

T.C. İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI



**KARDİYOPULMONER BYPASS ALTINDA OPERE
EDİLEN HASTALARDA AKUT BÖBREK HASARININ
ERKEN DÖNEMDE BELİRLENMESİNDE İDRAR
NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİN'İN
DEĞERİ**

DR. MUHAMMED BAYRAM
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2013

T.C. İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**KARDİYOPULMONER BYPASS ALTINDA OPERE
EDİLEN HASTALARDA AKUT BÖBREK HASARININ
ERKEN DÖNEMDE BELİRLENMESİNDE İDRAR
NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİN'İN
DEĞERİ**

DR. MUHAMMED BAYRAM

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

YARD. DOÇ. DR. ÖZGÜR YILDIRIM

İSTANBUL, 2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince maddi ve manevi üzerimde emeği olan ve bana her konuda destek olan başta sayın rektörümüz Sayın **Prof. Dr. Çavlan ÇİFTÇİ**'ye,

Dekanımız Sayın **Prof. Dr. Emine SÖNMEZ**'e,

Kalp ve Damar Cerrahisi Uzmanlığı Eğitimim süresince bilgi ve becerilerini bizlere aktararak yetişmemizde emeği geçen **Prof. Dr. Belhhan AKPINAR**'a

Anabilim Dalı Başkanımız Sayın **Prof. Dr. İlhan SANİSOĞLU**'na,

Tezimin her aşamasında ilgi ve desteğini esirgemeyen ve başta konjental kalp cerrahisi olmak üzere deneyimlerinden yararlandığım **Op. Dr. Bülent POLAT** ve tez danışmanım olan **Yard. Doç. Dr. Özgür YILDIRIM**' a,

Cerrahi birikimleri ile kısa zamanda çok yol almamı sağlayan **Prof. Dr. Cihat BAKAY**, **Prof. Dr. Rüstem OLGA**, **Prof. Dr. Süha KÜÇÜKAKSU**, **Doç. Dr. Ahmet ÖZKARA**, **Doç. Dr. Liva Ertan SAĞBAŞ**'a,

Eğitimimde emekleri ve katkıları büyük olan **Doç. Dr. Barış ÇAYNAK**, **Yard. Doç. Dr. Kerem ORAL**, **Yard. Doç. Dr. Tuba DEMİRÖZÜ**, **Op. Dr. Zehra BAYRAMOĞLU**, **Op. Dr. Erman PEKTOK**'a

Kendilerinden kalp cerrahisi anestezisi ve yoğun bakım sürecine dair çok değerli bilgi ve pratik edindiğimiz **Prof. Dr. Osman BAYINDIR** ve **Uzm. Dr. Emine ÖKLÜ**'ye,

Kalp ve damar cerrahisinden ayrı düşünülmesi mümkün olmayan ve hekimlik ve branşım adına çok şeyler öğrendiğim başta **Prof. Dr. Nuran YAZICIOĞLU**, **Prof. Dr. Saide AYTEKİN** ve **Prof. Dr. Vedat AYTEKİN** olmak üzere kardiyoloji anabilim dalının tüm hocalarına ve rotasyonlarımız sırasında bize özenle vakit ayıran **Uz. Dr. Ömer YILDIZ**'a,

Bilgi ve beceri birikimimde yeri olan hastanemizin diğer tüm doktorlarına,

Bu zorlu yolu beraber yürüdüğüm ve her konuda destek veren ve arkadaşlığından keyif aldığım **Op. Dr. Mehmet EZELSOY**'a ve tüm asistan arkadaşlarıma,

İşlerin en iyi şekilde akışı için özveriyle çalışan hemşire, sağlık memuru, perfüzyonistler, laboratuvar görevlileri, sekreterlik çalışanlarına ve her kademedeki personele,

Bugünüme dek her anımda emeği olan, gerek tıp gerekse ihtisas eğitimim süresince bana karşılıksız destek veren ve başarımda sonsuz pay sahibi ve aynı zamanda ilk hocam olan babam kardiyolog **Prof. Dr. Ali BAYRAM**'a, anneme, kardeşlerime ve benim ben olmamda emeği geçen herkese en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunuyorum.

Op. Dr. Muhammed BAYRAM, İSTANBUL 2013

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	2
İÇİNDEKİLER.....	3
TABLO LİSTESİ.....	5
ŞEKİL LİSTESİ.....	6
KISALTMA LİSTESİ.....	7
ÖZET.....	10
ABSTRACT.....	12
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	14
2.GENEL BİLGİLER.....	15
Dünyada ve Türkiye’de Düünden Bugüne Kalp Cerrahisi	
Kalp Akciğer Makinesi	
Kardiyopulmoner Bypass’a Hazırlık	
Myokardiyal KorumaYöntemleri	
Ekstrakorporal Dolaşıma Bağlı Komplikasyonlar	
Kreatin ve Kreatinin Metabolizması	
Akut Böbrek Yetmezliği	
Akut Böbrek Yetmezliği Tanımı: RIFLE ve AKI Sınıflandırılmaları	
Akut Böbrek Hasarında Biyogöstergeler	
Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin	
Kalp Cerrahisinde Akut Böbrek Yetersizliği	
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	42

4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	64
7. KAYNAKLAR.....	66

TABLO LİSTESİ

TABLO NO

- Tablo 1. AKI sınıflama/dereceleme sistemi
- Tablo 2. Prerenal ABY sınıflaması ve başlıca nedenleri
- Tablo 3. Oligürük böbrek yetersizliğinde idrar parametreleri
- Tablo 4 .Renal ABY'nin sınıflaması ve başlıca nedenleri
- Tablo 5. Postrenal ABY sınıflaması ve başlıca nedenleri
- Tablo 6. Cleveland Klinik Kurumu akut böbrek yetmezliği skor sistemi
- Tablo 7. Olguların klinik ve laboratuvar özelliklerinin genel dağılımı
- Tablo 8. Akut böbrek hasarına göre değişkenlerin dağılımı
- Tablo 9. Akut böbrek hasarına göre değişkenlerin dağılımı
- Tablo 10. Akut böbrek hasarına göre kreatinin dağılımı
- Tablo 11. Akut böbrek hasarına göre NGAL dağılımı
- Tablo 12. NGAL4 için Roc Curve

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL NO

Şekil 1. ABH olan ve olmayan olguların serum kreatinin dağılımı

Şekil 2. ABH olan ve olmayan olguların idrar NGAL dağılımı

Şekil 3. ABH olan ve olmayan olguların idrar NGAL dağılımı

KISALTMALAR

ABH	: Akut böbrek hasarı
ABY	: Akut böbrek yetmezliği
ACT	: Aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı
ACE	: Anjiotensin konverting enzim
ACEI	: Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri
ADH	: Antidiüretik hormon
AKI	: Acute Kidney Injury
AKIN	: Akute kidney injury network
AKK	: Aortik krossklemp
AKKS	: Aortik krossklemp süresi
ARK.	: Arkadaşları
ASD	: Atriyal septal defekt
ATN	: Akut tübüler nekroz
AUC:	: Eğri altındaki alan
BUN	: Kan üre azotu
CPAB	: Devamlı pozitif hava yolu basıncı
CVP	: Santral venöz basınç
CYBS	: Cerrahi yoğun bakım süresi
DKDS	: Düşük kalp debisi sendromu
DM	: Diabetes mellitus
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi

GIS	: Gastrointestinal sistem
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
ENTS	: Entübasyon süresi
HT	: Hipertansiyon
IM	: İntramüsküler
IPPV	: Aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon
IV	: İntravenöz
K+	: Potasyum
KPBS	: Kardiyopulmoner bypass süresi
KK	: Kreatinin klirensi
KABG	: Koroner arter bypass grefti
KKS	: Kross klemp süresi
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
KPB	: Kardiyopulmoner bypass
KPBS	: Kardiyopulmoner bypass süresi
LV	: Sol ventrikül
NGAL	: Neutrophil gelatinase- associated lipocalin
NH3	: Amonyak
OAB	: Ortalama arter basıncı
PAB	: Pulmoner arter basıncı
PDA	: Patent duktus arteriyozus
PAB	: Pulmoner arter basıncı
PAWB	: Pulmoner arter uç basıncı

PEEP	: Ekspiryum sonu pozitif basınç
POSTOP	: Postoperatif
PREOP	: Preoperatif
RIFFLE	: R isk, I njury (hasar), F ailure (yetersizlik), L oss (kayıp) ve E nd stage (son dönem) terimlerinin ilk harflerinden oluşur.
ROC	: Receiver-operating characteristics
SIRS	: Systemic inflammatory response syndrome
SS	: Servis süresi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VYA	: Vücut yüzey alanı

ÖZET

Kardiyopulmoner Bypass Altında Opere Edilen Hastalarda Akut Böbrek Hasarının Erken Dönemde Belirlenmesinde İdrar Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin'in Değeri

Amaç : Akut böbrek hasarı (AKI) kardiyopulmoner bypass cerrahisi sonrası sık görülür ve prognozu kötüdür. Tanıda gecikilmesi morbidite ve mortaliteyi artırır. AKI tanısı, art arda yapılan kreatinin ölçümlerinde önemli yükselme ile konulur. Serum kreatinin ölçümleri, böbrek fonksiyon bozukluğunun erken döneminde güvenilir değildir. Zamanında önlem alınarak AKI' nın ilerlemesinin engellenmesi ancak etkili belirteçler sayesinde "erken tanı" konulmasıyla mümkün olur. Nötrofil jelatinaz ilişkili Lipokalin (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin =NGAL) AKI tanısında güçlü bir belirteçtir. NGAL normalde düşük konsantrasyonlarda salınırken epitel hücresi hasarında salınımı önemli ölçüde artar. İdrar NGAL düzeyi, AKI tanısının konulmasında mükemmel bir değere sahiptir. Bu çalışmanın amacı; kardiyopulmoner bypass sonrası gelişen böbrek hasarının saptanmasında ve şiddetinin derecelendirilmesinde serum kreatinin düzeyine kıyasla idrar NGAL düzeylerinin önemini göstermek ve böbrek hasarı tanısında uygun cutoff değerlerini saptamaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Kardiyopulmoner bypass altında opere edilen 28 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı ve çalışmanın başlangıcında, belirlenen plana uygun olarak preoperatif tetkikler yapıldı. Kronik böbrek hastalığı olanlar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar, konjestif kalp yetersizlikli hastalar, nefrotoksik ilaç

kullananlar ve yakın zamanda miyokard infarktüsü geçirenler çalışma kapsamına alınmadı.

AKI tanısı için ; serum kreatinin düzeyinde % 50 veya daha fazla artış kriter olarak alındı.

Bulgular: Kardiyopulmoner bypass yoluyla opere edilen toplam 28 hasta çalışmaya alındı. Olguların 19 ' u (% 68) erkek, 9 ' u (% 32) kadındı. AKI kriterlerine göre olgular AKI gelişen ve gelişmeyenler olarak iki gruba ayrıldı. 4. Saatte ölçülen idrar NGAL düzeyleri iki grup arasında önemli farklılıklar gösterdi. KPBS, KKS AKI gelişen grupta AKI gelişmeyen gruba göre daha yüksekti. On bir hastada (% 39.3) AKI gelişti. 4. saatteki idrar NGAL düzeyleri için ROC eğrisi oluştu. KBP'den sonraki 4. saat için AUC hesaplandı. Üriner NGAL için 25.5 ng/ml cutoff değeri alındığında kardiyopulmoner bypass cerrahisinin 4. saatinde gelişen AKI tanısı için sensitivite %81.82, spesifite % 94.12, AUC % 0,947 bulundu. Bu bulgular, idrar NGAL 'in mükemmel bir belirteç olduğunu göstermektedir.

Sonuç : Bu çalışma kalp cerrahisinden sonraki erken saatlerde AKI kriterlerinin belirlenmesinde serum kreatinine kıyasla idrar NGAL düzeylerinin önemli ölçüde yükseldiğini göstermiştir. Bu durum, KBP sonrası gelişen AKI 'nın erken dönemde saptanmasında idrar NGAL ' in mükemmel bir belirteç olduğunu göstermektedir. Klinik kullanımda NGAL için, üzerinde görüş birliğine varılan bir cutoff değeri yoktur. AKI için tüm çalışmalarda ve ittifakla kullanılacak cutoff değeri için çok daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar Sözcükler : Akut böbrek hasarı, Üriner nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, Kardiyopulmoner bypass

ABSTRACT

Rapid Detection of Acute Kidney Injury by Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin After Cardiopulmonary Bypass Surgery

Objective : Acute kidney injury (AKI) is common following cardiac operations under cardiopulmonary bypass (CPB) and predicts a poor outcome. Morbidity and mortality increase with delay in diagnosing the condition. Detection of AKI are diagnosed only following a significant rise in serum creatinine. Serial serum creatinine measurement is not reliable during early phase of kidney dysfunction. Timely intervention is only possible with early diagnosis of AKI by means of effective biomarkers which can prevent progression to further renal injury. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is a potential marker for AKI. It is normally expressed in low concentration and is significantly increased in case of epithelial damage. Urine NGAL is of excellent value in identifying patients suffering from AKI. The aim of this study was to determine the accuracy of urinary NGAL levels following cardiac surgery under CPB to establish severity of renal impairment as compared to serum creatinine levels and to determine to appropriate cutoff post-CPB.

Material and Methods: This study was conducted at the Cardiovascular Department of İstanbul Bilim University. A total number of 28 patients for cardiovascular surgery undergoing cardiopulmonary bypass were included. History-taking, physical examination, findings and baseline routine investigations were carried out at the start of the study. Patients with chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, congestive heart failure, using potentially nephrotoxic

drugs and patients with recent myocardial infarction were excluded. Diagnostic criteria of AKI was established in case of a percentage increase in the serum creatinine concentration of > 50 percent.

Results: A total 28 patients undergoing cardiac surgery under CPB consecutively were included. There were 19 male (% 68) and 9 female (% 32). Based on AKI criteria, subjects were grouped into AKI and no AKI. Urinary NGAL levels at 4h showed significant difference between two groups. CPB time and aortic cross clamp time was increased in AKI group as compared to no AKI. Eleven patients (% 39.3) developed AKI. ROC curves for urine NGAL were generated. AUCs calculated at 4h after cardiopulmonary bypass surgery for urine NGAL.

A cutoff of 25.5 ng/ml yielded sensitivity of 81,82 % and specificity of 94,12 % at 4h after CPB with AUC of 0.947 for predication of AKI, which was representative of excellent biomarker.

Conclusion : This study demonstrated that urine NGAL level rose significantly in patients fulfilling the criteria for AKI much earlier as compared to serum creatinine levels in early hours after cardiac surgery. So urine NGAL is an early predictive biomarker of AKI after CPB. But, there is no consensus on NGAL cutoff for use in clinical setting. For establishing appropriate cutoffs for detection of AKI in study population, more work is required.

Key Words : Acute kidney injury, Urinary neutrophil gelatinase- associated lipocalin, Cardiopulmonary bypass

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada her yıl bir milyondan fazla erişkinde Kardiyopulmoner Bypass (KPB) altında açık kalp cerrahisi operasyonu uygulanmaktadır(1). Bunlarda % 30' a varan oranlarda ciddi Akut Böbrek Hasarı (ABH) gelişmektedir. ABH gelişen hastaların % 1 kadarında diyaliz gerekmektedir(2). **ABH tanısındaki gecikme morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır(3)**. Gerekli acil önlemlerin alınması ve yeterli tedavi ancak ABH'nin erken tanısı ile mümkün olur.

Günümüzde ABH'nin belirlenmesi sınıflandırılması için altın standart olarak art arda yapılan serum kreatinin ölçümleri kullanılmaktadır. Halbuki kreatinin, erken dönemdeki böbrek fonksiyon bozukluğunu göstermede güven verici değildir(4). Bu eksikliği gidermek için yeni göstergelere gerek duyulmuştur; **bu göstergeler arasında en çok araştırılanı ve erken tanı için ümit verenlerden biri NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİN (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-NGAL)' dir**. NGAL ilk olarak aktive nötrofillerde bulunmuştur. Normalde düşük konsantrasyonlarda iken, epitel hasarı geliştiğinde hem serumda hem de idrarda önemli ölçüde yükselir(5).

NGAL, ABH gelişen hastaları belirlemede mükemmel bir belirteçtir. ABH gelişmeyen hastalarla karşılaştırıldığında, ABH gelişen hastaların idrar NGAL değerleri önemli ölçüde yükselir(6). Serum kreatinine oranla idrar NGAL düzeyi **24-48 saat öncesinden yükselmektedir(7)**. NGAL düzeyi KPB'tan 2 saat sonra yaklaşık 15 kat, 4. Saatte ise 25 kat artış göstermiştir. Kardiyak cerrahi sonrası 4. Saatte ölçülen idrar NGAL ölçümleri, 100 ng/ml cut-off değeri kullanıldığında; ABH saptanmasında % 91 sensitivite ve % 91 spesifite göstermektedir(8). Bu durumda özellikle yoğun bakım hastaları için idrar NGAL ölçümünün serum kreatinine üstün olduğu düşünülmektedir(9).

Ancak NGAL'in klinik kullanımı için cut-off değeri üzerinde ortak bir karara varılamamıştır. Bunun için farklı hasta guruplarında çok daha fazla araştırma yapılmasına gerek vardır(10).

Bu çalışmanın amacı; KPB altında opere edilen hastalarda böbrek hasarının şiddetini belirlemede serum kreatinin ile idrar NGAL'in karşılaştırılması ve KPB sonrası gelişen ABH için uygun cut-off değerlerinin belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

Dünyada ve Türkiye'de Düünden Bugüne Kalp Cerrahisi

Modern kalp cerrahisi, 1938 yılında Gross'un başarılı Patent Duktus Arteriyozus (PDA) ligasyonu ile başladı. 1953' de Gibbon ilk defa kalp-akciğer makinesini kullanarak Atrial Septal Defekt'i (ASD) kapattı(11). 1967'de Favalaro ve Efler safen ven kullanmak suretiyle ilk modern koroner bypass ameliyatını gerçekleştirdiler(12).

Ülkemizde ilk koroner bypass ameliyatı Dr. Aytaç tarafından, safen ven kullanılmak suretiyle yapıldı (13). Türkiye'de seri halde ve bol vakayla koroner bypass ameliyatlarını yerleştirmek ise Ankara Yüksek İhtisas Hastanesi'nde Dr. Bayazıt ve arkadaşları tarafından gerçekleştirildi. İnternal Mamaryan Arterin hemen her vakada ve değişik uygulama çeşitleriyle kullanılmasında İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü'nden Dr. Cihat Bakay'ın önemli katkıları oldu(14).

1966 yılında ilk insandan insana kalp nakli ameliyatını Dr.C.N. Bernard Güney Afrika'da gerçekleştirdi. Onu izleyen yıl içinde Dr. Bayazıt Ankara' da ve Dr. Ersek İstanbul Göğüs Cerrahi Merkezi' nde teknik yönden başarılı iki kalp nakli gerçekleştirdiler(15).

Ülkemizde pediyatrik kalp cerrahisi de büyük gelişme göstermiştir. 5 Mayıs 1963'de Hacettepe Çocuk Hastanesinde Dr. Aytaç ve ekibi tarafından Fallot Tetralojili bir çocukta Total Korreksiyon ameliyatı gerçekleştirildi(16). 1969 yılında Dr. Aytaç' ın başkanlığında Hacettepe'de ilk Pediyatrik Kalp Cerrahisi Departmanı kuruldu ; bu departmanda pek çok ender konjenital kalp ameliyatları yapıldı(17,18). Günümüzde yılda dört binin üzerinde pediyatrik ve doğuştan kalp ameliyatı yapılmaktadır(19).

Türkiye bugün açık kalp cerrahisi batı standartlarında, çok başarılı sonuçlarla uygulanmaktadır. Bu başarının gerçekleştirilmesinde Kardiyoloji ve Anesteziyolojideki gelişmelerin ve ekip çalışmasının çok önemli payı vardır. Kalp cerrahisinin bu gurur verici ilerlemesinde Hacettepe'nin kurucusu Prof. Dr. İhsan Doğramacı'nın, Haydarpaşa Göğüs Cerrahisi Merkezi'nin kurucusu Prof. Dr. Siyami Ersek'in ve İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü ile Florence Nightingale Hastanesi'nin kurucusu olan Prof. Dr. Cemi Demiroğlu'nun büyük katkıları olmuştur(15,20).

Kalp Akciğer Makinesi (Ekstrakorporal Dolaşım)

Kalp cerrahisi sırasında cerrahi tekniklerin başarıyla uygulanabilmesi için operasyon alanının genellikle kansız ve hareketsiz olması gerekir. Kalbin pompalama ve akciğerlerin solunum fonksiyonlarını geçici olarak üstlenen cihaza kalp-akciğer makinesi denir. Kalp ve akciğerlerin devre dışı bırakıldığı ve dolaşımın kalp-akciğer makinesiyle sürdürüldüğü bu duruma "Ekstrakorporal Dolaşım" , yapılan işleme ise Kardiyopulmoner Bypass (KPB) denir.

Açık kalp cerrahisinde KBP'nin amacı öncelikle sistemik homeostazisi sağlamaktır. Bunu da sistemik perfüzyonu, kanın oksijenlenmesini ve aynı zamanda da karbondioksitin elimine edilmesini sağlayarak gerçekleştirir. Ekstrakorporal

sirkülasyon sistemi bu fonksiyonları gerçekleştirmek üzere şu bölümlerden oluşur: pompa (yapay kalp), oksijenator (yapay akciğerler), rezervuar, ısı değiştirici, filtre, kanüller ve bağlantı tüpleri(21).

Kardiyopulmoner Bypass'a Hazırlık Basamakları

Hastanın KPB için hazırlandığı ilk aşamadır. Bu aşamada; kardiyopulmoner fonksiyonların ve bazı biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi ve operasyona hazırlık için gerekli olan monitörizasyon, arteriyel ve venöz yolların takılması, pulmoner arter kateterizasyonu, arter ve ven greftlerinin hazırlanması, otolog kan toplanması, pompanın hazırlanması işlemleri yapılır. Bu aşamada antikoagülasyon ve kanülasyon uygulanır.

Antikoagülasyon

KPB'ye geçilmeden önce hasta, önceden hesaplanmış dozda heparinize edilir. Heparin KPB işleminde kullanılan tek antikoagülandır. Trombozu engellemek için yeterli heparinizasyon mutlaka kanülasyon öncesi yapılmalıdır. Heparinizasyon dozu genellikle 3 mg/kg (200-400 ünite/kg) 'dır. Antikoagülasyonun yeterli olup olmadığı Activated Tromboplastin Time (ACT) ile değerlendirilir. Normal kişilerde ACT 0-120 saniyedir. KPB sırasında ACT en az 400-480 saniye üzerinde tutulmalıdır. KPB'in sonlandırılmasından sonra Protamin verilerek ACT normale döndürülür. KPB'dan çıkış sonrası dönemde yapılan antikoagülasyonun geri döndürülmesi gerekir. Normalde 1 mg heparine karşılık 100 Ü protamin ile nötralizasyon yapılır.

Kardiyopulmoner Bypass İle Kardiyovasküler Cerrahi

Aorta kanülü KPB hattına bağlandıktan sonra varsa yolda kalan hava çıkarılır ve tespit edilir. Sağ atriumda, genellikle atrial appendiksin tabanına bir purse-string dikiş geçilir, ve buradan inferior vena kavaya doğru tek, geniş, çift orifisli bir venöz kanül ilerletilir. Bu noktadan sonra KPB'ye geçilerek sistemik hipotermi uygulaması ile vücut ısısı 32-34°C'ye indirilir. Kademeli soğutma yapıldığı sırada, aort köküne kardiyopleji solüsyonunu vermek ve aortik cross-klemp sonrasında ventrikül dekompresyonunu sağlamak üzere küçük bir kateter yerleştirilir. Vücut ısısı 32-34 °C'ye indiğinde ve akım stabilize edildiğinde aortik kanülün proksimaline, kardiyopleji kateterinin distaline aorta klempini yerleştirilir. Asendan aortanın aterosklerotik olarak sık tutulması nedeniyle aortik kross-klemp (AKK) serebrovasküler sisteme olabilecek plak embolileri nedeniyle dikkatle yerleştirilmelidir. Aortik krossklempin yerleştirilmesi ile birlikte aort köküne kardiyopleji infüzyonuna başlanır. Kardiyopleji infüzyonunu takiben kalpte hemen her zaman anında diastolik arrest gerçekleşir. Arrest sonrası kalp gevşek hale gelir ve kolayca manipüle edilir(21).

Miyokardiyal Korunma Yöntemleri

Kardiyak cerrahi uygulanan hemen tüm hastalarda değişik derecelerde miyokard zararı oluşur. Bu durum erken postoperatif morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindedir. AKK konulduktan sonra miyokard canlılığının ve fonksiyonlarının devamı miyokard koruma tekniklerinin başarısına bağlıdır. Bu amaçla uygulanan yöntemler üç başlık altında toplanabilir(22,23).

Hipotermik Fibrilasyon

KPB yardımıyla sağlanan sistemik hipotermi sonrası AKK konularak, özel bir fibrilatörle kalp ventriküler fibrilasyona sokulur.

Kristaloid Kardiyopleji

20 mEq/L potasyum (K+) içeren özel kristalloid solüsyonlarla kalp diyastolde durdurulur.

Kan Kardiyoplejisi

Hastadan alınan oksijenlenmiş kana 20 mEq/L K⁺ ve özel birtakım maddelerin eklenmesi ile yapılır. Kristaloid kardiyoplejide olduğu gibi kalp diyastolde durdurulur. Hipotermi ile miyokard oksijen ihtiyacının azaldığının, normotermide ise miyokardiyal fonksiyonların daha iyi korunduğunun anlaşılmasıyla ılık (29 °C) kan kardiyoplejisi gündeme gelmiştir. Böylece hem miyokard daha iyi korunmaya çalışılmış hem de postoperatif ventrikül disfonksiyonu önlenmeye çalışılmıştır.

Kardiyopleji solüsyonları genellikle antegrad yolla verilir. Şiddetli proksimal koroner arter darlıklarında, tıkanıklıklarında kardiyopleji dağılımı uygun olmayabilir. Aort yetersizliği gibi kapak operasyonlarında da bazı sınırlamalar vardır. Bu nedenle retrograd kardiyoplejiye ilgi artmıştır ancak retrograd kardiyopleji tek başına yetersiz olmaktadır. Sol ventrikül kapillerlerine retrograd akımın % 70' i ulaşırken antegrad akımda bu oran % 90' a çıkmaktadır(23).

Ekstrakorporal Dolaşıma Bağlı Komplikasyonlar

KPB tüm teknik gelişme ve artan tecrübelerle rağmen hemen bütün doku ve organlarda hasara yol açar. Kan ve kan ürünlerinin yabancı bir yüzeye teması, iskemi-reperfüzyon hasarı, sisteme giren hava ve partiküller KPB' ın olumsuz etkilerine yol açan başlıca nedenlerdir.

Hematolojik Etkileri

Kanülasyon yapılmadan önce pıhtılaşmayı önlemek amaçlı heparin yapılır. ACT'nin fazla olmasında intraoperatif organ içi kanamalar, protamin sülfat ile yapılan nötralizasyonun yetersiz olması durumunda ise postoperatif kanamalar görülebilir. Kanamaların büyük bölümü cerrahi hemostazın yetersiz olmasına bağlı olmakla birlikte operasyon sonucu görülen pıhtılaşma bozukluğu da kanamaya yol açabilir. KPB sırasında hemodilüzyon nedeniyle trombosit miktarı yaklaşık % 50 oranında azalır. Aynı zamanda yabancı yüzeye temas ve hipotermi nedeniyle trombositlerde fonksiyon bozukluğu görülür. KPB 'a girildiğinde kan ve kan ürünlerinin endotel ile kaplı olmayan yabancı bir yüzeye temas etmesi nedeniyle trombositlerin yanısıra kanın diğer şekilli elemanlarının ve kan proteinlerinin hasarı kaçınılmazdır. Oksijenatör, filtreler, roller pompa ve aspirasyon da kanın hasarına katkıda bulunur. Eritrosit membranında hasar sonucu oluşan hemoliz nedeniyle hemoglobin açığa çıkar ve hücre içi potasyum miktarı artar(22,24).

İnflamatuar Etkileri

KPB'nin neden olduğu olumsuz tablonun, immünolojik gelişmelerini henüz tamamlamamış olan pediyatrik guruptaki hastalarda kalıcı morbidite ve mortalite

riski yaratabileceği bilinmektedir. “Postperfüzyon sendromu,” “capillary leak syndrome”, pump poisoning”, veya “sistemik inflamatory response syndrome (SIRS)” olarak da adlandırılan bu tablonun temel nedeni KPB ‘ta yer alan parçaların yabancı (nonendotelize) yüzeylerinin vücutta yarattığı yaygın enflamatuvar reaksiyondur(21).

KPB sırasında kanın yabancı yüzeyle teması, protamin-heparin kompleksinin oluşumu ve iskemik miyokardın reperfüzyonu sonrası kompleman sistemi aktive olur. KPB’ın başlattığı inflamatuvar yanıt sonucu hücre nekrozu ve kapiller geçirgenlikte artış meydana gelir. Bu durumun klinik yansıması intersitisyel sıvı artışı nedeniyle ödem ve kalp, akciğer, böbrek, karaciğer, beyin, pankreas gibi organlarda fonksiyon bozukluğudur. Aktive olan kompleman sistemi elemanı C3a trombositleri aktive ederek agregasyona, mast hücrelerinden ve bazofillerden histamin deşarjına neden olarak vasküler permeabilitenin artmasına, aktifleşen lökositlerden lizozomal enzimler ve serbest O₂ radikalleri salgılanmasına neden olur. Koagülasyon sisteminin ve fibrinolitik sistemlerin aktivasyonu trombüs oluşumu ve kanamalara neden olabilir. Nötrofiller kapillerleri daraltarak iskemik dokuların reperfüzyonunu engelleyebilir(21).

Kalp Üzerine Etkileri

Yapılan cerrahi işlemler kross klemp sırasında oluşan miyokard iskemisi, reperfüzyon hasarı, inflamatuvar ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu KPB sonrası kardiyak fonksiyonlarda bozulmanın nedenleri arasında sayılabilir. Hücre ölümü olmadan miyokard depresyonu ve sersemleşmiş miyokard olarak tanımlanan “Stunning” KBP sonrası ortaya çıkan Düşük Kalp Debisi Sendromu’nun (DKDS) önemli nedenlerinden biridir. Kardiyoplejik arrest sırasında anaerobik miyokard metabolizması devreye girer , glikolizis, laktat üretiminde artış ve asidoz oluşur.

KBP sırasında oluşan inflamatuvar yanıt ve n6trofil aktivasyonu miyokard 6demini artırır. Bu artışın 6nemli sebepleri plazma kolloid ozmotik basınca azalma, y6ksek koroner perfuzyon basıncı, ventrik6llerin distansiyonu ve ventrik6ler fibrilasyondur. Kros klemp s6resince kaçınilmaz olarak miyokardiyal stunning meydana gelir(21,22).

Akciğerlere Etkileri

KPB sırasında prime sol6syonu nedeniyle hemodil6syon oluşmakta ve plazma onkotik basıncı d6şmektedir. Bu durum akciğerde interstiyel aralıktaki sıvı birikimine neden olur. Pompaya albumin eklenerek onkotik basınç d6ř6ř6 azaltılabilir. Pompa sırasında pulmoner ven6z basınç artışı akciğer 6demine neden olur. Postoperatif d6nemde akciğerlerde atelektazi sık karşılaşılan durumlardan biridir. KPB tip-2 alveol h6crelerinin sayısını ve s6rfaktan yapısını azaltarak postoperatif atelektazi gelişimine katkıda bulunur. KPB sırasında akciğerler genellikle s6nd6r6lmekte ya da sabit veya aralıklı şişirilmektedir. Bu durum atelektazi gelişimini kolaylaştırmaktadır(21).

B6breklere Etkileri

Ekstrakorporal dolaşım, b6brek fizyolojisini ve fonksiyonlarını 6nemli 6lç6de etkiler. Açıkt kalp cerrahisi sonrasında karşılaşılan en ciddi komplikasyonlardan biri akut b6brek yetmezliğidir. Kardiyovask6ler operasyon geçiren ve operasyon 6ncesinde b6brek fonksiyonları normal olan hastaların yaklaşık % 17' sinde renal fonksiyon kaybı veya yetmezlik izlenir; bunlardan renal replasman tedavisi gereken olgularda mortalite % 40-60 gibi oldukça y6ksek d6zeylerde(25).

Bazal kreatinin düzeyine kıyasla kreatininde %25 artış olguların yaklaşık % 50'sinde bildirilmiştir. Yaş, preoperatif böbrek hastalığı, diyabet, hipertansiyon ve sol ventrikül (LV) ejeksiyon fraksiyon (EF) düşüklüğü KPB sonrası böbrek fonksiyonlarında bozulma eğilimini artırmaktadır. KPB sonrası gelişen böbrek yetmezliğinde birçok etkenin rolü vardır. Fizyolojik şartlarda ortalama kan basıncı 80 mmHg'nin altına düşünceye kadar glomeruler filtrasyon hızı (GFH) otonomiyasyonla korunur. Kardiyak cerrahi sırasında ortalama kan basıncı kritik sınırın altında seyrederek . Kardiyak cerrahiye maruz kalan hastalarda böbrek kan akımında belirgin şekilde düşüş (% 25-70) ve glomeruler filtrasyon oranında azalma olduğu gösterilmiştir. Hastaların anjiyotensin dönüştürücü enzim, anjiyotensin reseptör blokerleri, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, radyokontrast ajanlar gibi nefrotoksik ilaçlara maruz kalmaları böbrek yetmezliği riskini artırır.

KPB sırasında düşük perfüzyon basıncı ve pulsatil olmayan akım böbrek kan akımını azaltarak renin salınımını ve anjiyotensin-II yapımını artırır.

KPB sırasında hastalar güçlü sistemik inflamatuvar olaylara maruz kalırlar. İnflamasyon iskemik böbrek hasarı için majör risk faktörüdür(21,25).

Nöropsikiyatrik Etkileri

KPB sonrasında görülen nörolojik komplikasyonlar önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Nörolojik hasar mortalite oranını artırdığı gibi hastanın yaşam kalitesinin bozulmasına, hastanede kalış süresinin uzamasına neden olur. Serebral kan akımındaki değişiklikler, serebral reperfüzyon hasarı, embolik olaylar ve inflamatuvar yanıt KPB sonrası görülen nörolojik komplikasyonların bilinen en yaygın nedenleridir. Kalıcı nörolojik hasarın en önemli nedeni hava ve partikül embolileridir. Hava embolisi kanda hızlı erimeyen azot nedeniyle oluşur. KPB'nin arter hattına hava girmesi veya açılan kalp boşluklarından havanın yetersiz çıkarılması nedeniyle

serebral hava embolisi oluşur. KPB sırasında koagülasyon bozukluklarına bağlı olarak serebral kanamalar nedeni ile nörolojik hasar oluşabilir. Hipotermi sonucu hızlı ısınma nörolojik hasarın diğer bir nedenidir. Hipotermik KPB sırasında kan asit-baz dengesi nörolojik sistemi etkiler(26,27).

Gastrointestinal Sisteme Etkileri

Gastrointestinal (GİS) kanaması sıklıkla 1-5. haftalar arasında ve gastroduodenal bölgede görülür. Diğer gastrointestinal komplikasyonlar; pankreatit, ülser perforasyonu, mezenter iskemisi, ileus, kolesistit, divertikülit ve karaciğer yetmezliğidir. KPB sonrası karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme sıklığı % 25-35'tir; bu durumun başlıca nedenleri karaciğer hipoperfüzyonu, hemoliz, sistemik inflamatuvar yanıttır. Özellikle kalp yetmezliği, şişmanlık, operasyondan önce heparin kullanımı, masif kan tranfüzyonu ve böbrek yetmezliği KPB sonrası hiperbilirubineminin başlıca nedenleridir. Karaciğerde sentezlenen pıhtılaşma faktörlerinin (fibrinojen, protrombin, Faktör V, VII, IX ve X) azalması sonucu kanama görülebilir. Postoperatif dönemde komplikasyonları azaltmak için yeterli hidrasyon sağlanmalı ve hepatotoksik ilaçlardan kaçınılmalıdır(21).

Endokrin Sisteme Etkileri

Tiroid, paratiroid, hipofiz, adrenal bezler ve pankreas KPB 'tan etkilenmektedir. KPB sırasında heparin, hemodilüsyon, kanın yabancı yüzeyle teması, nonpulsatil akım, hipotermi ve akciğerlerin söndürülmesi normal nörohormonal cevabı değiştirmektedir. Antidiüretik hormon (ADH) veya vazopressinin özellikle KPB'ın başlangıç aşamasında salgılanması artar. Antidiüretik etkisi nedeniyle böbrekten su atılımını azaltır. KPB sırasında yetersiz insülin salınımı, hipotermi nedeniyle glikozun kullanımının azalması, epinefrin ve kortizol gibi hormonların artması

sonucu kan glikoz düzeyi artar. Hipotermi sırasında insülin cevabı azalırken ısınma sırasında artmaya başlar. Açık kalp cerrahisinde hiperglisemi diyabetik olan ve olmayan hastalarda morbidite ve mortaliteyi arttıran risk faktörlerinden biridir. Hipergliseminin kalp ve beyin üzerine olumsuz etkileri vardır ve KPB sonrası bu organlara ait komplikasyonları artırır. Kan iyonize kalsiyum konsantrasyonu paratiroid hormon tarafından düzenlenmektedir. Kan iyonize kalsiyum düzeyi KPB'nin başlarında hemodilüsyon ile azalmakta, sonra kompensatuar olarak artmaktadır. KPB sırasında kan kalsiyum ve magnezyum düzeyi azalır. Protaminin hipokalsemik etkisi vardır(21).

Kreatin ve Kreatinin Metabolizması

Kreatin; kaslarda, beyinde ve kanda hem fosfokreatin şeklinde, hem de serbest halde bulunur. Normalde idrarda da az miktarda kreatinin bulunur. Kreatinin, kreatin'in anhidritidir. Bu, büyük ölçüde kas içinde kreatin-fosfattan fosfatın geri dönüşümsüz şekilde çıkarılmasıyla oluşur. Yirmi dört saat içinde idrarla atılan kreatinin miktarı kas kitlesi ile orantılıdır.

Kreatin Yıkımı

Kreatinin ve fosfokreatinin spontan olarak yavaş ve sabit bir hızla halkalaşır, kreatinine döner ve idrarla atılır. Vücuttan atılan kreatinin miktarı vücudun toplam kreatin fosfat içeriği ile orantılıdır ve toplam kas kütlesini tahmin etmede kullanılır. Kas kitlesi azaldığında idrar kreatinin içeriği de azalır. Kan kreatinin düzeyindeki artış böbrek fonksiyon bozukluğunu gösterir.

Kan Testleri ile Kreatinin Değerlendirilmesi

Serum kreatinin düzeyi rutin taramalar ve izlemeler için yararlı bir testtir. Serum kreatinin düzeyi ile GFH arasında ters lineer bir ilişki vardır. Normal serum kreatinin düzeyi ortalama 0.6-1.2 mg/dL 'dir.

Kreatinin, distal nefrondaki çok düşük düzeyde olan sekresyonu hariç tutulursa, ne reabsorbe ne de sekrete edilmeden serbestçe filtre edilir. Bu yüzden glomeruler fonksiyonu gösterir. Kreatinin klirensi ise GFH'nın özel bir göstergesidir.

Kreatinin klirensi (KK) şu şekilde hesaplanır:

$$KK = 0.7 \times \text{idrar kreatinini (mg/dl)} \times \text{idrar volümü (ml/gün)} / \text{plazma kreatinini}$$

Kreatinin klirensinin referans aralığı erkeklerde 97-137 ml/dak/1.73 m², kadınlarda 88-128 ml/dak/1.73 m² ' dir. Kreatinin klirensi yaşla azalır; bu azalma her dekat için 6.5 ml/dak/1.73 m² ' dir.

Kreatinin klirensi:

>50 ml/dk ise böbrek fonksiyonu normaldir.

30-50 ml/dk arasında ise böbrek fonksiyon bozukluğu vardır.

10-30 ml/dk arasında ise böbrek rezervi tükenmiştir.

<10 ml/dk ise son dönem böbrek yetersizliği vardır (28,29).

Kreatinin düzeylerinde normal limitler içindeki artışlar bile böbrek fonksiyonlarında önemli oranda azalmayı gösterir. Örneğin kan kreatinin düzeyinin 0.6 mg/dL'den 1.2 mg/dL'ye çıkması, her iki değer de normal sınırlar arasında

olmasına rağmen böbrek fonksiyonlarında ve GFH'da % 50'lik bir kayıp olduğunu gösterir. Bazal değerlerin bilinmediği durumlarda bu önemli bulgu gözden kaçabilir.

Cockcroft ve Gault formülünde serum kreatinini, yaş, cinsiyet ve kilo kullanılarak ml/dk cinsinden kreatinin klirensi hesaplanır. Çalışmalarda ölçülen kreatinin klirensi ile korelasyonu iyidir (R²= %84).

Cockcroft-Gault Formülü= $\frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{kilo} \times F \text{ (mg/dl)}}{72}$

Plazma kreatinini x72

Hasta erkekse F= 1

Hasta kadınsa F= 0,85

Kan üresi veya kan üre azotu hidrasyon, idrar akımı, diyetle alınan protein miktarı ile önemli değişiklikler gösterdiğinden, tek başlarına böbrek fonksiyonu hakkında kreatinin kadar sağlıklı bilgi verememektedirler. Üre ile BUN arasındaki ilişki önemlidir.

Üre=BUN x2.14' dür(25).

Böbrek Fonksiyonları İle İlgili Bazı Terimler

Oligüri: Günde 100-500 cc arası idrar çıkarılmasıdır. Erken teşhis hayati önem taşır. Artık saatte 20 ml den daha az idrar volümü oligüri olarak isimlendirilmektedir.

İnkomplet anüri: Günde 1-100 cc arası idrar çıkarılmasıdır.

Komplet (mutlak) anüri:Hiç idrar çıkarılmamasıdır.

Nöktüri: Her gece en az 1 kez idrar yapmak için kalkılmasıdır.

Obstrüktif üropati: Üriner yolda tıkanıklık yapan durumlara denir.

Obstrüktif nefropati: Böbreklerde, üriner yolda tıkanıklık yapan nedenlerin yol açtığı anatomik ve fonksiyonel bozukluklardır.

Plazma Kreatinin Düzeyini Yükselten Durumlar

Kreatinin İtrahının Azalması

Aşağıda sayılan bazı durumlar kreatinin itrahını azaltmaktadır:

Glomeruler filtrasyonun azalması,

Akut ve kronik böbrek yetmezliği,

Tübüler sekresyonun azalması,

Simetidin, Trimetoprim, Amilorid, Triamteren, Spironolakton,

Kreatinin Yapımının Artması

Masif rabdomiyoliz, pişirilmiş et veya et suyunun fazla tüketilmesi gibi durumlarda kreatinin yapımı artmaktadır

Kreatinin'le Benzer Reaksiyon Veren Bileşikler

Bazı bileşikler kreatininle benzer reaksiyon vermek suretiyle kan kreatinin düzeyinin yüksek ölçülmesine neden olurlar. Bulardan bazıları aşağıda gösterilmiştir:

Ketoasidoz durumunda asetoasetik asit, sefoksetin, flusitosin

Akut Böbrek Yetmezliği

Akut Böbrek Yetmezliği (ABY) son yıllarda teşhis ve tedavideki gelişmelere rağmen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. ABY genel tanımıyla azotlu atıkların (üre) vücuttan atılmasını engelleyecek ve vücudun sıvı ve elektrolit dengesini bozacak kadar böbrek fonksiyonlarında meydana gelen ani değişme olarak tanımlanmaktadır(23,34,35).

Kardiyovasküler cerrahiden sonra gelişen ABY oranı % 5-31 değişmektedir . ABY sıklığındaki bu farklılığın nedeni tanıda değişik kriterlerin (30'dan fazla) kullanılmasıdır. ABY tanısında kullanılan kriterlerden bazıları:

Serum kreatininde 48 saat içinde 0.5 mgr/dL artış;

Serum kreatininde 0.3 mgr/dL veya % 20' den fazla artış;

48 saat içinde serum kreatininde 1 mgr/dL artış(34).

Akut Böbrek Yetmezliği Tanımı, RIFLE ve AKIN Sınıflandırılmaları

Klasik anlamda ABY denildiğinde fiziksel travma, enfeksiyon, enflamasyon, hipotansiyon veya toksisite nedeniyle aniden başlayan böbrek yetersizliği anlaşılmaktadır(34).

ABY serum kreatinin konsantrasyonunda başlangıçtaki değerden 0.5 mg/dL veya daha fazla artış veya kreatinin klirensinde % 50 düşüş ile açıklanmaktadır.

Bununla birlikte ABY için evrensel bir tanım bulunamamıştır(35,36).

2000’li yıllara girerken ABY tanımlarındaki farklılıkları gidermek ve fikir birliği oluşturmak için çalışmalar başlatılmıştır. Bu nedenle Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) grubu gözetiminde bir panel düzenlenmiş ve ABY için RIFLE olarak kısaltılabilecek bir sınıflandırma geliştirilmiştir. Bu sınıflama ile ABY konusunda aynı dilin konuşulması, araştırmaların kıyaslanabilirliğinin sağlanması, çok merkezli çalışmaların koordineli bir şekilde yapılabilmesi ve epidemiyolojik çalışmaların oluşturulabilmesi amaçlanmıştır(35,37,38).

RIFLE terimi ; **Risk**, **Injury** (hasar), **Failure** (yetersizlik), **Loss** (kayıp) ve **End stage** (son dönem) terimlerinin ilk harflerinden oluşur.

RIFLE kriterleri böbreğin risk durumunu (**R: Risk**), böbrek hasarını (**I: Injury**) ve böbrek yetmezliğinin gerçekleşip gerçekleşmediğini belirlemekte üstünlük sağlayan bir sınıflandırmadır. Ayrıca, renal fonksiyon kaybı (**L: Loss of renal function**) ve böbrek hastalığının son dönemini (**E: end-stage kidney disease**) belirlemektedir.

RIFLE kriterlerine göre ABY riski (R.Risk) serum kreatinin seviyesinde meydana gelen % 50 artış ve buna bağlı olarak GFH’de meydana gelen % 25’lik düşüş ya da idrar atılımının 6 saatten uzun sürede saatte 0.5 mL kg düzeyinin altına düşmesi ile tanımlanır. **Böbrek hasarı** (I: Injury) serum kreatinin seviyesinin 2 katına çıkması ve idrar atılımının 12 saatten fazla süre boyunca, saatte 0.5 mL kg’dan daha düşük olmasıyla tanımlanmaktadır. **Böbrek yetmezliği** (F: Failure) ise serum kreatinin seviyesinde meydana gelen 3 kat yükselme, GFH’de meydana gelen % 75 azalma ya da 24 saatten fazla süre idrar atılımının saatte 0,3 mL kg’dan az olması ya da 12 saatten fazla süren anüri ile tanımlanmaktadır(35).

RIFLE kriterlerine göre **renal fonksiyon kaybı (L: Loss of renal function)** hastanın 4 haftadan uzun süre renal replasman tedavisi görmesi olarak tanımlanmıştır. **RIFLE kriterlerine göre, renal fonksiyonların tümüyle kaybı ise (E: End-stage renal disease)** olarak tanımlanmış ve bu sınıflandırmada tedavi ile iyileşemeyecek hastalar belirtilmiştir.

RIFLE sınıflandırması ABY sendromunun kavramsal olarak anlaşılmasını sağlamış ve birçok klinik çalışma ile başarılı olduğu test edilmiştir. Ancak ileriki zamanlarda yapılacak yeni çalışmalar ve ABY tedavi ve tanısında meydana gelen yeni değişikliklerle RIFLE kriterlerinin geliştirilmesi sağlanmalıdır(38).

Eylül 2004 tarihinde ADQI, üç nefroloji derneği (American Society of Nephrology-ASN, International Society of Nephrology-ISN , National Kidney Foundation-NKF) ve ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) temsilcileri ; akut böbrek yetersizliğinin bütün spektrumunu ifade etmek üzere **akut böbrek hasarı (Acute Kidney Injury-AKI)** terimini önermişlerdir (39).

Bu terimin önerilmesi; böbrek fonksiyonunda akut bir azalmanın genellikle bir hasarı izlemesi nedeniyledir. Üç evre olarak yapılan AKI sınıflaması Tablo 1' de verilmiştir.

Tablo 1. AKI sınıflama/dereceleme sistemi

	Kreatinin değeri ölçütü	İdrar çıkışı ölçütü
Evre I	Kreatininde >0.3 mgr/dl ya da 1.5-2 kat artış	<0.5 ml/kg/saat >6 saat
Evre II	Kreatininde>2-3 kat artış	<0.5 ml/kg/saat >12 saat
Evre III	Kreatininde>3 kat ya da >4 mgr/dl üzerinde artış (en az 0.5 mgr/dl akut yükselme)	<0.3 ml/kg/saat >24 saat veya anüri >12 saat

Ayrıca yukarıdaki kurumların katılımı ile AKIN (Acute Kidney Injury Network) kurulmuştur. Bu kuruluşun amaca; uluslararası, disiplinler arası ve dernekler arası birlikteliği sağlamaktır.

Akut böbrek hasarı (AKI) , böbrek fonksiyonlarında ani (48 saat) düşmeyi ifade eder. Bu düşüş için ölçüt olarak kreatinin kullanılır ise; mutlak değer olarak 0.3 mgr/dl veya daha fazla görelî artış veya serum kreatininde % 50 veya daha fazla (başlangıca göre 1.5 kat) artış varlığı aranır. İdrar miktarında düşme (6 saat boyunca 0.5 ml/kg daha az idrar) başka bir ölçüt olarak kullanılabilir.

AKI sisteminde sınıflamada duyarlılık yükseltilmiştir. Bunun nedeni ; serum kreatininde 0.3 mgr/dl düzeyindeki bir yükselmenin bile mortaliteyi artırdığının gösterilmesidir(34,39).

Akut Böbrek Yetersizliğinin Tipleri

ABY böbrek hasarlanmasının kaynağına göre 3 gurup altında incelenir :
Prerenal, renal (intrinsik) ve postrenal :

Prerenal Akut Böbrek Yetmezliği

Prerenal ABY en sık görülen böbrek yetmezliği şeklidir. Prerenal faktörler ABY nedenlerinin en büyük bölümünü (%60-70)'ini oluşturmaktadır (28,41).

Prerenal ABY'de böbrek fonksiyon kaybının nedeni; volüm daralmasına veya efektif kan volümünün azalmasına bağlı olarak gelişen böbreğin perfüzyon bozukluğudur. Böbrek kan akımı ve glomerüler ultrafiltrasyon basıncı erken dönemde düzelse prerenal ABY geri döner. Hipoperfüzyonun ağır ve uzun süreli olması durumunda böbrek dokusunda anatomik hasarlanma oluşur ve sonuçta renal ABY ortaya çıkar(28). Prerenal ABY sınıflaması ve başlıca nedenleri Tablo 2' de gösterilmiştir.

Tablo 2. Prerenal ABY sınıflaması ve başlıca nedenleri

I. Hipovolemi:

- A. Hemoraji, dehidratasyon
- B. Gastrointestinal sıvı kaybı: Kusma ishal
- C. Renal yolla sıvı kaybı: Diüretik, ozmotik diürez
- D. Ekstravasküler alnda sıvı birikimi: Peritonit, yanık, hipoalbuminemi

II. Kalp debisinde azalma:

- A. Kalp yetersizliği, aritmiler, kardiyak tamponad
- B. Diğer nedenler: Pulmoner hipertansiyon, masif pulmoner emboli

III. Renal/sistemik vasküler direnç oranında azalma:

- A. Sistemik vazodilatasyon: Antihipertansifler, sepsis

B. Renal vazokonstrüksiyon:

C. Hepatorenal sendrom, hiperkalsemi, katekolaminler

IV. Renal otheregölasyon cevabının yetersiz olduğu Renal hipoperfüzyon:

A. ACE inhibitörleri

V. Hiperviskozite sendromu:

Multiple miyelom,

Makroglobulinemi, polistemi

Prerenal Akut Böbrek Yetmezliğinde Bazı Kan ve İdrar Bulguları

Prerenal ABY böbreğe gelen kan akımının yetersiz olduğu fonksiyonel bir durum olup gerçek bir yetmezlik değildir. Renal kompensatuar mekanizmalar filtrasyonun devamlılığını sağlar; filtre edilen suyun her zamankinden daha büyük bir kısmı tübüllerden geri emilir. Bu aşırı su geri emilimi beraberinde üreyi de sürükler; peritübüler kana geçen üre, kan üre değerini yükseltir. Kreatinin ve diğer toksinler tübüler geri emilime uğramadıklarından kana geçemezler. Bu tabloya prerenal azotemi denilir. Prerenal ABY'de idrar maksimum düzeyde konsantre edilir; bu nedenle prerenal ABY'li hastaların idrar özellikleri farklılık göstermektedir (Tablo 3).

Tablo 3. oligürik böbrek yetmezliğinde idrar parametreleri

Ölçüt	Prerenal	Renal
İdrar dansitesi	>1020	<1010
İdrar ozmolalitesi (mOsm/kg)	>500	<350
İdrar Na (mEq/l)	<20	>40
İdrar/plazma üre nitrojen	>8	<3
İdrar/plazma kreatinin	>40	<20
*RFİ	<1	>1
**FENA	<1	>1

*RFİ (Renal failure indeks) = Üriner Na + Üriner Kr / Plazma Kr

**FENA (Fraksiyone sodyum atılımı) % = (Üriner Na / Plazma Na + Üriner Kr / Plazma Kr) x 100

Renal Akut Böbrek Yetmezliği

Renal (intrinsik) ABY nefronun glomerül, tübül, vasküler yapılarının veya interstisyumun hasarlanması sonucu gelişir. Vakaların çoğu akut tübüler nekrozun (ATN) gelişmesiyle sonuçlanan iskemiye veya nefrotoksinlere bağlı olarak gelişir. Yoğun bakım ünitelerinde görülen ABY'nin en sık nedeni sepsistir(28,42). Renal ABY sınıflaması ve başlıca nedenleri Tablo 4' te gösterilmiştir.

Tablo 4 . Renal ABY'nin Sınıflaması ve Başlıca Nedenleri

I.Renovasküler tıkanıklık (Bilateral veya fonksiyone tek böbrek varlığında unilateral):

- A. Renal arter tıkanıklığı: Emboli, tromboz, aterosklerotik plak
- B. Renal ven tıkanıklığı: Tromboz, bası

II. Renal mikrovasküler yatağın veya glomerüllerin hastalıkları:

- A.Vaskülit, glomerülo nefrit
- B. Trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom, yaygın damar içi pıhtılaşması, eklampsi, radyasyon nefriti

III. Akut tübüler nekroz:

- A. **İskemi:** Renal vazokonstriksiyon, kardiyak debide azalma
- B.**Toksinler:**
 - 1.**Ekzojen:** Radyokontrast maddeler, aminoglikozid, kemoterapi, asetaminofen
 - 2.**Endojen:** Rabdomyoliz, hemoliz, ürik asit

IV.İnterstisyel nefrit:

- A.**Allerjik:** Antibiyotikler (b-laktam, sülfonamidler) , diüretikler
- B.**İnfeksiyon:** Bakteriyel, viral, fungal
- C.**İnfiltrasyon:** Lösemi, lenfoma, sarkoidoz
- D.**İdiyopatik**
- V.**İntratübüler birikim ve tıkanıklık:** Myelom proteinleri, ürik asit

VI. Renal allograft reddi

Postrenal Akut Böbrek Yetmezliği

İdrar akımının anatomik olarak engellenmesi nedeniyle gelişen postrenal ABY % 5 oranında görülür(25). İdrar akımı üst üriner yolda tek taraflı ise diğer böbreğin normal fonksiyon görmesi halinde klinik olarak ABY gelişmez. Postrenal ABY erkek üretrasının daha uzun olması ve prostat patolojileri nedeniyle erkeklerde daha sık görülür.

Akut obstrüksiyon üriner yolda basıncı ileri derecede artırmak suretiyle glomeruler filtrasyon hızını düşürür. Obstrüksiyon kaldırıldıktan sonra böbrek fonksiyonlarının düzelme hızı ve oranı, obstrüksiyonun süresine ve birlikte olan diğer faktörlere bağlıdır. 12 haftadan daha uzun süren tam tıkanmalara bağlı ABY genellikle iyileşmemektedir.

Postrenal ABY sınıflaması ve başlıca nedenleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Postrenal ABY'nin sınıflaması ve başlıca nedenleri

I. Üst üriner yol obstrüksiyonu (Tek böbrekte çift veya iki böbrekte çift taraflı tıkanma:

A.İntrinsik : Taş, kan pıhtısı, Papiller nekroz, karsinom

B.Ekstrinsik: Aort anevrizması, retroperitoneal ve pelvik tümörler, retroperitoneal fibrozis

II. Alt üriner yol obstrüksiyonu:

A.Üreterle ilgili nedenler: Taş, pıhtı, kanser, debris, bası

B.Mesane ile ilgili nedenler: Nörojenik mesane, benign prostat hipertrofisi, prostat karsinomu, mesane karsinomu, mesane taşı

C. Üretral nedenler: Fimozis, konjenital valf

Akut Böbrek Hasarında Biyogöstergeler

Geleneksel olarak akut böbrek yetersizliğinin, yeni terminoloji ile akut böbrek hasarının ölçütü olarak en sık kullanılan laboratuvar parametreleri kan üre azotu (BUN), kreatinin ve GFH'dir. Tanımlamadaki akut böbrek yetersizliği terimindeki “yetersizlik “ sözcüğü yerine “hasar” sözcüğü kullanılmaya başlanmıştır. Hasar, GFH azalması anlamına gelmeyebilir.

Yeni biyogöstergeler ile GFH'de azalma olmadan çok önce hücresel hasarın (tübüler hasar gibi) saptanması amaçlanmıştır. Bu durum akut miyokard tanısı için kardiyak debide düşmeyi beklemeden dokuya spesifik göstergeler ile hasar tanısı konulmasına benzetilebilir. Akut böbrek hasarının yeni göstergelerle saptanmasının tanı ve tedavi sürecine olumlu katkıları şu şekilde özetlenebilir:

*Kreatinin ölçümü yaş, cinsiyet, kas kitlesi, kas metabolizması, kullanılan ilaçlar ve hidrasyondan etkilenir. Renal rezervin yüksek olması nedeniyle kreatinin ancak böbrek fonksiyonunun çok önemli bir bölümü bozulduğunda yükselecektir. GFH'nin akut değişikliklerinde, hasardan 2-3 gün sonra dengelenme oluşuncaya kadar kreatinin böbrek fonksiyonunu doğru yansıtamaz. Yeni göstergeler sayesinde akut böbrek hasarı tanısı çok daha erken konulacaktır.

*GFH'nin düşük hız aralığında, tübüler kreatinin sekresyonunun artmış olması nedeniyle serum kreatinin değeri böbrek fonksiyonlarının olduğundan yüksek sanılmasına yol açar.

*Mevcut göstergeler hasarın primer odağı hakkında (tübül, interstisyum gibi) bilgi vermemektedir.

*Akut böbrek hasarının etiyolojisi ve alttipleri sağlıklı şekilde ayırt edilebilecektir.

* Akut böbrek hasarının diğer hastalıklardan ayırt edilmesi,

*Akut böbrek hasarının erken belirlenmesi takip ve tedavi sürecine erken başlanmasını, gerekli önlemlerin hızla alınmasını, risk ve prognozun belirlenmesi ve tedaviye verilen yanıtların değerlendirilmesi suretiyle hastanede kalış süresinin ve mortalitenin azalmasını sağlayabilir(34,43).

Bu özelliklere uygun olan ve üzerinde çalışılan çok sayıda gösterge vardır. Bunların başlıcaları; plazmada bulunan Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL) ve Sistatin C ile idrarda bulunan NGAL, KIM-1, IL-18, Sistatin C' dir(39,43,44,46-48).

Bu belirteçler üzerinde gelecekte yapılacak çalışmaların ABY tanı ve tedavisinde büyük katkı sağlayacakları düşünülmektedir.

Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin-NGAL)

Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin'in diğer adları **Lipocalin-2** ve **Siderocalin**' dir. İnsanda birçok dokudan düşük konsantrasyonlarda salınmaktadır. Böbrek de bu dokular arasında olup akciğer, mide ve kolonda çok az miktarda bulunur.

İnsanda orijinal olarak 25-kilo Dalton protein olup nötrofillere gelatinaz kovalan olarak bağlıdır. Hasarlı epitelden salınımı artar. Örneğin; NGAL konsantrasyonu akut bakteriyel enfeksiyonu bulunan hastalarda serumda, kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya astımı bulunanlarda balgamda, amfizemli hastalarda bronşiyal sıvıda yükselir. NGAL proteini AKI gelişiminden kısa bir süre sonra kan ve idrarda saptanmıştır. Bu bulgular insanda AKI gelişiminde biyogösterge olarak NGAL ile ilgili birçok translasyonel (sağ kalımı artırmaya yönelik) çalışmaya yol açmıştır.

İskemik ve nefrotoksik hayvan modellerinde böbrekte en belirgin indüklenen genler ve proteinler olduğu ve erken dönemde yükseldiği belirlenmiştir(46-51).

Kalp Cerrahisinde Akut Böbrek Yetmezliği ve Risk Değerlendirmesi

ABY kardiyovasküler cerrahiden sonra gelişen ana komplikasyonlardan biridir. ABY komplikasyonunu tanımlayan kriterlere göre kardiyovasküler cerrahiden sonra ABY gelişme riski % 5 - % 31 oranları aralığında görülmektedir. Çok sayıda çalışma kardiyak cerrahiden sonra gelişen ABY'nin yüksek mortalite ve morbidite ile sonuçlanan bir komplikasyon olduğunu, bu nedenle de bu konu hakkında risk değerlendirmesi yapılması gerekliliğini ortaya koymuştur. Kardiyak cerrahiden sonra ABY risk değerlendirmesi diğer cerrahi girişimlerden sonra gelişen akut böbrek yetmezliğine göre daha çok çalışılmış bir konudur.

McClough ve ark. koroner bakım biriminde yaptıkları prospektif bir çalışmada başlangıç renal fonksiyon bozukluklarının kardiyak cerrahiden sonra hastaların morbidite ve mortalite risklerini nasıl etkilediklerini araştırmıştır. Bu çalışmaya göre ileri yaş, Afrika-Amerikan ırkı, diyabet varlığı, hipertansiyon, koroner hastalık geçmişi ve kalp yetmezliği risk faktörleri arasında belirtilmiştir (52).

Conlon ve ark. tarafından 1999 yılında yapılan bir çalışmada, 1995-1997 yılları arasında koroner arter baypass greft uygulanmış 2843 hastadan 2672'sinde ABY gelişme risk faktörleri araştırılmıştır. Koroner arter baypas geçirmiş hastaların % 7.9'unda ABY görülmüş, % 0.7'sinde ise diyaliz gerektiren ABY gelişmiştir. İleri yaş, cerrahi öncesi artmış serum kreatinin seviyesi, kardiyopulmoner baypas süresi, diyabet varlığı, azalmış kardiyak ejeksiyon fraksiyonu ve kilo artışı kardiyovasküler

cerrahiden sonra ABY gelişimini istatistiksel olarak anlamlı derecede etkileyen risk faktörleri arasında bulunmuştur (53).

Kardiyovasküler cerrahiden sonra ABY risk faktörlerini belirlemek için son zamanlarda yapılan en önemli çalışmalardan biri de **Thakar ve ark.** tarafından yapılmıştır (54). Bu çalışmada Cleveland Klinik Kurumunda açık kalp ameliyatı geçirmiş 33217 hastada (1993-2002) ABY risk değerlendirmesi ve buna bağlı klinik bir skor belirlemesi yapılmıştır. Bu çalışmada oluşturulan klinik skor değerlendirmesi Tablo 6'da gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre kardiyak cerrahiden sonra diyaliz gerektiren ABY risk faktörleri arasında hastanın serum kreatinin seviyelerinin 1,2 mg dL'den yüksek olması, diyabet geçmişi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, daha önce kardiyak cerrahi geçirmiş olması ve kardiyovasküler hastalık belirteçlerine sahip olması ve kadın olması durumları bulunmaktadır. Bunların yanında, her risk faktörüne bir numara verilerek ABY risk faktörleri için klinik bir risk skoru oluşturulmuştur (54,55).

Tablo 6. Cleveland Klinik Kurumu akut böbrek yetmezliği skor sistemi

Risk faktörleri	Skor
Kadın (Cinsiyet)	1
Konjestif kalp yetmezliği	1
Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu	1
Preoperatif intra-aortik balon pompası kullanımı	2
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ)	1
İnsülin gerektiren diyabet	1
Kardiyak cerrahi geçmişi	1
Acil cerrahi geçirilmesi	2
Yalnızca valf cerrahisi geçirilmesi (referans: KABG)	1
KOAİ+kapak cerrahisi (referans: KABGa)	2
Diğer kardiyak cerrahi girişimleri	2
Preoperatif kreatininin 1,2 ila 2,1 mg dL-1 olması	2
Preoperatif kreatininin >2.1 mg dL-olması	5

a: KABG: Koroner arter baypas greft

b: Minimum skor = 0; maksimum skor:17

Cleveland Klinik Kurumunun akut böbrek yetmezliği skor sistemine göre ; ABY gelişen hastalarda diyaliz gereksinim için risk oranları aşağıdaki şekilde belirlenmiştir:

0-2 puan için	% 0.4
3-5 puan için	% 1.8
6-8 puan için	% 7.8
9-13 puan için	% 21.5

Sonuç olarak, kardiyak cerrahiden sonra gelişen ABY yönünden perioperatif risk değerlendirilmesinin yapılması hem hastanın kendi riskini bilmesi hem de hekimin tedbir alması açısından çok önemlidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastaların Seçimi

Çalışma; hastanemiz Etik Kurulu onayı alındıktan sonra yapılmıştır; tüm hastalara operasyon öncesinde, operasyon sırasında ve operasyondan sonra yapılacak olan işlemler hakkında geniş bilgi verilmiş, onamları alınmıştır.

Bu çalışmaya İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 2013 yılı Mayıs ve Haziran aylarında kardiyopulmoner bypass (KPB) altında ameliyat edilen 28 erişkin hasta alındı. Araştırmaya katılan olguların yaş ortalaması $58,821 \pm 13,576$ idi ; olguların 9'u (%32,1) kadın, 19'u (%67,9) erkekti.

Hastalar arasında yattıkları dönemde exitus olmadı.

Aşağıdaki özelliklere sahip hastalar çalışma dışı bırakıldı:

Böbrek yetersizliği olanlar,

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar,

Konjestif kalp yetersizliği bulguları mevcut olanlar,

Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü veya diüretik kullananlar

Nefrotoksik ilaç kullananlar,

Yeni miyokard infarktüsü geçirenler.

Preoperatif değerlendirme

Tüm hastalardan operasyon öncesi detaylı anamnez alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Boy (cm) ve ağırlıkları (kg) ölçüldü. Solunum fonksiyon testi, kan koagülasyon testleri, biyokimya ve hemogram testleri yapıldı. PA akciğer grafileri çekildi. Olguların GFH ve Vücut Kitle İndeksleri (VKİ) hesaplandı. Bu çalışma için hazırlanmış olan izlem çizelgesine hastaların demografik verileri, operasyon öncesi yapılan testler, kan testleri uygulanan operasyonun tipi , KPB süresi, aort kros klemp süresi, entübasyon süresi, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri, operasyon içi ve operasyon sonrası klinik ve hemodinamik parametreleri, postoperatif 24, 48 ve 72. saatlerde ölçülen serum kreatinin değerleri kaydedildi. Kreatinin değerinde bazal düzeye göre % 50 artış ABH olarak kabul edildi (34, 35).

Anestezi

Hastalara ameliyathanede 18 G kateterle iv damar yolu açılmasını takiben elektrokardiyogram (EKG), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ve 20G kateter kullanılarak invazif kan basıncı monitörizasyonu yapıldı. Anestezi indüksiyonunda sodyum tiyopental 4-7 mg/kg, fentanil 0,1 mg/kg ve vekuronyum 0,15 mg/kg iv verildi. Hastalara preoksijenizasyon uygulanmadı. Anestezi idamesinde 1 MAC izofluran %50 oksijen %50 hava içinde, vekuronyum, propofol ve fentanil infüzyon ile devam edildi. Hastalara 7F kateterle sağ juguler venöz kateterizasyon yapılarak sürekli santral venöz basınç monitörizasyonu uygulandı.

Hastaların ventilasyonu orotrakeal entübasyonu takiben 8-10 mL/kg tidal volüm, 5 cmH₂O PEEP ve soluk sonu CO₂ basıncı 32-35 mmHg olacak şekilde ayarlandı. Arteriyel kateterizasyonu takiben indüksiyondan önce ve peroperatif her 30 dk'da bir kan gazı alındı. Postoperatif ilk gün saatlik, 24. saati takiben 4 saatlik aralıklarla kan

gazı alınarak parametreler kaydedildi. Activated clotting time (ACT) değerleri 5 farklı zamanda kaydedildi. T1: İndüksiyondan hemen önce, T2: sistemik heparizasyon sonrası 2. dk'da, T3: perfüzyon süresince 30. dk'da T4: perfüzyon süresince 1. saatte, T5: protamin verilmesini takiben ölçüldü.

Kan ve İdrar Örneklerinin Toplanması

Araştırma planında öngörülen testler için :

Preoperatif kan ve idrar örnekleri sabah hastalar aç iken alındı. KPB sonrası 4. saatteki idrar örnekleri yoğun bakımda idrar sondası aracılığı ile alındı. 24, 48 ve 72. saatlerdeki kan örnekleri yoğun bakım veya serviste alındı. 10 ml taze idrar 2500 rpm' de 10 dakika süreyle santrifüj edildi. İdrar örnekleri ölçüm yapılmaya kadar -80 oC ' de depolandı(56).

NGAL Ölçümü

İdrar NGAL düzeylerinin ölçümü için ELISA ticari kit (BioPorto Diagnostics, Denmark) kullanıldı. Enzimatik reaksiyonlar otomatik mikropate fotometrede (Biotek, USA) kantitatif sonuçlar olarak elde edildi. NGAL düzeyi ng/ml olarak verildi.

Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS 17.0 istatistik paket programı ve Med Calc 11.3.3.0 programı kullanıldı. Çalışma

verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) kullanıldı.

Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact test kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki grup durumunda, parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Kreatinin ve NGAL değerlerinde parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Kreatinin ve NGAL değerlerinde akut böbrek hasarı için cut-off tahmininde ROC Curve eğrisi kullanıldı.

Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde ve $p < 0,01$ $p < 0,001$ ileri anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Olgular yeni kriterlere göre ABH gelişen ve gelişmeyenler olarak iki gruba ayrıldı (34, 39). Buna göre olguların 17'sinde (% 60,7) ABH gelişmez iken, 11'inde (%39,3) ABH gelişti.

Olguların 9'u (%32,1) kadın, 19'u (%67,9) erkekti. Olguların 7'sinde (%25,0) Diabetes Mellitus (DM) vardı. Olguların 20'si (%71,4) hipertansif idi. Olguların 21'i (% 75,0) CABG, 1'i (% 3,6) CABG ve kapak, 3'ü (% 10,7) kapak, 1'i (% 3,6) kapak ve aort, 2'si (% 7,1) kapak ve CABG operasyonu geçirmişti. Araştırmaya katılan olguların yaş ortalaması ($58,821 \pm 13,576$) , BMI ortalaması ($27,936 \pm 7,187$) ,vücut yüzey alanı ortalaması (VYA) $1,947 \pm 0,275$, KPB ortalaması ($94,214 \pm 38,882$); krosklemp süresi (KKS) ortalaması ($66,107 \pm 29,724$); cerrahi yoğun bakım süresi (CYBS) ortalaması ($35,893 \pm 23,755$); entübasyon süresi (ENTS) ortalaması ($7,471 \pm 3,481$); serviste kalış (SS) ortalaması ($5,286 \pm 1,243$); Kr 0 ortalaması ($0,879 \pm$

0,150); Kr 24 ortalaması (1,136 ± 0,420); Kr 48 ortalaması (1,018 ± 0,434); Kr 72 ortalaması (1,070 ± 0,691); NGAL 0 ortalaması (12,156 ± 24,995) ng/ml; NGAL 4 ortalaması (48,086 ± 63,443) ng/ml ; preop GFH ortalaması (96,857 ± 35,967) idi. Olguların klinik ve laboratuvar özelliklerinin genel dağılımı Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Olguların klinik ve laboratuvar özelliklerinin genel dağılımı

		n	%
ABH	Akut Böbrek Hasarı Yok	17	60,7
	Akut Böbrek Hasarı Var	11	39,3
	Toplam	28	100
CİNSİYET	Kadın	9	32,1
	Erkek	19	67,9
	Toplam	28	100
DM	Var	7	25
	Yok	21	75
	Toplam	28	100
HT	Var	20	71,4
	Yok	8	28,6
	Toplam	28	100
		Ort±Ss	Min.
YAŞ		58,821±13,576	(25-80)
BMİ		27,936±7,187	(21,2-54,6)
VÜCUT YÜZEY ALANI		1,947±0,275	(1,62-3,05)
KPB		94,214±38,882	(55-230)
KROSKLEMP SÜRESİ (DAKİKA)		66,107±29,724	(25-165)
YOĞUN BAKIM SÜRESİ (SAAT)		35,893±23,755	(18-117)
ENTÜBASYON SÜRESİ(SAAT)		7,471±3,481	(0,7-19)
SERVİS SÜRESİ (GÜN)		5,286±1,243	(3-10)
SERUM Kr 0		0,879±0,150	(0,6-1,2)
SERUM Kr 24		1,136±0,420	(0,5-2,3)
SERUM Kr 48		1,018±0,434	(0,5-2,5)
SERUM Kr 72		1,070±0,691	(0,5-4,4)
İDRARDA NGAL 0		12,156±24,995	(0,26-135)
İDRARDA NGAL 4		48,086±63,443	(0,32-212)
PREOP GFH		96,857±35,967	(60,5-190,5)

ABH gelişen ve gelişmeyen gruplar; cinsiyet, DM, HT ve operasyon türü yönünden karşılaştırıldı . Bulgular Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8 . Akut böbrek hasarına göre değişkenlerin dağılımı

		Akut Böbrek Hasarı		Akut Böbrek Hasarı		p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
CİNSİYET	Kadın	6	%35,3	3	%27,3	$\chi^2=0,197$ $p=0,493$
	Erkek	11	%64,7	8	%72,7	
DM	Var	5	%29,4	2	%18,2	$\chi^2=0,449$ $p=0,419$
	Yok	12	%70,6	9	%81,8	
HT	Var	12	%70,6	8	%72,7	$\chi^2=0,015$ $p=0,624$
	Yok	5	%29,4	3	%27,3	
OPERASYON TÜRÜ	CABG	12	%70,6	9	%81,8	$\chi^2=1,547$ $p=0,818$
	CABG ve Kapak	1	%5,9	0	%0,0	
	Kapak	2	%11,8	1	%9,1	
	Kapak ve Aort	1	%5,9	0	%0,0	
	CABG ve Kapak	1	%5,9	1	%9,1	

İstatistiksel yönden yapılan incelemelerde:

Cinsiyet ile ABH arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($\chi^2=0,197$; $p=0,493>0.05$). ABH olmayan olguların 6'sının (%35,3) kadın, 11'inin (%64,7) erkek; ABH olan olguların 3'ünün (%27,3) kadın, 8'inin (%72,7) erkek olduğu görülmektedir.

HT ile ABH arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($\chi^2=0,015$; $p=0,624>0.05$).

Operasyon türü ile ABH arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($X^2=1,547$; $p=0,818>0,05$).

Tablo 9. Akut böbrek hasarına göre değişkenlerin dağılımı

	Akut Böbrek Hasarı		MW	p
	Yok	Akut Böbrek Hasarı Var		
	Ort±Ss	Ort±Ss		
AŞ	56,647±14,820	62,182±11,214	78	0,480
MI	28,871±8,844	26,491±3,244	87	0,778
YA	1,992±0,324	1,876±0,164	73	0,346
KPBS	82,765±29,119	111,909±46,453	49	0,036*
K	59,118±24,791	76,909±34,506	51	0,045*
YBS	31,882±19,069	42,091±29,535	65	0,178
NT	6,482±2,805	9,000±3,987	49	0,038*
ERVİS	4,882±0,857	5,909±1,514	54	0,045*
REOPGFH	104,482±36,020	85,073±34,136	55	0,070

* $p<0,05$ ** $p<0,01$ *** $p<0,001$

Olguların KPBS'nin ABH değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney-U testi sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Mann Whitney $U=49,000$; $p=0,036<0,05$). ABH olmayan olguların KPBS ile

($x=82,765$), ABH olan olguların KPBS düzeylerinden ($x=111,909$) düşük bulunmuştur.

Olguların Kros Klemp Süresi (KKS) ortalamalarının ABH değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney-U testi sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Mann Whitney $U=51,000$; $p=0,045<0,05$). ABH olmayan olguların KKS ($x=59,118$), ABH olan olguların KKS ' ($x=76,909$) düşük bulunmuştur.

Olguların entübasyon süresi (ENTS) ortalamalarının ABH değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney-U testi sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Mann Whitney $U=49,500$; $p=0,038<0,05$). ABH olmayan olguların entübasyon süreleri ($x=6,482$), ABH olan olguların entübasyon sürelerinden ($x=9,000$) düşük bulunmuştur.

Olguların servis süresi (SS) ortalamalarının ABH değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney-U testi sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Mann Whitney $U=54,000$; $p=0,045<0,05$). ABH olmayan olguların servis süreleri ($x=4,882$), ABH olan olguların servis sürelerinden ($x=5,909$) düşük bulunmuştur.

Tablo 10 . Akut böbrek hasarına göre kreatinin dağılımı

	Akut Böbrek Hasarı Yok	Akut Böbrek Hasarı Var	MW	p
	Ort±Ss	Ort±Ss		
Kr0	0,847±0,123	0,927±0,179	62,500	0,133
Kr24	0,888±0,215	1,518±0,371	10,500	0,000***
Kr48	0,824±0,239	1,318±0,504	26,000	0,001**
Kr72	0,839±0,150	1,427±1,011	25,000	0,001**

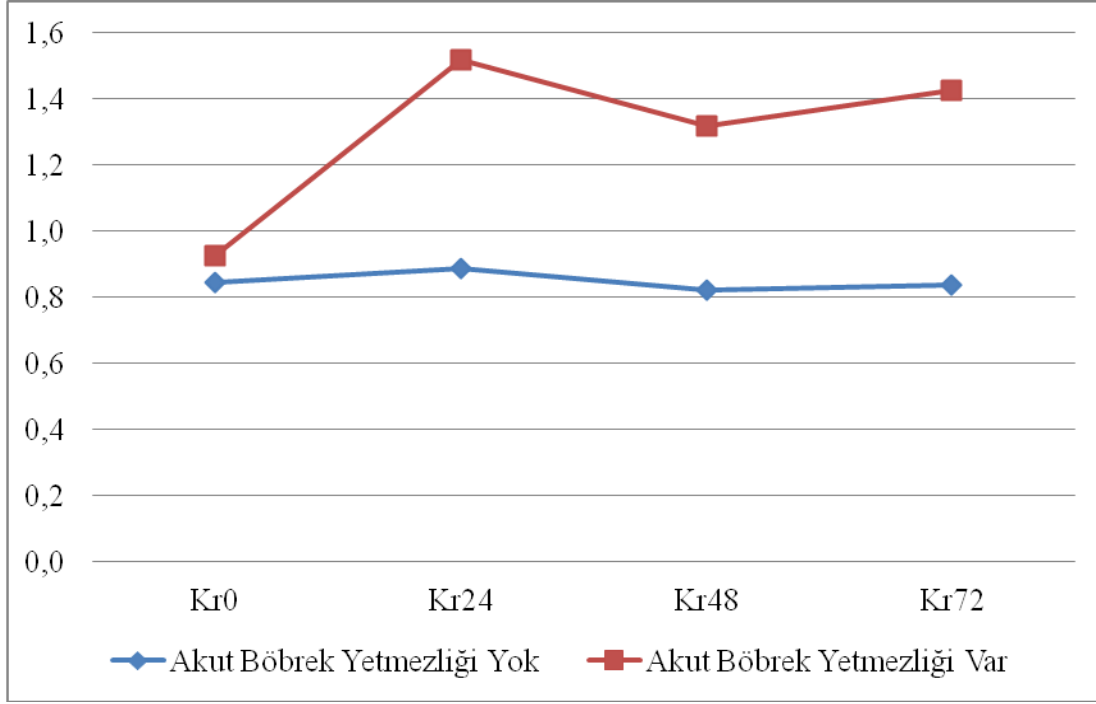
*p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001

Olguların Kr 24 düzeyi ortalamalarının ABH değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney-U testi sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Mann Whitney U=10,500; p=0,000<0,05). ABH olmayan olguların Kr 24 düzeyi (x=0,888), ABH olan olguların Kr 24 düzeyinden (x=1,518) düşük bulunmuştur.

Olguların Kr 48 düzeyi ortalamalarının ABH değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney-U testi sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Mann Whitney U=26,000; p=0,001<0,05). ABH olmayan olguların Kr 48 düzeyi (x=0,824), ABH olan olguların Kr 48 düzeyinden (x=1,318) düşük bulunmuştur.

Olguların Kr 72 düzeyi ortalamalarının ABH değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney-U testi sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Mann Whitney U=25,000; p=0,001<0,05). ABH olmayan olguların Kr 72 düzeyi (x=0,839), ABH olan olguların Kr 72 düzeyinden (x=1,427) düşük bulunmuştur.

Şekil 1. ABH olan ve olmayan olguların serum kreatinin dağılımı



ABH olmayan olgularda kreatinin değerlerinde meydana gelen değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$).

ABH olan olgularda; 0. Saat kreatinin değerine göre, 24. Saat kreatinin değerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0,003<0,05$). 0. saat kreatinin değerine göre, 48. saat kreatinin değerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0,005<0,05$). 0. saat kreatinin değerine göre, 72. saat kreatinin değerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0,003<0,05$). 24. saat kreatinin değerine göre, 72. saat kreatinin değerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0,049<0,05$). 48. saat kreatinin değerine göre, 72. saat kreatinin değerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$). Akut böbrek hasarına göre NGAL dağılımı Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11 . Akut böbrek hasarına göre NGAL dağılımı

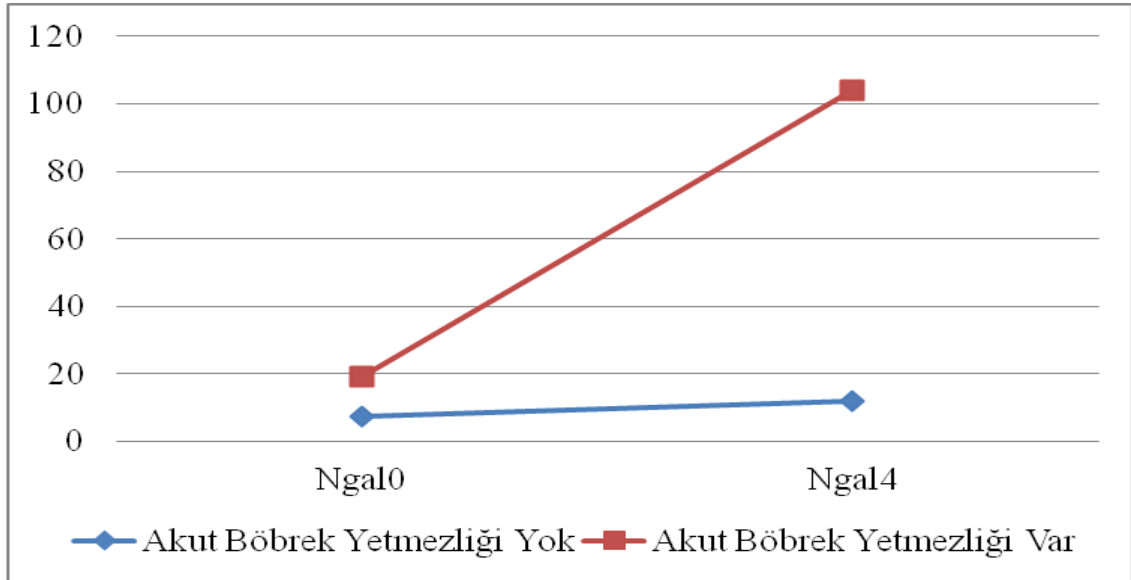
	Akut Böbrek Hasarı Yok	Akut Böbrek Hasarı Var	Mann-Whitney U	p
	Ort±Ss	Ort±Ss		
NGAL 0	7,515±6,866	19,329±38,963	7,00	0,760
NGAL 4	11,864±13,009	104,066±70,138	0,00	0,000***

*p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001

Olguların NGAL 0 düzeyi ortalamalarının ABH değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney-U testi sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Mann Whitney U=87,000; p=0,760>0,05).

Olguların NGAL 4 düzeyi ortalamalarının ABH değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney-U testi sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Mann Whitney U=10,000; p=0,000<0,05). ABH olmayan olguların NGAL 4 düzeyi (x=11,864), ABY olan olguların NGAL 4 düzeyinden (x=104,066) düşük bulunmuştur.

Şekil 2. ABY olan ve olmayan olguların idrar NGAL dağılımı



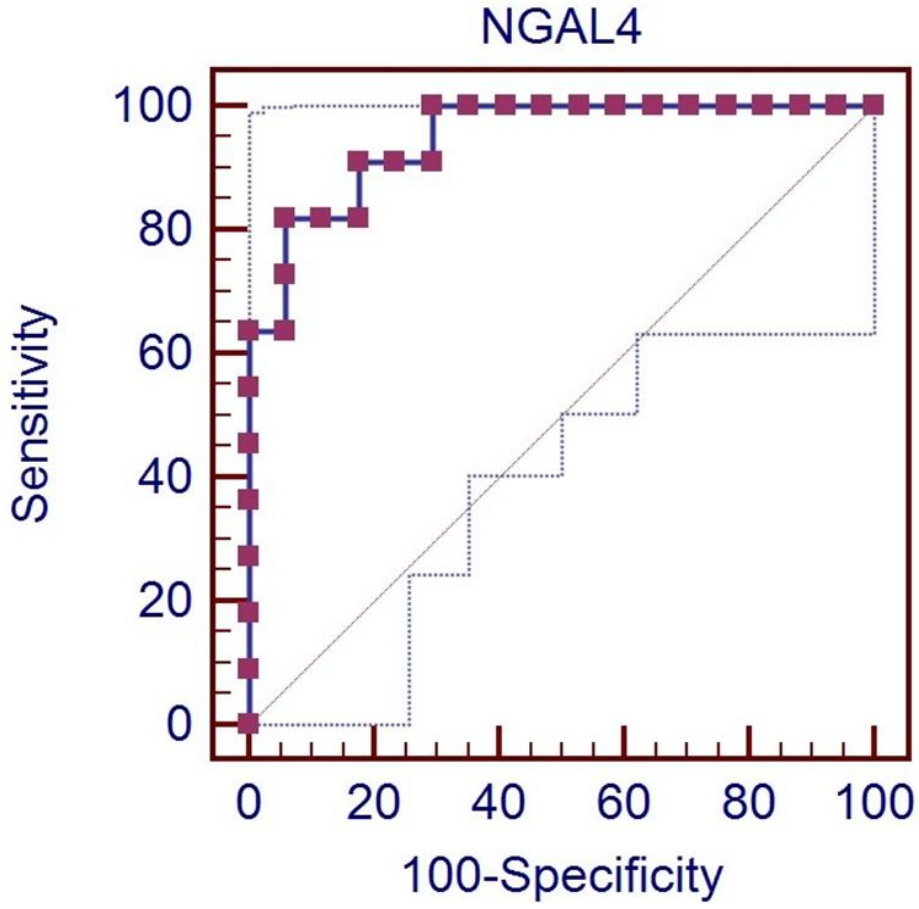
ABH olan olgularda; 0. saat NGAL değerine göre, 4. saat NGAL değerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0,003<0,05$).

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	LR		
20,8	0,91	8,7 -	2,35	6,6 -	,15	,1	Area under ROC curve (AUC)	0,947
21,89	1,82	8,2 -	2,35	6,6 -	,64	,2	Standard Error ^a	0,0382
22,4	1,82	8,2 -	8,24	3,6 -	,95	,2	95% Confidence Interval ^b	0,872 to 1,000
25,5 *	1,82	8,2 -	4,12	1,3 -	3,9	,2	z statistic	11,695
33,8	2,73	9,0 -	4,12	1,3 -	2,4	,3	Significance level P (Area=0.5)	<0,0001

Tablo 12. NGAL4 için roc curve

AUC = 0,947 idi. 4.saat NGAL değerinde cut-off 25,5 idi. 25,5 cut –off değerine göre duyarlılık = %81,82 ve özgüllük = %94,12 idi.

Şekil 3. İdrar NGAL4 için roc



5. TARTIŞMA

Önceleri akut böbrek yetmezliği olarak adlandırılan akut böbrek hasarı (ABH), KPB altında gerçekleştirilen açık kalp cerrahisi operasyonlarının sık görülen bir komplikasyonudur (34,35,57,60-63). Akut böbrek hasarının erken belirlenmesinde uygun biyogöstergelerin olmayışı, koruyucu ve tedavi edici önlemlerin alınmasını engellemektedir.

İnflamasyon, renal hipoperfüzyon ve reperfüzyon ; kardiyak cerrahi sonrası ABH'nın başlamasında, morbidite ve mortalitenin yükselmesinde önemli rol oynar (43).

Günümüzde renal fonksiyonların değerlendirilmesinde en en sık kullanılan belirteç serum kreatininidir. Kreatinin böbreğe spesifik olmadığından, böbrek dışı birçok durumda düzeyi değişir: Yaş, kas kitlesi, hidrasyon derecesi gibi. Serum kreatinin dışında kreatinin klirensi, idrar outputu ve kan üre nitrojen düzeyleri de ABH'nın tespit edilmesinde kullanılır. Halbuki kreatinin, böbrek fonksiyonlarının yarısından fazlası kaybedilmedikçe yükselmez; bu nedenle ABH'nın erken dönemde belirlenmesinde yetersiz bir belirteçtir.

Son yıllarda, bu diyagnostik boşluğu kapamak ve tübüler hasarı erken dönemde iyi bir spesifite ve sensitivite ile belirlemek amacıyla çeşitli biyogöstergeler üzerinde çalışılmıştır. Bu biyogöstergeler arasında IL-18, Sistatin C, NGAL ve Kidney Injury Molekül-1 (KIM-1) önde gelmektedir(43,64,65).

NGAL 25 kDa ağırlığında bir protein olup ABH gelişenlerde böbrek hasarı gelişmeyenlere oranla önemli derecede yükselir. Kalp cerrahisinden sonra yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda, sepsisli hastalarda, perkutan koroner işlemler

uygulanan hastalarda, çoklu organ yetmezliği olanlarda ve böbrek nakli yapılanlarda benzer sonuçlar görülmektedir(67,68).

ABH tanı ve teşhisinde kullanılacak belirteçlerin bazı karakterlere sahip olması beklenmektedir. İstenilen özellikler noninvaziv olmaları ve klinik olarak kolaylıkla uygulanabilmeleri (kan ya da idrardan ölçülmesi gibi), güvenilir ve hızlı analize uygun olmaları, erken tanıyı gerçekleştirmek için hassaslıklarının yüksek olması, alıcı işletim karakteristik eğrisinde (ROC: receiver-operating characteristics) güçlü belirteç özellikleri göstermeleridir.

NGAL ideal sensitivite ve spesifiteye sahiptir; hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterir. ABH'ye bağlı tipik klinik bulguların yokluğunda bile hasar düzeyini iyi tanımlar.

Munir ve ark. tarafından 88 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ABH için AKIN kriterleri kullanıldı ve hastaların % 13' ünde postoperatif dönemde ABH saptandı. Serum kreatinini 24-48 saatte yükselirken idrar NGAL düzeyi postoperatif 4. saatte belirgin artış gösterdi (8).

Wagener ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada idrar NGAL düzeyi ile ABH gelişimi erkenden tespit edildi . Akut renal disfonksiyon oranı % 20 olarak saptandı. ABH gelişen olgularda postoperatif 1. saatte idrar NGAL düzeyleri anlamlı derecede yüksekti ve bu artış 3-18 saat süresince devam etti. ABH gelişmeyen grupta idrar NGAL düzeyi kardiyak cerrahiden sonra hızla düştü. Postoperatif 1 saat içinde ABH gelişen olgularda idrar NGAL düzeyi yükselmeye başladı; halbuki serum kreatinini ancak postoperatif 4. günde pik yaptı (43).

Che ve ark. yaptığı bir çalışmada da serum kreatinin düzeylerinin 4. günde pik yaptığı gözlenmiştir (69).

İdrar NGAL düzeyleri, pediatrik olgularda da ABH yönünden erişkinlere benzer şekilde değerli bilgiler vermektedir. **Mishra ve ark.** tarafından yapılan bir

çalışmada ABH % 28 oranında saptandı. Serum kreatinin düzeylerine göre tanı ancak 1-3 günde mümkün olurken, idrar NGAL düzeyi çok erken, postoperatif 2. saatte yükseldi. KPB' dan 2 saat sonraki idrar NGAL miktarı ABH'nin en güçlü bağımsız belirteci olduğunu gösterdi. (47).

Haase'nin yaptığı meta-analizde; İdrar NGAL düzeyi en iyi prediktif performansını kontrast nefropatisi olan ABH olgularında gösterdi (70).

Prowle ve ark. yaptıkları çalışmada serum kreatinin düzeylerinin postoperatif 5. günde maksimal artış gösterdiğini belirlediler (71).

Koyner ve ark. çalışmasında kalp cerrahisi uygulanan 1219 hastanın 426'sında AKI geliştiğini bildirdiler ;AKİ oranı % 34. 9 idi. AKI olgularında klinik daha ağır idi. AKI grubunda yoğun bakımda kalış süresi, hastanede kalış süresi ve mortalite daha yüksekti (72).

Parikh ve ark. çalışmalarında pediatrik kalp cerrahisi uygulanan hastalarda idrar ve serum NGAL düzeylerinin cerrahi sonrası 6 saat içinde pik yaptığını belirlediler(73).

Koch ve ark. konjenital kalp cerrahisi uygulanan hastaların % 31' inde cerrahi sonrası 3 gün içinde ABH saptadılar (74).

Seitz ve ark. konjenital kalp cerrahisi uygulanan hastaların % 53' ünde cerrahi sonrası 3 gün içinde ABH saptadılar (75). ABH tanısı için pediatrik-modifiye RIFLE kriterleri kullanıldı.

Cockcroft ve Gault formülü ile hesaplanan GFH değerlerinde cihazlar arası fark belirgin değildir(76).

Cockcroft ve Gault formülünde serum kreatinini, yaş, cinsiyet ve kilo kullanılarak ml/dk cinsinden kreatinin klirensi hesaplanır. Çalışmalarda ölçülen kreatin klirensi ile korelasyonu iyidir (R2= %84).

Demirjan ve ark. kalp cerrahisi sonrası ABH oranını % 45 civarında, diyaliz gerektiren ABH'nı % 1.7 civarında bildirdi (77).

Han ve ark. tarafından postoperatif ABH oranında ölüm oranını yoğun bakımdaki hastalar için % 60 arasında bildirdiler (78).

Krawczeski ve ark. erişkin ve çocuk olgular arasında kardiyak cerrahi sonrası ABH oranını % 30 -40 arasında bildirmişlerdi(79).

Olgular ABH gelişen ve gelişmeyenler olarak iki gruba ayrıldı. Akut böbrek hasarı (AKI) , böbrek fonksiyonlarında ani (48 saat) düşmeyi ifade eder. Bu düşüş için ölçüt olarak kreatinin kullanılır ise; mutlak değer olarak 0.3 mgr/dl veya daha fazla görece artış veya serum kreatininde % 50 veya daha fazla (başlangıca göre 1.5 kat) artış varlığı aranır (34, 39). Biz de serum kreatininde % 50 veya daha fazla artışı ABH olarak kabul ettik. Buna göre olguların 17'sinde (% 60,7) ABH gelişmez iken, 11'inde (%39,3) ABH gelişti.

Bizim olgularımızda görülen % 39,3 oranındaki ABH yüksek gibi gözükmemekte ise de; literatürle uyumlu olduğu kanaatindeyiz. Çünkü; Che ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ABH % 50 oranında bulunmuştur (69). **Demirjan ve ark.** kalp cerrahisi sonrası ABH oranını % 45 civarında, diyaliz gerektiren ABH'nı % 1.7 civarında bildirdi (77). **Koyner ve ark.** kalp cerrahisi sonrası gelişen ABH'nı AKİ % 34. 9 buldular (72).

Munir ve ark. çalışmasında ABH gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında; yaş, GFH, PO serum kreatinin düzeyi ve 4. saatteki kreatinin düzeyi arasında anlamlı farklılık saptanmadı (8).

Çalışmamızda ABH gelişen ve gelişmeyen olgular arasında cinsiyet , HT ve operasyon türü yönünden yapılan istatistiksel karşılaştırmada anlamlı ilişki bulunmamıştır . Bulgularımız literatür ile uyumludur.

KPBS'nin uzaması, postoperatif dönemde ABH gelişme ihtimalini artırmaktadır. KPBS süresinin 100 dakikadan uzun olması ABH' riskini artırır (8, 43).

Olguların KPBS' nin ABH değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney-U testi sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Mann Whitney U=49,000; p=0,036<0,05). ABH olmayan olguların KPBS ile (x=82,765), ABH olan olguların KPBS düzeylerinden (x=111,909) düşük bulunmuştur. Bu durum iyi bir hazırlık ve ekip çalışması, ekip becerisinin ve uyumunun yükseltilmesi suretiyle KPBS'nin mümkün olduğunca kısaltılmasının önemini vurgulamaktadır.

Aortik kros klemp süresinin uzaması, bu sürenin özellikle 65 dakikadan uzun olması postoperatif dönemde ABH gelişme ihtimalini artırmaktadır (8, 28, 43, 65, 69).

Olguların kros klemp süresi (KKS) ortalamalarının ABH değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney-U testi sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Mann Whitney U=51,000; p=0,045<0,05). ABY olmayan olguların KKS (x=59,118), ABH olan olguların KKS ' (x=76,909) düşük bulunmuştur. Bulgularımız literatürle uyum göstermektedir.

KPBS'nin uzunluğu, kalp debisinin düşüklüğü, DM varlığı, preoperatif böbrek fonksiyon bozukluğu, postoperatif enfeksiyon varlığında ABH daha sık görülmektedir. KPBS'nin 90 dakikanın üzerinde olması postoperatif ABH sıklığını artırmaktadır (5,77, 78, 69).

KPS sırasında entübasyon süresinin (ENTS) uzaması, postoperatif dönemde ABH gelişmesini kolaylaştıran bir faktördür (8, 28,43, 65).

Olguların entübasyon süresi (ENTS) ortalamalarının ABH değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney-U testi sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Mann Whitney U=49,500; p=0,038<0,05). ABH olmayan olguların entübasyon süreleri (x=6,482), ABH olan olguların entübasyon sürelerinden (x=9,000) düşük bulunmuştur. Bulgularımız literatürle uygunluk göstermektedir.

Koyner ve ark. AKI olgularında klinik tablonun daha ağır olduğunu , AKI grubunda yoğun bakımda kalış süresi, hastanede kalış süresi ve mortalitenin daha yüksek olduğunu gösterdiler (72).

Olguların servis süresi (SS) ortalamalarının ABH değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney-U testi sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Mann Whitney U=54,000; p=0,045<0,05). ABH olmayan olguların servis süreleri (x=4,882), ABH olan olguların servis sürelerinden (x=5,909) düşük bulunmuştur. Bulgularımız literatürle uyumludur.

Kardiyopulmoner bypass sonrası gelişen ABH'nda serum kreatinin düzeyleri genellikle PO 24-72. saatte yükselmektedir . Münir ve ark. nın çalışmasında ABH gelişen olgularda serum kreatinin düzeyi 24-48. Saatlerde yükselme gösterdi (8). Wagener ve ark.nın çalışmasında serum kreatinini ABH gelişen olgularda 4. günde pik yaptı (43). Mishra ve ark. nın çalışmasında , serum kreatinin düzeylerine göre ABH tanısı ancak 1-3. Günde mümkün oldu. Prowle ve ark. yaptıkları çalışmada, serum kreatinin düzeylerinin PO 5. Günde maksimal artış gösterdiğini belirlediler (71).

Olguların K_r 24 düzeyi ortalamalarının ABH değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney-U testi sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı

bulunmuştur (Mann Whitney U=10,500; p=0,000<0,05). ABH olmayan olguların Kr 24 düzeyi (x=0,888), ABH olan olguların Kr 24 düzeyinden (x=1,518) düşük bulunmuştur. ABH olmayan olguların Kr 48 düzeyi (x=0,824), ABH olan olguların Kr 48 düzeyinden (x=1,318) düşük bulunmuştur. ABH olmayan olguların Kr 72 düzeyi (x=0,839), ABH olan olguların Kr 72 düzeyinden (x=1,427) düşük bulunmuştur.

Olgularımızda ABH tanısı serum kreatinin ölçümleri aracılığıyla 1-3 gün içinde konulmuştur. Bulgularımız literatürle uyumludur.

Son yıllarda renal tübüler hasarı erken dönemde iyi bir spesifite ve sensitivite ile belirlemek amacıyla çeşitli biyogöstergelar (belirteçler) geliştirilmiştir. Bu biyogöstergelar arasında üzerinde en çok çalışılan ve önemi giderek artan NGAL' dir(43,64,65).

Munir ve ark.nın çalışmasında , serum kreatinini operasyon sonrası 24-48 saatte yükselirken , idrar NGAL düzeyi postoperatif 4. saatte belirgin artış gösterdi; 100 ng/ml cutoff değerinde sensitivite % 91 , spesifite % 91 idi . ABH gelişen grupta serum kreatinini yükselmeden önce daha 4. saatte iken idrar NGAL değerleri belirgin artış gösterdi. İdrar NGAL'in; KPB sonrası gelişen ABH' nın erken bir belirteci olduğu saptandı (8).

Mishra ve ark. tarafından pediyatrik olgularda yapılan bir çalışmada idrar NGAL düzeyi postoperatif 2. saatte yükseldi. KPB' dan 2 saat sonraki idrar NGAL düzeyinin ABH'nın en güçlü bağımsız belirteci olduğu gösterildi. (47).

Che ve ark. tarafından yapılan elektif kardiyak cerrahi uygulanan hastalarda gelişen ABH' nın saptanması için yapılan çalışmada PO 4. saat idrar NGAL düzeyleri kullanıldı. 4. saatteki idrar NGAL değerlerine göre sensitivite % 86 spesifite % 67 bulundu (69).

Bizim çalışmamızda olguların idrar NGAL 4. saat düzeyi ortalamalarının ABH değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney-U testi sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Mann Whitney U=10,000; p=0,000<0,05). ABH olmayan olguların idrar NGAL 4. saat düzeyi (x=11,864), ABH olan olguların idrar NGAL 4. saat düzeyinden (x=104,066) düşük bulunmuştur. ABH olan olgularda; 0. saat NGAL değerine göre, 4. saat NGAL değerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. (p=0,003<0,05). 4. Saatteki idrar NGAL ölçümleri için Area under the ROC curve (AUC)S 0,947 idi. 4. saat idrar NGAL değerinde cut-off 25,5 idi. 25,5 cut-off değerine göre duyarlılık = %81,82 ve özgüllük = %94,12 idi.

Bulgularımız literatürle uyum göstermektedir. Kardiyopulmoner bypass altında opere edilen hastalarda postoperatif 4. saatte yapılan idrar NGAL ölçümünün; geç dönemde (24-72 saat) akut böbrek hasarının gelişeceğini göstermede güçlü bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

KPB ile ilgili ABH 'nın morbidite ve mortalitesi yüksektir. Bu nedenle tanıda hızlı davranılması kaçınılmazdır. Hem erişkin hem de pediyatrik olgularda 1-3 saat gibi çok erken saatlerde ABH hakkında bilgi veren idrar NGAL düzeyi erken tanı ve tedavi stratejisinin belirlenmesinde umut vermektedir. ABH tanısı mutlaka erken dönemde, en geç 24 içinde konulmalıdır.

Çalışmamızda olumlu yönleri; olguların operasyon öncesi böbrek fonksiyonlarının normal olması ve idrar örneklerinin yoğun bakımda kolaylıkla toplanması idi. Olumsuz yönler şu şekilde özetlenebilir:

ABH hasarı saptanan olgularda diyagnostik olarak serum kreatinin ölçümünün alınması. Kreatinin , böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede tek başına yeterli bir gösterge değildir.

Şiddetli oligürik, anürik olan hastalarda idrar örneği elde etmek güç olabilmektedir.

Aşırı sıvı yüklenmesi durumunda üriner biyomarker konsantrasyonu azalabilir.

KPB ve aortik kros klemp süresi ile ABH arasında pozitif ilişki vardır; süreler uzadıkça ABH'nın gelişme riski ve tablonun ciddiyeti artmakta, morbidite ve mortalite yükselmektedir. KPB süresi ve aortik kros klemp süresinin kısaltılması yönünde ekip uyumu ve eğitimin sürdürülmesi gerekmektedir.

Değişik belirteçlerin birarada kullanılarak spesifitenin artırılması, belirteçlere ve metodlara göre cutoff değerlerinde standartizasyona gidilmesi uyum ve başarı şansını artırır.

İdrar NGAL kitlerinin belirteçlerinin ucuzlatılması, laboratuvar olanaklarının genişletilmesi, tetkikin rutin kullanıma sokulmak suretiyle kullanımının

yaygınlaştırılması, böylece ABH' nın 24-48 saat önceden belirlenmesi, bu sayede ve tedavinin zamanında yönetilmesi kalıcı böbrek fonksiyon bozukluklarının ve diyaliz ihtiyacının azaltılmasına götürebilir.

İdrar NGAL düzeyleri pediyatrik olgularda da ABH yönünden erişkinlere benzer şekilde değerli bilgiler vermektedir.

Daha büyük seriler ile ABH insidansı belirlenmesinin ve diyagnostik idrar NGAL cutoff değerlerinin saptanmasının uygun olacağı kanaatindeyiz. Postoperatif 4. saatteki idrar NGAL düzeyinin ABH tanısında pratik yarar sağlayacağı ve iyi bir gösterge olacağı kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 665-673
2. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:19-32
3. Khan RH, Vohra EA, Suleman W. Factors determining outcome of acute Renal failure patients. *J Pak Med Assoc* 2005; 55:526-530
4. JO SK, Rosner MH, Okusa MD. Pharmacologic treatment of acute kidney injury: Why drugs haven't worked and what is on the horizon. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:356-365
5. Schmidt-Ott KM, Mori K, Kalandadze A, Li JY, Paragas N, Nicholas T et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:442-449
6. Tuladhar SM, Püntmann VO, Soni M, Punjabi PP, Bogle RG. Rapid detection of acute kidney injury by plasma and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009;53:261-266
7. Ronco C. NGAL: diagnosing AKI as soon as possible. *Crit Care* 2007;11:173
8. Munir MU, Dilshad AK, Khan FA, Naqvi, SMS. Rapid detection of acute kidney injury by urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiopulmonary bypass surgery. *J Coll Physicians Surg Pak* 2013; 23(2):103-106
9. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Dragun D et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery: a prospective cohort study. *Crit Care Med* 2009; 37: 553-560

10. Hawkins R. New biomarkers of acute kidney injury and the cardiorenal syndrome. Korean J Lab Med 2011; 31:72-80
11. Gross RE, Hubbard JP. Surgical ligation of a patent ductus arteriosus. J Am Med Assoc 1939; 139:729
12. Favaloro RG. Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery diseases: Operative technique. J Thorac Cardiovasc Surg 1969; 58:178
13. Aytaç A, Uğurlu Ş, Karamehmet A, İkizler C, Olga R, Arslan G. Aorta-koroner safen bypass. Çağdaş Tıp Dergisi 1974; 1:5
14. Bakay C, Akçevin A, Süzer K, Pakar T, Türkoğlu H, Akpınar B, Aytaç A, Demiroğlu C. Combined internal mammary artery graft for coronary artery revascularization. Ann Thorac Surg 1990; 50(4):553
15. Aytaç A. Dünyada ve Türkiye’de kalp cerrahisi. GKD Cer Derg 1991; 1:8-12
16. Aytaç A. Total Correction for Fallot’s Tetralogy. Operative and late results of 156 cases . Pahlavi Med Journal 1975; 6: 383
17. Şayiam A, Tuncah T, İkizler C, Aytaç A. Aorta –right ventricular tunnel. A new concept in congenital cardiac malformations. Annals of Thoracic Surgery 1974; 18:634
18. Aytaç A, Sarıoğlu T, Bilgiç A. Senning operation for transposition of the great arteries. Türk J Pediatr 1985;27: 161
19. Ündar A, Bakır İ, Haydin S, Erek E, Ödemiş E, Yivli P ve ark. Türkiye’de doğumsal kalp hastalıkları cerrahisinin bugünü ve yarını. GKD Cer Derg 2012; 2:181-185
20. Oto Ö, Aylin Ö . Dünden bugüne kalp cerrahisi. GKD Cer Derg 1999; 3:153-160

21. Büket S, Engin Ç, Uç H, Ayık MF. Kardiyopulmoner Bypass. In: Paç M, Akçevin A, Aykut Ata S, Büket S, Sarıoğlu T, editor. Kalp ve damar cerrahisi. Ankara: MN Medikal ve Nobel; 2013.p.139-180

22. Saçar M, Güler A. Kalp Cerrahisinde Miyokardiyal Koruma Yöntemleri. *Anatol J Clin Investing* 2008;2(1):47-57

23. Atay Y, Okur FF, Ayık MF. Kalp Cerrahisinde Miyokard Korunması. In: Paç M, Akçevin A, Aykut Ata S, Büket S, Sarıoğlu T, editor. Kalp ve damar cerrahisi. Ankara: MN Medikal ve Nobel; 2013.p.181-203

24. Çiftçi B. Açık kalp cerrahisi uygulanan pediyatrik olgularda kardiyopulmoner bypass'ın kognitif fonksiyonlara etkisi. Uzmanlık Tezi. Adana.2010

25. Karakan Ş, İnan B, Acar FNÖ. Kardiyovasküler cerrahi sonrası gelişen akut böbrek yetmezliğinde etyoloji ve renal replasman tedavisi. *İÇ HASTALIKLARI Dergisi* 2012;19:9-15

26. Lan G. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2005; 128:3664-3670

27. Herrmann M. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery. *Stroke*; 2000;31:645-650

28. Yıldırım MK. Koroner arter bypass greft cerrahisi geçiren diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda Sevofluran anestezisinin böbrek fonksiyonları üzerine etkilerinin Sistatin C düzeyleri ile değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Isparta.2010

29. Mazze RI, Jamison R. Renal effect of sevofluran. *Anesthesiology* 1995; 83: 443-445

30. Hoek FJ, Kemperman FAW, Krediyet RT. A comparison between sistatin C, plasma creatinine and the cockcroft and gault formula for the estimation of glomerular filtration rate *Nephrol Dial Transp* 2003;18:2024-1031

31. Uzun H, Özmen Keleş M, Ataman R, Aydın S, Kalender B, Uslu E, Simsek G, Halac M, Kaya S. Serum sistatin C level as a potentially goodmarker for impaired kidney function. Clin Biochemistry 2005;38:792- 98
32. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16:31- 34
33. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation Ann of Int Med 1999;130:461-470
34. Çakar N, Şentürk E. Akut böbrek hasarında yeni sınıflama sistemleri ve erken tanı göstergeleri (RIFLE ve AKI) TürkYoğun Bakım Derneği Dergisi 2010;8 Suppl 1:1-6
35. Ögütmen MB. Akut böbrek yetmezliği. GKDA Derg 2011;17(2):25-33
36. Srisawat N, Hoste EE, Kellum JA. Modern classification of acute kidney injury. Blood Purif 2010;29:300-307
37. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D et al. RIFFLE criteria for acute acute kidney injury are associated with hospital mortality in critical ill patients.: a cohort analysis. Crit Care 2006; 10: R73
38. Biesen van W, Vanholder R, Lameire N. Defining acute Renal failure: RIFFLE and beyond. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1:1314-1319
39. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 2007; 11:R31
40. Bagshaw SM, Bellomo R. Acute Renal Failure. Surgery 2007; 25(9):391-398

41. Badr KF, Ichikawa I. Pre-renal failure: a outcome evaluated by the SOFA Score. *Intensive Care Med* 2000; 26:915-21.
42. Hilton R. Acute Renal failure. *BMJ* 2006; 333(7572) : 786-790
43. Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute Renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006; 105: 485-491
44. Zhou H, Hewitt SM, Yuen PS, Star RA. Acute kidney injury biomarkers: Needs, present status, and future promise. *Nephrol Self Assess Program* 2006;5(2):63-71.
45. Devarajan P, Williams LM. Proteomics for biomarker discovery in acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2007;27(6):637-51.
46. Liangos O, Han WK, Wald R, et al. Urinary kidney injury molecule-1level is an early and sensitive marker of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *J Am Soc Nephrol* 2006;290:F512-29.
47. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, K Caitlin et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker for acute renal injury following cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231-1238.
48. Flower DR: The lipocalin family: structure and function. *Biochem J* 1996, 318:1-14.
49. Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, et al: Endocytic delivery of lipocalin-siderophoreiron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005; 115: 610–621.
50. Zhou H, Hewitt SM, Yuen PS, Star RA. Acute kidney injury biomarkers: Needs, present status, and future promise. *Nephrol Self Assess Program* 2006;5(2):63-71.

51. Wyckoff T, Augoustide JGT. Advances in acute kidney injury associated with cardiac surgery: The unfolding revolution in early detection. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26: 340-345
52. McClough PA, Soman SS, Shah SS, et al. Risks associated with renal dysfunction in patients in the coronary care unit. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:679-684.
53. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1158-62.
54. Thakar VC, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:162-168.
55. Dimov V, Usmani A, Noor S, Kumar A. Q: Who is at risk for developing acute Renal failure after surgery? *CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE* 2006; 73: 12-13
56. Ismail G, Bobeica R, Ioanimescu S, Jurubita R. Association of serum and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) levels with disease severity in patients with early-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. *Revista Română de Medicină de Laborator* 2012; 2092(4):109-116
57. Clerico A, Galli C, Fortunato A, Ronco Claudio. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristic and clinical evidences. *Clin Chem Lab Med* 2012;50(9):1505-1517
58. Özelsancak R. New biomarkers of acute kidney injury. *Archives Medical Review Journal* 2013; 22(2) : 221-229
59. Koluman B, Derici Ü. Yoğun bakım ünitesinde akut böbrek yetmezliği ve tedavi yöntemleri. *Genel Tıp Derg* 2009; 19(4): 197-202

60. Horoz M, Özgür Ö. Akut böbrek yetmezliği. Harran Tıp Fak Der 2004;1(3):48-63

61. Türkay C, Gölbaşı İ, Ak İ, Şahin N, Korgun DK, Erbasan O ve ark. Koroner bypass cerrahisi yapılan hastalarda Renal dozda dopamin kullanımının Renal tübüler fonksiyonlar üzerine etkisi. GKD Cer Derg 2000; 3:674-677

62. Afşar B, Elsürer R. Yoğun bakım ünitesinde akut böbrek yetmezliğinin patogenezi, prognozu ve tedavisi. Yeni Tıp Dergisi 2009; 26:7-10

63. Türköz R, Dengiz B, Akçay A, Özbek C, Yılık I, Şağban M. Akut kalp cerrahisi sonrası böbrek yetersizliği. Türk Kardiyol Dern Arş 1995; 23:359-362

64. Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. AM J KIDNEY DIS 2008;52(3): 595-605

65. Prabhu A, Sujatha DI, Ninan B, Vijayalakshmi MA. Neutrophil gelatinase associated lipocalin as a biomarker for acute kidney injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. Ann Vasc Surg 2014;24:525-531

66. Bignami E, Frati E, Ceriotti F, Daverio R, Silvetti S, Landoni G et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early predictor of prolonged intensive care unit stay after cardiac surgery. Ann Card Anaesth 2012; 15(1): 13-17

67. Daniels LB, Barrett-Connor E, Clopton P, Laughlin GA, Ix JH, Maisel AS. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is independently associated with cardiovascular disease and mortality in community-Dwelling older Adults. J Am Coll Cardiol 2012; 59(12) : 1101-1109

68. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Dobrzycki S. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and Renal function after percutaneous coronary interventions. Am J Nephrol 2006; 26: 287-292

69. Che M, Xie B, Xue S, Dai H, Qian J, Ni Z et al. Clinical usefulness of novel biomarkers for the detection of acute kidney injury following elective cardiac surgery. *Nephron Clin Pract* 2010; 115:66-72

70. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:1012-1024

71. Prowle JR, Calzavacca P, Licari E, Ligabo EV, Echeverri JE, Echeverri JE et al. Pilot double-blind, randomized controlled trial of short-term atorvastatin for prevention of acute kidney injury after cardiac surgery. *Nephrology* 2012; 17: 215-224

72. Koyner JL, Garg AX, Coca SG, Sint K, Thiessen-Philbrook H, Patel UD et al. Biomarkers predict progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:905-914

73. Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, Sint K, Thiessen-Philbrook H, Li S et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1737-1747

74. Koch AM, Dittrich S, Cesnjevar R, Ruffer A, Breuer C, Glöcker M. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin measured in consecutive patients after congenital heart surgery using point-of-care technology. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2011; 13: 133-136

75. Seitz S, Rauh M, Gloeckler, Cesnjevar R, Dittrich S, Koch AME. Cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin: biomarkers for acute kidney injury after congenital heart surgery. *Swiss Med Wkly* 2013;13744: 143-145

76. Sezer S, Çelik HT, Şahingöz Ş, Güngör OT, Yıldırımkaş MM, Turhan S. *Turk J Biochem* 2012;37(4)471-477

77. Demirjian S, Schold JD , Navia J, Mastracci TM , Paganini EP, Yared JP, Bashour CA. Predictive Models for Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery. *Am J Kidney Dis* 9(3): 382-389

78. Han WK, Wagener G, Zhu Y, Wang S, Lee HT. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 873-882

79. Krawczeski CD, Golstein SL, Woo JG, Wang Y, Piyaphanee N, Ma Q et al. Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass. *JACC* 2011; 22: 2301-2309

