MALTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNTRAVENÖZ İMMÜNGLOBULİN TEDAVİSİ SONRASI GELİŞEN AKUT BÖBREK HASARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİNİN TEDAVİ SONRASI İLK 24 SAATTEKİ HASARI BELİRLEMEDEKİ ROLÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. HAYDAR KAAN KARATAŞ

DANIŞMAN
PROF. DR ITIR YEĞENAĞA

İSTANBUL-2022

MALTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNTRAVENÖZ İMMÜNGLOBULİN TEDAVİSİ SONRASI GELİŞEN AKUT BÖBREK HASARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİNİN TEDAVİ SONRASI İLK 24 SAATTEKİ HASARI BELİRLEMEDEKİ ROLÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. HAYDAR KAAN KARATAŞ

DANIŞMAN

PROF. DR. ITIR YEĞENAĞA

İSTANBUL-2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tezim boyunca bana hekimlik bilgisi ve tecrübesiyle daima ışık tutmuş olan değerli hocam Prof. Dr. Itır YEĞENAĞA' ya, uzmanlık eğitimim boyunca desteğini hep hissettiğim, bizlere bir hekim ve yönetici olarak rol modeli olan değerli hocam Prof. Dr. Selim NALBANT' a , asistanlık eğitimim suresince bilgi ve deneyimleri ile katkıda bulunan Prof Dr Orhan Türken, Prof Dr Gurbuz Sezgin, Dr Öğretim üyesi Fatih Öner Kaya ve Uzman Dr Eşref Özer'e ve hastalarının verilerini ve bilgilerini paylasmak sureti ile çalışmamın tamamlanmasında önemli katkıları bulunan Prof Dr Nilgün Çınar' a , beni daima cesaretlendiren ve destekleyen eşime, aileme ve bir aile olduğumuzu hissettiren, asistanlık sürecimde yardımlarını asla esirgemeyen Maltepe Üniversitesi Tip Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ailesine teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Haydar Kaan Karataş

TEŞEKKÜR.....i
ŞEMA LİSTESİ.....iii
TABLO LİSTESİ.....iv
KISALTMA LİSTESİ.....v
ÖZET.....viii
ABSTRACT.....x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....1
2. GENEL BİLGİLER 5
2.1. İntravenöz İmmünglobulin G……...2
2.1.1. İntravenöz İmmünglobulin Tanımı……..2
2.1.2. İntravenöz İmmunglobulin Tarihçesi……...2
2.1.3. Intravenöz İmmünglobülin Üretim aşamaları……..3
2.1.4. İntravenöz İmmunglobulin G Etki Mekanizması ……6
2.1.5. İntravenöz İmmunglobulin G Tedavi Endikasyonları……..6
2.1.6. İntravenöz İmmunglobulin G Yan Etkileri…….....7
2.2. Akut Böbrek Hasarı……..….9
2.2.1. Akut böbrek hasarının Tanımı ve Epidemiyolojisi……9
2.2.2. Akut Böbrek Hasarı Etyolojisi ve Patofizyolojisi…….10
2.2.3. Akut Böbrek Hasarı Gelişimindeki Risk Faktörleri……..10
2.2.4. Akut Böbrek Hasarı Evreleri…….10
2.2.5. Akut Böbrek Hasarı Tedavisi……..…….11
2.2.6. İntravenöz İmmunglobulin Kullanımında Akut Böbrek Hasarı Oluşumu……11
2.2.7. Akut Böbrek Hasarının Erken Tespitinde Biyobelirteç Kullanımı……...12
2.2.8. Bir Biyobelirteç Olarak Nötrofil Jelatinaz Bağımlı Lipokalin……..13
3. GEREÇ VE YÖNTEM ..... .17
4. BULGULAR.....31
5. TARTIŞMA 39
6. SONUÇ.....43
7. KAYNAKLAR 44

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 : Ticari İntravenöz İmmünglobulin G Preparatları

Tablo 2: İntravenöz İmmünglobulin G Yan Etkileri

Tablo 3: Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımı

Tablo 4: Hasta ve kontrol gruplarında yaş dağılımı

Tablo 5: Vaka grubudaki komorbit hastalıklar

Tablo 6: Kontrol grubundaki komorbit hastalıklar

Tablo7: Başvurudaki vaka grubu laboratuvar değerleri

Tablo 8: Başvurudaki kontrol grubu laboratuar değerleri

Tablo 9: Vaka , kontrol grubu ve toplam katılımcıların GFR ml/dk ortalama değerleri

Tablo 10: Vaka ve kontrol grubu GFR 90 ml/dk altı ve üstü kişi sayısı ve yüzdesi

Tablo 11: Vaka grubu IVIG tedavi öncesi(0.gün) ve sonrası (1.gün) GFR ortalama değeri

Tablo 12: Vaka grubu IVIG tedavi öncesi(0.gün) ve sonrası (1.gün) Bun, Cre ortalaması

Tablo 13: Vaka ve kontrol grubu idrar NGAL ortalama sonuçları

Tablo 14: İdrar NGAL sınır değerine göre vaka ve kontrol grubundaki kişi sayısı ve yüzdesi

Tablo 15: Vaka grubu IVIG öncesi (0.gün) ve sonrası(1.gün) ortalama idrar NGAL değerleri

Tablo 16: Vaka grubunda IVIG tedavisi öncesi ve sonrası sınır NGAL değerine göre kişi sayısı dağılımı

Tablo 17: İdrar NGAL değeri ve diğer bağımsız değişkenlerin korelasyonu

Tablo 18: Komorbit sayısı ve idrar NGAL değeri ilişki tablosu

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Çalışmadaki toplam katılımcıların cinsiyet dağılımı

Şekil 2: Vaka ve kontrol grubu yaş ortalaması grafiği

Şekil 3: IVIG tedavisi öncesi (0.gün) ve sonrası(1.gün) ortalama idrar ölçüm grafiği

Şekil 4: IVIG tedavisi öncesi (0.gün) ve sonrası(1.gün) ortalama idrar NGAL ölçüm grafiği

Şekil 5: İdrar NGAL ve kreatinin korelasyon grafiği

Şekil 6: İdrar NGAL ve mikroalbümin/kreatinin korelasyon grafiği

KISALTMALAR

ABH: Akut Böbrek Hasarı

IVIG: İntravenöz İmmünglobulin G

NGAL: Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

IGG: İmmünglobulin G

IGM: İmmünglobulin M

IGA: İmmünglobulin A

ITP: İmmün Trombositopenik Purpura

BUN: Kan Üre Nitrojeni

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

IL: İnterlökin

KDA: Kilodalton

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

FDA : American Food and Drug Administation

ÖZET

Giriş ve Amaç: İntravenöz İmmünglobulin G (IVIG) , Kawasaki, kronik inflamatuar demiyelinizan nöropati, B hücreli lenfositik lösemi gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Ticari IVIG preparatlarının polimerleşmesini önlemek amacıyla stabilizan maddeler kullanılmaktadır. Sükroz bunlardan biridir ve osmotik nefrozise yol açarak akut böbrek hasarı oluşturabilmektedir . Bu calışma; ilk 24 saatteki Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin'in (NGAL) düzeyinin IVIG tedavisi esnasında gelişebilecek ABH'ni öngörmek konusunda yararlı olup olmadığını ortaya koymak amacı ile planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2022- Eylül 2022 tarihleri arasında Maltepe Üniversitesi Hastanesi İç hastalıkları ve Nöroloji Kliniğinde yatarak IVIG tedavisi altındaki 25 gönüllü hasta ve 10 tedavi uygulanmayan, benzer özellikli gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Vaka grubunun IVIG tedavisi öncesi(0.gün) ve sonrası(1.gün) kan bun, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfor, ürik asit ve idrar NGAL, mikroalbümin/ kreatinin ölçümleri yapılmıştır. Tedavisi devam eden hastaların 5.gün kan biyokimyasal tetkikleri tekrarlanmıştır. Kontrol grubunun ise kan bun, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfor, ürik asit ve idrar NGAL, mikroalbümin/ kreatinin ölçümleri yapılmıştır. Hastaların ve kontrol grubunun komorbitleri , kullandıkları ilaçları sorgulanarak izlem formuna kaydedilmiştir. Kan ve idrar laboratuar ölçümleri Maltepe Üniversitesi Hastanesi laboratuarında yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz: Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 26 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Anlamlılık p< p0.05 düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 25'i IVIG alan hasta, 10'u kontrol grubunda olmak üzere toplam 35 kişi dahil edilmiştir. Genel olarak çalışmaya katılan kadın hastaların oranı %60,0, erkek hastaların oranı %40,0'dır.Kadın ve erkek oranı kontrol ve vaka grubunda benzerdir. Tüm katılımcıların yaş ortalaması ise 64,71 ±14,53 olarak hesaplanmıştır. Vaka grubunun NGAL sonucu ortalaması 28,3±49,50 ng/ml olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunun NGAL sonuç ortalaması ise 23,15± 26,43 ng/ml olarak hesaplanmıştır p: 0,75 olup iki grup arasında

istatistiksel farklılık yoktur. IVIG tedavisi alan 25 vaka grubundaki hastaların tedavi öncesi idrar NGAL değer ortalaması 28,36±49,52ng/ml olup vaka grubunun IVIG tedavi sonrası 1.gün değer ortalaması ise 44,5±79,78 ng/ml dir. P değeri 0,178 olup fark istatistik olarak anlamlı değildir. Çalışmadaki septik 2 hastanın IVIG öncesi ve sonrası idrar NGAL değerleri sınır değer olan 131,7 ng/ml üzerinde olup devamında iki hastada da akut böbrek yetmezliği gelişmiştir. İdrar NGAL ve idrar mikroalbümin/kreatinin korelasyon analizinde p 0,03 olarak saptanmıştır.

Tartışma ve Sonuç: Sükroz içermeyen IVIG preparatları ile tedavi gören hastalarda IVIG e bağlı bir akut böbrek hasarı gelişmemiştir. IVIG tedavi sonrası idrar NGAL ölçümleri daha yüksek saptanmış olup tedavi öncesi NGAL ölçümü ile kıyaslandığında anlamlı bir istatistiksel farklılık izlenmemiştir. Tedavideki 2 septik hastanın tedavi öncesi ve sonrası idrar NGAL ölçümleri yüksek seyretmiş olup, ABH 72 saat sonra gelişmiştir. İdrar NGAL düzeyi ve idrar mikroalbümin/kreatinin düzeyinin birbiri ile bağlantılı bulunması uygulamanın böbrekte bir miktar hasara yol açmış olduğunun kanıtı olarak yorumlanabilir.

Anahtar Kelime: İntravenöz İmmünglobulin G, Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin, akut böbrek hasarı(ABH), biyobelirteç

SUMMARY

Introduction and Aim: Intravenous Immunoglobulin G (IVIG) is used in the treatment of diseases such as Kawasaki, chronic inflammatory demyelinating neuropathy, B-cell lymphocytic leukemia. Stabilizing agents are used to prevent the polymerization of commercial IVIG preparations. Stabilizing substances such as sucrose may cause acute kidney injury by causing osmotic nephrosis. In this study ; It was planned to reveal whether the Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) level in the first 24 hours is useful in predicting AKI that may develop during IVIG treatment.

Materials and Methods: Between January 2022 and September 2022, 25 voluntarily patients under IVIG treatment and 10 voluntarily control group at Maltepe University Hospital Internal Medicine and Neurology Clinic were included in the study. Blood bun, creatinine, sodium, potassium, calcium, magnesium, phosphorus, uric acid and urine NGAL, microalbumin/creatinine measurements were made before(0 day) and after(1 day) IVIG treatment of the case group. Blood biochemical tests were repeated on the 5th day of the patients whose treatment continued. In the control group, blood bun, creatinine, sodium, potassium, calcium, magnesium, phosphorus, uric acid and urine NGAL, microalbumin/creatinine measurements were made. The comorbidities of the patients and the control group were recorded in the follow-up form by questioning the drugs they used. Blood and urine laboratory measurements were made in the laboratory of Maltepe University Hospital.

Results: A total of 35 people, 25 of whom received IVIG, and 10 of whom were in the control group, were included in the study. In general, the rate of female patients participating in the study is 60.0%, and the rate of male patients is 40.0%. The ratio of female and male patients is similar in the control and case groups. The mean age of all participants was calculated as 64.71 ± 14.53. The mean NGAL result of the case group was calculated as 28.3±49.50 ng/ml. The mean NGAL result of the control group was calculated as 23.15±26.43 ng/ml, p: 0.75, and there was no statistical difference between the two groups. The mean urinary NGAL value of the patients in the 25 case group who received IVIG treatment was 28.36±49.52ng/ml before the treatment, and the mean value on the 1st day after IVIG treatment in the case group was 44.5±79.78 ng/ml. The P value is 0.178 and the difference is not statistically significant. Urine NGAL values before and after IVIG in the 2 septic patients in the study were above the

cut-off value of 131.7 ng/ml, and acute renal failure developed in both patients. In the correlation analysis of urine NGAL and urine microalbumin/creatinine, p was determined as 0.03

Discussion and Conclusion: Acute kidney injury due to IVIG did not develop in patients treated with IVIG preparations that do not contain sucrose. Urine NGAL measurements were found to be higher after IVIG treatment, and no statistically significant difference was observed when compared to pre-treatment NGAL measurement. Urine NGAL measurements were high before and after treatment in 2 septic patients in treatment, and acute renal failure developed after 72 hours. The correlation of urinary NGAL level and urinary microalbumin/creatinine level can be interpreted as evidence that the application caused some damage to the kidney.

Keywords: Intravenous Immunoglobulin G, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, acute renal failure, biomarker

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İntravenöz İmmünglobulin G, sağlıklı donörlerden elde edilen plazmanın çeşitli işlemlerden geçirilerek saflaştırılmasıyla elde edilen ve Kawasaki, kronik inflamatuar demiyelinizan nöropati, B hücreli lenfosittik lösemi gibi romatolojik,hematolojik ve nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan ticari preparatlardır. Üretim aşamasında, IVIG lerin polimerleşmesini engellemek amacıyla stabilizan kullanılmaktadır. Bu stabilizanlar; sükroz, maltoz, glikoz, d sorbitol, mannitol, glisin ve prolin gibi moleküller içerir. IVIG tedavisi esnasında görülen yan etkilerden bu dengeleyici maddelerin sorumlu olduğu düşünülmektedir Bu yan etkilerden en onemlisi de akut böbrek hasarı gelişmesidir.

Çalışmamızda intravenöz immünglobulin tedavisi alan hastalarda akut böbrek hasarı gelişip gelişmediğini gözlemlemek ve uygulamadan sonra ilk 24 saatte ölçülen idrar Nötrofil Jelatinaz ilişkili Lipokalin (NGAL) duzeyinin erken dönemde, ABH gelişmesinin bir habercisi olup olamayacağının belirlemedeki rolünü ortaya koymayı amaçladık.

Oluşabilecek akut böbrek hasarı ilk 24 saatte henüz bun, kreatinin gibi diğer biyokimyasal parametreler yükselmeden Nötrofil Jelatinaz ilişkili Lipokalin (NGAL) ile tespit etmek akut böbrek hasarının erken tanısı ve yönetiminde faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak; IVIG tedavisine bağlı olarak oluşabilecek akut böbrek hasarının ortaya konması ve NGAL ile erken dönemde ABH tespitindeki hassasiyetini ortaya koymayı amaçlayarak hem ulusal hem uluslararası literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

,

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNTRAVENÖZ İMMÜNGLOBULİN

2.1.1.İntravenöz İmmünglobulin tanımı

İntravenöz immünglobulin (IVIG) ler, sağlıklı donörlerden toplanan plazmaların çeşitli aşamalardan geçirilerek saflaştırılmasıyla elde edilen, immünmodülasyon ve antiinflamatuar etkinliğe sahip olan intravenöz olarak uygulanan immünglobulin G preparatlarıdır.

IgG edinilmiş bağışıklıkta rol oynayan ve plazmada en yüksek konsantrasyonda bulunan glikoprotein yapıdaki bir antikordur. Ortalama yarı ömrü 3 haftadır. Birbirine disülfit bağıyla bağlanmış, birbirinin tamamen aynısı olan iki ağır, iki hafif zincirden oluşur. Her zincirde, antijenleri bağlayan değişken bölge, Fc reseptörüyle etkileşime geçerek kompleman aktiflenmesine neden olan sabit bölge bulunur(1). Ig G nin 4 subtipi bulunur. Bu subtipler ; IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4 tür. Subtipler moleküler yapı olarak çok benzer olmakla birlikte kompleman aktivasyonları, antijen bağlama özellikleri ve yarı ömürleri birbirinden farklıdır. IgG1 in çözünebilir membran proteinlerine, IgG2 nin kapsüllü bakterilerin polisakkarit antijenlerine, IgG4 ün allerjenlere karşı yanıtları daha spesifiktir. IgG3 ün ise yarı ömrü kısa olması sebebiyle inflamatuar süreçteki rolü kısıtlıdır(2).

2.1.2. İntravenöz İmmunglobulin Tarihçesi

İlk defa, 1890 yılında Emil Behring ve Shibasaburo Kitasato tarafından gerçekleştirilen hayvan deneyinde , tetanoz toksinine karsı bağışıklığı gelişmiş olan tavşanlardan alınan serumların etkinliği, canlı tetanoz basili ve tetanoz toksini ile enfekte edilmiş fareler üzerine deneysel olarak incelenmiştir(3). İmmün serum globulin, İkinci Dünya Savaşı sırasında, Harvard Tıp fakültesi E.J. Cohn ve ekibi tarafından , soğuk etanol çöktürme yöntemi ile elde edilmiş ve intramüsküler olarak uygulanmıştır(4). 1952 yılında, Bruton, agamaglobulinemisi olan bir çocuk hastada pnömokok enfeksiyonunu tedavi etmek amacıyla insan IgG kullanmıştır. IgG tedavisinden sonra gama globulin seviyesinde belirgin artış oldugu gozlenmistir. İmmünglobulinlerin intravenöz uygulamasının, anaflaksi oluşumuna sebep olması üzerine , etkinlilik ve etkinin daha sınırlı olduğu cilt altı veya kas içi enjeksiyonlar tercih edilmiştir. Bu dönemde intravenöz uygulama ile gelişen anaflaktik reaksiyonun oluşan IgG agregatlarına bağlı olduğu düşünülmüştür(4,5).

İlk intravenöz immünglobulin G uygulaması ise 1962 yılında gerçekleşmiştir. Dr. Barandun ve arkadaşları tarafından yayımlanan çalışmada, IVIG uygulamasına bağlı yan etkilerin Y globulinin antikompleman aktivitesine bağlı olduğu, düşük pH, Y globulinin enzimatik parçalanması veya ultrasantifirüjle bu etkilerin azaltılabileceği belirtilmiştir(6). Bu dönemde IgG agregatların oluşumu ve antikompleman aktivitesinin azaltılması amacıyla papain ve tripsin enzimleri kullanılmış fakat bu işlem IgG yarı ömrünü kısaltmıştır . Zaman içinde kimyasal ve enzimatik modifikasyonlar çeşitlendirilmiş; klinik kullanıma uygun, stabil, %4-5 derişimli, monomerik IVIG solisyonlarının tedavide kullanımı sağlanmıştır(7). 1980lerin başına gelindiğinde, firmalar tarafından üretilen yüksek saflık derecesinde, iyi tolere edilebilen IVIG preparatlarının modern üretim teknikleri ile kullanımı yaygınlaşmıştır(8).

2.1.3 İntravenöz İmmünglobulin Üretim aşamaları

IVIGlerin üretim aşamasında ayrışma ve saflaştırma basamakları bulunmaktadır. IVIG in plazmadan ayrışması ve saflaştırılması için iki teknik bulunmaktadır. Bu teknikler, daha eski bir yöntem olan etanol ile çöktürme ve daha yeni bir yöntem olan anyon değişimli kromatografi yöntemidir. Etanol ile çöktürme, birçok firmanın IVIG üretiminde hala çoğunlukla kullandığı temel ayrışma ve saflaştırma tekniğidir(9). Anyon değişim, kromatografi yöntemi ile karşılaştırıldığında , soğuk etanol ile çöktürmenin en büyük dezavantajı; yan etkilerin daha fazla oluşmasına sebep olan kontaminantlar içermesidir. Bu kontaminant maddeler: prekallikrein aktivatör, plazmin plazminojen aktivatörü, prekallikrein, aktif koagülasyon faktörleri, immünglobulin A ve immunglobulin M dir.(5) 2000 yılında, Wolberg ve arkadaşları, farklı 8 firmanın ürettiği 29 IVIG örneğini içerdikleri prokoagülasyon faktörleri açısından incelemiştir. Bu örneklerin 26 tanesinin, faktör XI dan yoksun plazmaya eklendiğinde pıhtılaşma süresinin kısaldığı tespit edilmiştir. IVIG numunelerindeki prokoagulan aktivitenin, anti faktor XI poliklonal antikor tarafından inhibe edilebildiği görülmüş ve çalışmanın neticesinde bazı IVIG preparatlarinin faktor XI kontaminantı içerdiği sonucuna varılmıştır(10). Koagülasyon faktörleri içeren intravenöz immünglobulin tedavisini alan hastalarda tromboz riski oluşmaktadır. Bir plazma ürünü olan IVIGin transfüzyonu esnasında bakteri ve virüslerin hastaya geçişini engellemek için üretim esnasında koruyucu güvenlik aşamaları geliştirilmiştir. Bakteriler büyük boyutlarından dolayı filtrasyon esnasında uzaklaştırılırken virüslerin çok küçük boyutlarda olması sebebiyle preparat üretimi esnasında daha büyük bir tehlike arz eder. Hepatit B, hepatit C, HIV gibi zarflı virüsler, hepatit A, parvovirüs gibi zarfsız virüslere göre

daha kolay inaktif olabilmektedir(11). Soğuk etanol ile çöktürme , düşük pH (4.4-4.9) kombinasyonu, IVIG üretiminde kullanılan ve aynı zamanda zarflı virüsleri ortadan kaldıran gelenekselleşmiş yöntemlerdir. Virüs eliminasyonu amacıyla son 25 yılda geliştirilmiş teknikler ; 60 C de pasterizasyon, çözücü deterjan tekniği (çözücü olarak bütilfosfat kullanılır), kaprilik asit ile damıtma ve nanofiltrasyondur. Eski ve yeni teknikler , üretim aşamasında ikili olarak kullanılmakta olup, IVIGlerin virüslerden tamamen saflaştırılması hedeflenmektedir(12).

Birçok firmanın ürettiği IVIG preparatının pH derecesi 6-7 aralığındadır. Fakat daha düşük pH derecesinde agregat oluşumu daha kolay engellenebildiğinden, stabilite için ideal pH aralığı 4-.4.5 aralığıdır. pH derecesi 4.5 üzerinde olan her IVIG preparatının stabilitesi ve agregasyon oluşumunun önlenmesi ek bir ajanla sağlanır(13). 1982 de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) , ticari IVIG üretimi konusunda belirlediği standartları yayınlamıştır. Bu standartlara göre; IVIG ler prekallikrein aktivatörleri, kinin, plazmin gibi kontaminantları ve birikebilen katkı maddelerini içermemelidir. IVIG preparatları olabildiğince düşük IgA içermeli, IgG agregatlarından fakir olmalıdır. Preparatlar, en az %90 oranında intakt, modifiye edilmemiş IgG içermelidir. IgG lerin opsonizasyon, kompleman bağlama gibi biyolojik aktiviteleri korunmuş olmalıdır. Preparatlar tüm IgG alt gruplarını içermelidir. WHO standartlarına göre parenteral immünglobulinler en az sağlıklı 1000 plazma vericisinden elde edilmeli, aynı zamanda preparatlar ml başına en az 0.1 I.U. hepatit B antikoru ve 1:1000 hepatit A antikor titresini bulundurmalıdır(14). Pozitif HVli bireyler, hepatit B, hepatit C taşıyıcıları, aktif enfeksiyonu olan ve antibiyoterapi altındaki hastalar sağlıklı plazma vericisi olarak kabul edilmemektedir.

Tablo 1: Ticari İntravenöz İmmünglobulin G Preparatları(15)

Ticari İsim	Üretici Firma	Hazırlanışı	Kullanılan Stabilizan	Antimikrobiyal prosedür	Ig A miktari (mikrogram/ ml)
Octogam	Octopharma	%5 likit	Maltoz	Çözücü Deterjan Düşük Ph	100
Flebogamma	Grifols	%5 %10 likit	D-sorbitol	Soğuk etanol fraksiyonu, iyon değişimi, kromotagrafi' düşük pH, çözücü deterjan, nanofiltrasyon	%5 <50
Tegelin	Er-kim	Liyofilizasyon	Sukroz	Cohn oncley soğuk etanol fraksiyonu, derin filtrasyon, ultrafiltrasyon, nanofiltrasyon, düşük Ph pepsin ekimi	17
Gamunex	Biem	Likit	Glisin	Kaprilik asit/ Kromografi	0.046 mg/ dl
Kiovig	Baxter	Liyofilizasyon	Glisin	Cold Oncley soğuk ehanol fraksiyonu, solvent deterjan (SD) nanofiltrayson (35 nm) düşük Phda inkübasyon yüksek dereceli sıcaklık, pastorizasyon (21-23 gün)	<0.14 mg/ ml
Ig Vena	Onco Drug	Likit	Maltoz	Çözücü deterjan	<0.05 mg

2.1.4. İntravenöz İmmunglobulin G Etki Mekanizması

İntravenöz immunglobulin G, bazı özel mekanizmalar üzerinden otoimmün ve inflamatuar hastalıklarda etki gostermektedir. Birkaç mekanizma üzerinden immünmodulan ve antiinflamatuar etkiler özetlenebilir. Nötrofil, makrofaj, doğal katil hücreleri, eozinofil ve mast hücreleri gibi retikuloendotelyal hücreler üzerinde bulunan FC reseptörünün IgG tarafından tutulması , ITP ve otoantikor ilişkili sitopeninin tedavisinde ana mekanizmayı olusturmaktadır. IVIG ler aktiflenmiş C3b ve C4ü bağlayarak hem hedef hücre üzerindeki doku birikimini hem de membran atak kompleksi (C5b- C9) oluşumunu engelleyerek kompleman aracılı hücre hasarını ortadan kaldırır. Dermatomiyozitli hastalarda bu mekanizma üzerinden immunmodulasyon sağlanır. IgG nin ürettiği antiidiopatik antikorlar, otoantikorları nötrleme yeteneğine sahiptir. Edinilmiş hemofilide, faktör 8 e karşı oluşan otoantikorlar bu mekanizma ile temizlenerek tedavi sağlanır. IVIGin içerdiği, henüz antijenik maruziyeti gelişmemiş olan doğal IgG, IgM ve IgA immün antikorlarla kıyaslandığında daha fazla antijene bağlanma kapasitesine sahiptir. Bu doğal antikorlar demiyelinizasyon tamirinde ve otoreaktif b hücrelerinin büyümesini durdurmada da rol oynamaktadır. Fas reseptörlerine bağlanarak hücre ölümünü düzenleyebilirler(16,17). Aynı zamanda, intravenöz immünglobulinler T hücreleri tarafindan üretilen IL-2 , IL-3, IL-4 IL-5 IL-10 ve TGF b Gm-csf sitokinlerinin üretimini baskılamaktadır(18).

2.1.5 İntravenöz İmmunglobulin G Tedavi Endikasyonları

İmmünglobulin G tedavisi 1952 yılında Bruton tarafından tanımlanmış abetagamaglobulinemide kullanılmaya başlanmış ve tedavi hedefi primer immün yetmezliği olan hastalar olmuştur(5). IgG nin antiinflamatuar etkinliği sebebiyle tedavi endikasyonları günümüzde artmaktadır. IVIG, ensefalomiyelit, Guillian Barre Sendromu, dermatomiyozit, polimiyozit, hipogamaglobulinemi, bakteriyel enfeksiyonlarda proflaksi, kronik inflamatuar demiyelinizan polinoropati, antiviral proflaksi (Hepatit A, kızamık, varisella (maruziyet sonrası proflaksi) , antikor ilişkili kalp, akciğer, böbrek reddi, immuntrombositopeni, Lambort Eaton miyastenik sendrom, multifokal motor nöropati, miyastenia gravis, parvovirüs 19 enfeksiyonu, pemfigus foliacus ve vulgaris, streptokok toksik şok sendromu, Steven Johnson sendromu, sıcak otoimmun hemolitik anemisinde, multipl sklerozda, çocuklarda multisistem inflamatuar sendromunda kullanılmaktadır(19). Covit 19 pandemisinde de IVIG bir tedavi seçeneği olarak birçok merkezde kullanılmıştır. Çin merkezli bir meta analiz çalışmasında, 825 hastane yatışı olan Covit 19 pnömonili hastada IVIG tedavisinin etkinliği araştırılmış ,

durumu kritik olan hastalarda mortalitenin azaldığı ve covit pnomonisi şiddeti ile tedavi etkinliği arasında bir bağlantı olabileceği bildirilmiştir(20).

İntravenöz immunglobulin G tedavisi ilk kez Amerika Birleşik Devletlerinde 1981 yılında American Food and Drug Administation (FDA) tarafından immün yetmezlik sendromu olan hastalarda kullanılmak için onay almıştır. Zaman içinde, multifokal motor nöropati, B hücreli kronik lösemi, immün trombositopenik purpura, Kawasaki sendromu, kronik inflamatuar demiyelinizan nöropati için çeşitli ivig preparatlarına FDA onayı verilmiştir(21).

2.1.6 İntravenöz İmmunglobulin G Yan Etkileri

İntravenöz immunglobulin G infüzyonuna karşı oluşan reaksiyonlar seyrek sıklıkta görülmektedir; görülme sıklığı %5 ve daha düşük oranda bildirilmiştir(22). IVIG lere bağlı yan etkiler infüzyon hızına veya serumdaki immunglobulin G konsantrasyonunun yükselmesine bağlı görülmektedir. En sık görülen yan etkiler; baş ağrısı, titreme, kızarma , sırt ağrısı ve bulantıdır. Genellikle infüzyon hızına bağlı gelisir; infüzyonun yavaşlamasıyla ortadan kalkar. Wheezing gibi orta dereceli semptomlar varlığında infüzyonun durdurulması ve damar içine hidrokortizon ve antihistanik uygulanması önerilmektedir. Orta şiddetli yan etkilerin sebebi tam olarak bilinmemektedir. Yan etkilerin kesin olarak sebebi bilinmese de vücuttaki aktif enfeksiyonlar sebebiyle antikorlar, IVIG ve mikrobiyal antijenler arasında immün kompleksler oluşur ve kompleman sistem aktivasyonu aktiflenir. Bu sebeple infüzyon öncesi bilinen enfeksiyon uygun antibiyotik ile tedavi edilmelidir. Yan etkiler genellikle birinci veya ikinci doz sırasında gerçekleşmektedir. Anaflaksi gelişimi açısından IVIG uygulanma esnasında adrenalin bulundurulmalıdır.

ITP ve Kawazaki gibi tedavide yüksek doz IVIG verilen hastalarda Coombs pozitif hemolitik anemi, akut renal yetersizlik, akut septik menenjit geliştiği bildirilmiştir(23). Olası yan etkileri azaltmak için dikkatli olunmalı, ticari IVIG preparatlarının, IGA , şeker ve osmolarite farklılıkları hastaya uygunluk açısından değerlendirilmelidir.

Tablo 2: İntravenöz İmmünglobulin G Yan Etkileri(25)

	Hafif Şiddetli	**Orta Şiddetli**	**Cok Şiddetli**
	Bulantı Hafif ateşlenme Halsizlik Baş dönmesi Göğüste baskı hissi Katılık	Kusma	
Kardiyak	Taşikardi Kızarma Titreme Başağrısı Migren Çarpıntı	Hipotansiyon	Apopleksi İnme Kardiyak arrest Miyokard infaktüsü Derin venoz tromboz Tromboembolik reaksiyon Vasküler kollaps
Renal			Akut böbrek yetmezliği
Nörolojik	Anksiyete İrriabilite Endişeli olma hali Nöbet geçirme Tremor	Göğüste baskı hissi Bilinç kaybı	Koma Şok
Hematolojik			Hemoliz Pansitopeni lökopeni Coombs pozitifliği
Solunumsal	Oksuruk	Apne Wheezing Dispne Siyanoz Hipoksemi Bronkospazm	Pulmoner emboli Pulmoner ödem Akut respiratuar distress sendrom(ARDS) Transfüzyon ilişkili Akciğer Hasarı (TRALI)
Kas iskelet Sistemi	Sırt ağrısı Miyalji		
İnflamasyon			Aseptik menenjit
Gastrointestinal Sistem	Abdominal ağrı	Hepatik disfonksiyon	
Romatolojik Sistem	Artralji		
Allerjik reaksiyon			Anaflaksi (IGA eksikliği olan hastaların IGA ile sensitizasyonu)

2.2. AKUT BÖBREK HASARI

2.2.1. Akut böbrek hasarının tanımı ve epidemiyolojisi

Akut böbrek hasarı, böbrek fonksiyonlarının günler ve saatler içinde hızlı olarak bozulması ve böbreklerden sağlıklı olarak atılamayan ürenin vücutta birikmesi olarak tanımlanmaktadır. Akut böbrek hasarı (ABH) tanısı için birkaç farklı kriter belirlenmiştir. Yaygın olarak kullanılan kriter; hesaplanan glomerüler filtrasyon hızının %50 nin altına düşmesi veya serum kreatinin değerinin başlangıç değerine kıyasla 0.5 mg /dl artış göstermesi veya 2 katına yükselmesidir(25). ABY klinikte sık görülen bir tablodur. İnsidansı, hastanede yatan hastalarda %5-7 oranındayken genel durumu kritikleşmiş hastalarda ise bu oran %50 ye kadar çıkabilmektedir(26).

2.2.2. Akut Böbrek Hasarı Etyolojisi ve Patofizyolojisi

Böbrek kardiyak outputun yaklaşık %25 i ile beslenmektedir. Sağlıklı böbreklerin glomerüllerinde günlük yaklaşık olarak 180 litre idrar süzülmekte olup çoğunluğunun geri emilmesiyle yaklaşık olarak 1-2 litre idrar çıkışı olmaktadır. Akut böbrek hasarı sebepleri; prerenal, renal ve postrenal olarak 3 kategoriye ayrılmaktadır. Prerenal sebepli ABHler %60-70 oran ile en sık görülen ABHleri oluştur. Renal kan akımının azalmasına bağlı olarak glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma görülür fakat böbrek glomerül yapısı korunmaktadır. Afferent arteriol dilatasyonu ve efferent arterin vazokontriksiyonu ile oluşan oto regülasyon mekaniği ile glomerüler kapiller basınç dengede tutulmaktadır. Glomerüler kapiller basincin oluşturduğu güç ile böbrekteki süzülme gerçekleşmektedir. Arteriyel renal basıncın < 70 olmasıyla bozulan glomerüler filtrasyon, arteriyel basıncın 50nin altına düşmesiyle ise tamamen durur. Tansiyon düşüklüğüne bağlı olarak böbreklere giden kan akımı azaldığında prostoglandin salgılanarak afferent arteriyolun vazodilatasyonu ve efferent arteriyolun vazokontriksiyonu sağlanarak glomerüler filtrasyon hızı korunmaya çalışılır. Prerenal ABH sebeplerini kardiyorenal sendrom, hemorajik şok, kusma, geniş yanıklar, abdominal kompartıman sendromu, hipotansiyon, böbrek transplantı, peritonit, pankreatit, anjiotensin reseptör blokörü kullanımı, anjiotensin dönüştürücü enzim eksikliğidir. Renal sebepli ABH de ise tübül , glomerül, interstisyum ve böbrek içi damarları etkileyen patolojiler bulunmaktadır. Renal ABH sebepleri arasında; nefritler, trombotik mikroanjiopati, orak hücreli anemi, sepsis, nefrotoksik ilaç kullanımı, anestezik maddeler, rabdomiyoliz, monoklonal gamopatiler, ağır metal maruziyeti, ürat kristalleri bulunmaktadır. Postrenal ABHde ise tübül ve üretra arasındaki üre atılım yolağında oluşan tıkanıklık sebebiyle tübül içi basınç artmış ve glomerüler filtrasyon hızı düşmüştür. Postrenal sebepli ABHde belirgin bir klinik tablonun

oluşması için iki böbreğin obstrüksiyondan etkilenmesi gereklidir fakat hastanın daha önceden var olan böbrek fonksiyon bozukluğunda ise tek böbreğin obstrüksiyondan etkilenmesiyle de ABH gelisebilir. Postrenal ABH sebepleri arasında bilateral üreteral obstrüksiyon, mesane disfonksiyonu ve mesane obstrüksiyonu, mesane taşları, prostat hipertrofisi ve retroperiteonel fibrozis gösterilmektedir(27,28,29,30).

2.2.3 Akut Böbrek Hasarı Gelişimindeki Risk Faktörleri

Akut böbrek hasarında; hastaya ait risk faktörleriyle birlikte, atık su arıtımında bozukluk, hastaya yetersiz sağlık hizmetinin sağlanması gibi çevresel ve sosyoekonomik faktörler rol oynar. Yaş, hipotansiyon, anemi, yetersiz sıvı alımı, kronik böbrek yetersizliği varlığı, kalp yetersizliği, sepsis, enfeksiyon varlığı, nefrotoksik ilac kullanımı, geçirilmiş büyük cerrahi işlemler ABH açısından riskleri oluşturur(28). Yoğun bakım hastaları ABH açısından risk altında olup diyaliz veya yapay böbrek tedavisine ihtiyaç duyabilmektedir. Böbrek hasarının da geliştiği multiorgan yetmezliği tablosuyla birlikte veya tek başına sepsis, kanama gibi risk faktörleriye hastalar ABH tablosuna girebilmektedir. Hastaların yaklaşık %20 sinde ABH gelişmekte olup tutulum yeri sıklıkla tübüller olmaktadır. Tübüler hasarın en sık sebebi ise sepsis olarak gösterilmektedir. Yoğun bakımdaki yüksek ABH oluşma riskine karşılık ABH sebepli mortalite %5-10 un altındadır(31).

2.2.4 Akut Böbrek Hasarı Evreleri

Akut böbrek hasarı RIFLE (risk, hasar, yetmezlik, böbrek fonksiyon kaybı, son dönem böbrek yetmezliği) sınıflamasına göre risk; serum kreatinin seviyesinde 1.5 kat artış veya GFRde %25 den fazla düşüş , hasar; serum kreatinin seviyesinde 2 kat artışı veya GFRde %50 düşüş, serum kreatinin seviyesinde 3 kat artışı veya GFRde %25 düşüş, böbrek fonksiyon kaybı; 4 hafta süreyle böbrek fonksiyonlarının tamamiyle kaybedilmesi, son dönem böbrek yetmezliği 3 aydan fazla süren, böbrek fonksiyonlarının kaybı olarak tanımlanmıştır(32). 2007 yılında RIFLE evrelendirmesi modifiye edilmiş olup 3 evreden oluşan AKIN kriterleri oluşturulmuştur. RIFLE evrelendirmesindeki risk kategorisi AKIN evrelemesi 1. evreye karşılık gelmekte olup , 48 saat içinde serum kreatinin seviyesinde 0.3 mg/dl artış olması ile genişletilmiştir. 2. Ve 3. Evre kriterleri RIFLE sınıflamasındaki hasar ve yetmezlik evresi kriterleriyle aynı olup RIFLE sınıflandırmasında böbrek fonksiyon kaybı ve son dönem böbrek yetmezliği evreleri kaldırılmıştır(33). 2012 yılında RIFLE ile belirgin farklılığı bulunmayan, hastanedeki mortalite analizlerinde öngörüsü daha yüksek olan KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) sınıflaması geliştirilmiştir(34).

2.2.5 Akut Böbrek Hasarı Tedavisi

Akut böbrek hasarı tedavisi sağlandığı takdirde geri dönüşümlü bir tablodur. ABHnin erken tespiti ve hastanın durumunu kritikleştirecek bozuklukların yönetimi, sıvı ve elektrolit dengesini sağlamak oldukça önemlidir. Pulmoner ödem, yaygın asidoz, hiperkaleminin tedavisine acil başlanmalıdır. Potasyumun 6.5 üzerine çıktığı hiperkalemi kardiyak aritmi ve arreste sebep olur. İnsülin glukoz tedavisi, salbutamol hiperkalemi tedavisinde kullanılır. Pulmoner ödem tedavisinde furosemid kullanılır(35). Metabolik asidoz kan pH ının 7.2 nin altına inmesi olarak tanımlanır ve sodyum bikarbonat ile tedavisi sağlanır. ABH tedavisi esnasında nefrotoksik ilaç kullanımı kesilmeli, idrar çıkışı yakın takip edilmelidir. Dopamin böbrek akımını dengede tutmak için, N-asetil sistein kontrast maddeye bağlı nefrotoksisiteyi engellemek için kullanılmaktadır(36). Hiperpotasemi, sıvı yüklenmesi, asidoz, hastanın bilinç durumunun hızla bozulması ve nöropati gibi nörolojik semptomlar diyaliz tedavisini gerektirmektedir. Diyaliz tedavisinin erken başlanması ile perikardit gibi komplikasyonlar engellenebilir. Diyaliz açısından kan bun ve kreatininin kesin bir değeri olmamakla birlikte Bun %70 üzeri olması ve kreatinin 6 mg/ dl den büyük olması (6-8 mg/dl) hastanın diyaliz ihtiyacı olduğunu göstermektedir(31).

2.2.6 İntravenöz İmmunglobulin Kullanımında Akut Böbrek Hasarı Oluşumu

İntravenöz verilen immunglobulinlerin dimerleşmesi ve polimerleşmesi yan etki oluşumunda rol oynar. Bu durumun önüne geçmek için immunglobulinlere sükroz , maltoz ,glukoz , d sorbitol , mannitol , glisin ve l prolin gibi stabilizatör rol oynayan moleküller eklenir(37). IVIG uygulamasına bağlı olarak gelişen akut böbrek hasarının kullanılan bu stabilizatörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. IVIG kullanımına bağlı oluşan akut renal hasar seyrek oluşan fakat ciddi bir durumdur. İlk olarak 1987 de bildirilmiştir. Genellikle, tedavi sonrası 3-10 gün içinde görülür, tedavi edildiği takdirde geri dönüşümlüdür. Bazı hastalarda ise hemodiyaliz ile tedavi sağlandığı bildirilmiştir(38). Maltoz, glukoz, sorbitol, mannitol, glisinin akut renal hasar oluşturma insidansı bir diğer stabilizatör olan sükroza göre oldukça düşüktür. Bildirilen ABH vakalarının yaklaşık %90 ında sükroz kullanılan stabilizatördür(39). Böbreklerde sükraz üretilmez. Bu sebeple intravenöz uygulanmış sükraz bileşenleri vücutta parçalanamaz ve proksimal tübülde birikir. Tübül epitel hücrelerine pinositoz yoluyla giren sükroz hiperosmolarite oluşturur ve epitel hücrelerini şişirir. Tübüllerde oluşan vakualizasyon ve epitel hücrelerde şişme neticesinde tübüler lamina daralır ve proksimal epitel hücrelerinin dejenerasyonu yoluyla akut böbrek hasarı meydana gelir(37).

2.2.7 Akut Böbrek Hasarının Erken Tespitinde Biyobelirteç Kullanımı

Akut böbrek hasarının erken tespiti, tedavinin erken planlanması, hayatı tehdit edebilecek olası komplikasyonların önlenmesi ve hasarın böbreğin hangi bölgesinde patolojinin geliştiği konusunda bilgi vermesi açısından önemlidir. Akut böbrek hasarının tanısında ve şiddetin tespitinde serum kreatinin yüksekliği ve hastanın idrar çıkışı kullanılmaktadır. Serum kreatinini , glomerüllerin süzme kapasitesinin yarıya inmesinde yükselmeye başlar. Kreatininin aminoasidi kaslarda da yoğun olarak bulunduğundan, kas kütlesi miktarı , kaslarda hasar ve tübül salgısına bağlı olarak miktarı böbrek yetmezliğine bağlı olmaksızın değişebilir. İdrar çıkışı glomerüler filtrasyon hızındaki düşüşe karşı daha hassastır fakat özgünlüğü daha düşüktür. İki biyobelirteç de glomerüllerin süzme fonksiyonları hakkında bilgi vermesine karşın tübüllerde oluşan hasar mekanizmasını açıklayamamaktadır(40).

Modern tıbbın ilerlemesiyle birlikte kan ve idrarda bakılabilen biyobelirteçler geliştirilmektedir. İdrardaki biyobelirteçler akut hasarı belirlemede daha başarılıdır. Biyobelirteçler tek başına veya kombine edilerek kullanılabilirler. N asidaz B glukozaminidaz, B2 mikroglobülin, a1 mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein, sistatin C mikroalbümin, böbrek hasar molekülü 1, klusterin, nötrofil jelatinaz bağlantılı lipokalin (NGAL), Il-18, sistinden zengin protein , osteopontin, yağlı asit bağlayıcı protein, sodyum/ hidrojen değiştirici isoform, fetuin A kullanılmakta olan biyobelirteçlerdir . Akut böbrek hasarı ile biyobelirteçlerin ilişkisi bozulmuş filtrasyon bariyeri, azalmış tübüler geri emilim, böbrek hücre hasarıyla birlikte tübüler proteinlerin salınımı, inflamatuar hücrelerin aktivasyonu ve aktivasyon ürünlerinin salınması mekanizmaları ile açıklanabilir. İyi bir biyobelirteç, hasarı takiben kısa sürede (saatler veya dakikalar içinde) yükselmeli, sayısal olarak yükselme miktarı böbrekteki hasara özgü olmalı, hasar sonrası iyileşme döneminde miktarında azalma tespit edilebilmelidir. Biyobelirteçlerin akut böbrek hasarının tespitindeki mekanizma farklılıkları sebebiyle farklı biyobelirteçlerin klinik kullanımları araştırılmaktadır. Örneğin ; sistatin c glomerül tarafından filtre edilmektedir ve tübüller tarafından katabolize edilir veya geri emilir. Olası böbrek hasarında sistatin c nin filtrasyonu azalmakta olup kandaki seviyesi artar. Fakat ileri yaş, erkek cinsiyet , glukokortikoid kullanımı, tiroid fonksiyon bozuklukları, sigara kullanımı gibi idrarda sistatin c seviyesini artıran faktörler sebebiyle akut böbrek hasarında kullanımı sınırlıdır. Bir diğer örnek olarak , distal tübülde ve toplayıcı tübülde üretilen IL-18 in idrardaki miktarı akut tübüler nekrozda artmaktadır fakat vücuttaki inflamatuar süreçlerinde de yükselmesi sebebiyle kullanımı sınırlıdır(41,42).

2.2.8 Bir Biyobelirteç Olarak Nötrofil Jelatinaz Bağımlı Lipokalin

Akut böbrek hasarı (ABH) nın erken tanısı tedavi şansını oldukça etkilemektedir. Kandaki kreatinin seviyesinin ölçümü gibi klasikleşmiş biyobelirteçlerin kullanımı ile ABH tanısında ve tedavisinde gecikmeler görülebilmektedir. Herhangi bir girişimsel işlem gerekmeden kanda veya idrarda bakılabilen, hasara özgün yanıtlar verebilen biyobelirtec ihtiyacı nötrofil jelatinaz bağımlı lipokalin (NGAL) gibi bazı molekülleri ön plana çıkarmıştır.

Lipokalin onkojen 24p3 olarak da bilinmekte olan NGAL , ortalama 25 kDa ağırlığında, dilsulfit bağları içeren polipeptit bir insan molekülüdür. Nomonerik veya dimerik olmalarına göre yarı ömürleri sırayla, 10-20 dakika arasında değişmektedir. NGAL, nötrofil, epitel hücreleri, gastrointestinal sistem traktı, tükürük bezleri, reproduktif sistem hücreleri gibi birçok hücre ve dokuda üretilmektedir. NGAL böbreğin gelişiminde ve hasar sonrası iyileşmesinde rol oynar. Kolonda , inflamasyon veya neoplazi varlığında da NGAL miktarının arttığı saptanmıştır. Bulgular ışığında NGALin bir growth faktor olduğu düşünülmektedir(43) Pankreas kanseri tanısında NGALin özgüllüğü %88 olarak tespit edilmiş olup kanser tanısında potansiyel bir biyobelirteç olarak görülmektedir(44). Kolorektal adenom ve kanserlerinde, serum NGAL seviyesinin yükselmesiyle birlikte artışın hastalık evresi ile paralel olduğu bildirilmiştir(45). Hayvan deneylerinde Nötrofil Jelatinaz Bağımlı Lipokalin (NGAL) in, iskemik ve nefrotoksik böbrek hasarını takiben en erken yükselen proteinlerden biri olduğu tespit edilmiştir. Yapılan bazı preklinik çalışmalarda da NGAL proteinin akut hasardan hemen sonra kanda ve idrarda yükselebildiği belirtilmektedir(46).

NGAL in bir biyobelirteç olarak ABH tanısındaki hassasiyeti ile ilgili klinik çalışmalar devam etmektedir. Yıldız ve ark tarafından yapılan bir klinik çalışmada, kardiyopulmoner bypass cerrahisi sonrası akut böbrek yetmezliği gelişen hastalarda NGAL seviyesinin operasyon sonrası ilk 6 saatte yükseldiği ve 24 saat içinde düşmeye başladığı, operasyon sonrası 24. saatte yükselmeye başlayan statine göre hasarı daha erken tespit ettiği bildirilmiştir(47). Yeğenağa tarafından, böbrek yetmezliği geçmiş olmayan 107 yoğun bakım hastasından alınan NGAL örnekleri üzerindeki çalışmada, ilk 48 saatte NGAL miktarının ölçümü ve 7 günlük takibinde NGAL düzeyinin 48 saat içinde yükseldiği saptanmıştır. Hastaların %35inde akut böbrek yetmezliği gelişmiş , bu hastalarda NGAL seviyesinin daha yüksek olduğu ve NGAL'in ilk 48 saatte akut hasarı belirleyebildiği görülmüştür(48). NGAL seviyesi hem plazma hem de idrarda immunoassay metodu ile çalışılabilmektedir. ABH erken tespitinde , plazma ve üre NGAL ölçümlerinin karşılaştırılması ve hangisinin daha avantajlı olduğunun saptanması ile ilgili çalışmalar devam etmekte olup henüz netleştirilmemiştir. 2021 yılında Konkuk Üniversitesinde akut böbrek hasarı şüphesi bulunan 151 hastanın üre ve plazma NGAL seviyesi

ölçülmüş olup erken ABH saptanmasında üre NGAL seviyesinin ölçümünün daha başarılı sonuç verdiği saptanmıştır(49). Yoğun bakımda tedavi altında septik şok gelişen pediatrik hastalarda plazmadaki NGAL seviyesinin ölçümünün akut böbrek yetmezliğini saptamada sensivitesinin yüksek fakat özgüllüğünün düşük olduğu sonucuna varılmıştır(50). Yapılmakta olan çalışmalarla NGAL'in , ABH nin erken tespitinde o umut verici bir biyobelirteç olup, NGAL konusunda akademisyen ve klinisyenler çalışmaları devam ettirmektedir(51).

3.BULGULAR

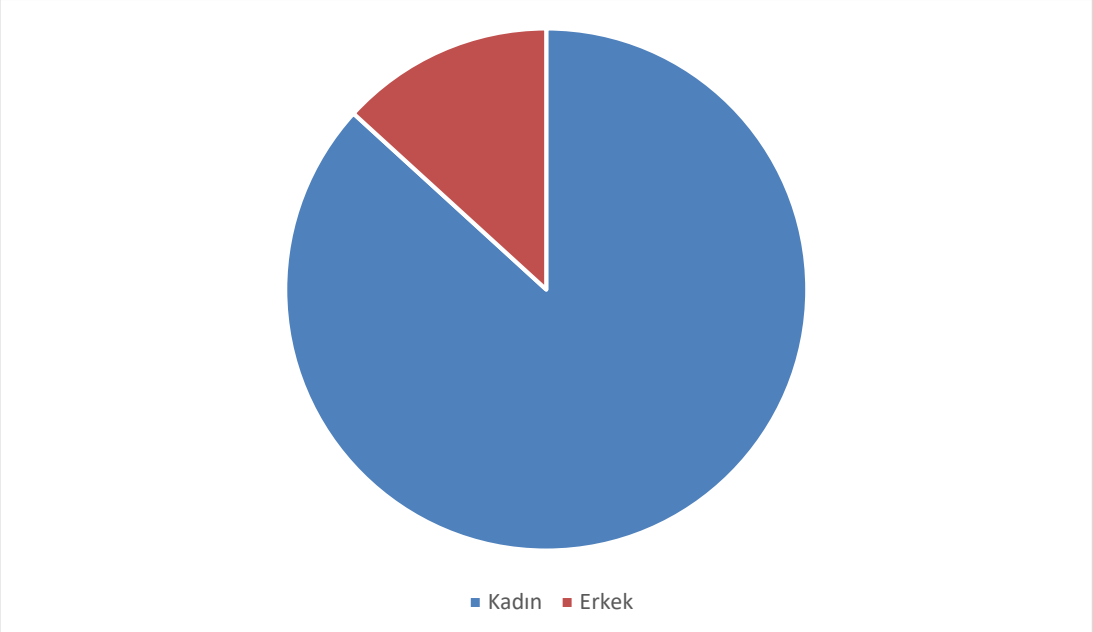
Çalışmaya 25'i IVIG alan hasta, 10'u kontrol grubunda olmak üzere toplam 35 kişi dahil edilmiştir. Genel olarak çalışmaya katılan kadın hastaların oranı %60,0, erkek hastaların oranı %40,0'dır. Kadın ve erkek oranı hasta grubunda %56,0'a %44,0; kontrol grubunda %70 e %30'dur. Bu oranlar istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (p=0,70) (Tablo 3).

Tablo 3: Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımı

	Hasta (n:25)		**Kontrol (n:10)**		
Cinsiyet	**n**	**%**	**n**	**%**	**p**
Kadın	14	56,0	3	30	
Erkek	11	44,0	7	70	0,70

PearsonKi kare testi yapılmış, sonuçlar frekans(n) ve % (sütun) değerleri ile gösterilmiştir.

Şekil 1 : Çalışmadaki toplam katılımcıların cinsiyet dağılımı



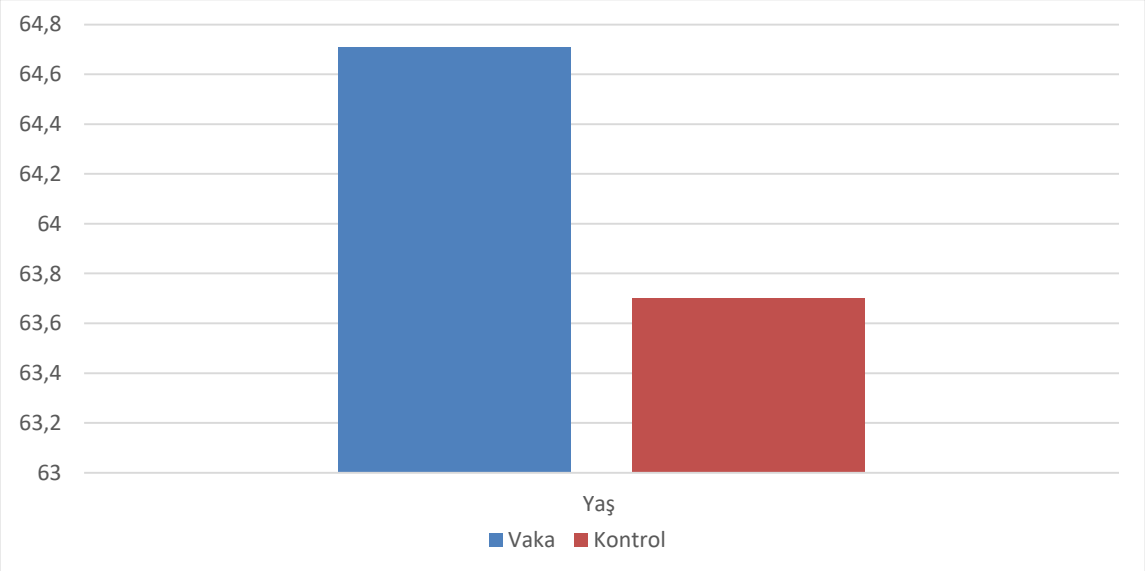
Vaka grubunda yer alan 25 kişinin yaş ortalaması 65,12±14,55 kontrol grubunda yer alan 10 kişinin yaş ortalaması 63,70±63,70' tir. Tüm katılımcıların yaş ortalaması ise 64,71 ±14,53 olarak hesaplanmıştır. Vaka grubundaki hastaların yaşları 24-87 arasında değişmekte olup kontrol grubunda ise yaş dağılımı 40-83 arasındadır. P değeri 0,81 olup istatistiksel olarak iki grup benzer bulunmuştur. (Tablo 4)

Tablo 4: Hasta ve kontrol gruplarında yaş dağılımı

Yaş (yıl)	**Ort**	**SD**	**Ortanca**	**Min-maks**	**p**
Hasta	65,12	14,55	14	24-87	
Kontrol	63,70	15,20	13	40-86	0.81
Genel	64,71	14,53	14	24-87	

Mann Whitney U testi yapılmış, sonuçlar ort±sd, ortanca(min-maks) değerleri ile gösterilmiştir.

Şekil 2 : Vaka ve kontrol grubu yaş ortalaması grafiği



Vaka grubunda yer alan 25 kişinin tamamında (%100,0) en az 1 komorbid bir hastalık bulunmaktadır. Bu hastalıklardan 22'si otoimmün hastalık, 18'i hipertansiyon, 13'ü konjestif kalp yetmezliği, 12'si diyabet, 6'sı dislipidemi, 2'si kronik böbrek yetersizliği, 2'si malignite, 2'si sistemik enfeksiyon, 1'i serebrovasküler olaydır. (Tablo5) Kontrol grubunda yer alan 10 kişinin tamamında (%100,0)en az 1 komorbit hastalık bulunmaktadır. Bu hastalıklardan 8'i hipertansiyon, 4 'ü diyabet, 3' ü konjestif kalp yetersizliği, 2'sidislipidemi, 3'ü otoimmün hastalıktır. (Tablo 6)

Tablo 5: Vaka grubundaki komorbid hastalıklar

Değişken (n:25)	**n**	**%**
Komorbid hastalık varlığı	25	100
Hipertansyon	18	72
Diyabet	12	48
Konjestif Kalp Yetersizliği	13	52
Dislipidemi	6	24
Kronik Böbrek Yetmezliği	2	8
Otoimmün Hastalık	22	88
Malignite	2	8
Sistemik Enfeksiyon Varlığı	2	8
Serebrovasküler Olay	2	8

Tablo 6: Kontrol grubundaki komorbid hastalıklar

Değişken (n:10)	n	%
Komorbid hastalık varlığı	25	100
Hipertansyon	8	80
Diyabet	4	40
Konjestif Kalp Yetersizliği	3	30
Dislipidemi	2	20
Kronik Böbrek Yetmezliği	0	0
Otoimmün Hastalık	3	30
Malignite	0	0
Sistemik Enfeksiyon Varlığı	0	0
Serebrovasküler Olay	0	0

Başvuru sırasında vaka grubunda idrar NGAL değerleri belirlenmiş sınır değerleri içerisinde olan 23 (%92), yüksek olan 2 (%8) hasta bulunmaktadır. Ortalama sodyum değeri 138,12±2,92(mmol/L), ortalama potasyum değeri 4,29±0,68(mmol/L), ortalama BUN değeri 21,12±9,75 (mg/dl), ortalama kreatinin değeri 0,95±0,22 (mg/dl), ortalama ürik asit değeri 5,30±1,50 (mg/dl), ortalama kalsiyum değeri 9,23±0,66 (mg/dl), ortalama magnezyum değeri 2±0,24 (mg/dl), ortalama fosfor değeri 3,30±0,52 (mg/dl), ortalama idrarda mikroalbümin/ kreatinin değeri 86,63±150,72 (MgMALB/g) dır. (Tablo7)

Tablo 7: Başvurudaki vaka grubu laboratuvar değerleri

Laboratuvar değerleri (n:25)	**n/Ort±sd**	**%/Ortanca (min-maks)**
NGAL		
Düşük(<131.7 ng/ml)	23	92
Yüksek(>131.7 ng/ml)	2	8
Sodyum (mmol/L)	138,12±2,92	139(131-142)
Potasyum(mmol/L	4,29±0,68	4,26(6,60-3,2)
Bun (mg/dl)	21,12±9,75	20(8,40-51)
Kreatinin (mg/dl)	0,95±0,22	0,93(0,62-1,58)
Ürik asit (mg/dl)	5,30±1,50	5,4(2,52-8,84)
Kalsiyum (mg/dl)	9,23±0,66	9,3(7,40-10,90)
Magnezyum (mg/dl)	2±0,24	1,97(1,51-2,40)
Fosfor (mg/dl)	3,30±0.52	3,28(2,40-4,21)
İdrar mikroalbümin/Kreatinin (Mg/MALB/gr)	86,63±150,72	33,05(7,40-712,86)

Kontrol grubu idrar NGAL değerleri belirlenmiş sınır değerleri içerisinde olan 10 (%100), yüksek olan 0 (%0) kişi bulunmaktadır. Ortalama sodyum değeri138,10±2,88 (mmol/L), ortalama potasyum değeri 4,21±0,68(mmol/L), ortalama BUN değeri 28,46±33,3 (mg/dl), ortalama kreatinin değeri 0,72±0,26 (mg/dl), ortalama ürik asit değeri 5,06±1,77 (mg/dl), ortalama kalsiyum değeri 8,73±0,77(mg/dl), ortalama magnezyum değeri 1,88±0,19 (mg/dl), ortalama fosfor değeri 3,65±0,84 (mg/dl), ortalama idrarda mikroalbümin/kreatinin değeri 168,10±332 (MgMALB/g) dır. (Tablo8)

Tablo 8: Kontrol grubu laboratuvar değerleri

Laboratuvar değerleri (n:10)	**n/Ort±sd**	**%/Ortanca (min-maks)**
NGAL		
Düşük(<131.7 ng/ml)	10	100
Yüksek(>131.7 ng/ml)	0	0
Sodyum(mmol/L)	138,10±2,88	138(132-142)
Potasyum(mmol/L	4,21±0,68	4,25(3.10-5.50)
Bun(mg/dl)	28,46±33,3	17,3(8-118)
Kreatinin(mg/dl)	0,72±0,26	0,62(0,42-1,34
Ürik asit(mg/dl)	5,06±1,77	4,75(3,20-8,50)
Kalsiyum(mg/dl)	8,73±0,77	8,5(7,9-10,30)
Magnezyum(mg/dl)	1,88±0,19	1,88(1,55-2,18)
Fosfor(mg/dl)	3,65±0,84	3,55(2,50-5,40)
İdrar mikroalbümin/Kreatinin(MgMALB/g)	168,10±332	29,3(5-1088)

Vaka grubundaki 25 kişinin GFR ortalama değeri 77,13±21,32 ml/dk, kontrol grubundaki 10 kişin GFR ortalama değeri 107,68±34,70, toplamda 35 kişinin GFR ortalaması ise 85,86±28,90 ml/dkdır. İndependent T tesi uygulanmış olup p değeri; 0,03 olarak bulunmuştur. (Tablo 9)

Tablo 9: Vaka , kontrol grubu ve toplam katılımcıların GFR ml/dk ortalama değerleri

n:35	Ort±sd	Ortanca(min-maks)
Vaka Grubu GFR ml/dk	77,13±21,32	40,66-160,82
Kontrol grubu GFR ml/dk	107,68±34,70	41,84-137,95
p değeri		0,03
Total grup GFR ml/dk	85,86±28,90	40,66-160,82

GFR değerleri 90 ml/dk ve üstü, 90 ml/dk altı olarak 2 kategoriye ayrılmış olup ChiSquare , Fisher T testi ile analiz edilmiştir. Vaka grubunda GFR değeri 90 ml/dk ve üzerinde olan hasta sayısı 6 , 90 ml/dk altında 19dur. Kontrol grubunda GFR değeri 90 ml/dk ve üzerinde olan kişi sayısı 8 , 90 ml/dk altında olan kişi sayısı 2 dir. P değeri ise 0,06 olarak bulunmuştur. (Tablo 10)

Tablo 10: Vaka ve kontrol grubu GFR 90 ml/dk altı ve üstü kişi sayısı ve yüzdesi

	GFR 90 ml/dk ve üstü	%	**GFR 90 ml /dk altı**	%	**Total**	%
Vaka Grubu	6	24	19	76	25	100
Kontrol grubu	8	80	2	20	10	100
p değeri	0,06					

Vaka grubundaki IVIG öncesi(0.gün) GFR ortalama değeri 77,13±21,32 ml/dk iken IVIG sonrası(1.gün) GFR ortalama değeri 82,15±23,94 ml/dkdir. P değeri 0,13 olarak saptanmıştır. Paired T testi kullanılarak analiz edilmiştir. (Tablo 11). 5.gün tedavisi devam eden

4 hasta olup GFR ortalamaları 84,61±28,96 ml/dk dır. 0. Gün vaka grubu GFR değeri ile karşılaştırılmış olup p değeri:0,559 olarak saptanmıştır.

Tablo 11: Vaka grubunun IVIG tedavi öncesi(0.gün) ve sonrası (1.gün) GFR ortalama değeri

n: 25	**0.gün GFR ortalama ml/dk**	**1. gün GFR ortalama ml/dk**
	77,13±21,32	82,15±23,94
p değeri	0,13	

Vaka grubunda NGAL öncesi(0.gün) ve sonrası(1.gün) kreatinin ve bun değerleri karşılaştırılmış olup yapılan analizde p değeri sırasıyla 0,15 ve 0,579 olarak analiz edilmiştir. (Tablo 12) 5.gün tedavisi devam eden 4 hastanın ise kreatinin ve bun ortalamaları sırasıyla 0,91±0,13 mg/dl ve 18,47±6,67 mg/dl olarak saptanmıştır. 0.gün ile 5. Gün bun ve kreatinin p değerleri sırasıyla ; 0,335 ve 0,748 olarak analiz edilmiştir.

Tablo 12: Vaka grubunun IVIG tedavi öncesi(0.gün) ve sonrası (1.gün) Bun kreatinin ortalaması

n: 25	**NGAL öncesi kreatinin(0.gün)**	**NGAL sonrası kreatinin(1.gün)**	**NGAL öncesi BUN (0.gün)**	**NGAL sonrası BUN (1.gün)**
	0,95±0,22	0,90±0,24	21,12±9,75	20,52±11,41
p değeri	0,15		0,579	

Çalışmaya katılan tüm katılımcıların idrar NGAL sonucu ortalaması 26,87±43,83 ng/ml olarak hesaplanmıştır. En düşük sonuç 0,00ng/ml , en yüksek sonuç 207,40 ng/ml dir. Vaka grubunun NGAL sonucu ortalaması 28,3±49,50 ng/ml olarak hesaplanmıştır. En düşük sonuç 0,00ng/ml en yüksek sonuç 207,40 ng/ml dir. Kontrol grubunun NGAL sonuç ortalaması ise 23,15± 26,43 ng/ml olarak hesaplanmıştır. En düşük sonuç 0,00ng/ml en yüksek

sonuç 76,40 ng/ml dir. P değeri ise 0,75 olarak bulunmuştur. Analiz İndependent T testi ile yapılmıştır. (Tablo 13)

Tablo 13: Vaka ve kontrol grupları idrar NGAL ortalama sonuçları

NGAL sonucu	**Ort±sd**	**Ortanca (min-maks)**
Vaka (n=25)	28,36±49,50	(0,00-207,40)
Kontrol (n=10)	23,15± 26,43	(0,00-76,40)
P	0,75	
Toplam (n=35)	26,87±43,83	(0,00-207,40)

NGAL değeri laboratuar sınır değeri olan 131,7 ng/ml değerine göre NGAL < 131,7 ng/ml ve NGAL ≥131,7 olarak iki kategoriye ayrılmıştır. Vaka grubundaki 25 hastada; NGAL ≥131,7 ng/ml olan hasta sayısı 2, NGAL < 131,7 ng/ml hasta sayısı 23 tür. Vaka grubundaki 10 kişinin tamamında ise idrar NGAL seviyesi 131,7 ng/ml altındadır. P değeri : 0,06 olarak analiz edilmiştir. Chi- square, Fisher T testleriyle analiz edilmiştir. (Tablo 14)

Tablo 14: İdrar NGAL sınır değerine göre vaka ve kontrol grubundaki kişi sayısı ve yüzdesi

	NGAL < 131,7 ng/ml	**%**	**NGAL ≥131,7 ng/ml**	**%**	**Total**	**%**
Vaka Grubu	23	92	2	8	25	100
Kontrol grubu	10	100	0	0	10	100
Pdeğeri	0,06					

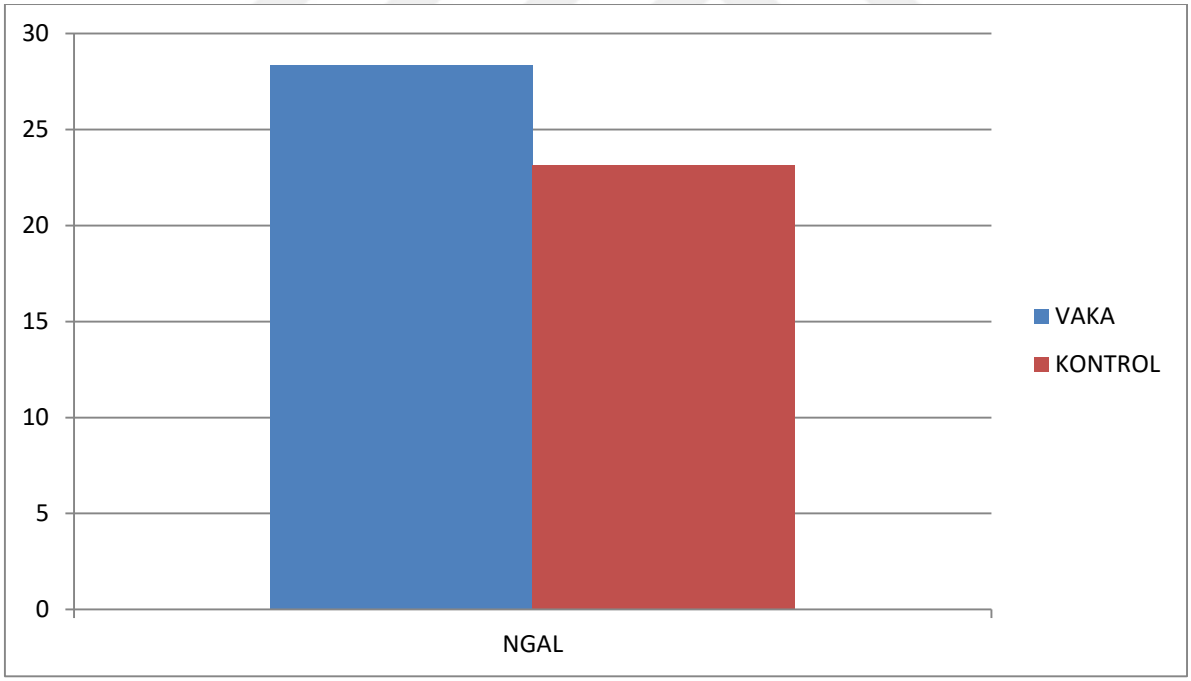
IVIG tedavisi alan 25 vaka grubundaki hastaların tedavi öncesi idrar NGAL değer ortalaması 28,36±49,52ng/ml olup IVIG tedavi sonrası 1.gün değer ortalaması ise 44,5±79,78

ng/ml dir. Paired T testi uygulanmış olup p değeri 0,178 olarak analiz edilmiştir. Analizde paired T testi kullanılmıştır. (Tablo 15)

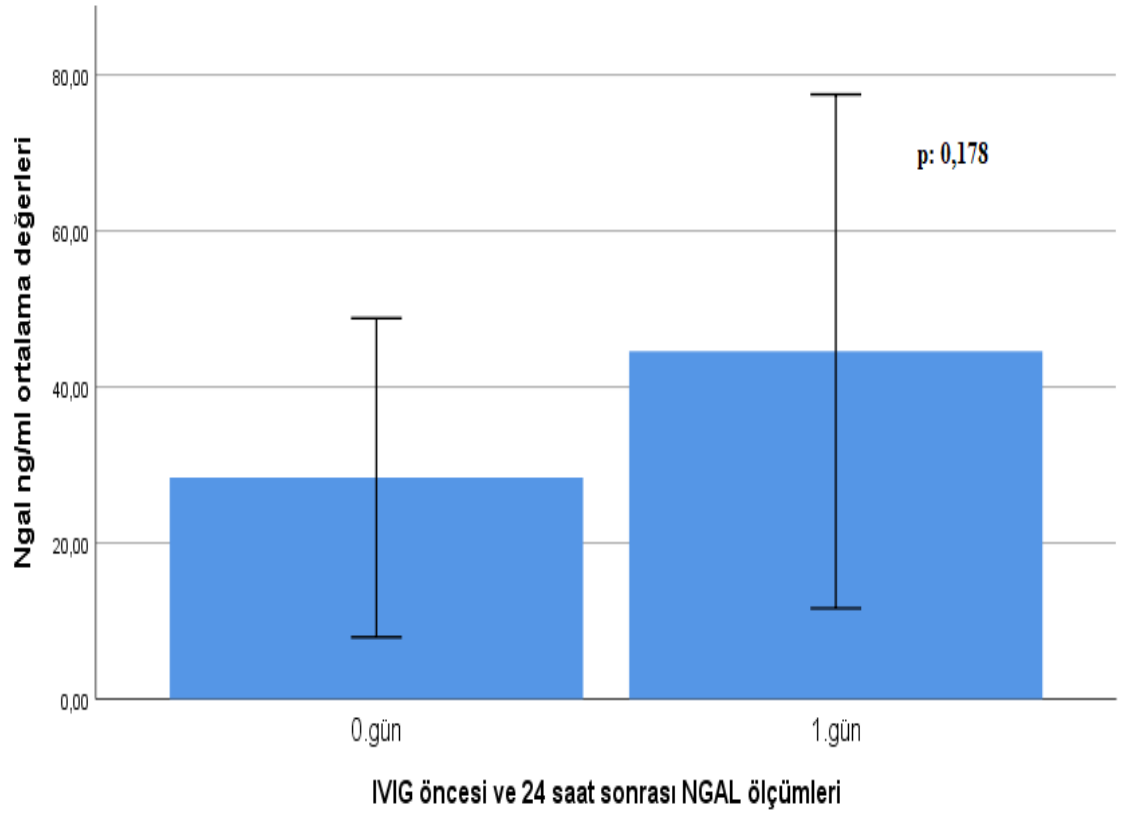
Tablo: 15: Vaka grubu IVIG öncesi (0.gün) ve sonrası(1.gün) ortalama idrar NGAL değerleri

n: 25	**IVIG öncesi (0.gün) NGAL değeri Ort±sd ng/ml**	**IVIGsonrası(1.gün) NGAL değeri Ort±sd ng/ml**
Vaka Grubu	28,36±49,52	44,55±79,78
P Değeri	**0,178**	

Şekil 3: Kontrol grubu ve Vaka grubu idrar NGAL düzey ortalaması (ng/ml) karşılaştırması



Şekil 4: IVIG tedavisi öncesi (0.gün) ve sonrası(1.gün) ortalama idrar NGAL ölçüm grafiği



IVIG tedavisi öncesinde vaka grubundaki 25 kişiden 22'sinin idrar NGAL değeri, laboratuar sınır değeri olan 131,7 ng/ml altındayken 3 kişinin ise 131,7 ng/ml üzerindedir. IVIG tedavisi sonrası 1.günde ise vaka grubundaki 25 kişiden 2' sinde idrar NGAL değeri 131,7 ng/ml üzerinde seyretmekte olup 23'ünde ise 131,7 ng/ml altındadır. Vaka grubundaki hastaların tedavi öncesi NGAL değeri(0.gün) 2 hastada ≥131,7ng/ml iken, 23 hastada <131,7 ng/dl dir. IVIG uygulaması sonrasında (1.gün) ise vaka grubundaki 3 hastada NGAL ≥131,7ng/ml olarak saptanmış olup, 22 hastada ise NGAL değeri <131,7 ng/ml olarak saptanmıştır. P değeri : 0,327 olarak analiz edilmiştir. (Tablo 16)

Tablo 16: Vaka grubunda IVIG tedavi öncesi ve sonrası sınır NGAL değerine göre kişi sayısı

n :25	**0.gün NGAL ≥131,7 ng/ml kişi sayısı**	**0.gün NGAL<131,7 ng/ml kişi sayısı**	**1.gün NGAL ≥131,7 ng/ml kişi sayısı**	**1.gün NGAL ≥131,7 ng/ml kişi sayısı**
	2	23	3	22
p Değeri:			**0,327**	

İdrar mikroalbümin/ kreatinin oranı IVIG tedavi öncesi(0.gün) ve sonrası(1.gün) karşılaştırılmış olup p değeri 0,102 olarak tespit edilmiştir.

IVIG tedavi öncesinde ölçülen (0.gün) İdrar NGAL değeri ve yaş, kan bun, kreatinin, idrarmikroalbümin/ kreatinin, sodyum, potasyum, ürik asit, kalsiyum, magnezyum, fosfor düzeyi arasındaki korelasyon analiz edilmiş olup sonuçlar tablo 17 de gösterilmiştir. İdrar mikroalbümin/kreatinin ile idrar NGAL değeri arasında orta düzeyde aynı yönde anlamlı bir korelasyon tespit edilmiş olup p değeri: 0,030 olarak analiz edilmiştir. Analizde Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. Yaş, bun, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum fosfor ile idrar NGAL arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir. (Tablo 17)

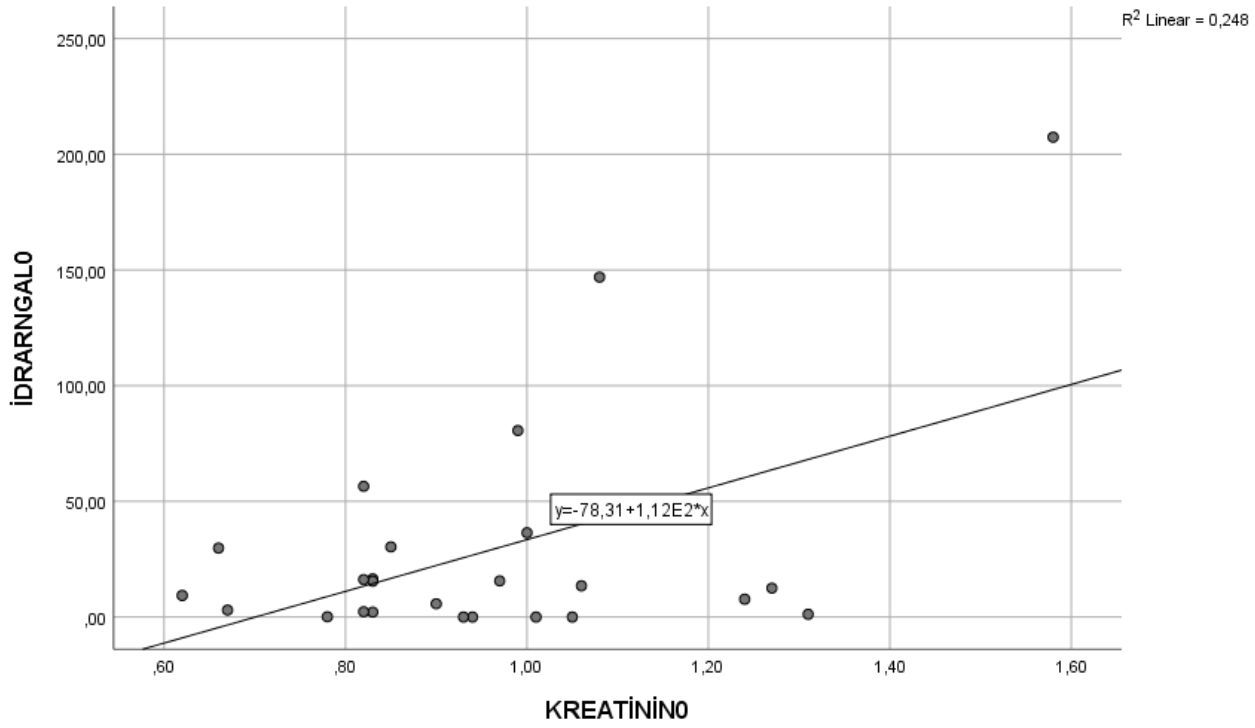
Tablo 17 :İdrar NGAL değeri ve diğer bağımsız değişkenlerin korelasyonu

İdrar NGAL koreleasyonu

Değişken	**n**	**R**	**p**
Yaş	35	0,197	0,258
Bun (mg/dl)	35	0,342	0,44
Kreatinin (mg/dl)	35	0,95	0,587
İdrar mikro albümin/kreatinin (mg/MALB/gr)	35	0,487	0,003
Sodyum (mmol/L)	35	0,35	0,842
Potasyum (mmol/L)	35	0,24	0,889
Ürik asit (mmol/L)	35	0,423	0,14
Kalsiyum (mmol/L)	35	-0,279	0,104
Magnezyum (mmol/L)	35	-0,63	0,721
Fosfor	35	-0,143	0,442

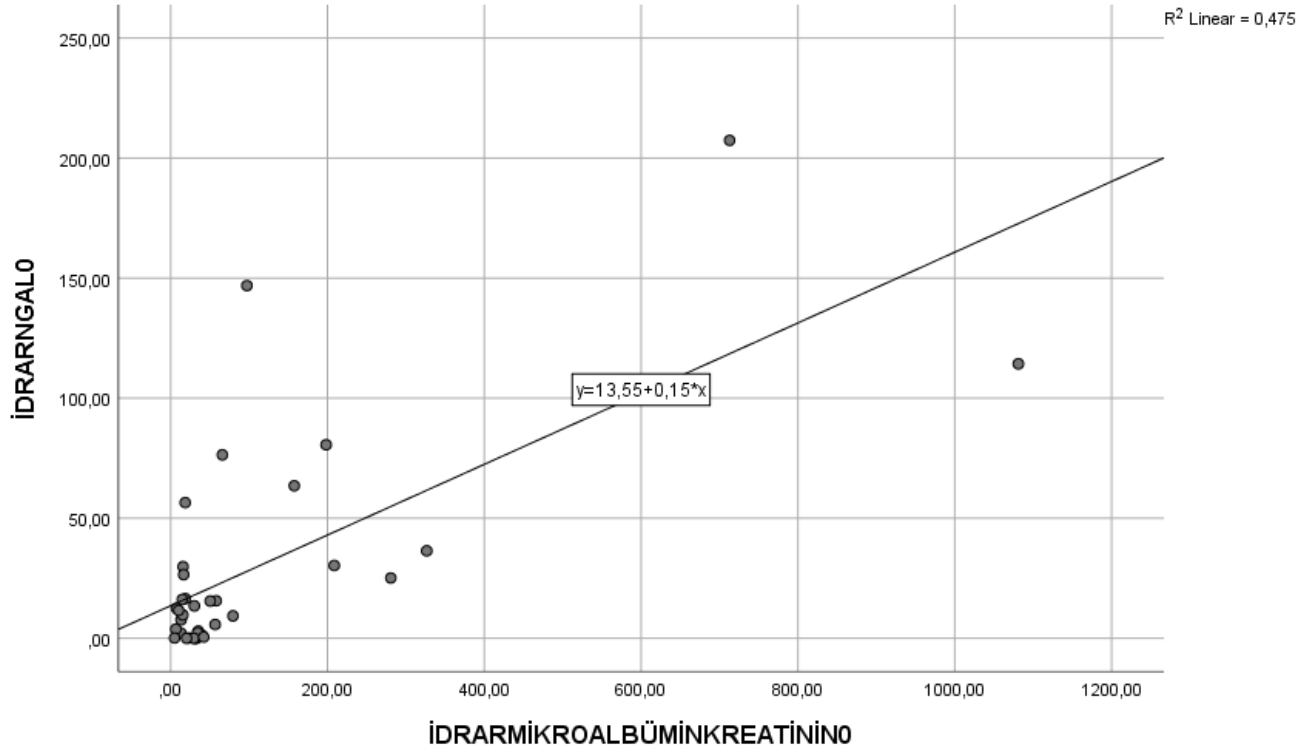
İdrar NGAL değer ve kan kreatinin düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamış olup p değer: 0,587 olarak analiz edilmiştir. İdrar NGAL- kreatinin korelasyon grafiği 5.Şekilde gösterilmektedir.

5. Şekil: İdrar NGAL ve kreatinin korelasyon grafiği



İdrar NGAL ve spot idrarda mikroalbümin/ kreatinin oranı analiz edilmiş olup p değeri:0,02 olarak analiz edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olan bu fark idrar NGAL ve spot idrarda mikroalbümin/kreatinin aradasındaki korelasyonu ifade etmektedir. Şekil 6 da korelasyon grafiği gösterilmiştir.

Şekil 6: İdrar NGAL ve mikroalbümin/kreatinin korelasyon grafiği



Vaka grubunda hastaların komorbit sayısı ortalaması 3,12±1,33 olup kontrol grubunda ise 1,90±0,31 dir. Total çalışma grubunda ise komorbit ortalaması 2,77±1,27 dir. İdrar NGAL düzeyi ile komorbit sayısı arasındaki ilişki istatistiksel olarak Ki kare testi ile analiz edilmiş olup p değeri: 0,184 olarak analiz edilmiştir. (Tablo 18)

Tablo 18: Komorbit sayısı ortalaması ve idrar NGAL düzeyi ortalaması ilişki tablosu

n:35	**Komorbit sayısı Ort±sd**	**İdrar Ngal düzeyi Ort±sd**
Total grup	2,77±1,27	26,87±43,83
p değeri	0,184	

4. YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmada intravenöz immünglobulin G (IVIG) tedavisi altındaki hastalarda, IVIG infüzyonu ile oluşabilecek akut böbrek hasarının kan ve idrar biyokimyasal parametrelerle tespiti ve oluşabilecek akut hasarın ilk 24 saatte, idrar NGAL ölçümü ile erken dönemde yararlı olup olmayacağının belirlenmesi amaçlanmıştır. Ocak 2022 ve Eylül 2022 tarihleri arasında T.C. Maltepe Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları ve Nöroloji kliniklerinde yatarak intravenöz immünglobulin tedavisi alan 25 gönüllü hasta grubu ve benzer özellikte, tedavi almayan 10 gönüllü kontrol grubu ile çalışma tamamlanmıştır. IVIG tedavisi alan hastalar tedavi sürecinde hasta izlem formu ile takip edilmiştir. Bu formda hastanın yaş, cinsiyet, kullandığı ilaçlar ve idrar çıkışı miktarı bu formda not edilmiştir. Nefrotoksik ilaç kullanımı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Komorbit hastalıklar bu vizitte sorgulanmıştır. Tedavi öncesi gerçekleştirilen bu vizitte kanda bun, kreatinin, ürik asit, magnezyum, kalsiyum, fosfor, sodyum ,potasyum miktarı ölçülmüştür. Aynı vizitte hastanın IVIG tedavisi öncesi idrar örneği alınarak NGAL(nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin) seviyesi ve spot idrar mikroalbümin/kreatinin ölçümü yapılmıştır. Bu vizitte elde edilen sonuçlar çalışmada 0.gün sonuçları olarak belirtilmiştir. 2.vizit; IVIG tedavisi sonrası 24. Saatte gerçekleştirilmiştir. Çalışmada bu vizite ait sonuçlar 1.gün değerleri olarak belirtilmektedir. Bu vizitte kanda bun, kreatinin, ürik asit, magnezyum, kalsiyum, fosfor, sodyum ,potasyum miktarı ölçülmüştür. 2. vizitte hastanın IVIG tedavisi sonrası tekrar idrar örneği alınarak NGAL(nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin) seviyesi ve spot idrar mikroalbümin/kreatinin ölçümü yapılmıştır. Eğer hastanın tedavisi devam ediyorsa 5.gün viziti gerçekleştirilmiştir. Bu vizitte yapılan ölçümler çalışmada 5.gün sonuçları olarak belirtilmiştir. 5.gün vizitinde kanda bun, kreatinin, ürik asit, magnezyum, kalsiyum, fosfor, sodyum ,potasyum miktarı ölçülmüştür. Herhangi bir idrar ölçümü yapılmamıştır. Yapılan vizitler süresince hasta bilgilendirilmiş olup, sonuçlar hasta izlem formuna yazılmış, hastaların vital bulguları ve tedavi seyirleri hakkında bilgi edinilmiştir. Hastaların hepsinde sükroz içermeyen IVIG ler kullanılmıştır. Kontrol grubu hastaları; hasta gurubunun yaş ve cinsiyet özellikleri ve komorbit özellikleri dikkate alınarak seçilmiştir. Kontrol grubunun bir defalık kanda bun, kreatinin, ürik asit, magnezyum, kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum miktarı ölçülmüştür. İdrarda NGAL, spot idrar mikroalbümin/ kreatinin ölçümleri yapılmıştır ve izlem formuna not edlmiştir. Nefrotoksik ilaç kullanımı olan gönüllüler çalışmaya dahil edilmemiştir. Hasta ve kontrol grubuna ait kan ve idrar örnekleri

servislerden, T.C. Maltepe Üniversitesi Hastanesi laboratuarına uygun sevk koşullarında güvenli olarak gönderilmiş ve aynı gün tetkikler çalışılmıştır.

Veriler IBM SPSS Statistics 26 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2019 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile sürekli değişkenlerden normal dağılıma uyanlar ortalama, standart sapma; uymayanlar ortanca, en küçük ve en büyük değerleriyle sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-kare, Fisher Exact veya Fisher-Freeman-Halton Exact Test kullanılmıştır. Parametrik test varsayımlarını sağlayan iki grup ortalama karşılaştırmalarında student T testi, parametrik test varsayımlarını sağlamayan iki grup ortalama karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, ikiden fazla grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ile analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin ilişkisi Spearman korelasyon testi ile incelenmiştir. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

5.TARTIŞMA

Çalışmaya katılan 25 hastanın 14'ü kadın (%56), 11'i (%44) erkektir. Hastaların ortalama yaş ortalaması ; 65,12± 14,55 olup yaş ve cinsiyet dağılımı olarak, NGAL'in akut böbrek yetmezliğindeki ilk 48 saatteki yükselişiyle ilgili yapılan bir çalışmayla benzerlik göstermektedir. (48) Kontrol grubundaki hastaların 3'ü erkek 7'si kadın olup yaş ortalamaları ise 63,70± 15,20 dir. Sırasıyla, vaka grubu ve kontrol grubu cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları p değerleri 0,70 ve 0,81 olup iki grup istatistiksel olarak benzer özellikte olduğu istatistiksel olarak da belirtilmiştir.

Hasta grubunun NGAL değer ortalaması 28,36±49,50 ng/ml olup sınır değeri olan 131,7 ng/ml üzerinde olan iki hasta bulunmaktadır. Bu hastaların NGAL değerleri; 207,40 ng/ml ve 146,90 ng/ml olup hastaların COVIT-19 pnömoni ve septisemi tabloları bulunmaktadır. Hastaların takiplerinin 3.gününde yoğun bakım servisinde tedavileri devam ettirilmiş olup hastalarda akut böbrek hasarı gelişmiş ve tedavi sürecinde ex olmuşlardır. Kontrol grubu idrar NGAL ortalaması 23,15± 26,43 ng/ml olup tüm hastaların idrar NGAL değerleri sınır değer olan 131,7 ng/ml altında seyretmiştir. Kontrol ve vaka grubu idrar NGAL değer ortalaması p değeri; 0,75 olup iki gurubun NGAL değer ölçümleri istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Vaka grubu ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak bir fark bulunmaması gruplar arasında, daha az sayıda gönüllü bireyle yapılan bir çalışma olmasına karşın güvenirliliğini arttırmaktadır. NGAL değeri yüksek seyreden, vaka grubundaki iki hastanın NGAL değerinin , sınır değer olan 131,7 ng/ml üzerinde olması ve hastaların böbrek hasarı tablosuna girmesinden 72 saat önce yükselmiş olması yoğun bakımdaki septik hastalarda NGAL 'in akut böbrek hasarında erken tanısında kullanılabilecek bir biyobelirteç olduğunu belirten çalışmaları desteklemektedir. (46,48,49,50) Diyabetik nefropatisi olan 1 hastanın ise idrar NGAL değeri tedavi sonrası 295 ng/ml ' a yükselmiş olup tedavisi esnasında intravenöz hidrasyon yapılmış olup , izleminde belirgin bir akut böbrek hasarı gelişmediği görülmüştür.

Ticari IVIG lerin polimerleşmesini engellemek için stabilizanlar kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada stabilizatör olarak sükroz kullanılan IVIG' ler, böbrekte sükraz enzimi bulunmadığı için tam olarak parçalanamadığı, bu durum sebebiyle hipervakuolizasyon oluştuğu ve proksimal tübül epitelinde hasar olduğu belirtilmiştir. (5) Çalışmadaki gönüllü hastaların tedavisinde kullanılan ticari IVIG ler ise sükroz içermemektedir; bu sebeple çalışma

neticesinde akut renal hasar gelişimi sükroz içermeyen IVIG' lerin böbrekler üzerinde daha güvenilir olduğunu desteklemektedir. (5,16) Vaka grubunda IVIG öncesi ortalama NGAL değeri 28,36±49,52 ng/ml olup tedavi sonrası 24. saatteki değeri 44,5±79,78 ng/ ml dir. P değeri 0,178 olup tedavi öncesi ve sonrası idrar NGAL değerindeki yükselişin sınır değerin altında ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir farklılık olduğu saptanmıştır. Bu dönemdeki takipte akut böbrek hasarı gelişen hasta olmamıştır.

IVIG tedavisi alan hastaların tedavi öncesi GFR ortalama değeri; 77,13±21,32 olup , tedavinin 1.günündeki ortalama GFR değeri ; 82,15±23,94 dir. P değeri:0,13 olup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmaması, hastalarda IVIG e bağlı belirgin bir renal patolojinin gelişmediğini, kullanılan IVIG preparatlarının böbrek açısından güvenilir olduğunu desteklemekte olup bu konuda yapılan başka bir çalışmayı desteklemektedir. (23) 5.güne kadar tedavi alan 4 hasta olup, bu hastalarda biyokimyasal ve klinik olarak akut böbrek hasarı tablosu gelişmediği saptanmıştır.5.gündeki GFR ortalaması 84,61±28,96 ml/dk olup 0.gün vaka gurubu ile GFR karşılaştırıldığında p değeri :0,559 olarak bulunmuştur. IVIG tedavi öncesi ile istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Hastaların idrar mikroalbümin/ kreatinin değer ortalaması IVIG öncesi ve sonrasında karşılaştırılmış olup p değeri 0,102 olarak analiz edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşmaması, güvenilir stabilizan kullanılan IVIG lere bağlı akut böbrek hasarı görülme sıklığının azaldığını belirten tüm literatürleri desteklemektedir.

İdrar NGAL değerinin yaş, bun, kreatinin, idrar mikroalbümin/ kreatinin, sodyum, potasyum, ürik asit, kalsiyum, magnezyum, fosfor ile korelasyonu istatistiksel olarak analiz edilmiş olup idrar mikroalbümin/ kreatinin ile korelasyon p değeri: 0,03 olarak saptanmıştır. İdrar NGAL düzeyi ve idrar mikroalbümin/kreatinin düzeyinin birbiri ile bağlantılı bulunması uygulamanın böbrekte bir miktar hasara yol açmış olduğunun kanıtı olarak yorumlanabilir. Bu bilgi son derece kıymetli bir veri olup literatür olarak ortaya konduğu çalışmalar kısıtlıdır.

Çalışma , bir kısıtlılık olan ; 25 vaka grubu ve 10 kişilik kontrol grubu ile gerçekleştirilmiş küçük ölçekli bir çalışma olmasına rağmen literatürü desteklemektedir.

6. SONUÇ

İntravenöz İmmunglobulin; içerdiği stabilizanlara bağlı olarak akut böbrek hasarına sebep olabilmektedir. Çalışmada kullanılan IVIGlerin içeriğinde yardımcı madde olarak sükroz bulunmamakta olup klinik olarak belirgin bir tübüler hasar ve belirgin bir akut böbrek hasarı meydana gelmemektedir. Çalışmadaki 25 hastada, IVIG tedavisi öncesi ve sonrası takibindeki kan ve idrar tetkik analizleri karşılaştırması istatistiksel olarak belirgin farklılıkta değildir. IVIG tedavi sonrası NGAL miktarı yükselmiş olup bu yükseliş istatistiksel olarak anlamlı değildir. NGAL değeri IVIG tedavisi öncesi yüksek olan septisemideki 2 hasta takiplerinde ortalama 72 saat sonra akut böbrek yetmezliğine girmiş olup; bu durum ilk 24 saatte idrar NGAL ölçümünün, risk grubundaki hastalarda oluşabilecek akut böbrek hasarını tespit etme konusunda yararlı olduğunu düşündürmektedir . İdrar NGAL düzeyi ve idrar mikroalbümin/kreatinin düzeyinin birbiri ile bağlantılı bulunması uygulamanın böbrekte bir miktar hasara yol açmış olduğunun kanıtı olarak yorumlanabilir. Çalışmanın kısıtlılığı küçük ölçekli bir çalışma olmasıdır.

7. KAYNAKÇA

1) Harry W Schroeder, Jr, M.D., Ph.D. and Lisa Cavacini, Ph.D. Structure and Function of Immunoglobulins J Allergy Clin Immunol. 2010 February ; 125(2 0 2): S41–S52. doi:10.1016/j.jaci.2009.09.046.
2) Gestur Vidarsson et al. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions Front Immunol . 2014 Oct 20;5:520.
3) Kaufmann SHE. 2017. Remembering Emil von Behring: from tetanus treatment to antibody cooperation with phagocytes. mBio 8:e00117-17.
4) Camcıoğlu Y (2009). İmmünoglobulin tedavisi. Çocuk Enfeksiyon Dergisi, 3(2), 69 - 74.
5) Hooper JA. Intravenous immunoglobulins: evolution of commercial IVIG preparations. Immunol Allergy Clin North Am. 2008 Nov;28(4):765-78, viii.
6) Barandun S, Kıstler P, Jeunet F, Islıker H. Intravenous administration of human gamma-globulin. Vox Sang. 1962;7:157-74.
7) Farrugia A, Grazzini G, Quinti I, Candura F, Profili S, Liumbruno GM. The growing importance of achieving national self-sufficiency in immunoglobulin in Italy.
8) João C, Negi VS, Kazatchkine MD, Bayry J, Kaveri SV. Passive Serum Therapy to Immunomodulation by IVIG: A Fascinating Journey of Antibodies. J Immunol. 2018 Mar 15;200(6):1957-1963.
9) Buchacher A, Iberer G. Purification of intravenous immunoglobulin G from human plasma--aspects of yield and virus safety. Biotechnol J. 2006 Feb;1(2):148-63.
10) Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, Hoffman M. Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. Am J Hematol. 2000 Sep;65(1):30-4.
11) Miller JL, Petteway SR Jr, Lee DC. Ensuring the pathogen safety of intravenous immunoglobulin and other human plasma-derived therapeutic proteins. J Allergy Clin Immunol. 2001 Oct;108(4 Suppl):S91-4.
12) Radosevich M, Burnouf T. Intravenous immunoglobulin G: trends in production methods, quality control and quality assurance. Vox Sang. 2010 Jan;98(1):12-28.

13) Palabrica FR, Kwong SL, Padua FR. Adverse events of intravenous immunoglobulin infusions: a ten-year retrospective study. Asia Pac Allergy. 2013 Oct;3(4):249-56.
14) Appropriate uses of human immunoglobulin in clinical practice: Memorandum from an IUIS/WHO meeting. Bull World Health Organ. 1982; 60(1): 43–47.
15) Zülfikar B, Koç B. Çocuk pratiğinde intravenöz immünglobülin kullanımı. Turk Pediatri Ars 2014;49:282-8.
16) Uysal, Pınar & Yalçin, Başak. (2018). İntravenöz İmmünglobulinlerin Özellikleri ve Uygulamada Dikkat Edilecek Hususlar. Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics. 11. 61-7.
17) Katz U, Shoenfeld Y. Review: intravenous immunoglobulin therapy and thromboembolic complications. Lupus. 2005;14(10):802-8.
18) Anderson G, Moore NC, Owen JJ, Jenkinson EJ. Cellular interactions in thymocyte development. Annu Rev Immunol. 1996;14:73-99
19) www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/immune-globulin-intravenous-igiv-indications
20) Xiang HR, Cheng X, Li Y, Luo WW, Zhang QZ, Peng WX. Efficacy of IVIG (intravenous immunoglobulin) for corona virus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. Int Immunopharmacol. 2021 Jul;96:107732.
21) Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, El-Gamal Y, Harville TO, Hossny E, Mazer B, Nelson R, Secord E, Jordan SC, Stiehm ER, Vo AA, Ballow M. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. J Allergy Clin Immunol. 2017 Mar;139(3S):S1-S46.
22) Kılıç S. Ş. İmmun Yetmezlikli Hastalarda İntravenöz İmmünglobulin Tedavisi. Güncel Pediatri. 2003; 1(1): 92-95.
23) Jolles S, Sewell WA, Misbah SA. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. Clin Exp Immunol. 2005 Oct;142(1):1-11.
24) Barahona Afonso AF, João CM. The Production Processes and Biological Effects of Intravenous Immunoglobulin. Biomolecules. 2016 Mar 9;6(1):15.
25) Yeğenağa I. Acute Renal Failire in Sepsis. Turkish J Nephrol 2006; 15: 74-78
26) Gameiro J, Fonseca JA, Outerelo C, Lopes JA. Acute Kidney Injury: From Diagnosis to Prevention and Treatment Strategies. J Clin Med. 2020 Jun 2;9(6):1704.
27) Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. Clin Biochem Rev. 2016 May;37(2):85-98.

28) Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ. Acute kidney injury. Nat Rev Dis Primers. 2021 Jul 15;7(1):52.
29) Öğütmen M. Akut Böbrek Yetmezliği GKDA Derg 17(2):25-33, 2011
30) Harty J. Prevention and management of acute kidney injury. Ulster Med J. 2014 Sep;83(3):149-57.
31) Yeğenağa I. Yoğun Bakım Hastalarında Akut Böbrek Yetmezliği Turkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics. 2010;3(1):5-11.
32) Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. Clin Kidney J. 2013 Feb;6(1):8-14.
33) Chang CH, Lin CY, Tian YC, Jenq CC, Chang MY, Chen YC, Fang JT, Yang CW. Acute kidney injury classification: comparison of AKIN and RIFLE criteria. Shock. 2010 Mar;33(3):247-52.
34) https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf
35) Fry AC, Farrington K. Management of acute renal failure. Postgrad Med J. 2006 Feb;82(964):106-16.
36) Needham E. Management of acute renal failure. Am Fam Physician. 2005 Nov 1;72(9):1739-46.
37) Dantal J. Intravenousimmunoglobulins: in-depthreview of excipientsandacutekidneyinjury risk. Am J Nephrol. 2013;38(4):275-84.
38) Cayco, A &Perazella, Mark &Hayslett, J. (1997). Renalinsufficiencyafterintravenousimmuneglobulintherapy: A report of twocasesand an analysis of theliterature. Journal of theAmericanSociety of Nephrology : JASN. 8. 1788-94.
39) Luque Y, Anglicheau D, Rabant M, El Karoui K, Jamme M, Aubert O, Clément R, Noël LH, Bollée G, Brodin-Sartorius A, Martinie M, Kreis H, Timsit MO, Legendre C. Renalsafety of high-dose, sucrose-freeintravenousimmunoglobulin in kidneytransplantrecipients: an observationalstudy. TransplInt. 2016 Nov;29(11):1205-1215.
40) Bellomo R, See EJ. Novel renal biomarkers of acute kidney injury and their implications. Intern Med J. 2021 Mar;51(3):316-318.
41) Konukoğlu D. Biomarkers for Acute Kidney İnjuryInt J Med Biochem 2018;1(2):80-7.

42) Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2008;48:463-93.
43) Soni SS, Cruz D, Bobek I, Chionh CY, Nalesso F, Lentini P, de Cal M, Corradi V, Virzi G, Ronco C. NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. Int Urol Nephrol. 2010 Mar;42(1):141-50.
44) Kaur S, Chakraborty S, Baine MJ, Mallya K, Smith LM, Sasson A, Brand R, Guha S, Jain M, Wittel U, Singh SK, Batra SK. Potentials of plasma NGAL and MIC-1 as biomarker(s) in the diagnosis of lethal pancreatic cancer. PLoS One. 2013;8(2):e55171.
45) Zhang XF, Zhang Y, Zhang XH, Zhou SM, Yang GG, Wang OC, Guo GL, Yang GY, Hu XQ. Clinical significance of Neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL) expression in primary rectal cancer. BMC Cancer. 2009 May 6;9:134.
46) Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 2008;241:89-94.
47) Yıldız O. , Çapçı S. , Ünlü A. , Şimşek B. , Paşaoğlu İ. Erişkin hastalarda kardiyopulmoner bypass sonrası gelişen akut böbrek hasarının erken tanısında neutrophil gelatinase-associated lipocalin ve sistatin C'nin önemi. TJCL. 2019; 10(2): 142-148.
48) Kamis F, Yegenaga I, Musul M, Baydemir C, Bek S, Kalender B, Baykara N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels during the first 48 hours of intensive care may indicate upcoming acute kidney injury. J Crit Care. 2016 Aug;34:89-94.
49) Yi A, Lee C, Yun Y, Kim H, Moon H, Hur M. Effectiveness of Plasma and Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Predicting Acute Kidney Injury in High-Risk Patients. Ann Lab Med 2021;41:60-67.
50) Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, Harmon K, Monaco M, Cvijanovich N, Wong HR. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. Crit Care Med. 2008 Apr;36(4):1297-303.
51) Lumlertgul, N., Amprai, M., Tachaboon, S. *et al.* Urine Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin (NGAL) for Prediction of Persistent AKI and Major Adverse Kidney Events. *Sci Rep* **10**, 8718 (2020). https://doi.org/10.1038/s41598-020-65764-w