61). Öte yandan çok sayıda hayvan modelli çalışmada da serum bilirubininin ABH'ye karşı koruyucu olduğu bulunmuştur (62-64)

Çalışmamızda, hastaların akut böbrek hasarı varlığına göre biyokimyasal paremetreleri değerlendirildiğinde; total bilirübin ve direkt bilirübin düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı. Hastaların total bilirübin ve direkt düzeyleri ile üre, kreatinin düzeyleri arasında negatif yönlü korelasyon olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Her ne kadar bilirubin düzeyleri arttıkça üre ve kreatinin değerlerinde düşme gözlesek de çalışmamızda bilirubin düzeyleri ve böbrek fonksiyon testleri arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Daha önce bahsettiğimiz gibi bilirubin düzeylerininin böbrekler üzerinde etkisi tam olarak anlaşılamamıştır.

Hasta grubumuzda ABH gelişmesine sebep olarak, hiperbilirubinemiyi anlamlı bir faktör bulmadık. Hasta grubunda ABH gelişmesine olası neden olarak bazı faktörleri suçlayabiliriz. Ekstrahepatik kolestazı olan hastalarda altta yatan patolojiye bağlı olarak gelişen iştahsızlık, bulantı-kusma, karın ağrısı gibi semptomlara bağlı oral alım azalabilir ve hatta kusmaya bağlı sıvı kaybı gelişebilir. Ayrıca ekstrahepatik kolestazlı hastalarda genellikle safra yolu enfeksiyonları (kolanjit) eşlik eder. Enfeksiyon, hastalarda sistemik inflamasyon ve hipotansiyon ile böbrek perfüzyonunu bozarak ABH'ye neden olabilir.

Çalışmadaki hastalar demografik özelliklerine göre akut böbrek hasarı gelişmesi açısından değerlendirildiğinde; cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu ve yaş açısından anlamlı fark saptandı. Akut böbrek hasarı olan hastaların yaş ortalaması 69,43±13,53 yıl ve akut böbrek hasarı olmayan hastaların yaş ortalaması

53,27±18,21 yıldı. Akut böbrek hasarı olan hastalar anlamlı daha ileri yaşa sahipti (**p<0,001**). Yaşlı ekstrahepatik kolestazlı hastalarda ABH daha yüksek oranda gelişmesinde; iştahsızlık, bulantı-kusma, karın ağrısı gibi semptomlara bağlı oral alım azalma veya enfeksiyonla ilişkili sistemik inflamasyon, hipotansiyon gibi mekanizmalar daha etkili olmuş olabilir.

Hasta grubumuzda %64,1'inin komorbid hastalığı vardı. En sık saptanan komorbid hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (%35.9), diyabet (%22.8) ve koroner arter hastalığıydı (%18.6). Hastaların akut böbrek hasarı gelişmesine göre yapılan değerlendirmede, komorbid hastalığı olan hastalarda ABH gelişme oranı anlamlı daha yüksekti **(p<0,001).** Komorbid hastalık olarak hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı ve Alzheimer/demans tanısı olan hastalarda ABH oranı istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti (**p<0,001, p<0,001, p=0,038**). Komorbid sistemik hastalığı olan hastalarda gerek bu hastalıkların direkt böbrek üzerine olumsuz etkileri, gerekse kronik hastalıklara eşlik eden pro-inflamatuar süreçler, sitokin salınımı, çoklu ilaç kullanımı gibi nedenler bu bulgumuzun olası meknaizmaları olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda, ABH olmayan hastalarda malign kolestazlı hasta oranı %3.1, Evre 1 ABH olan grupta malign kolestazlı hasta oranı % 11.8 ve Evre 2+3 ABH olan grupta ise malign kolestazlı hasta oranı %15.4 saptandı. Evre 1 ve Evre 2 + Evre 3 ABH olan grupta malign kolestaz oranı, akut böbrek hasarı olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı daha yüksek oranda bulundu (**p=0,024**). Yani ABH gelişen hastalarda ABH olmayanlara göre ve ABH evresi ileri olan hastalarda malignite kaynaklı kolestazı olan hasta oranını anlamlı yüksek gözlemledik. Gök Sargın Z. ve ark.'nın ekstrahepatik kolestazlı hastalarda renal arteriyel direnç indeksini değerlendirdikleri çalışmalarında, malign kolestazlı hastalarda GFR oranları benign kolestazlı hastalara göre daha düşük bulmuşlardır (65). Malign kolestazlı hastalarda; maligniteye bağlı inflamasyon, çoklu ilaç kullanımı, eşlik eden beslenme bozuklukları vb. durumlar bu tabloya neden olmuş olabilir.

Hastaların total bilirübin ve direkt düzeyleri ile lökosit düzeyleri arasında pozitif yönlü, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (**p=0,028, p=0,040**). Yani total ve direkt bilirubin düzeyleri arttıkça lökosit sayısında artış olduğunu bulduk. Ekstrahepatik kolestazda özellikle biliyer patolojilere enfeksiyonun ve

pankreatit, malignite gibi diğer patolojilere inflamasyonun eşlik etmesi, bilirubin düzeyleri ve lökosit sayısı arasındaki bu korelasyonu açıklayabilir.

Çalışmamızda ekstrahepatik kolestazlı hastalarda akut böbrek hasarı sıklığını araştırmayı, ABH gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında klinik ve laboratuvar paremetreleri arasında karşılaştırmalar yaparak kolestaz tablosunun ABH gelişimi üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçlamıştık. Tüm hasta grubunun %32,4'ünde akut böbrek hasarı geliştiğini bulduk. Ekstrahepatik kolestazlı hasta grubumuzda ABH gelişme oranını, genel popülasyon ve hastanede yatan hastalarda beklenen ABH gelişme oranlarına göre yüksek bulduk. Akut böbrek hasarı olan hastalar daha ileri yaştaydı (**p<0,001**). Hasta grubumuzda %64,1'inin komorbid hastalığı vardı. Komorbid hastalığı olan hastalarda ABH gelişme oranının anlamlı daha yüksek bulduk **(p<0,001).** ABH gelişen hastalarda ABH olmayanlara göre ve ABH evresi ileri olan hastalarda malignite kaynaklı kolestazı olan hasta oranını anlamlı yüksek gözlemledik (**p=0,024**). Hasta grubunun total bilirübin ve direkt bilirübin düzeyleri ile ABH gelişme oranı açısından anlamlı fark saptamadık.

5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları: Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif olması, hasta sayısının nispeten az olması, sadece ekstrahepatik kolestaz hastalarını içermesi çalışmamızın kısıtlılıkları olarak sayılabilir.

6. SONUÇLAR

Akut böbrek hasarı obstrüktif safra yolu hastalıklarında bilidirilen komplikasyonlardan birisi olmasına rağmen günümüzde sıklığı ve etyopatogenezi tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Çalışmamızda ekstrahepatik kolestazlı hastalarda akut böbrek hasarı sıklığını araştırmayı, ABH gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında klinik ve laboratuvar paremetreleri arasında karşılaştırmalar yaparak kolestaz tablosunun ABH gelişimi üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamıza 71'i (%49) kadın ve 74'ü (%51) erkek olmak üzere 145 ekstrahepatik kolestazlı hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 58,50±18,38 yıldı.

Hasta grubumuzda ekstrahepatik kolestazın en sık etyolojik nedenleri olarak %87,6 sıklıkla safra taşı veya koledokolithiazis saptandı, ikinci sıklıkla pankreatit (%3,4) ve pankreas kanseri (%3,4) saptandı. Hasta grubunun etyolojik nedenlerine göre yapılan değerlendirmede; hastaların %93,8'inde benign kolestaz ve %6,2'sinde malign kolestaz saptandı. Hastaların %3,4'ünde pankreas kanseri, %2.1'inde kolanjiyoselüler kanser ve %0.7'sinde periampüller bölge tümörü vardı.

Çalışmamızda tüm hasta grubunun %32,4'ünde akut böbrek hasarı geliştiğini bulduk. Akut böbrek hasarı olan hastalardan %72,3'ünde Evre 1 ABH, %19,1'inde Evre 2 ABH ve %8,5'inde Evre 3 ABH vardı. Ekstrahepatik kolestazlı hasta grubumuzda ABH gelişme oranını, genel popülasyon ve hastanede yatan hastalarda beklenen ABH gelişme oranlarına göre yüksek bulduk.

Akut böbrek hasarı olan hastaların yaş ortalaması 69,43±13,53 yıl ve akut böbrek hasarı olmayan hastaların yaş ortalaması 53,27±18,21 yıldı. Akut böbrek hasarı olan hastalar anlamlı daha ileri yaştaydı ($p<0,001$).

Hasta grubumuzun %64,1'inin komorbid hastalığı vardı. En sık saptanan komorbid hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (%35.9), diyabet (%22.8) ve koroner arter hastalığıydı (%18.6). Hastaların akut böbrek hasarı gelişmesine göre yapılan değerlendirmede, komorbid hastalığı olan hastalarda ABH gelişme oranın anlamlı daha yüksekti ($p<0,001$). Komorbid hastalık olarak hipertansiyon, kronik böbrek

hastalığı ve Alzheimer/demans tanısı olan hastalarda ABH oranı istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,038$).

Çalışmamızda, ABH olmayan hastalarda malign kolestazlı hasta oranı %3.1, Evre 1 ABH olan grupta malign kolestazlı hasta oranı % 11.8 ve Evre 2+3 ABH olan grupta ise malign kolestazlı hasta oranı %15.4 saptandı. Evre 1 ve Evre 2 + Evre 3 ABH olan grupta malign kolestaz oranı, akut böbrek hasarı olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı daha yüksek oranda bulundu ($p=0,024$). Yani ABH gelişen hastalarda ABH olmayanlara göre ve ABH evresi ileri olan hastalarda malignite kaynaklı kolestazı olan hasta oranını anlamlı yüksek gözlemledik.

Çalışmamızda, hastaların akut böbrek hasarı varlığına göre biyokimyasal paremetreleri değerlendirildiğinde; total bilirübin ve direkt bilirübin düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı. Hastaların total bilirübin ve direkt düzeyleri ile üre, kreatinin düzeyleri arasında negatif yönlü korelasyon olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yaptığımız çalışma sonucunda ekstrahepatik kolestazlı hasta grubumuzda ABH gelişme oranını, genel popülasyon ve hastanede yatan hastalarda beklenen ABH gelişme oranlarına göre yüksek bulduk. Yine ileri yaşta olan ve komorbid hastalığı olan hastalarda ABH gelişme oranını anlamlı daha yüksek saptadık. ABH gelişen hastalarda ve ileri evre ABH gelişen hastalarda malign kolestaz oranını anlamlı daha yüksek gözlemledik. Hasta grubunun total bilirübin ve direkt bilirübin düzeyleri ile ABH gelişme oranı açısından anlamlı fark saptamadık. ABH'nin ekstrahepatik kolestazlı hastalarda daha sık görülerek hastaların prognuzu olumsuz etkileyebileceğini ve bu yönde yapılacak olumlu yaklaşımlarla prognozun iyileştirilebileceğini düşünmekteyiz. Kolestazlı hastalarda ABH'nin prognoz ve mortalite üzerine etkisinin araştırılması ve ABH gelişme mekanizmaların aydınlatılabilmesi adına yapılacak kapsamlı ve çok merkezli çalışmalarla ihtiyaç vardır. Sunduğumuz bu güncel çalışma ile bu konuda bir farkındalık oluşturduğumuza inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Heathcote EJ. Diagnosis and Management of Cholestatic Liver Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(7):776-782.
2. Hilscher MB, Kamath PS, Eaton JE. Cholestatic Liver Diseases: A Primer for Generalists and Subspecialists. Mayo Clin Proc 2020;95(10):2263-2279.
3. Heathcote EJ. Diagnosis and management of cholestatic liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:776–782.
4. Fang Y, Ding X, Zhong Y, Zou J, Teng J, Tang Y, et al. Acute kidney injury in a Chinese hospitalized population. Blood Purif. 2010;30(2):120-126.
5. Liu J, Qu J, Chen H, Ge P, Jiang Y, Xu C, Chen H, Shang D, Zhang G. The pathogenesis of renal injury in obstructive jaundice: A review of underlying mechanisms, inducible agents and therapeutic strategies. Pharmacol Res. 2021;163:105311.
6. Boyer TD, Lindor KD. Zakim and Boyer's hepatology: A textbook of liver disease e-book: Elsevier Health Sciences; 2016; 1: 7-8.
7. Hirschfield G, Adams D, Liaskou E. Biliary Disease. Springer International Publishing. 2017; 56.
8. Dodds WJ, Hogan WJ, Geenen JE. Motility of the biliary system. Comprehensive Physiology. 2010:1055-101.
9. Cicala M, Corazziari E, Diacinti D, Badiali D, Torsoli A. Effect of endogenous cholecystokinin on postprandial gallbladder refilling. Digestive diseases and sciences. 1995;40(1):76-81.
10. Dooley JS, Lok AS, Garcia-Tsao G, Pinzani M. Sherlock's diseases of the liver and biliary system. 2018; 5-6.
11. Dooley JS, Lok AS, Garcia-Tsao G, Pinzani M. Sherlock's diseases of the liver and biliary system. 2018; 233.
12. Koeppen BM, Stanton BA. Berne & Levy Physiology, Updated Edition E Book, Elsevier Health Sciences. 2009; 572-573.
13. European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol. 2009;51(2):237-267.
14. Wagner M, Zollner G, Trauner M. New molecular insights into the mec hanisms of cholestasis. J Hepatol 2009;51(3):565-580.
15. Kumar V, Cotran R.S, Robbins S.L. Karaciğer ve safra yolları. Temel Patoloji. 2008; 631-671.
16. Pieters A, Gijbels E, Cogliati B, Annaert P, Devisscher L, Vinken M. Biomarkers of cholestasis. Biomark Med. 2021;15(6):437-454.
17. Carey EJ, Lindor KD. Cholestatic liver disease: Springer. 2014; 3.
18. Reddy SI, Grace ND. Liver imaging. A hepatologist’s perspective. Clin Liver Dis 2002;6(1):297–310.
19. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. N Engl J Med 1996;335(13):909–918.
20. Gossard AA, Talwalkar JA. Cholestatic liver disease. Med Clin North Am. 2014;98(1):73-85.
21. Chazouille `res O, Housset C. Intrahepatic cholestasis. In: Rode ´s J, editor. Textbook of hepatology: from basic science to clinical practice. 2007; 1481–1500.

22. Mitchison HC, Bassendine MF, Malcolm AJ, Watson AJ, Record CO, James OF. A pilot, double-blind, controlled 1-year trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis: hepatic improvement but greater bone loss. Hepatology. 1989;10(4):420-9.
23. Goyal A, Daneshpajouhnejad P, Hashmi MF, Bashir K. Acute Kidney Injury. 2023 Nov 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
24. Mercado MG, Smith DK, Guard EL. Acute Kidney Injury: Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2019;100(11):687-694.
25. 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;8(4):204-212.
26. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care. 2007;11(2):31.
27. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clin Pract. 2012;120(4):179-184.
28. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Kidney Int. 2012;81(5):442-448.
29. Wang HE, Muntner P, Chertow GM, Warnock DG. Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients. Am J Nephrol. 2012;35(4):349-355.
30. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(9):1482-493.
31. Perazella MA. Pharmacology behind Common Drug Nephrotoxicities. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13(12):1897-1908.
32. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. N Engl J Med. 2014;371(1):58-66.
33. Rewa O, Bagshaw SM. Acute kidney injury-epidemiology, outcomes and economics. Nat Rev Nephrol. 2014;10(4):193-207.
34. Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. Am J Kidney Dis. 2018;72(1):136-148.
35. Manzoor H, Bhatt H. Prerenal Kidney Failure. 2023 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
36. Badr KF, Ichikawa I. Prerenal failure: a deleterious shift from renal compensation to decompensation. N Engl J Med. 1988;319(10):623-629.
37. Turgut F, Awad AS, Abdel-Rahman EM. Acute Kidney Injury: Medical Causes and Pathogenesis. J Clin Med. 2023;12(1).
38. anif MO, Bali A, Ramphul K. Acute Renal Tubular Necrosis. 2023 Jul 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.

39. Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, O'Kelly P, Walshe JJ, Conlon P, et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. Nephrol Dial Transplant. 2004;19(11):2778-2783.
40. Harty J. Prevention and management of acute kidney injury. Ulster Med J. 2014;83(3):149-157.
41. Hertzberg D, Rydén L, Pickering JW, Sartipy U, Holzmann MJ. Acute kidney injury-an overview of diagnostic methods and clinical management. Clin Kidney J. 2017;10(3):323-331.
42. Ahmed U, Iqbal H, Akbar S. Furosemide in acute kidney injury–a vexed issue. Austin J Nephrol Hypertens. 2014;1(5):1025.
43. Bagshaw SM, Wald R, Adhikari NKJ, Bellomo R, da Costa BR, Dreyfuss D, et al. Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. N Engl J Med. 2020;383(3):240-251.
44. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. JAMA. 2019;322(13):1294-1304.
45. Coca SG, Peixoto AJ, Garg AX, Krumholz HM, Parikh CR. The prognostic importance of a small acute decrement in kidney function in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2007;50(5):712-720.
46. Selby NM, Kolhe NV, McIntyre CW, Monaghan J, Lawson N, Elliott D, et al. Defining the cause of death in hospitalised patients with acute kidney injury. PloS one. 2012;7(11):e48580.
47. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. Kidney Int. 2012;82(5):516-524.
48. Coca SG, Cho KC, Hsu CY. Acute kidney injury in the elderly: predisposition to chronic kidney disease and vice versa. Nephron Clin Pract. 2011;119 (Suppl 1):19-24.
49. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2024;105(4S):117-314.
50. Choi AI, Li Y, Parikh C, Volberding PA, Shlipak MG. Long-term clinical consequences of acute kidney injury in the HIV-infected. Kidney Int. 2010;78(5):478-485.
51. Krones E, Pollheimer MJ, Rosenkranz AR, Fickert P: Cholemic nephropathy - Historical notes and novel perspectives. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018, 1864:1356-1366.
52. Pitlick M, Rastogi P: All that glitters yellow is not gold: presentation and pathophysiology of bile cast nephropathy. Int J Surg Pathol. 2017, 25:652-658.
53. El Chediak A, Janom K, Koubar SH: Bile cast nephropathy: when the kidneys turn yellow. Ren Replace Ther. 2020, 6:1-7.
54. Alnasrallah B, Collins JF, Zwi LJ. Bile Nephropathy in Flucloxacillin-Induced Cholestatic Liver Dysfunction. Case Rep Nephrol. 2016;2016:4162674.
55. Romano TG, Vieira Junior JM: Do biliary salts have role on acute kidney injury development?. J Clin Med Res. 2015, 7:667-671.
56. Ökten, A., Çakaloğlu, D. Y., Yalçın, S., Mungan, D. Z.,Yyeğinsü, A. O., Özdil, U.S., ve ark. Ekstrahepatik kolestaz (348 vakanın değerlendirilmesi). Journal of gastroenterohepatology, 1991:2(2), 126-129.

57. Ugurlu ET. Our experiences in 1000 case single-centre endoscopic retrograde cholangiopancreatography. J Minim Access Surg. 2023;19(1):85-94.
58. Gadalean F, Parv F, Milas O, Petrica L, Ratiu I, Miutescu B, et al. Acute Kidney Injury after Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography-A Hospital-Based Prospective Observational Study. Biomedicines. 2022;10(12):3166.
59. Çivilibal, M., Aksu BY. Güncel kılavuzlar eşliğinde akut böbrek hasarı. Haseki Tıp Bülteni, 2015; 53(2), 116-119.
60. Tinti F, Umbro I, D'Alessandro M, Lai S, Merli M, Noce A, et al. Cholemic Nephropathy as Cause of Acute and Chronic Kidney Disease. Update on an Under-Diagnosed Disease. Life (Basel). 2021;11(11):1200.
61. Fickert P., Rosenkranz A.R. Cholemic Nephropathy Reloaded. Semin. Liver Dis. 2020;40:91–100.
62. Adin CA, Croker BP, Agarwal A. Protective effects of exogenous bilirubin on ischemia-reperfusion injury in the isolated, perfused rat kidney. Am J Physiol Renal Physiol. 2005;288(4):778-784.
63. Kirkby K, Baylis C, Agarwal A, Croker B, Archer L, Adin C. Intravenous bilirubin provides incomplete protection against renal ischemia-reperfusion injury in vivo. Am J Physiol Renal Physiol. 2007;292(2):888-894.
64. Oh SW, Lee ES, Kim S, Na KY, Chae DW, Kim S, et al. Bilirubin attenuates the renal tubular injury by inhibition of oxidative stress and apoptosis. BMC Nephrol. 2013;14:105.
65. Gok Sargin Z, Bayav M, Dusunceli I, Celik U, Ustundag Y. Evaluation of renal arterial resistive index in patients with extrahepatic cholestasis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2023;27(21):10438-10445.