



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON  
ANABİLİM DALI

AÇIK KALP CERRAHİSİ SIRASINDA  
KALP - AKCİĞER POMPASINA BAĞLANAN  
HASTALARDA POSTOPERATİF BÖBREK  
HASARININ ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hüseyin MUTLU

Antalya, 2018



**T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON  
ANABİLİM DALI**

**AÇIK KALP CERRAHİSİ SIRASINDA  
KALP - AKCİĞER POMPASINA BAĞLANAN  
HASTALARDA POSTOPERATİF BÖBREK  
HASARININ ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Hüseyin MUTLU**

**Tez Danışmanı: Prof.Dr. Tülin AYDOĞDU TİTİZ**

*“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”*

**Antalya, 2018**

*Bu araştırma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: TTU-2018-3422)*

## TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'ndaki eğitimim süresince ve tez çalışmamın her aşamasında bana yol gösteren, desteğini ve güvenini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Tülin AYDOĞDU TİTİZ'e, bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunup tez çalışmamla ilgili yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Nursel ŞAHİN'e, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Necmiye HADİMİOĞLU şahsında tüm öğretim üyelerine tüm kalbimle teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca tüm sıkıntıları ve sevinçleri birlikte yaşadığım, beraber çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin çok değerli sekreteri, bizim için canla başla çalışıp her daim destekçimiz olan Elif ONAT DİKMEN'e çok teşekkür ederim.

Varlığıyla beni her zaman mutlu eden canım oğlum Çağan MUTLU'ya ve her zaman yanımda olan, sevgisini ve desteğini hep hissettiren, tez yazımımın başından sonuna kadar beni motive eden sevgili hayat arkadaşım Burcu ÖKTEN MUTLU'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>Simgeler ve Kısaltmalar Dizini</b>	<b>v</b>
<b>Şekiller Dizini</b>	<b>vii</b>
<b>Tablolar Dizini</b>	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. Kalp-Akciğer Pompası	3
2.1.1. Kalp-Akciğer Pompası ile İlişkili Komplikasyonlar	4
2.2. Böbrek Anatomisi	5
2.2.1. Nefron	6
2.3. Akut Böbrek Hasarı (AKI)	6
2.3.1. AKI Tanımlaması	6
2.3.2. Kardiyak Cerrahi ile İlişkili AKI'nin İnsidansı	8
2.3.3. AKI'nin Patofizyolojisinde Yer Alan Nedenler	8
2.4. Kardiyak Cerrahi ile İlişkili AKI	12
2.4.1. Preoperatif Period	13
2.4.2. İntraoperatif Period	14
2.4.2.1. Kardiyopulmoner bypass sırasında pompa akımı	14
2.4.2.2. Kardiyovasküler bypass sırasında perfüzyon basıncı	15
2.4.2.3. Kardiyopulmoner bypass sırasında hipotermi	15
2.4.2.4. İnflamatuar sistem	16
2.4.2.5. Hemodilüsyon	17
2.4.2.6. Transfüzyon	17
2.4.3. Postoperatif Period	17
2.5. Renal Fonksiyonların Ölçümü	18
2.5.1. Kardiyak Cerrahide Sistatin C	20
2.5.2. Böbrek Hasarı Markerları	21

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>23</b>
3.1. Örneklerin Alınması ve Saklanması	24
3.2. Biyokimyasal Ölçümler	24
3.3. Dışlanma Kriterleri	28
3.4. İstatistiksel Analiz	28
<b>4. BULGULAR</b>	<b>29</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>44</b>
<b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER</b>	<b>55</b>
<b>7. ÖZET</b>	<b>57</b>
<b>8. ABSTRACT</b>	<b>61</b>
<b>9. KAYNAKLAR</b>	<b>65</b>
<b>10. EKLER</b>	<b>77</b>
<b>Ek 1.</b> Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	77
<b>Ek 2.</b> Tez Formu	78

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ACE</b>	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
<b>ADH</b>	Anti-Diüretik Hormon
<b>ADQI</b>	Acute Dialysis Quality Initiative
<b>AKI</b>	Akut Böbrek Hasarı
<b>ANOVA</b>	Analysis Of Variance
<b>ARB</b>	Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
<b>ATN</b>	Akut Tübüler Nekroz
<b>BMI</b>	Vücut Kitle İndeksi
<b>CABG</b>	Coronary Artery Bypass Grafting
<b>CKD-EPI</b>	Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi İşbirliği
<b>CPB</b>	Kardiyopulmoner Bypass
<b>CRP</b>	C-Reaktif Protein
<b>CSA-AKI</b>	Kardiyak Cerrahi İle İlişkili Akut Böbrek Hasarı
<b>CVP</b>	Santral Venöz Basıncı
<b>DPP</b>	Diastolik Perfüzyon Basıncı
<b>GFR</b>	Glomerular Filtration Rate
<b>IL-18</b>	İnterlökin-18
<b>İABP</b>	İntraaortik Balon Pompası
<b>KAP</b>	Kalp - Akciğer Pompası
<b>KDIGO</b>	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
<b>KIM-1</b>	Kidney Injury Molecule-1
<b>L-FABP</b>	Karaciğer Yağ Asiti Bağlayıcı Protein
<b>LVAD</b>	Sol Ventrikül Destek Sistemi
<b>NAG</b>	N-Asetil- $\beta$ -Glugosaminidase
<b>NGAL</b>	Nötrofil Gelatinaz ile İlişkili Lipokalin
<b>NO</b>	Nitrik Oksit
<b>NSAİ</b>	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
<b>OAB</b>	Orta Arter Basıncı
<b>OPP</b>	Ortalama Perfüzyon Basıncı

<b>PAB</b>	Pulmoner Arter Basıncı
<b>RAA</b>	Renin-Anjiotensin-Aldosteron
<b>RBC</b>	Red Blood Cells
<b>RIFLE</b>	Risk, Injury, Failure, Loss of Function, End-Stage Kidney Disease
<b>RRT</b>	Renal Replasman Tedavisi
<b>SIRS</b>	Sistemik İnflamatuar Yanıt
<b>TDP</b>	Taze Donmuş Plazma
<b>WBC</b>	Beyaz Kan Hücresi



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b><u>Sekil</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
<b>2.1.</b> Kalp - Akciğer pompasının şematik görünümü	<b>4</b>
<b>2.2.</b> Bir nefronun yapısı	<b>6</b>
<b>2.3.</b> RIFLE, AKIN VE KDIGO tanımlamalarına göre AKI tanı kriterleri	<b>8</b>
<b>2.4.</b> Kardiyak cerrahi ile ilişkili böbrek hasarı patofizyolojisi	<b>12</b>
<b>2.5.</b> Böbrek hasarında nefron bölgeleri ve biyobelirteçlerin salgılanma ilişkileri	<b>22</b>
<b>3.1.</b> NGAL konsantrasyon absorbands grafiği	<b>27</b>
<b>3.2.</b> IL-18 konsantrasyon absorbands grafiği	<b>27</b>
<b>4.1.</b> KDIGO kriterlerine göre AKI (+) hastalar ve evrelendirilmesi	<b>30</b>
<b>4.2.</b> Preoperatif dönemde diyabet ve hipertansiyon varlığının AKI ile ilişkisi	<b>31</b>
<b>4.3.</b> Preoperatif serum kreatinin değerleri ile AKI gelişimi arasında ilişki	<b>31</b>
<b>4.4.</b> Preoperatif lenfosit değerleri ile AKI gelişimi arasında ilişki	<b>32</b>
<b>4.5.</b> AKI (+) ve AKI (-) hastaların en son opak maruziyet sürelerinin karşılaştırılması	<b>32</b>
<b>4.6.</b> AKI (+) ve AKI (-) hastaların EUROSCORE değerlerinin karşılaştırılması	<b>33</b>
<b>4.7.</b> AKI (+) ve AKI (-) hastaların cerrahi planlama zamanının karşılaştırılması	<b>33</b>
<b>4.8.</b> AKI (+) ve AKI (-) hastaların cerrahi türlerinin karşılaştırılması	<b>34</b>
<b>4.9.</b> AKI (+) ve AKI (-) hastaların pompa süresi ve krosklemp sürelerinin karşılaştırılması	<b>36</b>
<b>4.10.</b> AKI (+) ve AKI (-) hastaların operasyon sırasında verilen toplam kristaloid ve operasyon sırasında verilen toplam ES miktarlarının karşılaştırılması	<b>37</b>
<b>4.11.</b> AKI (+) ve AKI (-) hastaların operasyon sırasında verilen toplam TDP ve operasyon sırasında verilen toplam PLT miktarlarının karşılaştırılması	<b>37</b>



<b><u>Sekil</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
<b>4.12.</b> AKI (+) ve AKI (-) hastaların operasyon boyu çıkardıkları toplam idrar miktarı	<b>37</b>
<b>4.13.</b> AKI (+) ve AKI (-) hastaların hemoglobin ve hematokrit değişimi karşılaştırılması	<b>38</b>
<b>4.14.</b> AKI (+) ve AKI (-) hastaların oksijen sunumun karşılaştırılması	<b>39</b>
<b>4.15.</b> Hastaların intraoperatif pH değerleri ile AKI gelişimi arasındaki ilişki	<b>40</b>
<b>4.16.</b> Hastaların intraoperatif laktat düzeyleri ile AKI gelişimi arasında ilişki	<b>40</b>
<b>4.17.</b> AKI (+) ve AKI (-) hastaların kan şekeri değişim miktarlarının karşılaştırılması	<b>40</b>
<b>4.18.</b> AKI (+) ve AKI (-) hastaların ekstübasyon sürelerinin karşılaştırılması	<b>41</b>
<b>4.19.</b> Hasta grupları arasında komplikasyon sayısı dağılımı	<b>41</b>
<b>4.20.</b> Hasta grupları arasında komplikasyon türleri dağılımı	<b>42</b>
<b>4.21.</b> AKI (+) ve AKI (-) hastaların preoperatif ve postoperatif 3. saatte NGAL değişimi	<b>42</b>
<b>4.22.</b> AKI (+) ve AKI (-) hastaların preoperatif ve postoperatif 3. saatte IL-18 değişimi	<b>43</b>
<b>4.23.</b> AKI (+) ve AKI (-) hastaların preoperatif ve postoperatif 3. saatte Sistatin C değişimi	<b>43</b>

## TABLolar DİZİNİ

<b><u>Tablo</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
2.1. AKI gelişimine katkıdan bulunan nedenler	13
4.1. Hastaların preoperatif demografik verileri	29
4.2. AKI (+) ve AKI (-) hastaların demografik verileri	30
4.3. AKI (+) hastaların ölçülen ve hesaplanan hemodinamik parametreleri	35
4.4. AKI (-) hastaların ölçülen ve hesaplanan hemodinamik parametreleri	35

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hastane yatışına bağlı kazanılmış akut böbrek hasarı (AKI) %2-18 oranında görülmekte olup, bu oran kritik hastalarda %57'ye kadar çıkabilmektedir (1-5). Kardiyak cerrahi ile ilişkili akut böbrek hasarı da (CSA-AKI), yaklaşık %30 oranında görülmekte olup, postoperatif gelişen AKI nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (6,7).

Çok merkezli bir çalışma ile CSA-AKI'nin, yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar arasında sepsis sonrası en sık AKI nedeni olduğu gösterilmiştir (5). AKI; artmış morbidite, mortalite ve hastanede kalış süresi ile ilişkilidir (8). Kalp cerrahisi sonrası serum kreatinin düzeylerinde minimal bir artışın dahi olduğu hastalarda, 30 günlük mortalite üç kat artmakta ve renal replasman tedavisi (RRT) gerektiren ciddi AKI olgularında, mortalitede %63 oranında artış ortaya çıkmaktadır (9,10).

CSA-AKI insidansı, AKI'nin tanımlamasına bağlı olarak değişmektedir. Son yıllarda AKI tanımlaması için konsensüs kriterleri yayınlanmıştır. Bunların ilki 2004 yılında "Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)" tarafından oluşturulan RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of Function, End-Stage Kidney Disease) kriteridir. Daha sonra "Acute Kidney Injury Network" tarafından bu tanımlama 2007 yılında revize edildi. En son olarak 2012 yılında "Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)" tarafından yeni bir tanımlama getirildi (2,11).

CSA-AKI etyopatogenezinde; eksojen ve endojen toksinler, metabolik anomaliler, iskemi-reperfüzyon hasarı, nörohormonal aktivasyon, inflamasyon ve oksidatif stres gibi birçok faktör yer almaktadır (12). Birçok kez bu etyolojik nedenler tek başlarına değil, perioperatif dönemde aynı anda bulunup hasar oluşturma riskini katlanarak arttırmaktadırlar. Ayrıca preoperatif dönemde hasta ile ilişkili; CSA-AKI riskini arttıran birçok faktör de tanımlanmıştır.

Cerrahi yöntem ve hasta ile ilişkili faktörlerin etkileşimi bu hastalarda, renal fonksiyonların azalmasına neden olmaktadır. Klasik olarak renal fonksiyonlar, serum kreatinin değerinin ölçümü ve idrar çıkış miktarı değerlendirilir. İdrar çıkışı ve serum kreatinin değerlerinin AKI tespitindeki sınırlılıkları nedeniyle, daha

duyarlı parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle böbrek fonksiyonlarının bir belirteci olduğu düşünülerek, Sıstatin C'nin postoperatif AKI'nin erken tespiti için kullanılması düşünülmüştür. Fakat bu konuda henüz net kanıtlar bulunamamıştır (13). Son dönemde; böbrek hasarının erken tespitini sağlayabileceği düşünülen bazı yeni belirteçlerin hem CSA-AKI, hem de genel olarak AKI'nin tespiti için kullanılabileceğini belirten literatür verileri bulunmaktadır (14,15). Literatürde, bu amaçla kullanılabileceği önerilen birçok biyobelirteç bulunmakla birlikte, bu biyobelirteçlerin AKI tespitindeki başarı oranları tartışmalıdır. Önerilen tüm biyomarkerlar içinde AKI tespitinde diğer belirteçlere göre daha duyarlı olduğu bildirilen markerlar İnterlökin-18 (IL-18) ve Nötrofil Gelatinaz ile İlişkili Lipokalindir (NGAL) (15).

İleri yaş ve komorbiditesi fazla olan hastalarda CSA-AKI riski artmaktadır. CSA-AKI'nin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına, AKI'nin doğru teşhisi daha duyarlı algoritmalar olmasına ve renal hasarı tespitite daha sensitif laboratuvar parametreleri olmasına rağmen; CSA-AKI'nin tespiti, önlenmesi veya yönetimi için, çok küçük gelişmeler bulunmaktadır (16).

Bu nedenle çalışmamızda; açık kalp cerrahisi sırasında kalp-akciğer pompasına bağlanan hastalarda intraoperatif hemodinamik verilerin, postoperatif akut böbrek hasarına katkısı konusunda yeni bir yorum getirmeyi ve böbrek hasarının erken dönem belirteci olduğu düşünülen bazı biyobelirteçlerin doğruluğunu tespit etmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kalp-Akciğer Pompası

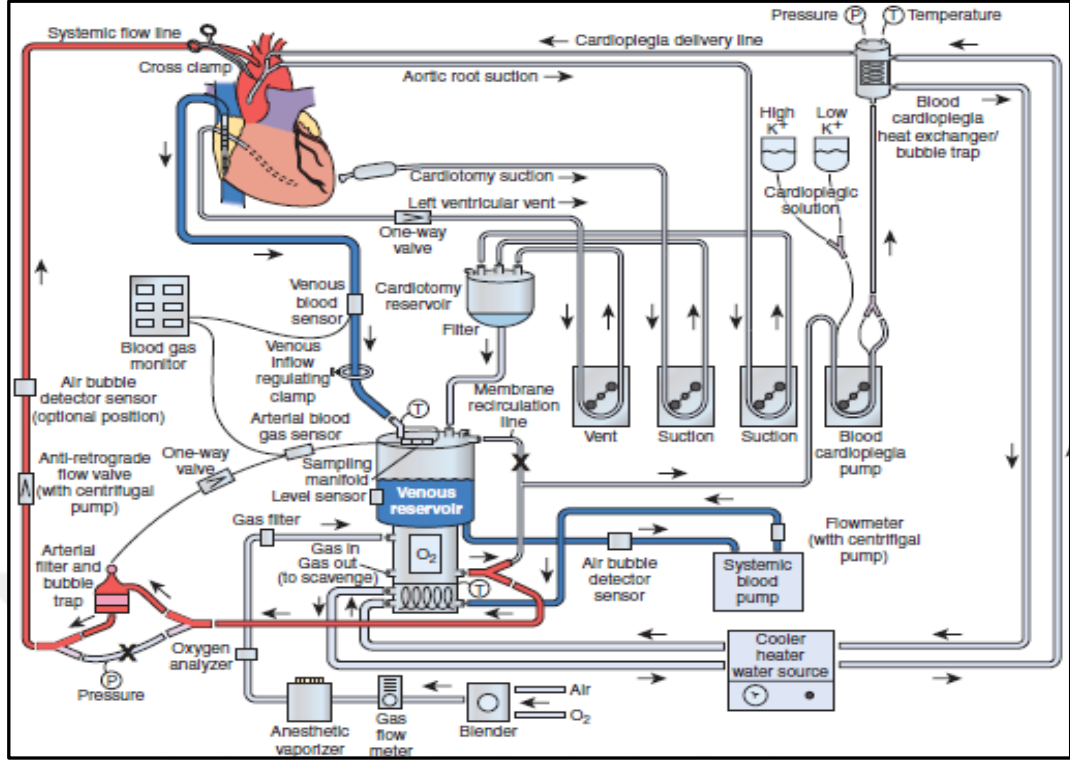
Kalp - Akciğer Pompası (KAP), açık kalp cerrahisi sırasında akciğerlerin ve kalbin işlevlerini geçici olarak üstlenebilen pompalama cihazlarıdır. Genellikle kardiyotorasik cerrahiler sırasında kullanılır. Cerraha daha kolay, daha hassas ve daha az komplikasyona yol açan kandan uzak bir cerrahi saha oluşturmaktadır.

Perfüzyon pompası olarak bilinen KAP, 1930'larda Dr. Alexis Carrel ve Charles Lindberg tarafından icat edilmiştir. 1953'te Dr. John H. Gibbons, ilk klinik olarak başarılı kalp akciğer pompasının geliştirdi. KAP'ın keşfi ve geliştirilmesi; açık kalp cerrahisi, organ nakli ve yapay kalp kullanımı için büyük bir adım olarak görülmektedir (17).

KAP veya perfüzyon pompası;

- 1- Sağ atriumun görevini üstlenerek tüm kanı vücuttan alan bir bölüm,
- 2- Sağ ventrikülün işlevini üstlenerek kanı bir oksijenatöre gönderen bir pompa,
- 3- Akciğerlerin işlevini üstlenerek karbondioksit uzaklaştıran ve kana oksijen ekleyen bir oksijenatör,
- 4- Sol atrium ve sol ventrikülün işlevi olan oksijenize kanı vücuda pompalayan bir pompadan oluşur (Şekil 2.1).

Bu işlem cerrahlar tarafından hastaya bağlanan bir dizi kanül aracılığı ile gerçekleştirilebilmektedir. KAP ayrıca hastada hipotermi oluşturmak, anestezi ajan uygulanması ve sıvı ve kan/kan ürünü vermek için de kullanılmaktadır (17).



Şekil 2.1. Kalp - Akciğer pompasının şematik görünümü

### 2.1.1. Kalp-Akciğer Pompası ile İlişkili Komplikasyonlar

KAP'ın uzun yıllar klinik kullanımı ile bir dizi komplikasyona neden olduğu tespit edilmiştir. Bunlar;

- 1- Yetersiz serebral beslenme nedeniyle oluşan postperfüzyon/pump-head sendromu,
- 2- Kanın vücut yüzeyi dışında yabancı bir ortamda dolaşması nedeniyle ortaya çıkan hemoliz,
- 3- Perfüzyon yetersizliği nedeniyle ortaya çıkan kapiller yetmezlik sendromu,
- 4- Perfüzyon sisteminde kanın pıhtılaşması,
- 5- Kanüllerin yerleştirilmesi sırasında ortaya çıkabilen vücut doku hasarları ve hava embolileri,
- 6- Yabancı cisim ile ilişkili inflamasyondur (18).

Yukarıda bahsedilen komplikasyonların bir araya gelmesi ile uzak organ yetmezliği, KAP'a bağlanan hastalarda pompa sonrası dönemde karşımıza çıkmaktadır. Bunlar arasında en sık olarak etkilendiği bilinen organlardan bir

tanesi de böbreklerdir. Bu hasar, pompa sonrası dönemde kalıcı ve/veya geçici böbrek fonksiyon kayıplarına neden olabilmektedir.

## 2.2. Böbrek Anatomisi

Her iki böbrek karın arka duvarında oblik pozisyonda ve retroperitoneal yerleşimlidir. Uzun eksenini boyunca ortalama 12-14 cm boyunda olup ortalama ağırlığı 140-170 gr'dır.

Böbreğin kanlanması genelde aortadan tek dal halinde çıkan renal arter tarafından sağlanır. Renal kan akımı normalde kalp debisinin %22'si kadardır ve yaklaşık 1200 ml/dakika (ml/dk)'dır.

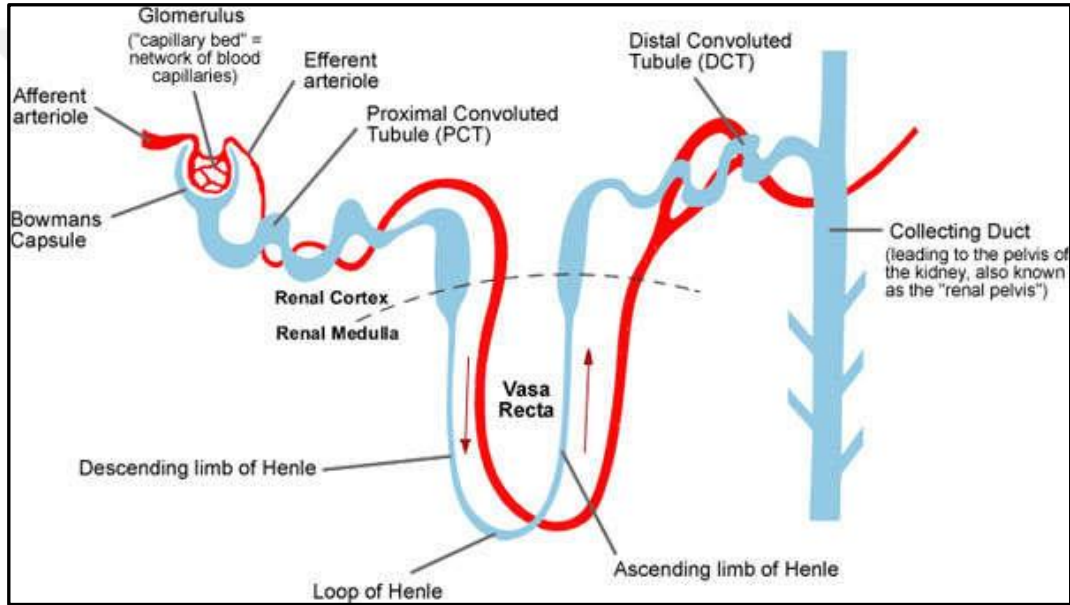
Böbreğin yüklendiği görevler şu şekilde sıralanmaktadır;

- 1) **Yabancı maddelerin ve metabolik artıkların atılması:** Böbreğin esas görevi vücudun ihtiyacı olmayan metabolizma ürünlerini, ilaçları, dışardan alınan yabancı maddeleri idrarla uzaklaştırmaktır.
- 2) **Su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi:** Bu sayede vücut sıvılarının osmolalitesi korunur ve elektrolit konsantrasyonunun düzenlenir.
- 3) **Asit - baz dengesinin düzenlenmesi:** Asit sekresyonunun kontrolü ve vücut sıvılarının tampon stoklarını düzenleyerek böyle bir etki yapar.
- 4) **Arteriyel kan basıncının düzenlenmesi:** Uzun süreli arter kan basıncının düzenlenmesine su ve sodyum atılımını ile önemli bir katkıda bulunurken, kısa süreli arter kan basıncının düzenlenmesine anjiotensin II gibi vazoaaktif faktörlerin yapımına neden olan renin salgılayarak yapar.
- 5) **Hormonların salgılanması, metabolize edilmesi ve atılması:** Renin, prostoglandinler, kininler, eritropoetin salgılamak ve vitamin D'nin aktif formunun oluşmasında rol oynar.
- 6) **Glikoneojenez:** Uzun süreli açlıklarda amino asit, laktat, pirüvat, gliserol ve laktat,  $\alpha$ -ketoasitler gibi öncü maddelerden glikoneojenez ile glikoz sentezlenir. Glikoneojenezin yaklaşık %10'u böbreklerde olur.
- 7) **Eritrosit yapımının uyarılması:** Eritropoetin salgılayarak eritrosit yapımını uyarılır.

Bu işlevleri yerine getiren böbreğin en küçük fonksiyonel birimi nefron olarak adlandırılmaktadır (19).

### 2.2.1. Nefron

Her böbrekte yaklaşık 1 ile 1,3 milyon arasında bulunur. Her böbrekte kan akımı glomerüle afferent arteriolden girer ve efferent arteriolden çıkar. Glomerüle gelen kan basıncı etkisi ile su, amino asit ve serbest iyonlar bowman kapsülünde filtre olur. Daha sonra sıvılar proksimal tübül, henle kulpu ve distal tübülden oluşan renal tübül yapısına girer (Şekil 2.2). Bu yapılarda serbest iyon ve moleküllerin bazıları sekrete edilir veya absorbe edilir ve osmolaritesi ayarlandıktan sonra distal toplayıcı kanalar vasıtası ile idrarın böbrekte toplandığı renal pelvise iletilir (20).



Şekil 2.2. Bir nefronun yapısı

## 2.3. Akut Böbrek Hasarı (AKI)

### 2.3.1. AKI Tanımlaması

Akut böbrek hasarının (AKI) geleneksel olarak tanımı, renal fonksiyonlarda azalmaya bağlı olarak nitrojen ürünlerinin kanda artması sonucu serum kreatininde yükselme ve/veya idrar çıkışında azalmaya dayanır. Ayrıca böbreğin multifonksiyonel kompleks bir organ olması nedeniyle AKI gelişen hastalarda bağışıklığın azaldığı ve böbrek dışı organlarda da disfonksiyon gelişimi gösterilmiştir (21,22).



Serum kreatinin değerindeki değişime, glomerüler filtrasyon hızındaki değişikliklere ve idrar çıkışındaki azalmaya bağlı olarak, birçok akut böbrek yetmezliği tanımlamaları yapılmasına karşın, son dönemlerde minimal serum kreatin değişikliklerinin bile, klinik olarak böbrek hasarının veya ilişkili komplikasyonların habercisi olabileceği gösterilmiştir ve hastalarda böbrek hasarının daha spesifik ve sensitif tanı kriterleri geliştirilmesi ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Bu nedenle akut böbrek yetmezliği tanısı bir klinik antite olan akut böbrek hasarına (AKI) yerini bırakmıştır (23).

2004 yılında ADQI grubu tarafından RIFLE olarak bilinen ve aslında AKI'nin ağırlık derecesini belirten  evre (risk, injury, failure) ve sonucunu tanımlayan iki evresi (loss of kidney function, end stage kidney disease) olan tanımlama geliştirildi. Bu sınıflama serum kreatin düzeyi ve idrar çıkış oranına göre düzenlenmiştir. Daha sonra AKIN grubu tarafından bu tanımlama AKI tanısının süresini 7 günden 48 saate düşüren, AKI tanısı için serum kreatin değerinin 26 mmol/l üzerinde olması gereken iki sınırlandırma ve iki sonuç evresinin kaldırılması ile modifiye edildi. Yapılan birçok çalışma sonucunda da her iki sınıflandırmaya göre CSA-AKI gelişen hastalarda, AKI'nin şiddeti ile mortalite arasında pozitif bir korelasyon olduğunu gösterilmiştir (24). Son dekatta tanımlanan KDIGO konsensüsü ile AKI'nin şu an güncel olarak kabul edilen son sınıflandırılması geliştirildi (23) (şekil 2.3).

Bu üç kriter de AKI'nin tanımlanmasında idrar çıkışı ve serum kreatinin değerlerini baz almaktadır. İdrar ıkışı renal hasar spesifik olmayabilir. Oligüri, uzamış açlığa, hipovolemiye, stresse, ağrıya ve travmaya sekonder olarak ortaya çıkabilir (25,26,27). Bu durumlarda salınan antiretik hormon idrar çıkışının azalmasına neden olabilir.

Ayrıca obez hastalarda oligüri sınırları için belirlenen değerler fizyolojik değerin üstünde kalabilir ve yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir (28). Aynı şekilde, kreatinin, karaciğer, pankreas, böbrek ve iskelet kasında üretilen kreatin molekülünün bir ürünüdür ve dışarıdan alımla ve bu organların işlevleri ile yakından ilgilidir. Bir ekskresyon ürünü olarak kreatinin yarılanma ömrü hastada renal hasar varlığında ortaya çıkan glomerüler filtrasyon hızı azalması nedeniyle 4 saatten 24-72 saate kadar uzamaktadır (29). Bu da hasarın tespitinde gecikmeye

neden olmaktadır. Aynı şekilde, serum kreatinin konsantrasyonu volüm durumundan ve büyük volüm şiftlerinin olduğu durumlardan etkilenmektedir (30). Bir diğer sınırlılığı ise AKI tanısında serum kreatinin bazal değerinin bilinmesi gerekliliğidir fakat çoğu sefer hastaların bazal değerlerine ulaşmak mümkün olmamaktadır.

RIFLE Category	$S_{cr}$ and GFR <sup>R</sup> Criteria	Urine Output Criteria
Risk	$S_{cr}$ increase to 1.5-fold or GFR decrease >25% from baseline	<0.5 mL/kg/h for ≥6 hours
Injury	$S_{cr}$ increase to twofold or GFR decrease >50% from baseline	<0.5 mL/kg/h for ≥12 hours
Failure	$S_{cr}$ increase to threefold or GFR decrease >75% from baseline, or $S_{cr} \geq 4$ mg/dL ( $\geq 354 \mu\text{mol/L}$ ) with an acute increase of at least 0.5 mg/dL (44 $\mu\text{mol/L}$ )	Anuria for ≥12 hours
Loss	Complete loss of function (RRT) for >4 weeks	
ESKD	RRT >3 months	
AKIN Criteria	$S_{cr}$ Criteria	Urine Output Criteria
Stage 1	$S_{cr}$ increase $\geq 0.3$ mg/dL ( $\geq 27 \mu\text{mol/L}$ ) or 1.5- to 2-fold from baseline	<0.5 mL/kg/h for ≥6 hours
Stage 2	$S_{cr}$ increase >2- to 3-fold from baseline	<0.5 mL/kg/h for ≥12 hours
Stage 3	$S_{cr}$ increase >3-fold from baseline, or $S_{cr} \geq 4$ mg/dL ( $\geq 354 \mu\text{mol/L}$ ) with an acute increase of at least 0.5 mg/dL ( $\geq 44 \mu\text{mol/L}$ ), or need for RRT	<0.3 mL/kg/h for ≥24 hours or anuria for ≥12 hours
KDIGO Criteria	$S_{cr}$ Criteria	Urine Output Criteria
Stage 1	$S_{cr}$ increase $\geq 0.3$ mg/dL ( $\geq 27 \mu\text{mol/L}$ ) or 1.5-1.9 times from baseline	<0.5 mL/kg/h for 6-12 hours
Stage 2	$S_{cr}$ increase 2-2.9 times from baseline	<0.5 mL/kg/h for ≥12 hours
Stage 3	$S_{cr}$ increase three times from baseline, or $S_{cr} \geq 4$ mg/dL ( $\geq 354 \mu\text{mol/L}$ ), or need for RRT, or eGFR <sup>R</sup> <35 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> (<0.34 mL/s/m <sup>2</sup> ) in patients <18 years	Anuria for ≥12 hours

**Şekil 2.3.** RIFLE, AKIN VE KDIGO tanımlamalarına göre AKI tanı kriterleri

### 2.3.2. Kardiyak Cerrahi ile İlişkili AKI'nin İnsidansı

CSA-AKI insidansı, RIFLE ve AKIN kriterlerine göre %9 ile %39 arasındadır. Son dekatta ortaya çıkan KDIGO kriterlerine göre ise bu oran %3,1 ile %42 arasında değişmektedir (11).

Gözlemsel veriler kardiyak cerrahi ile ilişkili AKI gelişiminde hasta profilinin ve cerrahi tipinin önemli olduğunu göstermektedir. İzole CABG olan hastalarda %2-5 arası gibi en düşük oranlar görülürken, kapak cerrahisiyle birlikte CABG yapılan hastalarda oran %30 olarak görülmekte (31), AKI için risk faktörlerine sahip hastalarda ise bu oran %50'lere kadar yükselmektedir (32).

### 2.3.3. AKI'nin Patofizyolojisinde Yer Alan Nedenler

#### 1- Hemodinamik İstabilite

Birçok gözlemsel çalışma hemodinamik instabilite ile AKI gelişimi ve progresyonu arasında ilişki olduğunu göstermiştir (33,34,35). Martin ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada; sepsisli hastalarda orta arter basıncının (OAB) restorasyonu

sonrası, idrar çıkımında ve kreatinin klirensinde düzelme saptandığı gösterilmiştir (36). İntraoperatif dönemde ise hipotansiyon ile AKI gelişimi arasında ilişki olduğunu gösterilmiştir (37,38). Cerrahi sırasında hipotansiyon (OAB>55 mmHg) geliştiği gözlenen 30.000 olguluk bir çalışmada; AKI gelişme riskini arttığı gösterilmiştir. Hipotansiyon 1-5 dakika gibi kısa süreli olsa dahi, postoperatif AKI riskini azaltmadığı gösterilmiştir (33).

Cerrahinin tipi, renal hipoperfüzyon için ayrıca risk oluşturmaktadır. Özellikle renal arter üzerinde yapılan ve aortaya kros-klemp konulan vasküler cerrahilerde bu risk artmaktadır (39).

Son dönemde ise hastaların OAB'nın yeterli düzeylerde tutulmasına rağmen, bazı hastalarda AKI gelişimine engel olunamadığını bildiren gözlemsel çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda kan basıncı defisiti olarak adlandırılan [ortalama perfüzyon basıncı (OPP)= AOB-CVP (santral venöz basınç), diastolik perfüzyon basıncı (DPP)=DB-CVP] parametrelerin perioperatif dönemde AKI gelişiminin daha önemli bir göstergesi olduğu belirtilmektedir (40).

## **2- Mikrosirkülatuar Disfonksiyon**

AKI gelişiminin ana nedeninin, renal kan akımı değişiklikleri olduğu konsepti son yapılan insan ve hayvan çalışmalarından sonra değişmiştir. Bu hastalarda renal kan akımı normal veya yüksek olmasına rağmen intrarenal mikrosirkülatuar disfonksiyon nedeniyle AKI geliştiği gösterilmiş ve bu mikrosirkülasyonun daha önemli olduğu öne sürülmüştür (41).

Böbrekte iki adet mikrosirkülatuar yapı bulunmaktadır. Bunlar glomerül ve peritübüler mikrosirkülatuar ağ olup, her iki sistem de AKI gelişimi için kritik öneme sahiptir (42). Peritübüler kapiller ağ afferent arteriolden kaynaklandığı için glomerülde olası kan akımı azalması durumunda, kan akımı bu ağ tarafından restore edilir ve global kan akımı aynı kalır veya artırılır (43).

Sepsis gibi inflamatuvar durumlar, heterojen ve yavaşlamış bir kan akışı nedeniyle mikrovasküler fonksiyonda değişikliklere neden olurlar. Bu durum global hipoperfüzyon olmadan, böbrekte hipoperfüze olan ve iskemik alanların oluşmasına neden olur. Bu iskemik alanlar daha çok böbreğin medullasında ortaya çıkar (42,43).

Hipoksik alanlar, intakt ve bozulmuş doku oksijenizasyonun olduğu bölgelerde görülebilir ve bu alanlar reaktif oksijen radikalleri oluşumu ile ilişkilidir (44). Ayrıca bozulmuş kapiller permeabilite doku ödemeine neden olup oksijen sunumunu bozabilir. Mikrosirkülasyondaki bu değişiklikler hemodinami düzelse bile devam edebilir (45).

Mikrosirkülatuar işlev bozukluğu AKI patogeneğinde önemli bir rol oynamakla birlikte, direkt sorumlu olduğunu göstermek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (46).

### **3- Endotel Disfonksiyonu**

Endotel, intravasküler ve ekstrasvasküler alanı birbirinden ayıran doğal bir bariyerdir. Fizyolojik koşullarda endotel hücreleri, homeostazis ve endotel bariyer bütünlüğü için birçok işlevi yerine getirir. Endotel bariyerinin en önemli bileşeni ise ekstrasellüler yüzeyde bulunan glikokaliks tabası olup bu yapının hasarlanması mikrosirkülatuar disfonksiyona yol açmaktadır (46,47).

Yaygın sistemik inflamatuvar mediatör salınımı sonrası endotelde yapısal değişiklikler ortaya çıkar ve hücre-hücre bağlantıları bozulur (48,49). Ayrıca endotelde artan adhezyon molekülü ekspresyonu, renal dokuya lökosit göçünü artırır ve mikrosirkülatuar sistemde mikrotrombüs oluşumuna neden olur (50,51).

Perioperatif dönemde endotel etkilenmesi cerrahi tipine bağlı olarak değişmekle birlikte, endotel disfonksiyonu bu dönemde AKI gelişimi için daha az etkiye sahip gibi gözükmektedir.

### **4- İnflamasyon**

İnflamasyon ve lökositlerin göçü, AKI'nin tüm evrelerinde, endotel ve tübüler hücre hasarının tüm fazlarında ana mediatör olarak görülmektedir (52). Hasar sonrası yerleşik inflamatuvar hücre aktivasyonu ortaya çıkar ve bölgeye hücre göçünü içeren bir immün yanıt tetiklenir. Hemen hemen tüm inflamatuvar hücreler bu sürece katılmalarına rağmen, bazı hücrelerin zararlı (nötrofil, monosit, dendritik hücreler), bazılarının ise büyük olasılıkla koruyucu (regülatuar T hücreler) olduğu düşünülmektedir (53,54).

Kardiyopulmoner bypass (CPB), sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun (SIRS) ortaya çıkmasına neden olur. Bypass devresinin yapay yüzeyi ile kan bileşenlerinin teması, iskemi-reperfüzyon hasarı, endotoksemi, operatif travma, nonpulsatil kan akışı ve önceden var olan sol ventrikül disfonksiyonu, immün aktivasyonun olası nedenleridir. CPB sırasında hem nötrofiller, hem de vasküler endotelium, CD11b ve CD41 gibi adezyon moleküllerinin upregülasyonu ile aktive edilir. Ayrıca trombositler aktive olur, degranülasyona uğrar ve vasküler endotele yapışır (55).

Bu olaylar sitotoksik oksijen kaynaklı serbest radikallerin, proteazların, sitokinlerin ve kemokinlerin ortaya çıkmasına yol açar. Nötrofil türevli proteazlar CPB sonrası dolaşımında ortaya çıkarlar ve bu proteazlar postoperatif olarak meydana gelen kapiller kaçaklara katkıda bulunabilir. IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar mediatörlerin, CPB sırasında serum seviyelerinde kayda değer bir artış görülür ve genellikle CPB'nin sona ermesinden 2 ila 4 saat sonra zirve değerlerine ulaşırlar (55,56,57).

#### **5- Tübüler Hücre Hasarı**

Mikrodolaşım bozukluğu tübüler hücre hasarına yol açar. Ayrıca tübül hücre hasarı, ultrafiltrat olarak bazı maddelerin tübüllere teması ile de oluşabilir. Hastaların KAP'a bağlandığı kardiyak cerrahilerde ortaya çıkan serbest hemoglobin, tübüler hasara yol açabilir (57,58). Tübül hasarı, hücre membran bütünlüğünün bozulması, sıkı bağlantı kaybı, hücre şişmesi ve mitokondrial hasar ile oluşabilir (59,60). Mitokondri hasarı varlığında ortaya çıkan serbest radikaller ise AKI gelişimini artırır (61). Tübüler hasar glomerül hasarı olmamasına rağmen TGF ile affrent arteriolün kasılmasını sağlayarak GFR'nin azalmasına neden olur.

#### **6- Renal Venöz Konjesyon**

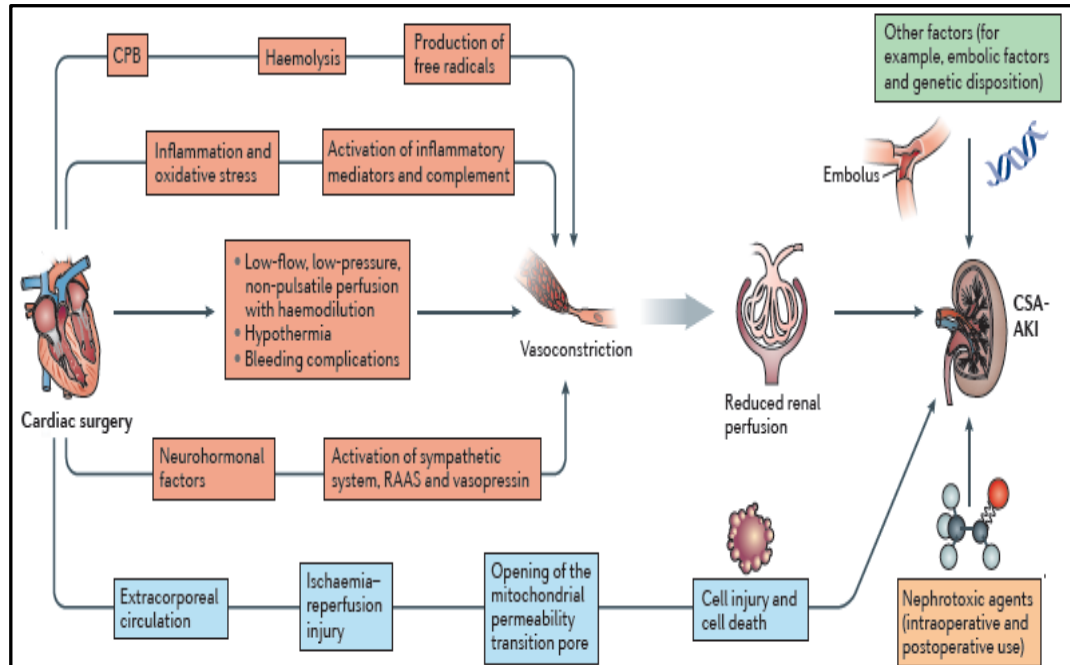
Böbrek kapsüllü bir organ olduğu için artan venöz basınç varlığında renal damar ağacı boyunca basıncı artırarak ve renal obstrüksiyona neden olarak renal fonksiyonları olumsuz etkileyebilir (62,63). Konjestif kalp yetmezliği, kritik hastalıklar veya renal ven kleplenmesinin aynı mekanizma ile AKI gelişme riskini arttırdığı bilinmektedir (64,65).

## 7- Tübüler Obstrüksiyon

Renal tübüllerden üretraya doğru ortaya çıkan herhangi bir engel, AKI'ye neden olabilir. Tipik örneği ilaç uygulamaları sonrası ortaya çıkan kristal nefropatisidir. Ayrıca nefrolitiazis, mesane çıkış yolu obstrüksiyonu da neden olabilir. Perioperatif dönemde ise geniş doku hasarı, hemoliz veya ekstrakorporeal dolaşım sonucu ortaya çıkan miyoglobinüri ve/veya hemoglobinüri tübüler dökülmeye ve obstrüksiyona neden olabilir.

## 2.4. Kardiyak Cerrahi ile İlişkili AKI

CSA-AKI, patofizyolojisi karmaşık ve büyük olasılıkla farklı birden fazla faktörü içeren bir süreçtir. Olası hasar nedenleri; hipoperfüzyon, iskemi reperfüzyon hasarı, nörohormonal aktivasyon, inflamasyon, oksidatif stress, nefrotoksinler ve mekanik faktörlerdir (Şekil 2.4). Bu hasarlanma yollarının tamamı intraoperatif, preoperatif ve postoperatif süreçte değişken derecede AKI gelişimine katkıda bulunur. Tablo 2.1'de bu hasarlanmaya katkıda bulunan preoperatif, intraoperatif ve postoperatif nedenler sıralanmıştır.



Şekil 2.4. Kardiyak cerrahi ile ilişkili böbrek hasarı patofizyolojisi (Nat Rev Nephrol. 2017 Nov;13(11):697-711 dan alınmıştır)

**Tablo 2.1.** AKI gelişimine katkıdan bulunan nedenler

Preoperatif	İntraoperatif	Postoperatif
Komorbidite varlığı	Cerrahinin tipi	Düşük kardiyak output
Renal rezervin azlığı	Hipoperfüzyon	İnflamasyon
Renovasküler hastalık	Hemodilüsyon	Transfüzyon
Düşük sol ventrikül fonksiyonu	Hemoliz	
Embolizm	Transfüzyon	
Nefrotoksinler	İnflamasyon	
Kontrast madde	Emboli	
İABP kullanımı		
Yüksek WBC düzeyleri		

#### 2.4.1. Preoperatif Period

Preoperatif AKI riskleri genellikle hasta kaynaklı olmakla birlikte, kardiyovasküler hastalık tedavisi sonucu olarak da ortaya çıkabilir. Diyabet, düşük kardiyak output, düşük renal rezervler ve ateroskleroz bu hastalarda sık görülmektedir ve AKI riskini arttırmaktadır. Acil kardiyak cerrahinin de böbrekler üzerine negatif etkileri olduğu ve AKI gelişimine katkıda bulunduğu bilinmektedir (66).

Bu period boyunca böbreklerde oluşan iskemi reperfüzyon hasarı AKI'nin en sık nedeni olup; ortaya çıkan hasar, hastanın kullandığı renal otonöregülasyonunu bozan ilaç (NSAİ, ACE inhibitörleri ve ARB) kullanımı ile daha da artabilir (16). Düşük kardiyak outputlu hastaların tedavisinde kullanılan diüretik ve vazodilatör ajanlar da hipovolemi ve hipotansiyona yol açabilir.

Özellikle kardiyak kataterizasyon sırasında ortaya çıkan renal arter embolileri (intrakardiyak trombus, kapak vejetasyonları, aterosklerotik plaklar) renal perfüzyonu bozabilir.

Preoperatif dönemde enflamatuar sistem; aterosklerotik kalp hastalığı, var olan enfeksiyonlar ve endokardit ile aktive edilir. Artmış enflamatuar mediatörler ile kalp cerrahisi sonrası ortaya çıkan advers olaylar arasında korelasyon olduğu bilinmekle birlikte, bu çalışmalar da böbrek fonksiyonunu değerlendirilmemiştir (67).

Konjestif kalp yetmezliğinde renal kan akımının azalması, renin-angiotensin-aldosteron (RAA) sistemi ve sempatik sinir sistemini aktive eder.

Buda anti-diüretik hormon (ADH) sekresyonun ve inflamatuvar mediatörlerin artmasına neden olur. Sonuçta ortaya çıkan vazokonstriksiyon ve azalmış nitrik oksit (NO) sentezi renal kan akımında azalmaya yol açar (68).

Preoperatif dönemde hastada var olan hipertansiyon, diyabet ve ACE inhibitörü ve/veya ARB kullanımı, AKI riskini artırır. Operasyon öncesi kullanılan bazı nefrotoksik ilaçlar da renal disfonksiyonu arttırabilir. Enfektif endokardit tedavisinde kullanılan (özellikle beta laktam, aminoglikozid ve amfoterisin B) antibiyotikler interstisyel nefropatiye yol açabilir.

Operasyon öncesi dönemde hastalarda lenfosit miktarlarının <1500 cell/mmol olması ve yüksek CRP düzeylerinin varlığı postoperatif dönemde AKI riskini arttırdığı bildiren çalışmalar mevcuttur (69,70).

Radyo kontrast maddeye bağlı nefropati ise daha sık görülür. İdine kontrast, renal vasküler yapılarda vazokonstriksiyon ve tübül hücrelerinde direkt toksik etki oluşturarak, artmış oksidatif stres ve inflamasyon ile hasara neden olabilir. Ayrıca cerrahi öncesi en son opak maruziyet süresinin de renal fonksiyonlar üzerine etkisi olduğu bilinmektedir (70).

Daha önce yapılan bir çalışmada operasyon öncesi 24 saat içinde koroner anjiyografi görüntülemesi yapılan hastalarda cerrahi sonrası böbrek hasarı riskinin 5 kat arttığı bildirilmiştir (71).

#### **2.4.2. İntraoperatif Period**

İntraoperatif dönemde anestezi ilaçları ve CPB, hipotansiyona neden olabilir. Cerrahinin başlangıcı sırasında yapılan manipülasyon ve aorta kanülasyonu emboli riskini arttırabilir.

##### **2.4.2.1. Kardiyopulmoner bypass sırasında pompa akımı**

KAP makinesi yaklaşık 60 yıldır açık kalp cerrahisinde kullanılmaktadır. Kullanıma girdiği ilk yıllardan itibaren CPB ve böbrek hasarı arasındaki ilişkiler bildirilmiştir (72). Kullanılan tekniklerin ve materyallerin iyileştirilmesine rağmen, bu ilişki azalmakla birlikte devam etmektedir.



CPB sırasında pompanın amacı, optimal organ perfüzyonunun devam ettirilmesidir. Bu nedenle akış önerisi normal kardiyak output olan 2,2-2,4 l/dk/m<sup>2</sup> seviyesinde tutulur.

Abramov ve ark.'nın 1820 hastayı içeren çalışmasında; pulsatil akım kullanılan pompa sistemlerinin, nonpulsatiflere göre böbrek fonksiyonunu iyileştirdiğine dair bir veri sağlayamamıştır (73). Bu nedenle günümüzde çoğu merkez tarafından nonpulsatif pompa sistemleri kullanılmaktadır.

#### **2.4.2.2. Kardiyovasküler bypass sırasında perfüzyon basıncı**

Akış hızı ve perfüzyon basıncı, bypass sırasında bölgesel kan akışını belirler. Böbreklere yeterli oksijen sunumu için pompa sırasında yeterli perfüzyon basıncı bilinmemekle birlikte, işlem sırasında normal kardiyak output ile 50-70 mmHg arası perfüzyon basıncı sağlanarak renal koruma sağlanır (74).

Ancak bu hedeflerin preoperatif böbrek hasarı olan, otoregülasyonu bozuk olgularda veya ATN gelişmiş böbreklerde koruyucu olup olmadığı bilinmemektedir (74).

Kanji ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise; yüksekli riskli hasta grubunda intraoperatif OAB değerinde, preoperatif OAB değerine kıyasla 26 mmHg veya daha fazla düşüş olmasının AKI gelişimi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (75).

#### **2.4.2.3. Kardiyopulmoner bypass sırasında hipotermi**

Kardiyopulmoner bypass ile yapılan cerrahiler sırasında organ koruması için hafif ya da orta derecede sistemik hipotermi (32-36°C) kullanılır. Düşük kan kaybının ve dolaşım durdurulmasının planlandığı cerrahilerde ise bu hipotermi daha derin (15-25°C) uygulanır.

Hipotermi kullanılan ile normoterminin kullanıldığı prosedürlerde, böbrek hasarı açısından çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bunun bir nedeni de sıcaklık monitörizasyonunun farklı yerlerden yapılmış olması olabilir (76).

Boodhwani ve ark.'nın yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada, kardiyopulmoner bypass yapılan 450 hasta cerrahi sırasında 32°C'ye soğutulmuş ve daha sonra hastalar iki grup halinde kardiyopulmoner bypass cihazından

ayrılırken sırasıyla 34°C ve 37°C'ye yeniden ısıtılmıştır. Bu iki gruptan 37°C'ye ısıtılanlarda, AKI insidansının daha yüksek olduğu görülmüştür (76).

Yeniden ısınmanın oksijen sunum dengesini değiştirdiği ve bu nedenle AKI gelişiminde önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir.

#### **2.4.2.4. İnflamatuar sistem**

Kardiyopulmoner bypass, bazı hastalarda klinik bir sendrom olarak ortaya çıkan sistemik bir inflammatuar yanıtı (SIRS) aktive eder. Pompanın kullanıldığı cerrahilerde, pompa kullanılmadan yapılan cerrahilere göre inflammatuar etkilerin daha fazla arttığı bilinmektedir (77).

Kardiyopulmoner bypass ile ilişkili ortaya çıkan bu inflammatuar yanıtın ana nedenleri, bypass devresinin yapay yüzeyi ile doğrudan temas eden kan, iskemi-reperfüzyon hasarı ve endotokseminin varlığıdır (78,79,80). Diğer olası nedenler ise operatif travma, nonpulsatil kan akımı ve var olan sol ventrikül disfonksiyonudur (75). Dolaşımda artan miktarda inflammatuar mediatör varlığı ise endotel disfonksiyonuna yol açarak AKI'nin ortaya çıkmasını tetikleyebilir (77).

CPB ve kros klempin güvenli süreleri bilinmemekle beraber, bu etkenlerin süresi uzadıkça AKI insidansı artmaktadır (78). SIRS ve CPB sırasında ortaya çıkan hemoliz, AKI riskini arttırmaktadır.

Tek merkezli 9080 hastayı içeren bir meta analiz çalışması, kardiyak cerrahi hastalarında AKI'yı azaltmayı amaçlayan randomize kontrollü anti-inflamatuar stratejileri incelemiştir. Önceki bulgulara dayanarak, glukokortikoid uygulaması, lökosit filtre uygulaması ve inflammatuar yanıtı modüle etmek için minimize edilmiş ekstrakorporeal devreler gibi müdahaleleri içeren çalışmalara yer verilmiştir ve sadece lökosit filtrelerinin böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesini etkili bir şekilde azalttığı görülmüştür (79).

Bununla birlikte, kardiyak cerrahi ile ilişkili AKI'de inflamasyonun rolünü daha iyi değerlendirmek için büyük klinik, randomize ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### **2.4.2.5. Hemodilüsyon**

CPB'a başlanması ile ortaya çıkan hemodilüsyon; hipotermi ve hipoperfüzyon gelişen bu süreçte vücutta bölgesel kan akımını iyileştirir.

Hemotokrit değerinin %24-21 seviyesinin altına hastalarda postoperatif AKI riskinin arttığı bildirilmiştir (84).

Perel tarafından yayınlanan bir makalede, intaroperatif süreçte cerrahi türünden bağımsız, iatrojenik olarak oluşan hemodilüsyonun önemine dikkat çekmiştir. Hemodilüsyon sonrası ortaya çıkan rölatif hemoglobin düşüşünün daha fazla kan transfüzyonuna ve sistemik oksijen sunumunda (DO<sub>2</sub>) paradoksik bir düşüşe neden olabileceğine dikkat çekilmektedir (85). Bu etki, kardiyak cerrahide CPB uygulanan hastalarda, pompada kullanılan prime solüsyon miktarı nedeniyle önem kazanmaktadır.

#### **2.4.2.6. Transfüzyon**

Ameliyat öncesi RBC transfüzyonu preoperatif böbrek hastalığı veya anemisi olan duyarlı hastalarda AKI için bir risk faktörü olarak düşünülmektedir (86). Özellikle 14 günden fazla depolanan RBC'lerde, ATP ve 2,3 difosfogliserat miktarı azalmıştır. NO oluşturma kabiliyetlerini yitirmiş, vasküler endotele artmış adezyona sahip, prokoagülan fosfolipitler salınmaya başlanmış ve pro-inflamatuar moleküller, serbest demir ve hemoglobin birikimi artmıştır. Dolayısıyla, oksijen sunumunu iyileştirmek yerine organ hasarına neden olabilir (87,88). Depolanmış RBC'lerin olgulara transfüzyonu; inflamasyon, renal hipoksi ve oksidatif stres gibi zararlı etkiler ortaya çıkabilir.

#### **2.4.3. Postoperatif Period**

Hastanın hemodinamik durumu postoperatif dönemde böbrek fonksiyonlarını en çok etkileyen etmendir. Kardiyopulmoner bypasstan ayrıldıktan sonra bazı hastalar inotrop, vazopressör, intraaortik balon pompası (IABP) veya sol ventrikül destek sistemleri (LVAD) gibi hemodinamik desteklere ihtiyaç duyarlar. Bu tedavi rejimleri böbrek perfüzyonunu bozabilir, inflamatuvar yanıtı arttırabilir ve dolayısıyla börek fonksiyonlarını bozabilir.

IABP, sol ventrikül afterloadını azaltarak ve koroner perfüyonu iyileştirerek kardiyak outputu düzeltir. Bazı yüksek riskli hastalarda preoperatif dönemde kullanılırken, bazen de CPB'tan ayrılmaya yardımcı olmak için kullanılır. IABP, kalp cerrahisi sonrası kullanımının, artmış böbrek hasarı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (89).

Kalp cerrahisi sonrası gelişen kardiyak tamponad, dolaşım fonksiyonlarını bozabilir ve tanısı için genellikle ekokardiyografi gereklidir. Tamponad sonrası hastanın reeksplorasyonu ve yüksek miktarda kan transfüzyonunun da AKI insidansını arttırdığı bilinmektedir (90,91).

Postoperatif uygulanan nefrotoksik ilaçlar da böbrek hasarı için risk oluşturur (92).

## **2.5. Renal Fonksiyonların Ölçümü**

### **Kreatinin**

Bir maddenin renal klerensi, birim zamandaki bir maddeden tamamen arındırılmış olan plazma hacmidir.

$$C = U \times V / P$$

Burada C= ml/dak cinsinden klirens; U= mg/dak olarak idrar konsantrasyonu; V= ml/dak cinsinden idrar hacmi /süresi; P= mg/ml cinsinden plazma konsantrasyonu.

Glomerüler filtrasyon hızı; bir maddenin birim zamanda glomerüllerden filtre edilen miktardır.

Glomerüler filtrasyon oranının, böbreklerdeki tüm nefronların filtrasyon oranlarının toplamı olduğu düşünülür. Yaş, cinsiyet, ırk ve kas kütlesine bağlı olarak değişebilir bireyler arası farklılık gösterebilir (13).

GFR, mükemmel bir filtrasyon belirteci olarak kabul edilen inülinin renal klerensi olarak ölçülür, çünkü glomerulusta serbestçe filtrelenebilir, renal tübül tarafından reabsorbe edilmez, salgılanmaz veya metabolize edilmez, plazma proteinlerine bağlı değildir, toksik değildir ve fizyolojik olarak inerttir (93).

Kreatinin klerensi oranı, birim zaman başına kreatinin miktarından temizlenen kan plazmasının hacmidir. İnsülin klirensinden daha az doğru sonuç gösterir, ancak ölçülmesi daha pratiktir.

$$\text{GFR} = \text{Ucreatinine} \cdot V / \text{Pcreatinine} = \text{Ccreatinine}$$

Burada GFR= ml/dak olarak glomerüler filtrasyon hızı, Ucreatinine= mg/ml'de idrarın kreatinin konsantrasyonu; V= ml/dak olarak idrar akış hızı; Pcreatinine= mg/ml'de kreatininin plazma konsantrasyonu; Ccreatinine= ml/dak olarak kreatinin klirensidir.

Sağlıklı ve genç insanlarda normal GFR, erkeklerde vücut yüzey alanı başına 120 ml/dak /1.73 m<sup>2</sup> ve kadınlarda 100 ml/dak /1.73 m<sup>2</sup> dir (93).

İnülin, filtrasyonun doğru bir göstergesi olarak görülmesine rağmen, ölçümü karmaşıktır. Klinik kullanımda pahalı ve pratik değildir (94).

İdeal belirteç olmasa da serum kreatinin ölçümü standart olarak kullanılır. Kreatinin serum konsantrasyonu yaş, cinsiyet, kas kütlesi, ilaç ve dolaşım hacmi durumundan etkilenir ve dahası, böbrek fonksiyonunun neredeyse %50'si zaten kaybolduğunda serum konsantrasyonu artabilir (93). Kreatinin ile GFR ölçümleri için 24 saatlik idrar toplama gereklidir ve bu nedenle klinik kullanımda GFR'yi tahmin etmek için farklı denklemler sunulmuştur.

Bunun için en sık kullanılan denklem ise Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi İşbirliği (CKD-EPI) ile denklemdir.

$$\text{GFR (ml/min/1.73m}^2) = 141 \times \min(\text{Cr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Cr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{yaş}} \times (1.018 \text{ eğer kadınsa})$$

Cr= Serum kreatinin (mg/dl);  $\kappa$ = 0.7 eğer kadınsa ya da 0.9 eğer erkekse;  $\alpha$ =-0.329 eğer kadınsa ya da -0.411 eğer erkekse; min= minimum SCr/ $\kappa$  ya da 1; max= maximum SCr/ $\kappa$  ya da 1

Kreatinin duyarlılığı olmamasına rağmen renal fonksiyon için indeks belirteç olmaya devam etmektedir.

## **Sistatin C**

Sistatin C'nin, duyarlı bir filtrasyon markerı olması için birçok özelliği vardır ve böbrek fonksiyonu için kreatininden daha hassas bir belirteç olarak araştırılmıştır.

Tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit bir hızda üretilen, 13-kDa endojen bir sistein proteinaz inhibitörüdür. Çeşitli peptit ve proteinlerin hücre içi katabolizmasında önemli rol oynayan bir protein ailesi grubundadır (95,96).

Sistatin C neredeyse tamamen proksimal renal tübüler hücreler tarafından geri emilir ve katabolize edilir. Önemli bir protein bağı yoktur (97,98). İdrarda normalde sistatin C saptanmaz. Ölçülebildiği zaman, tübüler epitel hasarı gösterebilir ve bu nedenle idrar sistatin C varlığı ve düzeyi, AKI için duyarlı bir biyobelirteç olarak önerilmiştir. Sistatin C nispeten stabildir ve otomatik analizörlerle uyumlu testlerle hızlı ve doğru bir şekilde ölçülebilir ve bu da klinik kullanımının pratik olduğunu gösterir (99).

Serum sistatin C konsantrasyonları, GFR'nin radyonüklid türevli ölçümleriyle iyi düzeyde ters korelasyon göstermiştir (100).

Sistatin C, bazı çalışmalarda kronik böbrek hastalığı riski taşıyan popülasyonlarda değerlendirilmiştir ve kreatininle benzer veya kreatininden daha iyi performans göstermiştir (101,102). Ek olarak, Sistatin C seviyeleri anormal tiroid fonksiyonu ve kortikosteroid tedavisinden etkilenebilir (103,104).

### **2.5.1. Kardiyak Cerrahide Sistatin C**

Serum ve idrar Sistatin C düzeylerinin, AKI'nin tespiti için kreatininle karşılaştıran birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan bazıları Sistatin C düzeylerinin AKI tespitinde duyarlı bir biyobelirteç olarak gösterirken (104,105,109), bazı çalışmalarda ise Sistatin C'nin etkinliği gösterilememiştir (108,109).

Haase ve ark. tarafından 100 erişkin kalp cerrahisi hastasında plazma Sistatin C ve plazma nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) ve bunların kombinasyonu, AKI'nin süresini ve şiddetini tahmin etme yeteneklerini değerlendirmek amacıyla araştırıldı (104). Hastaların postoperatif dönemde yoğun bakımda erken dönemde bakılan serum Sistatin C düzeylerinin AKI sonucu ile

orta derecede ilişkili olduğunu görülmüştür (104). Preoperatif dönemde böbrek hasarı olan hastalarda ise serum Sistatin C düzeylerinin AKI'yi tespit etme yeteneği azalırken NGAL'in bu etmenden etkilenmediği görüldü. 24 saat sonra yapılan ölçümlerde ise serum kreatininin, plazma Sistatin C ve NGAL ile karşılaştırıldığında, AKI'yi tespit etmekte eşit kabiliyete sahip olduğu görüldü (104).

Spahillari ve ark. tarafından 10 merkezli ve 1150 hastayı içeren prospektif kohort çalışmasında, yüksek riskli hasta gruplarında, CSA-AKI tespiti için serum kreatinin ve serum Sistatin C düzeyleri karşılaştırılmıştır (104). Bu çalışmada serum kreatinin düzeyleri baz alınarak yapılan değerlendirmelerle daha fazla AKI hastası saptandığı görülmüştür. Bu çalışmada, her iki belirteçinde başlangıç değerlerine göre düzeylerinde %25, %50 ve %100 artış olduğu hastalar ele alınmış ve her noktada serum kreatinin düzeyi baz alınarak yapılan değerlendirmelerle, daha fazla AKI hastası saptadığı belirtilmiştir. Yine bu çalışmada hastaların klinik sonuçları arasında anlamlı bir farklılık izlenmediği görülmüştür. Her noktada her iki belirteçinde AKI tespit ettiği hastalarda ise, daha yüksek diyaliz ve mortalite oranları ile karşılaşıldığı izlenmiştir (108).

Wald ve ark.'nın yaptığı 150 kardiyak cerrahi geçiren hastayı içeren çalışmada, postoperatif 2. saat Sistatin C düzeylerinin bazal değere göre gerilediği görülmüştür (109). Haase ve ark.'nın yaptığı tek merkezli gözlemsel prospektif bir çalışmada ise kardiyak cerrahi sonrası yoğun bakıma giriş döneminde ölçülen Sistatin C düzeylerinin AKI gelişen hastalarda değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (110).

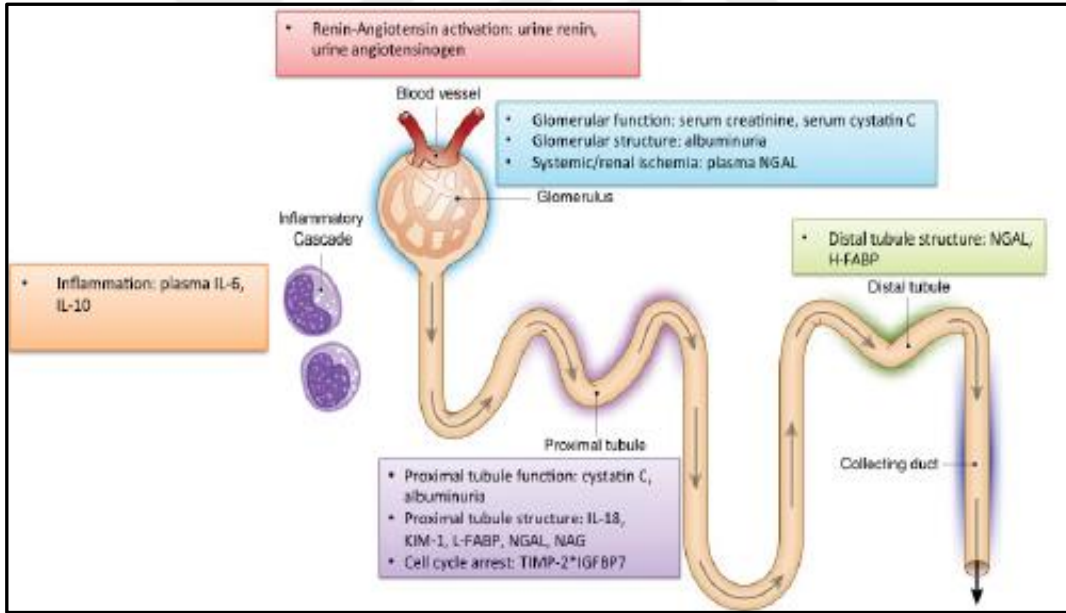
### **2.5.2. Böbrek Hasarı Markerları**

Güncel olarak AKI'nin tanımı ve sınıflandırmaları, serum kreatinin düzeylerinde belli oranlardaki artışa ve idrar çıkışındaki azalmaya dayanmaktadır. Kalp cerrahisi sonrası ortaya çıkan serum kreatin değişiklikleri, tübüler hasardan 48 saat sonra ortaya çıkar ve bu durum tübüler hasarın azaltılması için yapılacak işlemlerin gecikmesine neden olur.

Bu nedenle kardiyak cerrahi sonrası daha erken hasar tespiti ve hastaların prognozu hakkında fikir verebilecek markerlar üzerinde çalışılması fikri ortaya

çıkıştır. En çok incelenen biomarkerlar Nötrofil Gelatinaz ile ilişkili Lipocalin (NGAL), interlökin-18 (IL-18), kidney injury molecule-1 (KIM-1), karaciğer yağ asiti bağlayıcı protein (L-FABP) ve N-asetil- $\beta$ -glugosaminidase (NAG) ve bu markerların kombinasyonudur (Şekil 2.5).

Bu biyobelirteçler; özelliklerine göre farklı doğa, büyüklük ve hasar bölgesini yansıtır. NGAL, diğer adıyla lipocalin-2, böbrek proksimal tübül hücrelerinde iskemik veya toksik hasar sonrası up-regüle edilir. NGAL bakteri büyümesini ve bakteri büyümesi gerekli olan demir şelasyonunu inhibe eder. Glomerülden filtrelenen NGAL, proksimal tübül seviyesinde hücre içine alınıp lizozomlar tarafında parçalanır. Serum ve idrar seviyelerinin AKI gelişimi ile korele olduğu belirtilmektedir (111). AKI tespitinde NGAL'in eşik değeri ile ilgili çalışma verileri değişken olup Fodorve ark.'nın yaptığı çalışmada AKI tespiti için eşik değer 257 ng/dl olarak belirtilmiştir (112).



**Şekil 2.5.** Böbrek hasarında nefron bölgeleri ve biyobelirteçlerin salgılanma ilişkileri

IL-18, çeşitli antijen sunan hücreler tarafından salgılanan bir proinflamatuvar moleküldür. Akut tübüler nekroz ve gecikmiş böbrek greft fonksiyonu durumlarında idrar ve plazma seviyelerinin arttığı bilinmektedir (111).



KIM-1, apoptotik cisimlerin uzaklaştırılmasına yardımcı olan tübüller içindeki bir transmembran reseptörüdür. Kronik böbrek hastalığı ve AKI'de plazma ve idrar seviyelerinin arttığı bildirilmektedir (111).

L-FABP, iskemik proksimal tübül hücrelerinde eksprese edilir ve serbest yağ asitlerini bağlayarak böbrekler korur ve NAG, proksimal tübüllerin epitel hücrelerindeki minimal değişikliklerin salgılanmasına yol açtığı hassas fakat çok spesifik olmayan lizozomal bir enzimdir (113).

Son zamanlarda, erişkinlerde yapılan çok merkezli iki kohort çalışmasında, NGAL, IL-18, KIM-1 ve L-FABP'nin işlevi kalp cerrahisinde değerlendirilmiştir (15,112). Çalışılan tüm biyobelirteçler, KIM-1 dışında, ameliyattan sonraki altı saat içinde pik yaptıkları, (15) KİM-1'in ise, ameliyattan iki gün sonra pik yaptığı ve birkaç gün boyunca yüksek kaldığı görülmüştür (113).

Yazarlar, idrar IL-18 ve plazma NGAL'in, klinik AKI'ye yol açan tübüler hasarı saptamada en iyi yeteneğe sahip olduğunu ve sadece bu biyobelirteçlerin AKI'nin ilerlemesini tahmin etmede yardımcı olduklarını bildirmişlerdir (112).

Ünal ve ark. tarafından yapılan 30 hastalık prospektif bir çalışmada IL-18'in postoperatif 2. saatte AKI hastalarında plazma konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı artışlar olduğu ve AKI tespitinde kullanılabileceği belirtilmiştir (114).

Yapılan çalışmalarda IL-18 ve NGAL düzeylerinin ölçümünün AKI tespitinde diğer markerlara göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (111,114).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Ayrıca, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 15.11.2017 tarih ve 675 sayılı kararı ile onaylanmıştır (Ek-1).

Ocak 2018 - Haziran 2018 tarihleri arasında, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 18 yaş üstü ve cinsiyet ayrımı yapılmaksızın açık kalp cerrahisi sırasında kalp akciğer pompasına bağlanan 100 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hasta verilerinin toplanması sırasında; her hastadan demografik indeksi doğrultusunda, yaş cinsiyet, boy, kilo ve BMI değerleri kayıt altına alınmıştır. Bununla birlikte preoperatif olarak hastaların komorbiditeleri, preoperatif dönemdeki ejeksiyon fraksiyonları, preoperatif laboratuvar parametreleri (BFT, hemoglobin, lenfosit sayısı), en son opak madde maruziyet süresi, daha önce geçirilmiş kardiyak cerrahi öyküsü ve preoperatif dönemde intraaortik balon pompası kullanıp kullanmadığı kayıt altına alınmıştır (Ek-2). Yukarıda bahsedilen bu veriler kardiyak cerrahi sonrası AKI değerlendirmesi için preoperatif risk faktörleri olarak kullanılmıştır.

Hastaların çalışmamız doğrultusunda intraoperatif değerlendirilmeleri üç aşamada gerçekleştirilmiştir. Bunlar;

- 1- Anestezi başlangıcından hastanın kalp akciğer pompasına bağlanmasına kadar geçen zaman süresince yapılan işlemler
- 2- Kalp akciğer pompasına bağlı olduğu süre boyunca yapılan işlemler
- 3- Kalp akciğer pompasından hastanın ayrılıp anestezi bitimine kadar geçen sürede yapılan işlemlerdir.

Anestezi başlangıcından hastanın kalp akciğer pompasına bağlanmasına kadar geçen zaman süresince yapılan işlemler değerlendirilirken; bu evrede hastaların her 15 dk'da hemodinamik verileri (sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, orta arter basıncı, santral venöz basınçları ve varsa pulmoner arter basıncı), vücut ısıları kayıt edildi. Ayrıca kan pH, PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, Htc, Hb, Glukoz ve Laktat düzeylerini belirlemek için alınan kan gazlarında bu parametreler kayıt

edildi. Buna ilaveten, evre boyunca hastanın ihtiyacı doğrultusunda hastaya verilen kristaloid ve/ veya kolloid sıvı miktarı, kan/kan ürünler miktarı ve hastanın çıkardığı idrar miktarı kayıt edildi.

KAP'a bağlı olduğu süre boyunca yapılan işlemler değerlendirilirken; bu çalışma evresinin, olguların KAP hastaya bağlanıp, prime solüsyonun dolaşıma geçmesi sonucu ile başlayan ve KAP'tan çıkıncaya kadar geçen süreyi içerdiği kabul edilerek, bu süre boyunca her 15 dk'da bir hastanın orta arter basıncı, vücut ısısı santral venöz basıncı var ise pulmoner arter basıncı ölçüldü. Bu evre boyunca kan pH, PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, Htc, Hb, Glukoz ve Laktat düzeylerini belirlemek için alınan kan gazlarında bu parametreler kayıt edildi.

AKI'ye neden olabilecek sebeplerden bir tanesi de doku iskemisidir. Dokunun iskemik durumunu belirlemek için, aşağıdaki formül kullanılarak oksijen sunumu ölçüldü. Bu formül kapsamında kan gazı parametreleri dışında pompa flowu da kayıt altına alındı.

$$DO_2 = \text{Pump Flow} (\text{hbx}1,36 \times O_2 \text{ sat} + 0,003 \times pO_2)$$

Ayrıca bu dönemde; kros klemp süresi ve pompa süreside kayıt edildi. Evre boyunca hastanın ihtiyacı doğrultusunda hastaya verilen kristaloid ve/veya kolloid sıvı miktarı, kan/kan ürünler miktarı ve hastanın bu evrede çıkardığı idrar miktarı kayıt edildi.

Kalp akciğer pompasından hastanın ayrılıp anestezi bitimine kadar geçen sürede verilerin değerlendirilmesinde ise; hastaların her 15 dk'da hemodinamik verileri (sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, orta arter basıncı, santral venöz basınçları ve varsa pulmoner arter basıncı), vücut ısıları kayıt edildi. Ayrıca bu evrede kan pH, PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, Htc, Hb, Glukoz ve Laktat düzeylerini belirlemek için alınan kan gazlarında bu parametreler kayıt edildi. Buna ilaveten, evre boyunca hastanın ihtiyacı doğrultusunda hastaya verilen kristaloid ve/veya kolloid sıvı miktarı, kan/kan ürünlerinin sayısı ve hastanın bu evrede çıkardığı idrar miktarı kayıt edildi.

Postop dönemde KDIGO kriterlerine göre hastadan, 1., 2., 3., ve 7. günlerde hastanın BFT değerleri, idrar çıkış miktarları ölçüldü. Bunun yanında bu süre içerisinde renal replasman tedavisi (diyaliz vb) ihtiyacının oluşup oluşmadığı değerlendirilip kayıt altına alındı.

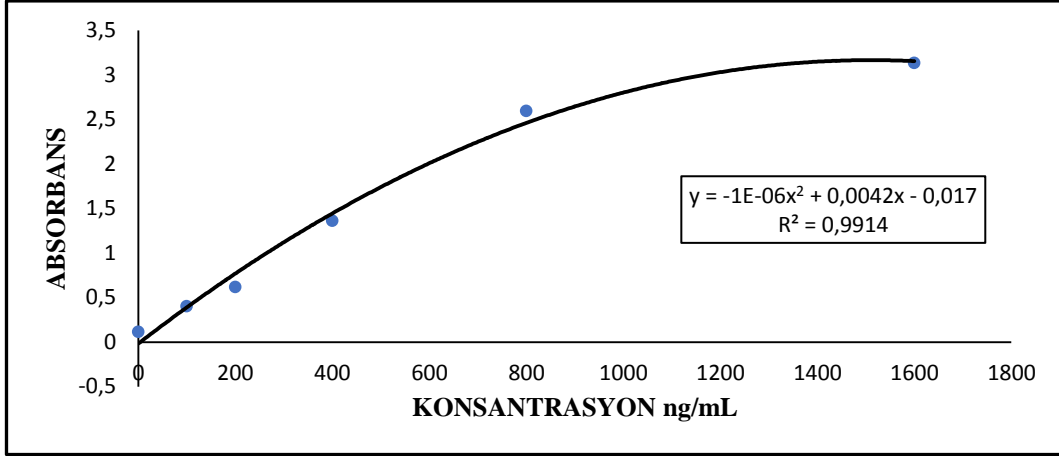
### 3.1. Örneklerin Alınması ve Saklanması

Serumda çalışılacak olan sistatin C, NGAL ve IL-18 parametreleri için, hastalarda ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 3. saatte 10 mL'lik jel separatörlü tüplere alınan kan örnekleri 4.000 devirde 10 dakika santrifüj edilmiş ve çalışmalar yapılana kadar serum kısmı ayrılarak eksi 80°C'de saklanmıştır.

### 3.2. Biyokimyasal Ölçümler

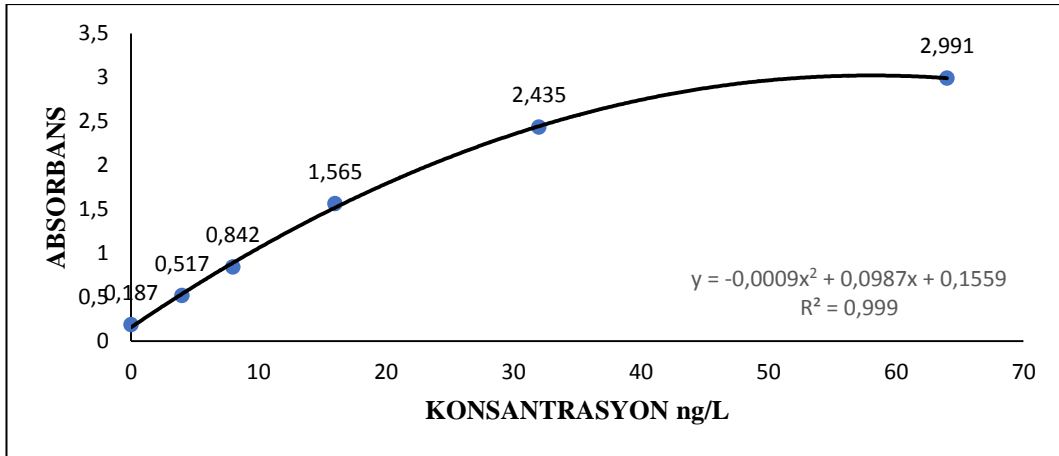
**Sistatin C Düzeyleri Ölçümü (mg/L):** Sistatin C ölçümleri, BN II (Siemens Healthcare Diagnostics, Forchheim, Germany) analizöründe nefelometrik yöntemle gerçekleştirilmiştir.

**NGAL Düzeyleri Ölçümü (ng/mL):** Serum örneklerinde, YLbiont marka kit (Shanghai YL Biotech Co., Ltd. China) kullanarak ELISA yöntemi ile çalışılmıştır (Cat.No.: YLA0724HU). Kit kullanılabildiği kadar 2-8°C'de saklanmıştır. Kit içerisinde bulunan standart ve çalışma grubundaki serum örneklerinde analiz işlemleri, ilgili kitin prospektüsünde belirtilen işlem basamaklarına göre gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonucunda, CA-2000 Micro-plate Reader (CIOM Medical Co., Ltd, China) marka ELISA Reader cihazında, 450 dalga boyunda absorbans değerleri ölçülmüştür. Standartlardan elde edilen absorbans değerleri ve standartlara ait konsantrasyon değerleri kullanılarak elde edilen konsantrasyon absorbans grafiğine göre serum NGAL düzeyleri hesaplanmıştır. Minimum ölçümü yapılabilen NGAL düzeyi 10 ng/mL, ölçüm içi CV < %8, ölçümler arası CV < %10 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 3.1. NGAL konsantrasyon absorbands grafiği

**IL 18 Düzeyleri Ölçümü (ng/L):** Serum örneklerinde, YLbiont marka kit (Shanghai YL Biotech Co., Ltd. China) kullanarak ELISA yöntemi ile çalışılmıştır (Cat.No.: YLA1254HU). Kit kullanılabildiği kadar 2-8°C’de saklanmıştır. Kit içerisinde bulunan standart ve çalışma grubundaki serum örneklerinde analiz işlemleri, ilgili kitin prospektüsünde belirtilen işlem basamaklarına göre gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonucunda, CA-2000 Micro-plate Reader (CIOM Medical Co., Ltd, China) marka Elisa Reader cihazında, 450 dalga boyunda absorbands değerleri ölçülmüştür. Standartlardan elde edilen absorbands değerleri ve standartlara ait konsantrasyon değerleri kullanılarak elde edilen konsantrasyon absorbands grafiğine göre, serum IL 18 düzeyleri hesaplanmıştır. Minimum ölçümü yapılabilen IL 18 düzeyi 0,5 ng/L, ölçüm içi CV <%8, ölçümler arası CV <%10 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 3.2. IL-18 konsantrasyon absorbands grafiği

### 3.3. Dışlanma Kriterleri

Çalışmadan dışlanma kriterleri olarak;

- 1- Preoperatif dönemde hastanın diyaliz bağımlı böbrek yetmezliği olması,
- 2- Hastanın operasyonu tamamlayamaması,
- 3- Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif süreçte çalışma ile ilgili verilerin eksiksiz toplanamaması,
- 4- İntraoperatif süreçte kalp akciğer pompasına bağlı olduğu dönemde, TA değerinin 50 mmHg altında olduğu sürenin 15 dk'dan uzun olması,
- 5- Preoperatif ve postoperatif 3. saatte kalınan kan örneklerinde NGAL, IL-18 ve Sistatin C düzeylerinin ölçülememesi belirlenmiştir.

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile, sürekli değişkenlerden normal dağılıma uyanlar ortalama ve standart sapma değerleri ile sunulmuştur. İkili değişkenlerin analizinde Student T test, kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare anlamlılık testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin ortalamaları tekrarlayan ölçümlerinde varyans analizi (ANOVA) ile incelenmiştir. Analizlerde farklılık belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi (ya da  $\alpha=0.05$  hata payı) kullanılmıştır.

Biyokimyasal veriler IBM SPSS Statistics 18<sup>©</sup> Copyright SPSS Inc.1989, 2010 yazılımı ve GraphPad Prism 5 yazılımları kullanılarak analiz edilmiştir.

## 4. BULGULAR

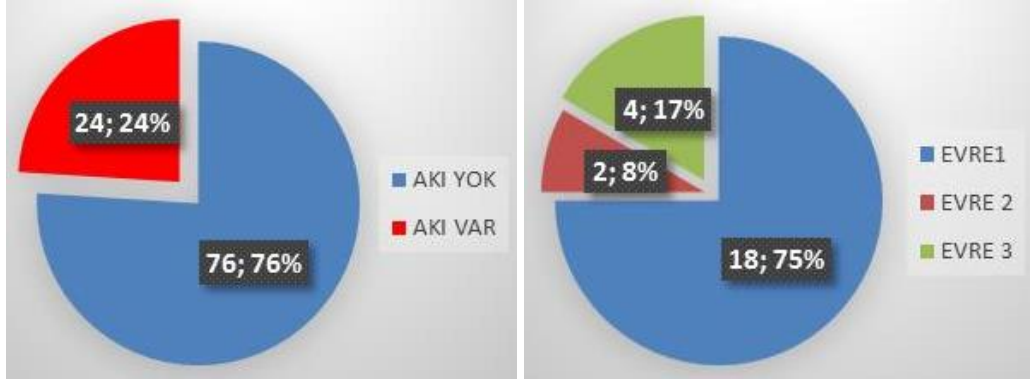
Toplamda 100 hastanın verileri değerlendirildi ve bu hastaların 29'u kadın (%29) ve 71'i erkek (%71) olduğu görüldü. Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşları  $64,52 \pm 3,42$  olduğu bulundu. Tüm hastaların ortalama kilosu  $77,35 \pm 13,2$  olarak görülürken, tüm hastaların ortalama BMI değeri  $27,1 \pm 4,3$  olarak bulundu (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Hastaların preoperatif demografik verileri

	Min-Max	Medyan	ORT.± SS, N	Yüzde (%)
<b>Yaş</b>	24,0-84,0	60,5	64,52±9,32	
<b>Cinsiyet</b>	<b>Kadın</b>		29	29
	<b>Erkek</b>		71	71
<b>Kilo (kg)</b>	52-135	76,5	77,33±13,2	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	19,8-41,2	26,58	27,10±4,3	
<b>Diyabetes Mellitus</b>			29	29
<b>Hipertansiyon</b>			52	52
<b>Astım</b>			4	4
<b>KOAH</b>			4	4
<b>Kreatin Yüksekliği (&gt;1,2 mg/dl)</b>			12	12

Çalışmaya alınan 100 hastaya, idrar çıkışlarının ve kreatin değerlerinin postoperatif AKI gelişme riskini saptayabilmek için; KDIGO kriterleri baz alınarak yapılan değerlendirilmesi sonucunda da 24 hastaya (%24) AKI (+) tanısı konuldu. 76 hasta ise AKI (-) olarak değerlendirildi (Şekil 4.1).

Yine KDIGO kriterleri baz alınarak AKI (+) olan hasta grubunda; AKI evrelemesi yapılmış ve Evre 1 hasta sayısı 18 (%75), evre 2 hasta sayısı 2 (%8) ve evre 3 hasta sayısının 4 (%17) olduğu görülmüştür (Şekil 4.1). Çalışmamızda RRT ihtiyacı olan hasta sayısı 3 (%3) olarak bulunmuştur. Operasyon sonrası RRT ihtiyacı olan hastalardan 2 (%2) tanesi ilk 30 gün içinde hayatını kaybetmiştir.



**Şekil 4.1.** KDIGO kriterlerine göre AKI (+) hastalar ve evrelendirilmesi

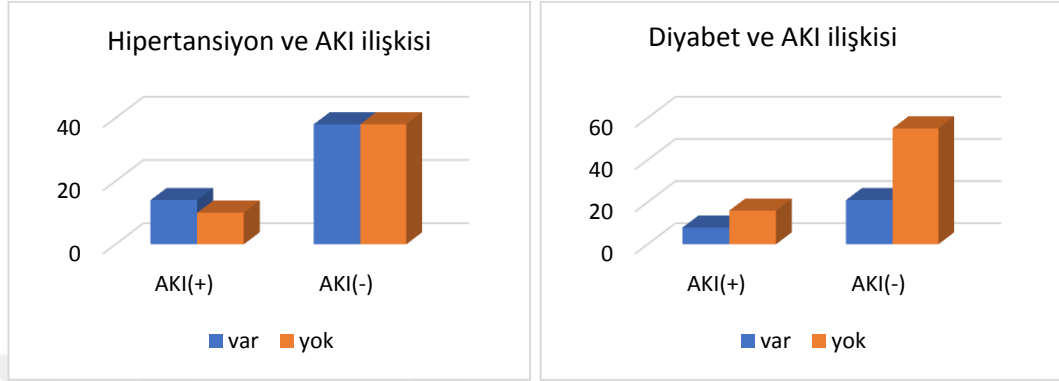
Çalışmaya alınan 100 olgunun içinde AKI (+) ve AKI (-) olanlarının demografi verileri Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Her iki gruptaki hastaların yaş, cinsiyet, kilo ve BMI gibi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

**Tablo 4.2.** AKI (+) ve AKI (-) hastaların demografik verileri

		AKI (+) N=24	AKI (-) N=76	P değeri	Toplam N=100
<b>Yaş</b>		65,76±7.7	60,58±2.64	>0.05	100
<b>Cinsiyet</b>	<i>Kadın</i>	4	25	>0.05	29
	<i>Erkek</i>	20	51	>0.05	71
<b>Kilo (kg)</b>		76.25±2,25	77.7±1,5	>0.05	100
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>		26,11±0,11	27,4±0,5	>0.05	100
<b>Hipertansiyon</b>	<i>Var</i>	14	38	>0.05	52
	<i>Yok</i>	10	38	>0.05	48
<b>Diabetes Mellitus</b>	<i>Var</i>	8	21	>0.05	29
	<i>Yok</i>	16	55	>0.05	71
<b>Astım</b>	<i>Var</i>	0	4	>0.05	4
	<i>Yok</i>	24	72	>0.05	96
<b>KOAH</b>	<i>Var</i>	1	3	>0.05	4
	<i>Yok</i>	23	73	>0.05	96
<b>Kreatinin Yüksekliği (&gt;1,2 mg/dl)</b>	<i>Var</i>	9	3	<0,05*	12
	<i>Yok</i>	15	73	<0,05*	88
<b>Opak Süresi (gün)</b>		32±7,7	25,9±2,7	<0.05	100
<b>EUROSCORE</b>		3,3±0,4	3,1±0,15	>0.05	100
<b>Cerrahi Planlaması</b>	<i>Elektif</i>	19	65	>0.05	84
	<i>Acil</i>	5	11	>0.05	16
<b>Cerrahi Türü</b>	<i>CABG</i>	13	37	>0.05	50
	<i>Tek Kapak Repl.</i>	2	13	>0.05	15
	<i>Çift Kapak Repl.</i>	2	5	>0.05	7
	<i>CABG+Kapak Repl</i>	3	4	>0.05	7
	<i>LVAD</i>	4	17	>0.05	21
<b>Ekstübasyon Süresi (saat)</b>		24,7±6,2	10,4±1,8	<0,05*	100
<b>Komplikasyon</b>	<i>Yara Yeri Enf</i>	0	5	<0,05*	5
	<i>Atrial Fibrilasyon</i>	1	0	<0,05*	1
	<i>Kardiyak Tamponad</i>	7	1	<0,05*	8
	<i>Pnömoni</i>	3	2	<0,05*	5
	<i>Kompl. Yok</i>	13	68	<0,05*	81

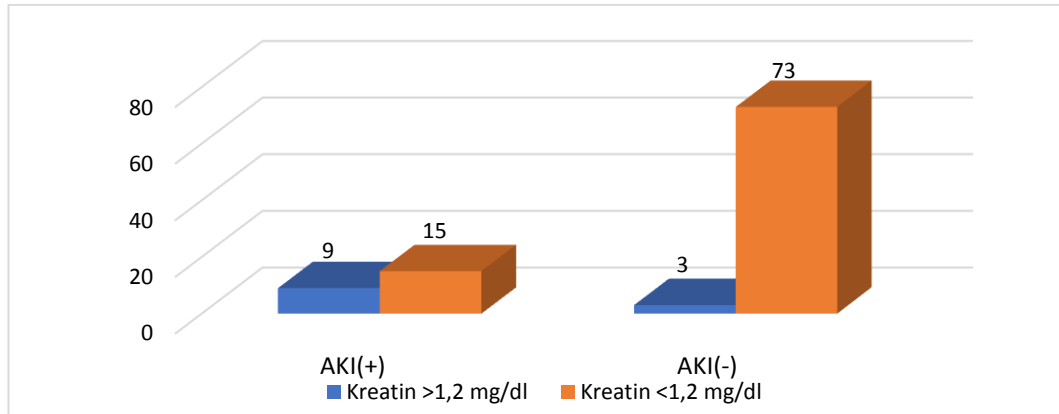


Preoperatif dönemde 29 hastada diyabet ve 52 hastada hipertansiyon öyküsü bulunmaktaydı. Preoperatif dönemde diyabet ve hipertansiyon varlığı ile AKI gelişimi arasında istatistiksel ilişki saptanmamıştır ( $P>0.05$ ) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Preoperatif dönemde diyabet ve hipertansiyon varlığının AKI ile ilişkisi

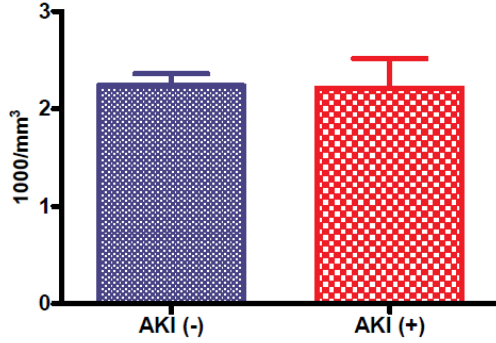
Preoperatif kreatinin değerleri 12 hastada 1,2 mg/dl'nin üzerindedir. Bu hastalardan 9'unda postoperatif dönemde AKI geliştiği, 3 hastada AKI gelişmediği görüldü. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ( $P=0.001$ ).



Şekil 4.3. Preoperatif serum kreatinin değerleri ile AKI gelişimi arasında ilişki

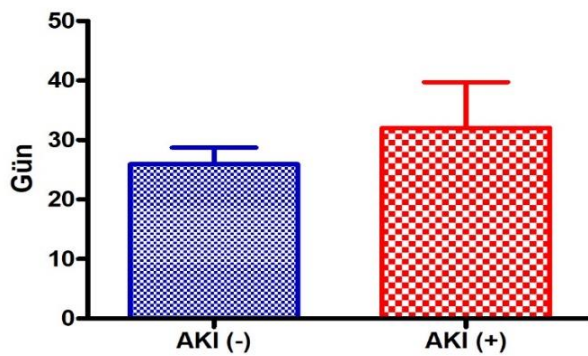
Çalışmamızda preoperatif hastaların lenfosit değerlerinin AKI gelişimi ilişkisi incelendiğinde; AKI gelişen hastalarda preoperatif ortalama lenfosit değerlerinin  $2.210\pm 0,30$  bin/mm<sup>3</sup> olduğu, AKI gelişmeyen hastalarda ise lenfosit değerlerinin  $2.239\pm 0,12$  bin/mm<sup>3</sup> olduğu saptanmıştır. AKI gelişen grupta

preoperatif dönemde lenfosit değerlerinin daha düşük olduğu ve her iki grup arasında AKI gelişimi açısından anlamlı istatistiksel fark izlenmiştir (P=0,028).



Şekil 4.4. Preoperatif lenfosit değerleri ile AKI gelişimi arasında ilişki

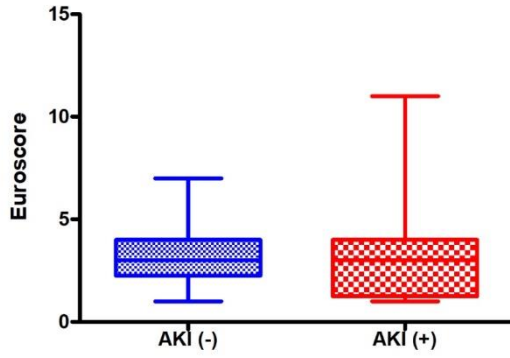
Çalışmaya alınan 100 olgunun postoperatif olası AKI gelişiminde rol oynayan risk faktörleri istatistiksel olarak incelendiğinde; AKI (+) ve AKI (-) hasta gruplarının hasta kayıt verilerinden öğrenilen preoperatif en son kontrast madde maruziyeti açısından yapılan değerlendirmede, AKI (+) hasta grubunda bir sürenin  $32 \pm 7,7$  gün olduğu, AKI (-) hasta grubunda ise bu sürenin  $25,9 \pm 2,7$  gün olduğu görülmüştür. Her iki grup arasında kontrast madde maruziyeti ve AKI gelişim riski açısından istatistiksel ilişki görülmemiştir (P=0,35) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. AKI (+) ve AKI (-) hastaların en son opak maruziyet sürelerinin karşılaştırması

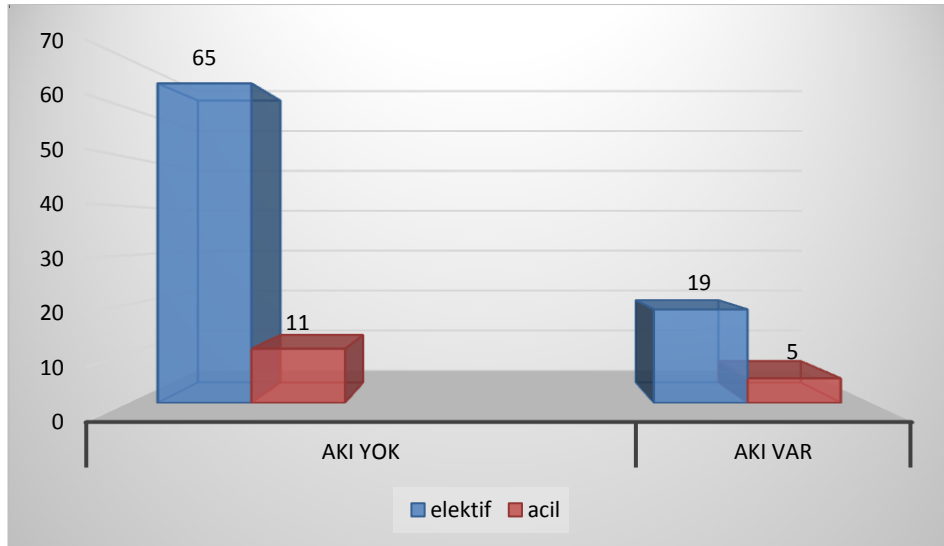
Açık kalp cerrahisi geçiren hastalarda postoperatif dönemde komplikasyon riskini ön gören EUROSCORE değerleri AKI (+) hasta grubunda  $3,3 \pm 0,4$

bulunurken AKI (-) hasta grubunda bu değer  $3,1\pm 0,15$  olduğu görülmüştür. Her iki grubun istatistiksel karşılaştırmasında ise anlamlı fark izlenmemiştir ( $P=0,64$ ). Grupların varyans analizlerinde ise AKI (+) olgularda ve AKI (-) gruba göre anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $P=0.009$ ) (şekil 4.6).



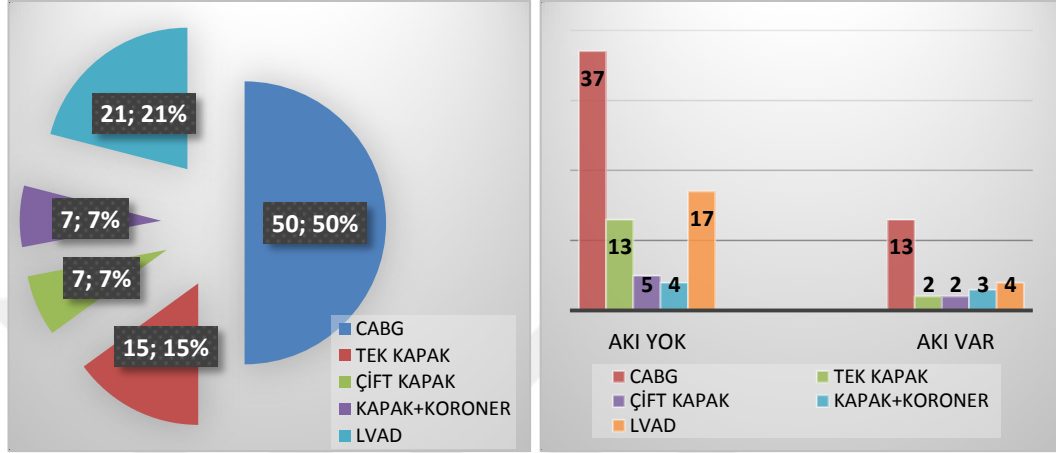
**şekil 4.6.** AKI (+) ve AKI (-) hastaların EUROSCORE değerlerinin karşılaştırılması

Açık kalp cerrahisi sırasında, cerrahiye aldığımız olguların acil veya elektif olması açısından yapılan istatistiksel analizde cerrahi planlamasının AKI gelişimine istatistiksel katkısı olmadığı görülmüştür ( $P=0,45$ ) (şekil 4.7).



**şekil 4.7.** AKI (+) ve AKI (-) hastaların cerrahi planlama zamanının karşılaştırılması

Çalışmaya alınan 100 hastanın geçirdiği kalp cerrahi tipine göre incelendiğinde; 50 hastaya CABG, 15 hastaya tek kapak replasmanı, 7 hastaya çift kapak replasmanı, 7 hastaya CABG+kapak replasmanı ve 21 hastaya LVAD cerrahisi yapıldığı görülmüştür.



**Şekil 4.8.** AKI (+) ve AKI (-) hastaların cerrahi türlerinin karşılaştırılması

İzole CABG yapılan hastaların (n=50) 13'ünde (%26), kapak replasmanı yapılan hastaların (n=22) 4'ünde (%18), kapak+CABG yapılan hastaların (n=7) 3 tanesinde (%42) ve LVAD cerrahisi yapılan hastaların (n=21) 4 tanesinde (%23.5) inde AKI geliştiği gözlenmiştir.

Hastaların cerrahi türlerine göre AKI gelişme riski açısından yapılan istatistik analizde anlamlı bir fark saptanmamıştır (P=0,59) (Şekil 4.8).

Postoperatif AKI gelişiminde risk faktörlerinden biri olan olguların perioperatif hemodinamik durumları incelemesinde; AKI (+) ve AKI (-) hasta gruplarının hemodinamik parametreleri perioperatif dönemde beş noktada baz alınarak karşılaştırılmıştır. Bu noktalar olguların genellikle hemodinamik parametrelerinin değiştiği bilinen; induksiyon öncesi, entübasyon sonrası, KAP girişi, KAP çıkışı ve operasyon sonudur. Bu dönemlerde hastaların, perioperatif dönemde takibi yapılan OAB, CVP ve PAB parametreleri ile bu dönemlerde kayıt edilen verilere hesaplanan diastolik kan basıncı ile CVP farkı ve OAB ile CVP farkı kayıt altına alınmıştır.

AKI (+) ve AKI (-) hasta gruplarının hemodinamik verileri Tablo 4.3 ve Tablo 4.4'de özetlemiştir.

**Tablo 4.3.** AKI (+) hastaların ölçülen ve hesaplanan hemodinamik parametreleri

	<b>OAB</b>	<b>CVP</b>	<b>PAB</b>	<b>Diastol-CVP</b>	<b>OAB-CVP</b>
<b>İndüksiyon Öncesi</b>	79,41±2,02				
<b>Entübasyon Sonrası</b>	73,70±2,35	9,29±0,93	30,83±2,04	49,08±1,93	63±2,58
<b>KPB Girişi</b>	72±2,40	7,04±0,86	29,70±2,14	48,58±2,13	63,45±2,28
<b>KBP Ayrılma</b>	71±3,17	8,62±0,78	29,33±1,68	47,16±3,71	60,91±3,07
<b>Operasyon Sonu</b>	76,41±2,77	8,79±0,80	27,87±1,89	50,83±2,71	65,33±3,72

**Tablo 4.4.** AKI (-) hastaların ölçülen ve hesaplanan hemodinamik parametreleri

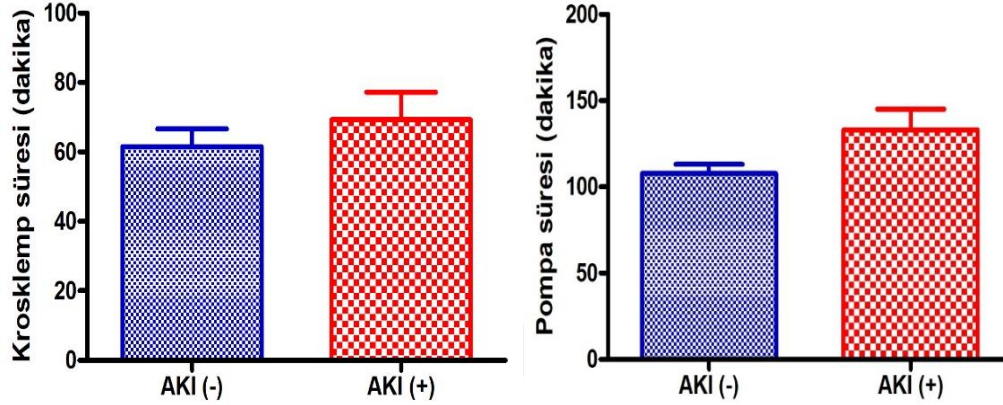
	<b>OAB</b>	<b>CVP</b>	<b>PAB</b>	<b>Diastol-CVP</b>	<b>OAB-CVP</b>
<b>İndüksiyon Öncesi</b>	78,42±1,27				
<b>Entübasyon Sonrası</b>	73,53±1,73	9,18±0,46	26,47±1,07	49,80±1,34	66,42±1,65
<b>KPB Girişi</b>	74,96±1,45	7,18±0,41	25,98±0,94	51,85±1,07	69,30±1,48
<b>KBP Ayrılma</b>	71,05±1,39	7,86±0,40	25,68±0,90	48,64±1,30	66,89±1,36
<b>Operasyon Sonu</b>	74,89±1,14	8,17±0,36	25,11±0,88	50,06±1,14	65,92±1,09

Her iki hasta grubunda, karşılaştırmanın yapıldığı her noktada ve ölçülen parametrelerin hepsinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ( $P>0,05$ ).

Ayrıca diğer risk faktörlerinden hem AKI (+), hem de AKI (-) olgularda CPB süresi ve aortik kors klemp süreleri karşılaştırılmıştır.

Pompa süresinin AKI (+) hasta grubunda, AKI (-) hasta grubuna göre daha uzun olduğu görülmüştür. AKI (+) hasta grubunda ortalama süre  $133\pm 12$  dakika iken, AKI (-) hasta grubunda bu sürenin  $107,8\pm 5,3$  dakika olduğu görülmüştür ( $p=0,03$ ).

Kros-klemp sürelerinin karşılaştırılmasında ise her iki grupta anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0,44$ ). AKI (+) hasta grubunda kros-klemp süresi  $69,2\pm 7,9$  dakika iken, AKI (-) hasta grubunda  $61,5\pm 5$  dakika olduğu görülmüştür (Şekil 4.9).



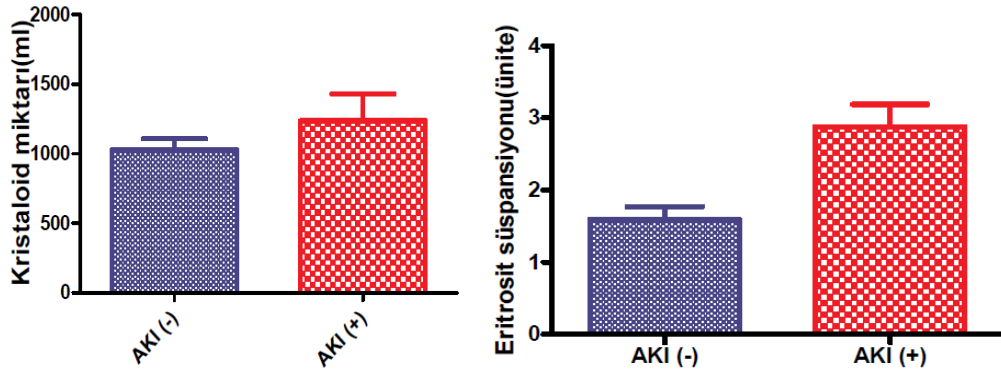
Şekil 4.9. AKI (+) ve AKI (-) hastaların pompa süresi ve krosklemp sürelerinin karşılaştırılması

İntraoperatif dönemde hastalara uygulanan sıvı tedavisi değerlendirildiğinde; ortalama toplam kristaloid miktarları AKI (+) hastalarda  $1238\pm 193,3$  ml iken, AKI (-) hastalarda bu miktar  $1027\pm 80,83$  ml'dir. Aralarında istatistiksel fark bulunamamıştır ( $p=0,24$ ) (Şekil 4.10).

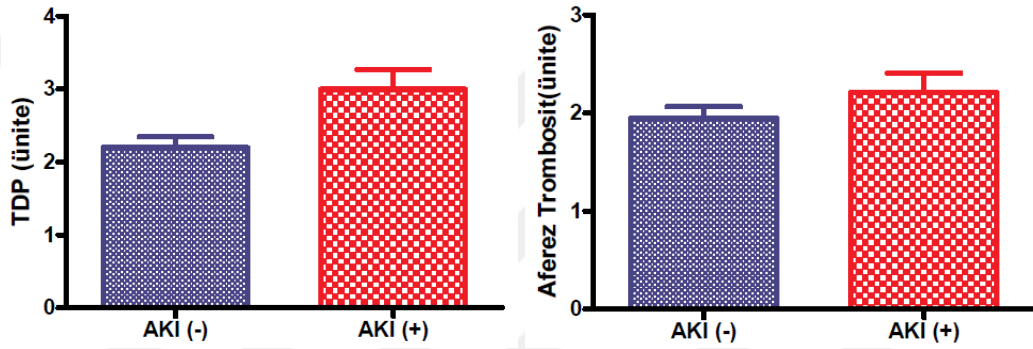
Tüm olgulara toplam verilen ES ünite miktarlarının karşılaştırılması ile AKI (+) hastalarda ortalama olarak  $2,875\pm 0,3146$  ünite, AKI (-) hastalarda da ortalama olarak  $1,592\pm 0,1749$  ünite olarak hesaplanmış olup, AKI (+) hastalar için anlamlı istatistiksel fark izlenmiştir ( $p=0,0005$ ) (Şekil 4.10).

Hastalara intraoperatif dönemde verilen TDP ünite miktarları karşılaştırıldığında AKI (+) hastalara ortalama olarak  $3,0\pm 0,2692$  ünite, AKI (-) hastalara ise  $2,197\pm 0,1463$  ünite replasman yapıldığı görülmüştür. AKI (+) hasta grubunda fark izlenmiştir ( $p=0,009$ ) (Şekil 4.11).

AKI (+) ve AKI (-) hasta gruplarına intraoperatif süreçte verilen toplam PLT ünitelerinin karşılaştırılmasında, AKI (+) hastalara ortalama olarak  $2,208\pm 0,1994$  ünite, AKI (-) hastalara ise  $1,947\pm 0,1198$  ünite replasman yapıldığı görülmüş olup, arada fark izlenmemiştir ( $p=0,2814$ ) (Şekil 4.11).

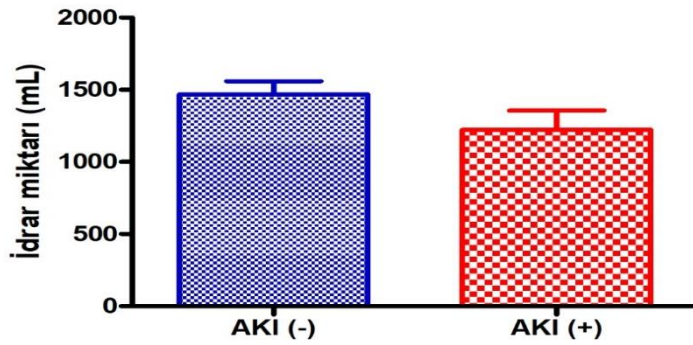


Şekil 4.10. AKI (+) ve AKI (-) hastaların operasyon sırasında verilen toplam kristaloid ve operasyon sırasında verilen toplam ES miktarlarının karşılaştırılması



Şekil 4.11. AKI (+) ve AKI (-) hastaların operasyon sırasında verilen toplam TDP ve operasyon sırasında verilen toplam PLT miktarlarının karşılaştırılması

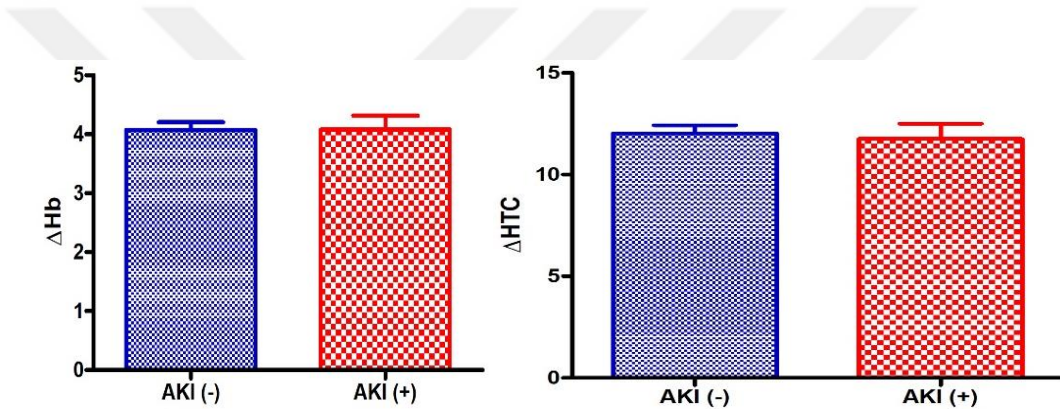
Hastaların intraoperatif dönemde çıkardıkları toplam idrar miktarları karşılaştırıldığında ise AKI (+) hastaların ortalama olarak  $1223 \pm 133.6$  ml, AKI (-) hastaların da  $1467 \pm 92.79$  ml idrar çıkardığı izlenmiş olup, aralarında istatistiksel fark izlenmemiştir ( $p=0,1814$ ) (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. AKI (+) ve AKI (-) hastaların operasyon boyu çıkardıkları toplam idrar miktarı

İntraoperatif dönemde hastanın KAP'a bağlanması sonucu meydana gelen hemodilüsyonun etkisinin araştırılması amacıyla hastanın KAP'a bağlanmadan önceki hemoglobin ve hematokrit değerleri ile KAP'a bağlandıktan sonra ölçülen hemoglobin ve hematokrit değerleri arasındaki farkları AKI (+) ve AKI (-) hasta gruplarında ölçülmüştür.

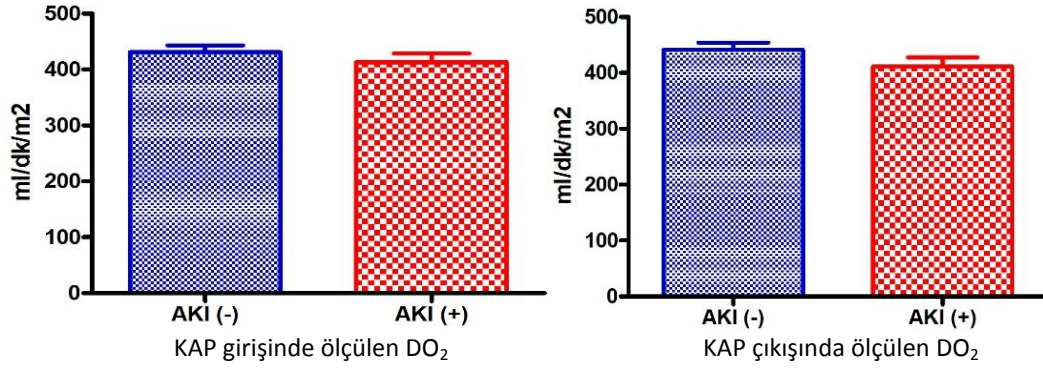
AKI (+) hasta grubunda hemoglobin değişimi  $4.077 \pm 0.2386$  mg/dl iken, AKI (-) hastalarda değişim  $4.071 \pm 0.1320$  mg/dl'dir. Aralarında fark izlenmemiştir ( $p=0,9809$ ). Hematokrit değişimi AKI (+) hastalarda  $\%11,75 \pm 0.7540$  iken, AKI (-) hastalarda  $\%12,03 \pm 0.4014$ 'dir. Aralarında istatistiksel fark izlenmemiştir ( $p=0,7403$ ) (Şekil 4.13).



**Şekil 4.13.** AKI (+) ve AKI (-) hastaların hemoglobin ve hematokrit değişimi karşılaştırılması

Çalışmaya alınan hastaların KAP'a girişi ve KAP'tan ayrılışı sırasında hesaplanan sistemik oksijen sunumunun ( $DO_2$ ), AKI (+) ve AKI (-) hastalarda farkı incelenmiştir. KAP giriş sonrası ölçülen değerlerde AKI (+) grupta;  $413.1 \pm 15.47$  ml/dakika/ $m^2$  ve AKI (-) grupta  $431.0 \pm 12.33$  ml/dakika/ $m^2$  ölçülmüştür ( $p=0,4505$ ) ve KAP'tan ayrılmadan önce ölçülen değerlerde AKI (+) grupta;  $411.4 \pm 16.39$  ml/dakika/ $m^2$  ve AKI (-) grupta  $441.6 \pm 12.44$  ml/dakika/ $m^2$  ölçülmüştür ( $p=0,2115$ ). Her iki grup arasında fark izlenmemiştir (Şekil 4.14).



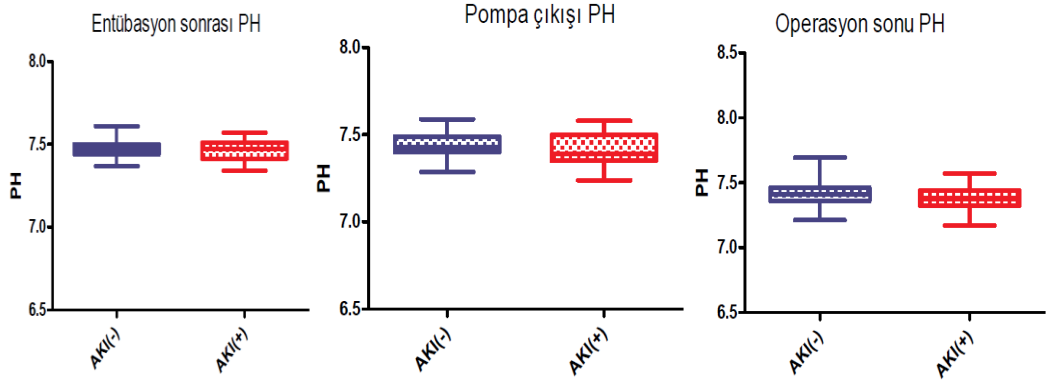


**Şekil 4.14.** AKI (+) ve AKI (-) hastaların oksijen sunumun karşılaştırılması

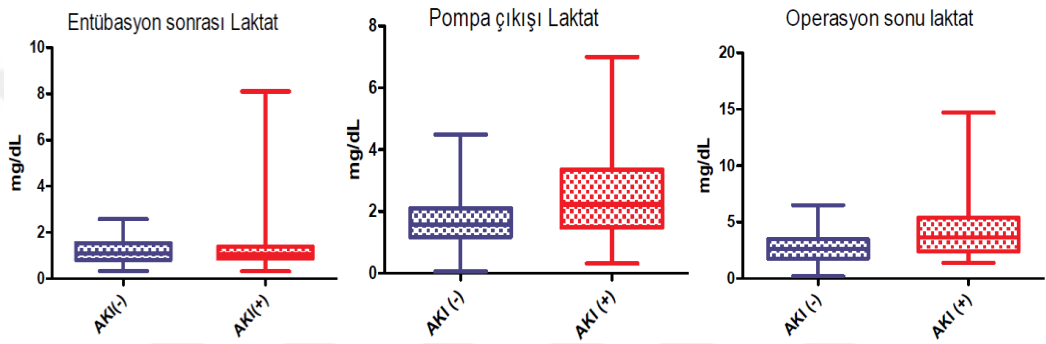
Çalışmaya alınan 100 hastanın intraoperatif kan gazları incelemesinde; hastaların entübasyon sonrası ölçülen pH değerleri AKI gelişenlerde hastalarda ortalama  $7.466 \pm 0.01$ , AKI gelişmeyenlerde  $7.474 \pm 0.0$  olduğu saptandı. Aralarında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ( $P= 0,476$ ). Her iki gruptaki hastaların KAP'dan ayrılma sonrası ölçülen pH değerleri AKI (+) grupta ortalama  $7.422 \pm 0.01$ , AKI (-) grupta ise  $7.438 \pm 0.007$  olduğu görülüp aralarında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $P= 0,345$ ). Operasyon sonu pH değerlerinin karşılaştırıldığında ise AKI gelişen hastalarda ortalama pH'nın  $7.386 \pm 0.01$  ve AKI (-) grupta  $7.413 \pm 0.008$  olduğu görülmüştür. Operasyon sonrası ortalama pH değeri AKI gelişen hastalarda daha düşük olmasına rağmen aralarında istatistiksel anlamlı bir ilişki izlenmemiştir ( $P=0,136$ ).

Hastaların kan gazı analizleri sırasında kayıt altına alınan laktat değerleri incelendiğinde ise; entübasyon sonrası ölçülen laktat değerleri AKI gelişen hastalarda ortalama  $1.357 \pm 0,30$  mg/dl, AKI gelişmeyen hastalarda ise  $1.174 \pm 0.05$  saptanmış olup, aralarında istatistiksel olarak AKI gelişim açısından anlamlı ilişki izlenmiştir ( $P < 0.0001$ ). KAP'tan ayrılma sonrası ölçülen laktat değerleri incelendiğinde, AKI (+) hastalarda ortalama laktat değerleri  $2.693 \pm 0,34$  mg/dl saptanırken, AKI (-) hastalarda ortalama laktat değerleri ise  $1.745 \pm 0.09$  mg/dl saptanırken, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmiştir ( $P= 0,0004$ ).

Operasyon sonrası yapılan kan gazı analizlerinde operasyon sonu laktat değerlerinin incelenmesi sonucunda AKI gelişen hastaların ortalama laktat değerlerinin ortalama  $4.483 \pm 0,64$  mg/dl olduğu saptanırken, AKI (-) hastaların ortalama laktat değerlerinin  $2.759 \pm 0.14$  mg/dl olduğu görülmüştür. Her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır ( $P= 0,0002$ ).

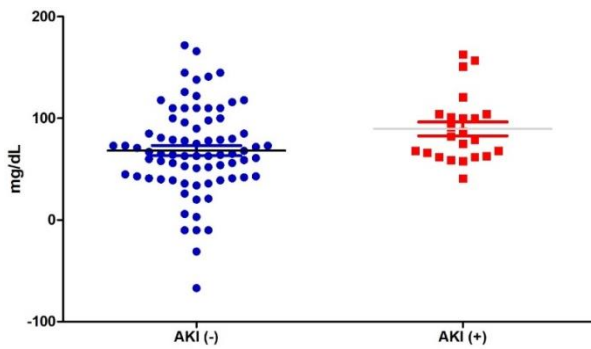


Şekil 4.15. Hastaların intraoperatif pH değerleri ile AKI gelişimi arasındaki ilişki



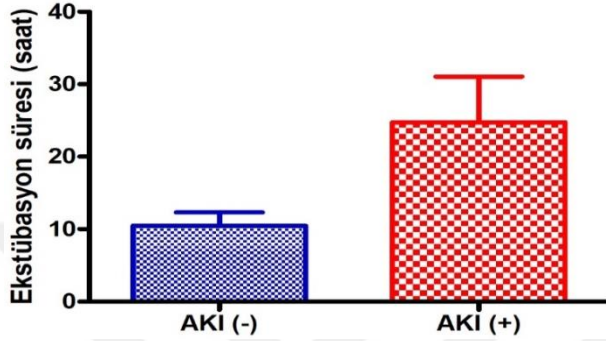
Şekil 4.16. Hastaların intraoperatif laktat düzeyleri ile AKI gelişimi arasında ilişki

Tüm olguların kan şekerleri değeri değerlendirildiğinde; operasyon başladıktan sonra ölçülen kan şekeri değeri ile operasyon sonunda ölçülen kan şekeri değerleri farkının karşılaştırılmasında, AKI (+) hastalarda ortalama değişim miktarı  $89.65 \pm 6.866$  mg/dl iken, AKI (-) hastalarda değişim miktarı ise  $68.32 \pm 5,0$  mg/dl olduğu görülmüştür. Her iki grup arasında istatistiksel fark bulunmaktadır ( $p=0,0328$ ) (Şekil 4.17).



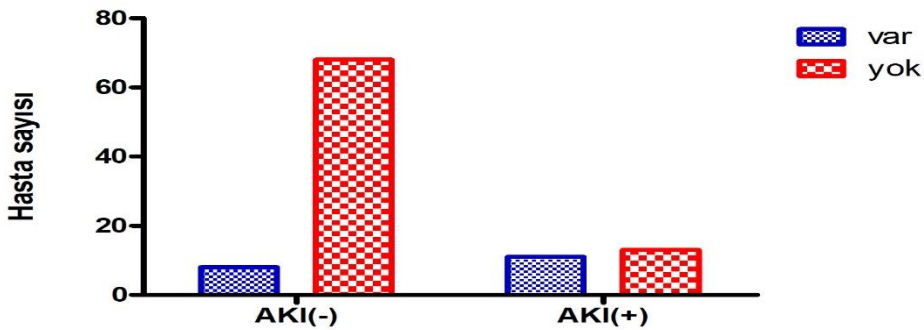
Şekil 4.17. AKI (+) ve AKI (-) hastaların kan şekeri değişim miktarlarının karşılaştırılması

Çalışmaya alınan 100 hastanın ekstübasyon sürelerinin karşılaştırılmasında AKI (+) hastaların ortalama ekstübasyon süreleri  $24.74 \pm 6.298$  saat iken, AKI (-) hastaların ekstübasyon sürelerinin ortalama  $10.49 \pm 1.814$  saat olduğu görülmüştür. AKI (+) hastalarda ekstübasyon sürelerinin daha uzun olduğu görülmüştür ( $p=0,0035$ ) (Şekil 4.18).

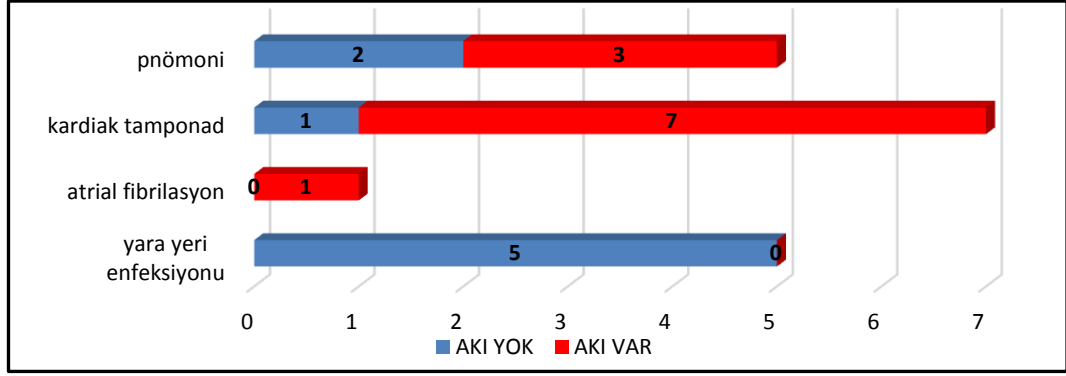


Şekil 4.18. AKI (+) ve AKI (-) hastaların ekstübasyon sürelerinin karşılaştırılması

Çalışmaya alınan olguların postoperatif komplikasyonlar yönünden incelendiğinde; AKI (+) hastalarda komplikasyon sayılarının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ( $p=0,0004$ ) (Şekil 4.19). AKI gelişen 24 hastanın 13'ünde postoperatif çeşitli komplikasyonlar gelişmiştir. AKI gelişmeyen 76 hastanın ise 8'inde postoperatif komplikasyonlar izlenmiştir.



Şekil 4.19. Hasta grupları arasında komplikasyon sayısı dağılımı



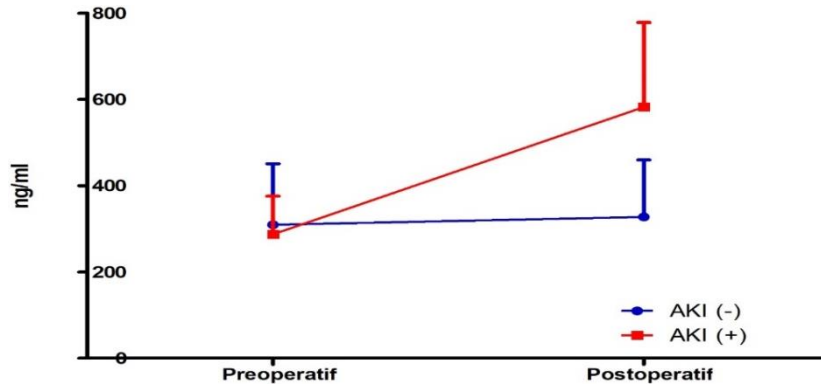
**Şekil 4.20.** Hasta grupları arasında komplikasyon türleri dağılımı

AKI (+) hastalardan bir tanesinde atrial fibrilasyon, üç tanesinde pnömoni, yedi tanesinde ise postoperatif dönemde kardiyak tamponad gelişmiştir. AKI (-) hastaların iki tanesinde pnömoni, 1 tanesinde kardiyak tamponad, beş tanesinde ise yara yeri enfeksiyonu gelişmiştir (Şekil 4.21).

AKI'nin erken tespiti amacıyla kullanılabileceği belirtilen biyobelirteçlerin preoperatif dönemde ve postoperatif 3. saatte alınan kan örneklerinde yapılan incelemesi için NGAL, IL-18 ve Sistatin C kullanılmıştır.

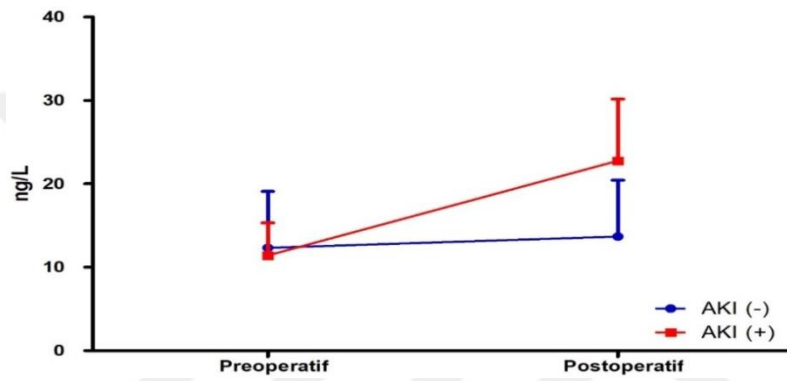
Çalışmaya aldığımız 100 olgunun postoperatif AKI gelişiminin tespitinde kullanılan belirteçlerin (Sistatin C, NGAL, IL-18) karşılaştırmasında;

AKI gelişen hastalarda NGAL in ortalama preoperatif değeri 287,6 ng/ml ölçülürken, postoperatif 3. saatte ölçülen ortalama değerleri 582,6 ng/dl olduğu görülmüştür. AKI (-) hastalarda ise NGAL'in preoperatif ortalama değeri 309,4 ng/dl iken, postoperatif 3. saatte ortalama değerleri ise 327,9 ng/dl olarak ölçülmüştür. AKI gelişen hastalarda %100'ün üzerinde bir artış görülmüş olup, istatistiksel olarak iki grup arasında fark izlenmiştir ( $P < 0.001$ ) (Şekil 4.21).



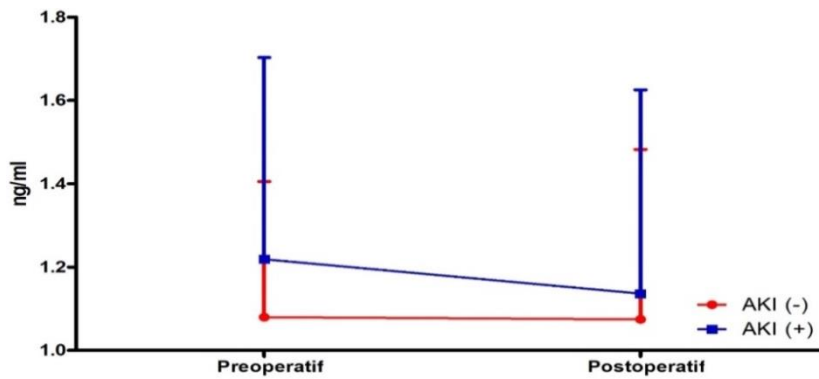
**Şekil 4.21.** AKI (+) ve AKI (-) hastaların preoperatif ve postoperatif 3. saatte NGAL değişimi

IL-18'in hasta gruplarına göre preoperatif ve postoperatif 3. saatte değişimi incelendiğinde; AKI (+) grupta preoperatif ortalama IL-18 değerlerinin 11,41 ng/L olduğu, postoperatif 3. saatte ise ortalama IL-18 değerlerinin 22,75 ng/L olduğu görülmüştür. AKI (-) grupta ise preoperatif ortalama IL-18 değerinin 12,33 ng/L iken, postoperatif 3. saatte ise ortalama değer 13,68 ng/L olduğu görülmüştür. AKI (+) grupta IL-18 değerlerinde %100'e yakın bir artış olmuştur. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $P<0.001$ ) (Şekil 4.22).



Şekil 4.22. AKI (+) ve AKI (-) hastaların preoperatif ve postoperatif 3. saatte IL-18 değişimi

Sistatin C'nin AKI (+) hastalarda preoperatif ortalama değeri 1,219 ng/dl iken, postoperatif 3. saatte ortalama değerinin 1,136 ng/dl olduğu görülmüştür. AKI (-) hastalarda preoperatif ortalama değeri 1,080 ng/dl iken, postoperatif 3. saatte 1,075 ng/dl olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel fark izlenmemiştir ( $P>0.05$ ) (Şekil 4.23).



Şekil 4.23. AKI (+) ve AKI (-) hastaların preoperatif ve postoperatif 3. saatte Sistatin C değişimi

## 5. TARTIŞMA

CSA-AKI, açık kalp cerrahisi sonrası görülen en önemli komplikasyonlarından biridir (2). Kardiyak cerrahi ile ilişkili akut böbrek hasarı (CSA-AKI), yaklaşık %30 oranında görülmekte olup, postoperatif gelişen AKI nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (6,7). Çok merkezli bir çalışmada CSA-AKI'nin, yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar arasında sepsis sonrası en sık AKI nedeni olduğu gösterilmiştir (5).

AKI; artmış morbidite, mortalite ve hastanede kalış süresi ile ilişkilidir (8). Kalp cerrahisi sonrası serum kreatin düzeylerinde minimal bir artışın dahi olduğu hastalarda, 30 günlük mortalite üç kat artmakta ve RRT gerektiren ciddi AKI olgularında mortalitede %63 oranında artış olabilmektedir (9,10).

CSA-AKI insidansı, AK'nin tanımlamasına bağlı olarak değişmekte olup, son yıllarda AKI tanımlaması için konsensüs kriterleri yayınlanmıştır. Bunların ilki 2004 yılında Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) tarafından oluşturulan RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of Function, End-Stage Kidney Disease) kriterleridir. Daha sonra Akut Kidney Injury Network tarafından bu tanımlama 2007 yılında revize edildi. En son olarak 2012 yılında Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) tarafından yeni bir tanımlama getirildi (2,11).

AKI'nin insidansı tanımlama kriterlerine göre son olarak 2012'de yayınlanan KDIGO akut böbrek hasarı için klinik kılavuzda bu oran %3,1-42 arasında değişmektedir. Birnie ve arkadaşları tarafından 30854 hastayı içeren üç merkezde yapılan prospektif bir çalışmada; CSA-AKI insidansı %20,4 ile %24,6 arasında değişmektedir (84). Yine aynı çalışmada araştırmacılar AKI gelişen hasta grubunda AKI'nin evrelerine göre bu oranın sırasıyla, evre 1 %17,4-13,7, evre 2'de %2,2-2.8 ve evre 3 AKI oranını ise %3,6-6 arasında olduğunu belirtmişlerdir.

Tek merkezli yapılan ve 1000 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada ise CSA-AKI insidansı %15,1 olup, AKI evrelerine göre sırasıyla (%12,8, %1,9, %0.4) olduğu belirtilmiştir (116).

Ocak 2018 – Haziran 2018 tarihleri arasında çalışma kapsamına aldığımız kardiyopulmoner bypass kullanılarak kardiyak cerrahi geçiren CSA-AKI

insidansını araştırdığımız toplam 100 olgudan 24'ünde (%24) AKI geliştiğini tespit ettik. AKI (+) olgulardan, evre 1 AKI'da 18 (%18), evre 2 AKI olan 2 (%2) ve evre 3 AKI gelişen olgu sayısının ise 4 (%4) olduğunu bulduk. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar literatürdeki verilerle uyumlu görünmektedir.

CSA-AKI etyopatogenezinde; eksojen ve endojen toksinler, metabolik anomaliler, iskemi-reperfüzyon hasarı, nörohormonal aktivasyon, inflamasyon ve oksidatif stres vb birçok faktör yer almaktadır (12). Büyük çoğunlukla bu etyolojik nedenler tek başlarına değil, perioperatif dönemde aynı anda bulunup hasar oluşturma riskini katlanarak arttırmaktadırlar. Ayrıca preoperatif dönemde hasta ile ilişkili; CSA-AKI riskini arttıran birçok faktör de tanımlanmıştır.

Preoperatif dönemde hastada var olan ve CSA-AKI riskini arttıran riskler arasında kadın cinsiyet, diabetes mellitus varlığı, periferik arter hastalığı, KOAH, preoperatif dönemde intraaortik balon pompası kullanımı, acil cerrahi ve preoperatif kreatinin seviyesinin yüksek olması belirtilmektedir (117-121).

Birnie ve ark. tarafından yapılan kohort çalışmasında da kadın cinsiyet, yaşın 75'ten büyük olması, BMI değerinin 30 kg/m<sup>2</sup> üzerinde olması, preoperatif diabetes mellitus, hipertansiyon, pulmoner hastalıklar, düşük ejeksiyon fraksiyonu ve acil cerrahi operasyonlar AKI gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur (84).

Çalışmamızda CSA-AKI riskini araştırdığımız 100 olguda; AKI (+) grubun yaş ortalaması 65,76±7,7 yıl, AKI (-) grupta ise 60,58±2,64 yıl olarak bulunmuş olup, her iki grupta istatistiksel fark izlenmemiştir. Çalışmamızda her iki hasta grubunun yaş ortalamasının, Birnie ve ark.'nın çalışmasında belirttiği riskli yaş grubunun altın kalmasına bağlı olabilir. Aynı şekilde çalışmamızda her iki grubunda BMI değerleri 30 kg/m<sup>2</sup> değerinin altında olup, aralarında istatistiksel fark izlenmemiştir.

Çalışmamızda kadın cinsiyete sahip hastaların sayısı 29 erkek cinsiyete sahip hasta sayısı 71'dir. Her iki cinsiyet için yapılan istatistiksel analizde cinsiyetler arasında AKI gelişimi açısından bir fark bulunamamıştır. Çalışmaya alınan hastalar içerisindeki kadın cinsiyetteki hasta sayısının azlığı bu durumun ortaya çıkmasına neden olmuş olabilir.

Cerrahi yöntem ve hasta ile ilişkili faktörlerin etkileşimi bu hastalarda, renal fonksiyonların azalmasına neden olmaktadır. Klasik olarak renal fonksiyonlar, serum kreatinin değerinin ölçümü ve idrar çıkış miktarı değerlendirilir. İdrar çıkışı ve serum kreatinin değerlerinin AKI tespitindeki sınırlılıkları nedeniyle, daha duyarlı parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle böbrek fonksiyonlarının daha duyarlı bir belirteci olduğu düşünülerek, Sistolik C'nin postoperatif AKI'nin erken tespiti için kullanılması düşünülmüştür. Fakat bu konuda henüz net kanıtlar bulunamamıştır (13).

Son dönemde; böbrek hasarının erken tespitini sağlayabileceği düşünülen bazı yeni belirteçlerin, hem CSA-AKI hem de genel olarak AKI'nin tespiti için kullanılabileceğini belirten literatür verileri bulunmaktadır (14,15). Literatürde, bu amaçla kullanılabileceği önerilen birçok biyomarkerlar bulunmakla birlikte, bu biyomarkerların AKI tespitindeki başarı oranları tartışmalıdır. Önerilen tüm biyomarkerlar içinde AKI tespitinde diğer belirteçlere göre daha duyarlı olduğu bildirilen markerlar IL-18 ve NGAL'dir (15).

Preoperatif dönemde kreatinin değerinin 1,2 mg/dl üzerinde olan hastalar, renal rezervlerin azalmış olması nedeniyle AKI gelişimi riskinin büyük olasılıkla en yüksek olduğu hasta gruplarıdır (120,121). Bu hastalarda preoperatif kreatinin düzeyinin 2,0 mg/dl üzerinde olduğu durumlarda, postoperatif dönemde diyaliz gerektiren AKI oranlarında %10-20 arasında artışa neden olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda preoperatif dönemde kreatinin değerinin 1,2 mg/dl üzerinde olan 12 olgudan 9'unda postoperatif AKI gelişti. AKI gelişme oranlarımızın daha yüksek olduğu görülmüştür. Postoperatif dönemde 3 olguda RRT gereksinim olmuştur. Birnie ve ark. tarafından yapılan kohort çalışmasında da operasyon sonrası RRT ihtiyacı olan hasta oranının %2,9 olduğu belirtilmiş (84) olup, çalışmamızda elde edilen oranlarında uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Kardiyak cerrahide risk skorlamaları, hasta ile ilgili perioperatif mortalite ve morbidite risklerinin belirlenmesinde, hastanede kalış süresi ve dolayısıyla maliyet tahmini için uzun yıllardır kullanılmaktadır (122). De Moura ve ark. 100 hastayı içeren CSA-AKI gelişimini araştırdıkları prospektif bir çalışmada böbrek hasarı tanımlaması için RIFLE kriterlerini kullanılmıştır. Bu çalışmada hastaların EUROSCORE değerleri arttıkça AKI gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (123).



Çalışmamızda her iki gruptaki hastaların preoperatif hesaplanan EUROSCORE değerlerin arasında anlamlı fark izlenmemiştir (P=0,64). Grupların yapılan varyans analizinde ise grupların varyans farkının olduğu izlenmiştir (P=0.001). Çalışmamızdan elde edilen olumsuz sonucun örneklem sayımızın az olması ile ilişkili olabilir.

Açık kalp cerrahisi geçiren hastalarda, en son opak madde maruziyetinden sonra 24 saat içinde cerrahi geçiren hastalarda AKI gelişme riski 5 kat arttığı bilinmektedir (71,72). Çalışmamızda ise her iki grupta opak madde maruziyeti ve AKI gelişimi açısından ilişki bulunamamıştır. Her iki grupta ortalama opak madde maruziyeti ve cerrahi arasında geçen süre ortalamalarının 24 saatten daha uzun olduğu görülmüştür. Opak madde maruziyetinin olgularımızda CSA-AKI gelişimine ek katkı sağlamasına neden olacak riskli zonda bulunmamaktadır.

CSA-AKI gelişimine etki eden bir diğer faktörün ise cerrahi zamanın planlaması olduğu, acil cerrahiye alınan hastalarda, elektif cerrahiye oranla AKI riskinin arttığı bilinmektedir (117-121). Çalışmamızda elektif ve acil cerrahiye alınan hasta gruplarında AKI riski açısından bir fark bulunamamıştır.

Açık kalp cerrahisinde hastanın geçirdiği cerrahi tipi ile postoperatif AKI gelişim riski arasında bir ilişki olduğu Grayson ve ark. tarafından belirtilmiştir (31).

İzole CABG olan hastalarda %2-5 arasında en düşük oranlar görülürken, kapak cerrahisiyle birlikte CABG yapılan hastalarda bu oran %30 olarak görülmektedir. Yamauchi ve ark.'nın yaptığı 1484 hastayı içeren bir meta analizde izole kapak cerrahisi sonrası AKI gelişme oranını %6,1 olduğu görülmüştür (124).

LVAD yapılan hastalarda erken dönemde renal perfüzyon artmasına rağmen, cerrahiden sonraki ilk bir ay içinde artmış diastolik basınç nedeni ile renal venöz konjesyon ve böbrek fonksiyonlarında bozulma izlenmektedir. LVAD cerrahisi geçiren hastalarda AKI oranları %10-28 arasında değişmektedir (125). Yaptığımız bu çalışmada ise; izole CABG yapılan hastaların (n=50) 13'ünde (%26), kapak replasmanı yapılan hastaların (n=22) 4'ünde (%18), kapak+CABG yapılan hastaların (n=7) 3 tanesinde (%42) ve LVAD cerrahisi yapılan hastaların (n=21) 4 tanesinde (%23,5) inde AKI geliştiği gözlenmiştir. Hastaların cerrahi

türlere göre AKI gelişim riskleri açısından ise anlamlı bir fark ortaya çıkmamasını olgu sayımızın azlığına bağlayabiliriz.

Hem CSA-AKI, hem de genel olarak AKI gelişimi için en önemli faktörlerden bir tanesi, yeterli renal perfüzyonu sağlayacak hemodinaminin sürdürülmesidir. Bellomo ve ark.'nın 30.000 hastayı içeren bir meta analizde; intraoperatif dönemde gelişen hipotansiyonun (OAB <55 mmHg) AKI gelişimini arttırdığı gösterilmiştir. Kardiyak cerrahi ve/veya septik şok gibi vazopleji geliştiğinde yeterli renal perfüzyonun sağlanması için OAB'nın 60-65 mmHg seviyesinde tutulması önerilmektedir (47).

Redfors ve ark., kardiyak cerrahide OAB değerinin artırılması ile renal perfüzyonun ve oksijen sunumunun iyileştirildiğini gösteren bir çalışmada; yeterli renal perfüzyon için önerilen OAB değeri 73 mmHg'dir (126). Çalışmamızda hastaların ölçülen ve hesaplanan hemodinamik verilerinin hesaplandığı her noktada (preoperatif, entübasyon sonrası, KAP girişi, KAP'tan ayrılma ve operasyon sonrası) hem AKI gelişen hem de AKI gelişmeyen grupta orta arter basıncının 70 mmHg'nin üzerinde olması nedeniyle gruplar arasında istatistiksel fark izlenmemiş olabilir.

Preoperatif OAB ile KAP orta arter basıncı arasındaki farkın 26 mmHg'dan fazla olduğu durumlarda ise AKI riski arttığı belirtilmektedir (76). Olgularımızda preoperatif ve intraoperatif dönemler arasında istatistiksel anlamlı OAB farkı izlenmemiştir. Preoperatif ve intraoperatif dönem karşılaştırıldığında gelişen, OAB değişikliklerine ek olarak artan CVP değerlerinin de renal perfüzyon üzerine advers etkileri olduğu ve rölatif bir hipotansiyon oluşturarak AKI gelişimine katkı sağladığı gözlemsel kohort çalışmalarından elde edilen veriler sayesinde bilinmektedir (127). MPP ve DPP adlandırılan bu parametreler Saito ve ark. tarafından, kardiyak cerrahi geçiren 7.814 hastada araştırılmış ve AKI gelişen grupta bu parametrelerin daha düşük olduğu görülmüştür. Yaptığımız çalışmada her iki grup arasında preoperatif OAB ve intraoperatif dönemde ölçülen OAB, CVP, PAB ve hesaplanan MPP ve DPP parametreleri arasında herhangi bir anlamlılık saptanmamıştır (Tablo 4.3 ve Tablo 4.4).

KAP ile ilişkili patofizyolojik değişiklikler sistemik inflamatuvar yanıt, renal vazomotor tonusta değişiklikler, kırmızı kan hücrelerinin yıkımı, pigment

nefropatisi, pulsatil akım formunun kaybı ve kompleman ve koagülasyon kaskadının aktivasyonu sayılabilir (82). Bu değişikliklerin ortaya çıkardığı son organ hasarları AKI gelişiminin nedenlerinden biridir. Daha önceki çalışmalar hastanın KAP süresiyle AKI gelişme riskinin arasında lineer bir ilişki olduğunu belirtmektedir (82). Mangano ve ark., KAP süresinin 180 dakikadan fazla olmasının postoperatif AKI için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmektedir (118). Bizim çalışmamızda da AKI gelişen hastaların KAP'a bağlı kalma sürelerinin daha da uzun ( $133\pm 12$  dakika) olduğu görülmüştür.

100 hastayı içeren bir çalışmada kros klemp süresinin 90 dakikayı aşmasının CSA-AKI gelişmesi açısından önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (128). Bizim çalışmada ise ortalama kros-klemp süreleri (AKI (+) olgularda  $69,2\pm 7,9$  dk, AKI (-) için  $61,5\pm 5$  dk olup, bu süreler doksan dakikanın altında kaldığından literatürü destekler niteliktedir.

Kardiyak cerrahi sırasında yapılan kan transfüzyonlarının AKI gelişimi için diğer farklı bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Renal hasara katkıda bulunan nedenler arasında depolanmış kanda azalan ATP ve 2,3 difosfoglisat miktarı, bu kandaki artmış eritrosit membran deformabilitesi ve artan hemoliz sonucu ortaya çıkan serbest demirin ortaya çıkardığı inflamatuvar yanıtlardır. Ortaya çıkan bu etkiler transfüze edilen kan/kan ürünü miktarı arttıkça artmaktadır (86). Çalışmamızda transfüze edilen eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma ünite miktarları AKI gelişen grupta daha fazla olduğu görülmüştür. Transfüze edilen aferez trombosit ünite miktarları arasında ise istatistiksel fark saptanmamıştır.

Operasyon sırasında sıvı uygulaması, AKI riski olan hastalarda; hipovolemiyi düzeltmek, hemodinamik stabiliteyi sağlamak, toksik kaynaklı tübül hasarının önlenmesi ve metabolik artıkların vücuttan uzaklaştırılması için gerekli olan yeterli idrar çıkışını sağlamak için sık uygulanan bir tedavi rejimidir (129). Bu nedenle hastalarda optimal sıvı tedavisi için daha duyarlı parametrelerin kullanımı yaygınlaşmaktadır. Hastalarda volüm aşırı yüküne neden olacak kadar sıvı uygulamasının ise organ disfonksiyonu gelişimini arttırdığı ve morbidite ve mortalite oralarında artışa neden olduğu bilinmektedir (130). Çalışmamızdaki tüm hasta gruplarına intraoperatif dönemde uygulanan kristaloid sıvı miktarları

karşılaştırıldığında ise; AKI gelişen gruba uygulanan sıvı biraz daha fazla olmakla birlikte; (AKI (+) hastalarda  $1.238 \pm 193.3$  ml, AKI (-) hastalarda  $1.027 \pm 80.83$  ml) her iki grup arasında fark saptanamamıştır.

AKI gelişen hastalarda ortaya çıkan ilk klinik semptom, hastaların çıkardıkları idrar miktarında azalmadır. Bu nedenle oligüri, hastalarda AKI tanısının konulması için geliştirilmiş tanı algoritmalarına yerleştirilmiştir (11). Kardiyak cerrahi gibi yüksek inflamatuvar ve nörohormonal aktivasyona neden olan cerrahilerde ortaya çıkan oligüri her zaman böbrek hasarı ile ilişkili olmayabilir. Bu hastalarda artmış ADH miktarları da oligüriye neden olabilir (131). Çalışmamızda AKI (+) olgularda intraoperatif dönemde daha az idrar çıkışı gözlenmesine rağmen her iki grup arasında istatistiksel fark saptanamamıştır.

Açık kalp cerrahisi sırasında hastaların KAP'a bağlanması sırasında uygulanan prime solüsyon nedeniyle hastalarda hemodilüsyon ortaya çıkmaktadır. Oluşan hemodilüsyon nedeniyle sistemik oksijen sunumu azalmaktadır. Karkouti ve ark.'nın yaptığı 9.080 hastayı içeren gözlemsel bir çalışmada; gelişen hemodilüsyonun AKI için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (84). Abramov ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların KAP'a bağlı oldukları süre boyunca böbrek hasarından korunmak için gerekli olan ortalama sistemik oksijen sunumu miktarı  $262$  ml/dakika/ $m^2$ 'dir (74).

Karkouti ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların sistemik oksijen sunum miktarları hesaplanmamıştır. Bu çalışmada AKI tanı kriteri olarak hastalarda yeni ortaya çıkan diyaliz ihtiyacı olması kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda hem AKI (+), hem de AKI (-) hasta gruplarındaki hastaların, KAP'a bağlanmadan hemen önce ve bağlandıktan hemen sonraki hematokrit ve hemoglobün değerlerindeki değişim miktarları karşılaştırılmıştır. Her iki grupta fark saptanamamıştır. Ayrıca çalışmamızda hastaların hem KAP'a bağlanmadan hemen sonra ve KAP'tan ayrılmadan önce sistemik oksijen sunumları da hesaplanmıştır. Her iki grupta da anlamlı fark izlenmemiştir. Oksijen sunum miktarlarının hesaplandığı her iki noktada da hem AKI (+), hem de AKI (-) her iki grupta bulunan hastaların oksijen sunum miktarları kritik seviye olan  $262$  ml/dak/ $m^2$ 'nin üzerinde saptanmış olup, Abramov ve ark.'nın sonuçlarıyla uyumludur. Ayrıca oksijen sunumu hesaplanan çalışma sayısının literatürde oldukça az sayıda olduğunu saptadık.

Şoka bağlı ortaya çıkan hipoperfüzyon ve anaerobik metabolizma dolaşımında laktik asitin ve atık ürünlerin artmasına neden olarak sonuçta kan gazı pH değerinin düşmesine neden olmaktadır. Klasik olarak travma sonrası açığa çıkan anaerobik metabolizma laktat ve pH değerleri ile monitörize edilir (132). pH değerlerindeki düşmenin ve laktat seviyelerindeki yükselmenin organ yetmezliği ile ilişkili olduğu bilinmektedir (132,133). Çalışmamızda entübasyon sonrası, KAP'tan ayrılma ve operasyon sonu ölçülen pH değerleri, her iki grupta da normal olarak kabul edilen değerler arasında olup, aralarında istatistiksel fark izlenmemiştir.

Laktat seviyeleri ile ilgili yapılan ölçümlerde ise; değerlendirme yapılan her noktada da laktat seviyelerinin AKI gelişen olgularda daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu açıdan çalışma verilerimizin literatürle uyumlu olduğu saptanmıştır.

Azevedo ve ark. yaptıkları gözlemsel bir çalışmada, durumu kritik hastalarda yüksek kan glikoz düzeyleri ile AKI insidansı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösterdiler (134). Mehta ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise AKI gelişimine hiperglisemi ve insülin direncinin doğrudan katkısının olduğunu gösterilmiştir (135). Benzer şekilde yaptığımız bu çalışmada hastaların operasyon başlangıcında ölçülen kan şekeri değerleri ile operasyon sonunda ölçülen kan şekerlerini karşılaştırdığımızda; AKI gelişen grupta kan şekeri düzeyindeki artışın istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu tespit ettik.

Kardiyak cerrahi sonrası görülen kompliasyonlar mortalite ve morbiditede artışa neden olmaktadır. Bunlar nörolojik, renal komplikasyonlar, çeşitli nedenlerle uzamış entübe ve mekanik ventilasyon süresi, sternotomi kesi bölgesinde enfeksiyonlar, diğer enfeksiyonla ilişkili komplikasyonlar, kardiyak disritmiler ve planlı olmayan yeniden cerrahi ihtiyaçlar olarak sıralanabilir. Bu komplikasyonlar zaman zaman birlikte ortaya çıkabilir ya da bir komplikasyon diğerinin de ortaya çıkmasına neden olabilir (136). Crawford ve ark.'nın 2.477 hastayı içeren bir çalışmada kardiyak cerrahi sonrası komplikasyon oranı %19,8 olarak belirtilmiş olup, planlı olmayan reoperasyon oranını da %2,9 olarak bulunmuştur. Ayrıca nörolojik komplikasyon oranları %0-5 arasında değişmektedir (137).

Aynı şekilde tüm enfektif komplikasyon oranları da %5 üzerine kadar çıkmaktadır (138). Disritmiler ise daha yaygın gözlenmekte, İzole CABG olgularında %30, kapak cerrahilerinde %40 oranında görüldüğünü belirten literatür verileri bulunmaktadır (139). Birnie ve ark.'nın yaptığı kohort çalışmasında ise AKI gelişen hastalarda enfektif komplikasyonların oranı %23, AKI gelişmeyenlerde %8,9, pulmoner komplikasyonların oranı ise AKI (+) olgularda %30, AKI (-) grupta ise %11 olarak belirtilmiştir (84). Aynı çalışmada AKI gelişen hastalarda ilk 30 günde mortalite oranı %7 olarak belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda, AKI gelişen hastalarda daha fazla oranda postoperatif komplikasyonun olduğu saptanmıştır. Ayrıca AKI gelişen hastaların mekanik ventilatörden ayrılma süreleri AKI gelişmeyenlere göre daha uzun bulduk. Postoperatif komplikasyon türleri incelendiğinde planlı olmayan reoperasyon oranı tüm hastalar içinde %8 olarak bulunmuş ve AKI gelişen hastalarda bu oran %29 olduğu görülmüştür. Pulmoner komplikasyon oranları tüm hastalarda %5 iken, AKI gelişen grupta %12,5 olduğu görülmüştür. Enfektif komplikasyonlar tüm hastalarda %5 olarak tespit edilirken, AKI (+) hastalarda enfektif komplikasyona rastlanmamıştır. AKI gelişen bir olguda postoperatif dönemde atrial fibrilasyon gelişti, hiçbir hastamızda nörolojik komplikasyon gelişmedi.

Akut böbrek hasarının tespitinde idrar çıkışı ve kreatin temelli tanı kriterlerinin sınırlılığı nedeni ile erken dönemde böbrek hasarını tespit amacıyla kullanılabileceği düşünülen birçok belirteç önerilmiştir. Parikh ve ark.'nın yaptığı 1.219 hastayı içeren meta analizde kullanılan bazı belirteçlerin AKI tespitinin yanında hastanede kalış süresi, diyaliz ihtiyacı ve hastane içi ölüm oranlarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (11). Bu amaçla en çok araştırılmış belirteçlerden biri Sistatin C'dir. Bu belirteçle ilgili literatür verileri çelişkilidir. Haase ve ark. 114 hastayı içeren prospektif bir çalışmada, AKI gelişen hastalarda AKI gelişmeyen hastalara oranla, postoperatif yoğun bakım ünitesine geliş sırasında ölçülen Sistatin C değerlerinin, preoperatif değerlerine göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (140).

Wald ve ark.'nın yaptığı 150 hastayı içeren bir çalışmada ise operasyon sonrası 2. saatte ölçülen Sistatin c düzeylerinin AKI gelişen grupta preoperatif seviyelerinin altına indiği görülmüştür (109).

Yaptığımız çalışmada Sistacin C ile ilgili elde ettiğimiz verilerde; preoperatif Sistatin C düzeyleri ile postoperatif 3. saatte ölçülen Sistatin C düzeyleri arasında bir ilişki ortaya çıkmamıştır.

AKI tespitinde en umut verici markerlardan biri NGAL'dir (111,112). Haase ve ark. tarafından yapılan ve 244 çalışmanın derlendiği bir meta analizde: NGAL'in postoperatif AKI tespitinde oldukça başarılı olduğu belirtilmiştir. Bu metaanalizde değerlendirilen çalışmalarda plazma NGAL değerleri arasında büyük değişkenlikler izlenmektedir. Bu çalışmalarda AKI tespitinde NGAL'in cutoff değerleri farklı çalışmalarda 550 ng/dl ile 50 ng/dl arasında değişmektedir (141). Tüm bu çalışmaların yapılan meta analizi sonucu AKI tespitinde NGAL'in erişkinlerde 100-270 ng/dl'nin (median değer:170 ng/dl) üzerinde olması AKI tanısı için eşik değer olarak tanımlanmıştır (141). Koyner ve ark.'nın açık kalp cerrahisi geçiren 1219 hastada yaptığı çalışmada ise plazma NGAL değerlerinin, idrar NGAL değerlerine göre AKI'yi tespit etmekte daha başarılı olduğu belirtilmektedir (142). Ayrıca bu çalışmada AKI tespiti için eşik plazma NGAL değeri 323 ng/dl olarak saptanmıştır.

Olgularımızdaki preoperatif ortalama NGAL değerleri; AKI gelişen hastalarda 287,6 ng/ml ölçülürken, postoperatif 3. saatte 582,6 ng/dl olduğu görülmüştür. AKI (-) grupta ise NGAL'in preoperatif değeri 309,4 ng/dl iken, postoperatif 3. saatte ise 327,9 ng/dl olarak ölçülmüştür. Çalışmamızda preoperatif ve postoperatif 3. saatte ölçülen değerler arasında AKI gelişen hastalarda anlamlı fark izlenmiştir. AKI gelişen hastalarda %100'ün üzerinde bir artış görülmüş olup, istatistiksel olarak iki grup arasında fark izlenmiştir ( $p=P<0.001$ ) (Şekil 4.14) Sonuçlarımız literatürle AKI (+) olgularda artması yönünden literatürle uyumlu olup, ancak Haase ve ark.'nın çalışmasında belirttiği eşik değerlerin üzerinde ölçülmüştür (141). Çalışmamızda ölçülen yüksek NGAL değerleri literatürde NGAL'in yüksek ölçüldüğü diğer çalışmalarla uyumlu görünmektedir. Çalışmalarda ölçülen NGAL değerlerinin farklılığı, ölçüm yapılan tekniğe de bağlı olabilir.

IL-18, AKI tespitinde önerilen bir diğer belirteçtir. IL-18'in hem plazma, hem de idrar seviyeleri AKI tespiti için kullanılabilir (5,111,114). Parikh ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada idrar IL-18 seviyelerinin AKI'yi tespit etmedeki

sensitivite ve spesifite oranlarının %90'ın üzerinde olduğu belirtilmiştir (143). Lin ve ark. serum IL-18 düzeylerinin, hastane mortalite tahmini için ve renal replasman tedavisi gerektiren böbrek hasarının ayırıcı tanısında diğer yöntemlere göre daha üstün olduğunu göstermişlerdir (144). Blankenberg ve ark. tarafından yapılan çalışmada, serum IL-18 konsantrasyonun, koroner olayların gelişme riskinin bir belirteci olabileceği belirtilmiştir (145). Ünal ve ark. tarafından yapılan 30 hastalık prospektif bir çalışmada serum IL-18'in postoperatif 2. saatte AKI hastalarında plazma konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı artışlar olduğu ve AKI tespitinde kullanılabileceği belirtilmiştir (114).

Çalışmamızda AKI (+) olgularda preoperatif ve postoperatif 3. saatte ölçülen IL-18 seviyeleri arasında AKI gelişen grupta anlamlı bir istatistiksel fark izlenmiş olup, postoperatif değerlerde %100 olarak bir artış saptanmıştır.



## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda değerlendirme yaptığımız 100 hastanın preoperatif demografik verileri arasında istatistiksel fark izlenmemiştir. Yapılan çalışmalarda kadın cinsiyetin AKI gelişimi riski için risk faktörü olarak belirtilmesine rağmen, çalışmamızda anlamlı fark izlenmemiştir. İntraoperatif dönemde hemodinamik parametreler arasında fark izlenmemiş olup, ölçülen değerler AKI gelişimi riski olduğu belirtilen değerlerin üzerindedir. İntaroperatif süreçte verilen kan/kan ürünü miktarları AKI gelişen hastalarda daha yüksek oranda olduğu görülmüştür. Her iki gruptaki hastalarda ortaya çıkan hemodilüsyon miktarlar benzer olmakla birlikte, her iki gruptaki sistemik oksijen sunumları her iki hasta grubunda da AKI gelişim riskinin olduğu belirtilen değerlerin üzerindedir.

Çalışmaya alınan hasta gruplarında komplikasyon oranları AKI gelişen grupta daha fazla olmakla birlikte, ekstübasyon süreleri AKI (+) grupta daha fazla olduğu görülmüştür.

İleri yaş ve komorbiditesi fazla olan hastalarda CSA-AKI riski artmaktadır. CSA-AKI'nin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına, AKI'nin doğru teşhisi daha duyarlı algoritmalar olmasına ve renal hasarı tespitinde daha sensitif laboratuvar parametreleri olmasına rağmen; CSA-AKI'nin tespiti, önlenmesi veya yönetimi için, çok küçük gelişmeler bulunmaktadır.

Böbrek hasarının erken tespitine yönelik preoperatif ve postoperatif 3. saatte plazma seviyeleri bakılan Sistatin C, NGAL ve IL-18 parametrelerinden; sistatin C düzeyleri arasında AKI gelişim riski açısından istatistiksel fark bulunamamıştır. NGAL ve IL-18'in preoperatif ve postoperatif 3. saatteki ölçümleri arasında AKI gelişen hasta grubunda istatistiksel anlamlı yüksek bir fark izlenmiştir.

Literatürde AKI'nin erken dönem tespiti için serum NGAL ve serum IL-18'in beraber değerlendirildiği çalışmaların sayısı oldukça azdır. Akut böbrek hasarına yol açan nedenlerin tespiti ve erken dönem böbrek hasarı için kullanılan belirteçlerin doğruluğunu test etmek için daha büyük olgu serileriyle yapılacak çalışmalara gereksinim olduğu açıktır. Bu belirteçlerin daha ekonomik olması halinde hem klinikte rutine girecek, hem de preoperatif prediktif değer olarak

yaygın kullanma olanağı sağlayacak ve gelecekte yeni belirteçlerin bulunmasıyla da kardiyak cerrahi ile ilişkili AKI saptanan olguların azalmasına katkıda bulunacağı düşüncesindeyiz.



## 7. ÖZET

### Açık Kalp Cerrahisi Sırasında Kalp - Akciğer Pompasına Bağlanan Hastalarda Postoperatif Böbrek Hasarının Araştırılması

**Giriş:** Kardiyak cerrahi ile ilişkili AKI yaklaşık %30 oranında olup, postoperatif gelişen AKI nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. AKI; artmış morbidite, mortalite ve hastanede kalış süresi ile ilişkilidir. CSA-AKI insidansının, AKI'nin tanımlamasına bağlı olduğu bilinmektedir. RIFLE ve AKIN kriterlerine göre sırasıyla %9 ile %39 olup, son dekatta tanımlanan KDIGO kriterlerine göre ise bu oran %3,1 ile %42 arasında değişmektedir.

CSA-AKI etyopatogenezinde; eksojen ve endojen toksinler, metabolik anomaliler, iskemi-reperfüzyon hasarı, nörohormonal aktivasyon, inflamasyon ve oksidatif stres vb. birçok faktör yer almaktadır. Bu etiyolojik nedenler çoğu zaman bir ya da birden fazla olup, perioperatif dönemde aynı anda bulunup hasar oluşturma riskini katlanarak arttırmaktadırlar. Ayrıca preoperatif dönemde hasta ile ilişkili; CSA-AKI riskini arttıran birçok faktör de bulunmaktadır.

İdrar çıkışı ve serum kreatinin değerlerinin AKI tespitindeki sınırlılıkları nedeniyle, daha duyarlı parametrelere gereksinim duyulmaktadır. Literatürde, Sistatin C'nin de içinde olduğu AKI tespitinde diğer belirteçlere göre, daha duyarlı olduğu bildirilen markerlar IL-18 ve NGAL'dir.

İleri yaş ve komorbiditesi fazla olan hastalarda CSA-AKI riski artmaktadır. AKI'nin tespiti, önlenmesi veya yönetimi için daha çok araştırma gereksinim vardır.

Bu nedenle çalışmamızda; açık kalp cerrahisi sırasında kalp-akciğer pompasına bağlanan hastalarda intraoperatif hemodinamik verilerin, postoperatif akut böbrek hasarına katkısı konusunda yeni bir yorum getirmeyi ve böbrek hasarının erken dönem belirteci olduğu düşünülen bu yeni biyobelirteçlerin doğruluğunu tespit etmeyi amaçladık.

**Hastalar ve Yöntem:** Ocak 2018 – Haziran 2018 tarihleri arasında, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 18 yaş üstü ve cinsiyet ayrımı yapılmaksızın açık kalp cerrahisi sırasında kalp akciğer pompasına bağlanan 100 hasta 29'u kadın, 71'i erkek çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınan olguların preoperatif demografik verileri ve böbrek hasarı ile ilişkili olabileceği literatürde belirtilen risk faktörleri kayıt altına alınmıştır. İntraoperatif süreçte hastaların hemodinamik verileri, yapılan transfüzyon ve çıkardıkları idrar miktarlarıyla intraoperatif kan gazı parametreleri ve bu parametreler operasyon sonrası 7. güne kadar kayıt altına alınmıştır.

Ayrıca hastalardan preoperatif ve postoperatif 3. saatte alınan kan örnekleri ile böbrek hasarının erken dönem belirteci olabileceği düşünülen Sistatin C, IL-18 ve NGAL parametrelerinin ELISA yöntemi ile ölçümleri yapılmıştır.

Çalışmanın istatistiksel analizleri, Akdeniz Üniversitesi İstatistik Danışma Birimi tarafından, IBM SPSS Statistics 18<sup>©</sup> Copyright SPSS Inc.1989, 2010 yazılımı ve GraphPad Prism 5 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşları 64,52±3,42 yıl, BMI değerlerinin ise ortalama 27,1±4,3 olduğu görüldü.

KDIGO kriterlerine göre yapılan değerlendirmede 24 hastada AKI saptanmış, bu 24 olgunun 18'inde evre 1, 2 tanesinde evre 2 ve 4 tanesinde evre 3 AKI gelişmiştir. Bu hastaların demografik verilerinin karşılaştırıldığında, preoperatif serum kreatinin seviyelerinin 1,2 mg/dl üzerinde olduğu görülmüştür. Diğer preoperatif komorbiditelerin AKI gelişimine katkısının olmadığı izlenmiştir.

İzole CABG yapılan hastaların (n=50) 13'ünde (%26), kapak replasmanı yapılan hastaların (n=22) 4'ünde (%18), kapak+CABG yapılan hastaların (n=7) 3 tanesinde (%42) ve LVAD cerrahisi yapılan hastaların (n=21) 4 tanesinde (%23,5) AKI geliştiği gözlenmiştir. Hastaların cerrahi türlerine göre AKI gelişme riski açısından yapılan istatistik analizde anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Operasyon öncesi en son opak madde maruziyet süresi AKI gelişen grupta ortalama olarak 32±7,7 gün AKI gelişmeyen grupta ise 25,9±2,7 gün olarak tespit edilmiştir. Operasyon ile bu süre, her iki grup için de riskli sürenin dışında olduğu görülmüştür.

Hemodinamik verilerin böbrek hasarı gelişimi için literatürde belirtilen alt limitlerin üzerinde olduğu izlenmiş olup, her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

AKI gelişen grupta KAP'a bağlı kalma süresi ortalama  $133 \pm 12$  dk iken, AKI gelişmeyen grupta  $107,8 \pm 5,3$  dk olduğu görülmüştür. Ayrıca Kros klemp süreleri açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. Her iki grup arasında intraoperatif süreçte oluşan hemodilüsyon sonucu hemoglobin ve hematokrit değerlerindeki düşüş oranlarında istatistiksel fark izlenmemiştir. Ayrıca her iki grupta bulunan hastaların KAP'a bağlandıktan hemen sonra ve KAP'tan ayrılmadan önce ölçülen  $DO_2$  değerleri kritik seviye olan  $262 \text{ ml/dakika/m}^2$ 'nin üzerinde olduğu saptanmıştır.

AKI gelişen hastalarda, AKI gelişmeyenlere oranla gerek preoperatif, gerekse postoperatif kan şekeri değişikliklerinin daha büyük olduğu görülmüştür. AKI gelişen grupta daha fazla kan/kan ürünü transfüzyonu yapılmış olup, her iki grupta da intraoperatif dönemde çıkardıkları idrar miktarları ile ilgili fark izlenmemiştir.

Postoperatif komplikasyonlar AKI pozitif 24 hastanın 13'ünde gelişirken, AKI gelişmeyen 76 hastanın ise 8'inde izlenmiştir.

AKI'nin erken tespiti amacıyla çalışmamızda değerlendirilen biyobelirteçler preoperatif ve postoperatif 3. saatte ölçülmesi ile, Sistolik C'nin AKI'yi tespit etmede başarısız olduğu görülmüştür. IL-18 ve NGAL parametrelerinin ise AKI gelişen grupta, preoperatif döneme göre, postoperatif 3. saatte artış oranının yaklaşık %100 olduğu görülmüş ve AKI tespitinde istatistiksel olarak başarılı olduğu tespit edilmiştir.

**Sonuç:** İleri yaş ve komorbiditesi fazla olan hastalarda CSA-AKI riski artmaktadır. CSA-AKI'nin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına, AKI'nin doğru teşhisi daha duyarlı algoritmalar olmasına ve renal hasarı tespitinde daha sensitif laboratuvar parametreleri olmasına rağmen; CSA-AKI'nin tespiti, önlenmesi veya yönetimi için, çok küçük gelişmeler bulunmaktadır.

Böbrek hasarının erken tespitine yönelik preoperatif ve postoperatif 3. saatte plazma seviyeleri bakılan Sistolik C, NGAL ve IL-18 parametrelerinden; Sistolik C düzeyleri arasında AKI gelişim riski açısından istatistiksel fark bulunamamıştır.

NGAL ve IL-18'in preoperatif ve postoperatif 3. saatteki ölçümleri arasında AKI gelişen hasta grubunda istatistiksel olarak %100 artışla anlamlı fark izlenmiştir.

Akut böbrek hasarına yol açan nedenlerin tespiti ve erken dönem böbrek hasarı için kullanılan belirteçlerin güvenilirliğini test etmek için daha büyük olgu serileriyle yapılacak çalışmalara gereksinim vardır. Bu belirteçler preoperatif tanısal test olarak daha ekonomik olduğunda, rutine de girecektir. Gelecekte yeni belirteçlerin de bulunmasıyla kardiyak cerrahi ile ilişkili AKI oranının azalmasına katkıda bulunacağı düşüncesindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Kalp-Akciğer Pompası, Açık Kalp Cerrahisi, AKI, Sistolik C, NGAL, IL-18

## 8. ABSTRACT

### **Investigation of Postoperative Renal Injury in Patients Connected to a Heart-Lung Machine During Open Heart Surgery**

**Introduction:** Cardiac surgery-associated AKI is approximately 30% and is the second most common cause of AKI in postoperative period. AKI is associated with increased morbidity, mortality and hospital stay. The incidence of CSA-AKI varies according to the definition of AKI. The incidence of CSA-AKI is between 9% and 39% according to RIFLE and AKIN criteria. This ratio varies between 3.1% and 42% according to the KDIGO criteria that occurred in the last decade.

In the etiopathogenesis of CSA-AKI; There are many factors such as exogenous and endogenous toxins, metabolic abnormalities, ischemia-reperfusion injury, neurohormonal activation, inflammation and oxidative stress. These etiological causes are often found in the perioperative period, not on their own, but at the same time, increasing the risk of damage. In addition, there are many factors that increase the risk of CSA-AKI associated with the patient in the preoperative period.

Due to the limitations of urine output and serum creatinine for AKI detection, more sensitive parameters are needed. Although there are many indicators proposed for this purpose, the data on success rates are contradictory. In the literature, the markers reported to be more sensitive than other markers in the diagnosis of AKI are IL-18 and NGAL. The risk of CSA-AKI increases in patients with advanced age and comorbidity. More research is needed for the detection, prevention or management of AKI.

Therefore, in our study; We aimed to provide a new interpretation of the contribution of intraoperative hemodynamic data to the postoperative acute kidney injury in patients who were connected to the heart-lung pump during open heart surgery and to determine the accuracy of some biomarkers which are thought to be the early marker of renal injury.

**Patients and Method:** Between January 2018 and June 2018, 100 patients who were connected to the heart lung pump during open heart surgery in Akdeniz University Faculty of Medicine Hospital were included in the study with being over 18 and without gender discrimination. 29 of the patients included in the study were female and 71 had male sex.

Preoperative demographic data and associated with kidney damage the risk factors mentioned in the literature are recorded. Hemodynamic data, transfusion rates, urine volume and intraoperative blood gas parameters were recorded in the intraoperative period. Laboratory parameters and urine output of the patients were monitored until the 7<sup>th</sup> day after the operation. In addition, preoperative and postoperative 3<sup>rd</sup> hour blood samples were used to measure the cystatin C, IL-18 and NGAL parameters which are thought to be the early markers of renal injury.

The statistical analyzes of the study were analyzed by Akdeniz University Statistical Advisory Unit using IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc.1989, 2010 software and GraphPad Prism 5 software.

**Results:** The mean age of the patients was  $64.52 \pm 3.42$  years and mean BMI values were  $27.1 \pm 4.3$  kg/m<sup>2</sup>.

According to the KDIGO criteria, AKI developed in 24 patients. 18 of these patients had stage 1, 2 had stage 2 and 4 had stage 3 AKI. In comparison of demographic data of these patients, serum creatinine levels above 1.2 mg /dl were found to be risk factors for AKI development in the preoperative period. Other existing comorbidities did not contribute to AKI development. In 13 of the patients (26%) who underwent isolated CABG (n=50), 4 of the patients (22%) who underwent valve replacement (n=18), 3 of the patients (42%) who underwent valve + CABG (n=7), and 4 of the patients (23,5%) who underwent LVAD surgery (n=21), developed AKI.

No significant difference was found in the statistical analysis of AKI development risk according to the type of surgery of the patients. The last opaque substance exposure period before the operation was observed as an average of  $32 \pm 7.7$  days in the AKI group and  $25.9 \pm 2.7$  days in the group without AKI. The duration of exposure to opaque substances was found to be outside the risky period for both groups.



Hemodynamic data were found to be higher than the lower limits in the literature for the development of kidney damage, no statistically significant difference was observed in both groups. The mean duration of CPB in the AKI group was  $133\pm 12$  minutes, and the mean time was  $107.8\pm 5.3$  minutes in the group without AKI. There was no statistically significant difference in cross-clamping time. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of decrease in hemoglobin and hematocrit values due to hemodilution. In addition, patients in both groups were found to have a  $DO_2$  value above  $262 \text{ ml/min/m}^2$ , which was measured at baseline before and after confinement to CPB.

In patients with AKI, it was observed that the changes in blood glucose levels between the beginning and the end of the operation were larger than those without AKI. More blood / blood product transfusion was seen in the AKI group and no difference was observed in the amount of urine produced in the intraoperative period. Of the 24 patients who developed AKI, 13 had postoperative complications. Postoperative complications were observed in 8 of 76 patients without AKI.

In the preoperative and postoperative 3<sup>rd</sup> hour measurements of biomarkers evaluated in our study for the early detection of AKI, Cystatin C was found to be unsuccessful in detecting AKI. The IL-18 and NGAL parameters were found to be approximately 100% increased in the postoperative 3<sup>rd</sup> hour in the group with AKI, and were found to be statistically successful in AKI detection.

**Conclusion:** The risk of CSA-AKI increases in patients with advanced age and comorbidity. Although there is a better understanding of the pathophysiology of CSA-AKI, the more sensitive algorithms to diagnose AKI, and the more sensitive laboratory parameters in detecting renal damage; There are very small improvements in the detection, prevention or management of CSA-AKI.

Preoperative and postoperative 3<sup>rd</sup> levels of plasma levels of Systatin C, NGAL and IL-18 were investigated for early detection of renal damage; No statistically significant difference was found between cystatin C levels in terms of AKI development risk. Among the preoperative and postoperative 3<sup>rd</sup> hour

measurements of NGAL and IL-18, a statistically significant difference was observed in patients with AKI.

It is clear that there is a need for studies with larger case series to determine the causes of acute kidney injury and to test the accuracy of markers used for early kidney injury.

We believe that if these markers are more economical, they will provide routine use in the clinic as well as preoperative predictive value and contribute to the reduction of cases with cardiac surgery-related AKI with the presence of new markers in the future.

**Key Words:** Heart-Lung Machine, Open Heart Surgery, AKI, Cystatin C, NGAL, IL-18

## 9. KAYNAKLAR

- 1- Hobson C, Singhanian G. Acute Kidney Injury in the Surgical Patient. *Crit Care Clin* 2015; 31(4): 705–23.
- 2- Vandenberghe V, De Looze J. Diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury from functional to damage biomarkers. *Curr Opin Anesthesiol* 2017; 30: 66-75.
- 3- Romagnoli S. Therapy of acute kidney injury in the perioperative setting. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2017; 30(1): 92-9.
- 4- Zarbock A. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: much improved, but still long ways to go. *Curr Opin Anesthesiol* 2017; 30: 58-9.
- 5- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813–8.
- 6- Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1411-23.
- 7- KDIGO AKI Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 1–138.
- 8- Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 844–61.
- 9- Karkouti K, Wijeyesundera DN. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation* 2009; 119: 495-502.
- 10- Lassnigg A, Schmidlin D. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1597-605.
- 11- 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.
- 12- Bellomo R, Auriemma S. The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). *Int J Artif Organs* 2008; 31: 166-78.
- 13- Bagshaw SM, Bellomo R. Cystatin C in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16: 533-9.

- 14- Prowle JR, Calzavacca P. Combination of biomarkers for diagnosis of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass. *Ren Fail* 2015; 37(3): 408–16.
- 15- Shlipak MG, Coca SG. Postoperative Biomarkers Predict Acute Kidney Injury and Poor Outcomes after Adult Cardiac Surgery. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 366-73.
- 16- Ronco C, Kellum JA, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 2008; 31: 156-7.
- 17- Junkins A. Biomedical Engineering, University of Rhode Island BME 281 Second Presentation, November 20, 2012.
- 18- By Cincinnati Children's – change the outcome. Procedure and Risk of Cardiopulmonary Bypass. Accessed November 2010.
- 19- Oner G. Böbreklerde idrar oluşumu: Glomerüler filtrasyon, böbrek kan akımı ve kontrolü. In *Tibbi Fizyoloji*, Guyton AC, Hall JE (eds), 11<sup>th</sup> ed. Ankara, Nobel Tıp 2007; 307-47.
- 20- Meltzer J. *Pharmacology and Physiology for Anesthesia: Foundations and Clinical Applications*. Philadelphia: Elsevier 2013; 561-6.
- 21- Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Comprehensive Physiology* 2012; 2: 1303-53.
- 22- Ostermann M, Joannidis M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. *Critical Care* 2016; 20: 299.
- 23- Kellum JA, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care* 2013; 17: 204.
- 24- Haase M, Bellomo R. Comparison of the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a prospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 1370-6.
- 25- Zaloga GP, Hughes SS. Oliguria in patients with normal renal function. *Anesthesiology* 1990; 72(4): 598–602.
- 26- Guay J, Lortie L. Activation of the renin-angiotensin system contributes significantly to the pathophysiology of oliguria in patients undergoing posterior spinal fusion. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21(10): 812–8.
- 27- Lehner GF, Forni LG, Joannidis M. Oliguria and biomarkers of acute kidney injury: star struck lovers or strangers in the night? *Nephron* 2016; 133(4): 183-90.
- 28- Fliser D, Laville M, Covic A, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1:

- definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(12): 4263–72.
- 29- Doi K, Yuen PS, Eisner C, Hu X, Leelahavanichkul A, Schnermann J, Star RA. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(6): 1217–21.
  - 30- Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, et al. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Crit Care* 2010; 14: 82.
  - 31- Grayson AD, Khater M, Jackson M, Fox MA. Valvular heart operation is an independent risk factor for acute renal failure. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1829-35.
  - 32- Reents W, Hilker M. Acute kidney injury after on-pump or off-pump coronary artery bypass grafting in elderly patients. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 9-14.
  - 33- Post EH, Kellum JA, Bellomo R, et al. Renal perfusion in sepsis: from macro- to microcirculation. *Kidney Int* 2017; 91: 45-60.
  - 34- Raimundo M, Crichton S, Syed Y, et al. Low systemic oxygen delivery and blood pressure and risk of progression of early acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(8): 1340-9.
  - 35- Poukkanen M, Wilkman E, Vaara ST, et al. Hemodynamic variables and progression of acute kidney injury in critically ill patients with severe sepsis: data from the prospective observational FINNAKI study. *Crit Care* 2013; 17: 295.
  - 36- Martin C, Eon B, Saux P, et al. Renal effects of norepinephrine used to treat septic shock patients. *Crit Care Med* 1990; 18: 282-5.
  - 37- Sun LY, Wijeyesundera DN, Tait GA, et al. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2015; 123(3): 515-23.
  - 38- Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, et al. Relationship between intraoperative hypotension, defined by either reduction from baseline or absolute thresholds, and acute kidney and myocardial injury after noncardiac surgery: a retrospective cohort analysis. *Anesthesiology* 2017; 126(1): 47-65.
  - 39- Sansone F, Morgante A. Prognostic Implications of Acute Renal Failure after Surgery for Type A Acute Aortic Dissection *AORTA* 2015; 3(3): 91-7.

- 40- Saito S, Uchino S, Takinami M, Uezono S, Bellomo R. Postoperative blood pressure deficit and acute kidney injury progression in vasopressor dependent cardiovascular surgery patients. *Crit Care* 2016; 20(1): 74.
- 41- Prowle J, Bagshaw SM, Bellomo R. Renal blood flow, fractional excretion of sodium and acute kidney injury: time for a new paradigm? *Curr Opin Crit Care* 2012; 18(6): 585-92.
- 42- Ergin B, Kapucu A, Demirci-Tansel C, et al. The renal microcirculation in sepsis. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 169-77.
- 43- Matejovic M, Ince C, Chawla LS, et al. Renal Hemodynamics in AKI: In Search of New Treatment Targets. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 49-58.
- 44- Wang Z, Holthoff JH, Seely KA, et al. Development of oxidative stress in the peritubular capillary microenvironment mediates sepsis-induced renal microcirculatory failure and acute kidney injury. *Am J Pathol* 2012; 180: 505-16.
- 45- Legrand M, Mik EG, Johannes T, et al. Renal hypoxia and dysoxia after reperfusion of the ischemic kidney. *Mol Med* 2008; 14: 502-16.
- 46- Legrand M, Bezemer R, Kandil A, et al. The role of renal hypoperfusion in development of renal microcirculatory dysfunction in endotoxemic rats. *Intensive Care Med* 2011; 37: 1534-42.
- 47- Zafrani L, Payen D, Azoulay E, et al. The microcirculation of the septic kidney. *Semin Nephrol* 2015; 35: 75-84.
- 48- Salmon AH, Satchell SC. Endothelial glycocalyx dysfunction in disease: albuminuria and increased microvascular permeability. *J Pathol* 2012; 226: 562-74.
- 49- Verma S, Molitoris BA. Renal endothelial injury and microvascular dysfunction in acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2015; 35(1): 96-107.
- 50- Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest* 2011; 121: 4210-21.
- 51- Molitoris B. Therapeutic translation in acute kidney injury: the epithelial/endothelial axis. *J Clin Invest* 2014; 124: 2355-63.
- 52- Sutton TA, Mang HE, Campos SB, et al. Injury of the renal microvascular endothelium alters barrier function after ischemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285(2): 191-8.
- 53- Sharfuddin AA, Molitoris BA. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 189-200.

- 54- Kinsey GR, Okusa MD. Role of leukocytes in the pathogenesis of acute kidney injury. *Crit Care* 2012; 16(2): 214.
- 55- Kinsey GR, Sharma R, Huang L, et al. Regulatory T cells suppress innate immunity in kidney ischemia-reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(8): 1744-53.
- 56- Zhang WR, Garg AX, Coca SG, et al. Plasma IL-6 and IL-10 concentrations predict AKI and long-term mortality in adults after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(12): 3123-32.
- 57- Chawla LS, Seneff MG, Nelson DR, et al. Elevated plasma concentrations of IL-6 and elevated APACHE II score predict acute kidney injury in patients with severe sepsis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(1): 22-30.
- 58- Liu KD, Glidden DV, Eisner MD, et al. Predictive and pathogenetic value of plasma biomarkers for acute kidney injury in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2007; 35(12): 2755-61.
- 59- Qian Q, Nath KA, Wu Y, et al. Hemolysis and acute kidney failure. *Am J Kidney Dis* 2010; 56(4): 780-4.
- 60- O'Neal JB, Shaw AD, Billings FT. 4<sup>th</sup> Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions. *Crit Care* 2016; 20(1): 187.
- 61- Ishimoto Y, Inagi R. Mitochondria: a therapeutic target in acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(7): 1062-9.
- 62- Agarwal A, Dong Z, Harris R, et al. Cellular and molecular mechanisms of AKI. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 1288-99.
- 63- Firth J, Raine A, Ledingham J. Raised venous pressure: a direct cause of renal sodium retention in oedema? *Lancet* 1988; 1(8593): 1033-5.
- 64- Winton F. The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney. *J Physiol* 1931; 72(1): 49-61.
- 65- Maxwell M, Breed E, Schwartz I. Renal venous pressure in chronic congestive heart failure. *J Clin Invest* 1950; 29(3): 342-8.
- 66- Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am College Cardiol* 2009; 53(7): 589-96.
- 67- Chou SY, Porush JG, Faubert PF. Renal medullary circulation: hormonal control. *Kidney Int* 1990; 37: 1-13.
- 68- Ross EA. Congestive Renal Failure: The Pathophysiology and Treatment of Renal Venous Hypertension *Journal of Cardiac Failure* 2012; 18(12): 930-8.

- 69- Lomivorotov VV, Efremov SM, Boboshko VA, et al. Preoperative total lymphocyte count in peripheral blood as a predictor of poor outcome in adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 25: 975–80.
- 70- Kim DH, Shim JK, Hong SW, et al. Predictive value of C-reactive protein for major postoperative complications following off-pump coronary artery bypass surgery: prospective and observational trial. *Circ J* 2009; 73: 872–7.
- 71- Ranucci M, Ballotta A, Kunkl A, De Benedetti D, Kandil H, Conti D, Mollicelli N, Bossone E, Mehta RH. Influence of the timing of cardiac catheterization and the amount of contrast media on acute renal failure after cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1112-8.
- 72- Hennessy SA, La Par DJ, Stukenborg GJ, et al. Cardiac catheterization within 24 hours of valve surgery is significantly associated with acute renal failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 1011–7.
- 73- Murphy GS, Hessel EA 2nd, Groom RC. Optimal perfusion during cardiopulmonary bypass: an evidence-based approach. *Anesth Analg* 2009; 108: 1394-417.
- 74- Abramov D, Tamariz M, Serrick CI, Sharp E, Noel D, Harwood S, Christakis GT, Goldman BS. The influence of cardiopulmonary bypass flow characteristics on the clinical outcome of 1820 coronary bypass patients. *Can J Cardiol* 2003; 19: 237-43.
- 75- Rosner MH, Portilla D, Okusa MD. Cardiac surgery as a cause of acute kidney injury: pathogenesis and potential therapies. *J Intensive Care Med* 2008; 23: 3-18.
- 76- Kanji HD, Schulze CJ. Difference between pre-operative and cardiopulmonary bypass mean arterial pressure is independently associated with early cardiac surgery-associated acute kidney injury. *J Cardiothorac Surg* 2010; 5: 71.
- 77- Boodhwani M, Rubens FD, Wozny D, Nathan HJ. Effects of mild hypothermia and rewarming on renal function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 489-95.
- 78- Menasche P. The systemic factor: the comparative roles of cardiopulmonary bypass and off-pump surgery in the genesis of patient injury during and following cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 2260-5; 5-6, 7-70.
- 79- Taylor KM. SIRS--the systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1607-8.
- 80- Kharazmi A, Andersen LW, Baek L, Valerius NH, Laub M, Rasmussen JP. Endotoxemia and enhanced generation of oxygen radicals by neutrophils



from patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 381-5.

- 81- Kumar AB, Suneja M, Bayman EO, Weide GD, Tarasi M. Association between postoperative acute kidney injury and duration of cardiopulmonary bypass: a metaanalysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26: 64-9.
- 82- Scrascia G, Guida P. Antiinflammatory strategies to reduce acute kidney injury in cardiac surgery patients: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Artif Organs* 2014; 38: 101-12.
- 83- Karkouti K, Beattie WS. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 391-400.
- 84- Birnie1 K, Verheyden V. Predictive models for kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) defined acute kidney injury in UK cardiac surgery. *Critical Care* 2014, 18: 606.
- 85- Perel A. Iatrogenic hemodilution: a possible cause for avoidable blood transfusions? *Critical Care* 2017; 21(1): 291.
86. Karkouti K. Transfusion and risk of acute kidney injury in cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2012; 109(1): 29-38.
- 87- Almac E, Ince C. The impact of storage on red cell function in blood transfusion. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007; 21: 195-208.
- 88- Koch CG, Li L, Sessler DI, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihaljevic T, Blackstone EH. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008; 358: 1229-39.
- 89- Bove T, Calabro MG, Landoni G, Aletti G, Marino G, Crescenzi G, Rosica C, Zangrillo A. The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 442-5.
- 90- Karthik S, Grayson AD, McCarron EE, Pullan DM, Desmond MJ. Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: risk factors, outcomes, and the effect of time delay. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 527-34.
- 91- Haneya A, Diez C, Kolat P, Suesskind-Schwendi M, Ried M, Schmid C, Hirt SW. Re-exploration for bleeding or tamponade after cardiac surgery: impact of timing and indication on outcome. *Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 63: 51-7.
- 92- Kramer RS, Herron CR. Acute Kidney Injury Subsequent to Cardiac Surgery. *JECT* 2015; 47: 16–28.

- 93- Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992; 38: 1933-53.
- 94- Perrone RD, Steinman Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of <sup>125</sup>I-iothalamate, <sup>169</sup>Yb-DTPA, <sup>99m</sup>Tc-DTPA, and inulin. *The Modification of Diet in Renal Disease Study. Am J Kidney Dis* 1990; 16: 224-35.
- 95- Barrett AJ, Davies ME, Grubb A. The place of human gamma-trace (cystatin C) amongst the cysteine proteinase inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 120: 631-6.
- 96- Brzin J, Popovic T. Human cystatin, a new protein inhibitor of cysteine proteinases. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 118: 103-9.
- 97- Grubb AO. Cystatin C-properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem* 2000; 35: 63-99.
- 98- Kaseda R, Iino N. Megalin-mediated endocytosis of cystatin C in proximal tubule cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 357: 1130-4.
- 99- Filler G, Bokenkamp A. Cystatin C as a marker of GFR--history, indications, and future research. *Clin Biochem* 2005; 38: 1-8.
- 100- Coll E, Botey A. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 29-34.
- 101- Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 221-6.
- 102- Roos JF, Doust J. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children--a meta-analysis. *Clin Biochem* 2007; 40: 383-91.
- 103- Manetti L, Pardini E. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 346-9.
- 104- Risch L, Herklotz R. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clin Chem* 2001; 47: 2055-9.
- 105- Haase M, Bellomo R., Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 124-30.
- 106- Koyner JL, Bennett MR. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int* 2008; 74: 1059-69.

- 107- Koyner JL, Garg AX. Translational Research Investigating Biomarker Endpoints in AKIC. Urinary cystatin C and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 730-8.
- 108- Spahillari A, Parikh CR. Serum cystatin C- versus creatinine based definitions of acute kidney injury following cardiac surgery: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 922-9.
- 109- Wald R, Liangos O. Plasma cystatin C and acute kidney injury after cardiopulmonary bypass. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1373-9.
- 110- Haase-Fielitz A, Bellomo R. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery--a prospective cohort study. *Crit Care Med* 2009; 37: 553-60.
- 111- Marx D, Metzger J. Proteomics and Metabolomics for AKI Diagnosis *Seminars in Nephrology* 2018; 38(1): 63–87.
- 112- Fodor R, Grigorescu B. Plasma Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) – Early Biomarker for Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients *The Journal of Critical Care Medicine* 2015; 1(4): 154-61.
- 113- Parikh CR, Thiessen-Philbrook H. Performance of kidney injury molecule-1 and liver fatty acid-binding protein and combined biomarkers of AKI after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1079-88.
- 114- Ünal EU, Özen A, Boysan E. Serum interleukin-18 as an early marker of acute kidney injury following open heart surgery. *Türk Göğüs Kalp Damar* 2014; 22(3): 483-8.
- 115- Virzì GM, Clementi A. Genomics and Biological Activity of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Several Clinical Settings *Blood Purif* 2013; 35: 139–43.
- 116- Sakan S. A Single Center Retrospective Study of Cardiac Surgery Associated Acute Kidney Injury – Incidence and Outcomes. *Acta Med Croatica* 2017; 71: 285-91.
- 117- Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes and hospital resource utilization. *Ann InternMed* 1998; 128: 194-203.
- 118- Gailiunas P Jr, Chawla R, Lazarus JM, Cohn L, Sanders J, Merrill JP. Acute renal failure following cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79: 241-3.

- 119- Zanardo G, Michielon P, Paccagnella A, et al. Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation: prevalence, mortality rate, and main risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1489-95.
- 120- Schmitt H, Riehl J, Boseilla A, et al. Acute renal failure following cardiac surgery: pre- and perioperative clinical features. *Contrib Nephrol* 1991; 93: 98-104.
- 121- Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared J-P, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 162-8.
- 122- Hattler BG, Madia C, Johnson C, et al. Risk stratification using the Society of Thoracic Surgeons program. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1348-52.
- 123- de Moura EB, Neto SCGB, Amorim FF, Viscardi RC. Correlation of the EuroSCORE with the onset of postoperative acute kidney injury in cardiac surgery *Rev Bras Ter Intensiva* 2013; 25(3): 233-8.
- 124- Yamauchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Toda K, Sawa Y, et al. Risk Index for Postoperative Acute Kidney Injury After Valvular Surgery Using Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg* 2017; 104(3): 868–76.
- 25- Coffin ST, Waguespack DR, Haglund NA, Maltais S, et al. Kidney Dysfunction and Left Ventricular Assist Device Support: A Comprehensive Perioperative Review *Cardiorenal Med* 2015; 5(1): 48–60.
- 126- Redfors B. Effects of norepinephrine on renal perfusion, filtration and oxygenation in vasodilatory shock and acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2011; 37: 60–6.
- 127- Panwar R, Lanyon N. Mean perfusion pressure deficit during the initial management of shock - an observational cohort study. *Journal of Critical Care* 2013; 28: 816–24.
- 128- Karim HM, Yunus M, Saikia MK, Kalita JP, Mandal M. Incidence and progression of cardiac surgery-associated acute kidney injury and its relationship with bypass and cross clamp time. *Ann Card Anaesth* 2017; 20: 22-7.
- 129- Yerram P, Karuparthi PR. Fluid overload and acute kidney injury. *Hemodialysis International* 2010; 14: 348–54.
- 130- Ostermann M, Oudemans-van Straaten HM, Forni LG. Fluid overload and acute kidney injury: cause or consequence? *Critical Care* 2015; 19: 443.
- 131- Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment. *Nature Reviews Nephrology* 2017; 13: 697–711.

- 132- Frantz TL, Gaski GE. The effect of pH versus base deficit on organ failure in trauma patients. *Journal of Surgical Research* 2015; 1-6.
- 133- Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent JL. Serial Blood Lactate Levels Can Predict the Development of Multiple Organ Failure Following Septic Shock. *The American Journal Of Surgery* 1996; 171(2): 221-6.
- 134- de Azevedo JRA, de Azevedo RP, de Lucena LC, da Costa NNR, da Silva WS. Incidence of glycemic control on the incidence of acute kidney injury in critically ill patients: A comparison of two strategies using the RIFLE criteria. *Clinics (Sao Paulo)* 2010; 65: 769–73.
- 135- Mehta R. Glycemic control and critical illness: Is the kidney involved? *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2623–7.
- 136- Crawford TC, Magruder JT. Complications After Cardiac Operations: All Are Not Created Equal. *Ann Thorac Surg* 2017; 103: 32–40.
- 137- Hogue CW, Murphy SF, Schechtman KB, et al. Risk factors for early or delayed stroke after cardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: 642–7.
- 138- Diez C, Koch D, Kuss O, et al. Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery - a retrospective analysis of 1700 patients. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2007; 2: 23.
- 139- Camm JA, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. ESC Guidelines. *European Heart Journal* 2010; 31: 2369–429.
- 140- Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery - A prospective cohort study. *Crit Care Med* 2009; 37(2): 553-60.
- 141- Haase M, Bellomo R. Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Diagnosis and Prognosis in Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases* 2009; 54(6): 1012-24.
- 142- Koyner JL, Garg AX. Biomarkers Predict Progression of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 905–14.
- 143- Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, Faubel S, Edelstein CL. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 405-14.

- 144- Lin CY, Chang CH, Fan PC, Tian YC, Chang MY, Jenq CC, et al. Serum interleukin-18 at commencement of renal replacement therapy predicts short-term prognosis in critically ill patients with acute kidney injury. *PLoS One* 2013; 8: 66028.
- 145- Blankenberg S, Luc G, Ducimetière P, Arveiler D, Ferrières J, Amouyel P, et al. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation* 2003; 108: 2453-9.



## 10. EKLER

### Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

**T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

2017

**KARAR**

<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Tülin AYDOĞDU TİTİZ	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Açık Kalp Cerrahisi Sırasında Kalp Akciğer Pompasına Bağlanan Hastalarda Postoperatif Böbrek Hasarının Araştırılması	
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	Karar No: 675	Tarih: 15.11.2017
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.  Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

Öğr.Gör.Dr. Mustafa Levent ÖZGÖNÜL  
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Selahattin KUMRU  
Üye

Prof.Dr.Oğuz DURSUN  
Üye (Izinli)

Doç.Dr.Banu NUR  
Üye

Turgut ALTUN  
Üye

Prof.Dr.Murat CANPOLAT  
Üye

Prof.Dr.Engel KARSLI  
Üye

Doç.Dr.Gülşüm Özge BAYŞAL  
Üye

Yrd.Doç.Dr. Mehtap TÜRKAY  
Üye (Izinli)

Av.Mustafa AÇIKEL  
Üye (Izinli)

Prof.Dr.Arda TAŞATARIL  
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr.Dilara İNAN  
Üye

Prof.Dr.Veli YAZISIZ  
Üye (Izinli)

Doç.Dr.Dijle KİPMEK KORGUN  
Üye

Dr.İnal HÜLÜR  
Üye

## Ek 2. Tez Formu

TARİH:

### AÇIK KALP CERRAHİSİ SIRASINDA KALP-AKCIĞER POMPASINA BAĞLANAN HASTALARDA POSTOPERATİF BÖBREK HASARININ ARAŞTIRILMASI

HASTA DOSYA NO:

YAŞ: CİNSİYET: kadın / erkek

BOY:..... cm KİLO:.....kg BMI:.....kg/m2

#### PREOP KOMORBİDİTELER

DM: var / yok HT: var / yok HPL: var / yok

KOAH: var / yok ASTIM: var / yok

PREOP KBH: var / yok SON 6 AY İÇİNDE GEÇİRİLMİŞ MI ÖYKÜSÜ: var / yok

SİGARA ÖYKÜSÜ: var / yok SVO ÖYKÜSÜ: var / yok

İMMOBİLİZASYON ÖYKÜSÜ: var / yok EKSTRAKARDİAK ARTERİOPATİ: var / yok

AKTİF ENDOKARDİT: var / yok GEÇİRDİĞİ KARDİAK CERRAHİ: var / yok

HASTANIN PREOP EF: PAB:

#### KULLANDIĞI İLAÇLAR

OPERASYON ÖNCESİ KAG SÜRESİ:.....saat/gün

NYHA CLASS:

EUROSCORE:

CERRAHİ: elektif / acil

PREOP IABP KULLANIYOR MU: evet / hayır

PREOP BFT DEĞERİ: Bun: Kreatin: GFR:

CLEVELAND CLİNİC SCORE:

PREOP LENFOSİT SAYISI:..... PREOP CRP SEVİYESİ:.....

PREOP HB DEĞERİ:.....g/dl



PREOP TRANSFÜZYON YAPILMIŞ MI? Evet / hayır evet ise ..... Ü ES

PREOP TA: NBZ: SPO2: ATEŞ:

AÇIK KALP CERRAHİSİNİ TÜRÜ:

PREOP MAREKER DÜZEYLERİ IL-18: NGAL: SİSTATİN C:

İNDÜKSİYON SONRASI

dakika	Sistolik kb	Diastolik kb	Orta arter basıncı	ısı	cvp	pab
0. dk						
15.dk						
30.dk						
45. dk						
60. dk						
75.dk						
90.dk						
105. dk						
120. dk						
135. dk						
150. dk						
165. dk						
180.dk						
185.dk						

POMPAYA KADAR VERİLEN SIVI MİKTARI: .....ml kristaloid .....ml kolloid

VERİLEN KAN/KAN ÜRÜNÜ: .....Ü ES.....Ü TDP.....Ü TROMBOSİT

İDRAR ÇIKIŞI.....ml

POMPA ÖNCESİ KAN GAZLARI

PH	PO2	PCO2	HCO3	BE-	HTC	HB	GLUKOZ	LAKTAT

İNDÜKSİYON SONRASI POMPAYA GİRİŞ SÜRESİ:.....dk

POMPADA VERİLEN PRİME SOLÜSYON MİKTARI:.....ml

POMPA BOYUNCA HEMODİNAMİ

dakika	Orta arter basıncı	ısı	cvp	pab
0. dk				
15. dk				
30.dk				
45.dk				
60.dk				
75.dk				
90.dk				
105.dk				
120.dk				
135.dk				
150.dk				
165.dk				
180.dk				
195.dk				
210.dk				

POMPA BOYUNCA KAN GAZLARI

PH	PO2	PCO2	HCO3	BE-	HTC	HB	GLUKOZ	LAKTAT	POMPA FLOWU

POMPA BOYUNCA VERİLEN SIVI:.....ml kristaloid.....kolloid

POMPA BOYUNCA VERİLEN KAN/ KANÜRÜNÜ MİKTARI:.....Ü ES.....Ü TDP.....Ü TROMBOSİT

POMPA BOYUNCA ÇIKAN İDRAR MİKTARI.....ml

KROS KLEMP SÜRESİ.....dk

POMPA SÜRESİ.....dk

POMPA SONRASI HEMODİNAMİ

dakika	Sistolik kb	Diastolik kb	Orta arter basıncı	ısı	cvp	pab
0. dk						
15.dk						
30.dk						
45. dk						
60. dk						
75.dk						
90.dk						
105. dk						
120. dk						
135. dk						
150. dk						
165. dk						
180.dk						
185.dk						

POMPA SONRASI KAN GAZLARI

PH	PO2	PCO2	HCO3	BE-	HTC	HB	GLUKOZ	LAKTAT

POMPA SONRASI VERİLEN SIVI:.....ml kristaloid.....kolloid

POMPA SONRASI VERİLEN KAN/ KAN ÜRÜNÜ MİKTARI :.....Ü ES .....Ü TDP .....Ü TROMBOSİT

POMPADAN ÇIKIŞTA İNOTROP İHTİYACI OLDU MU: evet / hayır

POMPA SONRASI OPERASYON BİTENE KADAR ÇIKAN İDRAR MİKTARI:.....ml

TOTAL OPERASYON SÜRESİ:.....dk

TOTAL ANESTEZİ SÜRESİ:.....dk

HASTA OPERASYON ODASINA İNOTROP EŞLİĞİNDE Mİ ÇIKTI: evet / hayır

YB DA 1. GÜN

YB DA İLK 24 SAATTE VERİLEN SIVI MİKTARI:.....ml kristaloid.....ml kolloid

İLK 24 SAATTE VERİLEN KAN KANÜRÜNÜ MİKTARI:.....Ü ES .....Ü TDP .....Ü TROMBOSİT

HASTANIN POSTOP İLK 24 SAATTE ÇIKARDIĞI İDRAR MİKTAR:.....ml

HASTANIN 6 SAAT ÜZERİNDE 0,5ML/KG/H İDRAR ÇIKIŞI OLMUŞ MU: evet / hayır

HASTAYA DİÜRETİK VERİLMİŞ Mİ: evet / hayır

HASTANIN POSTOP 1. GÜN BFT DEĞERLERİ: BUN: KREATİN: GFR:

POSTOP 3. SAATTE MARKER DÜZEYLERİ IL-18: NGAL: SİSTATİN C:

HASTANIN EKSTÜBASYON SAATİ:

YB DA 2. GÜN

YB DA 24-48 SAATTE VERİLEN SIVI MİKTARI:.....ml kristaloid.....kolloid

İLK 24-48 SAATTE VERİLEN KAN KANÜRÜNÜ MİKTARI:.....Ü ES .....Ü TDP .....Ü TROMBOSİT

HASTANIN POSTOP 24-48 SAATTE ÇIKARDIĞI İDRAR MİKTAR:.....ml

HASTANIN 6 SAAT ÜZERİNDE 0,5ML/KG/H İDRAR ÇIKIŞI OLMUŞ MU: evet / hayır

HASTAYA DİÜRETİK VERİLMİŞ Mİ.: evet / hayır

HASTANIN 2.GÜN BFT DEĞERLERİ: BUN: KREATİN: GFR:

YB DA 3. GÜN

YB DA 48-72 SAATTE VERİLEN SIVI MİKTARI:.....ml kristaloid.....kolloid

İLK 48-72 SAATTE VERİLEN KAN KANÜRÜNÜ MİKTARI:.....Ü ES .....Ü TDP .....Ü TROMBOSİT

HASTANIN POSTOP 48-72 SAATTE ÇIKARDIĞI İDRAR MİKTAR:.....ml

HASTANIN 6 SAAT ÜZERİNDE 0,5ML/KG/H İDRAR ÇIKIŞI OLMUŞ MU: evet / hayır

HASTAYA DİÜRETİK VERİLMİŞ Mİ: evet / hayır

HASTANIN 3.GÜN BFT DEĞERLERİ: BUN: KREATİN: GFR:

HASTA İLK 48 SAATTE REOPERASYON İHTİYACI OLDU MU: evet / hayır

HASTANIN 48 SAATTEN SONRA REOPERASYON İHTİYACI OLDU MU: evet / hayır

HASTANIN 7. GÜN BFT DEĞERLERİ: BUN: KREATİN: GFR:

HASTANIN BU SÜRE BOYUNCA RRT İHTİYACI OLDU MU: evet / hayır

HASTANIN OPERASYON SONRASI KOPLİKASYONLARI

YARA YERİ ENFEKSİYON

ATRİAL FİBRİLASYON

DİĞER EK KOMPLİKASYONLAR.....