

AKUT BÖBREK HASARI

Oligüri ve Anüri

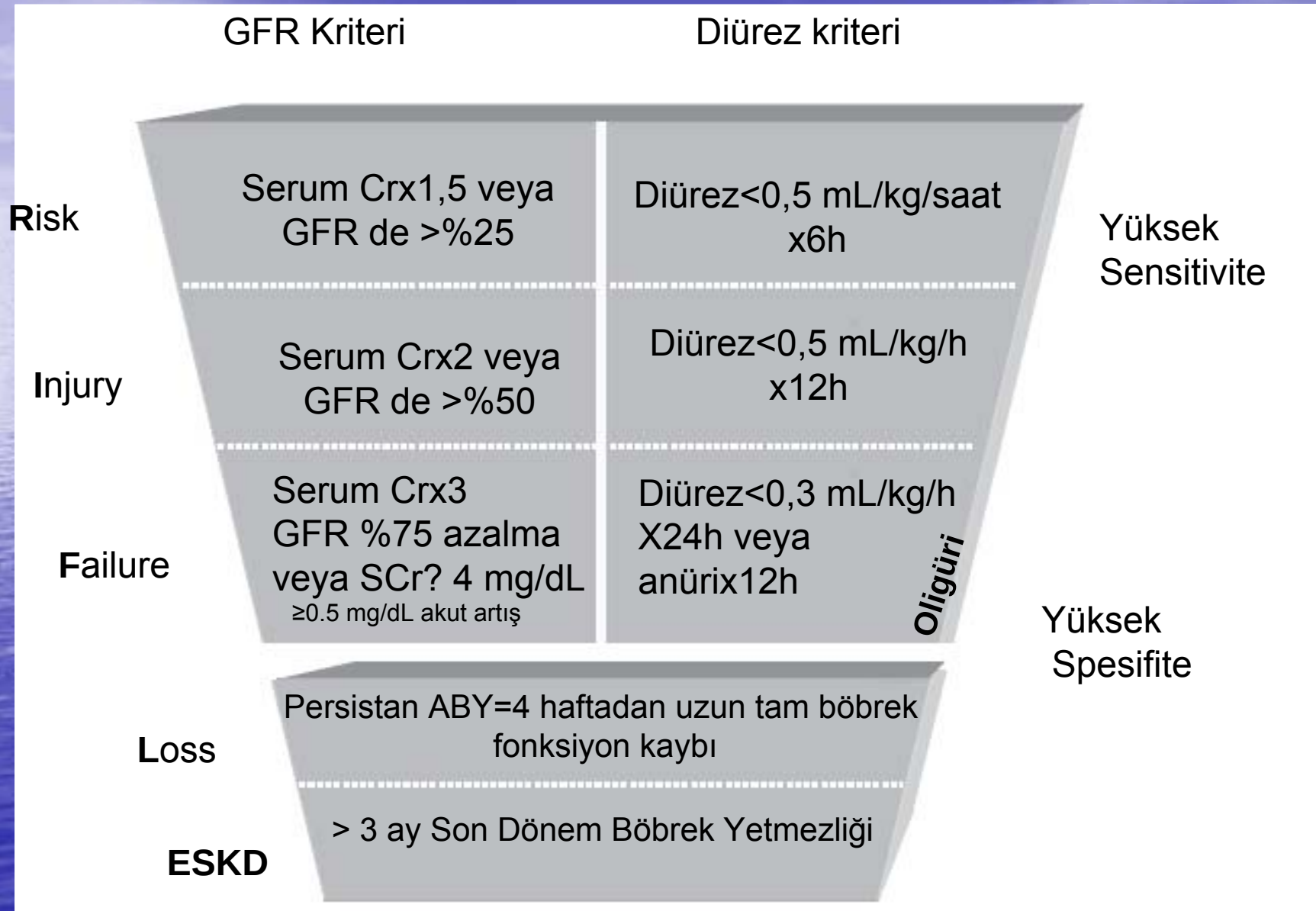
- Tübüler fonksiyon normal olsa bile oligüri yoğun olarak görülebilir.
- Tübüller hasara uğradığında ise maksimal konsantrasyon mekanizması azaldığı için idrar miktarı normale dönebilir.

Akut Tübüler Nekroz

- Böbrekler bir saati aşan iskemi ve ardından reperfüzyona maruz kaldıklarında proksimal tübüllerde medullanın dış segmentinde proksimal kıvrımlı tübüllerde yaygın nekroz oluşur.
- ATN çalışmalarında endotelial disfonksiyon koagülasyon anormallikleri sistemik inflamasyon oksidatif stress gibi renal hasar yapan mekanizmalar üzerinde durulmaktadır.
- Ancak arterial hasar durumlarında (anevrizma rüptürü, akut diseksiyon) gerçek ATN oluşabilir.

Akut Böbrek Yetmezliği

- 1802 de William ve arkadaşları tarafından “ischuria renalis”
- 1909 da william kitabında akut böbrek yetmezliği “akut Bright’s disease” olarak adlandırılmıştır
- Homer W Smith “travmatik hasara bağlı akut böbrek yetmezliği” ni yayınlayarak ilk olarak ABY tanımını ortaya atmış oldu.
- ABY nin klinik tanımı ve tanı kriterleri son zamanlara kadar ortaya konmadı.
- Yoğun bakımlarda ABY oranı %1-25, mortalite oranı %15-60 olarak verilmektedir.

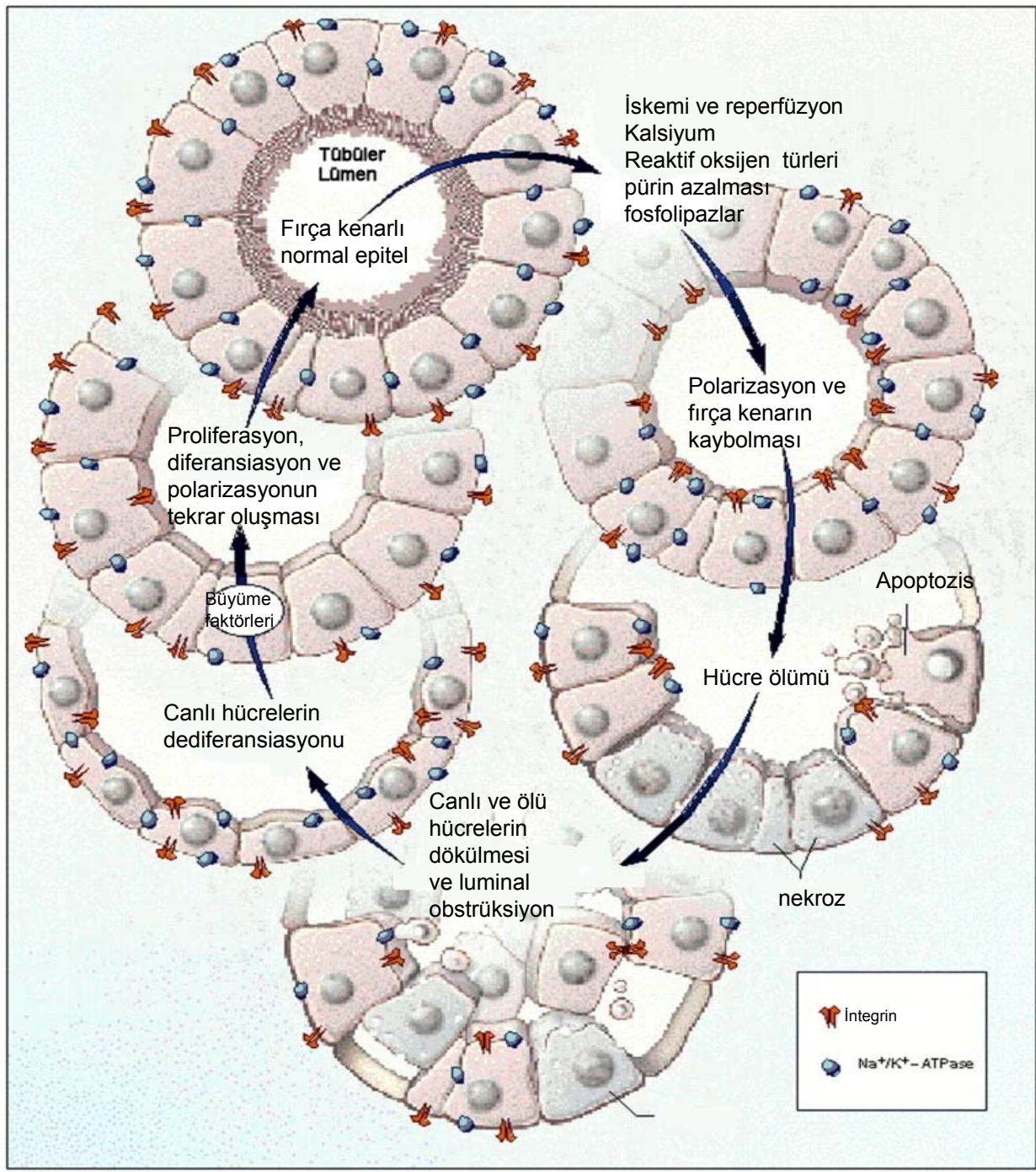


- Abosaif in yaptığı çalışmada yoğun bakımdaki 247 hastada RIFLE F olan hastalarda mortalitenin %74.5, I olanlarda %50, R olanlarda ise %38,3 olduğunu göstermiştir.
- Hoste nin yaptığı 5383 hastalık bir çalışmasında ise hastaların %67 sinde ABH geliştiği ve bunların %12 sinin R, %27 sinin I %28 inin F sınıfında olduğunu, R sınıfına ulaşan 1510 hastanın %56 sinin I veya F sınıfına progresyon gösterdiği bulmuşlardır. R olanların mortalitesinin %8,8, buna karşın I olanların %11,4, F olanların %26,3 olduğunu gösterilmiştir. ABH bulgusu göstermeyen hastaların mortalite oranı ise %5.5 olarak gösterilmiştir. Buna ilaveten, RIFLE I (risk oranı 1,4) ve RIFLE F (risk oranı 2,7) nin bağımsız bir mortalite göstergesi olduğunu kanıtlamışlardır.
- Multivariate regresyon analizi: R;2.5 I;5.4 F;10.1
- RIFLE kriterlerinin böbrek fonksiyonlarının düzelmesini, replasman tedavisine gereksinimi, hastanede kalış süresini hastane mortalitesini ortaya koyabildiğini göstermişlerdir.

- ABH, ATN veya böbrek yetmezliği değildir Bu terim hem hafif hem de ağır durumları içine almaktadır.
- Böbrek desteğinde geç mi kalıyoruz yada olması gerekenden daha az mı kullanılıyor? ABH nın devam etmesi ile sıvı elektrolit asit baz hormonal regülasyon da bozukluklar oluşmaktadır. ABH nda SSS immün sistem ve koagülasyon sisteminde bozulmalar oluşmaktadır.

Hasar ve tamir mekanizmaları

- ABH nda üç tip hücresel hasar vardır. Hücrelerin depolarizasyonuna yol açan subletal hasar (böylece normal hücresel fonksiyonlar azalır), apoptozis ile hücre ölümü ve nekroz.
- Faklılıklara rağmen tüm ABH tiplerinde ortak bir hasar işlemi vardır.
- Renal tamirdeki ilk basamak tübüler kompartmanın tekrar oluşması ve hücrelerin matür tübüler epitelial hücrelere dönüşmesidir. Bu işlemde üç tip hücre rol almaktadır; renal tübüler epitelial hücreler, renal spesifik progenitör hücreler ve kemik iliğinden köken alan mezenkimal kök hücreler.
- Renal spesifik veya kemik iliğinden köken alan kök hücreler ya direkt olarak veya parakrin etki ile tübüllerin tekrar oluşmasını sağlarlar. Böbrek hasarından sonra, gelişen böbrekte görülen bir çok protein tekrar salınmaya başlar.



Tübüler Epitel Hücrelerinin Progenitörleri Nedir?

- İlk olarak sağlam tübüler epitelial hücreler farklılaşır.
- ABH ndan sonra proksimal tübüler hücreler undiferansiye mezankimal hücrelerde bulunan ama diferansiye böbrek te bulunmayan intermediate filament protein olan vimentin salgırlar.
- Bu hücreler ayrıca mitojenik aktivitenin göstergesi olan nükleer antijen de salgırlar.
- Yaşayan hücrelerin çoğu vimentin salgırlar ve tamir/iyileşme işlemi için farklılaşmış oldukları görülür.

Tübüler Epitel Hücrelerinin Progenitörleri Nedir?

- Tamir işleminde çeşitli kök hücre tipleri görülmektedir. Bunlar organ spesifik kök hücreler ve mezenkimal kök hücrelerdir. Bazı çalışmalarda renal spesifik kök hücreler açıklanmıştır.
- Bu hücreler renal tübüllerde ve papillada bulunmaktadır.

Tübüler Epitel Hücrelerinin Progenitörleri Nedir?

- Klinik transplantasyon çalışmaları donör böbreğinde alıcının hücrelerini göstermiştir.
- Hayvan modellerinde kemik iliğinden köken alan kök hücrelerinin böbreğe migrasyona uğradığını ve iskemi reperfüzyon sonrası proliferasyon olarak böbreğin iyileşme dönemine katkıda bulunduğunu göstermiştir.
- Tübüler hücrelerin tekrar oluşması için renal epitelial hücrelerin, renal spesifik kök hücrelerinden kaynaklandığı gösterilmiştir.
- Yeni tübül çatının ve epitelial hücrelerin oluşması için mezenkimal kök hücrelerin parakrin fonksiyonunun etkili olduğu düşünülmektedir

Büyüme Faktörlerinin Rolü

- Epidermal Büyüme Faktörü (EGF): EGF bir çok epitelin proliferasyonunu stimüle eden polipeptid büyüme faktörüdür.
- EGF bir tirozin kinaz reseptör vasıtasıyla hücre sinyali aktif eder
- EGF'ye cevap olarak hem renal epitelial hücreler hem de progenitör hücreler proliferasyon olmaktadır.

Büyüme Faktörlerinin Rolü

- İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1): proksimal tübül hücrelerinde yoğun olarak bulunmaktadır
- ABH'ndan sonra sağlam hücrelerde proksimal tübül hücrelerinde IGF-1 ekspresyonu artmaktadır.
- IGF-1 sadece mitojenik değildir aynı zamanda EGF reseptör ekspresyonunu arttırır.
- IGF-1 prostoglandin ve nitrik oksit yoluyla renal kan akımını arttırarak GFR nin artmasına yol açar.
- IGF-1 ayrıca anabolizan ve protein sentezini arttırır

Büyüme Faktörlerinin Rolü

- α -Melanosit Stimüle Edici Hormon (α -MSH):Endojen α -MSH üretimi inflamatuvar durumlarda oluşur ve lökosit aktivasyonunu inhibe eder
- indükte edilebilen nitrik oksit sentazı azaltarak renal tübül hücrelerine direkt olarak etkilidir

Büyüme Faktörlerinin Rolü

- Eritropoietin: kısmen endotel hücrelerinin yaşam süresini ve fonksiyonlarını arttırarak
- İskemiden önce verilmesi ile hipoksi ile indükte edilen faktör-1 α salan hücrelerin sayısında artış olur.

Büyüme Faktörlerinin Rolü

- Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF) HGF ayrıca böbrekte de mitojenik, morfojenik ve diferansiasyonu arttırıcı etki yapar.
- HGF, c met olarak adlandırılan bir tirozin kinaz reseptörüne bağlanarak etki eder.
- HGF sadece hücrel proliferasyonu arttırmaz, ayrıca tübül bazal membranında adezyonu sağlayarak tübül hasarını önler.
- Geç fazda ise anti-fibrotik özelliği sayesinde uzun dönem fibrosizi ve skarlaşmayı önler.

Büyüme Faktörlerinin Rolü

- Kemik Morfogenetik Protein-7 (BMP-7): TGF- β nin bir üyesidir
- İskelet böbrek ve gözün oluşumu için temel bir proteindir
- BMP-7, böbrekte toplayıcı tübüllerde glomerüllerde ve renal arterlerde bulunmaktadır.
- BMP-7 uygulaması ayrıca böbrekte ICAM-1 ekspresyonunun azalmasına yol açar. Böylece hücrel inflamasyonun azaldığı görülmektedir.
- HGF gibi BMP-7 de anti fibrotik etkisi vardır.

Büyüme Faktörlerinin Rolü

- TGF- β : Profibrotik bir büyüme faktörüdür ve epitelial-mezenkimal hücre geçişinde kritik bir mediatördür.
- Uzun dönem ABH'nin iyileşmesinde TGF- β nin önemli bir rol oynamaktadır.
- TGF- β , renal fibrozisin önlenmesinde birçok çalışmada önemli bir mediatör olarak ortaya konmuştur.

İyileşmede Endotelin Rolü

- E-selektin, P-selektin, ICAM-1 gibi endotelial adezyon molekülleri hasar sonrası artar. Böylece lökositlerin damar duvarından dokuya lökosit migrasyonu oluşur.
- ABH'ında endotel hasarı oluşmakta ve bu durum tübüler hasarlanmayı kolaylaştırmaktadır.

SONUÇ

- ABH subletal hücre hasarı apoptozis ve tübüler hücrelerin nekrozunu içeren kompleks bir işlemdir.
- Tübüler epitelin iyileşmesi, sağlam kalan tübül hücrelerinin proliferasyonu ve repolarizasyonuna gereksinim duyar.
- Renal tübüler epitelial hücreler, renal spesifik ve mezenkimal kök hücreleri iyileşme işleminde önemli rol oynarlar.
- Mezenkimal kök hücreler primer olarak parakrin etkisi vardır.