

# Kardiyovasküler Cerrahi Sonrası Gelişen Akut Böbrek Yetmezliğinin Tanısında Kullanılan Erken Dönem Belirteçler

Mustafa Bilge Erdoğan<sup>1</sup>, Özlem Demirpençe<sup>2</sup>, Mustafa Yıldırım<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

<sup>2</sup>Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biokimya Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

<sup>3</sup>Medicalpark Gaziantep Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Gaziantep, Türkiye

Mustafa Bilge Erdoğan, Yrd. Doç. Dr.  
Özlem Demirpençe, Yrd. Doç. Dr.  
Mustafa Yıldırım, Doç. Dr.

## ÖZET

Kalp cerrahisinde en önemli postoperatif sorunlardan biri akut böbrek yetmezliğidir (ABY). Özellikle erken dönem gelişen ABY hasta mortalite ve morbiditesi üzerinde etkilidir. Rutinde kullanılan serum üre ve kreatinin değerlerinin böbrek hasarından 24-72 saat sonra yükselmesi nedeniyle; bir çok araştırmacı ABY'nin daha erken teşhis edilebilmesi için, yeni belirteçler araştırmaktadır. Bu çalışmanın amacı kalp cerrahisi sonrası gelişen ABY'nin erken tanısında kullanılabilecek biyobelirteçleri güncel literatür ışığında tartışmaktır.

**Anahtar sözcükler:** kardiyovasküler cerrahi, akut böbrek yetmezliği, nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, Sistatin-C, böbrek hasar molekülü-1, karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı protein

## EARLY MARKERS FOR DIAGNOSIS OF ACUTE RENAL FAILURE OCCURING AFTER CARDIOVASCULAR SURGERY

### ABSTRACT

One of the most important postoperative problems in cardiac surgery is acute renal failure (ARF). Acute renal failure occurring early is effective on the mortality and morbidity. Since serum levels of urea and creatinin that are routinely used increase 24-72 hours after renal failure, many scientists are searching new markers for early diagnosis of ARF. The aim of this study is to discuss biomarkers that can be used for early diagnosis of ARF occurring after cardiac surgery with current literature.

**Key words:** Cardiovascular surgery, Neutrophil gelatinase- associated lipocalin, Cystatin -C, kidney injury molecule-1, Interleukin-18

**K**alp cerrahisinde en önemli postoperatif sorunlardan biri ABY'dir. Özellikle erken dönem gelişen ABY hasta mortalite ve morbiditesi üzerinde etkilidir. Kalp cerrahisi sonrası yapılan farklı çalışmalarda ABY görülmesi oranı %1-30 arasında bildirilmiştir (1,2). Yoğun bakım sürecinde en büyük problemlerden biri ABY hasarının geç farkına varılmasıdır. Kalp cerrahisinde en önemli postoperatif sorunlardan biri ABY'dir. Özellikle erken dönem gelişen ABY hasta mortalite ve morbiditesi üzerinde etkilidir. Kalp cerrahisi sonrası yapılan farklı çalışmalarda ABY görülmesi oranı %1-30 arasında bildirilmiştir (1,2). Yoğun bakım sürecinde en büyük problemlerden biri ABY hasarının geç farkına varılması sonucu, tedavide geç kalınmasıdır. Rutinde kullanılan serum üre ve kreatinin değerlerinin böbrek hasarından 24-72 saat sonra yükselmesi nedeniyle; bir çok araştırmacı ABY'nin daha erken teşhis edilebilmesi için, yeni belirteçler araştırmaktadır. Bu amaçla serum ve idrar neutrofil gelatinaze assotiated lipocalin (NGAL), Cyctatin C, İnterloklin-18 düzeyleri ile ABY arasındaki korelasyon çeşitli çalışmalarla incelenmiştir (3,4).

### İletişim:

Doç. Dr. Mustafa Yıldırım  
Medicalpark Gaziantep Hastanesi,  
Tıbbi Onkoloji, Gaziantep, Türkiye  
Tel: +90 533 394 82 52  
E-Posta: mustafayildirim7@yahoo.com

Gönderilme Tarihi : 17 Mart 2015  
Revizyon Tarihi : 11 Haziran 2015  
Kabul Tarihi : 27 Haziran 2015

ABY tanımlaması halen tartışılan bir konu olmakla beraber; ABY serum kreatinin konsantrasyonunda başlangıçtan 0,5 mg/ dL veya daha fazla artış ya da kreatinin klirens değerinden %50 oranında düşüş olarak tanımlanmaktadır (4,5). Klinikte serum kreatinin düzeyinde minimal yükselmeden; hemodiyaliz gerektiren durumlara kadar değişen renal hasar görülmektedir. Kalp cerrahisi sonrası böbrek hasarı tespit edilen hastaların %1-5'inde renal replasman tedavisi gerekli olurken; bu hastalarda mortalite hızı giderek artmaktadır (6). ABD'de yapılan bir çalışmada kalp cerrahisi geçiren hastaların %50'sinde serum kreatininde %25 artış olduğu saptanmıştır. Bu durumun yoğun bakım ve serviste hastanın yatış sürelerini uzattığı tespit edilmiştir. Özellikle hemodiyaliz gereken hastalarda hastane mortalitesinin %60'lara çıktığı görülmüştür (7). Leacche ve ark. nın yaptığı; 13847 kişilik bir çalışmada; postoperatif dönemde hemodiyaliz gereken hastalar arasında 1 yıllık sağ kalımın sadece %10 olduğu bildirilmiştir (8). Postoperatif mortalitenin karşılaştırıldığı çalışmalarda, böbrek yetmezliğine bağlı mortalitenin yıllar içinde arttığı görülmüştür. Açık kalp cerrahisi geçiren hastalar arasında en az renal yetmezlik koroner baypas cerrahisinde (%2-5) görülürken; bu oran kapak veya kombine girişimlerde %30'a kadar çıkmaktadır (9). Transkateter aortik kapak replasmanlarında %10, kompleks operasyonlarda, örneğin aort anevrizması ve diseksiyonlarında %10-50 arasında renal yetmezlik bildirilmiştir (10-12).

Kalp cerrahisi sonrası renal hasarın patofizyolojisinde birçok faktör rol almaktadır. Renal hasardan; özellikle metabolik faktörler, eksojen ve endojen toksinler, iskemi-reperfüzyon hasarı, hücrel ve sistemik enflamasyon ve oksidatif stres varlığı sorumludur (7). Renal medullanın kan dolaşımının; düşük oksijen konsantrasyonuna adaptasyonu sınırlı olduğundan böbrekler iskemik hasara meyillidir. Kardiyopulmoner baypasın (KPB) kaçınılmaz sonuçları iskemi-reperfüzyon hasarı, düşük kardiyak debi, renal vazokonstriksiyon, hemodilüzyon ve non-pulsatil akımdır (13). KPB renal tübüler ve vasküler endotel hasarının önemli bir faktörüdür. Fizyolojik şartlarda glomerüler filtrasyon hızı; ortalama kan basıncı 80 mmHg'nın altına düşene kadar otoregülasyonla korunur (14). KPB sırasında nonpulsatil akımda ortalama basınç bu seviyelerin altına düşer. Ayrıca diyabet, hipertansiyon, ileri yaş gibi ekstra renal risk faktörleri olanlarda renal hasar gelişimi daha kolay olmaktadır. Mevcut risk faktörleri arasında renal hasarın major nedeni KPB daki iskemik inflamatuvar yanıtıdır. Ayrıca postoperatif ABY ile KPB sırasındaki hipotermi arasında korelasyon olduğu çeşitli araştırmalarda bildirilmiştir (15,16). KPB'da metabolik ihtiyacın artmasıyla beraber olan hipotermi nefron hasarının bir nedenidir .

KPB da ısınma aşamasında superfisyel korteksde hipoperfüzyon meydana gelir (16,17). Özellikle sıcaklığın 27-°C derecenin altında indiği klinik durumlarda ABY açığa çıkma olasılığı daha yüksektir (15). KPB da eritrositlerin fizyolojik olmayan yüzeylerle teması sonrası mekanik yıkımı, kanda serbest hemoglobinin açığa çıkışı ve hemoglobin artıklarının renal tübüler oklüzyona neden olması ve sonuçta tübüler hücrelerde nekroz oluşması gerçekleşir (4,17).

KPB sonrası ABY'li hastalarda böbrekteki patolojik değişiklikler ile ilgili sistematik çalışmalar olmamasına rağmen tipik lezyonun akut tübüler nekroz olduğu varsayılır. Postoperatif ABY'de renal fonksiyonlarda progresif bozulmanın farklı fazları vardır. Erken dönemde (initiation phase) vazoreaktivite ile ilişkili vazomotor nefropati ve prerenal azotemi gelişir ve sonuçta hücrel ATP depleyonu ve oksidatif hasar meydana gelir. Daha sonraki evrede (extension phase) kemik iliği, endotel, renal ve epitel hücrelerinin aktivasyonu ile proinflamatuvar yanıt gelişir. İnflamatuvar hücreler dış (outer) medullada aktive endotele yapışırlar; medullar konjesyon ve proksimal tübülde ileri hipoksik hasar oluşur. Onarım fazında (maintenance phase) ise inflamatuvar mediatörler salınımı ve bu mediatörlere bağlı hücrel hasarlar oluşur, daha sonra tübüler hücreler proliferer ve re-differentiation olur. Sonuçta polarite ve fonksiyon yeniden yapılandırılır (repair phase) (18).

Renal hasarın belirlenmesinde halen en önemli belirteçler serum kreatinin ve üredir. Fakat yapılmış çalışmalar göstermiştir ki; serum kreatinin ve üre yükselmesinden çok daha önce renal hasar ve glomerüler filtrasyon hızında yavaşlama başlamaktadır (19,20). Son yıllarda özellikle myokardiyal hasarı gösteren birçok yeni parametre (CK-MB, troponin, myoglobin, pro-BNP) rutin bakılırken renal hasar için çalışılan belirteçler rutin kullanıma girememiştir. Çalışılan yeni biyobelirteçlerin bazıları renal hasarın erken tanısı için umut vermektedir. Bu belirteçler sırasıyla aşağıda tartışılacaktır.

### **Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL)**

Son zamanlarda NGAL renal hasarın erken tespitinde üzerinde en fazla çalışılan biyobelirteçdir. NGAL 178 amino asitli 25 kDa ağırlığında nötrofillerde ve proksimal ve distal tübülü de içeren epitelyal hücrelerde sentezlenen gelatinaza kovalent bağlanan bir glikoproteindir. Sağlıklı bir kişide idrar ve plazmada bulunur fakat akut tübüler hasarda salınımı artar (21). NGAL, başlangıçta nötrofil lizozomlarında tespit edilmiş, daha sonra renal tübüler epitel, kolon, trakea, mide, prostat, meme, akciğer, erişkin ve fetal dalak gibi çeşitli dokularda da salındığı görülmüştür (22). NGAL stres altındaki

dokulardan sentezlenmesi ile karakterizedir. İnflamasyon, iskemi, neoplastik değişim bu salınımı tetikleyen mekanizmalardandır (17,21,22). Lipokalin 2, siderokalin, onkogenprote in 24p33, uterokalin ve alfa-2 mikroglobulin NGAL in ortak isimleridir (23). NGAL üretimi renal epitel hasara veya enflamasyona cevap olarak hızla artmaktadır. Akut böbrek hasarı sonrasında kanda ve idrarda NGAL proteini kolaylıkla tespit edilir. Deneysel olarak akut tübüler hasar sonrası böbrekte NGAL mRNA'sınının 1000 kat; Western blotting tekniği ile akut böbrek hasarında, plazmada 10, idrarda 100 kattan fazla arttığı gösterilmiştir (21,24). Mishra ve ark. erken postiskemik fare böbreğinde yaptıkları bir çalışmada; serum kreatinin düzeyinin ilk 24 saatte normal olmasına rağmen; idrar NGAL düzeyinin renal iskemi dozu ve süresi ile orantılı olarak saatler içerisinde artabileceğini göstermişlerdir (20). Yine farelerde oluşturulan sisplatin bağımlı nefrotoksite de NGAL düzeyinin idrarda erken dönemde yükseldiği gösterilmiştir (24) .

İdrar ve serumda NGAL değerlerinin ölçüldüğü bir çalışmada hastaların %20'sinde ameliyat sonrası 24-72 saat içinde konvansiyonel akut böbrek hasarı gelişmiş ve bu hastalarda ölçülen idrar ve serum NGAL düzeyleri güçlü korelasyon göstermiştir. kreatinin düzeyi bazal değerinden %50 oranında üstünde yükselen hastalarda, ilk iki saat içinde idrar NGAL 100 kat, serum NGAL ise 10 kat yükselmiş olarak saptanmıştır (25).

Yapılan bir çalışmada bilgisayarlı tomografi yapılırken, kontrast madde alan hastalarda; 4. saatlerde serum NGAL seviyelerinin anlamlı şekilde yükseldiği gösterilmiştir (26). Kardiyak kateterizasyon yapılan 91 çocuk hastanın 11'inde (%12) kontrast nefropatisi gelişmiş; bunlarda serum kreatinin yüksekliği 6- 24 saatte ortaya çıkarken ; plazma ve idrar NGAL seviyelerinde 2 saat sonra anlamlı yükselme tespit edilmiştir (27).

Pediyatrik kalp cerrahisi geçiren ve ABY gelişen hastalar arasında yapılan bir çalışmada plazma ve idrardaki NGAL değerindeki yükselmenin anlamlı olduğu gösterilirken; bazı vakalarda serum kreatinin değerinin yükselmediği görülmüştür (28).

McIlroy ve ark. yaptıkları çalışmada idrar NGAL seviyesi ile renal hasar ilişkisinin lineer olmadığını, NGAL seviyesinin renal hasarda arttığını ancak renal hasarın derecesini tespit etmede duyarlılığının az olduğunu göstermişlerdir (29). Burada önemli kriterlerden birinin Glomerular Filtrasyon Hızının (GFR) olduğunu öne sürmüşlerdir. GFR  $\geq 60$  ml/dakika olduğunda üriner NGAL sonuçlarının anlamlı

olduğunu, GFR eğer 90-120 ml/dakika arasında ise optimal sonuçlar alınabildiğini göstermişlerdir. Bennett ve ark. yaptıkları bir çalışmada pediyatrik kalp cerrahisi uygulanan ve ABY gelişen hastalarda idrar NGAL seviyelerinin anlamlı miktarlarda yükseldiğini tespit ederek idrar NGAL seviyesinin renal hasarı göstermede önemli bir biyobelirteç olduğu belirtmişlerdir (30).

Perry ve ark. 879 hasta içeren çalışmalarında KPB sonrası plazma NGAL seviyesi ile renal hasar arasındaki korelasyonu incelemişlerdir. ABY gelişen 67 (%8.6) hastada plazma NGAL seviyesindeki artış, ABY gelişmeyen grubun plazma NGAL seviyelerinden yüksek olmakla beraber; NGAL seviyesinin duyarlılığının düşük olduğunu göstermişlerdir. Tek başına plazma NGAL seviyesinin renal hasarın erken belirteç olarak yeterli olmayacağını ileri sürmüşlerdir (31).

Son yıllarda renal hasarın erken tespitinde NGAL in etkinliği ile ilgili yapılan araştırmaların benzer sonuçları; plazma veya idrar NGAL değerlerinin KPB sonrası renal hasarı belirlemede önemli bir parametre olduğunu göstermektedir (32).

Ancak tek başına NGAL değeri bakılarak renal hasarı tespit etmek ve takiben tedavinin planlanması halen tartışmalıdır. Birçok çalışmacının ortak düşüncesi bu konuda yeni çalışmaların yapılmasının gerekli olduğu yönündedir.

### Sistatin -C

Sistatin-C moleküler ağırlığı 13.3 kDa olan, 122 aa'li nonglikozile bir proteindir. Tüm çekirdekli hücrelerden sentez edilir. Siste in proteinazın endojen inhibitörü olup, serum konsantrasyonu cinsiyet, enflamasyon veya yağsız doku kitlesi durumundan etkilenmez. Proksimal tübülden tamamen reabsorbe olur ve katabolize edilir, sekrete edilmez, serum ve idrarda ölçülebilir. Sistatin-C'nin sabit bir üretim hızı olması, glomerülden serbestçe süzülmesi, vücut kas kitlesinden etkilenmemesi nedeniyle GFR'nin değerlendirilmesi için kreatinininden daha duyarlı bir parametredir (33).

ABY nedeniyle hospitalize edilen hastalarda yapılan bir çalışmada serum kreatinin değeri yükselmeden 2 gün önce plazma ve idrar Sistatin-C değerlerinde anlamlı artış olduğu gösterilmiştir (34). Çocuk hasta grubunda yapılan bir çalışmada da Sistatin-C ve beta 2-mikroglobulinin GFR in takibinde serum kreatinininden daha iyi bir belirteç olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada: düşük molekül ağırlıklı proteinler olan, Sistatin-C ve beta2-mikroglobulinin serum konsantrasyonlarının; serbestçe glomerül tarafından filtre edildiğinden; kreatinininden daha az düzeyde böbrek dışı faktörlere bağımlı olduğu belirtilmiştir. Kreatinin klirensi ve Schwartz

formülü ile tahmin edilen kreatinin klirensi korelasyonu; sistatin C ve beta2-mikroglobülin kullanıldığında, serum kreatinin kullanılandan daha iyi düzeyde bulunmuştur (35). Yine kalp cerrahisi uygulanan çocuklar üzerinde yapılan başka bir çalışmada; idrar Sistatin-C ve interlökin 18 düzeyinin akut böbrek hasarını değerlendirirken birlikte kullanılacak uygun belirteçler olduğu öne sürülmüştür (36).

Shilipak ve ark. 2011 yılında yaptığı bir çalışmada kalp cerrahisi yapılan 1147 erişkin hastada GFR takibi ile cerrahi öncesi ve sonrası Sistatin-C ve kreatinin seviyeleri karşılaştırılmıştır. Cerrahi öncesi bakılan sistatin C değerinin kreatinin ve GFR düzeyine göre daha sensitif bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir (37).

### **Böbrek Hasar Molekülü-1 (KIM-1)**

KİM-1 epitelyal hücrelere tutunabilen; immunoglobulin benzeri, ektodomani musinden oluşan, tip-1 transmembran glikoproteinidir (38). KİM-1 proteini insan ve kemirgenlerin normal böbreğinde düşük miktarda sağılındığından saptanamaz fakat toksik ve iskemik böbrek hasarından sonra salınımı artar (38,39). İlk olarak hayvan deneylerinde, iskemik veya toksik akut böbrek hasarına yanıt olarak, KİM-1 m-RNA'nın hasar ve yeniden yapılanmanın görüldüğü proksimal tübül epitelyal hücrelerinin apikal membranında belirgin derecede arttığı görülmüştür (40,41). İdrar KİM-1'in ABY tanısında diğer konvansiyonel biyobelirteçler ve tübül enzimlerle karşılaştırıldığında erken bir indikatör olduğu gösterilmiştir (41,42). KİM-1 ekspresyonunun dediferansiye tübül epitelde olması KİM-1 in tübül fibrosiste rolü olduğunu düşündürmüştür (42).

Renal hasarın birçok modelinde hasarı değerlendirme açısından, KİM-1 molekülü serum kreatinin ve BUN belirteçlerini geride bırakmıştır. Serum kreatinin ve BUN değerleri histopatolojik grade 2'den büyükken değerlendirme için efektifken, KİM-1 biyobelirteci histolojik grade 0 ve 1 arasında iken, proksimal tübüleri değerlendirmek için duyarlı ve özgül olarak değerlendirilmiştir (43).

Renal KİM-1 salınımının birçok renal patolojide (glomerulonefrit tipleri, kronik allogreft nefropati, akut rejeksiyon, immunglobulin A nefropatisi, hipertansiyon ve Wegener gramatulozisi) belirgin miktarda arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (42,44).

Arthur ve ark. yaptıkları çalışmada IL-18 ve KİM-1 kombinasyonunun kalp cerrahisi sonrası gelişen akut böbrek hasarının değerlendirirken yüksek riskli hastaları öngörmede değerli bir belirteç olduğunu belirtmişlerdir (45).

Baypas uygulanan 90 hastanın 37'sinde (%31) ABY gelişimi gözlenmiştir. Bu hastalarda cerrahiden 3 gün sonra, serum kreatinin düzeyi 0.3 mg/dl değerinin üstüne çıkmış ve tanı bu şekilde konulmuştur. Bu çalışmada, operasyondan 3 saat sonra değerlendirilen KİM-1 değerlerindeki yükselmenin, ABY gelişimini predikte etmede anlamlı olduğu ve böbrek hasarını yansıtabilecek bir belirteç olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada KİM-1 ile beraber NAG (n-asetil glukozaminidaz) ve NGAL düzeyleri de çalışılmıştır. Yazarlar bu üç biyobelirtecin kombine kullanımının postoperatif böbrek hasarının erken tespitinde serum kreatinine göre daha değerli olduğunu belirtmişlerdir (46).

Liangos ve ark. idrar biyobelirteçlerinin performansını karşılaştırmak amacıyla yaptıkları bir çalışmada; kardiyopulmoner baypas sonrası ABY gelişen hastalarda; KİM-1 NAG, NGAL, IL-18, sistatin C ve  $\alpha$ -1 mikroglobulin düzeylerini değerlendirmişler ve bu biyobelirteçler arasında KİM-1'in ABY'nin erken dönem biyobelirteci olarak en iyi performansa sahip olduğunu gözlemişlerdir (47).

Han ve ark. akut tübül nekroza sahip 6 kişiden alınan böbrek biyopsi örneklerinde ilk iskemik böbrek hasarından sonra; silendirlerin idrarda görülmesinden daha önce KİM-1 düzeyini artmış olarak bulmuşlardır (48).

### **İnterlökin-18 (IL-18)**

IL-18, 18 kDa molekül ağırlığına sahip olan bir proenflamatuar sitokindir. Renal tübül hücreler tarafından ve makrofajlar tarafından üretilir. Böbrekte gelişen apoptozis, iskem/reperfüzyon, transplantasyonun reddi, enfeksiyon, oto-immün durumları ve malignitede rol oynayan bir kemokindir (49).

Caspase -1 enzimi, IL-18 in aktivasyonunda rol oynayan bir enzimdir. Hayvan çalışmalarında iskemik ABY de Caspase -1 aracılı IL -18 in yapımının rol oynadığı gösterilmiştir (50,51).

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar arasında yapılan bir çalışmada, IL-18 düzeyinin akut böbrek hasarında erken biyobelirteç olduğu ve idrarda bulunan IL-18'in ilk 24 saatte anlamlı düzeyde yükseldiği gösterilmiştir (52). Çocuk hastalarla yapılan başka bir çalışmada; idrardaki IL-18'in septik olmayan kritik hasta çocuklarda kreatininden önce yükselerek, ABY şiddetini tahmin edebilecek ve mortalitenin bağımsız belirleyicisi olarak düşünülebilecek bir biyobelirteç olduğunu göstermişlerdir (53).

Kalp cerrahisi sonrası ABY gelişmiş hastalarda serum IL-18, serum NGAL, idrar IL-18 ve idrar NGAL düzeylerinin

karşılaştırıldığı bir çalışmada; idrar IL-18 ve serum NGAL'in diğer belirteçlere göre daha güçlü bir prediktör olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada artmış İdrar IL-18 düzeyinin uzamış hastanede yatış , uzun yoğun bakım süresi, mekanik ventilasyonda kalış süresi ile orantılı olduğu gösterilmiştir (54).

### Karaciğer Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (L-FABP)

L-FABP 14 kDa ağırlığında serbest yağ asitlerinin hücre içi taşıyıcısı olan sitoplazmik küçük bir proteindir. Yağ asitlerini bağlayan mekanizmanın aktif olarak çalıştığı dokularda yoğun olarak sentezlenir ve yağ asitlerinin intraselüller ve ekstraselüller membranlar arasında transferine yardımcı olur (55). L-FABP son zamanlarda böbrek hastalıklarının izleminde prognostik değeri olan bir biyobelirteç haline almıştır (56).

Kalp cerrahisi geçiren hastaların idrar L-FABP düzeylerinin, ABY gelişimi açısından erken bir biyobelirteç olduğu yönünde çalışmalar yapılmaktadır. Hayvanlarda renal iskemi reperfüzyon hasarını tespit etme çalışmalarında, plazma BUN değeri reperfüzyondan 24 saat sonra yükselmeye

başlarken, L-FABP nin reperfüzyondan 1 saat sonra, 100 katı değerinde yükseldiği görülmüştür (57,58).

Kalp cerrahisi sonrası ABY gelişen hastalar arasında yapılan çalışmada üriner L-FABP ile NGA'in belirgin şekilde yükseldiği tespit edilmiş, fakat yapılan istatistiksel analizde bu yükselmenin klinik anlamının düşük olduğu belirtilmiştir (59).

### Sonuç

KBP sonrası akut renal hasar halen en önemli mortalite ve morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Renal hasarın erken belirlenmesi tedavinin başarısında çok önemli bir faktördür. Renal hasar başladıktan ancak 2 gün sonra serum kreatininde yükselme ve beraberinde anüri gelişmesi tedaviye başlamada geç kalınmasına neden olabilmektedir. Renal hasarı erken gösteren biyobelirteçler son zamanlarda yoğun olarak çalışılmakla beraber bu konuda henüz ortak bir yaklaşım rutin klinik uygulamalara girmemiştir. Bu derlemede tartışılan biyobelirteçler KBP sonrası renal hasarın belirlenmesinde umut vermektedirler. Bu konu ile ilgili daha fazla klinik ve laboratuvar çalışması yapılması gerektiğine inanıyoruz.

### Kaynaklar

- Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE at al. Preoperative renal risk stratification. *Circulation*. 1997;95:878-84.
- Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:19-32.
- Koyner JL, Garg AX, Coca SG, Sint K, Thiessen-Philbrook H at al. Biomarkers predict progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:905-14.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure: definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs-The second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8:204-12.
- Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005; 365:417-30.
- Bove T, Calabrò MG, Landoni G, Aletti G, Marino G et al. The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:442-5.
- Swaminathan M, Shaw AD, Phillips-Bute BG, McGugan-Clark PL, Archer LE et al. Trends in acute renal failure associated with coronary artery bypass graft surgery in the United States. *Crit Care Med* 2007;35:2286-91.
- Koyner JL, Garg AX, Coca SG, Sint K, Thiessen-Philbrook H at al. Biomarkers predict progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:905-14.
- Seabra VF, Alobaidi S, Balk EM, Poon AH, Jaber BL. Off-pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1734-44.
- Arnautakis GJ, Bihorac A, Martin TD, Hess PJ Jr, Klodell CT, Ejaz AA, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury in aortic arch surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134:1554-60.
- Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation* 2009;119:2444-53.
- Bagur R, Webb JG, Nietlispach F, Dumont E, De Laroche R, Doyle D et al. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2010;31:865-74.
- Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*. 2002;8:509-14.
- Swaminathan M, Shaw AD, Phillips-Bute BG, et al. Trends in acute renal failure associated with coronary artery bypass graft surgery in the United States. *Crit Care Med* 2007; 35: 2286-91.
- Leacche M, Rawn JD, Mihaljevic T, Lin J, Karavas AN, Paul S, Byrne JG. Outcomes in patients with normal serum creatinine and with artificial renal support for acute renal failure developing after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2004;93:353-6.
- Seabra VF, Alobaidi S, Balk EM, Poon AH, Jaber BL. Off-pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1734-44.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11(2): 31-6.
- Rosner MH, Okusa MD. Acute Kidney Injury Associated with Cardiac Surgery. Department of Internal Medicine, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:19-32.
- A. F. Michael, S. V. Vishal, and V. B. Joseph, "Biomarkers in acute kidney injury," in Biomarkers in Renal Disease, H. R. Mitchell and O. Mark, Eds., Nova Science, New York, NY, USA, 2008.

20. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K at al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2003;14:2534-43.
21. McIlroy DR, Wagener G, Lee HT. Biomarkers of acute kidney injury: an evolving domain. *Anesthesiology*, 2010;112:998-1004.
22. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics* 1997;45:17-23.
23. Altekin E, Kenesarı Y. Potansiyel Tanısal Bir Biyobelirteç Olarak Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalın. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2013;11:37-41.
24. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol*. 2004;243:307-15.
25. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231-8.
26. Laçın Ş, Köse M, Akpınar TS, Kayacan MS. The Role of NGAL in the Early Detection of Contrast Media Induced Nephropathy. *İç Hastalıkları dergisi* 2013;20:91-5.
27. Hirsch R, Dent C, Pfiem H, Allen J, Beekman RH 3rd, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes M, Devarajan P. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:2089-95.
28. Fadel FI, Abdel Rahman AM, Mohamed MF, Habib SA, Ibrahim MH, Sleem ZS, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker for prediction of acute kidney injury after cardio-pulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. *Arch Med Sci*. 2012;8:250-5.
29. McIlroy DR, Wagener G, Lee HT. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery: the effect of baseline renal function on diagnostic performance. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:211-9.
30. Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F at al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: A prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 665–673, 2008.
31. Perry TE, Muehlschlegel JD, Liu KY, Fox AA, Collard CD at al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute postoperative kidney injury in adult cardiac surgical patients. *Anesth Analg*. 2010;110:1541-7.
32. Perrotti A, Miltgen G, Chevet-Noel A, Durst C, Vernerey D at al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as Early Predictor of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery in Adults With Chronic Kidney Failure. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2015;99:64-869.
33. Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogen marker of renal functions-a review. *Clin Chem Lab Med* 1997;37:389-95.
34. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F at al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney International* 2004;66:1115-22.
35. Herrero-Morín DJ, Málaga S, Fernández N, Rey C, Diéguez MA at al. Cystatin C and beta2-microglobulin: markers of glomerular filtration in critically ill children *Critical Care* 2007, 11:R59 (doi:10.1186/cc5923).
36. Zappitelli M, Greenberg JH, Coca SG, Krawczeski CD, Li S at al. Association of definition of acute kidney injury by cystatin C rise with biomarkers and clinical outcomes in children undergoing cardiac surgery. *JAMA Pediatr* 2015;169:583-91.
37. Shlipak MG, Coca SG, Wang Z, Devarajan P, Koyner JL at al. Presurgical serum cystatin C and risk of acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis*. 2011 Sep;58:366-73.
38. Bailly V, Zhang Z, Meier W, Cate R, Sanicola M, Bonventre JV. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. *J Biol Chem*. 2002;277:39739-48.
39. Ichimura T, Asselton EJ, Humphreys BD, Gunaratnam L, Duffield JS at al. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest*. 2008;118:1657-68.
40. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int*. 2002;62:237-44.
41. Vinken P, Starckx S, Barale-Thomas E, Loosova A, Sonee M at al. Tissue Kim-1 and urinary clustering as early indicators of cisplatin-induced acute kidney injury in rats. *Toxicol Pathol*. 2012;40:1049-62.
42. Van Timmeren MM, Van den Heuvel MC, Bailly V, Bakker SJ, van Goor H at al. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J Pathol*. 2007;212:209-17.
43. Vaidya VS, Ozer JS, Dieterle F, Collings FB, Ramirez V at. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. *Nat Biotechnol*. 2010;28:478-85.
44. Zhou Y, Vaidya VS, Brown RP, Zhang J, Rosenzweig BA at al. Comparison of kidney injury molecule-1 and other nephrotoxicity biomarkers in urine and kidney following acute exposure to gentamicin, mercury, and chromium. *Toxicol Sci*. 2008 ;101:159-70.
45. Arthur MJ, Hill EG, Alge JL, Lewis EC, Neely BA at al. Evaluation of 32 urine biomarkers to predict the progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney International* 2014;85:431–38
46. Han WK, Wagener G, Zhu Y, Wang S, Lee HT. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:873-82.
47. Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam MC, Kolyada A, Han WK at al. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *Biomarkers*. 2009;14:423-31.
48. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int*. 2002;62:237-44.
49. Mårtensson J, Martling CR, Bell M. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability. *Br J Anaesth*. 2012;109:843-50.
50. He Z, Dursun B, Oh DJ, Lu L, Faubel S at al. Macrophages are not the source of injurious interleukin-18 in ischemic acute kidney injury in mice. *American Journal of Physiology* 2009;296:535–42.
51. Edelstein CL, Hoke TS, Somers et al H. Proximal tubules from caspase-1-deficient mice are protected against hypoxia-induced membrane injury. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007;22:1052–1061.
52. Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3046-52.
53. Washburn KK, Zappitelli M, Arkan AA, Loftis L, Yalavarthy R, Parikh CR, Edelstein CL, Goldstein SL. Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:566-72.
54. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, Shlipak MG, Koyner JL at al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:1748-57.
55. Yamamoto T, Noiri E, Ono Y, Doi K, Negishi K at al. Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2894-902.
56. Xu Y, Xie Y, Shao X, Ni Z, Mou S. L-FABP: A novel biomarker of kidney disease. *Clinica Chimica Acta* 2015; 445:85–90.
57. Negishi K, Noiri E, Doi K, Maeda-Mamiya R, Sugaya T at al. Monitoring of urinary L-type fatty acid-binding protein predicts histological severity of acute kidney injury. *Am J Pathol*. 2009; 174:1154-9.
58. Portilla D, Dent C, Sugaya T, Nagothu KK, Kundi I at al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*. 2008; 73:465-72.
59. Katagiri D, Doi K, Honda K, Negishi K, Fujita T at al. Combination of two urinary biomarkers predicts acute kidney injury after adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2012; 93:577-83.