

SEPSİSTE AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ

Mehmet OĞUZ

Akut böbrek yetmezliği (ABY) yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların % 15 kadarında görülür ve sıklıkla multipl organ yetmezliği (MOY) sendromunun bir komponenti olup yüksek mortalite riski taşır. ABY sıklıkla sepsisle oluşan kardiyovasküler ve pulmoner yetmezliği takip eder (9). Sepsiste ABY yaklaşık % 20 civarında, septik şokta ise % 50 oranında tespit edilir.

Sepsis ve şoktaki bir hastada renal fonksiyon bozukluğu, oligüri, serum kreatinin yükselmesi ve kreatinin klirens azalımı ile tanınır. Buna da glomeruler filtrasyon oranı (GFR) azalımı sebep olmaktadır (9).

Sepsis sırasında gelişen hemodinamik bozukluklar şiddetli ve ısrarlı renal hipoperfüzyona yol açar ve GFR azalır. Maalesef sepsis sırasında ABY sadece sistemik ve renal hemodinamik değişiklik değil, hümorale ve selüler reaksiyonlara da bağlıdır. Kısaca sepsiste ABY gelişimi hemodinamik olan ve olmayan nedenlerle meydana gelir.

1. HEMODİNAMİK FAKTÖRLER

Böbrek perfüzyon basıncında azalma olduğu sırada kan akımını otoregüle edebilmektedir. Oysa kan basıncı azalmaya devam ettikçe renal damarlarda da vazokonstriksiyon olmasıyla kan akımı bozulmaktadır. Bu durum renin anjiyotensin sistem aktivasyonuna ve ADH salgısına bağlıdır (9).

Vazokonstriksiyon kısmen nitroz oksit (NO) ve vazodilat edici özellikleri olan prostaglandinlerle (PG) internal olarak düzeltilmeye çalışılmaktadır. Prostaglandin, PGE2 ve renin anjiyotensin sistemi aktivasyonu ile bir vazodilatör olan kallikrein salgımları kan basıncının hafif düşmelerinin tolere edilebilmesini sağlar.

Sıvı eksikliği olmayan septik durumlarda da renal akım azalması tespit edilmiştir (24). Endotoksemi renal arteriollerini konstrikte etmektedir (2,28). Afferent arteriolde direnç artmakta, efferent arteriolde direnç azalmaktadır. Çalışmalar, endotoksinle azaltılmış kan akımı sırasında oksijen ekstraksiyonunun azaldığını göstermiştir (8,10,24). Endotoksemi renal hipoperfüzyona bağlı olmadan enerji metabolizmasını da bozmaktadır (1,24). Erken hipoksik etki ATP verilimi ile geri dönebilir (14).

Deneyisel çalışmalar hiperdinamik sepsiste, sistemik vazodilatasyon olsa bile selektif renal vazokonstriksiyon olduğunu göstermektedir (6,22,24,25). Hatta global kan akımı normal olsa bile juxta glomerular ve medullar sahaya daha çok kan akımı olduğu saptanmaktadır (9,24).

ABY için bir diğer mekanizma da kapiller konjesyondur. Kapillerlerin iç yüzünde eritrosit konjesyonu görülür ve bu durum tübüler akımı azaltır (18). Radyokontrast maddeler de eritrosit agregasyonuna neden olmaktadır (17).

2. HEMODİNAMİK OLMAYAN FAKTÖRLER

Bunlar da ikiye ayrılır:

- a) Humoral faktörler
- b) Selüler faktörler

A) Humoral faktörler:

Özellikle TNF, IL-1 ve platelet aktive edici faktör (PAF) önemli rol oynarlar. Bu sitokinlerin deney hayvanlarına verilmesi septik ve endotoksik şoktakine benzer hemodinamik değişiklikler oluşturur (9). Bu sitokinlerin salınımı endotoksinle oluşur (3,22).

Sitokinler bakteri ile birlikte kompleman, koagülasyon ve fibrinolizis sistemlerini aktive eder. Ek olarak dolaşan lökositler aktive edilir ve vasküler endotel yapı ve fonksiyonu değişir. Endotel fonksiyonu bozulur ve NO ve endotelin salgılanır. Böbrek, endotelin vazokonstriktör etkisine çok duyarlıdır ve plazma endotelin seviyesi kreatinin klirensi ile ters orantılıdır (26).

C3a ve C5a vasküler geçirgenliği artırır ve lökosit PAF sentezini sağlar. C5a ve C5b lökositlerin endotele adhezyonunu aktive eder (5).

B) Sellüler faktörler

Sepsis lökositleri aktive eder (4,11). Rat modelinde endotoksinle aktive edilmiş lökositler GFR'yi azaltmışlardır (6). Glomerül ve tubullerde lökosit akümüülasyonu olduğu ve endotelinle reaksiyona giren lökositlerin fibrin, platelet ve kırmızı küre içeren mikrotrombüslerin teşekkülüne, DIC ve tubuler hasar oluşturduğuna dikkat çekilmektedir (16). Bu duruma karşı intrarenal NO sentezi koruyucu rol oynamaktadır (23). Aktive lökositler proteaz ve SOR (serbest oksijen radikalleri) sekresyonuna neden de olurlar (11,16). Reperfüzyon olmasa da SOR haricinde lipid peroksidasyonu ve kalsiyum toplanması ile sonuçlanır (16,23). Kalsiyum hücre içine girince proteaz ve endonükleaz aktivitesi de artar (2,13,15). LPS özellikle LBP ile birleşince; TNF, IL-1, IL-6, IL-8 ve IFN- γ salınımına neden olur (5). Mikrotrombüsler tübüler "cast"lar oluşturur (24). Bu hasarla birlikte ultrafiltrasyon geri sızabilmektedir (2).

Endotoksin direkt olarak renal tübüler dokuyu iskemiye duyarlı hale getirmektedir ve bunun için belirgin hemodinamik değişiklikler gerekmemektedir. Hatta iskemik zedelenmeden sonra endotoksin tübüler rejenerasyonu bozmaktadır (7).

ABY'de SOR tübüler hücrelerden veya mononükleer lenfositlerden salgılanır. Endotoksin de bazı sitokinlerin salınmasına neden olur. En iyi bilinenleri; IL-1, PAF ve TNF'dir. Sitokinler adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Sonuçta tübüler ve vasküler hasar oluşur (12).

İNOS inhibisyonu iskemik renal yetmezliği ratta önlemektedir (19). TNF ve IL-1 hayvanlara enjekte edildiğinde renal hasar meydana gelir (24). IL-1, TNF ve PAF endotel hücrelerinde nitroz oksit sentezini artırır. Nitroz oksit SOR ve peroksit nitrit üretimine neden olur (27).

KAYNAKLAR

- 1- Ardawi MS, Khaya SM, Newsholme EA: Metabolic regulation of renal gluconeogenesis in response to sepsis in the rat, *Clin Sci* 7: 483 (1990).
- 2- Bock HA: Pathophysiology of acute renal failure in septic shock. From prerenal to renal failure, *Kidney Int* 53 (Suppl 64): S15 (1998).
- 3- Bock HA, Muller V, Hemle M, Brunner FP, Thsel G: Endotoxin increases glomerular haemodynamic resistance by sequential activation of thromboxane, PAF and endothelin-1, *Kidney Int* 45: 1784 (1994).
- 4- Breen D, Bihari D: Acute renal failure as a part of multiple organ failure: The slippery slope of critical illness, *Kidney Int* 53 (Suppl 66): S25 (1998).

- 5- Camussi G, Ronco C, Mentruccio G, Piccoli G: Role of soluble mediators in sepsis: renal failure, *Kidney Int* 53 (Suppl 66): S38 (1998).
- 6- Cummings AD, McDonald JW, Lindsey RM, Salez K, Linton AL: The protective effect of thromboxane synthetase inhibition on renal function in systemic sepsis, *Am J Kidney Dis* 2: 114 (1989).
- 7- Fan J, Chor D, Kolase AJ, Pan D, Maitra SR, Patlok LS, Splorrics Z, Gilata MC, Long LH: Alterations in hepatic production and peripheral clearance of IGF-1 after endotoxin, *Am J Physiol* 269: E33 (1995).
- 8- Golliahsen E, Nelimarkka O, Halkala L, Nisnikoski J: Renal oxygenation in endotoxin shock in dogs, *Crit Care Med* 17: 547 (1989).
- 9- Groenevald ABJ: Pathogenesis of acute renal failure during sepsis, *Nephrol Dial Transplant* 9 (Suppl 4): 47 (1994).
- 10- Heemskerck AEJ, Huisman E, VonLumbelgon AA, VondenBis GC, Thiys LG, Tangelder GJ: Renal function and oxygen consumption during bacteremia and endotoxemia in rats, *Nephrol Dial Transplant* 12: 1586 (1997).
- 11- Horl WH, Schafer RM, Horl M, Heidland A: Neutrophil activation in acute renal failure and sepsis, *Arch Surg* 125: 691 (1990).
- 12- Kelly KS, Williams WWJr, Calvin RB, Meehon SM, Springer TA, Gutierrez-Romus JC, Boncentre JV: Intercellular adhesion molecule-1 deficient mice are protected against aschemic renal injury, *J Clin Invest* 95: 1056 (1996).
- 13- Klabr S: Role of arachidonic acid metabolites in acute renal failure and sepsis, *Nephrol Dial Transplant* 9: 52 (1994).
- 14- Krelferman PS: Exogenous adenosine triphosphate (ATP) preserves proximal tubule microfilament structure and function in vivo in a muleic acid model of ATP depletion, *J Clin Invest* 92: 1940 (1993).
- 15- Kribben A, Wleder ED, Wetzels JF, Yu L, Gengora PE, Burke TJ, Schrier KW: Evidence for role of cytosolic free calcium in hypoxia induced proximal tubule injury, *J Clin Invest* 93: 1922 (1994).
- 16- Linas SL, Whittenburg D, Persons PE, Repine JE: Mild renal ischemia activates primed neutrophils to cause acute renal failure, *Kidney Int* 49: 610 (1996).
- 17- Liss P, Nugren A, Olsson U, Ulfendahl HR, Erikson D: Effects of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney, *Kidney Int* 49: 1268 (1996).
- 18- Mason J, Welsch J, Turhorst J: The contribution of vascular obstruction to the functional defect that follows renal ischemia, *Kidney Int* 31: 65 (1987).
- 19- Noiri E, Peresleni T, Miller F, Galigorsky MS: In vivo targeting of inducible NO synthetase with oligodeoxynucleotids protects rat kidney against ischemia, *J Clin Invest* 97: 2377 (1996).
- 20- Noiri E, Romonov V, Forest T, Garlit J, Dibona GF, Miller F, Sam P, Oster ZH, Goligorsky MS: Pathophysiology of renal tubuler obstruction: Therapeutic role of synthetic RGD peptides in acute renal failure, *Kidney Int* 48: 1375 (1995).
- 21- Rangel-Frausto MS, Pittel D, Castigan M, Hwany T, Davis CS, Wenzel RP: The natural history of SIRS. A prospective study, *JAMA* 273: 117 (1995).
- 22- Shoer GL, Fink MP, Chernow B, Ahmed S, Parrillo JE: Renal hemodynamics and PG-E₂ excretion in a nonhuman primate model of septic shock, *Crit Care Med* 18: 52 (1990).

- 23- Shultz PJ, Bazy L: Endogeneously synthesized nitric oxide prevents endotoxin-induced glomerular thrombosis, *J Clin Invest* 90: 1718 (1992).
- 24- Thijs A, Thijs LG: Pathogenesis of renal failure in sepsis, *Kidney Int* 53 (Suppl 16): S34 (1998).
- 25- Townsend MC, Hampton WW, Haybrun DM, Schirmer WY, Fry DE: Effective organ blood flow and bioenergy status in murine peritonitis, *Surgery* 100: 205 (1986).
- 26- Voerman HJ, Stehoower CDA, Koup GJ, Strvekvon SRJM, Groeneveld ABJ, Thijs LG: Plasma endothelin levels are increased during septic shock, *Crit Care Med* 20: 1097 (1992).
- 27- Zabo L, Cuzucrea J, Zingorelli B, O'Connor M, Solamon AL: Endothelial dysfunction in a rat model of endotoxin shock. Importance of the activation of poly (ADP-ribose) synthetase by peroxynitrite, *J Clin Invest* 100: 723 (1997).
- 28- Zager RA: Sepsis-associated acute renal failure. Some potential pathogenetic and therapeutic insights, *Nephrol Dial Transplant* 9 (Suppl 4): 164 (1994).