

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**KARDİYAK CERRAHİ GEÇİREN ERİŞKİN HASTALARDA,
PREOPERATİF VE POSTOPERATİF ERKEN DÖNEM SERUM BETA-
TRACE PROTEİN, NGAL VE SİSTATİN C DÜZEYLERİNİN,
POSTOPERATİF ERKEN DÖNEMDE GÖRÜLEN AKUT BÖBREK
HASARI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Onur SAYDAM

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

**Ankara
2014**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**KARDİYAK CERRAHİ GEÇİREN ERİŞKİN HASTALARDA,
PREOPERATİF VE POSTOPERATİF ERKEN DÖNEM SERUM BETA-
TRACE PROTEİN, NGAL VE SİSTATİN C DÜZEYLERİNİN,
POSTOPERATİF ERKEN DÖNEMDE GÖRÜLEN AKUT BÖBREK
HASARI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Onur SAYDAM

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

Danışman öğretim üyesi

Prof. Dr. Mustafa YILMAZ

**Ankara
2014**

ONAY SAYFASI

'Kardiyak cerrahi geçiren erişkin hastalarda, preoperatif ve postoperatif erken dönem serum Beta-trace protein, Nötrofil Gelatinaz-ilişkili Lipokalin (NGAL) ve Sistatin C düzeylerinin, postoperatif erken dönemde görülen akut böbrek hasarı ile ilişkisinin değerlendirilmesi" başlıklı prospektif proje nerisi T.C. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucu 08.01.2014 tarih ve GO 13/587 karar no'lu etik kurul onamı alınmıştır.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde engin bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyeleri, saygıdeğer hocalarım Sayın Prof. Dr. İlhan Paşaoğlu, Sayın Prof. Dr. Metin Demircin, Sayın Prof. Dr. Rıza Doğan, Sayın Prof. Dr. Mustafa Yılmaz, Sayın Prof. Dr. Murat Güvener ve Sayın Doç. Dr. Recep Oktay Peker'e en içten minnet ve saygılarımı sunarım.

Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Ülkü Aypar, Sayın Prof. Dr. Meral Kanbak ve Sayın Prof. Dr. Bilge Çelebioğlu başta olmak üzere diğer bütün hocalarıma eğitimimde verdikleri katkı ve destekleri için teşekkür ederim.

Nefroloji Bilim dalı öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Mustafa Arıcı ve Sayın Uzm. Dr. Ercan Türkmen'e verdikleri katkı ve destek için teşekkür ederim.

Biyokimya Anabilim dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Filiz Akbıyık hocamıza, Sayın Doç. Dr. Oytun Portakal'a verdikleri katkı ve destek için teşekkür ederim.

Yardımlarından dolayı Sayın Prof. Dr. Özlen Özgen'e ve Temel Onkoloji Bilim dalı öğretim üyelerinden Sayın Doç. Dr. Saadettin Kılıçkap'a verdiği katkı ve destek için teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta Dr. Orçun Özkaragöz olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma özellikle benimle paylaştıkları her şey için teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutlu olduğum ameliyathane teknisyenleri, anestezi teknikerleri, perfüzyonistler ve hemşirelere teşekkür ederim.

Vermiş oldukları destek için Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine ayrıca teşekkür ederim.

Son olarak, hak ve emekleri asla ödenmeyecek olan aileme ve her zaman yanımda olup desteğini bir an olsun esirgemeyen çok sevgili eşim Başak Saydam'a teşekkür etmekten mutluluk duyarım.

ÖZET

Saydam O., Kardiyak cerrahi geçiren erişkin hastalarda, preoperatif ve postoperatif erken dönem serum Beta-trace protein (BTP), Nötrofil Gelatinaz-ilişkili Lipokalin (NGAL) ve Sistatin C düzeylerinin, postoperatif erken dönemde görülen akut böbrek hasarı ile ilişkisinin değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Tezi, 2014. Akut böbrek hasarı; böbrek fonksiyonlarında ani bozulma ve bunun sonucunda üre ve diğer nitrojen atık ürünlerinin vücutta birikmesi, ekstraselüler volüm ve elektrolitlerin dengesinin bozulması olarak tanımlanmaktadır. Kardiyopulmoner bypass sonrası oluşan akut böbrek hasarı, sık karşılaşılan ve henüz tam olarak anlaşılammış bir durumdur. Kardiyopulmoner bypass ilişkili akut böbrek hasarının gelişmesi, enfeksiyon sıklığında belirgin artış, hastanede kalış süresinde uzama ve artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Bununla beraber, hızlı tanı ve risk sınıflaması, tedaviyi şekillendirmede ve hastalığın ilerlemesini önlemede gereklidir. Postoperatif dönemde akut böbrek hasarının erken tanısında, güvenilir biyobelirteçlerin bulunması tedavide başarı şansını artırabilir. Bu çalışmada; akut böbrek hasarı tanımlanmasında, AKIN ve KDIGO kriterlerinde yer alan, kreatinin değerinde ilk 48 saat içinde gelişen 0.3 mg/dl'lik artış temel alınmıştır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 2014 yılında, kardiyopulmoner bypass ile kalp cerrahisi geçiren 57 hasta çalışma kapsamına alınmıştır. Sonuçları etkilememesi açısından; 18 yaşından küçük hastalar, kronik böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize giren hastalar ve çarpan kalpte cerrahi uygulanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu çalışmada yeni biyobelirteçlerden olan sistatin C, NGAL ve BTP serum düzeyleri, akut böbrek hasarını erken dönemde göstermede serum kreatinin düzeyi ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda akut böbrek hasarı gelişmesinin, hastanede ve yoğunbakımda kalış süresini uzattığı görülmüştür (p=0.011, p<0.001 sırasıyla). Preoperatif alınan BTP ve postoperatif 4. saat bakılan NGAL değerlerindeki yüksekliğin, akut böbrek hasarı gelişimi ile korele olduğu saptanmıştır (p=0.025, p=0.04 sırasıyla).

Son olarak sistatin C'nin; kardiyak cerrahi sonrası, subklinik akut böbrek hasarı gelişen hastaları, serum kreatinin değeri henüz tanısal olarak yükselmemişken tanıyabilmesi ve takip eden saatlerde de anlamlılığının devam etmesi nedeni ile, erken akut böbrek hasarını göstermede en güvenilir serum biyobelirteci olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Akut böbrek hasarı, erken biyobelirteçler, beta-trace protein, NGAL, sistatin C

ABSTRACT

Saydam O., Evaluation of the Relationship Between Postoperative Early Acute Renal Failure and Preoperative and Early Postoperative Levels of Serum Beta-trace Protein, Neutrophil Gelatinase- Associated Lypocalin (NGAL) and Cystatin C in Adult Patients Who Have Undergone Cardiac Surgery, Hacettepe University School of Medicine, Cardiovascular Surgery Thesis, Ankara, 2014. Acute renal failure is defined as; an abrupt decrease in kidney function, resulting in accumulation of urea and other nitrogenous waste products in body and disruption of the balance of extracellular volume and electrolytes. Cardiopulmonary bypass associated acute kidney injury is a common, but not fully understood condition. The development of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass is associated with a significant increase in the rate of infections, prolonged hospital stay and increase in morbidity and mortality. However, rapid diagnosis and risk classification is important in management and prevention of disease progression. Identification of reliable biomarkers for early diagnosis of postoperative acute kidney injury may increase the chance of successful treatment. In this study; a 0.3 mg/dl increase in serum creatinine value, which is mentioned in AKIN and KDIGO criteria, is accepted for the definition of acute kidney injury. In this study; 57 patients who had cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in the Department of Cardiovascular Surgery in Hacettepe University School of Medicine, were included. In order not to affect results; patients younger than 18 years, routine dialysis patients with chronic kidney disease and patients who have undergone beating coronary artery bypass surgery were excluded. In this study, emerging markers of kidney function such as serum beta-trace protein, NGAL and cystatin C are compared with serum creatinine, concerning early diagnosis of acute kidney injury. According to this study; acute renal failure was found to be related with prolonged stay in intensive care unit and increased total hospitalization ($p=0.011$, $p<0.001$ respectively).

Elevated preoperative serum levels of beta-trace protein and elevated serum NGAL levels at postoperative 4th hour was found to be correlated with the development of acute kidney injury. Finally; serum Cystatin C was found to be the most reliable marker for detecting subclinical acute kidney injury after cardiac surgery, by being able to detect early acute renal injury even when serum creatinine could not, and by being significant in the following hours.

Key words: acute renal failure, early biomarkers, beta-trace protein, NGAL, cystatin C

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akut böbrek hasarı	3
2.2. Akut böbrek hasarının tanımlanması ve sınıflandırılması	4
2.3. Akut böbrek hasarında etyoloji ve sınıflama	9
2.4. Epidemiyoloji	15
2.5. Risk değerlendirmesi	16
2.6. Kardiyak cerrahi ilişkili akut böbrek hasarı	17
2.7. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler	19
2.8. Akut böbrek hasarında biyobelirteçlerin rolü	25
2.9. Tanısal biyobelirteçler	25
2.10. Kardiyak cerrahi ilişkili subklinik akut renal hasarın saptanmasında biyobelirteçlerin rolü	32
2.11. Kardiyak cerrahi ilişkili akut böbrek hasarı risk faktörleri	33
2.12. Kardiyak cerrahi prosedürünü ve kardiyopulmoner bypass parametrelerini optimize etme stratejileri	35
2.13. Akut böbrek hasarını önleme ve tedavi stratejileri	40
3. HASTALAR VE YÖNTEM	46
3.1. Etik kurul onamı	46
3.2. Hasta grupları ve uygulama	46
3.3. Klinik takip ve örneklerin toplanması	46

3.4. Cerrahi prosedürler	48
3.5. İstatistiksel analiz	49
3.6. Biyokimyasal analiz	49
4. BULGULAR	51
4.1. Hastaların demografik, klinik, ve mortalite-morbidite analizleri	51
4.2. Kreatinin	64
4.3. Sistatin C	67
4.4. Beta-trace protein	70
4.5. Nötrofil gelatinaz-asosiye lipokalin	73
5. TARTIŞMA	78
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	83
7. KAYNAKLAR	86

KISALTMALAR

ABH	Akut Böbrek Hasarı
ABY	Akut Böbrek Yetmezliği
ACE	Anjiyotensin Converting Enzim
ADQI	The Acute Dialysis Quality Initiative
AF	Atriyal Fibrilasyon
AKIN	Acute Kidney Injury Network (Akut Böbrek Hasarı Ağı)
AKZ	Aort Klemp Zamanı
ANP	Atrial Natriüretik Peptit
ASD	Atriyal Septal Defekt
ATN	Akut Tübüler Nekroz
AUC _{ROC}	Alıcı İşletim Karakteristik Eğrisi Altında Kalan Alan
AVR	Aort Kapak Replasmanı
BFT	Böbrek Fonksiyon Testleri
BNP	Beyin Natriüretik Peptit
BTP	Beta-trace Protein
BUN	Kan Üre Azotu
CI	Confidence Interval-Güven Aralığı
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DİC	Disseminated Intravascular Coagulation (Yaygın damar içi pıhtılaşma)
DM	Diabetes Mellitus
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı)
ESKD	End Stage Kidney Disease (Son Dönem Böbrek Hastalığı)
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GIS	Gastrointestinal Sistem
HT	Hipertansiyon
IL-18	İnterlökin-18
KABG	Koroner Arter Bypass Greftleme
KAH	Koroner Arter Hastalığı

KDIGO	Kidney Disease/Improving Global Outcomes (KDIGO)
KIM-I	Kidney Injury Molecule-I
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KPB	Kardiyopulmoner Bypass
L-FABP	Karaciğer-tipi yağ asidi bağlayıcı protein
LVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
MAP	Ortalama Arteriyel Basınç
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MI	Miyokard İnfarktüsü
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MVR	Mitral Kapak Replasmanı
NAC	N-asetilsistein
NAG	N-asetil-beta-glukozaminidaz
NGAL	Nötrofil Gelatinaz İlişkili Lipokalin
NSAİİ	Non-steroid Antiinflamatuar İlaç
PAH	Periferik Arter Hastalığı
PHT	Pulmoner Hipertansiyon
PTE	Pulmoner Tromboemboli
PVR	Pulmoner Kapak Replasmanı
RIFLE	Risk, Injury (Hasar), Failure(Yetmezlik) Loss (Kayıp), ve ESKD (Son Dönem Böbrek Hasarı)
ROC	İşlem Karakteristiği eğrisi
RRT	Renal Replasman Tedavisi
SIRS	Sistemik İnflamatuar Yanıt (Response) Sendromu
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SVO	Serebrovasküler Olay
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
TPZ	Total Perfüzyon Zamanı
TVR	Triküspit Kapak Replasmanı
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Akut Böbrek Hasarı Etiyolojisi	10
4.1. Kreatinin zaman grafiği	64
4.2. 48. saate ABH gelişen grupla gelişmeyen grup arasındaki kreatinin zaman grafiği	65
4.3. İlk 48 saate ABH gelişen grupla gelişmeyen grup arasındaki kreatinin zaman grafiği	66
4.4. Sistatin C zaman grafiği	67
4.5. 48. saate ABH gelişen grupla gelişmeyen grup arasındaki sistatin-C zaman grafiği	68
4.6. İlk 48 saate ABH gelişen grupla gelişmeyen grup arasındaki sistatin-C zaman grafiği	69
4.7. Beta-trace protein zaman grafiği	70
4.8. 48. saate ABH gelişen grupla gelişmeyen grup arasındaki beta trace protein zaman grafiği	71
4.9. İlk 48 saate ABH gelişen grupla gelişmeyen grup arasındaki beta trace protein zaman grafiği	72
4.10. NGAL zaman grafiği	73
4.11. 48. saate ABH gelişen grupla gelişmeyen grup arasındaki NGAL zaman grafiği	74
4.12. İlk 48 saate ABH gelişen grupla gelişmeyen grup arasındaki NGAL zaman grafiği	75
4.13. 48. saate ABH gelişen grupla gelişmeyen grup arasındaki preoperatif ve postoperatif sistatin C ve kreatinin Pearson korelasyon grafiği	76
4.14. 48. saate ABH gelişen grupla gelişmeyen grup arasındaki preoperatif ve postoperatif sistatin C ve kreatinin Pearson korelasyon grafiği	77

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1 RIFLE sınıflandırma sistemi	5
2.2. AKIN evreleme kriterleri	7
2.3. KDIGO evreleme kriterleri	8
2. 4. Prerenal akut böbrek hasarı nedenleri	11
2.5. İntrinsik renal akut böbrek hasarı nedenleri	13
2.6. Postrenal akut böbrek hasarı nedenleri	14
2.7. Non-spesifik ABH için maruziyet ve duyarlılık faktörleri	17
4.1. Preoperatif değerler ve operasyon prosedürleri	52
4.2. Opere edilen olgularda komorbid durumlar	53
4.3. Cerrahi prosedürler	54
4.4. Postoperatif gelişen morbiditeler	54
4.5. Post-operatif 48.saatte ABH bulunması ile hastaya ait faktörler arasındaki ilişki	56
4.6. Post-operatif 48.saatte ABH bulunması ile yaş ve preoperatif ve intraoperatif değişkenler arasındaki ilişki	57
4.7. Post-operatif 48.saatte ABH bulunan hastalarda hastane, YBÜ'nde kalma süresi ve postoperatif değişkenler arasındaki ilişkisi	58
4.8. Post-operatif ilk 48 saatte herhangi bir zamanda ABH gelişimi ile hastaya ait faktörler arasındaki ilişki	60
4.9. Postoperatif ilk 48 saatte herhangi bir zamanda ABH gelişimi ile yaş ve preoperatif ve intraoperatif değişkenler arasındaki ilişki	61
4.10. Postoperatif ilk 48 saatte herhangi bir zamanda ABH gelişimi ile hastane ve YBÜ'nde kalma süresi ve postoperatif değişkenler arasındaki ilişki	62
4.11 İlk 48 saat içinde ABH gelişimi, çok değişkenli analiz	63

1. GİRİŞ

Akut böbrek hasarı (ABH), böbrek fonksiyonlarında ani bozulma ve bunun sonucu olarak oluşan üre ve diğer nitrojen atık ürünlerinin vücutta birikmesi, ekstraselüler volüm ve elektrolitlerin dengesinin bozulması olarak tanımlanmaktadır. Kardiyopulmoner bypass (KPB) sonrası oluşan ABH sık karşılaşılan ve henüz tam olarak anlaşılammış bir durumdur. KPB ilişkili ABH gelişmesi, enfeksiyon görülmesinde belirgin artış, hastanede kalış süresinde uzama ve artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Bununla beraber, hızlı tanı ve risk sınıflaması, tedaviyi şekillendirmede ve hastalığın ilerlemesini önlemede gereklidir. Akut böbrek yetmezliğinin (ABY) ilk tanımlaması, 1802 yılında William Heberden tarafından *ischiura renalis* olarak yapılmıştır. 1909 yılında ABY; böbrek fonksiyonlarının toksik ajan etkisi, gebelik, yanık, travma ya da ameliyatlara bağlı olarak bozulması olarak tanımlanmıştır. İlerleyen dönemlerde farklı tanımlamalar yapılsa da ABY'nin kesin biyokimyasal tanımlaması yapılamamış, hatta son döneme kadar tanısal kriterlerde ya da klinik tanımlamada bir konsensusa varılamamıştır.

Son dönemde, ABY terminolojisinde önemli değişiklikler olmuştur. ABY, yerini büyük ölçüde ABH terimine bırakmıştır. Bunun nedeni, son dönemde yapılan çalışmalarda, akut ve rölatif olarak daha hafif böbrek hasarının da idrar çıkışında ve kan biyokimyasında önemli değişiklikler yaparak, ciddi klinik sonuçlar doğurabileceğinin görülmesidir. ABH'nin gösterilmesinde, serum kreatinin değeri yaygın olarak kullanılmakla birlikte, akut tübüler hasar gelişimi sonrasında arttığından akut tübüler nekrozun (ATN) erken saptanmasına olanak vermemektedir. ABH durumlarında ve farklı kliniklerde doğrulanması, hızlı test tekniklerinin geliştirilmesi ve tek bir biyobelirteçten çok biyobelirteç panellerinin oluşturulması gereklidir. ABH'nin erken tanınabilmesine yönelik yeni biyobelirteçler araştırılmaktadır, ancak henüz rutin klinik kullanım için onay alınmamıştır.

Çalışmamızda 8 Ocak 2014-01 Mart 2014 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniği'nde KPB kullanılarak kardiyak cerrahi geçiren erişkin yaş grubundaki hastaların, serum kreatinin, serum nötrofil gelatinaz-asosiyel lipokalin (NGAL), sistatin C ve beta-trace protein

(BTP) düzeyleri karşılaştırılarak, ABH tanısının daha erken ve daha hassas konulmasını sağlayan biyobelirteçler olup olmadıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. AKUT BÖBREK HASARI

ABH, böbrek fonksiyonlarında ani bozulma ve bunun sonucu olarak oluşan üre ve diğer nitrojen atık ürünlerinin vücutta birikmesi, ekstraselüler volüm ve elektrolitlerin dengesinin bozulması olarak tanımlanmaktadır. Son dönemde, akut böbrek yetmezliği (ABY) terminolojisinde önemli değişiklikler olmuştur. ABY, yerini büyük ölçüde ABH terimine bırakmıştır. Bunun nedeni, son dönemde yapılan çalışmalarda, akut ve rölatif olarak daha hafif böbrek hasarının da idrar çıkışında ve kan biyokimyasında önemli değişiklikler yaparak, ciddi klinik sonuçlar doğurabileceğinin görülmesidir. Belirgin organ yetmezliğine yol açmasa da böbrek fonksiyonlarındaki küçük değişikliklere bağlı olarak mortalite ve morbiditenin arttığı saptanmıştır. ABY terimi ise daha çok renal replasman tedavisi (RRT) gerektiren ciddi ABH için kullanılmaktadır (1,2).

ABY'nin ilk tanımlaması, 1802 yılında William Heberden tarafından *ischiura renalis* olarak yapılmıştır (3). 1909 yılında ABY; böbrek fonksiyonlarının toksik ajan etkisi, gebelik, yanık, travma ya da ameliyatlara bağlı olarak bozulması olarak tanımlanmıştır (4). İlerleyen dönemlerde farklı tanımlamalar yapılsa da ABY'nin kesin biyokimyasal tanımlaması yapılamamış, hatta son döneme kadar tanısal kriterlerde ya da klinik tanımlamada bir konsensusa varılamamıştır (5). 2004 yılında The Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) grubu tarafından tanı ve sınıflandırma için bir sistem oluşturulmuş ve genel kabul gören ABH tanımı gündeme gelmiştir (6).

2.2. AKUT BÖBREK HASARININ TANIMLANMASI VE SINIFLANDIRILMASI

ABH, böbrek yapısını ve fonksiyonunu etkileyen birçok durumu tanımlar. ABH; böbrek fonksiyonlarında gelişen ani bozulma olarak tanımlanır ve ABY'yi içermekle birlikte, ABY ile sınırlı değildir. Birçok etyolojiyi içeren geniş bir klinik sendrom olarak tanımlanabilen ABH; sık görülen, kötü sonuçlar doğurabilen ve tedavi edilebilen bir durumdur. Böbrek fonksiyonlarındaki küçük bozulmaların prognozu kötü etkileyebilmesi nedeni ile ABH'nin erken tanınması ve erken tedavisinin, sonuçları olumlu etkileyeceği düşünülmektedir (4).

ABH için serum kreatinin değeri ve idrar çıkışı baz alınarak, iki benzer tanımlama yapılmıştır. Bunlar; risk, hasar (injury), yetmezlik (failure), kayıp (loss), son dönem böbrek yetmezliği (end-stage renal disease) tanımlamalarının baş harflerinden oluşan RIFLE kriterleri ve Akut Kidney Injury Network (AKIN) sınıflandırmalarıdır. 2004 yılında ADQI grubu tarafından ABH'nin önlenmesi ve tedavisi için bir kılavuz oluşturulmuştur. Bu kılavuzun oluşturulabilmesi için ABH'nin net bir tanımının yapılması gerekmiş ve bu amaçla RIFLE kriterleri geliştirilmiştir (6). Sonrasında AKIN (ADQI grubu da bu guruba dahildir), tarafından RIFLE kriterleri modifiye edilerek, AKIN kriterleri oluşturulmuştur (7). En son olarak ise Kidney Disease/Improving Global Outcomes (KDIGO) ABH çalışma grubu tarafından RIFLE ve AKIN tanımlarını içeren modifiye bir tanımlama yapılmıştır (4).

2.2.1. RIFLE kriterleri

Bu sistem için RIFLE (R: Risk (Risk), I: Injury (Hasar), F: Failure (yetmezlik), L: Loss (kayıp), E: End-Stage Renal Disease (son dönem böbrek yetersizliği) kısaltması kullanılmıştır (Tablo 2.1),(6).

Tablo 2.1 RIFLE sınıflandırma sistemi

RIFLE Sınıflandırması	SCr	İdrar Çıkışı
Risk (Risk)	SCr'de 1.5 kat artış /GFR' de bazal değere göre %25 düşüş	6 saat için <0.5 ml/kg/saat olması
Injury (Hasar)	SCr'de 2 kat artış / GFR'de bazal değere göre %50 düşüş	12 saat için <0.5 ml/kg/saat olması
Failure (Yetmezlik)	SCr'de 3 kat artış / GFR'de bazal değere göre %75 düşüş	24 saat için <0.3 ml/kg/saat olması ya da 12 saat süren anüri
Loss (Kayıp)	Böbrek fonksiyonlarında >4 hafta süren tam kayıp (örn. RRT ihtiyacı)	
ESRD (Son dönem böbrek yetmezliği)	Böbrek fonksiyonlarında >3 ay süren tam kayıp (örn. RRT ihtiyacı)	

SCr, serum kreatinin değeri, GFR: glomerular filtrasyon hızı, RRT: renal replasman tedavisi

2.2.2. AKIN kriterleri

RIFLE kriterlerinin geliştirilmesi ile AKIN grubu tarafından oluşturulan sistemde, hem tanısal kriterler hem de evreleme sistemi oluşturulmuştur (7).

2.2.2.1. Tanısal kriterler

- Serum kreatinin değerinde 48 saat içinde ani olarak gelişen ≥ 0.3 mg/dL artış
- Serum kreatinin değerinde $\geq 50\%$ artış
- >6 saat süren oligüri (<0.5 ml/kg/saat idrar çıkışı)

Son iki kriter RIFLE kriterlerindeki risk kriterleri ile aynı olmakla birlikte yeni kriter olarak serum kreatinin değerinde ≥ 0.3 mg/dL artış eklenmiştir. Bunun nedeni, yapılan çalışmalarda serum kreatinin değerindeki 0.3-0.5 mg/dL düzeyindeki minimal artışların artmış mortalite ile ilişkisinin gösterilmiş olmasıdır (1). Ek olarak, AKIN kriterlerinde böbrek fonksiyonları değerlendirilirken 48 saatlik bir sınırlama getirilmiştir. Kreatinin değerindeki artışın 24-48 saat içinde gözlemlendiği durumlarda, sonuçların daha kötü olabileceğinin görülmesi nedeni ile böyle bir sınırlandırma yapılmıştır. Bu sınırlandırma ile RIFLE kriterlerinde temel alınan 7 günlük süreden farklı bir uygulama ortaya konulmuştur (8). AKIN tanı ve evreleme kriterlerinde RIFLE kriterlerinden farklı olarak GFR (glomerüler filtrasyon hızı) değerleri kullanılmamıştır. AKIN grubu tarafından yapılan bir başka uyarı da tanısal kriterlerin volüm durumu optimize edildikten sonra uygulanması ve eğer oligüri tek kriter olarak kullanılıyor ise üriner sistem obstrüksiyonunun ekarte edilmesi gerekliliğidir (9).

2.2.2.2. Evreleme kriterleri

AKIN evreleme kriterlerinde, RIFLE kriterlerinde risk, hasar ve yetmezlik olarak sınıflanan kriterler; sırası ile evre 1, evre 2 ve evre 3 olarak değiştirilmiştir (Tablo 2.2). Kayıp ve son dönem böbrek yetmezliği sınıflamaları ise kısa vadeli durumlar yerine daha uzun vadeli durumları ve sonuçları göstermesi nedeni ile evreleme dışı bırakılmıştır (Tablo 2.4).

Tablo 2.2. AKIN evreleme kriterleri (9)

AKIN kriterleri	SCr	İdrar çıkışı
Evre 1	SCr'de ≥ 0.3 mg/dL artış ya da bazale göre 1.5-2 kat artış	6 saat için < 0.5 ml/kg/saat
Evre 2	SCr'de bazale göre 2-3 kat artış	12 saat için < 0.5 ml/kg/saat
Evre 3	SCr'de bazale göre > 3 kat artış/ SCr'nin ≥ 4 mg/dL'ye kadar artması/ RRT ihtiyacı	24 saat için < 0.3 mL/kg/saat/ 12 saat süren anüri

SCr, serum kreatinin değeri, RRT: renal replasman tedavisi

2.2.3. KDIGO kriterleri

Serum kreatinin değeri ve idrar çıkışını temel alan iki benzer tanımlama yapılmış olup, net ve tek bir tanıma ihtiyaç duyulmuştur. Bu nedenle KDIGO tarafından 2012 yılında yeni bir tanımlama ve evreleme oluşturulmuştur.

2.2.3.1. Tanısal kriterler

- 48 saat içinde serum kreatinin değerinde ≥ 0.3 mg/dL artış olması
- Serum kreatinin değerinde bazale göre son 7 gün içinde olduğu bilinen ya da tahmin edilen ≥ 1.5 kat artış olması
- 6 saat süresinde idrar çıkışının < 0.5 ml/kg/saat olması

KDIGO tanımlama kriterlerinde; kreatinin değerindeki 48 saat içindeki 0.3 mg/dL'lik artışta AKIN kriterleri baz alınırken, serum kreatinin değerindeki %50'lik artış için RIFLE kriterlerindeki 7 günlük süre baz alınmıştır (Tablo 2.4.) (4).

2.2.3.2. Evreleme kriterleri

KDIGO evreleme kriterlerinde, serum kreatinin değerleri ve idrar çıkışındaki değişiklikler kullanılmaktadır. GFR değişiklikleri sadece <18 yaş hastalarda evre 3 böbrek hasarını belirlemek için dikkate alınmıştır. (Tablo 2.3.)

Tablo 2.3. KDIGO evreleme kriterleri (4)

KDIGO evrelemesi	SCr	İdrar çıkışı
Evre 1	SCr'de bazale göre 1.5-2 kat artış / Scr'de ≥ 0.3 mg/dL artış	6-12 saat için <0.5 ml/kg/saat
Evre 2	Scr'de bazale göre 2-3 kat artış	12 saat için <0.5 ml/kg/saat
Evre 3	SCr'de bazale göre 3 kat artış / SCr'nin ≥ 4 mg/dL'ye kadar artması/RRT ihtiyacı/ <18 yaşta GFR<35ml/dk	24 saat için <0.3 mg/kg/saat / 12 saat süren anüri

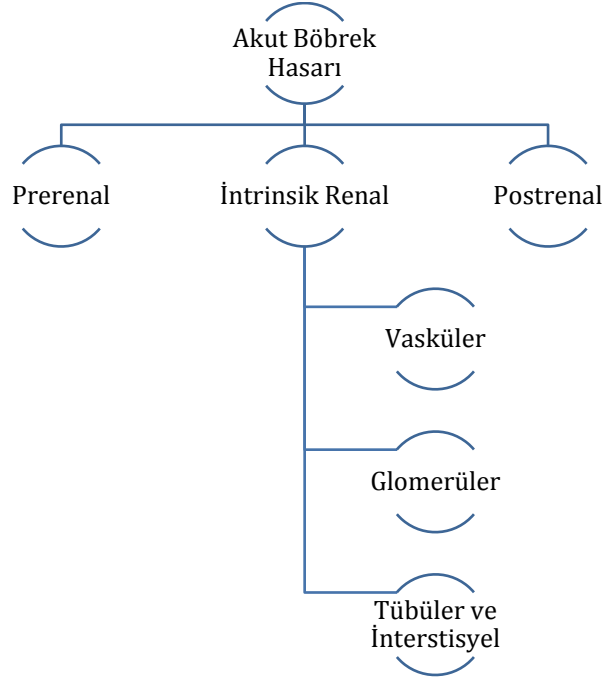
SCr: serum kreatinin değeri, GFR: glomerular filtrasyon hızı, RRT: renal replasman tedavisi

Sonuç olarak; ABY terimi, yerini daha erken hasarı gösteren ve akut böbrek fonksiyon bozukluğunun bütün spektrumunu içeren ABH terimine bırakmıştır. Tanımlama ve evrelemeler yapılırken kreatinin gibi bir biyokimyasal belirteç ya da idrar çıkışı gibi bir değişken kullanılmakla birlikte, bu sınıflamaların klinik pratikte kullanılabilirliği hala net değildir. Bu kriterler; miyokard hasarını gösteren troponin gibi, renal tübüler hasarı gösteren daha duyarlı ve daha özgül biyokimyasal belirteçlerin bulunması ile değişecektir.

2.3. ETYOLOJİ VE SINIFLAMA

ABH tanısı konulduktan sonra, klinik etyolojinin belirlenmesi önem kazanmaktadır. Bu da geleneksel olarak prerenal (renal perfüzyonda azalmaya bağlı), intrinsik renal (damar, glomerül, tübül ya da interstisyum patolojileri) ya da postrenal (obstrüktif) olarak sınıflandırılmaktadır (Şekil 2.1.). Ancak, bazı durumlarda sınırlar net olamamaktadır. Örneğin, uzamış prerenal azotemi intrinsik akut tübüler nekroza (ATN) yol açabilmekte ya da tedavi edilmemiş üriner sistem obstrüksiyonu böbrekte atrofi ya da fibrozise neden olabilmektedir.

Şekil 2.1. Akut böbrek hasarı etyolojisi



2.3.1. Prerenal Akut Böbrek Hasarı

Rölatif hipotansiyon, şok ya da böbreğe kan akımının azaldığı herhangi bir durumda, nitrojenli atık ürünlerin birikmesi ile oluşur. Renal parankimin azalmış perfüzyonu, gerçek volüm deplesyonu nedeni ile ya da dolaşan efektif volümün azalması ile oluşabilir. Akut prerenal hasar; akut hemoraji, diyare ya da karşılanamayan insensibl kayıplar gibi hipovolemi yaratan nedenler ile oluşur. Aynı zamanda, dolaşan efektif volümün azalmasına yol açan akut dekompanse sistolik kalp yetmezliği ve akut dekompanse karaciğer hastalığı gibi hipervolemik durumlarda da oluşabilir.

Son olarak da renal vasküler otoregülasyonun bozulmasına yol açan kontrast madde ya da non-steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kaynaklı afferent arteriyel vazokonstrüksiyon da prerenal ABH'ya yol açabilmektedir (10), (Tablo 2.4.).

Tablo 2. 4. Prerenal akut böbrek hasarı nedenleri (11)

Hipovolemi	Artmış ekstraselüler sıvı kayıpları	Hemoraji
	Gastrointestinal kayıplar	Kusma, ishal, enterokutanöz fistül
	Renal sıvı kayıpları	Diüretikler, osmotik diürez, adrenal yetmezlik, nefrojenik diabetes insipidus
	Ekstravasküler sekestrasyon	Yanıklar, pankreatit, ciddi hipoalbuminemi (hipoproteinemi)
	Azalmış alım	Dehidratasyon, bozulmuş mental durum
Hipoperfüzyona neden olan durumlar	Azalmış kardiyak debi	Miyokard, kapak ve perikard hastalıkları, PHT, masif PTE, abdominal kompartman sendromu, pozitif basınçlı mekanik ventilasyon
	Sistemik vazodilatasyon	Sepsis, antihipertansifler, anafilaksi
	Renal vazokonstrüksiyon	Hiperkalsemi, katekolaminler, kalsinörin inhibitörleri, amfoterisin B
	Renal otoregülasyonda bozulma	Siklooksijenaz inhibitörleri, NSAİD, anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri
	Hepatorenal sendrom	

PHT: pulmoner hipertansiyon, PTE: pulmoner tromboemboli, NSAİİ: non-steroid antiinflamatuvar ilaç

2.3.2. İntrensik Renal Akut Böbrek Hasarı

ABH'nin nedeni böbrek parankimidir ve nedenleri 3 grupta incelenebilir. (Tablo 2.5.)

a) İntrensik Renal Vasküler Hastalık

İntrensik renal vasküler hastalıklar, direkt olarak böbreklerdeki hem büyük hem de küçük damarları etkileyebilir. Küçük damar vaskülitleri, mikroanjiyopati ve hemolitik anemiye yol açan hastalıklar (hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura, skleroderma, malign hipertansiyon gibi), küçük damarları etkileyerek ABH yapmaktadır. Aort diseksiyonu ile oluşan renal enfarkt, sistemik tromboemboli, renal ven trombozu gibi durumlar ise büyük damarları etkileyerek ABH'ye yol açmaktadır.

b) İntrensik glomerüler hastalık

Glomerüler hastalık oluşturan durumlar primer (idiopatik, sistemik hastalık ile ilişkili olmayan) ve sekonder (paraneoplastik, ilaca bağlı ya da romatizmal hastalığın bir parçası) olarak ayrılabilir. Nefritik ve nefrotik olmak üzere iki tip glomerüler hastalık tanımlanmakla birlikte, bu hastalıklar çoğunlukla birbirleri ile örtüşmekte ve akut ya da kronik böbrek hasarına yol açabilmektedir.

- Nefritik patern, histopatolojik olarak inflamasyonun izlendiği, idrar sedimentinde dismorfik eritrositlerin görüldüğü ve değişken derecede proteinürinin eşlik ettiği tip olarak tanımlanabilir.
- Nefrotik patern ise, histopatolojik olarak inflamasyonun izlenmediği, genellikle nefrotik düzeyde proteinürinin eşlik ettiği (>3.5 gram/gün) ve idrar sedimentinin sıklıkla normal olduğu tip olarak tanımlanmaktadır.

c) İntrensik Tübüler ve İnterstisyel Hastalık

En sık görülen akut tubulointerstisyel hastalık, ATN'dir. ATN tipik olarak sıklıkla hastanede yatan hastalarda görülmektedir. Diğer nedenler ise; akut interstisyel nefrit (sıklıkla ilaç nedenli), multipl miyelomda görülen kast nefropatisi, tumor lizis sendromu ve akut fosfat nefropatisi olarak tanımlanabilir (12).

Tablo 2.5. İntrensik renal akut böbrek hasarı nedenleri (11)

Renovasküler obstrüksiyon	Renal arter tıkanıklığı	Aterosklerotik plak, tromboz, emboli, anevrizma diseksiyonu, büyük damar vaskülit
	Renal ven tıkanıklığı	Tromboz ya da bası
Glomerül ve damar hastalıkları	Glomerülonefrit ya da vaskülit	
	Diğer	Trombotik mikroanjyopati, malign HT, kollajen doku hastalıkları (SLE, skleroderma), DIC, preeklampsia
Akut tübüler nekroz	İskemi	Prerenal ABH nedenleri ile aynı, ancak daha ciddi ve uzun
	Enfeksiyon	Sepsisin eşlik ettiği ya da etmediği
	Toksinler	Ekzojen (radyokontrast, kalsinörin inhibitörleri, antibiyotikler, kemoterapi, antifungaller)
İnterstisyel nefrit	Alerjik	Antibiyotikler, NSAİİ'ler, diüretikler
	Enfeksiyon	Piyelonefrit bilaterale)
	İnfiltrasyon	Lenfoma, lösemi, sarkoidoz
	İnflamatuar, nonvasküler	Sjögren sendromu
İntraübüler obstrüksiyon	Endojen	Miyelom proteinleri, ürik asit(tümör lizis sendromu), sistemik oksalozis
	Ekzojen	Asiklovir, gansiklovir

SLE: sistemik lupus eritematozus, DIC:Disseminated Intravascular Coagulation (Yaygın damar içi pıhtılaşma), NSAİİ: non-steroid antiinflamatuvar ilaç

2.3.3. Postrenal Akut Böbrek Hasarı

Postrenal ABH, üriner sistemde herhangi bir yerdeki idrar akımının bozulması ile oluşur. İntrinsik renal hastalığı olmayan hastalarda obstrüksiyonun GFR değerinde düşüklük yaratabilmesi için bilateral obstrüksiyon (ya da tek böbrekli hastalarda tek taraflı obstrüksiyon) olması gerekmektedir. Obstüriktif nefropatinin en sık nedeni, prostat hastalıkları (hiperplazi ya da kanser) ve metastatik hastalıklardır (Tablo 2.6.).

Tablo 2.6. Postrenal Akut Böbrek Hasarı Nedenleri (11)

Üreter tıkanıklıkları	Taş	
	Kan pıhtısı	
	Kanser	
	Eksternal bası	Retroperitoneal fibrozis
Mesane boynu tıkanıklıkları	Prostat hipertrofisi	
	Taş	
	Kan pıhtısı	
	Kanser	
Üretra tıkanıklıkları	Striktür	
	Konjenital valvler	

2.4. EPİDEMİYOLOJİ

Gelişmiş ülkelerde ABH ile ilgili en detaylı epidemiyolojik veriler, hastanelerde yatan hastalardan elde edilmiştir. Yapılan çalışmalara göre, hastanede yatan hastalarda görülen en sık ABH nedenlerinin ATN ve prerenal ABH olduğu belirlenmiştir. Madrid’te yapılan, 13 üçüncü basamak hastaneden 748 vakanın dahil edildiği bir çalışmada ise, en sık görülen ABH nedenlerinin sırası ile; ATN (%45), prerenal hastalık (%21), KBH üzerine ABH (%13), üriner sistem obstrüksiyonu (%10), glomerülo nefrit ya da vaskülit (%4), akut interstisyel nefrit (%2) ve ateroemboli (%1) olduğu saptanmıştır (13).

Amerika Birleşik Devletleri’nde, 5 farklı yoğunbakımda yatan 618 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada, ABH nedeni olarak %70 oranında postiskemik ATN (sepsis ve hipotansiyon nedeniyle) saptanmıştır. Diğer nedenler arasında ise prerenal hastalık (hipovolemi, kalp yetmezliği, hepatorenal sendrom), kontrasta bağlı nefropati, rabdomiyoliz sayılmıştır. Çoğu hastada ise birden çok etyolojik faktör olduğu belirlenmiştir (14).

ABH ve kronik böbrek hastalığı (KBH) arasında da yakın bir ilişki bulunmakta ve bu iki durum sıklıkla birlikte görülebilmektedir. Örneğin, KBH üzerine gelişen ABH’ye özellikle dikkat edilmesi gerekmektedir. Bunun sebebi, her iki durumun da birbirinin oluşum riskini artırmasıdır. KBH tanısı olan hastalarda, eklenen prerenal hasar, böbrek fonksiyonlarında daha da kötüleşmeye neden olabilmekte, ayrıca prerenal azotemi, iskemik ATN, kast nefropatisi gibi intrinsik etyolojilere yatkınlık yaratabilmektedir.

2.5. RİSK DEĞERLENDİRMESİ

Böbrek, oldukça güçlü bir organdır ve belirgin yapısal ve fonksiyonel hasar görmeden birçok tehditi tolere edebilir. Bu nedenle, böbrek fonksiyonundaki herhangi bir akut değişiklik, sıklıkla ciddi sistemik dengesizliğin göstergesidir ve kötü prognozla ilişkilidir. ABH riski, ABH'ye neden olan faktörlerin etkisi ile ya da ABH duyarlılığını artıran faktörlerin varlığıyla artmaktadır. Böbreklerin hasara yatkınlığını artıran faktörler arasında; dehidratasyon, belirli demografik özellikler ve genetik yatkınlıklar, akut ve kronik komorbiditeler ve tedaviler sayılabilir. ABH oluşumunu etkileyen asıl faktör, tehditlerin tip ve süresi ile böbreğin hasara duyarlılığı arasındaki etkileşimdir (4).

Bireysel risk faktörlerinin anlaşılmasının, ABH'nin önlenmesine yardımcı olacağı düşünülmektedir. Risk faktörlerinin araştırılması, hastane koşullarında nispeten daha kolaydır ve cerrahi ya da potansiyel nefrotoksik ajan etkisi öncesi, hastanın ABH'ye duyarlılığı değerlendirilebilir. Bu sayede, bazı duyarlılık faktörleri modifiye edilebilir ve zarar verebilecek etkenler azaltılabilir ya da engellenebilir.

ABH'ye neden olabilecek birçok etken bulunmaktadır. Aynı tehditin etkisi sonrası, ABH gelişme olasılığı bireyler arasında farklılık göstermektedir. Bunun nedeni, bireyden bireye farklılık gösteren birçok duyarlılık faktörüne bağlanmaktadır (Tablo 2.7.)

Tablo 2.7. ABH nedenleri: Non-spesifik ABH için maruziyet ve duyarlılık faktörleri (4)

Etkenler	Duyarlılıklar
Sepsis	Dehidratasyon ya da volüm depleasyonu
Kritik hastalık	İleri yaş
Şok	Kadın cinsiyet
Yanık	Siyah ırk
Travma	Kronik böbrek hastalığı
Kardiyak cerrahi (özellikle kardiyopulmoner bypass ile olan)	Kronik hastalıklar (kalp, akciğer, karaciğer)
Major nonkardiyak cerrahi	Diabetes mellitus
Nefrotoksik ajanlar	Kanser
Radyokontrast maddeler	Anemi
Zehirli bitki ve hayvanlar	

2.6. KARDİYAK CERRAHİ İLİŞKİLİ AKUT BÖBREK HASARI

Koroner arter bypass greftleme (KABG) ve kapak cerrahisinin içinde bulunduğu kardiyak cerrahiler, dünyada yılda 2 milyondan fazla yapılan, en sık cerrahi prosedürlerdendir. Kardiyak cerrahi ilişkili ABH, KPB kullanılarak yapılan kardiyak cerrahinin sık görülen ciddi bir komplikasyonudur ve yoğunbakım ünitesinde karşılaşılan ABH'nin en sık ikinci nedenidir (15).

KPB ilişkili ABH; kardiyak cerrahiye takiben oluşan GFR değerinde düşme ile gösterilen, böbrek fonksiyonlarında ani bozulma olarak tanımlanabilir. Bu bozulma, konvansiyonel tetkik olan serum kreatinin

değerinin ölçülmesi ile ilk 24-48 saatte farkedilemeyebilir. Bunun nedeni KPB prime'nin dilusyonel etkisine bağlanabilir (16).

Kardiyak cerrahi sonrası görülen ABH, KPB ile ilişkilendirilmiş olsa da, etyolojisi sıklıkla multifaktöriyeldir ve farmakolojik tedavi de dahil olmak üzere intraoperatif ve erken postoperatif birçok faktörden etkilenmektedir. Bu faktörler arasında; endojen ve eksojen toksinler, iskemi ve reperfüzyon hasarı, nörohumoral aktivasyon, inflamasyon ve oksidatif stres sayılabilir (17). Postoperatif böbrek fonksiyon bozukluğunun mortalite ve morbiditenin önemli bir göstergesi olduğu belirlenmiştir (18). Ek olarak, RRT gerektiren böbrek hasarında, RRT gerektirmeyen hastalara göre daha yüksek mortalite saptanmıştır (19).

Günümüze kadar yapılan randomize çalışmalarda, kardiyak cerrahi geçiren hastalarda ABH'den koruma ya da ABH'yi engelleme ile ilgili olarak yapılabileceklerle ilgili çok az kanıt mevcuttur (20). ABH tanımı, ABH insidansını belirlemekle kalmayıp, risk değişkenlerinin de belirlenmesini sağlamıştır (21). RIFFLE ve AKIN kriterleri baz alınarak bakıldığında, bazal karakteristik değerlere ve cerrahi tipine göre ABH insidansı %8.9 ile %39 arasında değişmektedir (16).

Sadece KABG işleminin yapıldığı cerrahilerde, ABH insidansı en düşük olarak bulunmuştur. Bunu bir miktar artmış riskle kapak cerrahisi izlemekte ve en yüksek insidans, koroner arter bypass greftleme ve kapak cerrahisinin eş zamanlı yapıldığı cerrahilerde görülmektedir (22). Kardiyak cerrahi ilişkili ABH vakalarının %1-5'inde RRT ihtiyacı görülmektedir (23).

ABH, kardiyak cerrahi sonrası mortalitenin bağımsız bir prediktörü olarak bulunmuştur (24, 25). AKIN ve RIFFLE kriterlerinin mortalitenin erken prediktörleri olduğu gösterilmiştir (26). AKIN ve RIFFLE kriterleri baz alındığında, kardiyak cerrahi ilişkili ABH gelişen hastalarda mortalite oranları %3.8 ile %54.4 arasında saptanmıştır ve renal etkilenmenin oranına göre risk progresif olarak artmaktadır (16).

Yapılan çalışmalara göre, kardiyak cerrahi sonrası görülen serum kreatinin değerlerindeki küçük değişikliklerin dahi mortaliteye önemli etkilerinin olduğu gösterilmiştir (24). Ek olarak; uzun dönem sağkalım, ABH süresinden etkilenmekte ve böbrek fonksiyonlarındaki erken düzelme, uzun dönem sağkalımı artırmaktadır.

2.7. BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

Böbrekler, yaşamın devam ettirilebilmesi için gereken birçok ekskretuar ve regülatuar fonksiyona sahiptir. Böbrekler sadece atık ürünleri uzaklaştırmakla, idrar su ve elektrolit atılımını düzenlemekle kalmamakta, aynı zamanda kan basıncı kontrolü, eritrosit üretimi ve kemik mineral metabolizması gibi diğer durumlarda da rol oynamaktadır. Bu nedenle, böbreğin fizyolojik durumunu gözlemlemek için çok çeşitli biyolojik belirteçlerin olması şaşırtıcı değildir (27).

Renal fonksiyonların doğru olarak değerlendirilmesi, tedavi yönteminin belirlenmesinde çok önemlidir. Çoğu tedavi ve girişim, böbrek fonksiyonlarının normal ya da anormal olmasına göre yapılmaktadır. Bu nedenle, böbrek fonksiyonu bozulmuşsa böbrek fonksiyonunun doğru değerlendirilmesi; RRT'ye başlanması, girişimlerin ve medikal tedavilerin düzenlenmesi ve zaman içindeki fonksiyon değişikliklerinin belirlenebilmesi açısından önemlidir (28).

2.7.1. Klirens bazlı yöntemler

Tahmini glomerüler filtrasyon değeri (eGFR), böbrek hastalığının değerlendirilmesinde en sık kullanılan değişkendir. eGFR tipik olarak mL/dakika olarak belirtilmekte ve standart vücut yüzey alanına göre düzeltilmektedir.

Sabit kalan ya da kronik olarak düşen GFR değerine sıklıkla; elektrolit bozuklukları, volüm dengesindeki bozukluklar, azalmış eritrosit üretimi, hipertansiyon ve kemik mineral metabolizmasındaki değişiklikler gibi diğer renal fonksiyon parametreleri de eşlik eder. Sonuç olarak, eGFR genel olarak böbrek fonksiyonunun en iyi göstergesi olarak kabul edilmektedir (27).

RIFLE kriterlerinin temeli GFR ölçümüne dayanmakla birlikte, GFR değeri AKIN kriterlerinde kullanılmamakta, KDIGO kriterlerinde ise, <18 yaş hastalarda ve evre 3 hastalarda kullanılmaktadır.

Tarihsel olarak bakıldığında, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ilk kullanılan belirteç, üre olmuştur. Üre, vücutta oluşan nitrojen atıklarının major formudur. Protein ve aminoasit metabolizmasının bir ürünüdür ve neredeyse tamamen idrar yolu ile atılmaktadır. Çok daha önceden keşfedilmiş olmasına rağmen, ilk kez 1827 yılında Richard Bright tarafından böbrek hastalarında idrarda düştüğü ve kanda biriktiği gösterilmiştir ve kan üre nitrojeni (BUN) 1900'lü yılların başlarında klinik kullanıma tanısıl test olarak girmiştir (29). BUN değeri böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan bir parametre olmakla birlikte, bu amaçla kullanımının suboptimal olduğu bilinmektedir. BUN değerlerindeki artışlar, GFR değerlerindeki değişimlerle ilişkili olmaksızın da belli meatbolik durumlarda görülebilmektedir. Örneğin, volüm deplezyonunda üre tübüllerden emilmektedir, ayrıca artmış protein alımında, hiperkatabolik durumlarda, kortikosteroid kullanımında ve gastrointestinal sistem (GİS) kanamalarında da BUN değerleri yükselmektedir. Bu nedenle, BUN değerlerinin klinik durum da dikkate alınarak dikkatle yorumlanması gerekmektedir.

1900'lü yılların ortalarında, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan BUN değerinin yerini alan kreatinin değeri, halen GFR değerinin belirlenmesinde en sık kullanılan laboratuvar testidir. Kas kreatininin enzimatik olmayan dehidrasyonu ile rölatif olarak sabit oranda oluşmakta ve vücut kas kitlesi ile orantılı olarak ölçülmektedir.

Kreatinin glomerülden serbest olarak filtre edilir ve renal tübüllerden emilmez, ancak belli bir oranda tübüllerden sekrete edilmektedir. Daha da önemlisi, kreatinin tübüler sekresyonunun GFR değerindeki düşme ile orantılı olarak artmasıdır. Bu da gerçek GFR değerinin yanlış yüksek çıkmasına ve GFR değerinde belirgin düşüş gözlenene kadar kreatinin değerinde artışın saptanamamasına neden olmaktadır. GFR değerinin hesaplanmasında, kreatinin değerinin kullanımını kısıtlayan faktörlerden bir diğeri ise, kişiler arasında belirgin değişkenlik göstermesidir. Bu varyasyonun etkilerini azaltmak için GFR değerini belirlemede birçok serum kreatinin değerini temel alan eşitlikler hesaplanmıştır. Bu yöntemlerde en sık kullanılanlar; yetişkinler için Cockcroft-Gault, "Modification of Diet in Renal Disease" (MDRD) ve CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), çocuklar için ise, Schwartz eşitliğidir. Bu denklemlerin kullanımı ile hesaplanan tahmini GFR değerleri daha güvenilir olmakla birlikte, herbirinin çeşitli kısıtlılıkları da mevcuttur. Örneğin, MDRD eşitliği, düşük kreatinin değerlerinde GFR'yi olduğundan düşük, Cockcroft-Gault ve Schwartz eşitlikleri ise, düşük kreatinin değerlerinde GFR'yi olduğundan yüksek hesaplamaktadır. Tüm bunlara ek olarak; bu denklemler değerlerin, yüksek ve düşük kas kitlesinden, vejeteryan ya da normalden fazla et tüketiminden ya da etnik gruplardan etkilenmesini önleyememektedir (27). GFR değeri ayrıca glomerüler hiperfiltrasyon durumlarında da uygunsuz olarak yüksek ölçülmektedir. Glomerüler hiperfiltrasyon; böbrek hasarının da dahil olduğu birçok klinik durumda görülebilmektedir. Diabetes mellitus (DM) tanılı hastalarda, ya da yüksek proteinli diyet sonrası oluşan afferent arteriolar vazodilatasyon hiperfiltrasyona neden olabilmektedir. Ek olarak, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivasyonuna bağlı efferent arteriollerde vazokonstriksiyon da glomerüler hipertansiyona neden olarak glomerüler hiperfiltrasyon yapabilmektedir (30). Bu sınırlamalara rağmen, geniş olarak kabul gören böbrek fonksiyon belirteci GFR olarak kabul edilmektedir. GFR direkt olarak ölçülemez.

GFR değerinin ölçülmesinde en sık kullanılan yöntem, klirens temeline dayanmaktadır. Renal klirens konsepti kullanılarak; GFR değeri hesaplanmasında endojen ve eksojen belirteçler kullanılabilir. Spesifik bir maddenin renal klirensi birim zamanda o maddeden temizlenen plazma miktarı olarak tanımlanmaktadır (31).

X maddesinin klirensi (C_x); $C_x=U_xV/P_x$ olarak hesaplanmaktadır. Burada V; idrar akım oranı (ml/dakika), U_x ; x maddesinin idrar konsantrasyonu ve P_x ise x maddesinin plazma konsantrasyonu olarak tanımlanmaktadır. GFR değerinin klirens bazlı hesaplanmasında kullanılacak maddenin özellikleri;

1. Glomerülden tamamen filtre edilmeli
2. Tübüllerden sentezlenmemeli ve tübüllerde yıkılmamalı
3. Tübüllerden emilmemeli ya da salgılanmamalı
4. Fizyolojik olarak inert olmalı, vücuda enjekte edildiğinde yan etki yapmamalı (28).

Bu kriterlere ek olarak ideal bir belirteç, plazma proteinlerine bağlanmamalı, böbrek dışı eliminasyona uğramamalı ve ölçümü ve yorumlaması kolay olmalıdır. Yumrularda bulunan bir fruktoz polimeri olan inülin yukarıda sayılan kriterleri karşılayan eksojen bir maddedir. GFR'nin altın standart ölçümü inülin klirensidir. İnülin, glomerüler filtrasyon hızını belirlemede kullanılan ideal belirteç özelliklerine sahip nadir maddelerdendir ve glomerüler klirens uğrar, tübüllerden sentezlenmez ve böbrek dışı yollardan atılmaz (32). İnülin klirensini hesaplamak için kullanılan klasik yöntemde, sabah erken saatte aç karına tetkik yapılmalı, diürezi sağlamak için oral sıvı yüklemesi yapılmalı, tüm idrarın toplandığından emin olmak için mesane kateterizasyonu yapılmalı, sabit hızda inülin infüzyonu verilmeli ve kararlı duruma ulaştıktan sonra birçok idrar ve kan örneği alınmalıdır. Bundan sonra inülin klirensi; plazma konsantrasyonu, idrar konsantrasyonu ve idrar akım hızı kullanılarak hesaplanmaktadır. İnülin GFR hesaplamasında altın standart olmasına rağmen; zor bulunması, prosedürün invaziv olması ve kullanışlı olmaması nedeni ile nadiren kullanılmaktadır (28).

GFR değerini tahmin etmek için, 24 saatlik idrar toplanarak, tahmini kreatinin klirensi ölçülebilir. Eş zamanlı olarak kan kreatinin değeri de ölçülebilir (33). 24 saatlik idrar toplanarak yapılan GFR hesaplaması, rölatif olarak daha kolay olmasına rağmen, kreatinin klirensinin hesaplanmasında kullanılmasını engelleyen ölçme ve yorumlama ile ilgili pratik sorunlar mevcuttur. Kreatinin klirensi, sıklıkla kreatininin tübüler sekresyonu nedeni ile özellikle GFR değerinin azaldığı dönemlerde, GFR'yi olduğundan yüksek ölçmektedir. Üre ise tübüllerden reabsorbe edilmekte, ancak sekrete edilmemektedir, bu nedenle de GFR değerini olduğundan düşük göstermektedir. Bu durumda, gerçek GFR değerinin üre klirensi ve kreatinin klirensi değerlerinin arasında bir yerde olduğu söylenebilir. 24 saatlik idrar toplanarak hesaplamanın yapıldığı durumun bir diğer dezavantajı ise, özellikle hastane dışında idrar toplayan hastalarda idrarın eksik ya da fazla toplanmasıdır (34).

2.7.2. Radyoaktif olarak işaretli izotoplar ve ioheksol

1970'li yıllardan itibaren tahmini GFR değerini hesaplamada, inülin klirensinin yerini nükleer yöntemler almıştır (35). Radyoaktif olarak işaretlenmiş izotopun karakteristik özellikleri inüline benzemekle birlikte, ek avantajı radyoaktivite ölçülerek anında sonuç verebilmesidir (36).

GFR ölçümünde kullanılan nükleer maddeler radyoaktif olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılabilir. Radyoaktif maddeler arasında Cr-etilendiamin tetraasetik asit (EDTA), Tc-dietilentrismismin penta-asetik asit (DTPA) ve I-iothalamat sayılırken, radyoaktif olmayan maddeler arasında iohexol ve iothalamat sayılmaktadır. Bu radyoizotopların sıklıkla pediatrik hastalarda kullanımları ile ilgili çalışmalar da mevcuttur (37).

2.7.3. Manyetik rezonans inceleme

GFR ölçümü için, kontrast ajan alımının manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile dinamik olarak incelenmesi ile ilgili çalışmalar da yapılmıştır. Hastalık durumundaki değişikliklere duyarlılığın anlaşılabilmesi için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. MRG yönteminin en önemli dezavantajı kontrast madde kullanımınıdır. İleri evre renal hastalığı olanlarda gadolinium maddesi, cilt ve bağdokunun fibrozisi ile seyreden ve sıklıkla iç organların da tutulumu ile görülen nefrojenik sistemik fibrozise neden olabilmektedir. Bu hastalık, sıklıkla günler ya da haftalar içinde gelişmekte ve fatal seyredebilmektedir (38).

Fonksiyonel manyetik rezonans inceleme, renal fonksiyonların kontrast madde verilmeden ve noninvaziv olarak değerlendirilebilmesini sağlamaktadır. Ancak, bu yöntemin KBH'nin farklı evrelerinin ayrımını yapmakta yetersiz olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, GFR ölçümünde kullanımı kısıtlıdır (39).

GFR'nin ölçümü için en ideali; endojen belirteçler kullanılarak noninvaziv yöntemlerle ölçüm yapılmasıdır. Bu nedenle, sabit hızda üretilen, inülin maddesinin özelliklerine sahip ve endojen olduğu için enjeksiyon gerektirmeyen maddeler araştırılmıştır. 'National Kidney Foundation' tarafından renal fonksiyonların belirlenmesinde, serum belirteçlerinin düzeyi yerine, belirteçler kullanılarak hesaplanan GFR değerlerinin kullanılması önerilmektedir (40).

Serum kreatinini, halen GFR değerini hesaplamada en sık kullanılan endojen belirteçtir. Kreatinin kas dokusunda bulunan kreatin ve fosfokreatin maddelerinin metabolik ürünüdür ve kas kitlesini yansıtır (41).

2.8. AKUT BÖBREK HASARINDA BİYOBELİRTEÇLERİN ROLÜ

ABH'nin gösterilmesinde, serum kreatinin değeri yaygın olarak kullanılmakla birlikte, akut tübüler hasar gelişimi sonrasında arttığından ATN'nin erken saptanmasına olanak vermemektedir. GFR değerini saptamada kullanılan kreatinin, suboptimal bir biyobelirteç olarak tanımlanmaktadır. Değişen böbrek fonksiyonunu geç göstermesi nedeni ile erken renal hasarın tanınmasında duyarlılığı düşüktür ve GFR değerinin hesaplanmasında kullanılan bir belirteç olarak, ABH nedenlerinin ayırıcı tanısının konulmasında faydası yoktur (42). Bu nedenle, birçok farklı idrar ve serum proteini, ATN'nin erken tanınmasında olası erken tanı belirteci olarak araştırılmıştır. Akut tübüler hasarı prerenal hasardan ayırmak için kullanılabilecek, tübüler epitel hasarı erken gösteren umut verici aday biyobelirteçler mevcuttur (42, 43).

Bir biyobelirtecin klinik olarak kullanılabilmesi için; biyobelirtecin farklı ABH durumlarında ve farklı kliniklerde doğrulanması, hızlı test tekniklerinin geliştirilmesi ve tek bir biyobelirteçten çok biyobelirteç paneli oluşturulması gereklidir (44). Akut tübüler hasarın erken tanınabilmesine yönelik yeni biyobelirteçler araştırılmaktadır, ancak henüz rutin klinik kullanım için onay alınmamıştır (16).

2.9. TANISAL BİYOBELİRTEÇLER

Tanısalsal biyobelirteçler kapsamında beta 2 mikroglobulin, sistatin C ve beta-trace protein (BTP) gibi düşük molekül ağırlıklı proteinler, Nötrofil gelatinaz-asosiyel lipokalin (NGAL), üriner tübüler enzimler, üriner düşük molekül ağırlıklı proteinler, idrar böbrek hasar molekülü-1 (kidney injury molecule ,KIM-1), idrar interleokin-18, idrar karaciğer-tipi yağ asidi bağlayıcı protein (L-FABP), idrarda anjiyotensinojen ve biyobelirteç panellerinden sözü edilebilir. Günümüzde bu biyobelirteçler arasında üzerinde en çok tartışılan ve araştırmalar yapılan moleküller, NGAL ve sistatin C'dir.

2.9.1. Düşük Molekül Ağırlıklı Proteinler

Düşük molekül ağırlıklı proteinler, normal glomerüler membrandan serbestçe filtre edilebilmeleri, renal tübüllerden reabsorbe edilmeleri, katabolize edilmeleri ve sekrete edilmemeleri nedeni ile GFR hesaplanmasına kullanılabilir belirtiçlerdir. Bu amaçla, test edilen proteinlerden en sık kullanılanları beta-2 mikroglobulin, sistatin C ve BTP'dir. Glomerüler filtrasyondaki azalmalar, bu proteinlerin plazma konsantrasyonlarında artışla sonuçlanmaktadır. (45, 46).

2.9.1.1. Beta-2 mikroglobulin

Beta-2 mikroglobulin, 11.8kDa'luk bir protein olup, çekirdekli hücrelerin hücre yüzeyinde sentezlenen MHC-1 molekülünün hafif zinciridir. Hücresel yaşam döngüsünün arttığı durumlarda ağır zincirden ayrılarak, dolaşıma monomer olarak girer. Beta-2 mikroglobulin glomerülde filtre edilir, neredeyse tamamı proksimal tübüller tarafından geri emilir ve katabolize edilir (47).

Kreatininden farklı olarak serum konsantrasyonları, yaş ve kas kitlesinden bağımsızdır; ancak GFR'deki küçük değişiklikleri saptamada kreatinine üstünlüğü gösterilememiştir (46, 48). Beta-2 mikroglobulin kullanımını sınırlayan en önemli faktör, bu düşük molekül ağırlıklı proteinin spesifik olmamasıdır. Serum beta-2 mikroglobulin düzeylerinin, bazı malignitelerde ve inflamatuvar durumlarda yükseldiği bilinmektedir (46).

2.9.1.2. Sistatin C

Sistatin C, 122 aminoasitten oluşan, sistein proteinaz inhibitörlerinden düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit bir hızda üretilmekte, renal tübüller tarafından reabsorbe ve katabolize edilmekte, ancak sekrete edilmemektedir (49). Kreatininden farklı olarak serum sistatin C düzeyi yaş, cinsiyet ve kas kitlesinden bağımsızdır (50). GFR değerini hesaplamada, kreatinin bazlı yöntemlere göre sistatin C, özellikle GFR değerinde hafif düşme olan ve bu değişikliğin kreatinin

değerlerine yansımadağı (kreatininin GFR'deki kör noktası) durumlarda daha güvenilir olabilir (51). Sistatin C ek olarak, kreatinine göre mortalite ve kardiyovasküler prognoz göstergesi olması açısından daha üstündür (52). Yapılan çalışmalarda, sistatin C'nin GFR değerindeki düşüşü takiben kreatinin değeri ile karşılaştırıldığında daha hızlı yükseldiği görülmüştür, bu da ABH'nin daha erken saptanmasını sağlamaktadır (53, 54). Bazı sistatin C bazlı eşitliklerle GFR değerinin hesaplanmasının, kreatinin değeri kullanılarak yapılan hesaplamalara göre daha kolay ve daha doğru olduğu bulunmuştur (55). Son dönemde; tek başına kreatinin ya da sistatin değerlerini kullanan eşitlikler yerine, serum sistatin C düzeyi ve kreatinin değerini birlikte kullanan eşitlikler oluşturulmuştur (56). Serum sistatin C düzeyi, kortikosteroid tedavisinden ve tiroid fonksiyon bozukluğundan etkilenmektedir (57). Ek olarak, sistatin C ölçümüne ait standardizasyonun olmaması da kullanımını kısıtlayan faktörlerdendir. 2011 yılında yapılan bir çalışmaya göre; aynı kitlerin kullanılmasına rağmen laboratuvarlar arasında farklılıklar bulunmuş, sistatin C için referans aralığı oluşturulmuştur (58, 59).

2.9.1.3. Beta-trace protein

Son dönemde, GFR belirteci olarak araştırılan düşük molekül ağırlıklı proteinlerden biri olan BTP, diğer adı ile prostoglandin D2 sentaz; santral sinir sisteminde glial hücreler tarafından sabit bir hızda sentezlenmektedir (60). BTP glomerüllerden serbestçe filtre edilir, proksimal tübüllerden reabsorbe edilir ve minimal böbrek dışı eliminsyona uğrar (61).

Yakın dönemde yapılan çalışmalarda, serum BTP konsantrasyonunun sadece GFR değeri hesaplamada değil, progresif renal disfonksiyonu öngörmeye de kreatinin ve sistatin C'ye benzer özellikte olduğu gösterilmiştir (62). GFR değerini hesaplama amacı ile BTP'nin kullanıldığı eşitlikler oluşturulmuş olmakla birlikte, daha geniş popülasyonlarda yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır (63). Sistatin C'de olduğu gibi kortikosteroid kullanımı, serum BTP düzeylerini de etkilemektedir (64).

BTP'nin rutin kullanıma girebilmesi, referans laboratuvar değerlerinin oluşabilmesi ve laboratuvar içi-laboratuvarlar arası farklılıkların önlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bütün olarak bakıldığında, çoğu klinik durumda GFR değerinin hesaplanması amacı ile serum belirteçlerinin kullanılması daha avantajlı olmaktadır. Serum belirteçlerinin kullanılmasının en önemli avantajları; teknik zorluklarının olmaması, kolay kullanılabilir olmaları ve hızlı değerlendirme sağlamalarıdır.

2.9.2. Nötrofil Gelatinaz-asosiyel lipokalin (NGAL)

NGAL renal iskemi sonrası böbrekte belirgin olarak yükselen bir biyobelirteçtir. NGAL'in fonksiyonunun apoptozu azaltarak ve böbrek tübül hücrelerinin proliferasyonunu artırarak, toksisiteyi azaltmak olduğu düşünülmektedir. NGAL ek olarak, demirin taşınmasını artırarak hem-oksijenaz-1 enziminin çalışmasını artırır ve böbrek tübül hücrelerini koruyucu etki gösterir (65, 66). NGAL, ATN'nin tanısının erken konulmasında umut vadeden bir belirteç olarak düşünülmektedir. Ek olarak, NGAL prerenal hastalıkla ATN ayırımını yapabilmektedir. Fare deneylerinde; serum kreatinin değerinde artışın görüldüğü iskemi reperfüzyon durumlarında, böbreklerin hasar bölgesinde NGAL sentezlediği gösterilmiştir. Hipernatremi ile prerenal hasarın oluşturulduğu durumlarda ise, NGAL üretimi görülmemiş olup, prerenal hasarın NGAL sentezine yol açmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle, NGAL prerenal hasar ile ATN ayırıcı tanısında faydalı olarak düşünülmektedir (67).

NGAL 4000'den fazla hastanın dahil edildiği birçok çalışmada; sepsis, kardiyak cerrahi, kontrast madde etkisi ve renal transplantasyon durumlarına bağlı ABH durumlarında test edilmiştir. Bu çalışmalarda, NGAL'in ABH tanısının konulmasından 1-3 gün önceki ortalama sensitivite ve spesifitesi; kardiyak cerrahi sonrası sırası ile %76 ve %77, yoğunbakım ünitesine kabul edilen hastalarda ise sırası ile %73 ve %80 olarak saptanmıştır (68). KPB uygulanan 196 çocuk hastanın dahil edildiği bir çalışmada idrar NGAL

düzeyleri araştırılmış olup, 99 hastaya kreatinin değerinde %50'den fazla artış saptanarak ABH tanısı konulmuştur. Cerrahiye takiben 2. saatte alınan idrar örneklerindeki NGAL düzeyleri, ABH ciddiyeti ve süresi ile ve hastanede kalış süresi, diyaliz ihtiyacı ve mortalite ile korele bulunmuştur (69). Acil servise başvuran 635 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada ise, serum kreatinin değerinde %50 artış ya da GFR değerinde %25 azalmanın ABH olduğu kabul edilmiştir ve ortalama idrar NGAL düzeyleri, ABH ile başvuran hastalarda; normal böbrek fonksiyonu olan hastalar, KBH tanısı olan hastalar ve prerenal azotemisi olan hastalarla karşılaştırıldığında belirgin olarak yüksek bulunmuştur (70).

2.9.3. Üriner tübüler enzimler

Üriner tübüler enzimler arasında; proksimal renal tübüler epitelyal antijen, alfa-glutasyon S-transferaz, alanin aminopeptidaz, Laktat dehidrogenaz, N-asetil-beta-glukozaminidaz (NAG) ve alkalin fosfataz yer almaktadır. Bu enzimlerin çoğu, serum kreatinin değerinde ölçülebilir yükselmenin gösterilmesinden 12 saat - 4 gün arasında değişen bir sürede daha erken proksimal tübül epitelinde salgılanmaktadır. Ancak, prerenal hastalığı ATN'den ayırmada kullanılabilecek eşik değerleri mevcut değildir (71).

2.9.4. Üriner düşük molekül ağırlıklı proteinler

Alfa-1-mikroglobulin, beta2-mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein, adenozin deaminaz bağlayıcı protein ve üriner sistatin C üriner düşük molekül ağırlıklı proteinlerdendir. Üriner sistemin farklı bölgelerinde üretilen bu proteinler glomerülden filtre edilir ve hiç emilime uğramadan proksimal tübülden geri emilirler. Prognostik anlamda ve prerenal hasar ATN ayırımında umut vaatmelerine rağmen bu proteinlerin artmış düzeyleri geri dönüşümlü ve hafif disfonksiyonda da görülebilmekte ve her zaman kalıcı ve geri dönüşümsüz hasarla ilişkili olmamaktadır (71, 72).

2.9.5. İdrar Böbrek Hasar Molekülü-1 (KIM-1)

KIM-1 ABH'de proksimal tübülde belirgin artış gösteren bir tip 1 transmembran glikoproteinidir. "Ektodomain" sıyrıldıktan sonra immunoassay yöntemi ile idrarda ölçülebilir. Birçok kohort çalışmada KIM-1 molekülü test edilmiştir. Kardiyak cerrahi geçiren 123 erişkin hastanın dahil edildiği bir çalışmada; preoperatif, postoperatif ve klinik olarak ABH tanısı konulduğunda idrar KIM-1, NGAL, sistatin C, hepatosit büyüme faktörü, pi-glutasyon S-transferaz, alfa-glutasyon S-transferaz düzeyleri ve fraksiyone sodyum ekskresyonu ölçülmüştür. Farklı postoperatif zaman dilimlerinde; sistatin-C, NGAL, KIM-1, pi-glutasyon S-transferaz, alfa-glutasyon S-transferaz değerleri ile evre 3 ABH tanısı konulabildiği gösterilmiştir. Preoperatif KIM-1 ve alfa-glutasyon S-transferaz düzeyleri değerlerinin ise evre 1 ve evre 3 ABH gelişimini öngörebildiği görülmüştür. Bu durum, o dönemde mevcut olan olası subklinik proksimal tübül hasarına bağlanabilir (73). Bir başka çalışmaya ise 38 hasta dahil edilmiş, KIM-1'in ATN'yi, ABH'nin diğer etyolojilerinden ve KBH'den ayırmada etkili olduğu gösterilmiştir (74). KPB kullanılarak kardiyak cerrahi yapılan ve ABH ile komplike olan ve olmayan 20 çocuk hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada ise; serum kreatinin değerinde 48 saatte %50'den fazla artışın gözlemlendiği hastalarda, idrar KIM-1 değeri cerrahi takip eden 6-12 saat içinde artış göstermiş ve 48 saat boyunca yüksek kalmıştır. KIM-1 değerindeki bu yükseliş normal böbrek fonksiyonu olan çocuklarda gözlenmemiştir. Ek olarak KIM-1 değerindeki yükselme NGAL değerindeki yükselme ile paralel bulunmuştur (75).

2.9.6. İdrar İnterlökin-18

İdrar interlökin-18 molekülü, prerenal azotemi, idrar yolu enfeksiyonu ya da KBH ile karşılaştırıldığında, ATN tanılı hastalarda yüksek olarak bulunmuştur (76, 77). Kardiyak cerrahi sonrası gelişen ABH'yi belirlemedeki prediktif değeri, 100 hastadan oluşan bir prospektif gözlemsel çalışmada araştırılmış, ancak gösterilememiştir (78).

2.9.7. İdrar Karaciğer-tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (L-FABP)

L-FABP idrar atılımı proksimal tübül epitelindeki stresi gösterir ve iskemik tübüler hasarın ciddiyeti ile orantılıdır (79). 15 prospektif kohort çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde; ABH riski olan hastalarda, L-FABP belirtecinin ABH tanısının konulmasına yardımcı olduğu ve diyaliz ihtiyacı ile hastane içi mortalitenin öngörülmesine olanak sağladığı bulunmuştur (80).

2.9.8. İdrarda anjiyotensinojen

İdrar anjiyotensinojen düzeyinin ölçülmesi ciddi ABH'yi öngörebilmektedir. ABH gelişen 99 hastada yapılan bir çalışmada, idrar anjiyotensinojen düzeyinin idrar kreatinin düzeyine oranına bakılmış olup, oranın yüksek olduğu hastalarda ABH'nin daha kötü seyrettiği ve hastanede daha uzun kalındığı görülmüştür (81).

2.9.9. Biyobelirteç panelleri

Günümüzde, birçok biyobelirteç panel şeklinde araştırılmaktadır. Kardiyak cerrahi geçiren 90 erişkin hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada KIM-1, N-asetil-beta-glukozaminidaz ve NGAL değerleri postoperatif dönemde ABH'nin erken dönemde saptanmasında kullanılmıştır. Bu üç belirtecin kombine kullanımı, posoperatif ABH'nin erken tespitindeki sensitiviteğini artırmaktadır (82).

NGAL, sistatin C, kreatinin ve üre gibi konvansiyonel biyobelirteçlerin kullanıldığı kardiyak cerrahi geçiren 100 hastanın dahil edildiği bir başka prospektif gözlemsel çalışmada ise, NGAL ve sistatin C değerlerinin ABH'nin bağımsız belirteçleri olduğu gösterilmiştir (83).

2.10. KARDİYAK CERRAHİ İLİŞKİLİ SUBKLİNİK AKUT BÖBREK HASARININ SAPTANMASINDA BİYOBELİRTEÇLERİN ROLÜ

ABH'nin yeni belirteçlerinin bulunması, kardiyak cerrahi ilişkili ABH'nin daha erken ve subklinik olarak saptanmasını sağlama, ciddiyetini ve prognozunu belirleme ve böbrek hasarını önleme ya da azaltmaya yönelik girişimlerin erken yapılmasını sağlama gibi potansiyel yararlar sağlamaktadır. Kardiyak cerrahi ilişkili ABH gelişiminde serum kreatinin değerindeki değişiklikler sıklıkla, başlatan olaydan 24-48 saat sonra gibi geç bir sürede ortaya çıkmaktadır (84). Pompa prime'ına bağlı hemodilüsyon bunda önemli bir faktördür. Sonuç olarak kardiyak cerrahi ilişkili ABH tanısı, ciddi tübüler hasar oluştuğunda ve devam ettiğinde gecikmeli olarak konulmaktadır. Bu nedenle, bu hasarı tedavi etmedeki başarısızlıkların en önemli nedeni, tedavi girişimlerine ATN geliştikten sonra gecikmeli olarak başlanmasıdır. ABH tanısında yeni biyokimyasal belirteçlerin bulunması, kardiyak cerrahi ilişkili ABH'nin erken tanısının konulmasında ve prognoz belirlenmesinde önemli bir adım olmuştur. Bu sayede; gelişmiş monitorizasyon, erken tedavi ve gelişmiş hasta danışmanlığı sağlanabilmektedir (82).

"The Assessment, Serial Evaluation, and Subsequent Sequelae of Acute Kidney Injury" (ASSESS-AKI) çalışması ve "Translational Research Investigating Biomarkers Endpoints in Acute Kidney Injury (TRIBE-AKI) çalışması yeni biyobelirteçlerin ABH tanı ve prognoz belirlenmesinde kullanılabilirliğini araştırmıştır. Bu çalışmada biyobelirteç olarak; idrar biyobelirteçlerinden IL-18, NGAL, KIM-1, sistatin C, L-FABP ve NAG, serum biyobelirteçleri olarak ise serum sistatin C, NGAL ve plazma IL-6 araştırılmıştır (85). En çok çalışılan yeni biyobelirteçler NGAL ve interlökin 8 olarak bulunmuştur. NGAL kardiyak cerrahi ilişkili ABH'nin oldukça sensitif ve spesifik bir prediktörü olarak saptanmıştır (86). Yapılan bir çalışmada, üriner NGAL, KPB sonrası gelişen ABH'nin erken biyobelirteci olarak gösterilmiştir. Bu çalışmada, cerrahi sonrası 2. saatte 2 kat arttığı ve cerrahi sonrası 6. saatte düşme eğilimine girdiği gösterilmiştir (84). Bu çalışma, üriner NGAL'in kardiyak cerrahi ilişkili subklinik ABH'nin tahmin edilmesinde kullanımına önyak olmuştur. Prospektif çalışmaların kullanıldığı çok

merkezli bir analizde, NGAL biyobelirtecinin, kötü gidişat riski yüksek olan muhtemel subklinik ABH'li hastaları, henüz kreatinin tanısız olarak yükselmemişken tanımlayabildiği gösterilmiştir (87). Bu sonuçlardan sonra, kardiyak cerrahi sonrası gelişen ABH'nin ciddiyetini ve RRT ihtiyacını öngörmede, plazma NGAL değerlerinin kullanımı gündeme gelmiştir (88). Başka bir çalışmada ise, hastaların kardiyak cerrahi sonrası yoğunbakım ünitesine alındığı anda alınan örneklerden bakılan NGAL düzeylerinin; ABH süresi ile, ciddiyeti ile ve yoğunbakım ünitesinde kalış süresi ile ilişkili olduğu görülmüştür (89). Ancak başka bir çalışmada ise, kardiyak cerrahiyi takip eden 6 saat içinde ABH gelişimini öngörmede plazma NGAL düzeyinin kullanışlı olmadığı, idrar NGAL değerinin konvansiyonel yöntemlere ve plazma NGAL düzeyine göre üstün olduğu gösterilmiştir (90). Prospektif çok merkezli kohort bir çalışmada, kardiyak cerrahiden sonraki 6 saat içinde, idrar IL-8 ve plazma NGAL değerlerinin serum kreatinin değerinin yükselmesinden çok daha önce pik yaptığı gösterilmiştir. Ayrıca bu belirteçlerin; yoğunbakımda ve hastanede uzayan yatış, artan diyaliz ve ölüm riski gibi önemli klinik sonuçlarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (91).

TRIBE-AKI konsorsiyumu tarafından yayınlanan bulgulara göre; yüksek riskli kardiyak cerrahi hastalarında serum sistatin C düzeyi kardiyak cerrahi ilişkili ABH'nin tanınmasında serum kreatinin değerine göre daha az spesifik olarak bulunmuştur. Buna rağmen, sistatin C düzeyi yüksekliğinin de eşlik ettiği hastalarda gidişatın daha kötü olduğu gösterilmiştir (92). Bulunan bir başka sonuç ise, preoperatif beyin natriüretik peptid (BNP) değerinin kardiyak cerrahi ilişkili hafif ve ciddi ABH'de güçlü ve bağımsız bir prediktör olmasıdır (93).

2.11. KARDİYAK CERRAHİ İLİŞKİLİ AKUT BÖBREK HASARI RİSK FAKTÖRLERİ

Kardiyak cerrahi ilişkili ABH gelişimi ile ilgili risk faktörleri; iyi çalışılmış, değerlendirilmiş ve hakkında birçok yayın yapılmış bir konudur. Preoperatif risk faktörleri arasında ileri yaş, kadın cinsiyet, azalmış sol ventrikül

fonksiyonu ya da konjestif kalp yetmezliği, diabetes mellitus (DM), periferik arter hastalığı (PAH), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), cerrahinin acil şartlarda yapılmış olması ve preoperatif artmış serum kreatinini olarak sayılabilir (94). KBH sınıflaması uygulandığında, bazı çalışmalarda preoperatif renal disfonksiyon derecesinin doğru orantılı olarak artmış kardiyak cerrahi ilişkili ABH ve RRT ihtiyacı ile ilintili olduğu gösterilmiştir (95).

Preoperatif dönemde, kardiyak cerrahi ilişkili ABH'nin, KBH üzerine eklenme olasılığı dikkatle değerlendirilmelidir. Bir diğer önemli nokta ise, özellikle ilaç kullanımı ya da kontrast madde etkisi nedeni ile, cerrahiden önce gelişen subklinik ya da sessiz ABH'den kaçınılmasıdır. Kardiyak kateterizasyon ve kardiyak cerrahinin aynı hastaneye yatış periyodunda uygulandığı hastalarda, postoperatif ABH riski daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni, kateterizasyondan sonra, cerrahi gibi yeni bir tehdit gelmeden önce böbreğin renal hücre yenilenmesi için zamana ihtiyaç duymasıdır (96). Perioperatif dönemde önemli noktalardan biri ise, hastanın volüm durumudur. Düşük kardiyak debi de preoperatif, perioperatif ve postopratif dönemde direkt olarak ABH ile ilişkilidir. Bunun nedeni ise, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonuna yol açan sempatik sinir sistemi hiperaktivitesinin renal vazokonstrüksiyona yol açmasıdır (17). Daha tartışmalı olan ancak potansiyel olarak önemli değiştirilebilir risk faktörlerinden biri ise KPB stratejileri ile ilişkilidir. Bunlar arasında; on-pump ile off-pump tekniği, pulsatil ile non-pulsatil akım, normotermik ile hipotermik KPB arasındaki farklar ve KPB sırasında hemodilüsyon yapılması ve KPB süresi yer almaktadır (97).

2.12. KARDİYAK CERRAHİ PROSEDÜRÜNÜ VE KARDİYOPULMONER BYPASS PARAMETRELERİNİ OPTİMİZE ETME STRATEJİLERİ

KPB'den bağımsız olarak, yapılan kardiyak cerrahi prosedürünün tipi ve KBP kullanılan durumlarda, perfüzyon tekniği ile ilgili spesifik teknik ayrıntılar, kardiyak cerrahi ilişkili ABH oluşumu ile doğrudan ilişkilidir (16).

2.12.1. Minimal İnvaziv Kardiyak Cerrahi

Son 20 yılda minimal invaziv kardiyak cerrahi özellikle yüksek riskli hastalarda postoperatif ağrıyı azaltmada ve daha erken iyileşmeyi sağlamada önemli bir teknik seçenek olarak görülmektedir. Yeni geliştirilen teknikler küçük insizyon ve port-akses teknolojisini içermektedir (98). Yapılan çalışmalar, bu yaklaşımın konvansiyonel yöntemlere göre kötü olmadığını, serebrovasküler olay (SVO) riskini, inotropik ajan ihtiyacını, kan transfüzyonu gereksinimini azaltmak, ventilatör süresini kısaltmak ve böbrek hasarını azaltmak gibi etkilerinin olduğunu göstermiştir (99). Ancak, bunun aksini gösteren geniş çaplı yayınlar da mevcuttur.

2.12.2. On-Pump Teknik ile Off-Pump Tekniğın Karşılaştırılması

KPB kullanımının, kardiyak cerrahi ilişkili ABH gelişimine de neden olan sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) gelişiminde kritik rolü mevcuttur (100). Bununla ilgili olarak önemli bir nokta da KPB devresinin yapay yüzeyi ile temas eden kanın biyoyumsuzluluğudur (101). Kardiyak cerrahi ilişkili ABH oluşumuna neden olan diğer bir faktör ise; artmış sistemik emboli riski ile ilişkili olan, aortaya kros klemp konulması ve kaldırılmasıdır. İnflamasyonla ilişkili olan diğer cerrahi faktörler ise, perfüzyon basıncı, hemodilüsyon, kan transfüzyonu, hipotermi, hemoliz ve embolizm olarak sayılabilir (25).

Off-pump KABP tekniği KPB ve aortik manipulasyon nedeni ile oluşan perioperatif komplikasyonları engellemek amaçlı geliştirilmiştir. Bu teknik yaklaşım, daha fizyolojik renal perfüzyon sağlamakta, bu yaklaşımın sistemik

embolizasyon riski daha düşük olmakta ve SIRS daha düşük oranda görülmektedir. Off-pump KABP tekniğinin ABH ve SVO riskini, hastanede kalış süresini ve mortaliteyi azaltmak gibi faydaları üzerinde duran birçok çalışma mevcuttur. Yapılan bir çalışmada on-pump teknik ile karşılaştırıldığında, off-pump teknik kullanılan hastalarda ABH gelişiminde ve RRT ihtiyacında belirgin düzeyde azalma görülmüştür (102). Bir başka çalışmada ise, ABH gelişimi ve RRT ihtiyacı açısından iki teknik arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır (103)

2.12.3. KPB süresi

KPB etkisi sonrası oluşan SIRS ve diğer olumsuz fizyolojik durumlar, kardiyak cerrahi ilişkili ABH'nin KPB süresi ile ilişkili olma nedenini açıklamaktadır. 9 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde KPB uygulanan 12.466 hastadan 756'sında AKIN kriterlerine göre ABH geliştiği ve ABH gelişen hastalarda daha uzun KPB süreleri olduğu saptanmıştır. ABH gelişen hastaların KPB süresi, ABH gelişmeyen hastalara göre belirgin olarak uzun bulunmuştur. Yapılan çalışmalar, uzun KPB ve kros-klemp sürelerinin artmış kardiyak cerrahi ilişkili ABH riski ile ilintili olduğunu göstermektedir. Ancak, süre ile ilgili keskin sınırlar yoktur (19).

2.12.4. KPB perfüzyon basıncı

KPB sistemlerinin kendine özgü basınç ve akım karakteristikleri nedeni ile belirgin klinik hemodinamik değişikliklere neden olmaktadır. Sıklıkla pulsatil olmayan akım oluşturan KPB'nin asıl amacı, optimal hücre ve organ fonksiyonunu sağlayabilmek için gerekli bölgesel perfüzyonu oluşturmaktır. Erişkin kardiyak cerrahide sıklıkla; KPB akım oranları 1.8-2.21 l/dk/m², ortalama perfüzyon basıncı ya da ortalama arteriyel basınç ise 50-70mmHg olarak önerilmektedir (104). Böbrekler, kendilerine özgü kan akımı nedeni ile iskemik hasara duyarlıdır. Renal perfüzyondaki herhangi bir azalma, büyüklüğüne ve süresine bağlı olarak önemli hücresel hasara yol açabilmektedir. Renal oksijenizasyon ile renal oksijen tüketimi arasındaki

dengesizliğin, kardiyak cerrahi ilişkili ABH gelişiminde temel nedeni oluşturduğuna inanılmaktadır (17).

2.12.5. Pulsatil ile non-pulsatil KPB karşılaştırması

KPB sırasında pulsatil perfüzyonun sağlanmasının; periferik vasküler direnci azaltarak, daha iyi mikrosirkülasyon ve doku metabolizması sağlayarak ve doku ödemi azaltarak organ hasarını azalttığına inanılmaktadır (105). Ancak, pulsatil ve non-pulsatil KPB arasında total renal kortikal akım ya da akım dağılımı arasında fark bulunmamıştır (106). Pulsatil ve non-pulsatil KPB akımının böbrek ile ilgili sonuçlarını karşılaştıran çalışmalarda, birbirlerinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. 1959 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, pulsatil perfüzyonun perioperatif renal fonksiyonu ve mortaliteyi etkilemediği, ancak özellikle kritik hastalarda hastanede kalış süresini kısalttığı gösterilmiştir (107). Bir başka çalışmada ise, pulsatil KPB uygulanan hastalarda perioperatif renal fonksiyonların belirgin olarak daha iyi olduğu gösterilmiştir (108).

2.12.6. KPB'de hemodilüsyon

KPB sırasında hemodilüsyon uygulanması; kan akışkanlığını azaltır, hipoperfüzyon ve hipotermi durumlarında bölgesel kan akımını iyileştirir ve kan transfüzyonu ihtiyacını azaltır. Bölgesel kan akımındaki artışın, kanın oksijen taşıma kapasitesindeki azalmayı kompanse etmesi beklenmektedir. Hipoksik böbrek medullasına oksijen taşınmasındaki bozulma ya da sistemik inflamatuvar maddelerdeki artışın neden olduğu iskeminin, kardiyak cerrahi ilişkili ABH patogenezinde önemli role sahip olduğu düşünülmektedir (100). Yapılan çalışmalarda, hematokrit değerinin <math><24</math> olmasının artmış kardiyak cerrahi ilişkili ABH ile ilişkili olduğu, hafif hemodilüsyon uygulanmasının (hematokrit konsantrasyonu %21-25) renal sonuçlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bu konu ile ilgili daha fazla kontrollü randomize çalışmaya ihtiyaç vardır (109).

2.12.7. Kan Transfüzyonu

Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu; oksijen taşınmasını artırarak organ fonksiyonunu iyileştirme amaçlı yapılmasına rağmen, kan transfüzyonunun duyarlı hastalarda organ hasarına yol açabileceğine ilişkin artan kanıtlar mevcuttur. Bunun nedeninin, özellikle 14 günden daha uzun süre saklanan kan ürünlerinde, depolama sırasında oluşan değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir (110). Depolanmış kan ürünlerinin transfüzyonunun; dokulara oksijen taşınmasını bozduğu, proinflamatuvar durum yarattığı, doku oksidatif stresini artırdığı ve koagülasyon kaskadını aktive ettiği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda; kardiyak cerrahi geçiren hastalarda, özellikle preoperatif akciğer hastalığı olduğu bilinenlerde, bu etkilerin böbrek hasarı başta olmak üzere birçok organ disfonksiyonuna yol açabileceği gösterilmiştir (25, 111).

2.12.8. KPB'de hipotermi

KPB kullanılan çoğu kardiyak cerrahide, hafif ya da orta derecede sistemik hipotermi uygulanmaktadır. Bazı kardiyak cerrahiler, normotermik koşullarda uygulanabilmektedir. Bazı ameliyatlarda ise, düşük kan akımı sağlamak ya da derin hipotermik dolaşım durması oluşturmak amaçlı, 15-22°C'ye ulaşan derin hipotermi gerektirmektedir. Normotermi kullanımının kardiyak cerrahide karşılaştırılabilir sonuçlar doğurduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra, hipotermi'nin böbrek hasarı gelişimine neden olabileceğini savunan çalışmalar da mevcuttur (16). Bu konu ile ilgili bir diğer önemli nokta ise yeniden ısıtma prosedürüdür. Ulaşılan derecenin düşüklüğünden çok yeniden ısıtmanın oranı iskemi reperfüzyon hasarına yol açarak, organ hasarına neden olabilmektedir. Rutin koroner arter bypass cerrahisi geçiren 223 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastalara 32°C'ye kadar hipotermi uygulanmış ve hastalar rastgele olarak 34 ya da 37°C'ye ısıtılmışlardır. 37°C'ye ısıtılan hastalarda ABH insidansı daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, soğutmadan çok ısıtma sürecinin böbrek hasarından sorumlu olduğunu göstermektedir. Bu veriler ışığında; hipotermi uygulanan

kardiyak cerrahide, oksijen ihtiyacı ve desteği arasındaki dengeyi sağlamada, yeniden ısıtma hızının önemli bir faktör olduğu sonucuna varılmaktadır (112).

2.12.9. KPB'de Embolizm

Makroskopik ve mikroskopik emboliler (hava ya da partikül embolisi), KPB sırasında oluşabilmekte ve önemli uç organ hasarına yolaçabilmektedir. KPB uygulanan hastalarda embolinin önemi yapılan postmortem çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalarda; KPB uygulanan hastalarda beyin, kalp, GİS, böbrek ve alt ekstremitelerde ateroemboliler saptanmıştır (113). Bu sonuçları destekleyen bir başka bulgu da, çıkan aortada ateroskleroz varlığının postoperatif serebrovasküler olay ve böbrek fonksiyon bozukluğunun bağımsız prediktörü olarak bulunmuş olmasıdır. Ateromatöz embolinin esas olarak kanülasyon ve manipulasyon sırasında aortadan köken aldığı düşünöldüğünde; aortik aterosklerozu olma olasılığı yüksek olan hastalarda, ultrasonik epiaortik ekokardiyografi yapılması, kanülasyon ve klemleme için en uygun bölgelerin belirlenmesinde avantaj sağlayabilmektedir. Yaygın aortik ya da iliofemoral hastalık varlığında aksiller arterden oluşturulan arteriyel perfüzyon, daha uygun antegrad aortik akım sağlamakta ve daha nadir ateroembolik komplikasyonla aort kanülasyonuna göre avantaj sağlayabilmektedir (114).

2.13. ABH ÖNLEME VE TEDAVİ STRATEJİLERİ

2.13.1. ABH önleme ve tedavisinde hemdinamik izlem ve destek

ABH tanılı hastalar ve ABH gelişme riski yüksek olan hastalarda hemodinamik durumun yakından izlenmesi ve gereken durumlarda destek verilmesi önemlidir. Hemodinamik durum, ABH önleme ve tedavisinde ilk sırada yer almaktadır. Hipotansiyon renal perfüzyonda azalmaya ve ciddi ve uzun süreli ise renal hasara neden olmaktadır. Ek olarak; hasara uğrayan böbrek, belli noktadan sonraki basınç değişikliklerinde (ortalama 65 mmHg) rölatif olarak sabit akım sağlayan bir mekanizma olan oto-regülesyon özelliğini kaybetmektedir. Kan basıncı ve kardiyak debinin yönetimi, sıvı ve vazoaaktif tedavinin dikkatli titrasyonunu gerektirmektedir. Yeterli dolaşan volüm olmadığında, vazopressör tedavi dokuların kan akımını daha da azaltabilmektedir. Bazı durumlarda ise ABH tanılı hastalar sıvı yüklenmesi riski taşımaktadır ve artmış intravasküler hacime rağmen devam eden sıvı tedavisi hastaya zarar verebilmektedir. Bu nedenle, sıvılar ve vazoaaktif tedaviler, yakın hemodinamik takip yapılarak dikkatli bir şekilde verilmelidir (4).

2.13.1.1. Sıvı tedavisi

Hemodinamik durumun iyileştirilmesi ve volüm eksiğinin düzeltilmesinin böbrek fonksiyonlarına olumlu etkilerinin olacağı, böbrek hasarının daha fazla bozulmasının engelleneceği ve ABH'nin düzelmesini kolaylaştıracağı kabul edilmektedir. Yapılan geniş çaplı çok merkezli çalışmalarda, pozitif sıvı dengesinin artmış 60 günlük mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (115, 116). Kritik hastalarda kullanılacak sıvı miktarı ve tipi ile ilgili halen devam etmekte olan tartışmalar mevcuttur. Albumin (%4) ve izotonik salinin (%0.9) karşılaştırıldığı çalışmalarda; intravasküler sıvı açığını düzeltmede ilk tercih olarak izotonik kristaloidlerin kullanılması önerilmekte, ek sıvıya ihtiyaç duyan hastalarda kolloidlerin faydalı olabileceği belirtilmektedir. Benzer şekilde izotonik kristaloidler ile hidrosietil-niştasta

(HES) karşılaştırıldığında, izotonik kristaloidlerin daha üstün olduğu bulunmuştur.

Sonuç olarak; ABH riski olan ya da ABH gelişen hastalarda intravasküler volümün artırılması amacı ile; hemorajik şok varlığı dışındaki durumlarda, izotonik kristaloid kullanımı, kolloid (albumin ya da hidroksietilnişasta) kullanımına göre daha çok önerilmektedir (4).

2.13.2. Vazopressör tedavi

Sepsis ve septik şok ABH gelişimine neden olan önemli faktörlerdendir ve bu hasta grubunda vazopressör ihtiyacı ABH ile yakından ilişkilidir. Agresif sıvı desteğine ve intravasküler sıvı durumunun düzeltilmesine rağmen, devam eden hipotansiyon durumunda ABH gelişme riski belirgin olarak artmaktadır. Bu durumlarda; renal perfüzyonu koruyabilmek ya da iyileştirebilmek için intravasküler volüm durumu düzeltildikten sonra, vazopressör tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır (117). Septik şoklu hastalarda, ABH'nin önlenmesi ya da tedavisinde en etkili vazopressörün hangisi olduğu bilinmemekle birlikte; çoğu çalışma norepinefrin, dopamin ve vazopressine odaklanmaktadır (4).

2.13.3. Kritik hastalıkta glisemik kontrol ve beslenme desteği

Kritik hastalıklarda, strese bağlı hiperglisemi sık görülmektedir. Strese bağlı hipergliseminin oluşmasında, stres hormonları ve santral ve periferik insülin direnci önemli rol oynamaktadır. Kritik hastalarda plazma glukoz değeri 110-149 arasında tutulacak şekilde verilen insülin tedavisinin böbrek fonksiyonlarına olumlu etkide bulunduğu gösterilmiştir. Daha sıkı glisemik kontrol, hipoglisemi riski nedeni ile önerilmemektedir (4).

ABH tanılı hastalarda, protein-kalori malnutrisyonu, hastane içi mortalitenin önemli bir prediktörüdür. ABH tanılı 300 hastanın dahil edildiği bir çalışmada %42 oranında ciddi malnutrisyon saptanmıştır (118). ABH gelişen hastaların beslenmeleri düzenlenirken; böbrek yetmezliğine bağlı metabolik

dengelesizlikler ve proinflatuar durum, altta yatan hastalık ve komorbiditeler de dikkate alınmalıdır. Ayrıca, RRT'nin neden olduğu besin dengesindeki bozulmalar da hesaba katılmalıdır. ABH tanılı hastaların günlük toplam enerji alımının 20-30 kcal/kg olması ve protein kısıtlamasından kaçınılması önerilmektedir (4).

2.13.4. ABH'de diüretiklerin kullanımı

ABH gelişme riski olan ve ABH tanısı alan hastaların yönetiminde diüretikler sıklıkla kullanılmaktadır. Artmış sıvı yükünün ABH'nin temel bulgularından olması nedeni ile diüretikler sıvı dengesini sağlama amaçlı yaygın olarak kullanılırlar. Ek olarak; diüretikler, oligürik ABH'nin nonoligürik ABH'ye göre daha kötü prognozlu olması nedeni ile oligürik fazı nonoligürik faza çevirme amacı ile tercih edilirler. Diüretikler ayrıca, sıvı dengesinin kontrol edilebilmesini ve beslenme ve medikasyonların verilebilmesini sağlarlar. Bununla birlikte, bazı diüretiklerin renoprotektif etkilerinin olduğu bilinmekte, bu şekilde ABH gelişimini önledikleri ve ABH gelişmiş ise iyileşmeyi hızlandırdıkları düşünülmektedir. Bu diüretiklere örnek olarak loop diüretikleri gösterilebilir. Loop diüretikler, Henle kulpunda sodyumun taşınmasını engelleyerek burada oksijen tüketimini azaltmakta ve potansiyel olarak iskemik hasarı önlemektedir. Henle kulbunun çıkan kalın kolundaki Na-K-2Cl kanalını inhibe ederek etki gösteren loop diüretikler, medüller ozmolaritenin azalmasına neden olarak, su geri emilimini azaltırlar. Aktif sodyum taşınmasının engellenmesi ile renal tübüler oksijen tüketimi de azalmakta, bu da medüller bölgelerdeki iskemik hasarı önlemektedir. Bu özellikler nedeni ile furosemidin, böbrekleri iskemik hasara karşı koruduğu düşünülmektedir. Bu özellikler dikkate alındığında, loop diüretiklerin ABH gelişimini önlemeleri ya da gelişmiş olan ABH'yi iyileştirmeleri beklenmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda, loop diüretik kullanımının belirgin yararı gösterilmemekte, bu diüretiklerin ABH'yi önleme ya da iyileştirme amaçlı kullanımının bir miktar hasara da yol açtığı belirtilmektedir. En sık kullanılan loop diüretiklerden olan furosemidin kardiyak cerrahi sonrası

ABH'yi önlemede kullanılabilirliğinin araştırıldığı bir çalışmada, profilaktik furosemidin inefektif ya da zararlı olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak, yapılan çalışmalar furosemidin ABH tedavisinde etkili olmadığını ve olası zararlı etkilerinin olabileceğini göstermektedir (119, 120). Furosemidin ABH gelişiminin önlenmesindeki etkilerini araştıran çalışmalarda furosemidin ABH gelişimini önleyici etkisinin olmadığı görülmüştür (121). Mannitol, geçmişte ABH gelişiminin önlenmesi amaçlı sık kullanılan bir diüretik olmakla birlikte, mannitolün faydalarının gösterildiği güvenilir çalışmalar mevcut değildir ve bu nedenle bu amaçlı kullanımları önerilmemektedir. Sonuç olarak ABH'nin önlenmesinde ve tedavisinde diüretiklerin kullanımı artmış sıvı yükünün olduğu durumlar dışında önerilmemektedir (4).

2.13.5 Vazodilatör tedavi: dopamin, fendolpam, natriüretik peptidler

Düşük doz dopamin (1-3 µg/kg/dakika), geçmiş dönemlerde kritik hastalarda böbrek koruyucu etkisi olduğu düşünülerek kullanılmıştır. Ancak yapılan çalışmalarda, düşük doz dopaminin böbrek koruyucu etkinliği gösterilememiştir ve bu nedenle ABH önlenmesi ya da tedavisinde kullanımı önerilmemektedir (4).

Fendolpam mesilat düşük doz dopamine benzer etkileri olan, sistemik alfa ve beta stimülasyonu yapmayan bir saf dopamin tip 1 reseptör agonistidir. ABH önlenmesi ve tedavisinde kullanımında yeterince veri olmaması nedeni ile bu amaçlı kullanımı önerilmemektedir (4).

Atrial natriüretik peptid (ANP); diüretik, natriüretik ve vazodilatör etkileri olan, temel olarak atrial miyositlerce üretilen, salınım hızı atrial gerilme ile orantılı olan 28 aminoasitten oluşan bir peptittir. ANP'nin ABH'nin önlenmesi ve tedavisinde kullanımında yeterince veri yoktur bu nedenle bu amaçlı kullanımı önerilmemektedir (4).

2.13.4. Aminoglikozid ve amfoterisin B ilişkili ABH'nin önlenmesi

Aminoglikozidler oldukça potent ve bakterisidal antibiyotikler olup, oldukça sık kullanılmaktadır. Kullanımlarını sınırlayan en önemli yan etkileri nefrotoksisiteleridir. Bu nedenle, benzer terapötik etkinliği olan, daha az nefrotoksik ve daha uygun başka antibiyotiklerin varlığında aminoglikozid kullanımından kaçınılması önerilmektedir. Mutlaka kullanılması gereken durumlarda ise, doz ayarlaması yapılmalıdır (4).

Amfoterisin B, hayatı tehdit eden sistemik mikozların tedavisinde son 50 yıldır standart tedavi olarak yer almaktadır. Birçok invaziv mantar enfeksiyonunu kapsayan geniş fungisidal etkinliğinin olmasına rağmen, belirgin nefrotoksik etkilerinin olması kullanımını kısıtlamaktadır. Diğer antifungallerle tedavi edilebilen mantar enfeksiyonlarında, amfoterisin B kullanımından kaçınılmalı, mutlaka amfoterisin B kullanılması gereken durumlarda ise amfoterisin B'nin daha az nefrotoksik olan lipid formulasyonu tercih edilmelidir (4).

2.13.5. N-asetilsistein (NAC)

NAC sıklıkla kontrast ilişkili ABH'nin önlenmesinde kullanılan L-sistein aminoasidinin modifiye formu olan antioksidan bir maddedir. Yüksek riskli hastalarda kontrast ilişkili nefrotoksisitede önleyici etkileri nedeni ile kullanımı önerilmekle birlikte, kritik hastalarda ya da cerrahi sonrası ABH'yi önleme amaçlı kullanımı ile ilgili yeterli veri olmaması nedeni ile rutin kullanımı önerilmemektedir (4).

2.13.6. Renal replasman tedavisi

RRT endikasyonunun belirlenmesi ve ne zaman başlanacağına karar verilmesi ciddi ABH durumlarında önemlidir. Diyalize başlama için ideal zamanlama tanımlanamamıştır. Diyalize başlama kararı, sıklıkla volüm durumuna ve solüt yük dengesizliğine (hiperkalemi, azotemi, ciddi asidoz) bakılarak verilmektedir. Bu durumların yokluğunda, diyalizden mümkün

olduğunca kaçınma eğilimi vardır. Bunun nedeni, böbreğin kendiliğinden düzelmesine fırsat vermek ve RRT prosedürü ile ilişkili hipotansiyon, aritmi, vasküler yol komplikasyonları ve antikoagülasyon gibi durumlardan kaçınmaktır. Ancak, RRT'nin erken uyugulanmasının potansiyel faydaları halen net olarak bilinmemektedir. Sonuç olarak; sıvı, elektorlit ve asid-baz dengesinde hayatı tehdit eden durumların varlığında RRT'ye acil olarak başlanması gerekmektedir. Ek olarak; RRT'ye başlama kararı, sadece üre ve kreatinin değerlerine değil, laboratuvar testlerinin eğilimlerine ve klinik duruma bakılarak verilmelidir (4). RRT ihtiyacı olan çoğu hastanın, uzun dönem RRT'ye ihtiyaç duymadan iyileşmesi beklenmektedir. Yapılan çalışmalarda, bu süre 12-13 gün olarak bulunmuştur. Böbrek fonksiyonları ve tedavi hedefleri günlük olarak değerlendirilmeli ve intrinsik böbrek fonksiyonları hastanın ihtiyacını karşılayacak kadar düzeldiğinde RRT kesilmelidir (4).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onamı

Kardiyak cerrahi geçiren erişkin hastalarda, preoperatif ve postoperatif erken dönem serum BTP, NGAL ve Sistatin C düzeylerinin, postoperatif erken dönemde görülen ABH ile ilişkisinin değerlendirilmesi” başlıklı prospektif proje önerisi T.C. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nda değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucu 08.01.2014 tarih ve GO 13/587 karar no’lu etik kurul onamı alınmıştır.

3.2. Hasta Grupları ve Uygulama

Hastane etik kurul onayı alındıktan sonra; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı’nda, 01 Ocak 2014 tarihinden itibaren, KPB ile kalp cerrahisi yapılan 57 hasta çalışma kapsamına alınmıştır. Sonuçları etkilememesi açısından; 18 yaşından küçük olan hastalar, KBY nedeni ile diyalize giren hastalar ve çarpan kalpte cerrahi uygulanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu amaçla, bir onam formu hazırlanarak, hastaların yazılı izinleri alınmış ve hastalarla ilgili bilgiler preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemde elektronik ortama kaydedilmiştir.

3.3. Klinik Takip ve Örneklerin Toplanması

Ameliyat öncesi değerlendirmede; hastalardan detaylı anamnezleri alınmış, hastaların fizik muayeneleri yapılmıştır. Biyokimya ve hemogram testleri yapılmış, arka-ön akciğer grafisi çekilmiştir. Hikâye ve muayene bulgularına göre; solunum fonksiyon testi ve karotis arter doppler ultrasonografik görüntüleme uygulanmıştır. Bu çalışma için hazırlanmış olan standart takip formuna, hastaların preoperatif demografik verileri, vücut yüzey alanları, serum BTP, serum NGAL, serum sistatin C, serum üre, serum kreatinin, CPK-EPI ve MDRD GFR değerleri, serum sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, total protein, albumin, globulin ve ürik asit değerleri; ek hastalıkları, geçirilmiş kardiyak operasyonları ve kalp ritmi bilgileri kaydedilmiştir.

Intraoperatif olarak; uygulanan operasyonun türü ve renal parametreleri içeren klinik bilgiler, AKZ, KPB süresi, hipotermi derecesi ve KBP akım miktarı kaydedilmiştir. Postoperatif olarak ise; KPB'ye başlandıktan sonraki 1. saat, 4. saat, 12. saat, ve 24. saat baz alınarak serum BTP, NGAL, sistatin C, üre, kreatinin değerleri, CPK-EPI ve MDRD formüllerine göre hesaplanan GFR değerleri ile saatlik idrar çıkış miktarı kaydedilmiştir. Ek olarak, yoğunbakım ünitesi ve hastanede kalış süreleri ve morbidite ve mortalite ile ilgili bilgiler kaydedilmiştir. Farklı olarak, postoperatif 48. saatte serum BTP, serum NGAL ve serum sistatin-C değerleri, çalışılmamış, diğer dışındaki biyokimyasal tetkikler yukarıda belirtilen saatlerdeki gibi çalışılmıştır.

Günümüzde oldukça popüler biyobelirteçlerden olan BTP, NGAL ve sistatin C'nin, önceki çalışmalarda ABH erken tanısında ayrı ayrı performansları değerlendirilmiş olmakla birlikte, bu üç belirtecin serum değerlerinin birlikte çalışıldığı yayınlar mevcut değildir. Ayrıca literatürde, KPB nedeni ABH gelişen hastalarda bu üç biyobiyobelirtecin araştırıldığı ve karşılaştırıldığı çalışmalara rastlanmamıştır. Bu amaçla, çalışmaya alınan hastalardan, preoperatif dönemde ve KPB başlangıcından sonraki 1. saat, 4. saat, 12. saat, ve 24. saatlerde venöz yoldan 4-5 mL kan örneği alınmıştır. Kan örnekleri; tek kullanımlık sarı kapaklı, jelli, vakumlu 5 ml'lik cam tüplere 4-5 ml olacak şekilde ayrılmıştır. Örneklerin alınmasından sonraki ilk 2 saat içinde, 5000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrılmıştır. Ayrılan serumlar çalışılincaya kadar -80 °C'de saklanmıştır. Her serum sadece bir kez, çalışma gününde çözülmüştür.

ABH tanısında, AKIN ve KDIGO kriterlerine göre serum kreatinin değerinin bazal değere göre 0.3 mg/dl'lik artışı temel alınmıştır. Bu nedenle örnekler preoperatif dönemde ve KPB sonrası 1. saat, 4. saat, 12. saat, ve 24. saatlerde toplanmıştır. Bu saatlerde toplanan örneklerde çalışılan serum BTP, NGAL ve sistatin C değerlerinin, ABH tanısının erken konması açısından kreatinin ile ve birbirleri ile karşılaştırılması yapılmış ve preoperatif, intraoperatif, postoperatif risk faktörleri ile ilişkileri araştırılmıştır.

3.4.Cerrahi Prosedürler

Hastalara, ameliyat sırasında ve sonrasında yapılacak olan işlemler detaylı olarak anlatılmıştır. Tüm hastalara, bir gece önceden oral 10 mg diazepam ile ve operasyondan bir saat önce intramusküler 10 mg diazepam ile premedikasyon yapılmıştır.

Operasyon öncesinde, elektrokardiyografik ve periferik arteriyel oksijen satürasyonu monitörizasyonu sağlanmıştır. Tercihen sağ radyal arter yoluyla ve gereğinde femoral arter yoluyla, perkütan periferik arter kateterizasyonu yapılmıştır. Hastaların, invaziv olarak arter basıncı monitörize edilerek; sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları takip edilmiştir.

İndüksiyonda; 0,4 mg/kg etomidat, 1 µg/kg fentanil ve 0,1 mg/kg veküronyum bromür kullanılmıştır. Anestezi idamesinde, KPB başlangıcına kadar %50 oksijen ve %50 hava karışımı içinde minimal alveolar konsantrasyon değeri 1 olacak şekilde, 0,25-0,5 µg/kg/dk dozundan sevofluran ve remifentanil infüzyonu uygulanmıştır. Tidal volüm 10-12 ml/kg olarak ayarlanmış ve solunum sayısı PaCO₂ değerini 30-35 mmHg arasında tutacak şekilde ventilasyon uygulanmıştır. Sağ internal juguler ven üç yollu silikon kateter ile kateterize edilmiştir. Nazal yolla ısı probu uygulanmış ve üriner kateter yerleştirilmiştir. Standart median sternotomi sonrası, kanülasyon öncesi 3 mg/kg dozunda heparin intravenöz olarak yapılmıştır. KPB devresi; modifiye kaplama sistemi ve fiber membranöz oksijenatör içeren kapalı bir sistemdir. Non-pulsatil KPB akımı ısılarda 2.4 ml/m² ve ortalama perfüzyon basıncı 40-60 mmHg olacak şekilde sağlanmıştır. KPB sırasında orta derecede hipotermi (26-32⁰C), iki hasta için ise 24⁰C'de hipotermi uygulanmıştır. Hematokrit seviyesi %20'nin üzerinde tutulmuştur. Aortik kros klemp konulduktan sonra, 15-20 ml/kg potasyumlu soğuk kan kardiyoplejisi ve beraberinde soğuk topikal salin ile kardiyak arrest oluşturulmuştur. Ameliyat sonunda hastanın vücudu 37⁰C'ye kadar ısıtılmıştır. KPB'den ayrıldıktan sonra heparin aktivitesi, 1-1,3 katı protamin ile nötralize edilmiştir. Aort klemp zamanı (AKZ) ve total perfüzyon zamanı (TPZ) değerleri kaydedilmiştir.

Yoğunbakım ünitesinde hastalarda meydana gelen hipotansiyon durumlarında (OAB <50mmHg) sırası ile kristalloid ve kolloid sıvılar, dopamin, dobutamin ve adrenalin uygulanmıştır. Hematokrit değeri %25'in üstünde olacak şekilde ihtiyaç duyulduğunda kan transfüzyonu yapılmıştır. Ortalama arteriyel basınç değerinin 100mmHg'nin üzerine çıktığı durumlarda, nitrogliserin 1-2 µg/kg/dk arasında kullanılmıştır. Yoğunbakım ünitesinde takip edilirken; uyanık, spontan solunumu olan, kas gücü ve havayolu refleksleri yeterli olan hastalar ekstübe edilmiştir.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, IBM SPSS for Windows Version 21.0 paket programında yapılmıştır. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, median [minimum– maksimum] değerler ile özetlenmiştir. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterilmiştir. Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ki kare testi ile araştırılmıştır. Sayısal değişkenlerin normalliği Shapiro Wilks testi ile, varyansların homojenliği ise Levene testi ile incelenmiştir. Sayısal değişkenler bakımından bağımsız gruplar arası farklılıklar parametrik test varsayımları sağlanamadığından Mann Whitney U testi ile araştırılmıştır. Sayısal değişkenler arası ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile verilmiştir.

3.6. Biyokimyasal ölçümler

Serum BTP konsantrasyonları ELISA metodu (Biovendor™, Diagnostics™, GmbH™, Germany) ile tayin edilmiştir. Bu metotta plate poliklonal anti-human BTP antikoru ile kaplanmıştır. İnkubasyon ve yıkama sonrası HRP işaretili poliklonal antihuman BTP antikoları eklenir ve bağlanmayanlar uzaklaştırılır. Substrat TMB eklenir, stop solusyonu ile reaksiyon durdurulur. Sarı rengin şiddeti ile BTP miktarı koreledir. Bu metodun ölçüm aralığı 0-40 ng/ml, metot sensitivitesi 0,5 ng/ml dir. Within-run

presizyon 343 ng/ml'de ve 2660 ng/ml'de %3.73 ve %4.42 dir.. Recovery %88.1-103,3 arasındadır. Linearite için %O/E %83,9-106,2 olarak verilmiştir.

Serum NGAL düzeyleri ELISA metodu (Boster™ Biological Tech.™, Fremont™, CA,US) ile saptanmıştır. Bu metotta plate monoklonal anti-mouse NGAL antikoru ile kaplanmıştır. Keçi kaynaklı anti-NGAL antikoları biyotin ile işaretlidir. Örnek yakalayıcı antikora bağlanır, sonra sandwich kompleksi oluşur. Avidin-biotin-HRP kompleksi eklenir. Bağlanmayanlar uzaklaştırılır. Daha sonra HRP substratı TMB eklenir ve mavi renk gözlenir. Stop solusyonu ile reaksiyon durdurulur. Sarıya dönen renk şiddeti ile NGAL miktarı koreledir. Ölçüm aralığı 156-10000 pg/ml, metot sensitivitesi 10 pg/ml dir. Çapraz reaksiyon bildirilmemiştir.

Serum sistatin C düzeyleri immunoturbidimetrik yöntem (Tina-quant Cystatin C, ROCHE™, Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) ile ölçülmüştür. Bu yöntemde tavşan kaynaklı anti-sistatin C antikoları kullanılır. Ölçüm aralığı 0,4-8,0 mg/L ve ölçüm alt sınırı (LoD) 0,40 mg/L'dir. Within-run presizyon 1,11 mg/L ve 4,47 mg/L de %1,2 ve %1,5, between-run presizyon 1,04 mg/L ve 4,37 mg/L de %2,7 ve %1,1 dir. Nefelometri ile metot karşılaştırmasında korelasyon katsayısı $r = 0,984$ dür. Referans aralık 0,47-1,09 mg/L olarak verilmiştir. Yöntem saf rekombinant insan sistatin C'nin dahili referans preparatı ile standardize edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastalar

Bu çalışmada, 20'si (%35.1) kadın ve 37'si (%64.9) erkek olmak üzere toplam 57 hastaya ait veriler analiz edilmiştir. Hastaların yaşları 18-83 arasında değişmekte olup, ortalama yaş $56,6 \pm 14,2$ 'dir. Tüm hastalar için operasyon öncesi değerler ve operasyon prosedürleri ile ilgili veriler Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Hastaların 45'inde (%78.9) en az bir komorbid hastalık olduğu saptanmıştır. En sık görülen komorbid durumlar sırası ile; HT (%50.9), HL (%49.1), obezite (%26.3) ve DM (%19.3) olarak belirlenmiştir. Tüm komorbid hastalıklar ve sıklıkları Tablo 4.2'de sunulmuştur. En sık uygulanan cerrahi prosedürler sırası ile; koroner arter bypass greft cerrahisi (%59.6), mitral kapak replasmanı (MVR) (%17.5) ve aort kapak replasmanı (%14.0) (AVR) (Tablo 4.3). Çalışmada postoperatif inotrop ihtiyacı olan 19 hasta (%33.3), AF'ye giren 17 hasta (%29.8) ve deliryuma giren 9 hasta (% 15.8) bulunmaktadır. (Tablo 4.4). Hastaların 3'ü (%5.3) multiorgan disfonksiyonu nedeni ile kaybedilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların postoperatif yoğun bakımda kalış süreleri ortalama 4.5 gün (1-31 gün), hastanede kalış süreleri ise ortalama 7.7 gün (3-25 gün) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.1).

Bu çalışmada bazı değerler istatistiksel olarak sınırdan anlamsız bulunmuştur. Bu durum, örnekleme dahil edilebilen hasta sayısının azlığı ve ABH tanısı alan grubun sayısal küçüklüğü ile ilişkili olabilir. Örnekleme dahil edilen hasta sayısının artması durumunda, bazı konular ile ilgili daha anlamlı sonuçlar almak olasıdır.

Tablo 4.1: Preoperatif değerler ve operasyon prosedürleri

	n	%	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	Min-max
Cinsiyet (K/E)	20/37	35/65				
Yaş			56.6	14.2	59	18-83
BSA (M ²)			1.83	0.20	1.85	1.43-2.21
KPB Flow (cc)			4395.8	483.6	4440	3360-5330
TPZ (dk)			88.1	43.2	83	28-170
Aort Klemp (dk)			54.1	32.0	49	9-113
Hipotermi (C)			26.4	1.1	26	24-30
Hastanede kalış süresi (gün)			7.7	4.7	7	3-25
YBÜ kalış süresi (gün)			4.5	4.2	2	1-31
Preop EF (%)			57.9	10.1	60	30-80
Postop EF (%)			52.4	9.6	54	20-75
Preop Beta-trace (ng/dl)			217.7	53.6	203.1	91.2-308.7
Preop NGAL(ng/dl)			43.05	12.97	46.03	7.16-56.13
Preop Sistatin C (ng/ml)			0.89	0.27	0.84	0.39-1.75
Kreatinin (mg/dl)			0.93	0.24	0.9	0.54-1.82
BUN			16.3	5.5	16.6	7.5-36.4

BSA, vücut yüzey alanı; TPZ, total perfüzyon zamanı; YBÜ, yoğun bakım ünitesi; KPB, kardiyopulmoner bypass; BUN, kan üre azotu; EF, ejeksiyon fraksiyonu;

Tablo 4.2: Opere edilen olgularda komorbid durumlar

Komorbid durum	n	%
HT	29	50.9
HL	28	49.1
Obezite	15	26.3
DM	11	19.3
GIS kanaması	9	15.8
Hipotiroidi	8	14.0
PAH	7	12.3
Kanser	4	7.0
Karotis lezyonu	4	7.0
Önceki kardiyak operasyon	4	7.0
Depresyon	3	5.3
Prostat hipertrofisi	3	5.3
Dilate KMP	3	5.3
KOAH	2	3.5
Astım	1	1.8
SVO	1	1.8
SLE	1	1.8
Kronik böbrek hasarı	1	1.8
Kronik karaciğer hastalığı	1	1.8
Derin ven trombozu	1	1.8
Enfektif endokardit	1	1.8

HL, hiperlipidemi; HT, hipertansiyon; GIS,gastrointestinal sistem;KOAH, kronik obstruktif akciğer hastalığı; KMP, kardiyomiyopati; PAH, periferik arter hastalığı; SVO, serebrovasküler olay; SLE, sistemik lupus eritematoz

Tablo 4.3: Cerrahi prosedürler

Cerrahi Prosedür	n	%
Koroner arter bypass greftleme	34	59.6
MVR	10	17.5
AVR	8	14.0
ASD kapatılması	3	5.3
Bentall prosedürü	2	3.5
Trikuspit valvuloplasti	2	3.5
Pulmoner stenoz giderilmesi	2	3.5
Tip A diseksiyon onarımı	1	1.8
PVR	1	1.8
Miksoma çıkarılması	1	1.8
Suprakoroner greft interpozisyonu	1	1.8
Mitral Valvuloplasti	1	1.8

ASD, atriyal septal defekt; PVR pulmoner kapak replasmanı
 Not: Bazı hastalara tek seansta iki girişim yapılmıştır.

Tablo 4.4: Postoperatif gelişen morbiditeler

Postoperatif Durum	n	%
Postoperatif AF	17	29.8
İnotrop ihtiyacı	19	33.3
Deliryum	9	15.8

AF, atrial fibrilasyon

Hastaların izlemleri süresince, 24 (%42.1) hastada postoperatif ilk 48 saat içinde herhangi bir zamanda AKIN-KDIGO kriterlerine göre ABH geliştiği görülmüştür. Ancak, postoperatif 48. saat itibariyle AKIN-KDIGO kriterlerine göre halen ABH olan olguların sayısının 15 (%26.3) olduğu saptanmıştır. ABH gelişen hastaların volüm dengelerine göre sıvı düzenlemeleri yapılarak ve nefrotoksik ilaçlardan kaçınılarak tedavi uygulanmış; yakın laboratuvar takibi ve klinik takip uygulanarak izlem yapılmıştır. ABH gelişen hastalara özel bir medikal tedavi verilmemiştir. ABH gelişen hastaların yalnızca 1'inde postoperatif hemodiyaliz ihtiyacı olmuş ve bu hasta postoperatif 8. gün sepsis ve çoklu organ yetmezliği gelişmesi sonucunda kaybedilmiştir.

Geleneksel biyobelirteçlerin kullanılması nedeni ile, istatistiksel karşılaştırmalar yapılmadan önce; ABH tanısı için, ilk 48 saat içinde herhangi bir zamanda serum kreatinin değerinde bazal değere göre 0,3 mg/dl yükselme ya da 48. saatin sonunda halen serum kreatinin değerlerinin bazal değere göre 0,3 mg/dl yüksek olması referans alınmıştır.

48. saatte, ABH bulunan hastalar ile ABH bulunmayan hastalar karşılaştırıldığında; cinsiyet, uygulanan cerrahi prosedürler, HT, HL, DM, PAH ve obezite gibi sık izlenen komorbid hastalıklar (Tablo 4.5) arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.868$, $p=0.519$, $p=0.279$, $p=0.519$, $p=0.154$, $p=0.113$, $p=0.109$, $p=0.183$ sırasıyla). İleri yaş, hastane ve yoğunbakımda kalış süresinin uzaması ve postoperatif sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) başlangıç düzeyine göre %10 ve daha fazla azalması (Tablo 4.5, 4.6) ile 48. saatte ABH bulunması arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.001$, $p=0.012$, $p<0.001$, $p=0.021$ sırasıyla). Ek olarak, KPB akım miktarı, TPZ, AKZ, preoperatif NGAL düzeyi ve preoperatif serum kreatinin düzeyi ile ABH gelişimi ilişkili bulunmazken; 48.saatte ABH bulunan hastalarda başlangıç BTP ve sistatin C düzeylerinin böbrek hasarı gelişmeyen hastalardan daha yüksek olduğu görülmüştür ($p= 0.025$ ve $p<0.001$; sırasıyla) (Tablo 4.6, 4.7).

Tablo 4.5: Postoperatif 48.saatte ABH bulunması ile hastaya ait faktörler arasındaki ilişki

		ABH Gelişmedi		ABH Gelişti		p
		N	%	n	%	
Cinsiyet						
	Kadın	15	75	5	25	0.868
	Erkek	27	73	10	27	
Komorbid hastalık						
HT	Var	19	66	10	34	0.154
	Yok	23	82	5	18	
HL	Var	18	64	10	36	0.113
	Yok	24	83	5	17	
DM	Var	6	55	5	45	0.109
	Yok	36	78	10	22	
PAH	Var	6	86	1	14	0.440
	Yok	36	72	14	28	
Obezite (VKI>30)	Var	13	87	2	13	0.183
	Yok	29	69	13	31	
Cerrahi prosedür						
CABG	Evet	24	71	10	29	0.519
	Hayır	18	78	5	22	
MVR	Evet	6	60	4	40	0.279
	Hayır	36	77	11	23	
AVR	Evet	6	75	2	25	0.927
	Hayır	36	74	13	26	

AVR, aort kapak replasmanı; CABG, koroner arter bypass greftleme; HT, hipertansiyon; HL, hiperlipidemi DM,diabetes mellitus; AVR, aort kapak replasmanı; MVR, mitral kapak replasmanı; PAH; periferik arter hastalığı; VKI, vücut kitle indeksi,

Tablo 4.6: Postoperatif 48.saatte ABH bulunması ile yaş ve preoperatif ve intraoperatif değişkenler arasındaki ilişki

	ABH gelişmeyen		ABH gelişen		p
	Ortanca	Min-Max	Ortanca	Min-Max	
Yaş	55.5	18-83	66.0	36-79	<0.001
Vücut ısı (C)	26	24-30	26	26-28	0.712
Preoperatif LVEF (%)	60.5	30-80	60	33-66	0.196
	Ortalama	S.Sapma	Ortalama	S.Sapma	p
CBPFL (cc)	4432	478.4	4299	500.4	0.387
TPZ (dk)	85	46.5	96	32.4	0.365
AKZ (dk)	52.6	33.7	58.1	27.4	0.581
Preop serum	193.4	52.5	229.4	49.1	0.025
Beta-trace(ng/dl)					
Preop serum	41.9	13.6	46.1	10.8	0.288
NGAL(ng/dl)					
Preop serum	0.79	0.20	1.17	0.26	<0.001
Sistatin-C(ng/dl)					
Preop serum	0.90	0.21	0.99	0.31	0.214
Kreatinin (mg/dL)					

AKZ, aort klemp zamanı; KPB, kardiyo pulmoner bypass; LVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; TPZ, total perfüzyon zamanı;

Tablo 4.7: Postoperatif 48.saatte ABH bulunan hastalarda hastane, YBÜ'nde kalma süresi ve postoperatif değişkenler arasındaki ilişkisi

	ABH gelişmeyen		ABH gelişen		p	
	Ortanca	Min- Max	Ortanca	Min- Max		
Hastanede kalış süresi (gün)	6	3-25	8	3-23	0.012	
YBÜ'de kalış süresi (gün)	2	1-5	2	2-31	<0.01	
	N	%	n	%	p	
Postoperatif AF	Hayır	33	82	7	18	0.020
	Evet	9	53	8	47	
İnotrop desteği	Hayır	33	87	5	13	0.001
	Evet	9	47	10	53	
Deliryum	Hayır	38	79	10	21	0.030
	Evet	4	44	5	56	
LVEF'da azalma (\geq %10)	Hayır	35	83	7	17	0.021
	Evet	8	53	7	47	
Hastanede ölüm	Hayır	41	77	12	23	0.015
	Evet	0	0	3	100	

AF, atrial fibrilasyon; LVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; YBU, yoğun bakım ünitesi

Postoperatif ilk 48 saatte, herhangi bir zamanda ABH gelişimi ile hastaya ait faktörler arasındaki ilişki incelendiğinde ise, cinsiyet ve obezite değişkenlerine (Tablo 4.8) bağlı olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.174$, $p=0.158$ sırasıyla). Ancak; ileri yaş, HT, HL, DM ve PAH gibi komorbiditeler (Tablo 4.8) ile, ilk 48 saatte herhangi bir zamanda ABH gelişimi arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır ($p=0.015$, $p=0.002$, $p=0.001$, $p=0.003$, $p=0.013$ sırasıyla).

Hastanede ve yoğun bakımda bulunma süresinin uzaması ile birlikte, postoperatif LVEF başlangıç düzeyine göre %10 ve daha fazla azalma olması ve TPZ ile ilk 48 saatte herhangi bir zamanda ABH gelişiminin ilişkili olduğu saptanmıştır. KPB akım miktarı, AKZ, cerrahi prosedürler, preoperatif serum NGAL ve kreatinin düzeyleri (Tablo 4.8, 4.9) ile ABH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. İlk 48 saatte herhangi bir zamanda ABH gelişen hastalarda; gelişmeyen hastalarla karşılaştırıldığında, başlangıç serum BTP ve sistatin C düzeylerinin belirgin düzeyde yüksek olduğu görülmüştür ($p= 0.014$ ve $p=0.001$; sırasıyla) (Tablo 4.9).

Tablo 4.8: Postoperatif ilk 48 saatte herhangi bir zamanda ABH gelişimi ile hastaya ait faktörler arasındaki ilişki

		ABH Gelişmedi		ABH Gelişti		P
		n	%	N	%	
Cinsiyet						
Kadın		14	70	6	30	0.174
Erkek		19	51	18	49	
Komorbid hastalık						
HT	Var	11	38	18	62	0.002
	Yok	22	79	6	21	
HL	Var	10	36	18	64	0.001
	Yok	23	79	6	21	
DM	Var	2	18	9	82	0.003
	Yok	31	67	15	33	
PAH	Var	1	14	6	86	0.013
	Yok	32	64	18	36	
Obezite (VKI>30)	Var	11	73	4	27	0.158
	Yok	22	52	20	48	
Cerrahi prosedür						
CABG	Evet	17	50	17	50	0.142
	Hayır	16	70	7	30	
MVR	Evet	6	60	4	40	0.882
	Hayır	27	57	20	43	
AVR	Evet	6	75	2	25	0.291
	Hayır	27	55	22	45	

AVR, aort kapak replasmanı; CABG, koroner arter bypass greftleme; HT, hipertansiyon; HL, hiperlipidemi DM,diabetes mellitus; MVR, mitral kapak replasmanı; VKI, vücut kitle indeksi,

Tablo 4.9: Postoperatif ilk 48 saatte herhangi bir zamanda ABH gelişimi ile yaş ve preoperatif ve intraoperatif değişkenler arasındaki ilişki

	ABH gelişmeyen		ABH gelişen		P
	Ortanca	Min-Max	Ortanca	Min-Max	
Yaş	54	18-83	63.5	18-79	0.015
Vücut ısısı (C)	26	26-30	26	24-28	0.263
Preoperatif LVEF (%)	62	37-80	60	30-69	0.078
	Ortalama	S.Sapma	Ortalama	S.Sapma	P
KBPFL (cc)	4363	438,9	4438	542.6	0.528
TPZ (dk)	76.7	28.5	102.9	53.9	0.022
AKZ (dk)	48.1	20.9	61.8	41.5	0.123
Preop serum beta-trace	187.8	55.1	223.1	45.4	0.014
Preop NGAL	42.9	12.3	43.3	13.9	0.910
Preop serum sistatin-C	0.75	0.19	1.08	0.26	<0.001
Preop Serum kreatinin (mg/dL)	0.90	0.22	0.96	0.27	0.479

TPZ, total perfüzyon zamanı; AKZ, aort klemp zamanı; KBPFL, kardiyo pulmoner bypass akımı; LVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

Tablo 4.10: Postoperatif ilk 48 saatte herhangi bir zamanda ABH gelişimi ile hastane ve YBÜ'nde kalma süresi ve postoperatif değişkenler arasındaki ilişki

	ABH gelişmeyen		ABH gelişen		P	
	Ortanca	Min- Max	Ortanca	Min- Max		
Hastanede kalış süresi (gün)	6	5-25	7	3-23	0.011	
YBÜ'de kalış süresi (gün)	2	1-4	3	2-31	<0.001	
	n	%	N	%	P	
Postoperatif AF	Hayır	29	72	11	28	0.001
	Evet	4	23	13	77	
İnotrop desteği	Hayır	29	76	9	24	<001
	Evet	4	21	15	79	
Deliryum	Hayır	32	67	16	33	0.002
	Evet	1	11	8	89	
LVEF'da azalma (≥%10)	Hayır	29	88	4	12	0.011
	Evet	14	58	10	42	
Hastanede ölüm	Hayır	33	62	20	38	0.015
	Evet	0	0	3	100	

AF, atrial fibrilasyon; LVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; YBU, yoğun bakım ünitesi

İlk 48 saat içinde, ABH gelişen hastalar üzerinde, çok değişkenli analiz yapılmıştır. Bu analize göre, preoperatif sistatin C yüksekliği, postoperatif ABH gelişmesi açısından en önemli risk faktörü olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Aynı zamanda, postoperatif LVEF'nin başlangıç düzeyine göre %10 ve daha fazla azalmasının, postoperatif ABH gelişimi açısından azalmayan gruba göre 10 kat daha riskli olduğu izlenmiştir ($p=0.026$).

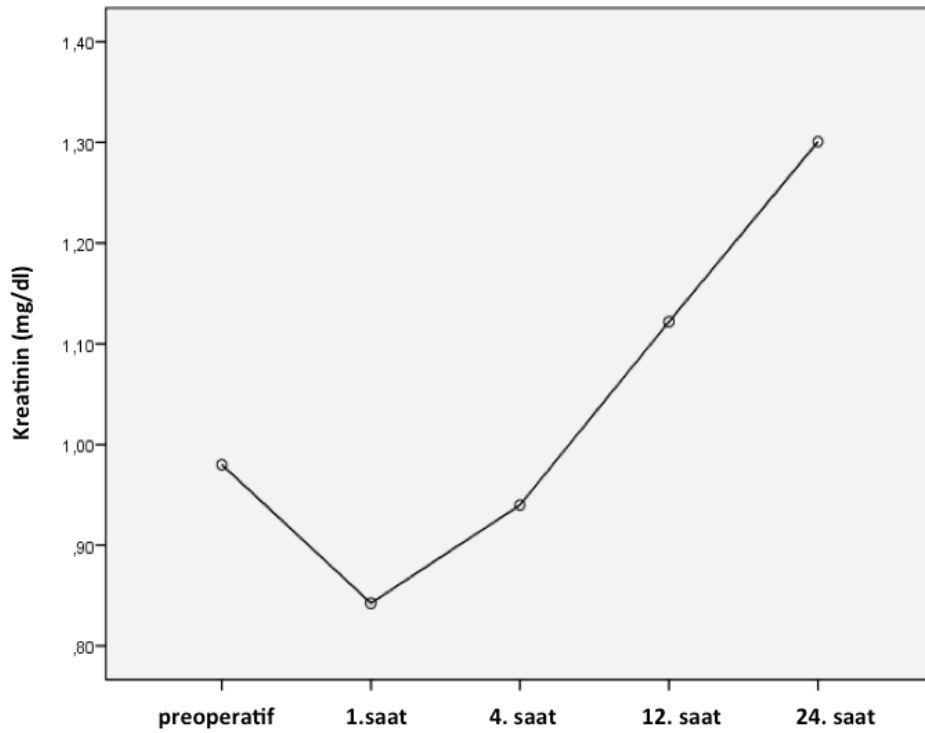
Tablo 4.11 İlk 48 saat içinde ABH gelişimi, çok değişkenli analiz

		Exp (B)	%95 Güven aralığı	P
Yaş	Her birim için	0.99	0.92 – 1.06	0.991
HT	Hayır	1.0	-	0.993
	Evet	1.01	0.13 – 7.69	
DM	Hayır	1.0	-	0.374
	Evet	2.65	0.31 – 22.61	
İnotrop	Hayır	1.0	-	0.365
	Evet	2.61	0.33 – 20.68	
PAH	Hayır	1.0	-	0.154
	Evet	10.11	0.42 – 243.48	
HL	Hayır	1.0	-	0.009
	Evet	11.5	1.8 – 72.1	
LVEF \geq %10 azalma	Hayır	1.0	-	0.026
	Evet	10.9	1.3 – 90.1	
Preop Sistatin-C	Her birim için	3662	35 - 387800	0.001

AVR, aort kapak replasmanı; CABG, koroner arter bypass greftleme; HT, hipertansiyon; HL, hiperlipidemi DM,diabetes mellitus; LVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; MVR, mitral kapak replasmanı; VKI, vücut kitle indeksi

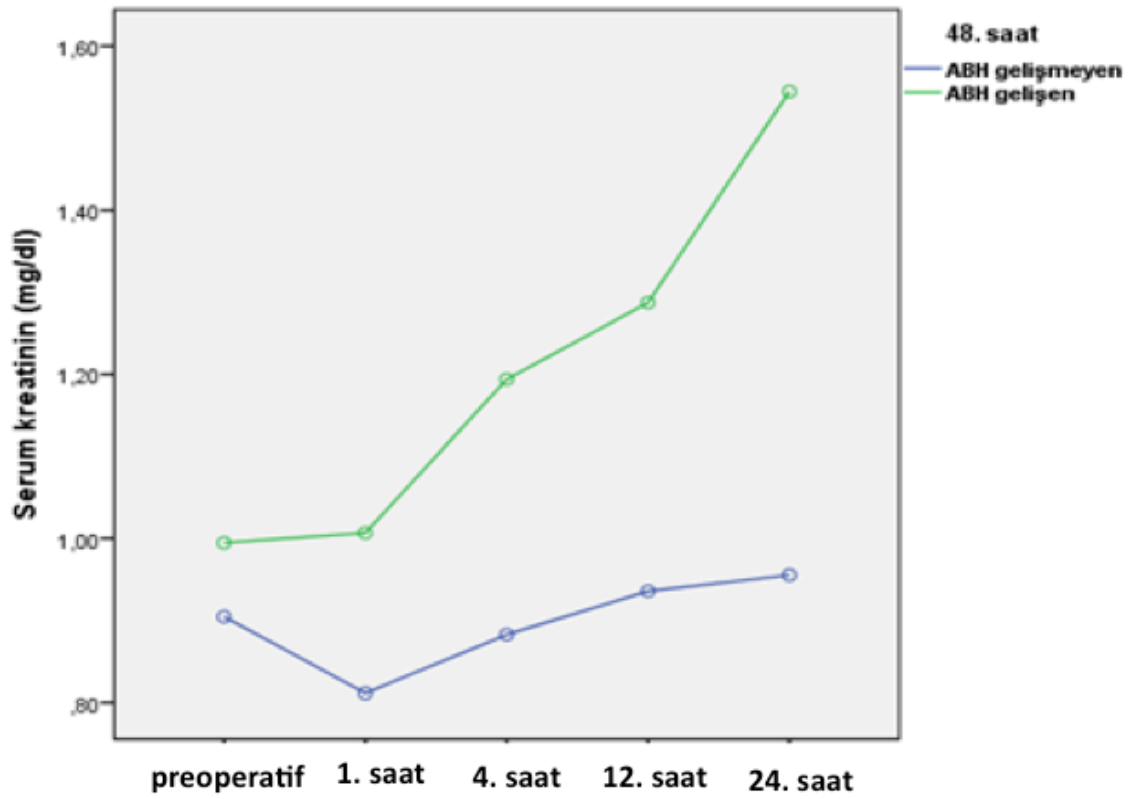
4.2. Kreatinin

Çalışmaya dahil edilen hastaların; preoperatif ve KPB sonrası 1. saat, 4. saat, 12. saat ve 24. saatte alınan serum kreatinin seviyeleri incelendiğinde, KPB sonlandırıldıktan sonra 1. saatte hafif bir düşüşün olduğu, ancak bu düşüşün diğer saatlerde devam etmediği, aksine serum kreatinin düzeylerinin yükseldiği görülmüştür (Şekil 4.1).



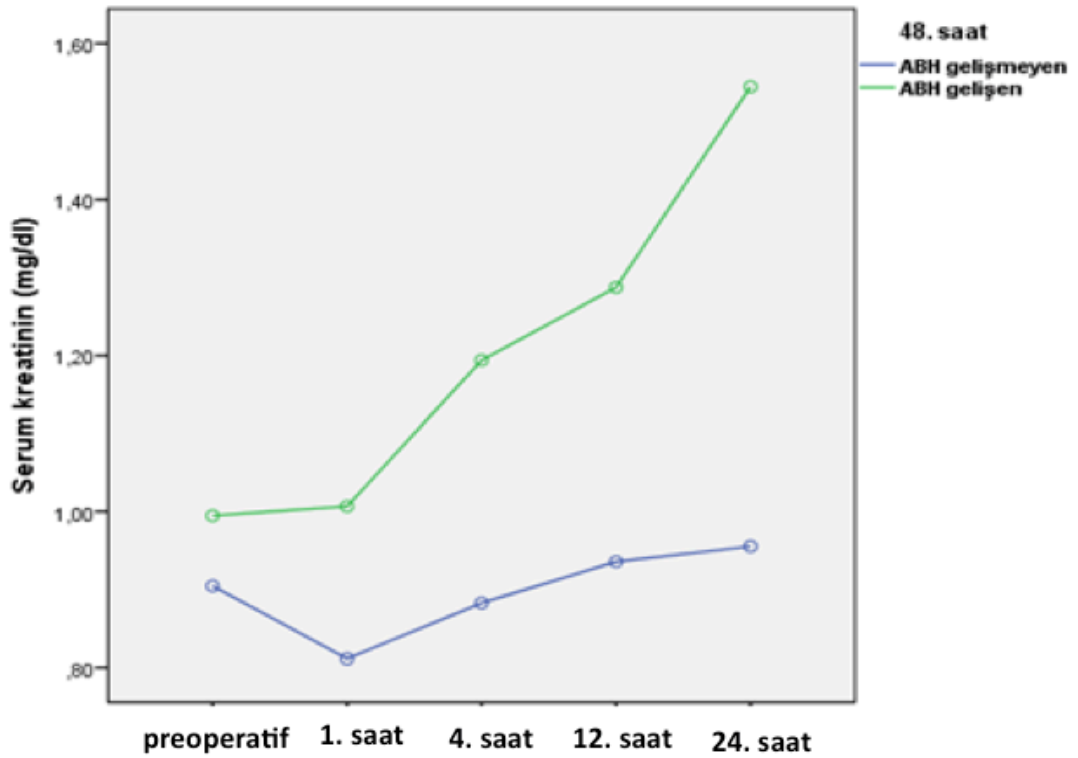
Şekil 4.1: Kreatinin zaman grafiği

Postoperatif 48. saatte, ABH bulunan hastalar ile ABH bulunmayan hastalar karşılaştırıldığında, preoperatif serum kreatinin değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.214$). Postoperatif 4. saatten başlayarak, ilerleyen saatlerde ABH gelişen grupla gelişmeyen grup arasında anlamlı fark belirlenmiştir (Şekil 4.2).



Şekil 4.2: 48. saate ABH gelişen grupla gelişmeyen grup arasındaki kreatinin zaman grafiği

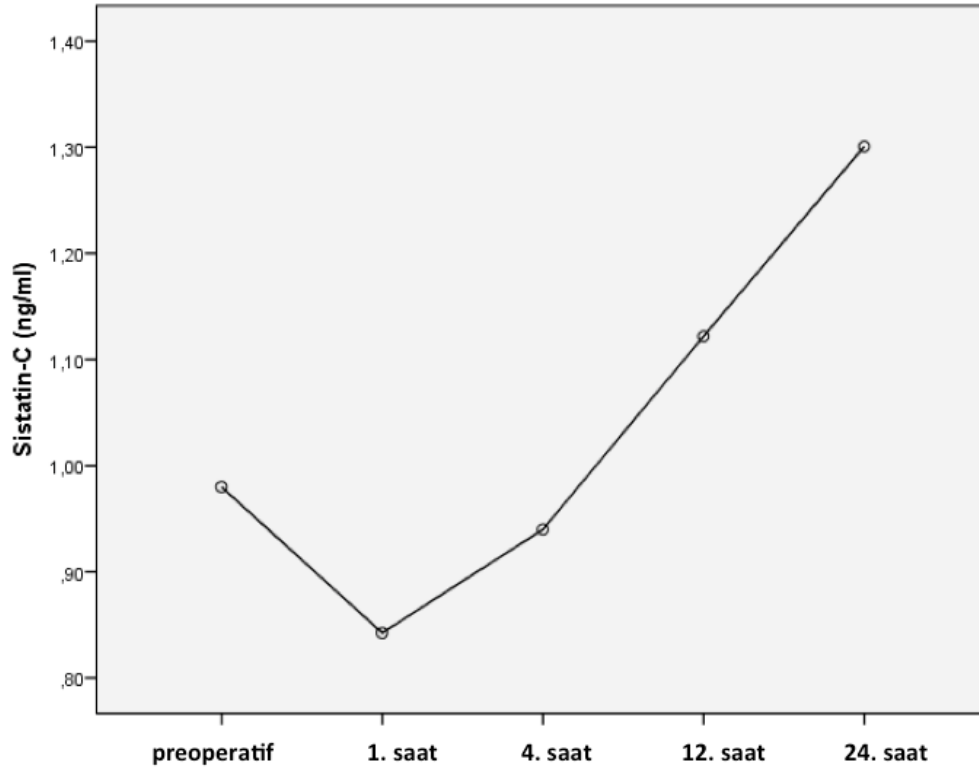
Postoperatif ilk 48 içinde, herhangi bir saatte ABH gelişen hastaların kreatinin değerleri ile gelişmeyen hastaların kreatinin değerleri karşılaştırıldığında, preoperatif serum kreatinin değerleri arasında anlamlı fark bulunmadığı saptanmıştır ($p=0.479$). 4. saatten başlayarak ilerleyen saatlerde ABH gelişen grup ile gelişmeyen grup arasında ise anlamlı fark vardır (Şekil 4.3).



Şekil 4.3: İlk 48 saate ABH gelişen grupla gelişmeyen grup arasındaki kreatinin zaman grafiği

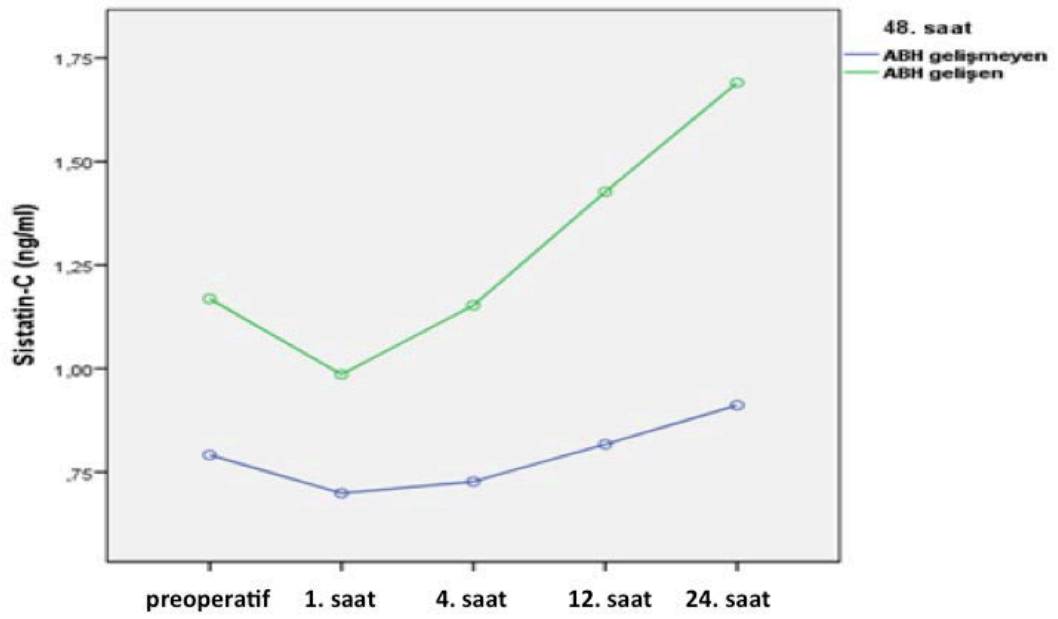
4.3. Sistatin C

Çalışmaya dahil edilen hastaların, preoperatif ve KPB sonrası 1.saat, 4.saat, 12.saat ve 24. saatte alınan sistatin C seviyelerinde, kreatinine benzer bir şekilde KPB sonrası 1. saatte hafif bir düşüşün yaşandığı ve ardından yükselme eğiliminin görüldüğü ve bunun diğer saatlerde de devam ettiği saptanmıştır (Şekil 4.4).



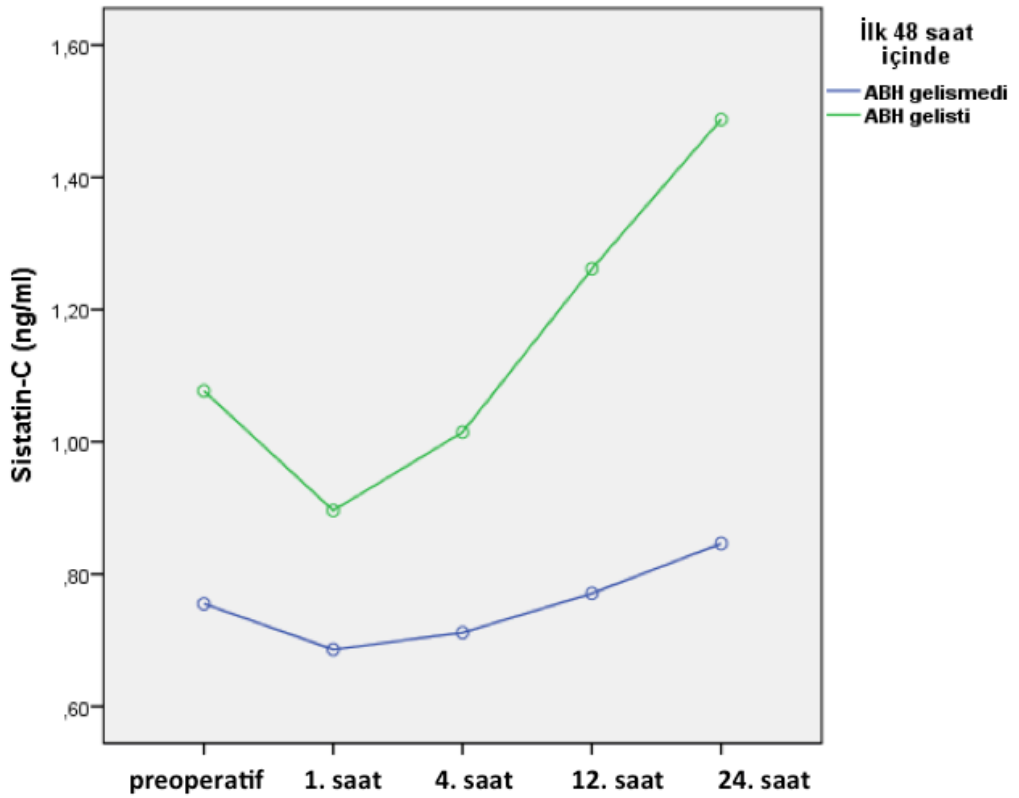
Şekil 4.4: Sistatin C zaman grafiği

Postoperatif 48. Saatte, ABH bulunan hastalar ile ABH bulunmayan hastalar karşılaştırıldığında, preoperatif serum sistatin-C değerleri arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p<0.001$). Bu anlamlı farklılık, postoperatif takip alınan tüm saatlerde devam etmektedir (Şekil 4.5).



Şekil 4.5: 48. saate ABH gelişen grupla gelişmeyen grup arasındaki sistatin-C zaman grafiği

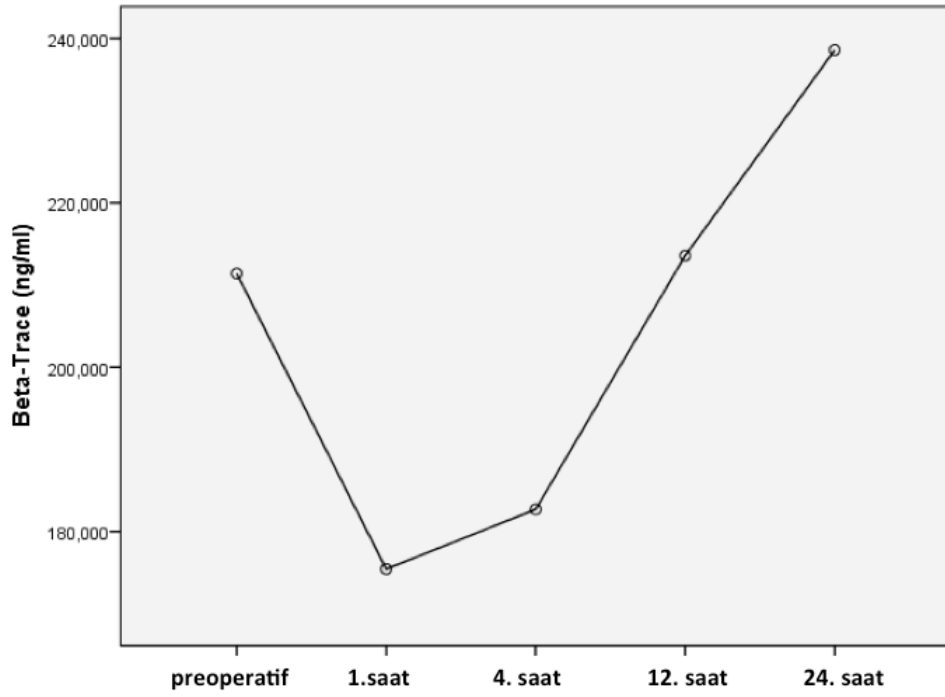
Postoperatif ilk 48 saat içinde, herhangi bir saatte ABH gelişen ve gelişmeyen hastaların sistatin-C değerleri karşılaştırıldığında, yine preoperatif sistatin-C değerleri arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p<0.001$). Bu anlamlılık iki grup arasında ilerleyen saatlerde de devam etmektedir (Şekil 4.6).



Şekil 4.6: İlk 48 saate ABH gelişen grupla gelişmeyen grup arasındaki sistatin-C zaman grafiği

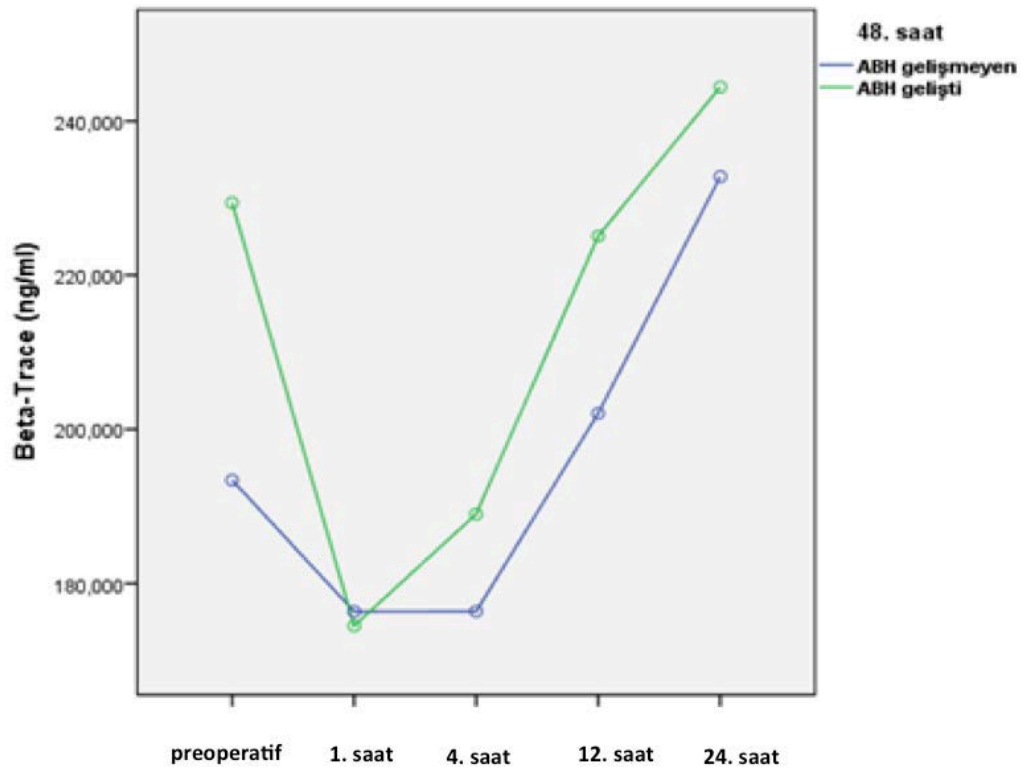
4.4. Beta-trace protein

Çalışmaya dahil edilen hastaların, preoperatif ve KPB sonrası 1.saat, 4.saat, 12. saat ve 24. saatte alınan BTP seviyelerinin, kreatinin ve sistatin C'ye benzer bir şekilde, KPB sonrası 1. saatte düştüğü, ancak bu düşüşün diğer saatlerde devam etmediği, sonraki saatlerde BTP seviyelerinin yükseldiği izlenmiştir (Şekil 4.7).



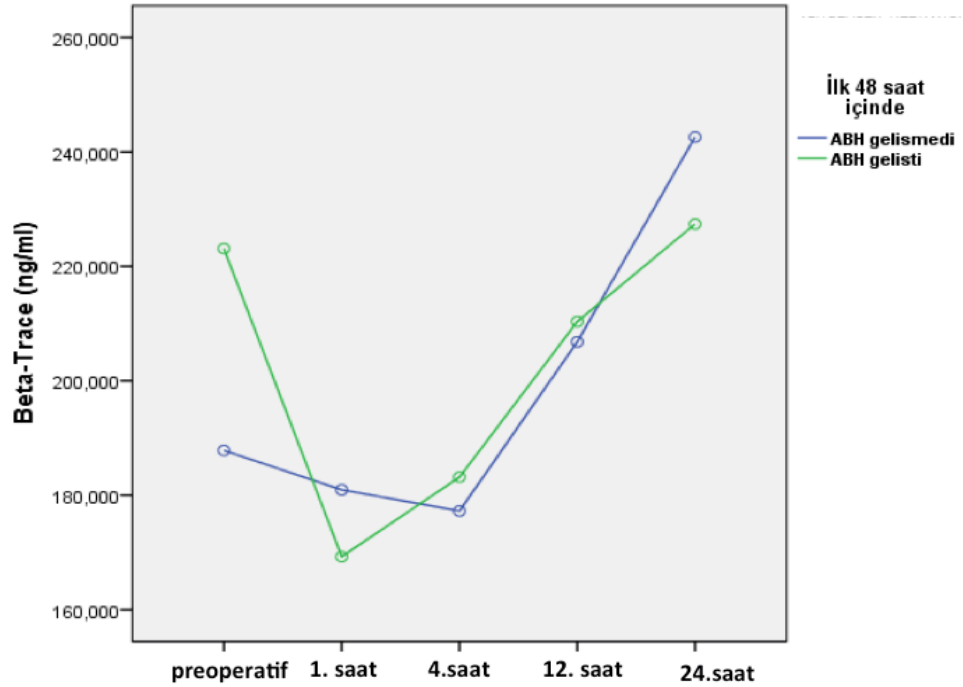
Şekil 4.7. Beta trace zaman grafiği

Postoperatif 48. saatte ABH bulunan hastalar ile ABH bulunmayan hastaların BTP değerleri karşılaştırıldığında, preoperatif BTP değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p=0.025). Bu anlamlılık, KBP sonrası 1. saatten itibaren yitirilmiştir. Ancak, diğer saatlerde ABH gelişen grupta BTP değerleri, gelişmeyen gruba göre, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek bulunmuştur (şekil 4.8).



şekil 4.8. 48. saate ABH gelişen grupla gelişmeyen grup arasındaki Beta-trace protein zaman grafiği

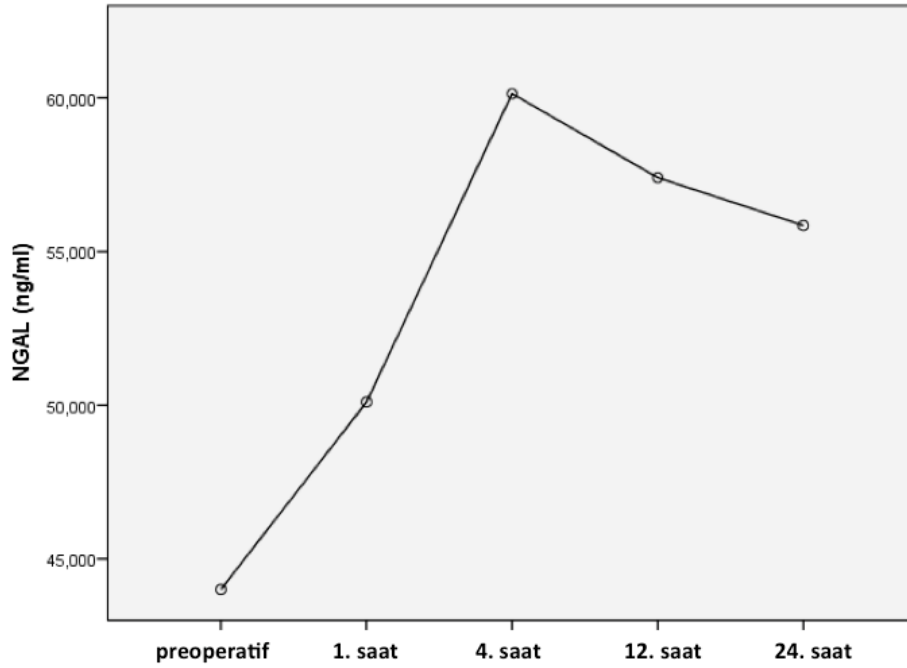
Postoperatif ilk 48 saat içinde herhangi bir saatte, ABH gelişen ve gelişmeyen hastaların BTP değerleri karşılaştırıldığında, yine preoperatif BTP değerleri arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p=0.014$). İlerleyen saatlerde, iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemektedir (Şekil 4.9).



Şekil 4.9: İlk 48 saate ABH gelişen grupla gelişmeyen grup arasındaki Beta-trace protein zaman grafiği

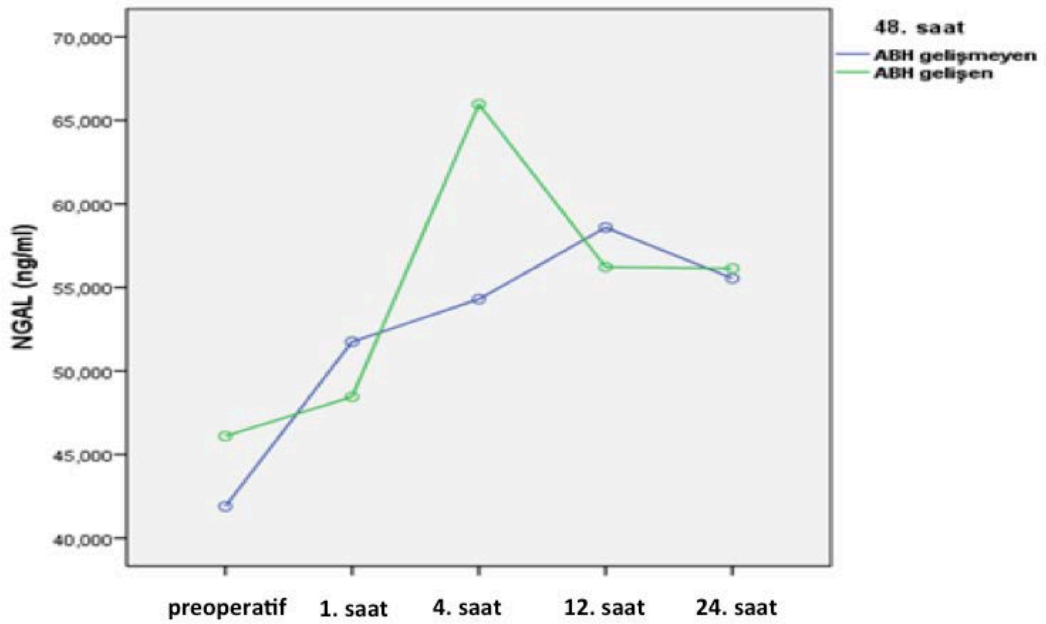
4.5. NGAL

Çalışmaya dahil edilen hastaların, preoperatif ve KPB sonrası 1.saat, 4.saat, 12.saat ve 24. saatte alınan NGAL seviyelerinin, çalışılan diğer biyobelirteçlerin aksine KPB sonrası 1. saatte düşmediği izlenmiştir. NGAL seviyelerinin 4. saatte pik değerine ulaştığı ve ardından 24. saate kadar yavaş bir düşüş gösterdiği görülmektedir (Şekil 4.10).



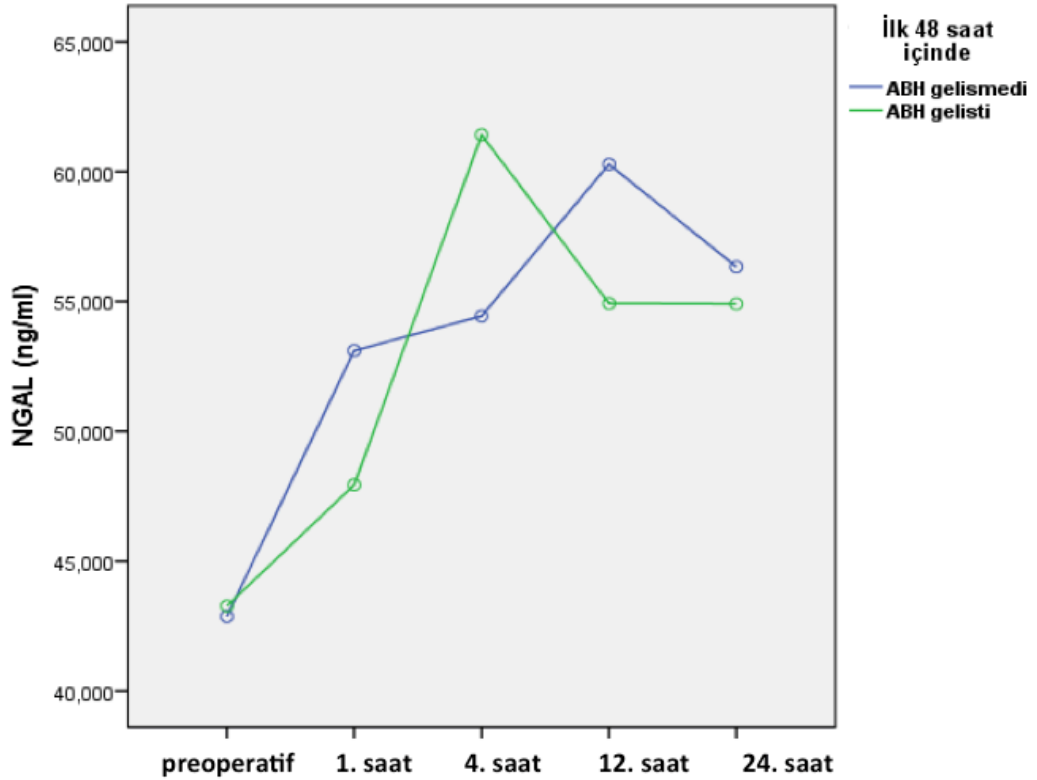
Şekil 4.10. NGAL zaman grafiği

Postoperatif 48. saatte ABH bulunan hastalar ile ABH bulunmayan hastalar karşılaştırıldığında, preoperatif NGAL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0.28$). ABH gelişen grupta NGAL değerleri 1. saatte ABH gelişmeyen gruba oranla çok daha hızlı bir şekilde yükselip, 4. saatte pik değere ulaşmıştır. 4. saatteki NGAL değerleri karşılaştırıldığında, 48. saatte ABH bulunan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.04$). Bu anlamlılık 4. saatten itibaren yitirilmekte olup, diğer saatlerde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Şekil 4.11).



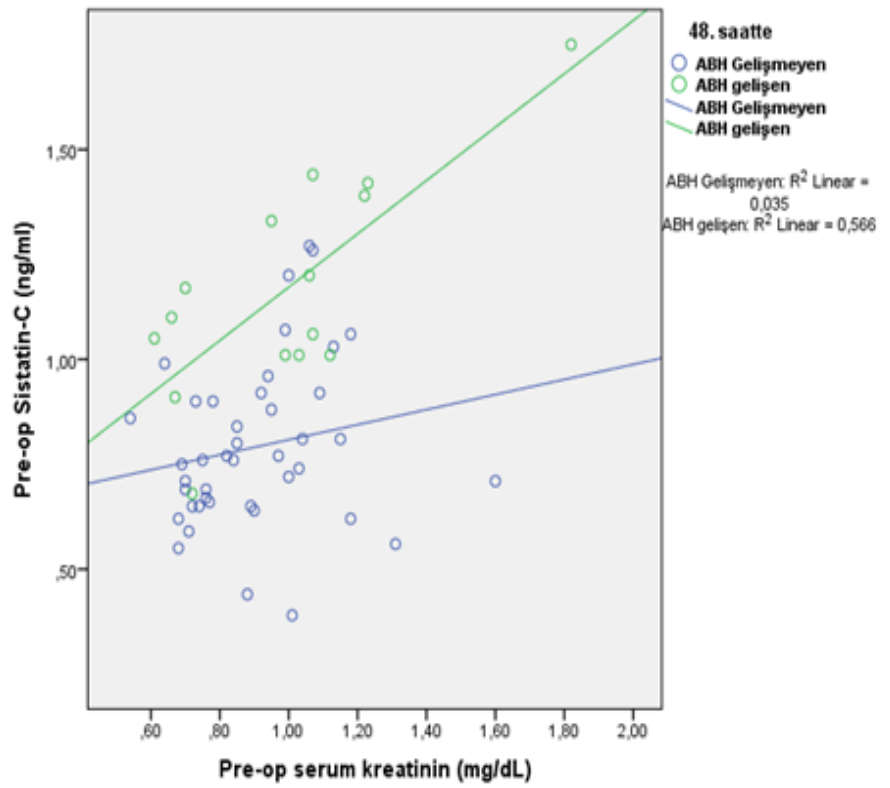
Şekil 4.11: 48. saate ABH gelişen grupla gelişmeyen grup arasındaki NGAL zaman grafiği

Postoperatif ilk 48 içinde, herhangi bir saatte, ABH gelişen ve gelişmeyen hastaların NGAL değerleri karşılaştırıldığında, preoperatif NGAL değerleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0.05$). Ancak, bu grupta da bir önceki gruptakine benzer olarak, 4. saat NGAL değerleri ABH gelişen grupla gelişmeyen grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.04$). İlerleyen saatlerde, iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Şekil 4.12)



Şekil 4.12: İlk 48 saate ABH gelişen grupla gelişmeyen grup arasındaki NGAL zaman grafiği

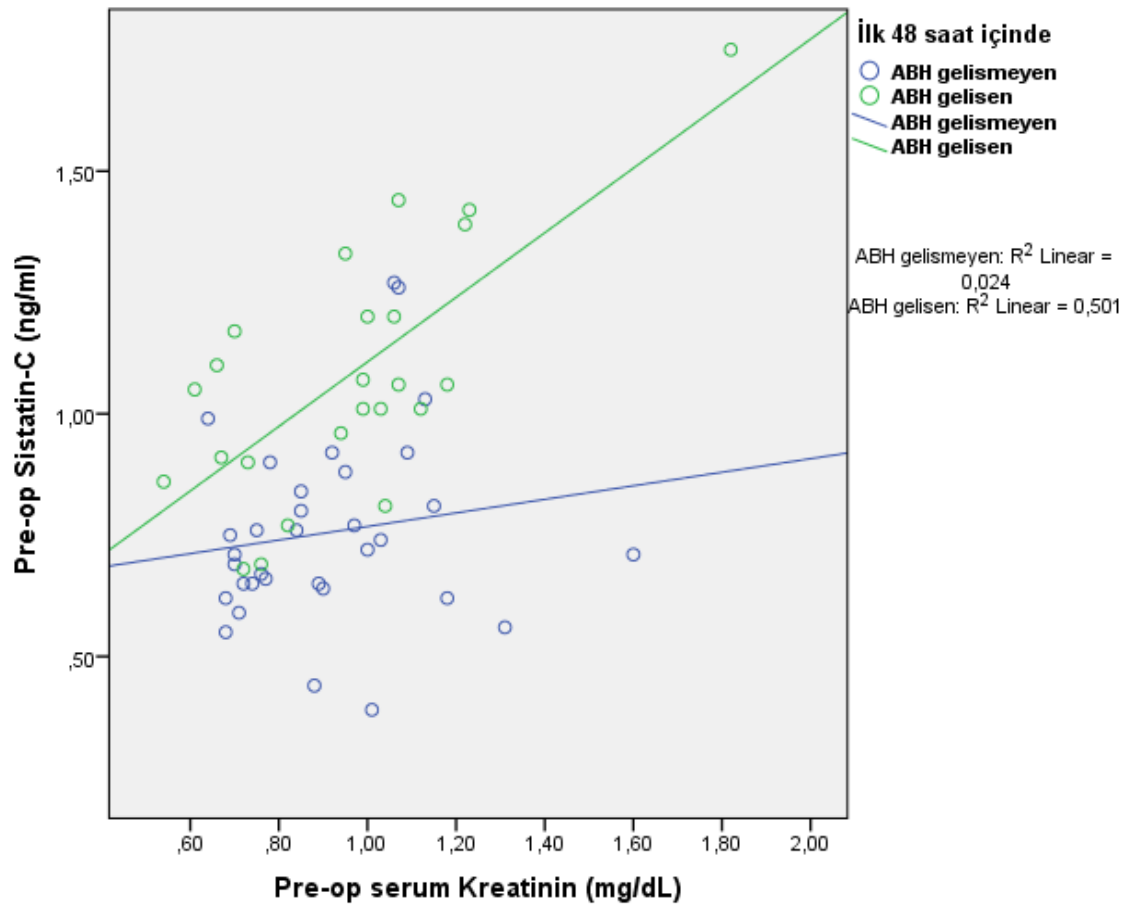
Preoperatif serum kreatinin düzeyleri ile preoperatif serum sistatin C düzeyleri karşılaştırıldığında, 48. saatte ABH bulunan hastalarda anlamlı derecede, pozitif yönde, yüksek-orta kuvvette bir ilişki olduğu izlenmiştir (Şekil 4.13).



Şekil 4.13: 48. saatte ABH gelişen grupta gelişmeyen grup arasındaki preoperatif sistatin C ve kreatinin Pearson-korelasyon grafiği

İlk 48 saat içinde, herhangi bir zamanda ABH gelişen grupta preoperatif serum kreatinin düzeyleri ile preoperatif serum sistatin C düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı derecede, pozitif yönde, orta kuvvette bir ilişki olduğu izlenmiştir.

(Şekil 4.14)



Şekil 4.14: İlk 48 saat içerisinde herhangi bir zamanda ABH gelişen grupta gelişmeyen grup arasındaki preoperatif sistatin C ve kreatinin Pearson-korelasyon grafiği

5. TARTIŞMA

ABH, böbrek fonksiyonlarında ani bozulma ve bunun sonucu olarak oluşan üre ve diğer nitrojen atık ürünlerinin vücutta birikmesi, ekstraselüler volüm ve elektrolitlerin dengesinin bozulması olarak tanımlanmaktadır.

Son dönemde, ABY terminolojisinde önemli değişiklikler olmuştur. ABY, yerini büyük ölçüde ABH'a bırakmıştır. Bunun nedeni, son dönemde yapılan çalışmalarda, akut ve rölatif olarak daha hafif böbrek hasarının da idrar çıkışında ve kan biyokimyasında önemli değişiklikler yaparak, ciddi klinik sonuçlar doğurabileceğinin görülmesidir. Akut böbrek yetmezliği terimi ise daha çok RRT gerektiren ciddi ABH için kullanılmaktadır (1,4).

Belirgin organ yetmezliğine yol açmasa da böbrek fonksiyonlarındaki küçük değişikliklere bağlı olarak mortalite ve morbiditenin arttığı saptanmıştır. ABH için serum kreatinin değeri ve idrar çıkışı baz alınarak RIFLE ve AKIN tanımları yapılmıştır. En son olarak ise Kidney Disease/Improving Global Outcomes (KDIGO) ABH çalışma grubu tarafından RIFLE ve AKIN tanımlarını içeren modifiye bir tanımlama gündeme gelmiştir (4). Bu çalışmanın amacı; Hacettepe Üniversitesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniği'nde kardiyak cerrahi geçiren erişkin yaş grubundaki hastaların, serum kreatinin, serum NGAL, sistatin C ve BTP düzeyleri karşılaştırılarak, ABH tanısının daha erken ve daha hassas konulmasını sağlayan biyobelirteçler olup olmadıklarının araştırılmasıdır. Bu amaçla, çalışmada, ABH'nin erken biyobelirteçleri olarak kullanılan serum NGAL ve sistatin C değerlerinin postoperatif gelişen böbrek hasarını göstermede yeterli olup olmadığı ve daha yeni bir biyobelirteç olan serum BTP'nin postoperatif ilk 48 saat içindeki dönemde görülen ABH ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada, 20'si (%35.1) kadın ve 37'si (%64.9) erkek olmak üzere toplam 57 hastaya ait veriler analiz edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 3'ü (%5.3) çoklu organ yetmezliği nedeni ile postoperatif dönemde kaybedilmiştir. Bu hastalar arasında iki hastaya KABG operasyonu ve bir hastaya suprakoronar greft interpozisyonu operasyonu uygulanmıştır. Kaybedilen hastaların hepsinde DM, HT ve HL gibi komorbiditeler bulunmaktaydı. Bu hastaların hepsinde ABH gelişmiştir ve

çoklu organ yetmezliği nedeni ile kaybedilen 1 (%1.7) hastanın postoperatif yoğun bakım izlemleri sırasında diyaliz ihtiyacı olmuştur.

ABH tanısı için AKIN-KDIGO kriterlerinden ilk 48 saat içinde de serum kreatinin değerlerinin ≥ 0.3 mg/dl artması referans alınmıştır. Bu kriterler kullanılarak ABH gelişen hastalar 2 gruba ayrılmıştır:

1. Grup: İlk 48 saat içinde herhangi bir zamanda ABH gelişen hastalar
2. Grup: Postoperatif 48. Saatte ABH bulunan hastalar

İki farklı hasta grubu oluşturulmasının nedeni; ilk 48 saat içinde herhangi bir zamanda ABH gelişen hastaların takipleri sırasında, nefrotoksik ajanların kesilmesi, volüm durumuna göre sıvı düzenlemelerinin yapılması gibi müdahaleler nedeni ile, 48. saatte ABH'nin gerileyebilmesidir. Bazı hastalar için ise, bu müdahaleler yapılmasına rağmen 48. saat itibari ile halen ABH'nin devam ettiği görülmüştür. Bu durum; 48. saatte ABH devam eden grupta, hasarın diğer gruba göre bir miktar daha ciddi olduğunu göstermektedir.

İleri yaş, kadın cinsiyet, azalmış sol ventrikül fonksiyonu ya da konjestif kalp yetmezliği, DM, PAH, KOAH, cerrahinin acil şartlarda yapılmış olması ve preoperatif artmış serum kreatinini, başlıca preoperatif risk faktörleridir (100).

Çalışmamızda, ABH gelişmesinde hasta kaynaklı önemli bir risk olan; ileri yaşın her iki grupta da ABH gelişme sıklığını artırdığı görülmüştür. Ancak önemli bir diğer risk faktörü olan kadın cinsiyetin her iki grupta da ABH gelişimine olan etkisi gösterilememiştir. ($p > 0,05$)

Birinci grupta, hastaya ait diğer risk faktörleri olan HT, HL ve DM, ABH için istatistiksel olarak bağımsız birer risk faktörü sayılmışlardır ($p = 0,002$, $p = 0,001$, $p = 0,003$).

İkinci grupta ise bu risk faktörleri ABH gelişmeyen grupla anlamlı bir fark oluşturmamıştır. Bu durum ikinci grupta hasta sayısının az olması ile açıklanabilir.

Yapılan çalışmalara göre, sadece KABG işleminin yapıldığı cerrahilerde, ABH insidansı en düşük olarak bulunmuştur. Bunu bir miktar

artmış riskle kapak cerrahisi izlemekte olup, en yüksek insidans, KABG ve kapak cerrahisinin eş zamanlı yapıldığı cerrahilerde görülmüştür (22).

Ancak, çalışmamızda, cerrahi prosedür tipi ile ABH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Bunun nedeni olarak, cerrahi prosedür tiplerinin homojen dağılmaması gösterilebilir.

9 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde KPB uygulanan 12.466 hastadan 756'sında AKIN kriterlerine göre ABH geliştiği ve ABH gelişen hastalarda daha uzun KPB süreleri olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalar, uzun KPB ve kros-klemp sürelerinin, artmış kardiyak cerrahi ilişkili ABH riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir (19).

Çalışmamızda, birinci grupta TPZ ile ABH gelişimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p=0.022$), AKZ ile ABH gelişimi arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır. İstatistiksel analiz sonuçları, ikinci grupta ise TPZ ve AKZ ile ABH gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmadığını göstermektedir ($p>0.05$).

Yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri karşılaştırıldığında yapılan çalışmaların sonuçları ile uyumlu olarak ABH gelişen birinci ($p=0.011$, $p<0.001$ sırasıyla) ve ikinci grupta ($p=0.012$, $p<0.001$ sırasıyla) da artmış yoğun bakımda kalış süresi ile ABH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.

Postoperatif oluşan AF, deliryum ve inotrop ihtiyacı incelendiğinde; her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p=0.001$, $p=0.002$, $p<0.001$ sırasıyla). Deliryum nedeni olarak düşük perfüzyon basıncı veya embolik olaylar düşünülmeyle birlikte, ABH sonucu artan ve henüz bilinmeyen etkenler de deliryuma yol açabilir.

Her iki grupta da ABH gelişimi ile preoperatif EF değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmamış ($p>0.05$), ancak postoperatif EF'nin %10 ve daha fazla düşmesinin hem birinci hem de ikinci grupta ABH gelişimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır ($p=.0.026$, $p=0.021$ sırasıyla).

Erken ABH'nin saptanmasında kullanılabilecek yeni biyobelirteçlerden olan sistatin C, NGAL ve BTP ile ilgili birçok çalışma mevcuttur (42, 43). Çalışmamızda, bu üç yeni biyobelirteç kreatinin ile karşılaştırılmıştır.

Sistatin C ile ilgili çalışmalarda, GFR değerindeki düşüşü takiben kreatinin değeri ile karşılaştırıldığında sistatin C değerinin daha hızlı yükseldiği görülmüştür (53, 54).

Başka bir çalışmaya göre ise GFR değerini hesaplamada, kreatinin bazlı yöntemlere göre sistatin C'nin, özellikle GFR değerinde hafif düşme olan ve bu değişikliğin kreatinin değerlerine yansımadağı durumlarda daha güvenilir olabileceği üzerinde durulmuştur (51).

Yaptığımız çalışmada, serum sistatin C değerlerinin takip alınan her saat için her iki grup arasında da ABH gelişimi ile ilişkili olduğu görülmüştür ($p<0.001$, $p<0.001$). Preoperatif sistatin C değerlerinin, her iki grupta da ABH gelişimini erken predikte ettiği bulunmuştur. Preoperatif serum kreatinin düzeyleri ile preoperatif serum sistatin C düzeyleri Pearson-korelasyon testi ile karşılaştırıldığında, birinci grupta anlamlı derecede, pozitif yönde, yüksek-orta kuvvette bir ilişki olduğu izlenirken, ikinci grupta bu ilişkinin orta kuvvette olduğu izlendi.

Yakın dönemde yapılan çalışmalarda, serum BTP konsantrasyonunun sadece GFR değeri hesaplamada değil, progresif renal disfonksiyonu predikte etmede sistatin C'ye benzer özellikte olduğu gösterilmiştir ancak bunun aksini söyleyen yayınlarda mevcuttur (62).

Çalışmamızda da benzer şekilde, her iki grupta preoperatif serum BTP düzeylerinin ABH gelişimini istatistiksel olarak anlamlı şekilde preoperatif olarak predikte edebildiği gösterilmiştir. ($p=0.014$, $p=0.025$).

Bu sonuçlara bakılarak, serum BTP'nin ABH gelişimini predikte etmede, preoperatif değerler referans alındığında oldukça başarılı olduğu söylenebilir. Ancak, takip eden saatlerde her iki grupta da ABH gelişimi ile serum BTP düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunamadığı için, serum BTP düzeyi ile takip yapılması yanltıcı olabilir.

GFR değerini hesaplama amacı ile serum BTP kullanıldığı eşitlikler oluşturulmuş olmakla birlikte, daha geniş popülasyonlarda yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır (63).

NGAL, ATN tanısının erken konulmasında umut vadeden bir belirteç olarak düşünülmektedir (67).

4000'den fazla hastanın dahil edildiği bir çalışmada NGAL biyobelirtecinin ortalama sensitivite ve spesifitesi; kardiyak cerrahi sonrasında sırası ile %76 ve %77 olarak saptanmıştır (68).

Çalışmamızda, 4. saat serum NGAL değerlerinin erken ABH gelişmesi açısından bağımsız bir belirteç olduğu bulunmuştur ($p=0,04$). Preoperatif değerlere oranla 4. Saat NGAL değerlerinin yaklaşık %50 artış göstermesi bize her iki grupta da ABH gelişmesi için bir risk faktörü olduğunu gösterdi. Ancak 4. saat hariç takip eden saatlerde NGAL ve ABH arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilememiştir.

BTP'ye benzer şekilde NGAL değerleri ABH'yi erken predikte etmekte yararlı iken; NGAL değerleri ile ABH takibi yapmak yanlış sonuçlara varmamıza sebep olabilir.

Çalışmamızda; serum sistatin C, serum betatrace ve serum NGAL için hesaplanan AUC_{ROC} değerleri anlamlı bulunmamıştır. Bu nedenle, her üç biyobelirteç için anlamlı ve hassas eşik değeri verilememiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

ABH, kardiyak cerrahi sonrasında çok sık karşılaşılan ve tedavisinde her zaman olumlu sonuçlara ulaşılamayan klinik bir tablodur. Bu tablo, çoğu zaman hızlı ve sinsi bir şekilde seyreder. Ancak, bu süreç aynı zamanda önlenebilir olma özelliğini taşır.

Günümüzde ABH tanısı konulabilmesi için AKIN-KDIGO kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterler, ABH tanısının konulmasında, serum kreatinin değerlerini ve idrar çıkışlarını referans almaktadırlar. Ancak, serum kreatinin değerleri ABH tanısının konulmasında ilk 24-48 saatte yararlıdır (16). Bu yüzden günümüzde, akut miyokard enfarktüsündekine benzer spesifik ve erken biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu biyobelirteçler:

1. ABH'yi gelişmeden öngörebilmek,
2. ABH gelişimini önlemek
3. Profilaktik tedavileri önerebilmek açısından oldukça önemlidir.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, AKIN-KDIGO kriterleri kullanılarak yapılan değerlendirmede, KPB eşliğinde kardiyak cerrahi uygulanan hastalarda; ileri yaş, preoperatif hipertansiyon ve hiperlipidemi varlığı, ABH yatkınlığına neden olmaktadır.

Perioperatif faktörler arasında ise, AKZ ve TPZ uzaması ABH için önemli risk faktörleri olarak kabul edilmiştir.

Postoperatif dönemde ise hastaların deliryuma girmesi, AF ve inotropik ilaç kullanımı ABH gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.

Postoperatif LVEF'nin başlangıç düzeyine göre %10 ve daha fazla azalmasının, postoperatif ABH gelişimi açısından azalmayan gruba göre 10 kat daha riskli olduğu izlenmiştir.

Yeni saptanan biyobelirteçlerin, ABH prognozu üzerine olumlu etkileri olacağı düşünülmektedir. Literatürde bu biyobelirteçlerin; risk sınıflamasını yapabilmek için kullanımları, terapötik girişimlere etkileri ve prognoz belirlemedeki rolleri ile ilgili eksik noktalar mevcuttur.

Sonuç olarak;

1. Geleneksel bir biyobelirteç olan kreatinin, ABH gelişimini öngörmeye ve ABH tanısının erken konulmasında yetersiz kalmaktadır.
2. ABH'nin geç tanı alması tedaviyi geciktirmekte, artmış mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır.
3. ABH'nin erken saptanmasını sağlayacak yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır.
4. Preoperatif dönemde bakılan serum BTP düzeylerinin yüksek olması, postoperatif dönemde ABH gelişimi öngörmektedir.
5. Postoperatif dönemdeki serum BTP düzeylerinin, ABH takibinde ve ABH prognozunu göstermede faydası yoktur.
6. Postoperatif 4. saatte bakılan NGAL değerleri ABH'yi erken saptamaktadır, bu nedenle NGAL'in 4. saat değerleri dikkate alınmalıdır.
7. Serum BTP'nin postoperatif değerlerine benzer şekilde, postoperatif 4. saat dışındaki saatlerde serum NGAL değerlerinin izleminin ABH takibinde yararı yoktur.
8. Sistatin C, gerek ABH'nin preoperatif dönemde predikte edilmesinde, gerekse postoperatif ABH'nin erken tanı ve takibinde güvenilir bir biyobelirteçtir.
9. Sistatin C; bu çalışmada araştırılan diğer biyobelirteçlerle ve hatta geleneksel bir belirteç olan kreatininle karşılaştırıldığında, ABH'yi öngörmeye ve ABH takibinde daha üstün bir biyobelirteçtir.
10. Yeni biyobelirteç arayışında başarı sağlayacak molekül sistatin C dir.
11. Özellikle komorbiditeleri olan hastalarda serum sistatin C'nin preoperatif dönemdeki ve takip eden saatlerdeki yüksekliği ABH gelişimi açısından uyarıcı olmalı ve erken dönemde nefroloji desteğinden kaçınılmamalıdır.

12. ABH saptanan hastalarda erken tanı ve tedavi prognozu olumlu yönde etkilemektedir, bu nedenle biyobelirteçlerin erken dönemde yükselmesi ile tanı konulması hasta takibini planlamada yol gösterici olacaktır.
13. Serum sistatin C düzeyi ile ABH'nin erken tanındığı durumlarda, preoperatif ve postoperatif dönemde volüm dengesinin düzenlenmesi ve nefrotoksik ajanlardan kaçınılması ya da doz ayarlaması yapılması konusunda daha dikkatli olunmalıdır.

Biyobelirteçleri tek tek kullanmaktansa kombine ederek kullanmak, kardiyak cerrahi ilişkili ABH'nin erken tanınmasında sensitiviteyi artırmaktadır. Yapılan çalışmalar, temel alındığında, biyobelirteçlerin ve klinik parametrelerin kombinasyonunun ABH erken tanısında ve risk sınıflamasının yapılmasında önemli olduğu görülmektedir. Bu çalışmalar aynı zamanda, klinik çalışmalarda oluşan; farklı tekniklerin kullanılması, ölçümlerin farklı zamanlarda yapılması, farklı plazma ve idrar üst sınır değerlerinin kullanılması, ABH tanımının farklı alınması gibi, biyobelirteçlerle ilgili sonuçlarda performans ve önem farklılıklarının nedenini açıklamaktadır. Bu yüzden, bu erken biyobelirteçler ile ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3365-3370.
2. Menta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2178-2187.
3. Ekoyan G. Emergence of the concept of acute renal failure. *Am J Nephrol* 2002; 22: 225-230.
4. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. Suppl* 2012; 2; doi:10.1038.
5. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 509-514
6. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: 204–212.
7. Molitoris BA, Levin A, Warnock DG, Joannidis M, Mehta RL, Kellum JA, Ronco C, Shah S. Improving outcomes from acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1992-1994.
8. Levy MM, Macias WL, Vincent JL, Russell JA, Silva E, Trzaskoma B, Williams MD. Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Crit. Care Med* 2005; 33: 2194-2201.

9. Mentha RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 156: 32-38.
10. Rose, BD. *Pathophysiology of Renal Disease*, 2d ed, McGraw-Hill, New York, 1987; 41-45.
11. Fauci A S, Braunwald E, Kasper D L, Houser S L, Longo D L, Jameson J L, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 17. Edition 2008; 1752-1756.
12. Esson ML, Schrier RW. Diagnosis and treatment of acute tubular necrosis. *Ann Intern Med* 2002; 137: 744-752.
13. Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996; 50: 811-818.
14. Mentha RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Chertow GMI. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 2004; 66:1613-1621.
15. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C. Beginning, Ending Supportive Therapy for the Kidney I: Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813–818.
16. Mao H, Katz N, Ariyanon W, Blanca-Martos L, Adýbelli Z, Giuliani A, Danesi TH, Kim JC, Nayak A, Neri M, Virzi GM, Brocca A, Scalzotto E, Salvador L, Ronco C. Cardiac Surgery- Associated Acute Kidney Injury, *Cardiorenal Medicine* 2013; 3: 178-199.
17. Bellomo R, Auriemma S, Fabbri A, D'Onofrio A, Katz N, McCullough PA, Ricci Z, Shaw A, Ronco C: The patho-physiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). *Int J Artif Organs* 2008; 31: 166–178.

18. Zakeri R, Freemantle N, Barnett V, Lipkin GW, Bonser RS, Graham TR, Rooney SJ, Wilson IC, Cramb R, Keogh BE, Pagano D: Relation between mild renal dysfunction and outcomes after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005; 112: I270-I275.
19. Kumar AB, Suneja M, Bayman EO, Weide GD, Tarasi M. Association between postoperative acute kidney injury and duration of cardiopulmonary bypass: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26: 64-69.
20. Stafford-Smith M, Shaw A, Swaminathan M. Cardiac surgery and acute kidney injury: emerging concepts. *Curr Opin Crit Care* 2009; 15: 498–502.
21. Noyez L. Influence of the definition of acute renal failure post-cardiac surgery on incidence, patient identification, and identification of risk factors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39: 8-12.
22. Grayson AD, Khater M, Jackson M, Fox MA: Valvular heart operation is an independent risk factor for acute renal failure. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1829-1835.
23. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF, King S, Winn MP, Landolfo K. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1158-1162.
24. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, Hiesmayr M. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1597-1605.
25. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, Dupuis JY, Fremes SE, Kent B, Laflamme C, Lamy A, Legare JF, Mazer CD, McCluskey SA, Rubens FD, Sawchuk C, Beattie WS. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation* 2009; 119: 495–502.

26. Englberger L, Suri RM, Li Z, Casey ET, Daly RC, Dearani JA, Schaff HV: Clinical accuracy of RIFLE and acute kidney injury network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care* 2011; 15:R16 doi: 10.1186/cc9960.
27. Ferguson M A, Waikar S S, Established and Emerging Markers of Kidney Function. *Clinical Chemistry*, 2012; 58: 4: 680-689
28. Filler G, Yasin A, Medeiros M. Methods for assessing renal function. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 183-192.
29. S Bywaters EGL, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. *BMJ* 1947; 1: 427–432.
30. Bokenkamp A. Kidney function itself and not cystatin C, is correlated with height and weight. *Kidney Int* 2005; 67: 777-778.
31. Israni AK, Kasiske BL. Laboratory assessment of kidney disease: clearance, urinalysis, and kidney biopsy. In Brenner BM, ed. *Brenner and Rector's the kidney*. Vol 1. 8th ed. Saunders Elsevier 2008; 724-756.
32. Filler G, Huang SH, Yasin A. The usefulness of cystatin C and related formulae in pediatrics. *Clin Chem Lab Med* 2012: Doi: 10.1515/cclm-2012-0257.
33. Baumann TJ, Staddon JE, Horst HM, Bivins BA. Minimum urine collection periods for accurate determination of creatinine clearance in critically ill patients. *Clin Pharm* 1987; 6: 393-398.
34. Lewy 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. Modification of Diet in Renal Disease. Study group. *Ann Intern Med* 1999; 130(6): 461-470.

35. Filler G, Sharma AP. How to monitor renal function in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2008; 12: 393-401.
36. Odland B, Hallgren R, Sohtell M, Lindstrom B. Is 125I iothalamate an ideal marker for glomerular filtration? *Kidney Int* 1985; 27: 9-16.
37. Rehling M, Nielsen LE, Marqvorsen J. Protein binding of Tcm-DTPA compared with other GFR tracers. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 617-623.
38. Tofts PS, Cutajar M, Mendichovszky IA, Peters AM, Gordon I. Precise measurement of renal filtration and vascular parameters using a two-compartment model for dynamic contrast enhanced MRI of the kidney gives realistic normal values. *Eur Radiol* 2012; 22: 1320-1330.
39. Michalcy HJ, Metzger L, Haneder S, Hansmann J, Schoenberg SO, Attenberger UI. Renal BOLD MRI does not reflect renal function in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 81:684-689.
40. Thomas L, Huber AR. Renal function-estimation of glomerular filtration rate. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44:1295-1302.
41. Heymsfield SB, Arteaga C, Mcmanus C, Smith J, Moffitt S. Measurement of muscle mass in humans; validity of the 24h-h urinary creatinine method. 1983; 37:478-494.
42. Bonventre JV. Diagnosis of acute kidney injury: from classic parameters to new biomarkers. *Contib Nephrol* 2007; 156: 213-219.
43. Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E, Van Biesen W. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in depth review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 254-273.
44. Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2008; 12: 2151-2157.
45. Jung K. Low-molecular-mass proteins in serum and their relationship to glomerular filtration rate. *Nephron* 1987; 47(2): 160-165 .

46. Filler G, Priem F, Lepage N, Sinha P, Vollmer I, Clark H, Keely E. Beta trace protein, cystatin C, beta(2)-microglobulin and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin Chem* 2002; 48: 729-736.
47. Miyata T, Jadoul M, Kurokawa K, Van Ypersele de Strihou C. Beta-2 microglobulin in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1723-1735.
48. Donadio C. Serum and urinary markers of early impairment of GFR in chronic kidney disease patients: diagnostic accuracy of urinary beta-trace protein. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299(6): 1407-1423.
49. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate?, *Clin Chem* 2002; 48:699-707.
50. Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martinez-Bru C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR-history, indications, and future research. *Clin Biochem* 2005; 38: 1-8.
51. Herget-Rosenthal S, Bokenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem* 2007; 40: 153-161.
52. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, Siscovick DS, Stehman-Breen C. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Eng J Med* 2005; 352(20): 2049-2160.
53. Herget-Rosenthal S, Margraff G, Husing J, Goring F, Pietruck F, Janssen O, Philipp T, Kribben A. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004; 66:1115-1122.
54. Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Endre ZH. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3283-3289.

55. Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C-based equation compared to serum creatinine-based equations for estimation glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2008; 70:10-17.
56. Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y. Improved GFR estimation by combined creatinine and cystatin C measurements. *Kidney Int* 2007; 72:1535-1542.
57. Westhuyzen J. Cystatin C: a promising marker and predictor of impaired renal function. *Ann Clin Lab Sci* 2006, 36: 387-394.
58. White CA, Rule AD, Collier CP, Akbari A, Lieske JC, Lepage N, Doucette S, Knoll GA. The impact of interlaboratory differences in cystatin C assay measurement on glomerular filtration rate estimation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2150-2156
59. Grubb A, Jensen S, Lindstrom V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab med*; 48: 1619-1621.
60. Bokenkamp A, Franke I, Schlieber M, Duker G, Schmitt J, Buderus S, Lentze MJ, Stoffel-Wagner B. Beta-trace protein-a marker of kidney function in children: 'Original research communication-clinical investigation'. *Clin Biochem* 2007; 40: 969-975.
61. Vynicker LL, Flore KM, Delanghe SE, Delanghe JR. Urinary beta-trace protein as a new renal tubular marker. *Clin Chem* 2009; 55:1241-1243.
62. Spanaus KS, Kollerits B, Ritz E, Hersberger M, Kronenberg F, von Eckardstein A. Serum creatinine, cystatin C, and beta-trace protein in diagnostic staging and predicting progression of primary non-diabetic chronic kidney disease. *Clin Chem* 2010; 56:740-749.

63. Poge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Palmedo H, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. Beta-trace protein-based equations for calculation of GFR in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2008; 8: 608-615.
64. Abbink FC, Larman CA, Braam KI, van Wijk JA, Kors WA, Bouman AA, Spreuwenberg MD, Stoffel-Wagner B, Bökenkamp A. Beta-trace protein is not superior to cystatin C for the estimation of GFR in patients receiving corticosteroids. *Clin Biochem* 2008; 41: 299-305.
65. Herget-Rosenthal S. One step forward in the early detection of acute renal failure: *Lancet* 2005; 365: 1205-1206.
66. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, Barasch J, Devarajan P. Identification of neutrophil gelatinase –associated lipocalin as a novel early biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2534-2243.
67. Paragas N, Qiu A, Zhang Q, Samstein B, Deng SX, Schmidt-Ott KM, Viltard M, Yu W, Forster CS, Gong G, Liu Y, Kulkarni R, Mori K, Kalandadze A, Ratner AJ, Devarajan P, Landry DW, D'Agati V, Lin CS, Barasch J. The Ngal reporter Mouse detects the response of the kidney to injury in real time. *Nat Med* 2011; 17: 216-222.
68. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielit, Bellomo R, Mertens PR. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of acute renal disease. *Curr Opin Hematol* 2010 PMID: 21102325.
69. Bennett M, Dent CL, Ma Q, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:665-673.
70. Nikolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, Buchen C, Khan F, Mori K, Giglio J, Devarajan P, Barasch JI. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 2008; 148: 810-819.

71. Trof RJ, Di Maggio F, leemreis J, Groeneveld AB. Biomarkers of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:254-273.
72. Herget-Rosenthal S, Poppen D, Hüsing J, Marggraf G, Pietruck F, Jakob HG, Philipp T, Kribben A. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem* 2004; 50: 552-558.
73. Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, Ma Q, Worcester E, Akhter SA, Raman J, Jeevanandam V, O'Connor MF, Devarajan P, Bonventre JV, Murray PT. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2010; 12: 2154-2165.
74. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker of human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002, 62: 237-244.
75. Han WK, Waikar SS, Johnson A, Betensky RA, Dent CL, Devarajan P, Bonventre JV. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2008; 73(7): 863-869.
76. Zhou H, Hewitt SM, Yuen PS, Star RA. Acute Kidney Injury Biomarkers-Needs, Present Status and Future Promise. *Nephrol Self Assess Program* 2006; 5: 63-71.
77. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Phrillbrook H, Dursun B, Ma Q, Kelly C, Dent C, Devarajan P, Edelstein CL. Urinary IL18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2006; 70:199-203.
78. Haase M, Bellomo R, Story D, Davenport P, Haase-Fielitz A. Urinary Interleukin-18 does not predict acute kidney injury after adult cardiac surgery: a prospective observational cohort study. *Crit Care* 2008; 12: R96. Doi: 10.1186/cc6972.

79. Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, Okada M, Okumura F, Yamanouchi M, Honda A, Okabe M, Fujino T, Hirata Y, Omata M, Kaneko R, Fujii H, Fukamizu A, Kimura K. Urinary excretion of fatty acid-binding protein reflects stress overload on the proximal tubules. *Am J Pathol* 2004; 165: 1243-1255.
80. Sustaintitaphong P, Siribamrungwong M, Doi K, Noiri E, Terrin N, Jaber BL. Performance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in acute kidney injury: a meta analysis. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 430-439.
81. Alge JL, Karakala N, Neely BA, Janech MG, Tumlin JA, Chawla LS, Shaw AD, Arthur JM. Urinary angiotensinogen and risk of severe AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 184-193.
82. 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.
83. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Dragun D, Haase M. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery- a prospective cohort study. *Crit Care Med* 2009; 37: 553-560.
84. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231-1238.
85. Go AS, Parikh CR, Ikizler TA, Coca S, Siew ED, Chinchilli VM, Hsu CY, Garg AX, Zappitelli M, Liu KD, Reeves WB, Ghahramani N, Devarajan P, Faulkner GB, Tan TC, Kimmel PL, Eggers P, Stokes JB. Assessment Serial Evaluation, and Subsequent Sequelae of Acute Kidney Injury Study Investigators: The assessment, serial evaluation, and subsequent sequelae of acute kidney injury (ASSESS-AKI) study: design and methods. *BMC Nephrol* 2010; 11:22. Doi: 10.1186/1471-2369-11-22.

86. McIlroy DR, Wagener G, Lee HT. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery: the effect of baseline renal function on diagnostic performance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:211-219.
87. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, Krawczeski CD, Koyner JL, Murray P, Zappitelli M, Goldstein SL, Makris K, Ronco C, Martensson J, Martling CR, Venge P, Siew E, Ware LB, Ikizler TA, Mertens PR. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1752–1761.
88. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Bennett M, Story D, Matalanis G, Frei U, Dragun D, Haase M. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3349-3354.
89. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Ma Q, Bennett MR, Mockel M, Matalanis G, Dragun D, Haase-Fielitz A. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Ann Thorac Surg* 2009; 88:124–130.
90. Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM, Ma Q, Raman J, Jeevanandam V, Kasza KE, O'Connor MF, Konczal DJ, Trevino S, Devarajan P, Murray PT. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int* 2008; 74:1059–1069.
91. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, Shlipak MG, Koyner JL, Wang Z, Edelstein CL, Devarajan P, Patel UD, Zappitelli M, Krawczeski CD, Passik CS, Swaminathan M, Garg AX. TRIBE-AKI Consortium: Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:1748–1757.

92. Spahillari A, Parikh CR, Sint K, Koyner JL, Patel UD, Edelstein CL, Passik CS, Thiessen-Philbrook H, Swami- nathan M, Shlipak MG. TRIBE-AKI Consortium: Serum cystatin C- versus creatinine-based definitions of acute kidney injury following cardiac surgery: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2012; 60:922–929.
93. Patel UD, Garg AX, Krumholz HM, Shlipak MG, Coca SG, Sint K, Thiessen-Philbrook H, Koyner JL, Swaminathan M, Passik CS, Parikh CR. Translational Research Investigating Biomarker Endpoints in Acute Kidney Injury (TRIBE-AKI) Consortium: Preoperative serum brain natriuretic peptide and risk of acute kidney injury after cardiac surgery. *Circulation* 2012; 125: 1347-1355.
94. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:19–32.
95. Li SY, Chen JY, Yang WC, Chuang CL. Acute kidney injury network classification predicts in-hospital and long- term mortality in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39: 323–328.
96. Kramer RS, Quinn RD, Groom RC, Braxton JH, Malenka DJ, Kellett MA, Brown JR. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group: Same admission cardiac catheterization and cardiac surgery: is there an increased incidence of acute kidney injury? *Ann Thorac Surg* 2010; 90:1418–1423.
97. Rosner MH, Portilla D, Okusa MD. Cardiac surgery as a cause of acute kidney injury: pathogenesis and potential therapies. *J Intensive Care Med* 2008; 23: 3-18.
98. Balaguer JM, Umakanthan R, Leacche M, Byrne JG. Minimally invasive cardiac surgery. *Curr Probl Surg* 2012; 49:529–549.
99. Biancari F, Rimpilainen R. Meta-analysis of randomised trials comparing the effectiveness of miniaturized versus conventional cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Heart* 2009; 95: 964-969.

100. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 19–32.
101. Harling L, Punjabi PP, Athanasiou T: Miniaturized extracorporeal circulation versus Off-pump coronary artery bypass grafting: what the evidence shows *Perfusion* 2011; 26: 40-47.
102. Nigwekar SU, Kandula P, Hix JK, Thakar CV. Off-pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized and observational studies. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 413-423.
103. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, Lucke JC, Baltz JH, Novitzky D. Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass Study Group: On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2009; 361: 1827-1837.
104. Parolari A, Alamanni F, Gherli T, Bertera A, Dainese L, Costa C, Schena M, Sisillo E, Spirito R, Porqueddu M, Rona P, Biglioli P. Cardiopulmonary bypass and oxygen consumption: oxygen delivery and hemodynamics. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1320–1327.
105. Poswal P, Mehta Y, Juneja R, Khanna S, Meharwal ZS, Trehan N: Comparative study of pulsatile and nonpulsatile flow during cardio-pulmonary bypass. *Ann Card Anaesth* 2004; 7: 44-50.
106. Sink JD, Chitwood WR Jr, Hill RC, Wechsler AS. Comparison of nonpulsatile and pulsatile extracorporeal circulation on renal cortical blood flow. *Ann Thorac Surg* 1980; 29: 57–62.
107. Baraki H, Gohrbandt B, Del Bagno B, Haverich A, Boethig D, Kutschka I. Does pulsatile perfusion improve outcome after cardiac surgery? A propensity-matched analysis of 1,959 patients. *Perfusion* 2012; 27: 166–174.
108. Presta P, Onorati F, Fuiano L, Mastroberto P, Santarpino G, Tozzo C, Andreucci M, Renzulli A, Fuiano G: Can pulsatile cardiopulmonary bypass prevent perioperative renal dysfunction during myocardial revascularization in elderly patients? *Nephron Clin Pract* 2009; 111: 229–235.

109. Huybregts RA, de Vroege R, Jansen EK, van Schijndel AW, Christiaans HM, van Oeveren W. The association of hemodilution and transfusion of red blood cells with biochemical markers of splanchnic and renal injury during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2009; 109(2): 331-9
110. Koch CG, Li L, Sessler DI, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihaljevic T, Blackstone EH: Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008; 358:1229-1239.
111. Sirvinskas E, Benetis R, Raliene L, Andrejaitiene J: The influence of mean arterial blood pressure during cardio-pulmonary bypass on postoperative renal dysfunction in elderly patients. *Perfusion* 2012; 27:193-198.
112. Boodhwani M, Rubens FD, Wozny D, Nathan HJ: Effects of mild hypothermia and rewarming on renal function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:489-495.
113. Doty JR, Wilentz RE, Salazar JD, Hruban RH, Cameron DE: Atheroembolism in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1221-1226.
114. Kokotsakit J, Lazopoulos G, Milonakis M, Athanasiadis G, Romana K, Skouteli E, Bastounis E: Right axillary artery cannulation for surgical management of the hostile ascending aorta. *Tex Heart Inst J* 2005; 32:189–193.
115. Prowle JR, Bellomo R. Continuous renal replacement therapy: recent advances and future research. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 521-529.
116. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Mehta RL. Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009; 76: 422–427.
117. Bellomo R, Wan L, May C. Vasoactive drugs and acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36: 179–186.

118. Fiaccadori E, Lombardi M, Leonardi S, Rotelli CF, Tortorella G, Borghetti A. Prevalence and clinical outcome associated with preexisting malnutrition in acute renal failure: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 581–593.
119. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM. PICARD Study Group. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAM* 2002; 288: 2547–2553.
120. Uchino S, Doig GS, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Nacedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C, Kellum JA. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (B.E.S.T. Kidney) Investigators. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 2004; 32: 1669–1677.
121. Ho KM, Power BM. Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. *Anaesthesia* 2010; 65: 283–293.