

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

KORONER BY-PASS CERRAHİSİ GEÇİREN HASTALARDA POSTOPERATİF AKUT BÖBREK HASARININ TESPİTİNDE İDRARDA NGAL, MİKROALBÜMİN VE KİM-1 KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. GULRUH ASHYRALYYEVA

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. LALE YÜCEYAR

İSTANBUL 2018



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

KORONER BY-PASS CERRAHİSİ GEÇİREN HASTALARDA POSTOPERATİF AKUT BÖBREK HASARININ TESPİTİNDE İDRARDA NGAL, MİKROALBÜMİN VE KİM-1 KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. GULRUH ASHYRALYYEVA

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. LALE YÜCEYAR

İSTANBUL 2018

Bu tez Prof. Dr. LALE YÜCEYAR'ın denetiminde hazırlanmıştır.

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda geçen uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan ve her türlü ihtiyacımda yardımını esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Fatiş ALTINDAŞ'a ve tez çalışmam sırasında beni yönlendiren, destek ve katkılarını esirgemeyen sevgili tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Lale YÜCEYAR'a,

Asistanlığım boyunca eğitimime katkısı bulunan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan tüm değerli hocalarıma ve uzmanlarıma, teşekkürü bir borç bilirim.

Eğitimim sırasında birçok şey öğrendiğim ve tez çalışmamda benimle birlikde emek harcayan Sayın Prof. Dr. Hülya Erolçay'a Sayın Uzm. Dr. Cem SAYILGAN'a, Sayın Hemşire Huriye DOĞAN'a ve Sayın Teknisyen Burcu Güler GÜLER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yıllardır iyi ve kötü anları paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, tüm anestezi teknisyenlerine, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği'ndeki tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma, perfüzyonistlere, kalp damar cerrahisi yoğun bakım ve servis hemşirelerine ve tüm hastane personeline,

Her zaman yanımda olan hiçbir desteğini esirgemeyen annem, babam, abim, ablalarım ve kardeşim olmak üzere bütün aileme samimiyetimle teşekkür ederim.

Dr. Gulruh AHYRALYYEVA

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ i
İÇİNDEKİLER ii
ÖZET iv
ABSTRACT vi
1.GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Tarihçe 2
2.2. Kardiyopulmoner "bypass" düzeneği ve yönetimi 2
2.2.1. Kalp-Akciğer Makinesi 3
2.2.2. Priming Solüsyonu (Başlangıç solüsyonu) 4
2.2.3. Antikoagülasyon (Heparinizasyon) 4
2.2.4. Isı 4
2.2.5. Total Sistemik Kan Akımı (Perfüzyon Akım hızı) 5
2.3. KPB' ın Organlar Üzerine Olan Etkileri 5
2.4. Koroner Arter Bypass Cerrahisi sonrasında Sıkça Rastlanan Komplikasyonlar 6
2.5. Akut Böbrek Hasarı 6
2.5.1. Böbrek fonksiyonları 6
2.5.2. Epidemiyoloji 7
2.5.3. ABH'in Etiyolojik Sınıflaması 7
2.5.4. ABH Tanımlanması ve Klinik Sınıflaması 8
2.5.5. ABH'de Klinik 11
2.6. Kardiyak cerrahi sonrası görülen akut böbrek hasarı 12
2.6.1. Risk faktörleri 12
2.6.2. Patogenez 13
2.7. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi 14
2.7.1. Kreatinin 14
2.7.2. Serum Üre Nitrojeni (BUN) 15
2.7.3. Klirens 15
2.8. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yeni biyobelirteçler 16
2.8.1. Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) 16
2.8.2. KİM-1 18
2.8.3. Mikroalbümin (MA) 18

3. MATERYAL VE METOD 20
4. BULGULAR 26
5. TARTIŞMA 44
6. SONUÇ 48
7. KAYNAKLAR 49

ÖZET

Amaç: Koroner arter bypass cerrahisi (KABG) sonrası görülen akut böbrek hasarı (ABH) mortaliteyi ve morbiditeyi arttıran ciddi bir komplikasyondur. ABH'nın erken tanısında serum kreatinin analizi sıklıkla kullanılmasına karşın böbrek fonksiyon kaybı ile korele değildir.

Bu çalışmanın amacı KABG sonrası gelişen ABH'nı tespit ederek postoperatif erken dönemde idrarda NGAL(Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin), MA(Mikroalbümin) ve KİM-1(Böbrek Hasar Molekülü-1) düzeylerinin böbrek hasarı ile ilişkisinin ve ABH'nın gelişmesine etki eden faktörlerin araştırılmasıdır.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza, etik kurul onayı alındıktan sonra İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi ameliyathanesinde 03.02.2016-31.07.2016 tarihleri arasında KABG planlanan, onamları alınmış 18 yaş üstü, ASA I-III olan, ardışık 70 erişkin hasta dahil edildi. Hastalar postoperatif ABH gelişen (GFH de %25 den fazla düşüş) ve gelişmeyen olacak şekilde 2 gruba ayrıldı. Tüm hastalarda postoperatif 2.saat idrar NGAL ve MA, 24.saat KİM-1 analizi yapıldı. Perioperatif dönemde kullanılan ilaçlar, kan ürünleri, hastane ve YBÜ'de kalış süreleri ve uygulanan mekanik ventilasyon süreleri kayıt edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 70 hastadan 18'inde (%25,7) ABH gelişti. İdrar MA ve NGAL değerleri ABH grubunda yüksekti {medyan [IQR], MA:37,87 [15,81-78,94] ט 18,24 [11,04-38,63] [µg/ml], p=0,022; MA/Cr: 150,77 [65,91-535,08] ט 81,18 [41,95-180,26] [µg/mg], p=0,05; NGAL 33,35 [7,3-67,58] ט 11,50 [6,98-18,13] [ng/ml], p=0,023; NGAL/Cr: 81,66 [47,84-274,95] ט 52,95 [31,04-89,53] [ng/mg], (p=0,023)}. Hastaların 2.saat NGAL/Cr değerleri arttıkça hastane kalış sürelerinin uzadığı (p=0,042) ve 2.saat MA/Cr değerleri artıkça YBÜ kalış sürelerinin uzadığı izlendi (p=0,02). İdrar KİM-1değerleri gruplar arasında istatistiksel farklılık göstermedi. ASA sınıfı ve EuroSCORE 2 skoru yüksek olan, preoperatif furosemid kullanan, DM öyküsü olan, peroperatif ES transfüzyonu yapılan ve operasyon süresi uzun olan hastalarda ABH oranının yüksek olduğu görüldü. Çoklu lojistik regresyon analizi sonucunda NGAL ve NGAL/Cr düzeyleri yüksek olan hastalarda ABH riskinin (sırasıyla OR=1,189 (1,056-1,338), OR=1,022 (1,007-1,037)) arttığı saptandı.

Sonuç: KABG sonrası ABH gelişen hastalarda 2.saat idrar NGAL ve MA değerleri yüksek olmasına karşın sadece yüksek NGAL değerleri risk faktörü olarak bulunmuştur ve ABH'nın erken tanısında NGAL analizinin erken bir uyarıcı olabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Akut Böbrek Hasarı, Koroner Arter Bypass Greftleme, Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin, Mikroalbümin, Böbrek Hasar Molekülü

ABSTRACT

Background and Goal of Study: Acute kidney injury (AKI) after coronary artery bypass grafting (CABG) is one of the main complication that increases morbidity and mortality. The serum creatinine which is frequently used as a marker of renal function does not reflect the status of kidney function during acute changes. The aim of this study is to assess the correlation between three urinary biomarkers [Microalbumine (MA), Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), Kidney injury molecule-1(KIM-1)] and AKI in CABG patients.

Materials and Methods: After obtaining approval of the Ethics Committee and written informed consent patients >18 years of age, ASA I-III 70 patients who were scheduled for elective cardiopulmonary bypass between February 2016 and July 1016 were enrolled in this prospective study. Patients were classified into AKI (defined as ≥ %25 decrease in glomerular filtration rate) and non-AKI group. The single urine samples for MA and NGAL were obtained at postoperative 2-h and for KIM-1 at 24-h. Perioperative medication and blood transfusion, length of stay in hospital and İCU and duration of invasive mechanical ventilation was recorded.

Results and Discussion: A total of 70 patients were included in this study. AKI was identified in 18 (%25,7) patients while other 52 patients (74,3) were classified as non-AKI.

The MA and NGAL were significantly higher in AKI patients than in non-AKI patients

{median [IQR], MA:37,87 [15,81-78,94] ט 18,24 [11,04-38,63] [µg/ml], p=0,022; MA/Cr: 150,77 [65,91-535,08] ט 81,18 [41,95-180,26] [µg/mg], p=0,05; uNGAL 33,35 [7,3-67,58] ט 11,50 [6,98-18,13] [ng/ml], p=0,02; uNGAL/Cr: 81,66 [47,84-274,95] ט 52,95 [31,04-89,53] [ng/mg], p=0,023}. The 2-h NGAL /Cr values correlated with length of stay in hospital (p=0.042) and 2-h MA/Cr measurements correlated with length of İCU stay (p=0.02). Neither uKİM-1 nor uKIM-1-1/Cr were associated with AKİ. High ASA physical statue (III) and EuroSCORE 2 values, history of DM, preoperative use of furosemide and peroperative transfusion of red blood cells were also associated with AKI.

In addition, using a multivariate logistic regression model revealed high uNGAL and uNGAL/Cr values as a risk factor for developing AKI after cardiac surgery [(OR=1,189 (1,056-1,338), OR=1,022 (1,007-1,037)].

Conclusion(s): While both urine NGAL and MA were significantly increased in patients with *AKI* at *2 hours* after CABG, only uNGAL values were found as a risk factor. The 2-h uNGAL may be useful for predicting *AKI* occurring postoperatively after CABG.

Key Words: Acute Kidney Injury, Coronary Artery By-passs Grafting, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, Microalbumine, Kidney İnjury Molecule – 1.

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Koroner bypass cerrahisi sonrası gelişen akut böbrek hasarı (ABH), uygulanan bütün tedavilere rağmen günümüzde hala yüksek morbidite ve mortalite sebebedir. Akut böbrek hasarı hastane koşullarında en sık karşılaşılan hastalıklardan biri olup prevalansı % 13 civarında iken kardiyak cerrahi sonrası bu oran yaklaşık %30' lara kadar yükselmektedir (1-5). Serum kreatinin değerinde akut olarak görülen küçük bir artış bile (0,3 mg/dL) mortalitede ve sağlık harcamalarında ciddi artışlara yol açmaktadır ve bu nedenle ABH'nın erken tanısı çok önemlidir.

Günümüzde böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için en sık kullanılan laboratuar testleri böbrek fonksiyon kaybına bağlı olarak kanda biriken üre ve kreatinin gibi atık ürünlerin ölçümüne dayanmaktadır. ABH gelişmiş hastaların serum kreatinin sonuçları arasındaki ilişki lineer değildir, böbrek fonksiyonunun %50 kaybına rağmen anlamlı serum kreatinin yüksekliği gözükmeyebilir ve bu sebeple tanı gecikebilir (6). ABH'nda görülen glomerül filtrasyon hızındaki (GFH) düşüş, kreatinin yükselmesinden çok daha önce başlar ve kreatinin düzeylerinde yükseklik saptandığında böbrek fonksiyonlarında önemli ölçüde kayıp meydana gelmiştir. Bu sebeple ABH'nın erken tanısında yeni belirteçlerin bulunması için çalışmalar yapılmış olup günümüzde de hala araştırılmaktadır. Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), böbrek hasarı molekülü-1(KİM-1) ve mikroalbümin (MA) bu amaçla araştırılan ve ümit vadeden biyobelirteçlerdendir.

Bu çalışmada koroner arter bypass greftleme (KABG) operasyonlarından sonra gelişen ABH'nı tespit ederek postoperatif erken dönemde idrarda NGAL, KİM-1, MA düzeylerinin böbrek hasarı ile ilişkisinin ve ABH'nın gelişimesine etki eden faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Koroner arter “bypass” greftleme (KABG) cerrahisi günümüzde tüm dünyada kalp cerrahları tarafından en sık yapılan ameliyattır. Kalp-akciğer makinesi ile ilgili ilk çalışmalar 19.yüzyıla dayansa da klinik uygulama ancak 20.yüzyılın ortalarında gerçekleşebilmiştir. 1885 yılında Von Frey ve Gruber tarafından ilk kalp-akciğer makinesi yapılmıştır (7). Beck 1932 yılında pektoral kas flebini miyokardın etrafına sararak ilk çalışmaları başlatılmıştır (8). Dr.John Gibbon 6 mayıs 1953'de genç bir bayan hastada kalp-akciğer makinesi ile atrial septal defekt onarımı yaparak ilk başarılı intrakardiyak operasyonu gerçekleştirmiştir fakat sonraki 4 hastasının kaybedilmesi üzerine geliştirmiş olduğu teknik ve sistemler tartışılır olmuştur (9). İlk başarılı seri 1955'de Mayo klinik'den Dr.John Kirklin ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (9). Dr. Goetz, 1960 yılında ilk başarılı insan KABG operasyonunu gerçekleştirmiştir (11) 1967-1969 yılları arasında W.Dudley Johnson ve arkadaşları tarafından konvansiyonel yöntem ile yapılan 301 olguluk seri, koroner arter cerrahisinin başlangıcı kabul edilmektedir (12).

Dünyada bu gelişmeler yaşanırken ülkemizde de 1950’li yıllarda ilk çalışmalar perikardiyektomi ve kapalı mitral kommisurotomi ile başlamıştır. Bunun öncülüğünü 1953 ve 1954 yıllarında İstanbul’da Dr. Nihat Dorken ve Dr. Fahri Arel, Ankara’da Dr. Orhan Mumin ve Dr. Hilmi Akın tarafından yapılmıştır. Kalp-akciğer makinası kullanarak ilk açık kalp ameliyatı 1960’da Hacettepe Hastanesi’nde Mehmet Tekdoğan tarafından yapılan atriyal septal defekt tamiridir. Sonraki yıllarda aynı üniversiteden Dr Aydın Aytaç ve Haydarpaşa Göğüs Cerrahisi Merkez’inden Siyami Ersek ve ekibi seri halinde açık kalp ameliyatlarına başlamışlardır (13).

2.2. Kardiyopulmoner “bypass” düzeneği ve yönetimi

KABG, standart yöntem olarak medyan sternotomi uygulanarak safen ven ve eş zamanlı internal mamaryan arter ve/veya radyal arter greftlerinin aortik kros klemp altında koroner arterlere anastomoze edilmesinden oluşmaktadır. KABG ameliyatları halen büyük oranda kalp-akciğer makinesi ile kardiyopulmoner “bypass” (KPB) uygulanarak yapılmaktadır. KPB, pek çok sistemde oluşturduğu yan etkilere rağmen günümüzde halen kardiyovasküler patolojilerin cerrahi tamirine olanak sağlayan en önemli yöntemdir.

2.2.1. Kalp-Akciğer Makinesi

Kardiyovasküler cerrahide optimum cerrahi görüşün ve kansız ortamın sağlanması amacıyla kalbin pompa ve akciğerlerin gaz alışverişi fonksiyonlarının geçici bir süre ile kalp akciğer makinesi adı verilen cihaz yolu ile sağlanması işlemine KPB veya ekstrakorporeal dolaşım denir. KPB, kalp ameliyatlarında cerrahi işlemlerin güvenle yürütülebilmesine olanak sağlar. Kalp-akciğer makinesi'nin ana çalışma prensibi santral bir venden alınan kanın bir rezervuara toplanması, toplanan kanın oksijenize edilmesi ve bir filtreden geçirilerek arteriyal sistem vasıtasıyla vücuda geri döndürülmesidir (14).

Kalp- Akciğer Makinasının Komponentleri

Kalp-akciğer makinesi kısaca pompa, arteriyel ve venöz kanül, venöz rezervuar, oksijenatör/ısı değiştirici, ve arteriyel filtreden oluşmaktadır.

Pompalar

KPB sırasında roller ve sentrifugal adı verilen 2 tip pompa kullanılmaktadır.

Roller Pompalar:

DeBakey tarafından geliştirilen (15) ve açık kalp cerrahisinde son 30 senede en sık kullanılan pompa türüdür. Birbirine 180 derecelik açı yapan 2 adet silindirik yapının kanı taşıyan tüplerin üzerine sıra ile basınç uygulayararak dönmesi ile kanın tek yönde devamlı olarak akmasını sağlayan düzenektir. Güvenli, kullanımı kolay, maliyeti düşüktür.

Sentrifugal Pompalar:

Sentrifugal pompa, elektrik motoruyla oluşturulan girdap sayesinde oluşan merkezkaç gücü ile kan akımı sağlayan düzenektir. Roller pompalardan farklı olarak nonoklüzivdirler.

Venöz Rezervuar

Venöz rezervuar yaklaşık 3 litre kapasitesi olan genellikle polivinil'den üretilen, kan-hava bariyeri içeren ve venöz dönüş ile arteriyel akım arasındaki dengeyi oluşturan haznedir.

Oksijenatörler

Günümüzde bubble ve membran oksijenatör olmak üzere 2 tip oksijenatör kullanılmaktadır.

Membran oksijenatörler

Kan-gaz teması olmaksızın ince bir membran vasıtasıyla oksijen (O_2) sunumunun ve karbondioksid (CO_2) eliminasyonunu sağlar.

Bubble Oksijenatörler

Kanın içine gaz kabarcıklarının verilmesi ve gaz kabarcığı yüzeyinde O_2 ve CO_2 alışverişi esasına dayananan prensiple çalışır.

Isı Değiştiriciler (Heat Exchanger)

KPB sırasında organların metabolik gereksinimlerini azaltmak için uygulanan sistemik hipoterminin sağlanması için ısı değiştirici sistemlere ihtiyaç vardır. Kan ve farklı sıcaklıklardaki suyun bir bobin içerisinde karşılıklı akım prensibiyle kanın sıcaklığını değiştirmesi prensibine göre çalışır.

2.2.2. Priming Solüsyonu (Başlangıç solüsyonu)

Kalp-akciğer makinesi devrelerine doldurulan yaklaşık 1500-2000 mL lik sıvıya "Priming" solüsyonu denir. Bu solüsyon plazmanın pH ve iyonik dağılımına benzer bir şekilde kristalloid ve kolloid sıvılar ile hazırlanır ve genellikle kan ürünleri içermez. Her merkezin farklı uygulamaları olmakla birlikte prime solüsyonuna genellikle mannitol, metil prednizolon gibi steroid ve traneksamik asit gibi antifibrinolitik ajanlar eklenmektedir.

2.2.3. Antikoagülasyon (Heparinizasyon)

Kanın damar dışınndaki davranışı ve KPB'ın trombotik etkisi nedeniyle KPB esnasında antikoagülasyona ihtiyaç vardır. Günümüzde antikoagülan olarak heparin kullanılmaktadır. Antikoagülasyonun seviyesi aktive edilmiş koagülasyon zamanı ile ölçülür.

2.2.4. Isı

Metabolik O_2 gereksinimi vücut sıcaklığının her 10 derecelik düşüşünde % 50 oranında azalır. Bu prensipten yola çıkarak KABG ameliyatlarında organları koruma amaçlı farklı düzeylerde sistemik hipotermi uygulanmaktadır. Hipoterminin uygulamanın amacı vücudun özellikle beyin, böbrek ve kalp gibi kritik organların metabolik ihtiyaçlarını azaltarak, hücresel pH ve adenozin trifosfat'ı (ATP) koruyarak iskemiyi takip eden patolojik süreci minimlize etmektir.

Hipotermi, hafif (32-35^0 C), orta (26-31^0 C), derin (20-25^0 C), ve çok derin (20 derecenin altında) olarak sınıflandırlır.

2.2.5. Total Sistemik Kan Akımı (Perfüzyon Akım hızı)

KPB'ın normotermik döneminde 2,2 L/dk/m^2 lik bir sistemik kan akımı metabolik oksijen gereksinimi için yeterlidir. Hipotermik dönemde ise kan akım hızları daha da düşürülmektedir.

KPB sırasında 50-70 mmHg lik ortalama arter basınçları ile yeterli doku perfüzyonu sağlanır.

2.3. KPB' ın Organlar Üzerine Olan Etkileri

Kardiyak cerrahide aortik kanülasyon, dekanülasyon, tam ya da kısmi aortik klempleme gibi işlemlerin yapılyor olması ayrıca hipotermi ve ekstrakorporeal dolaşım uygulanması diğer cerrahilerden farklı olarak daha sık komplikasyonlarla karşılaşmamıza neden olur.

Ekstrakorporeal dolaşım uygulanarak yapılan kalp cerrahisi kanın hücresel, hücre dışı veya humoral bileşenleri tarafından yönetilen inflamatuvar bir sürece neden olur. Kanın kalp akciğer makinesinin devre yüzeyleri ile teması, pulsatil kan akımının laminar akıma değişmesi, kalbin kardiyopleji ile soğuk iskemiye maruziyeti, organlarda iskemi-reperfüzyon hasarı ve hipotermi sistemik inflamatuar sürecini tetiklerler. Ayrıca, barsaklardan oluşan bakteriyel translokasyona ikincil gelişen endotoksemi ve cerrahinin kendisinin getirdiği stres yük inflamatuvar reaksiyonu artırabilir. Bu sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) sürecinde kompleman sistemi, sitokinler, koagülasyon-fibrinoliz kaskadı, endotel ve hücresel immün sistem gibi birçok yolaklar aktve olur. Hastalarda bu inflamatuvar yanıta bağlı miyokard disfonksiyonu, solunum yetmezliği, renal ve nörolojik bozukluklar, karaciğer fonksiyon bozukluğu, kanama diyatezi hatta çoklu organ yetmezliği bile (multiple organ failure, MOF) gelişebilir. Kanın endotel dışı yüzeylerle teması sonucunda kanın şekilli elemanlarını, pıhtılaşma faktörlerini ve ilgili kan proteinlerini etkileyerek mikrovasküler kanama, hemoliz hatta yaygın damariçi pıhtılaşma sendromu gibi birçok ciddi komplikasyon gelişebilir.

KPB' ın böbrekler Üzerine Olan Etkileri

Akut tübüler nekroz kalp ameliyatlarından sonra gelişebilen ve mortaliteyi artıran ciddi bir komplikasyondur. Postoperatif ABH gelişim insidansı uygulanan cerrahi tipine göre değişmektedir. KABG operasyonu en düşük ABH ve renal replasman tedavisi insidansına sahip iken kapak cerrahisi sonrası risk artmaktadır. En yüksek risk kombine cerrahi operasyon uygulanan hasta grubunda görülmektedir (16,17). Postoperatif böbrek hasarı için en önemli risk faktörü preoperatif böbrek disfonksiyondur (18). Hastaların % 1,5'unda medikal tedaviye cevap vermeyen ve diyaliz gerektiren böbrek hasarı gelişebilir. Böbrek hasarı belirleyen faktörler preoperatif renal durumla da orantılı olarak sıvı dengesi, kardiyak debi, toksik medikasyonlar, mikroemboliler ve iskemi-reperfüzyon hasarıdır.

KPB sırasında düşük perfüzyon akımına, hipotansiyona, kanın yabancı yüzeyle temasına bağlı olarak ortaya çıkan inflamatuvar ve nöromediyatörlere ve pulsatil akımın yokluğuna bağlı olarak böbrek kan akımı azalabilir. Hemoliz sonucu oluşan hemoglobin presipitatlarının böbrek tübülleri tıkaması ve gelişen mikroemboliler böbrek fonksiyonlarını bozar. KPB sırasında gelişen böbrek vasküler rezistans artışı böbrek kan akımında azalmaya neden olarak glomerüler ve tübüler fonksiyonu bozar. Ayrıca preoperatif radyoopak madde alımı ve KPB sırasında kullanılan medikasyonlar da böbrek fonksiyonunu bozabilirler.

2.4. Koroner Arter Bypass Cerrahisi sonrasında Sıkça Rastlanan Komplikasyonlar.

-Nörokognitif disfonksiyon, Stroke

-Kanama

-Enfeksiyon

-Böbrek hasarı

2.5. Akut Böbrek Hasarı

2.5.1. Böbrek fonksiyonları (17)

- Yabancı maddelerin ve metabolik artık ürünlerinin atılımı: Böbreğin esas görevi vücudun ihtiyacı olmayan metabolizma ürünlerinin (üre, ürik asit, kreatinin), ilaç, toksin ve metabolitlerinin detoksifikasyonu ve atılımından sorumludur.

- Vücut sıvı, elektrolit ve asit-baz dengesinin düzenlenmesi: Su, sodyum, potasyum, bikarbonat, kalsiyum, fosfor, magnezyum ve hidrojen konsantrasyonu düzenler ve bu sayede vücut sıvılarının tampon stoklarını ve osmolaliteyi korur.

- Arteriyel kan basıncının düzenlenmesi: Su ve sodyum atılımını yaparak uzun süreli, anjiotensin II gibi vazoaktif faktörlerin yapımına neden olan renin salgılayarak kısa süreli arter kan basıncının düzenlenmesine katkıda bulunur.

- Hormonların üretimi ve metabolizması: D vitaminin aktif formunun oluşmasında rol oynar. Eritropoetin salgılayarak eritrosit yapımın uyarılmasını sağlar.

- Peptit hormonların yıkımı: İnsülin, glukagon, parathormon, kalsitonin, büyüme hormonu

- Küçük molekül ağırlıklı proteinlerin yıkımı: Hafif zincirler, beta2-mikroglobülin.

- Metabolik etki: Uzun süreli açlıklarda amino asit, laktat, pirüvat, gliserol ve, α-ketoasitler gibi öncü maddelerden glikoneojenez ile glikoz sentezlenir.

2.5.2. Epidemiyoloji

Hastanede yatan hastaların yaklaşık % 13,5'i ABH kriterlerini karşılamakta olup, çoklu organ yetmezliği varlığında ve yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan hastalarda bu oran çok daha fazladır (19). YBÜ'de yatan ve ABH gelişen bir hastanın ortalama mortalitensinin %45-60 arasında olduğu bildirilmiştir. Hastanede yatttığı süre içinde radyokontrast madde alan ve ABH gelişen hastalarda mortalitenin 5,5 kat arttığı tespit edilmiştir (20,21). ABH gelişen hastalarda tanıda gecikme mortaliteyi artıran olası sebeplerden biridir.

2.5.3. ABH'in Etiyolojik Sınıflaması

ABH, glomerül filtrasyon hızını kronik böbrek yetmezliğinden farklı olarak saatler, günler içerisinde ani azalması sonucu kanda azot yıkım ürünlerinin vücüttan atılmasının engellendiği ve bu sebeple biriktiği, metabolik asidoz ve sıvı elektrolit bozukluklarınında eşlik etmesi sonucu birçok organ sisteminin etkilendiği klinik tablodur (22).

Akut böbrek hasarında fizyopatolojinin daha kolay anlaşılabilmesi için etyolojik faktörün anatomik yerleşimine göre pre-renal, renal (intrensek) ve post-renal ABH olarak sınıflandırılırlar.

ABH'nin en sık nedeni prerenal azotemi olup vakaların %50-70'inden sorumlu tutulmaktadır. Parankim bütünlüğünün korunması sonucu perfüzyonun normale dönmesi ile birlikte böbrek fonksiyonlar da geri kazanılır. Böbrek perfüzyondaki azalma nedenleri arasında gastrointestinal, üriner, deriden veya kanama sebepli oluşan intravasküler hacim kayıpları, konjestif kalp yetersizliği, hipoalbüminemi, hepatik siroz gibi hacim kaybı olmadan efektif dolaşım volümün azalması veya nonsteroidal antiinflamatuar ilaç, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitör ajanların kullanımı sonucu gelişen otoregülatuar yanıt yetersizliği sayılabilir (23,24).

Intrensek ya da parenkimal olarakda adlandılan renal ABH tüm vakaların yaklaşık %25'inden sorumlu tutulmaktadır. Renal ABH'da glomerül, tübül, interstiyum ve vasküler yapılar gibi böbrek parankimini oluşturan birimlerde farklı nedenler sonucu hasar oluşmuştur. Toplumda gözlemlenen en sık iki neden ilaçlar ve infeksiyondur. Hastanede yatmış bireylerde renal ABH'nın etyolojisinde en sık iskemik ya da toksik sebepler suçlanmaktadır (23,24, 25).

Postrenal azotemi vakaların % 5-15'ini oluşturmakta olup idrar akışının tıkanması sonucu gelişir. Üriner obstruksiyonunun başlıca bulgusu ultrasonografik değerlendirme sonucu tespit edilen hidronefrozdur. Tıkanıklık lümen içi taş, pıhtı, duvarın neoplazik infiltrasyonu veya retroperitoneal fibrozis, neoplazi, apse, cerrahi ligasyon gibi dıştan bası nedeniyle olabilir (23,24,26).

2.5.4. ABH Tanımlanması ve Klinik Sınıflaması

RİFLE Kriterleri

Geçmişte ABH insidansını ortaya çıkarmak için birçok çalışma yayınlanmasına rağmen her çalışmada farklı tanı ölçütleri kullanılmış ve farklı değerlendirmeler yapılmışdır. Buda sonuçların karşılaştırılmasında ve yorumlanmasında güçlükler yaşatmış ve karmaşaya sebep olmuştur. Akut böbrek hasarının tanısında doğru ve ortak bir dil kullanılması gerekliliği doğmuştur. Bu sorunu Akut Diyaliz Kalite İniyasitifi (Acute Dialysis Quality İnitiative, ADQİ) Grubu 2004 yılında düzenlenmiş olduğu ikinci uluslararası Konsensüs Konferans'ında ele almış ve ABH hastalarının ortak bir terimle tanımlanabilmesi için bir konsensus raporu hazırlamıştır. Tanımlama, RİFLE kriterleri olarak adlandırılmıştır. RİFLE sınflaması idrar çıkışı, serum kreatinin düzeyindeki değişiklikleri temel almıştır. Akut böbrek hasarını risk,

hasar, yetmezlik olarak üç kademede ele alırken ek olarak kayıp ve son dönem böbrek hasarı olmak ürere iki klinik sonuçtan bahsetmiştir (27).

Risk: Serum kreatinin değerinde 1,5-2 kat arasında yükselme ya da GFH'de % 25-50 arasında düşme ya da idrar çıkışının 6 saat boyunca saatte 0,5 ml/kg'dan az olmasıdır.

Hasar: Serum kreatinin değerinde 2-3 kat arasında yükselme ya da GFH'de %50-75 arasında düşme ya da idrar çıkışının 12 saat boyunca 0,5 ml/kg'dan az olmasıdır.

Yetmezlik: Serum kreatinin değerinde 3 kat üzerinde yükselme ya da bazal serum kreatinin değerinin 4 mg/dL den yüksek olması (aniden 0,5 mg/dl'lik artış gözlenmesi) veya GFH'de %75'ten fazla düşme ya da 24 saat boyunca idrar çıkışının 0.3 ml/kg'dan az olması ya da 12 saat süreyle anüri gözlenmesidir. RİFLE kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo (1): RİFLE Sınıflaması

Sınıf	GFH (Glomerül Filtrasyon Hızı)	İdrar çıkışı
Risk (Risk)	Serum kreatinin x 1.5 veya GFH'da %25 azalma	<0.5 ml/kg/saat x 6 saat
İnjury (Hasar)	Serum kreatinin x 2 veya GFH'da >%50 azalma	<0.5 ml/kg/saat x 12 saat
Failure (Yetmezlik)	Serum kreatinin x 3 veya GFH'da >%75 azalma veya Serum kreatinin >4 mg/dl (akut artış >0.5 mg/dL)	<0.3 ml/kg/saat x 24 saat veya anüri x 12 saat
Loss of Kidney Function (Kayıp)	Kalıcı böbrek fonksiyon kaybı (>4 hafta)	
End-Stage Kidney Desease (Son Dönem BöbrekYetmezliği)	Son dönem böbrek hastalığı (>3 ay)	

AKİN Sınıflaması

RİFLE kriterlerine daha sonra, AKIN (Acute Kidney Injury Network) grubu Amsterdam'da bir araya gelerek bazı değişiklikler önermiş ve bazı temel terminolojik terimler üzerinde uzlaşı ve paylaşım sağlamışlardır. RIFLE kriterlerinin modifikasyonu niteliğinde olan bu değerlendirme sisteminde, değişiklik olarak serum kreatinin artışı risk grubunda daha da aşağı çekilmiş olup ABH 3 evreye ayrılmıştır. RIFLE-"risk" kategorisi AKIN evre 1'e, "hasar" ve "yetmezlik" kategorileri sırasıyla AKIN evre 2 ve 3'e karşılık gelmektedir. RIFLE kriterlerindekinden farklı olarak son 2 evre ("kayıp" ve "son dönem böbrek hastalığı") ABH"nın sonuçları olarak kabul edilmiş ve tanı kriterlerine dahil edilmemiştir. Ayrıca AKIN kriterlerinde bazal serum kreatinin değeri, hastanın böbrek yetmezliğine girmeden hemen

önceki kreatinin değeri olarak kabul edilir ve 48 saat içindeki ikinci bir serum kreatinin ölçümüne göre ABH evrelemesi yapılır dolayısıyla olay gelişme süresi 7 günden 48 saate indirilmiştir. İdrar miktarı ile ilgili parametreler değiştirilmedi (28).
AKIN kriterleri Tablo 2"de gösterilmiştir(28).

Tablo (2): AKIN sınıflaması

Sınıf	Serum Kreatinin değeri bazale kıyasla	İdrar çıkışı
Evre 1	↑ Serum Kreatinin 0.3 mg/ dl ya da ↑ Serum Kreatinin (1.5-2×)	<0.5 ml/kg/saat x 6 saat
Evre 2	↑ Serum Kreatinin (>2 -3×)	<0.5 ml/kg/saat x 12 saat
Evre 3	↑ Serum Kreatinin (>3×) ya da >4mg/dl (akut 0.5mg/dl artış)	<0.3 ml/kg/saat x 24 saat yada anüri x 12 saat

KDİGO ve ERBP Sınıflaması

Klinik tanımlama ve evreleme sistemine son yıllarda Kidney Disease İmproving Global Guidelines (KDİGO) (J2) ve European Renal Best Practise (ERBP) (K2) kriterleride eklenmiştir. KDIGO tanımında kreatinin 0.3 mg/dL'lik mutlak artışı için ön görülen zaman dilimi AKIN'ın yaptığı tanımdan alınmıştır (48 saat) ve kreatinindeki %50 artış için öngörülen zaman dilimi orijinal olarak RIFLE kriterleri tarafından önerilen 7 gün olarak tanımlanmıştır. KDIGO kriterleri sadece serum kreatinin ve idrar çıkışındaki değişiklikleri kullanır, evreleme için GFR değişikliklerini kullanmaz, tek istisna 18 yaş altındaki çocuklardır (44). Akut böbrek hasarı evrelemesinde kullnılan KDİGO kriterleri Tablo 3"de gösterilmiştir(44). KDIGO'nun aksine ERBP kriterlerinde ABH tanısı için bazal serum kreatinin düzeyi ve idrar çıkış miktarının birlikte kullanılması, bazal kreatinin değeri olarak geçmiş değerlerden ziyade hastaneye ilk başvurudaki değerin temel alınması ve idrar çıkış kriteri için 'shift-based' hesaplamayı ve vücut ağırlığından ziyade ideal vücut ağırlığının kullanılması önerilmiştir (45).

TABLO (3): KDİGO sınıflaması

EVRE	Serum Kreatinin	İdrar Çıkışı
EVRE 1	Bazal değerden 1.5-1.9 kat ya da ≥0.3 mg/dl artış	İdrar çıkışının 6-12 saattir <0.5 ml/kg/saat hızında olması
EVRE 2	Bazal değerden 2.0-2.9 kat artış	İdrar çıkışının ≥12 saattir <0.5 ml/kg/saat hızında olması
EVRE 3	Bazal değerden 3 kat artış ya da Serum kreatinin >4.0 mg/dl ya da Renal replasman tedavi başlanması ya da <18 yaş hastalarda tahmini GFH'da <35 ml/dk/1.73 m2 azalma	İdrar çıkışın ≥24 saattir <0.3 ml/kg/saat hızında olması ya da ≥12 saattir anürik seyretmesi

2.5.5. ABH'de Klinik

Hastalar genellikle asemptomatik olup rutin biyokimyasal taramasında serum üre ve kreatinin seviyesindeki akut artış ile tanı alırlar. İlerlemiş vakalar sıvı yüklenmesi, perikardit, elektrolit bozukluğu, nörolojik bozukluklar ve hematolojik bozukluklar ile başvurabilirler.

Elektrolit ve asit-baz bozuklukları sıktır. En ciddi ve acil düzeltilmesi gereken elektrolit bozukluğu hiperpotasemidir. Oligoanürik hastalarda potasyum günde 0,5 mmol/L artar. Rabdomyoliz, hemoliz, tümör lizis gibi doku yıkımı ile giden hastalıklarda tanı sırasında belirgin hiperpotasemi saptanabilir. Hiperkalemiye bağlı T dalgasında sivrileşme, yeni gelişmiş kalp blokları gibi elektrokardiyografik (EKG) değişiklikler ve aritmiler görülebilir. Ayrıca parasteziler, reflekslerin zayıflaması, çıkan flask paralizisi ve solunum yetmezliği tespit edilebilir. Hidrojen iyonunun atılıp bikarbonatın tutulamamasının sonucu anyon açıklı metabolik asidoz gözlenir. Metobolik asidozun derinleşmesi ve/veya hipervolemi solunum sıkıntısına yol açabilir. Hastalarında sıvı yüklenmesi sonucu hiponatremi gelişebilir. Fosfor atılımı bozulması sonucu fosfor artışı kalsiyum fosfat tuzu oluşumuna neden olur ve hipokalsemiye yol açar. Hafif hipermagnezemi de sık gözlenebilen elektrolit bozukluğudur.

Endojen toksinlerin birikimi sonucu oluşan üreminin semptomları olarak letarji, iştahsızlık, bulantı, somnolans, koma ve konvülziyon gibi nörolojik bozukluklar görülebilir ve sıklıkla diyalize başlama endikasyonu oluşturur.

Kardiyovasküler sorunlar aritmi, akut miyokard infarktüsü ve pulmoner emboli şeklinde kendisini gösterebilir ve çoğunlukla sıvı yüklenmesi ve elektrolit bozukluklarına bağlı gelişir. Perikardit ise muhtemelen biriken üremik toksinlerin sonucunda oluşan bir klinik tablodur.

Enfeksiyon oldukça sık görülmekte olup, pnömoni, yara infeksiyonu, intravenöz giriş yerinin infeksiyonu, üriner yolun infeksiyonu ve septisemi şeklinde ortaya çıkabilir. ABH' da mortalitenin önemli nedenlerinden biridir..

ABH hastalarında bulantı-kusma, gastrit, stomatit hatta pankreatit gelişebilir.

Yetersiz eritropoetin yapımı daha çok kronik böbrek yetmezliğinde izlenmekte olup eritrosit yapımının azalmasına ve anemiye neden olabilir. Eritropoezin baskılanması dışında hemoliz, kanama, hemodilüsyon ve eritrosit yaşam süresinin kısalması aneminin diğer nedenleridir. Ayrıca hastalarda trombositopeni, trombosit disfonksiyonu ve faktör VIII disfonksiyonuna bağlı kanama eğilimi oluşabilir.

2.6. Kardiyak cerrahi sonrası görülen akut böbrek hasarı

Vücut dışı dolaşımın nonfizyolojik bir süreç olmsı nedeniyle KPB ile yapılan kalp cerrahileri çok sayıda uç organ hasarına neden olabilmektedir. Bunun en iyi örneği akut böbrek hasarı olarak tanımlanan klinik tablodur. Tanımlama kriterlerine göre değişmekle beraber kardiyak cerrahi vakalarınnın yaklaşık %30'unda ABH'ı görülmektedir (1-5). Bu oranın %50 lere kadar yükseldiğini ve hastaların %1'inde renal replasman tedavisi uygulandığını gösteren çalışmalar da vardır (1-5,31). Postoperatif ABH gelişme olasılığı cerrahi tipine göre değişmektedir. KABG operasyonu ABH insidansı açısından kapak cerrahilerine oranla düşük risk, kombine kapak+ KABG cerrahileri ise en yüksek risk grubunda görülmektedir (16,17).

ABH!li hastalarda hastane yatış süresinde uzama, infeksiyöz komplikasyonların görülme sıklığında ve mortalitede artış olduğu bildirilmiştir (5). ABH gelişen vakalarda mortalite %1-5 oranında iken, ABH'a bağlı renal replasman ihtiyacı olan hastalarda bu oran %24'e kadar yükseldiği bildirilmektedir (32). Kardiyak cerrahi sonrası gelişen ABH 'nın YBÜ'de kalış süresini uzattığı ve postoperatif maliyeti iki katına çıkardığı bildirilmektedir (31).

2.6.1. Risk faktörleri

Postoperatif böbrek hasarı için en önemli risk faktörü preoperatif böbrek disfonksiyondur (18). Kardiyak cerrahi sonrası gelişen ABH risk faktörleri kadın cinsiyet, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, konjestif kalp yetmezliği, diyabet, periferik damar hastalığı, preoperatif intraaortik balon pompası kullanımı, KOAH, elektif olmayan acil cerrahiler ve preoperatif böbrek disfonksiyon olarak bildirilmiştir (46,47,32,33-36). Ayrıca kros-klemp ve KPB süresi, pulsatil olmayan akım, hipotermik KPB, "on-pump" uygulama ABH gelişiminde cerrahi risklerdir (37-40). Diğer bir risk faktörüde hemodilüsyon olarak bildirilmektedir. İntraoperatif hemotokrit değerinin %25'in altında olmasının postoperatif ABH gelişim riskini artırdığını bildiren çalışmalar mevcuttur (41,42).

2.6.2. Patogenez

KPB sonrası gözlenen ABH'da patolojik lezyon sıklıkla akut tübüler nekrozdur (4,43). ABH gelişimi başlangıç, yayılma, idame ve tamir evresi gibi aşamalı bir patogenez şeması izlemektedir. Nefropatinin erken evresi böbrek perfüzyonun bozulduğu ve prerenal azotemi tablosunun ortaya çıktığı başlangıç evresidir (49). Devamında hücresel düzeyde ATP (Adenozin Trifosfat) miktarında azalma ve oksidatif hasar süreci başlar. Bunun sonucunda pro-inflamatuar bir tablo ortaya çıkar. Yayılma evresinde dış medullada bulunan peritübüler kapiller damarların endotel yüzeyine inflamatuar hücreler yapışarak medüller konjesyona ve proksimal tübülün var olan hipoksik hasarının artmasına sebep olur. Bundan sonra tübüler hücrelerinde proliferasyon ve yeniden farklılaşma süreci başlayarak idame evresini oluşturur. Sonunda hücreler polarite ve fonksiyonların tekrar kazanılması sürecine girerek tamir evresini oluşturur (49). KPB sonrası gelişen ABH patogenezinde rol alan faktörleri incelemek amacıyla preoperatif, intraoperatif ve postoperatif olarak 3 döneme bölebiliriz (49).

Kardiyak cerrahi vakalarının çoğunda sol ventrikül disfonksiyonu, düşük ejeksiyon fraksiyonu gibi nedenlerle böbrek perfüzyonda bozulma preoperatif dönemde de gözlenir. Böbrek kan akımının otoregülasyonunu bozan diüretikler, NSAİİ (non steroid anti-inflamatuvar ilaçlar), ACEİ (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri) ve ARB (anjiyotensin reseptör blokerleri) gibi ilaçların preoperatif dönemde kullanımına bağlı akut alevlenmeler de izlenebilmektedir. Cerrahi işlemin hemen öncesinde nefrotoksik iyotlu kontrast madde kullanımının belirgin veya gizli tübüler hasara yol açtığı düşünülmektedir (4,44,).

İntraoperatif dönem, ciddi hemodinamik değişiklikler ve immün sistem aktivasyonu nedeniyle ABH gelişimi açısından ciddi risk taşımaktadır. Kardiyak cerrahi sırasında özellikle hemodinamik instabil durumlarda ortalama arteryal basıncı genelde otoregülasyonun sınırlarının altına düşebilmektedir. ilerlemiş yaş, ateroskleroz, hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliği gibi komorbitelere sahip olması, NSAİİ, ACE inhibitör ve ARB kullanımımları ve proinflamatuar süreçte olmaları nedeniyle otoregülasyon bozukluğu zaten var olna bu hasta grubunda ortalama arteryal basıncı normal sınırlarda olsa bile böbrek fonksiyonu bozulabilir (45**).**

Cerrahi travma, ekstrakorporeal dolaşım, iskemi-reperfüzyon hasarı ve endotoksemi sonucu gelişen inflamatuar süreç intraoperatif dönemde gelişen böbrek hasarını açıklayabilecek diğer bir mekanizmadır (45-47). Yaygın inflamatuar yanıtın dışında KPB işlemine bağlı oluşabilen mikroskobik ve makroskobik embolilerde ABH gelişimine katkı sağlamaktadırlar.

Postoperatif dönemde ise vazoaktif ajan kullanımı, hemodinamik instabilite, başta antibiyotikler gibi nefrotoksik ilaçlara maruziyet, hipovolemi, kan ürünü transfüzyonu ve sepsis tablosu ABH gelişiminde rol alan önemli faktörlerdir. Bu fakörler arasında en önemli olan kardiyak performansa bağlı doku perfüzyon yetersizliğidir (4).

2.7. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi

Klinikde böbrek fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan temel tanısal testler, böbrek fonksiyon kaybına bağlı olarak kanda biriken üre ve kreatinin gibi atık ürünlerin ölçümüne dayanmaktadır. Ancak günümüzde böbrek fonksiyonunu değerlendirmede en güvenilir yöntem olarak GFH kullanılmaktadır.

2.7.1. Kreatinin

Kasların enerji metabolizmasında rol oynayan yüksek enerjili fosfat bileşiklerinden kreatin'in ve kreatin fosfat'ın yıkılması sonucu orataya çıkan atık ürünüdür. Başlıca atılım yolu böbrekler olduğundan kreatinin ölçümü renal fonksiyonların rutin izleminde tercih edilen yöntem olmuştur. Serum kreatinin ve glomerül filtrasyon hızındaki düşüş arasında ilişki lineer değildir. Böbrek fonksiyonunun %50 kaybına rağmen anlamlı serum kreatinin yüksekliği gözükmeyebilir (6). ABH'nda görülen GFH `deki düşüş, kreatinin yükselmesinden çok daha önce başlar ve kreatinin düzeylerinde yükseklik saptandığında böbrek fonksiyonlarında önemli ölçüde kayıp meydana gelmiştir. Buna rağmen, plazma kreatinin analizi böbrek

hastalıkların taranması veya tanınmasında etkin bir test olarak yerini korumaktadır.

2.7.2. Serum Üre Nitrojeni (BUN)

Protein katabolizmasının son ürünü olan üre, karaciğerde üretilir ve böbrekler yolu ile atılır.

Üre, BUN değerinin 2,1 ile çarpılmasıyla bulunur. Gastrointestinal kanama, steroid kullanımı, parenteral beslenme gibi durumlarda serum üre nitrojeni (BUN) artarken malnutrisyon ve karaciğer hastalığında azalabilir. Ürenin böbrek tarafından atılımının kreatinine göre daha karmaşık olması, böbrek dışı nedenlerle de yükselebilmesi gibi nedenler ile böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yeri azalmıştır

2.7.3. Klirens

Bir maddenin klirensi, o maddeden belirli zaman diliminde tamamen temizlenen plazma miktarı olarak tanımlanır ve genelde dakikada mililitre olarak ifade edilir. Klirens hesaplamasında kullanılan ideal belirtecin, inert (reaksiyona girmeyen)olması, glomerülden serbestçe ve tamamen filtre edilebilmesi, tübüllerden sekrete veya absorbe olmaması ve böbrek tarafından parçalanmamasıı gerekir. İdeal bir belirtecin klirensi ölçülerek GFH hesaplanabilir. Belirteç olarak inülin, iotalamat, dietilenetriamin pentaasetik asit, etilenediamin tetrasiklik asit ve ioheksal gibi maddeler kullanılabilmektedir. Bu metodlar ile ölçülen GFH daha güvenilir olmakla birlikte klinik uygulamanın zor olması nedeniyle, daha pratik olan kreatinin klrirensi kullanılır.

Kreatinin Klirensi

GFH belirlenmesinde standart laboratuar metod olarak kreatinin klirens kullanılır. Kreatinin sabit hızda sentezlenen, sadece glomerüler filtrasyonla temizlenen, geri emilimi olmayıp ve sadece proksimal tübülden çok az miktarda sekrete olan endojen metobolik bir üründür. Kreatinin klirensi serum ve 24 saatlik idrarda ölçülen kreatinin miktarları kullanılarak hesaplanır.

$$\text{Kreatinin klirensi (ml/dk)} = \frac{\text{İdrar kreatinin (mg/dl)} \times \text{24 saat idrar hacmi(ml)}}{\text{Serum kreatinin (mg/dl)} \times 1440}$$

Tahmini GFH

İdrar kreatinin ölçümüne gerek kalmadan serum kreatinin ile tahmini GFH hesaplananabilir. Hesaplama zamanlı idrar toplamayı gerektirmediğinden geleneksel kreatinin klirensden daha sık kullanılmaktadır. Tahmini GFH hesaplanmasında kullanılan birçok formül bulunmaktadır. KABG uygulanan hastaların tahmini GFH hesaplanmasında Cockcroft-Gault, Böbrek Hastalığında Diyet Modifikasyonu-dörtdeğişken ve altı değişken, Jelliffe-1972, Jelliffe-1973, Mawer, Bjornsson ve Gates formülleri karşılaştırılmış ve Cockcroft-Gault formülünün daha güvenilir olduğu bildirilmiştir (48).

Cockcroft-Gault Denklemi

Cockcroft-Gault Denklemi, GFH tahmininde kullanılan ilk denklemlerden biridir. Elde edilen sonuçlar vücut yüzey alanına göre düzeltilmez ve eşitlilik erkeklerde serum kreatininin kadınlardan %15 daha yüksek olduğunu varsayar. Bu formül 18 yaşından büyük erişkinler için geçerlidir (49).

$$\text{GFH(mL/dk)} = \frac{(140-\text{Yaş}) \times \text{Ağırlık (kg)}}{72 \times \text{Serum kreatinin (mg/dL)}} \times (\text{kadın ise } 0.85)$$

2.8. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yeni biyobelirteçler

ABH'ın erken tanısı için yeni belirteçlerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir. İdeal bir belirteç böbrekden kaynaklanan gerçek hücresel hasarı yansıtmalı ve hasardan sonra erken dönemde tespit edilebiliyor olmalıdır.

2.8.1. NGAL

Yeni böbrek belirteçlerin araştırılması sırasında iskemik böbrek modeli oluşturulan hayvan çalışmasında böbrek dokusunda erken dönemde idrarda ve plazmada yüksek olarak görülen NGAL mRNA gen ve proteininin ABH'da biyobelirteç rolü tespit edilmiştir (50). NGAL'in plazma ve idrardaki artışı akut böbrek hasarının şiddeti ve süresi ile orantılıdır ve bu sebeple gerçek zamanlı böbrek hasarını yansıtabilmektedir (51). NGAL`in böbrek hasarı sonrasında idrarda dramatik yükselişi onu günümüzde kullanışlı ve güçlü bir biyobelirteç

yapmıştır.

Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), lipokalin-2, siderokalin, onkogenprotein 24p33, uterokalin ve alfa-2 mikroglobulin ilişkili protein olarakda adlandırılan 178 amino asitli 25-kilo Dalton ağırlığında bir proteindir. İlk olarak nötrofillerin jelatinazına kovalent bağlı bir protein olarak tanımlanmıştır (52). NGAL, bir çok insan dokusunda çok düşük seviyelerde eksprese edilmekte olup böbrekde dahil olmak üzere ancak epitelyal hasar sonucu belirgin artış göstermektedir (53). Erişkinde NGAL mRNA'sı normalde kemik iliği, uterus, prostat, tükürük bezi, mide, kolon, trakea, akciğer, karaciğer ve böbrek gibi birçok dokuda eksprese edilmiştir (54).

NGAL, ABH'lı hastalarda ideal bir biyobelirteç olarak kabul edilebilecek birçok özellige sahipdir (55). Bu özelikler non invazif olması, pahalı olmaması, idrar ve kanda çalışılabilinyor olması, erken teşkis için sensitif olması, altta yatan klinik soruna yönlendirici olması, prerenal azotemiyi ABH'dan ayırt edici olması, böbrek fonksiyon kayıp derecesine göre korelasyon göstermesi, klinik gidişat ile korele olması ve seçilecek tedavi yöntemine yardımcı olması sayılabilirler (55).

NGAL idrarda serbestçe glomerüllerden filtre edilir ancak totale yakın proksimal tübüllerden geri emilir (53). Bu sebepten dolayı NGAL'in idrardan atılabilmesi için proksimal tübül hasarı sonucu NGAL'in geri emilmesinin engellenmesi ve/veya NGAL sentezinin artması gerekmektedir (53). Bununla birlikte, akut böbrek hasarının gen ekspresyon çalışmalarına göre NGAL'in mRNA geni Henle kulpunun çıkan kalın kulpunda ve toplama kanallarında çok hızlı indüklenmektedir (53,56). İdrardaki NGAL protein sentezi distal tübüllerde olmaktadır. Distal tübüllerden salınan bu proteinler idrar kaynaklı NGAL'in ana fraksiyonunu oluşturmaktadırlar (53,56).

NGAL böbrek dışı etkenleri

ABH'da artış gösteren plazma NGAL'in ana kaynağını tek başına böbrek oluşturmamaktadır. ABH'da NGAL gen ekpresyonu karaciger ve akciger gibi uzak organlardada ciddi artış göstermektedir. Bu uzak organlardan salınan NGAL sistemik dolaşımda bulunan NGAL'in büyük kısmını oluşturmaktadır. ABH 'da sistemik dolaşımda artış gösteren NGAL'in akut faz reaktan olması sebebiyle diğer kaynağıda nötrofil, makrofaj gibi immün hücrelerdir (56).

NGAL birçok kanser türünde belirgin artış gösterebilmektedir (57). NGAL geni, Simian virüs 40, polyoma virüs, forbol esterleri, Hepatosit büyüme faktörleri, retinoik asitler, glükokortikoidler ve NF-κB gibi birçok tümör promotör ajanları tarafından indkülenmektedir (58).

NGAL bakteriostatik özellik taşımaktadır. Bakteriyal enfeksiyonda immünitenin temelinin kritik komponentini oluşturduğunu düşünülmektedir. Sideroforlar, bakteri tarafından demir elde etmek için sentezlenen demir bağlayan moleküller olup NGAL'in major ligandıdırlar. NGAL, bakteriyostatik etkisini sideroforları tüketerek sergilemektedir (57).

2.8.2. KİM-1

KIM-1 ilk kez 1998 yılında Ischimura ve arkadaşları tarafından tanımlanan tip 1 membran glikoproteinidir (59). KİM-1, T hücre immunglobulin musin-1 (TIM-1) ve hepatositlerde de hepatit A virus hücresel reseptör-1 (HAVCR-1) olarak da adlandırılmaktadır (60). KİM-1, normal böbrekten ihmal edilebilir düzeyde salgılanan, tübüler böbrek hasarında ise proksimal tübül S-3 segmentinde belirgin olarak indüklenen bir belirteçdir (61). Birçok böbrek hastalığında KİM-1 ekspresyonunun, tübüler-interstisyel hasar, inflamasyon ve tübüler fenotip differasyonu ile ilişkili bulunması sonucunda idrar KİM-1 in tübüler hasarı yansıtabildiği kanısına varılmıştır. KİM-1`den ayrılan ektodomaininin idrarda tespit edilmesi inflamasyon ve böbrek hasarı ile ilişkili olup doku KİM-1`ini yansıtmaktadır. Bu sebeple idrardaki KİM-1, böbrek hasarında non invazif biyomarker olarak kullanılabilmektedir. Akut tübüler nekroz gelişen hastalarda böbrek KİM-1 ekspresyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada aort cerrahisi geçiren ve ATN gelişen bir hastanın 6 saat aralıklarla idrarda KİM-1 bakılmış olup aort klempleme ile 12 saat içinde idrarda saptanabilir seviyelere ulaştığı ve giderek artığı izlenmiştir (62). KIM-1'in normal böbrekten çok az miktarda salınması, proksimal tübül apikal membranda bulunması ve değişikliklere duyarlı olması, ektodomain kısmının hızlı ve kuvvetli klevajı ve hücre tamamen rejenere olana kadar membranda persiste etmeye devam etmesinden dolayı böbrek hasarında ideal bir biyobelirteç olabileceği düşündürmektedir.

2.8.3. Mikroalbümin

Glomerüler filtrasyon sırasında küçük molekül ağırlıklı maddeler kapiller duvarı suya benzer şekilde serbestçe geçerken yüksek molekül ağırlıklı plazma proteinleri porlardan geçemez ve bu sebeple glomerüler filtratta eser miktarda bulunurlar (63). Plazma

proteinlerinden albümin elektriksel yönden negatif yüklü olması nedeniyle filtrasyon bariyerinden geçişi kısıtlıdır (63). Filtre edilen albüminin %97 ‘si böbrekteki proksimal tübüllerde geri emilirler (63).

Mikroalbüminüri albümin atılımının 24 saatte 30 mg ın üstünde ama 300 mg ın altında olmasıdır (64,65). 24 saatlik idrar toplanması tercih edilse de random alınan idrar örneğinde albüminin kreatinine oranının 30 -300 mcg /g arasında olması mikroalbüminüriyi işaret eder. Mikroalbüminüri sınırının aşılması halinde klinik proteinüriden (albümin atılım hızının 24 saatte 300 mg üstünde olması) söz edilir. (66).

İdrarda albüminin artmış bulunması erken dönem böbrek hastalığı ve kardiyovasküler risk için önemli bir göstergedir. Mikroalbüminüri, kronik böbrek hastalarında prognozu belirleyen en önemli biyobelirteçtir. Kritik hastalarda ABH `nın şiddetini belirlemede ve çoklu organ yetmezliğinin öngörülmesinde kullanılabilir (67,68,69). Mikroalbüminin kreatinine oranı tüm diyabetik hastalarda erken dönem nefropatiyi tespit etmek amaçlı tarama aracı olarak kullanılmaktadır (70). Glomerül yapısının bozulması sonucu filtrasyonunun artması, proksimal tübül hasarı sonucu reabsorbsiyonunun azalması ve ABH’nda mikroalbümin geninin ekspresyonunun indüklenmesi gibi nedenlerle ABH`nın tespitinde mikroalbümin biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (71,72,73).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (Tarih: 02.02.2016, sayı:83045809-604.0102) alındıktan sonra başlandı.

Çalışmaya, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi ameliyathanesinde 01.03.2016-31.07.2016 tarihler arasında genel anestezi altında koroner arter "bypass" greftleme (KABG) planlanan, onam formu alınmış 18 yaş üstü, ASA II-III olan, ardışık 70 erişkin hasta dahil edildi. Çalışmaya katılmayı reddeden, kronik böbrek hasarı teşhisi olan (üç ay veya daha uzun süreyle GFH <60 ml/dk/1.73 m^2), akut böbrek hasarı (ABH) teşhisi olan (RIFLE skorlaması ile), ejeksiyon fraksiyonu (EF) < 40 olan ve acil şartlarda operasyona alınan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. KABG sonrası 48 saat içerisinde akut börek hasarı tespit edilmiş olan hastalar ABH grubuna, KABG sonrası 48 saat içerisinde akut börek hasarı gelişmeyenler ise ABH olmayan gruba dahil edildi.

3.1.Anestezi ve cerrahi teknik

Ameliyathaneye alınan hastalara 5 kanallı elektrokardiyografi ile D2-V5 derivasyonları ve nabız oksimetresi monitörize edildi ve periferik damar yolu açılarak 2 mg midazolam (Zolamid, Defarma) ile premedikasyon yapıldı. Hastalara kardiyopulmoner bypass (KPB) başlayana kadar 100 ml/saat hızında %0.9 NaCL infüzyonu başlandı. Allen testi sonrası dominant olmayan eldeki radiyal arter 1 ml (20 mg) %2'lik lidokain hidroklorür (Jetmonal ampul, Adeka) uygulandıktan sonra 20 G katater ile kanüle edildi ve sürekli arter basınç monitörizasyonu yapıldı. Anestezi indüksiyonu standardize edilerek tüm hastalara intravenöz 0,15 mg/kg midazolam, 1-2 mcg/kg fentanil (Talinat Sitrat, Vem), 0,1 mg/kg morfin (morphine HCL, Galen) ve 0,6 mg/kg roküronyum bromür (Esmeron® , MSD) uygulandı ve gerektiğinde 1-2 mg/kg propofol (% 1 Propofol Fresenius®, Fresenius Kabi) eklendi. Yeterli anestezi derinliği ve kas gevşemesi sağlandıktan sonra kadın hastalar 7,5 numara, erkek hastalar ise 8 numara entübasyon tüpü kullanılarak orotrakeal entübe edildi. Entübasyonu takiben tüm hastalar intraoperatif "Datex Ohmeda S/5 Avance " anestezi cihazında volüm kontrollü modda(VCV), 6-8ml/kg tidal volum, frekans: 10-12 soluk/dk, PEEP: 5cmH_2O, İ/E:1/2, FiO_2:% 50 O_2-hava parametreleri ile ventile edildi. Anestezi idamesi %1-2 izofluran ile sağlandı.

Anestezi indüksiyonu ve solunumun sağlanmasını takiben erkek hastalara 18 numara, kadın hastalara 16 numara foley sonda yerleştirildi ve mesaneden vucüt sıcaklığı ve idrar çıkışı takibi yapıldı. Tüm hastalara 1 gram sefazolin intravenöz uygulanmasından sonra steril şartlar altında sağ internal juguler ven veya subklavyen ven kanüle edilerek üç yollu santral kateter takıldı ve santral ven basıncı sürekli olarak monitörize edildi. Tüm hastalara rutin olarak 20 mg famotidin, 600 mg N-asetilsistein, 500 mg traneksamik asit ve 20 mg furosemid intravenöz olarak uygulandı.

Çalışmaya alınan tüm olguların operasyonları standart cerrahi teknik ile gerçekleşti. Antikoagülasyon santral ven yolu ile verilen 200-400 U/kg heparin (Nevparin flakon, Mustafa Nevzat) ile sağlandı. Aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı 60 dakikalık aralar ile bakılarak 480 sn'nin üstünde tutuldu. Yeterli antikoagülasyon sağlandıktan sonra aort kanülasyonunu uygulanan hastalar ekstrakorporeal dolaşıma bağlandı. Ekstrakorporeal dolaşım sırasında " Stöckert Roller pump" ve membran oksijenatör kullanıldı. Pompa prime solüsyonu için 1000 mL Ringer solüsyonu (Eczacıbaşı), mannitol (% 20'lik 150 ml), heparin (1 mg/kg) ve 500 mL jelatin solüsyonu (Gelofusine®, B/BRAUN) kullanıldı. KPB orta derecede sistemik hipotermi (28-320C), pulsatil olmayan linear akım (2,4 l/dk/m2), hemotokrit değerleri %20-25 ve ortalama arter basıncı 50-70 mmHg olacak şekilde sürdürüldü. Gerektiğinde furosemid ve mannitol ile idrar çıkışı desteklendi.

Magnesyum, sodiyum bikarbonat ve potasyum eklenerek hazırlanmış olan kan kardiyoplejisi anterograd ve retrograd yolla verildi. Ekstrakorporeal dolaşım süresince anestezi idamesi için morfin, midazolam ve roküronyum uygulandı. Miyokardın yeniden kanlanmasını takiben, normotermi, yeterli dolum basınçları, hemodinamik stabilizasyon, asit-baz ve elektrolit dengesi sağlandıktan sonra ekstrakorporeal dolaşım sonlandırıldı. Gerektiğinde noradrenalin, dopamin, dobutamin, adrenalin, nitrogliserin infüzyonu başlanarak hemodinamik denge sağlandı. Heparin'in nötralizasyonu için heparin/protamin oranı 1/1,3 olacak şekilde protamin sülfat yavaş infüzyonla verildi

Hastalar kanama kontrolü ve hemodinamik stabilizasyonu takiben mediyasten kapatılarak orotrakeal entübe halde kalp damar cerrahisi yoğun bakım ünitesine nakledildi.

3.2.Veri toplanması

3.2.1. Preoperatif kayıt edilen veriler:

Hastaların operasyon öncesi yaş, boy, cinsiyet, ağırlık, Vücut Kitle İndeksi

(kg/m^2), Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) sınıflaması, Avrupa Kardiyak Operatif Risk Değerlendirme Sistemi II (EuroSCORE II) skoru, mevcut olan sistemik hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, preoperatif kontrast madde alımı ve zamanı kayıt edildi.

3.2.2. Peroperatif kayıt edilen veriler:

Peroperatif mannitol, furosemid, inotrop, vazopressör ilaçlar ve kan ürünleri kullanımı not edildi. KPB süresi, kros klemp süresi, operasyon süresi gibi klinik özellikler kayıt edildi. Hastaların cerrahi işlem öncesi ve sonrası laktat, santral ven basınç değerleri ve peropertaif idrar çıkışı kayıt edildi.

3.2.3. Postoperatif kayıt edilen veriler:

Hastaların amelyat sonrası iki gün boyunca mannitol, furosemid, inotrop, vazopressör ilaçlar ve kan ürünleri kullanımı, çıkan idrar ve aldığı sıvı miktarı kayıt edildi. Hastaların YBÜ'de kalış süresi (saat), hastanede kalış süresi (gün) ve mekanik ventilasyon (saat) kayıt edildi.

3.3 Hastaların sınıflandırılması

Postoperatif 1. veya 2. günlerde tahmini GFH'de (eGFH) %25 üzeri düşüş görülen hastalarda ABH gelişebileceği öngörüldü. Yeterli sayıda ABH gelişen hasta tespit edildikten sonra toplamda 70 hastaya ulaşılarak çalışma sonlandıırıldı. Çalışma sonunda hastaların kreatinin klirensi hesaplanarak GFH belirlendi. GFH de %25 den fazla düşüş ABH olarak kabul edildi ve bu sonuçlara göre olgular ABH olan ve olmayan olacak şekilde 2 gruba ayrıldı.

3.4. Örnek toplama

Tüm hastaların preoperatif ölçülen serum kreatinin değerleri üzerinden "Cockroft-Gault" formülü ile tahmini glomerül filtrasyon hızları (GFH) hesaplandı.

Cockcroft-Gault formülü (69):GFH= [(140-yaş) xVücut ağırlığı (kg)]/(Plazma kreatinin x72) (Kadınlarda sonuç 0.85 ile çarpılır).

Ameliyat sonrası kalp damar cerrahisi yoğun bakım ünitesine getirildikten 2 saat sonra tüm hastalardan NGAL ve mikroalbümin analizi için foley sondadan taze idrar numunesi alındı. Amelyattan 24 saat sonra KİM-1 analiz yapmak amacıyla ikinci kez idrar

örneği alındı. Ayrıca postoperatif dönemde GFH hesaplanması için postoperatif 1 ve 2. günlerde 24'er saatlik idrar toplandı, toplanan idrar hacmi kaydedilip, bu idrardan örnek alındı. İdrar örnekleri 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek hücresel debrislerden arınan supernatant kısmı -15 °C de topluca çalışılmak üzere muhafaza edildi.

3.5.Laboratuvar ölçümler

Klinik çalışma tamamlandıktan sonra laboratuvar ölçümlerine geçildi ve ölçümler dört günde tamamlandı. Birinci gün NGAL, ikinci gün mikroalbümin, üçüncü gün KİM-1 biyobelirteçleri çalışıldıktan sonra dördüncü gün idrar kreatinin ölçümleri Roche Cobas cihazında spektrofotometrik olarak Jaffe yöntemi ile yapıldı. Biyobelirteçlerin ölçüm aşamaları aşağıda belirtilmiştir.

NGAL ölçümü:

NGAL ölçümü için Quantikine ELİSA Human Lipocalin-2/NGAL İmmunoassay kiti kullanıldı. Örnekler soğuk zincir kırılmasına maruz kalmadan ve tekrardan soğutma eritme işlemi yapılmadan tek seferde oda sıcaklığına getirildikten sonra çalışıldı. Human Lipocalin Conjugate 2-8˚C derecede muhafaza edildi. Çalışmaya kuyucuklara 100 µL Diluent RD1-52 (11mL tamponlanmış protein) eklenerek başlandı. 50'şer µL standart, kontrol ve örnek eklenerek 2 saat 2-8˚C derecede inkübe edildiler. Örneklere inkübasyondan sonra toplamda 4 defa olmak üzere oto-yıkama cihazı ile (EL 50 BİOTEK ELİSA Yıkayıcısı) yıkama işlemi yapıldı. Yıkama işlemi yapıldıktan sonra örneklere 200'er µL soğuk Human Lipocalin-2 Conjugate (At kestanesi peroksidaza konjuge olmuş Human Lipokalin'e spesifik poliklonal antikoru /21 ml) eklenerek 2 saat 2-8˚C derece sıcaklığında inkübe edildi ve sonrasında yıkama işlemi yapıldı. Yıkama işlemi totalde 4 defa olmak üzere oto-yıkama cihazı ile yapıldı. 200'er µL substrat solüsyonu (A ve B renk ajanları) eklenerek ışıktan korunmuş karanlık alanda oda sıcaklığında inkübe edildi. 30 dk inkübe edildikten sonra 50'şer µL stop solüsyonu (2N Sülfirik asit/ 6ml) eklenerek örneklerin mavi renkden sarı renge dönüşümü izlendi. Örneklerin ELISA Plate okuyucu (GDV Programmable MPT Reader DV 990BV4) ile 450 nm boyutunda 30 dk içinde optik dansiteleri ölçüldü. Konsantrasyona göre optik dansite ölçülerek kalibrasyon eğrisi çizildi ve kalibrasyon eğrisine göre sonuçlar hesaplandı.

KİM-1 ölçümü:

KİM-1 ölçümü için Quantikine ELİSA Human TİM-1/KİM-1/HAVCR İmmunoassay kiti kullanıldı. Örnekler soğuk zincir kırılmasına maruz kalmadan ve tekrardan soğutma

eritme işlemi yapılmadan tek seferde çalışıldı. Tüm örnekler ve belirteçler oda sıcaklığına getirildikten sonra çalışıldı. Çalışma kuyucuklara 100 µL Diluent RD1-82 (Tamponlanmış protein/11 mL) eklenerek başlandı. 50'şer µL standart, kontrol ve örnek eklenerek 2 saat oda havasında inkübe edildi. Örnekler inkübasyondan sonra toplamda 4 defa olmak üzere oto-yıkama cihazı ile yıkama işlemi yapıldı. Yıkama işlemi yapıldıktan sonra örneklere 200'er µL Human TİM-1 Conjugate (At kestanesi peroksidaza konjuge olmuş Human KİM-1'e spesifik poliklonal antikoru/ 21.5 mL) eklenerek 2 saat oda sıcaklığında inkübe edildi ve sonrasında yıkama işlemi yapıldı. Yıkama işlemi toplamda 4 defa olmak üzere oto-yıkama cihazı ile yapıldı. 200'er µL substrat solüsyonu eklenerek ışıktan korunmuş karanlık alanda oda sıcaklıgında inkübe edildi. 30 dk inkübe edildikten sonra 50'şer µL stop solüsyonu (2N Sülfirik asit/6 mL) eklenerek örneklerin mavi renkden sarı renge dönüşümü izlendi. Örnekler ELISA Plate okuyucu (GDV Programmable MPT Reader DV 990BV4) ile 450 nm boyutunda 30 dk içinde optik dansiteleri ölçüldü. Konsantrasyona göre optik dansite ölçülerek kalibrasyon eğrisi çizildi ve kalibrasyon eğrisine göre sonuçlar hesaplandı.

Mikroalbümin ölçümü:

Mikroalbümin ölçümü için Micro-Albümin ELİSA kiti kullanıldı. Örnekler soğuk zincir kırılmasına maruz kalmadan ve tekrardan soğutma eritme işlemi yapılmadan tek seferde çalışıldı. 20 'şer µL kalibratör, kontrol ve hasta örnekleri mikroplak çukurcuklara pipetlendi. 100 'er µL konjugat enzimi tüm mikroplaklara dağıtıldı ve oda sıcaklığında inkübe edildi. 30 dk inkübasyon süresinden sonra yıkama solüsyonu ile 3 defa yıkama işlemi yapıldı. 100 'er µL TMB substrat solüsyonu dağıtıldı ve 15 dk oda sıcaklığında inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında 100 'er µL stop solüsyonu eklendi ve oda sıcaklığında 5 dk inkübe edildi. Örnekler spektrofotometre cihazı ELISA Plate okuyucu (GDV Programmable MPT Reader DV 990BV4) ile 450 nm boyutunda 30 dk içinde optik dansiteleri ölçüldü. Konsantrasyona göre optik dansite ölçülerek kalibrasyon eğrisi çizildi ve kalibrasyon eğrisine göre sonuçlar hesaplandı.

3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi

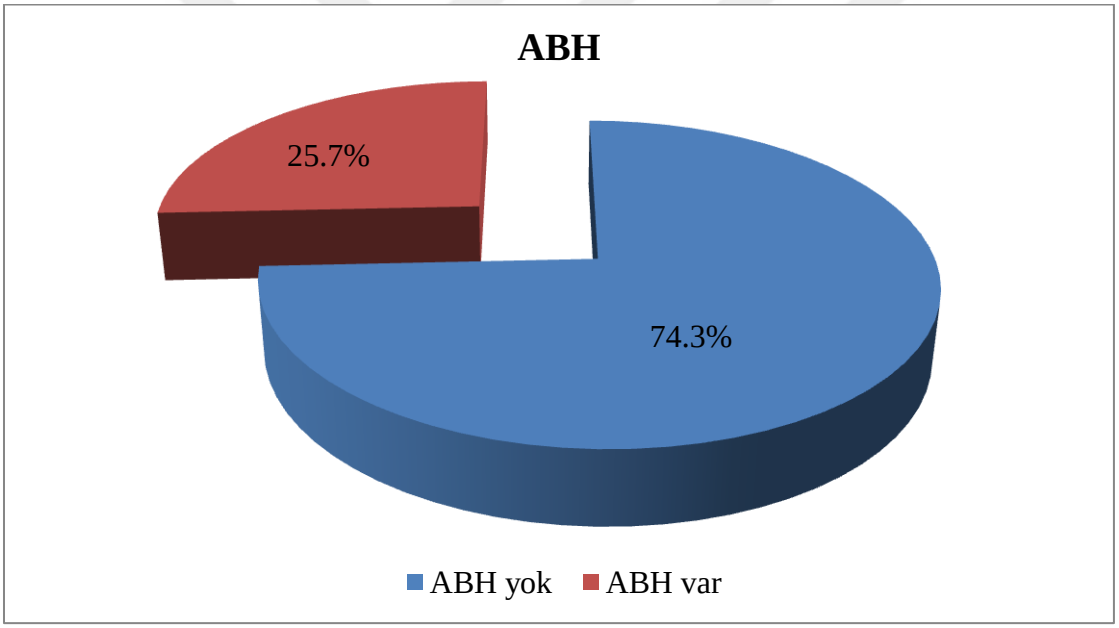
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 24.0 İstatistik paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma, Medyan, IQR) ile sunuldu. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact test kullanıldı. Normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov - Smirnov dağılım testi kullanıldı. Parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Süreler ve biyomarker arası ilişkiyi incelemek için Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı. Univariate analizde anlamlı çıkan risk faktörleri Multivariate Lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi ve Lojistik regresyon analizinde enter metodu ile değişkenler seçildi ve ilk kategoriler referans olarak alınarak risk oranları (Odds ratio) hesaplandı. Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Bu çalışma Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi ameliyathanesinde 01.02.2016-31.07.2016 tarihleri arasında KABG ameliyatı olan, 18 yaş üstü 70 erişkin hasta üzerinde yapıldı. Çalışmaya alınan 70 hastadan 18'inde (%25,7) ABH gelişti.

Tablo 1. Olguların ABH varlığına göre gruplandırılması

	N	%
ABH yok	52	74,3
ABH var	18	25,7



Şekil 1: Olguların ABH gelişimine göre dağılımı

Tablo 2. Gruplarda tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı

		ABH yok		ABH var		*p*
		n	**%**	**n**	**%**	
Cinsiyet	**Kadın**	10	19,2%	5	27,8%	0,446
	Erkek	42	80,8%	13	72,2%	
ASA[1]	**2**	24	46,2%	3	16,7%	**0,027**
	3	28	53,8%	15	83,3%	
Yaş(yıl)	**Ort - Ss**	62,558	8,37	65,500	6,662	0,213
	Medyan - IQR	62	(56-69,75)	64	(59,75-70)	
Ağırlık (kg)	**Ort - Ss**	78,808	11,879	84,444	14,214	0,169
	Medyan - IQR	80	(72-89,5)	81	(77,5-92)	
Boy (cm)	**Ort - Ss**	163,282	24,532	158,648	39,547	0,752
	Medyan - IQR	167	(160-172)	167,5	(161,5-173)	
VKİ[2] **(kg/m^2)**	**Ort - Ss**	28,433	4,786	29,906	5,369	0,175
	Medyan - IQR	27,4	(25,86-31,46)	28,550	(27,45-31,4)	
ES- II[3]	**Ort - Ss**	1,105	0,471	1,749	1,383	**0,012**
	Medyan - IQR	0,95	(0,69-1,37)	1,38	(1,01-2,11)	

[1]ASA (Amerikan Anestezistler Derneği skoru), [2] VKİ (Vücüt Kitle İndeksi) [3]EuroSCORE II (Avrupa Kardiyak Operatif Risk Değerlendirme Sistemi II)

Çalışmaya alınan 70 hastanın % 21,42 si kadın, % 78,57 si erkekti. Hastalar 43-82 yaş aralığındaydılar. Cinsiyet, yaş, ağırlık, boy ve vücüt kitle İndeksi (VKİ) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. ABH gelişen hastalarda ASA skoru ve EuroSCORE II değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla P=0.027, P=0.012).

Tablo 3. Gruplar arasında yandaş hastalıkların dağılımı

		ABH yok		ABH var		
		n	**%**	**n**	**%**	***p***
HT[1]	**yok**	16	% 30,8	2	% 11,1	X^2=2,705 p=0,100
	var	36	% 69,2	16	% 88,9	
Kronik AF[2]	**yok**	50	% 96,2	16	% 88,9	X^2=1,310 p=0,252
	var	2	% 3,8	2	% 11,1	
PAH[3]	**yok**	50	% 96,2	15	% 83,3	X^2=3,314 p=0,069
	var	2	% 3,8	3	% 16,7	
DM[4]	**yok**	32	% 61,5	6	% 33,3	**X^2=4,286 p=0,038**
	var	20	% 38,5	12	% 66,7	
Astım/ KOAH[5]/UAS[6]	**yok**	37	% 71,2	13	% 72,2	X^2=0,007 p=0,931
	var	15	% 28,8	5	% 27,8	

[1]HT (Hipertansiyon), [2]AF (Atriyal Fibrilasyon), [3]PAH (Periferik Arter Hastalığı), [4]DM (Diabetes Mellitus), [5]KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalık), [6]UAS (Uyku Apne Sendromu)

ABH olan ve olmayan hastalar arasında hipertansiyon, kronik atriyal fibrilasyon, periferik arter hastalığı, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve uyku apne sendromu gibi solunum sistemi hastalıkları açısından bir fark yoktu (p>0,05), diabetes mellitus olan hastalarda ABH oranı anlamlı olarak yüksekti (p=0,038).

Tablo 4. Grupların preoperatif dönemde kullandıkları ilaçların karşılaştırılması

İLAÇLAR		ABH yok		ABH var		*p*
		n	%	n	%	
Beta Bloker	**yok**	25	% 48,1	9	% 50,0	X^2=0,020 p=0,888
	var	27	% 51,9	9	% 50,0	
Anjiotensin Reseptör Blokerleri	**yok**	42	% 80,8	14	% 77,8	X^2=0,075 p=0,784
	var	10	% 19,2	4	% 22,2	
Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitör	**yok**	42	% 80,8	16	% 88,9	X^2=0,621 p=0,431
	var	10	% 19,2	2	% 11,1	
Furosemid	**yok**	48	% 92,3	13	% 72,2	**X^2=4,815 p=0,028**
	var	4	% 7,7	5	% 27,8	
İnsulin	**yok**	45	% 86,5	12	% 66,7	X^2=3,492 p=0,062
	var	7	% 13,5	6	% 33,3	
Oral antidiabetik	**yok**	38	% 73,1	13	% 72,2	X^2=0,005 p=0,944
	var	14	% 26,9	5	% 27,8	

Gruplar arasında beta bloker, anjiotensin reseptör bloker, ACE inhibitör, insülin ve oral antidiyabetik ilaç kullanım öyküsü benzer bulundu ($p>0,05$). Furosemid kullanan hastalarda ABH oranı anlamlı olarak yüksekti. ($p=0,028$).

Tablo 5. Grupların preoperatif koroner anjiyografi-KABG arasında geçen zaman, kontrast madde cinsi ve miktarı açısından karşılaştırılması

		ABH yok		ABH var		p
		n	%	n	%	
Kontrast madde cinsi	**İoheksol**	24	46,2	9	50,0	0,165
	İopramid	4	7,7	4	22,2	
	İopamidol	24	46,2	5	27,8	
KAG[1]-KABG[2] arasındaki süre (gün)	**Ort - Ss**	10,829	7,532	13,333	6,472	0,055
	Medyan - IQR	8	(6,2-11,8)	14	(7-16,8)	
Kontrast madde miktarı (mL)	**Ort - Ss**	81,538	18,406	82,778	24,206	0,910
	Medyan - IQR	80	(60-100)	80	(60-100)	

[1] KAG (Koroner Anjiyografi), [2]KABG (Koroner Arter Bypass Greftleme)

Hastaların KAG-KABG arasında geçen süre, uygulanan kontrast madde ve miktarı karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Tablo 6. Grupların peroperatif döneme ilişkin verilerinin karşılaştırılması

	ABH yok				ABH var				p
	Ort	Ss	Medyan	IQR	Ort	Ss	Medyan	IQR	
Operasyon süresi (dk)	311,731	46,314	300	(300-337,5)	334,444	66,507	340	(300-390)	**0,040**
KPB (dk)	110,981	33,810	110	(87-129,25)	123,722	50,556	134,5	(72,75-172,25)	0,240
AKK[1](dk)	76,462	26,486	71	(57,75-97)	81,222	42,071	78	(50,5-102,5)	0,989
Preoperatif SVB[2] (mmHg)	9,327	2,949	9,5	(7-12)	9,722	4,295	9	(6,75-12)	0,941
Postoperatif SVB (mmHg)	9,808	3,036	10	(8-11)	9,611	3,664	8,5	(8-10,25)	0,468
Preoperatif laktat (mmol/L)	1,178	0,488	1,1	(0,8-1,5)	1,378	0,714	1,25	(0,8-1,95)	0,389
Postoperatif Laktat (mmol/L)	2,298	1,051	2	(1,425-2,775)	2,417	1,269	2,1	(1,5-3)	0,804
Peroperatif idrar çıkışı (mL)	1789,038	560,501	1800	(1400-2137,5)	1493,889	528,395	1500	(1225-1775)	0,063

[1] AKK (Aort Kros Klemp) [2]SVB (Santral Ven Basıncı)

Kardiyopulmoner bypass ve aort kross klemp süresi, ameliyat öncesi ve sonrasında ölçülen SVB ve laktat değerleri ve perioperatif idrar miktarı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). ABH olan hastaların operasyon süresi anlamlı olarak uzundu. ($p=0,04$).

Tablo 7. Grupların peroperatif ilaç kullanımı

Tablo 7a.

		ABH yok	ABH var	
		n(%)	n(%)	*p*
Perop Dopamin	**verilmedi**	26 (51,0)	8 (44,4)	X^2=0,227 p=0,633
	verildi	25 (49,0)	10 (55,6)	
Perop Adrenalin	**verilmedi**	49 (96,1)	16 (88,9)	X^2=1,259 p=0,262
	verildi	2 (3,9)	2 (11,1)	
Perop Noradrenalin	**verilmedi**	49 (96,1)	18 (100,0)	X^2=0,727 p=0,394
	verildi	2 (3,9)	0 (0,0)	
Perop Dobutamin	**verilmedi**	46 (90,2)	15 (83,3)	X^2=0,611 p=0,434
	verildi	5 (9,8)	3 (6,7)	

Tablo 7b.

	ABH yok				ABH var				p
	Ort	**Ss**	**Medyan**	**IQR**	**Ort**	**Ss**	**Medyan**	**IQR**	
Perop **Furosemid** (mg)	25,000	9,600	20	(20-20)	28,889	12,314	20	(20-40)	0,184
Perop **Mannitol**	157,212	30,653	150	(150-150)	163,889	41,322	150	(150-150)	0,452
Perop **Dopamin** (mg)	61,860	34,531	52,8	(34,8-90,45)	127,670	226,184	50,1	(35,925-104,8)	0,942
Perop **Adrenalin** (mg)	0,950	1,202	0,95	-	0,800	-	0,8	-	-
Perop **Noradrenalin** (mg)	1,350	0,636	1,35	-	-	-	-	-	-
Perop **Dobutamin** (mg)	50,040	26,000	43,8	(32,4-70,8)	67,900	19,480	76,5	(45,6-)	0,297

Gruplar arasında ameliyat süresince furosemid, mannitol, dopamin, adrenalin, noradrenalin, dobutamin kullanımlarına ve miktarına göre anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Tablo 8. Grupların postoperatif idrar çıkışı, diüretik ilaç kullanımı ve kanama miktarı ile ilgili verileri.

	ABH yok				ABH var				p
	Ort	Ss	Medyan	IQR	Ort	Ss	Medyan	IQR	
1.Gün Furosemid (mg)	25,526	10,830	30	(20-30)	28,824	18,669	20	(20-40)	0,895
2.Gün Furosemid	36,136	17,282	40	(20-40)	39,412	14,349	40	(30-50)	0,187
1.Gün Mannitol (mL)	180,000	44,721	150	(150-225)	125,000	28,868	125	(100-150)	0,059
2.Gün Mannitol (mL)	150,000	62,361	150	(137,5-150)	125,000	32,275	150	(100-150)	0,302
1.Gün Diürez	3842,115	975,018	3605	(2945-4720)	3755,000	963,189	3760	(2995-4377,5)	0,830
2.Gün Diürez (mL)	3167,308	1120,728	3050	(2392,5-3870)	2468,889	879,043	2490	(1870-3062,5)	**0,025**
1.Gün Kanama	603,846	220,926	600	(450-787,5)	533,333	163,599	525	(400-662,5)	0,163
2.Gün Kanama (mL)	186,538	184,209	150	(0-300)	119,444	120,219	100	(0-212,5)	0,252

Postoperatif 2 gün boyunca furosemid, manitol kullanımı ve kanama miktarı gruplar arasında benzerdi (p>0,05). Postoperatif 1. gün gruplar arasında idrar çıkışı açısında fark bulunmazken, ikinci gün ABH olan grupta idrar çıkışında belirgin azalma gözlendi (p=0,025).

Tablo 9. Grupların postoperatif inotrop ve vazopressör ilaç kullanımı açısından karşılaştırılması

		ABH yok		ABH var		
		n	**%**	**n**	**%**	***p***
1.Gün Dopamin	**verilmedi**	27	% 51,9	6	% 33,3	X^2=1,854 p=0,173
	verildi	25	% 48,1	12	% 66,7	
2.Gün Dopamin	**verilmedi**	41	% 78,8	12	% 66,7	X^2=1,079 p=0,299
	verildi	11	% 21,2	6	% 33,3	
1.Gün Adrenalin	**verilmedi**	48	% 92,3	16	% 88,9	X^2=0,199 p=0,655
	verildi	4	% 7,7	2	% 11,1	
2.Gün Adrenalin	**verilmedi**	51	% 98,1	18	% 100,0	X^2=0,351 p=0,553
	verildi	1	% 1,9	0	% 0,0	
1.Gün Noradrenalin	**verilmedi**	49	% 94,2	18	% 100,0	X^2=1,085 p=0,298
	verildi	3	% 5,8	0	% 0,0	
2.Gün Noradrenalin	**verilmedi**	52	% 100,0	18	% 100,0	-
1.Gün Dobutamin	**verilmedi**	49	% 94,2	16	% 88,9	X^2=0,575 p=0,448
	verildi	3	% 5,8	2	% 11,1	
2.Gün Dobutamin	**verilmedi**	51	% 98,1	18	% 100,0	X^2=0,351 p=0,553
	verildi	1	% 1,9	0	% 0,0	

Postoperatif dopamin, dobutamin, noradrenalin ve adrenalin kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (p>0,05).

Tablo 10. Grupların peroperatif ve postoperatif kullandıkları kan ürünleri açısından karşılaştırılması

Ünite	ABH yok				ABH var				p
	Ort	Ss	Medyan	IQR	Ort	Ss	Medyan	IQR	
Peroperatif ES[1]	0,462	0,828	0	(0-1)	1	1,138	1	(0-2)	**0,036**
1.Gün ES	0,538	0,576	0,5	(0-1)	0,556	0,705	0	(0-1)	0,903
2.Gün ES	0,346	0,59	0	(0-1)	0,222	0,428	0	(0-0,25)	0,521
Peroperatif TDP[2]	1,442	0,802	2	(1-2)	1,278	0,752	1	(1-2)	0,472
1.Gün TDP	1,827	1,043	2	(1-2)	1,722	0,669	2	(1-2)	0,555
2.Gün TDP	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Peroperatif TK[3]	0,192	0,445			0,167	0,383	0	(0-0)	0,926
1.Gün TK	1,058	0,698	1	(1-2)	0,944	0,802	1	(0-2)	0,575
2.Gün TK	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[1]ES (Eritrosit Süspansiyonu), [2]TDP (Taze Donmuş Plazma), [3]TK (Taze Tam Kan)

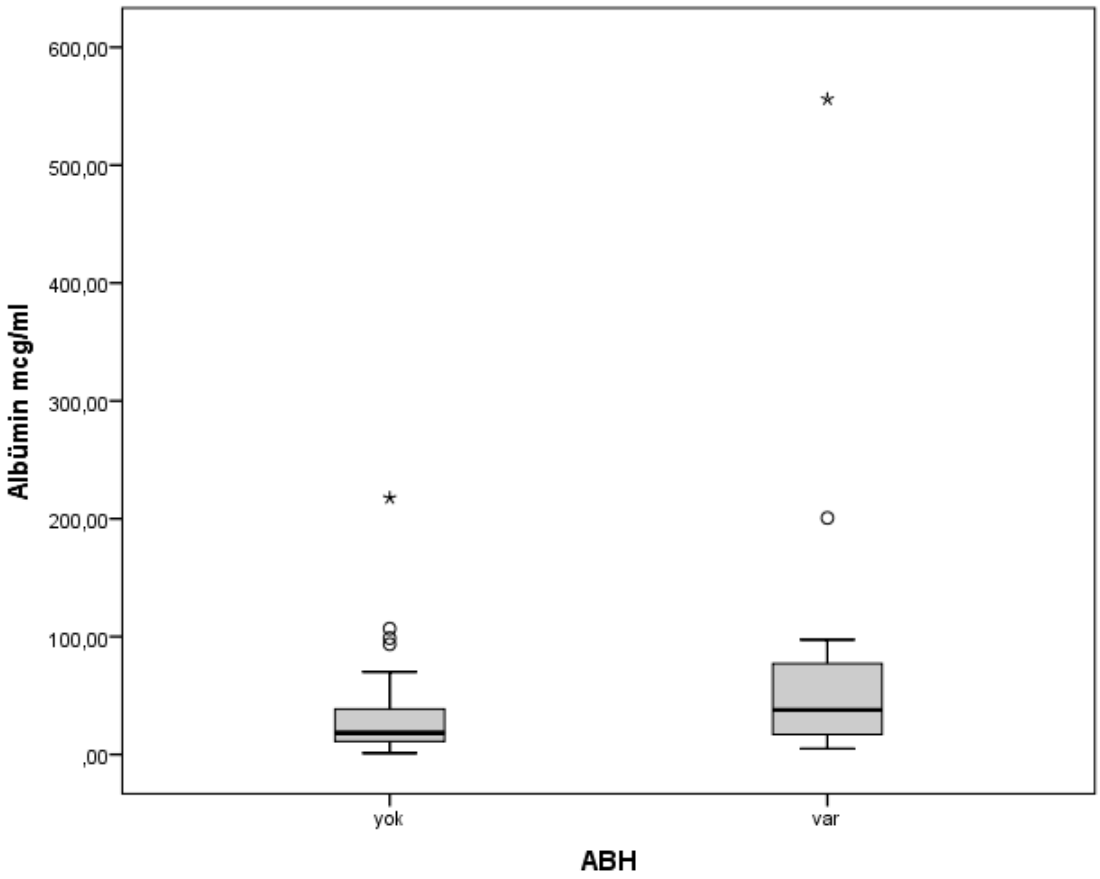
Peroperatif ES transfüzyonu yapılmayan hastalarda ABH oranı anlamlı olarak azdı (p=0,036). Postoperatif ES, peroperatif ve postoperatif TDP ve TK transfüzyonu uygulanan olgularda ABH gelişimi açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi.

Tablo 11. Gruplarda idrar Mikroalbümin, NGAL ve KİM-1 seviyeleri

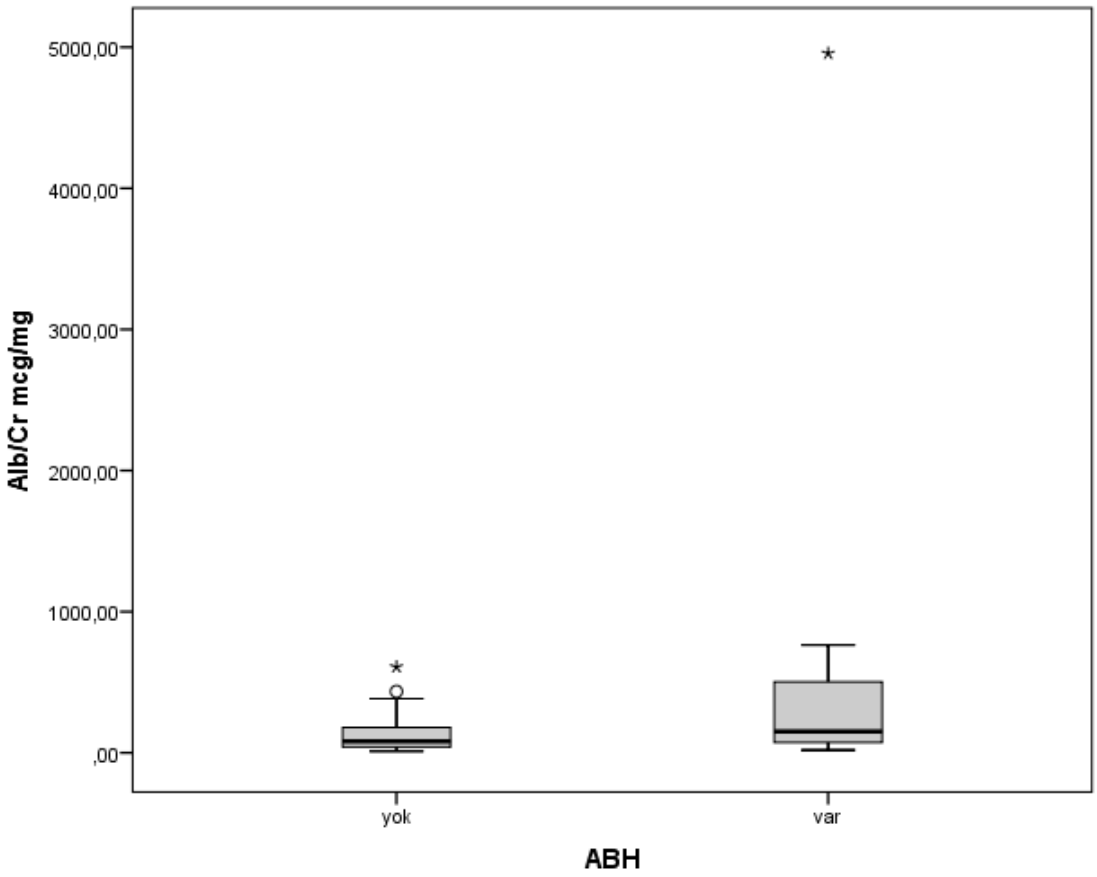
	ABH yok				ABH var				p
	Ort	**Ss**	**Medyan**	**IQR**	**Ort**	**Ss**	**Medyan**	**IQR**	
MA[1] (mcg/ml)	30,097	35,949	18,240	(11,04-38,63)	78,214	128,123	37,870	(15,81-78,94)	**0,022**
MAlb/kreatinin (mcg/mg)	129,454	124,183	81,180	(41,95-180,26)	514,847	1135,562	150,770	(65,91-535,08)	**0,050**
NGAL[2] (ng/ml)	14,427	11,430	11,500	(6,98-18,13)	139,111	309,281	33,350	(7,3-67,58)	**0,023**
NGAL/kreatinin (ng/mg)	72,668	72,097	52,950	(31,04-89,53)	980,504	2466,647	81,660	(47,84-274,95)	**0,023**
KİM[3]-1 (ng/ml)	12,917	26,853	4,050	(1,73-6,99)	29,545	49,011	3,010	(1,39-44,35)	0,973
KİM1/kreatinin (ng/mg)	13,888	19,710	7,820	(3,6-15,18)	29,596	41,342	7,960	(4,83-45,18)	0,390

[1]MA(Mikroalbümin), [2]NGAL (Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin), [3]KİM-1 (Kidney injury molecule).

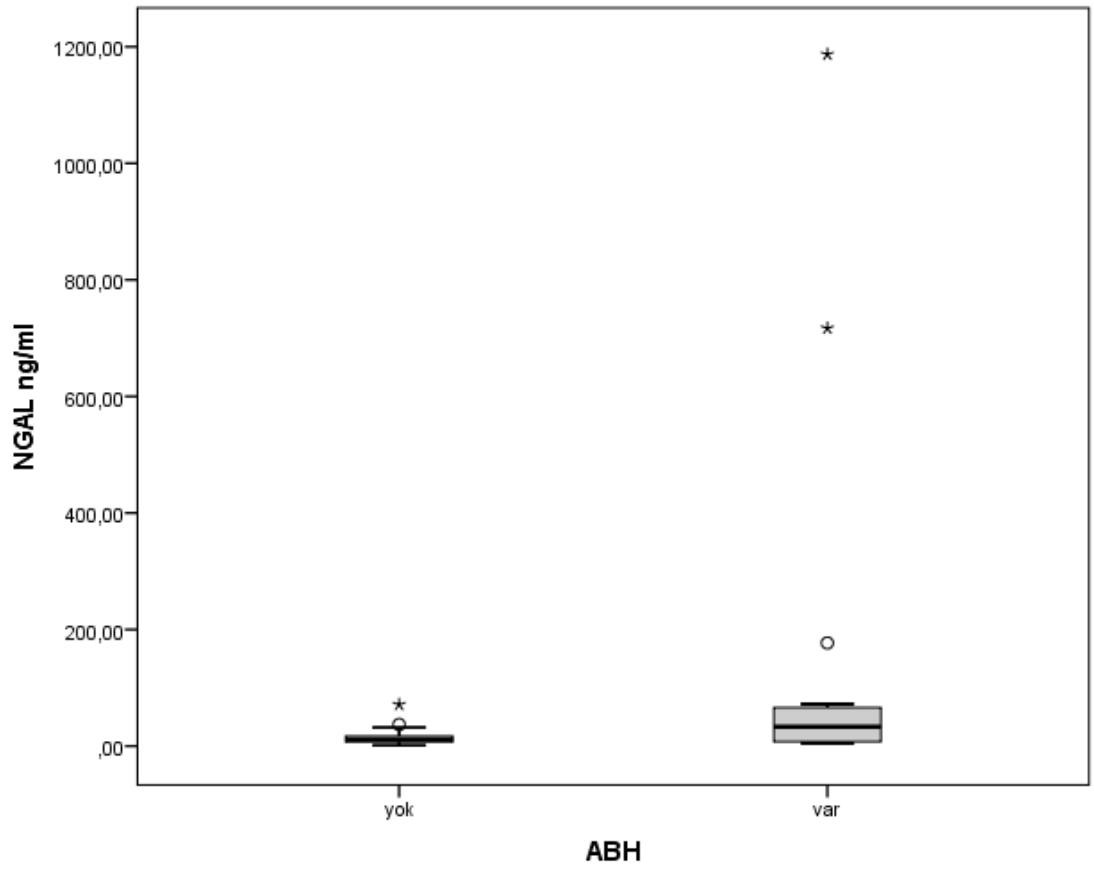
ABH olan hastalarda Mikroalbümin, mikroalbümin/idrar kretainin, NGAL ve NGAL/idrar kreatinin düzeyleri anlamlı olarak yüksekti. ($p<0,05$). KİM-1 ve KİM-1/kreatinin düzeyleri açısından gruplar arasında fark izlenmedi ($p>0,05$).



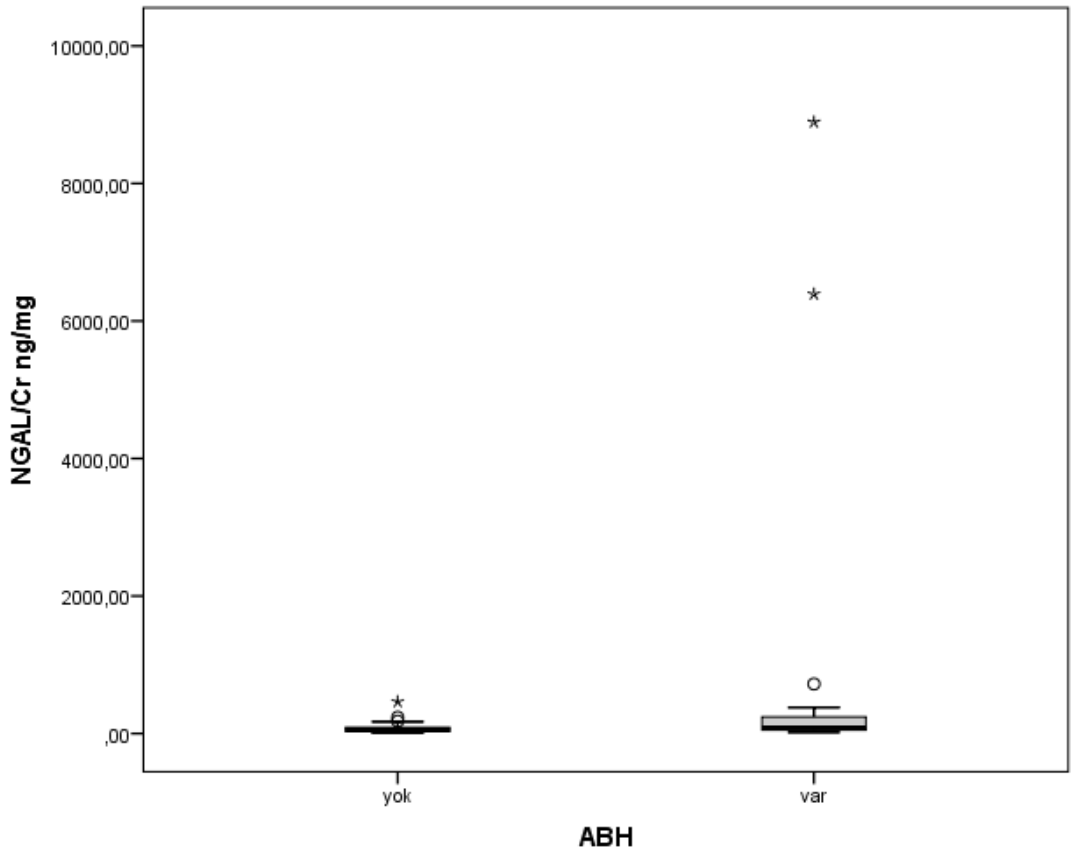
Şekil 2. Grupların Mikroalbümin değerleri (p =0,022)



Şekil 3. Grupların Mikroalbümin/kreatinin değerleri (p =0,05)



Şekil 4. Grupların NGAL değerleri (p=0.023)



Şekil 5. Grupların NGAL/kreatinin değerleri (p=0.023)

Tablo12. Grupların hastane kalış, YBÜ yatış ve mekanik ventilasyon destek süreleri açısından karşılaştırılması

	ABH yok				ABH var				p
	Ort	**Ss**	**Medyan**	**IQR**	**Ort**	**Ss**	**Medyan**	**IQR**	
Mekanik venilasyon desteği (saat)	11,596	3,701	11	(9-13,75)	13,278	3,511	12,5	(10-17)	0,104
YBÜ[1] (saat)	39,346	17,905	41	(24-48)	61,444	44,51	44,5	(24-92,25)	0,153
Hastanede kalış süresi (gün)	10,096	6,878	7	(6-11)	11,389	8,521	7,5	(6,75-12,75)	0,634

[1]Yoğun Bakım Ünitesi

Hastaların hastanede kalış, YBÜ yatış ve mekanik ventilasyon uygulanma süreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 13. Biyobelirteçler ile hastane kalış, YBÜ yatış, mekanik ventilasyon sürelerin Pearson Korelasyon analizi

		Mekanik venilasyon desteği (saat)	YBÜ (saat)	Hastane kalış süresi (gün)
MA	r	0,189	0,286	0,120
	p	0,118	**0,016**	0,321
	N	70	70	70
MA /Cr	r	0,208	0,277	0,106
	p	0,084	**0,020**	0,384
	N	70	70	70
NGAL	r	0,167	0,143	0,238
	p	0,167	0,237	**0,048**
	N	70	70	70
NGAL/Cr	r	0,284	0,097	0,243
	p	**0,017**	0,425	**0,042**
	N	70	70	70
KİM-1	r	0,054	-0,005	-0,184
	p	0,657	0,969	0,126
	N	70	70	70
KİM1/Cr	r	0,121	0,037	-0,209
	p	0,320	0,762	0,083
	N	70	70	70

MA ve MA/Cr ile mekanik venilasyon desteği, YBÜ ve hastanede yatış süreleri arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere yapılan korelasyon analizi sonucunda, hem **MA** hemde **MA/Cr** ile YBÜ yatış süreleri arasında sırasıyla %28,6 (r=0,286; p=0,016) ve %27,7 (r=0,277; p=0,020) pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. Buna göre idrarda MA arttıkça YBÜ'nde yatış süreleri artmaktadır.

NGAL ve **NGAL/Cr** ile hastanede kalış süresi arasında sırasıyla %23,8 (r=0,238; p=0,048) ve %24,3 (r=0,243; p=0,042) pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. Buna göre idrarda hem **NGAL** hemde **NGAL/Cr** arttıkça hastanede kalış süresi uzamaktadır.

NGAL/Cr ile mekanik venilasyon destek süresi ile arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere yapılan korelasyon analizi sonucunda, puanlar arasında %28,4 pozitif yönde anlamlı ilişki

bulunmuştur. (r=0,284; p=0,017). Buna göre NGAL/Cr arttıkça mekanik venilasyon desteği süresi artmaktadır.

KİM-1 ve KİM-1/Cr ile mekanik venilasyon desteği, hastanede kalış süre ve YBÜ'de yatış süreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Tablo 14. ABH'yi etkileyen risk faktörlerinin Lojistik Regresyon ile analizi

	B	p	OR	95% C.I.for OR	
				Lower	Upper
MA	-0,031	0,229	1,032	0,981	1,085
NGAL	0,173	**0,004**	1,189	1,056	1,338
MA/Cr	0,007	0,157	1,007	0,997	1,017
NGAL/Cr	-0,022	**0,005**	1,022	1,007	1,037
ASA	1,228	0,265	3,413	0,394	29,556
ES_2	0,907	0,167	2,476	0,684	8,967
DM	0,707	0,406	2,028	0,383	10,739
Furosemid	1,689	0,183	5,412	0,450	65,097
Operasyon süresi	-0,008	0,371	1,008	0,990	1,026
Perop ES transfüzyonu	-0,271	0,545	1,311	0,546	3,153

Univariate analizde anlamlı çıkan risk faktörleri Multivariate Lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. NGAL düzeyi yüksek olan hastalarda ABH riski OR=1,189 (1,056-1,338) kat yüksekti. NGAL/Cr düzeyi yüksek olan hastalarda ABH riski OR=1,022 (1,007-1,037) kat yüksekti.

5. TARTIŞMA

KABG geçiren hastalarda postoperatif ABH'nın erken tanısında idrarda NGAL, MA ve KİM-1 belirteçlerin karşılaştırıldığı bu çalışmada postoperatif 2.saatte ölçülen MA, NGAL değerleri ve kreatinine bölünerek hesaplanan MA/Cr ve NGAL/Cr değerleri ABH grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup 24.saatte ölçülen KİM-1 değeri gruplar arasında farklılık oluşturmamıştır. ASA sınıfı ve EuroSCORE 2 skoru yüksek olan, preoperatif furosemid kullanan, DM öyküsü olan, peroperatif ES transfüzyonu yapılan ve operasyon süresi uzun olan hastalarda ABH oranının yüksek olduğu görülmüştür. MA değerleri arttıkça YBÜ kalış süreleri, NGAL değerleri arttıkça ise hastane kalış sürelerinin artmış olduğu görülmüştür

Kardiyak cerrahi sonrası ABH gelişiminde çok çeşitli risk faktörleri bildirilmiştir. Birçok çalışmada farklı sonuçlar elde edilmesine rağmen ileri yaş, kadın cinsiyet, DM öyküsü, kronik böbrek yetmezliği, uzamış kros klemp ve kardiyopulmoner bypass süreleri ve kan ürünü kullanımı başlıca risk faktörleridir (74,75,76). Bununla birlikte hipertansiyon, düşük GFH, sol sistolik disfonksiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu, çıkan aortada ateroskleroz, acil şartlarda ameliyat ve nefrotoksik madde maruziyeti de risk faktörleri olarak bildirilmiştir (77,78).

Son yıllarda DM görülme olasılığı ve prevelansı gittikçe artmaktadır. DM olan hastaların mortalitesi ve morbiditesi kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik arter hastalığı gibi komplikasyonlarına bağlı olarak gittikçe artmaktadır (79). Mehta ve arkadaşlarının (80) yaptığı retrospektif bir çalışmada kardiyak cerrahi sonrası gelişen ABH'ya bağlı renal replasman ihtiyacı olan hasta grubunda DM görülme sıklığı yüksek bulunmuş, DM'nin kardiyak cerrahi sonrası gelişen ABH'nın bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Hemoglobin A1c (HbA1c) geçmişe dayalı son 2-3 ayın ortalama kan şekeri değerlerini ölçmek amaçlı marker olarak sıklıkla kullanılmaktadır (81). Yüksek HbA1c seviyeleri ile açık kalp cerrahisi sonrası kardiyak ve renal komplikasyonlar arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir (82). Yüksek HbA1c değerlerinin koroner bypass sonrası gelişen ABH için bağımsız risk faktör olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da DM öyküsü olan hastalarda ABH oranı yüksekti.

Kırmızı hücreli kan ürünlerinin depolama sürecinde reolojik özellikleri bozulmakta (83-86) ,transfüzyon sonrasında doku oksijen sunumu azalmakta, proinflamatuar süreç

tetiklenmekte, oksidatif stres artmakta, koagülasyon kaskadı ve lökositler aktive olabilmektedir (83,84,86). Depolanmış eritrosit süspansiyonu transfüzyonu bu nedenlerle özellikle kalp cerrahisi sonrasında böbrek hasarına yol açabilmektedir. Karkouti ve arkadaşları(87) preoperatif anemi, perioperatif kırmızı kan hücre transfüzyonu ve reeksplorasyonun da kalp cerrahisi sonrası ABH'a sebep olan risk faktörlerinden olduklarını söylemişlerdir. Koch ve arkadaşları (88) ise KABG olan 11,963 hastayı kapsayan çalışmasında mortalitenin uygulanan transfüzyonun dozuna bağlı olarak arttığını, hatta 1 ünite eritrosit transfüzyonunun bile mortaliteyi etkilediğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda peropertif eritrosit süspansiyonu transfüzyonunun postoperatif böbrek hasarı riskini artırdığı görüldü, ancak aynı ilişki taze tam kan ve taze donmuş plazma ile gösterilemedi. Postoperatif kan ürünü kullanımı ile ABH arasında anlamlı ilişki izlenmedi.

Kardiyak cerrahi öncesi hastalara gerek tanısal gerekse tedavi amaçlı koroner anjiyografi uygulanmakta ve "iyotlu kontrast madde" kullanılmaktadır. Genel olarak radyokontrast maddeye maruz kalındıktan sonraki 48 saatlik dönemde serum bazal kreatinin seviyesinde %25 veya 0.5 mg/dL'lik artış kontrast madde nefropatisi olarak tanımlanmaktadır (89,90). Bu çalışmada kontrast nefropatisini araştırmak amaçlanmamış olup koroner anjiografi ve KABG arasında geçen süre, kontrast maddenin cinsi ve miktarı ile ABH arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Birçok çalışmada KPB ve AKK sürelerin uzun olması ABH ile ilişkilendirmiştir (75,76). Bizim çalışmamızda KPB ve AKK sürelerinin ABH grubunda daha uzun olmalarına rağmen istatistiksel anlamlılık kazanmamış olup cerrahi sürelerin uzun olması ABH ile ilişkilenmiştir. Bu çalışmanın fakülte hastanesinde yapılması, anestezinin ve cerrahinin uzmanlık öğrencileri ile asiste ediliyor olması cerrahi süresini uzatıyor olabilir.

ABH riskini artıran diğer bir faktöründe yüksek EuroSCORE değerleri olduğu bildirilmiştir (91). Bu çalışmada kardiyak operatif riski değerlendirmek için EuroSCORE 2 skorlaması, anestezik riski belirlemek için ASA sınıflaması kullanıldı ve ABH gelişen hastalarda EuroSCORE 2 değerleri ve ASA sınıfı yüksek bulundu.

Sepsis hastalarında furosemid kulanımının ABH gelişimi için risk faktörü olabileceğini (92), KKY hastalarında furosemid dozunun azaltılmasının GFH'da artış meydana getirdiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (93,94). Biz hastaların preoperatif kullandıkları ilaçlardan beta blokerler, ACE inhibitörleri, ARB, furosemid, insülin ve oral antidiabetikleri karşılaştırdığımızda ABH gelişen hastalarda preoperatif furosemid

kullanımının daha fazla olduğunu gördük fakat peroperatif ve postoperatif kullanımı ile ABH arasında ilişki saptamadık.

Çalışmalarda kardiyak cerrahi sonrası ABH görülme olasılığı ile ilgiler veriler farklıklık göstermektedir. Çocuk hastalarda Parikh ve arkadaşlarının (75) yaptığı çalışmadabu oran %17, Bennett ve arkadaşlarının (95) yaptığı çalışmada % 51, Sugimoto ve arkadaşlarının(71) yaptığı çalışmada ise bu oran %64 olarak bildirilmiştir. Erişkin kalp cerrahisi olgularında ise bu oran % 30 lara varmaktadır (1-5) Bizim çalışmamız erişkin hasta grubunu ve spesifik olarak sadece KABG uygulanan hastaları kapsamaktadır. ABH gelişme oranı da % 25,7 olarak bulunmuştur.

Kardiyak cerrahi sonrası gelişen ABH'nın erken tanısı genellikle serum kreatinin (75, 95) veya tahmini GFH (71)ile değerlendirilmiştir. Ayrıca, böbrek hasarını tanımlarken kimi çalışma RİFLE(71) kriterlerini kimide AKIN (76,96) kriterlerini baz almıştır. Bunlarda çalışmaların değerlendirilmesinde karışıklığa sebebiyet vermektedir. Biz çalışmamızda akut böbrek hasarını tanımlamada kreatinin klirensi hesaplayarak GFH'ı ölçtük ve GFH'da % 25'den fazla düşüşü ABH olarak tanımladık.

ABH'nı tanıma amaçlı NGAL, KIM-1, MA, IL-18, NAG, alfa-1mikroglobulin, cistatin-c , alfa-1 asitglukoprotein gibi birçok belirteç araştırılmıştır. Biz çalışmamızda idrarda NGAL, KIM-1 ve MA belirteçlerinin ABH ile olan ilişkisini araştırdık.

ABH gelişen hastalarda belirteçlerin pik yaptığı zamanı ve cut off değerini araştırmaya yönelik çalışmalarda örnekleme zamanları farklılık yarattığından sabit bir sonuca henüz ulaşılamamıştır.

Kardiyak cerrahi sonrası ABH' nı araştıran farklı çalışmalarda idrar NGAL düzeylerinin KPB sonrası 2.saat,4.saat,6.saat gibi farklı zamanlarda pik yaptığı bildirilmiştir.(75,76,96) Bu çalışmalarda buluna cut off değerlerde farklı olup, 50-130ng/mL arasında değişmektedir. Bu tez çalışmasında NGAL analizi postoperatif 2.saate yapıldı. Bu dönemin KPB sonrası 3- 4.saate tekabül ettiği göz önüne alındığında ölçüm zamanımız literatürle uyumludur (76,95).

Çalışmamızın en büyük dezavantajı belirteçlerin bazal değerine bakılmamış olması ve farklı zaman aralıklarında tekrarlanmamış olmasıdır. Ancak acil servise başvuran hastalarda tek sefer bakılan NGAL değerlerinin böbrek hasarını belirlemede ayırdedici olduğu, bulunan NGAL/Cr değerinin 130µg/g'dan yüksek olmasının nefroloji konsültasyonu, diyaliz

endikasyonu ve YBÜ gereksinimini artırdığı bildirilmiştir (97).

Bizim bulgularımıza benzer şekilde yüksek NGAL değerlerinin hastane kalış sürelerini artırdığını bildiren çalışmalar mevcuttur (76,95).

İdrarda albüminin artmış bulunması erken dönem böbrek hastalığı ve kardiyovasküler risk için önemli olup kronik böbrek hastalarında prognozu belirleyen en önemli biyobelirteçtir. Sugimoto ve arkadaşlarının (71) yaptığı çalışmada çocuk hastalarda kardiyak cerrahi sonrası gelişen ABH ile idrar albümin düzeyi arasında doğrusal ilişki bulunmuştur. Alb/Cr değerleri ABH grubunda 325 (IQR: 138-760) , kontrol grubunda 121 (IQR: 53-269), mg/gCr olarak bildirilmiştir. Benzer şekilde bizde ABH olan hasta grubunda MA /Cr değerlerini yüksek bulduk ve değer artıkça YBÜ kalış süresinin arttığını gördük.

Başlarda nefrotoksik veya iskemik hayvan modelleri üzerinde çalışılan KİM-1'in olumlu sonuçları araştırmacıları insan çalışmalarına yönlendirmiştir (98). Yapılan bir hayvan çalışmasında sisplatin nefropatisi sonucu KIM-1'de 1.gün 5 kat ve 10 dakikalık bilateral renal iskemi sonucu ise 10 kat artış izlenmiştir (98). Önceleri KIM-1'in renal hasar sonucu dokudaki ekpresyonu tanımlanmış olup, sonraları çeşitli nefropatilerde idrarda da arttığı görülmüştür (62,99). KİM-1'in renal hasar sonrası hangi zamanda artmaya başladığı ile ilgili veriler netlik kazanmamış olsa da, nefropati gelişen hastalarda akut tübüler nekroz ile KİM-1 ilişkisini araştıran bir çalışmada iskemi sonrası 12 saat içinde KİM-1in idrarda tespit edildiği ve giderek arttığı gösterilmiştir. (62). Venkata ve arkadaşlarının (100) yaptığı çalışmada ise kardiyak cerrahi sonrası gelişen ABH'da postoperatif i 2.gün idarda KİM-1'in belirgin olarak arttığı izlenmiştir. Biz çalışmamızda ABH'nı mümkün olduğunca erken dönemde tespit edebilmeyi amaçladığımızdan örneklemelerimizi ilk 24 saat içinde yaptık.

Ayrıca , idrarda artan KİM-1'in renal transplantasyon hastalarında greft fonksiyon kaybını öngördürücü olduğu (101) ve siroz olan hastalarda da prerenal azotemi, hepatorenal sendom ve akut tübüler nekroz ayrımında tanımlayıcı olduğu bildirilmiştir(102).

6. SONUÇ

KABG geçiren hastalarda postoperatif ABH'nın erken tanısında idrarda NGAL, MA ve KİM-1 belirteçlerin karşılaştırıldığı bu çalışmada 70 hastadan 18'inde (%25,7) ABH gelişti.

Postoperatif 2.saatte ölçülen MA, NGAL değerleri ve kreatinine bölünerek hesaplanan MA/Cr ve NGAL/Cr değerleri ABH grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu, 24.saatte ölçülen KİM-1 değeri ise gruplar arasında farklılık oluşturmadı.

ASA sınıfı ve EuroSCORE 2 skoru yüksek olan, preoperatif furosemid kullanan, DM öyküsü olan, peroperatif ES transfüzyonu yapılan ve operasyon süresi uzun olan hastalarda ABH oranının yüksek olduğu görüldü ve korelasyon analizi sonucu MA değerleri arttıkça YBÜ kalış süreleri, NGAL değerleri arttıkça ise hastane kalış süreleri, NGAL/Cr değerleri arttıkça mekanik ventilasyon süresinin artmış olduğu izlendi.

Multivariate Lojistik regresyon analizi sonucunda NGAL ve NGAL/Cr düzeyleri yüksek olan hastalarda ABH riskinin (sırasıyla OR=1,189 (1,056-1,338), OR=1,022 (1,007-1,037)) arttığı saptandı.

KABG sonrası erken idrar NGAL analizinin ABH'nı öngörmede ve böbrek koruyucu stratejilerin zamanında başlatılabilmesi için bir uyarıcı olabileceği kanısına varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG et al. Renal dysfunction after myocardial revascularization: Risk factors, adverse outcomes and hospital resource utilization. Ann İntern Med, 1998;128:194-2013.
2. Ostermann ME, Taube D, Morgan CJ, Evans TW. Acute renal failure following cardiopulmonary bypass: A changing picture. İntensive Care Med, 2000;26:565-571.
3. Antunes PE, Prieto D, Ferrao de Oliveira J, Antunes MJ. Renal dysfunction after myocardial revascularization. Eur J Cardiothorac Surg,2004;25:597-604.
4. Rosner MH, Portilla D, Okusa MD. Cardiac surgery as a cause of acute kidney injury: Pathogenesis and potential therapies. J İntensive Care Med, 2008;23:3-18.
5. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. İndependent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. Am J Med,1998;104:343-348.
6. Lazarus JM, Brenner BM etc Acute Renal Failure. 3erd ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 1993:133.
7. Philip H.kay. Techniques in Extracorporeal circulation. Third edition.
8. Beck CS. Coronary artery disease: Physiologic concept; surgical operation.Ann Surg, 1957;145:439-460.
9. Gibbon JH. Jr Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. Minn Med,1954;37:171.
10. Kirklin JW, Dushane JW, Patrick RT et al. ıntracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (Gibbon type): Report of eight cases. Mayo Clin Proc,1955;30:201.
11. Goetz RH, Rohman M, Haller JD, et al. Internal mammary - coronary anastomosis: a nonsuture method empoying tantalum rings. J Thorac Cardiovasc Surg 1961; 41: 378 - 386.
12. Stephenson L.W. State of The Heart. chapter 8, Chicago: 1999.
13. Tokcan A, Yalınız H. Türkiye'de kalp cerrahisinin tarihçesi. Duran E (ed). Kalp ve Damar Cerrahisi. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi, 2004: 13-21.
14. Lillehei CW. Historical development of cardiopulmonary bypass in Minnesota, İn: Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley JR, edc. Cardiopulmonary Bypass:

Principles and Practice. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams &Wilkins; 2000:3-21.

15. DeBakey MD. Simple continuous flow bood transfusion instrument. New Orleans Med Surg J, 1934;87:386.

16. Abraham VS, Swain JA. Cardipulmonary bypass an the kidney.İn: Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley JR eds. Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practise. 2nd ed. Philadelphia:Lippincott, Williams &Wilkins;2000:382-91.
17. Grayson AD, Khater M, Jackson M, Fox MA. Valvular heart operation is an independent risk factor for acute renal failure. Ann Thorac Surg,2003;75:1829-35.
18. Abel RM, Buckley MJ, Austen WG, et al. Ethiology, incidence and prognosis of renal failure following cardiac operations: Resluts of a prospective analysis of 500 consecutive patients. J Torac Cardiovasc Surg, 1976;71:32.
19. Lafrance JP, Miller DR. Defining acute kidney injury in database studies: the effets of varying the baseline kidney function asesssment period and considering CKD status. Am J Kidney Dis,2010;56:651-660.
20. Chelrtow GM, Burdick E, Honour M, et al. Acute kidney injury, mortality, lenght of stay, and costs in hospitalized patients. J Am Soc Nephrol,2005;16:3365-3370.
21. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, et al. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis.2009;53:961-973.
22. Abernethy VE, Lieberthal W., Acute renal failure.Lancet. 2005;365 (9457):417-30.
23. Brady H.R., Singer G.G., Acute renal failure.Lancet. 1995;9:346 (8989):1533-40.
24. Thadhani R., Pascual M., Bonventre J.V., Acute renal failure.N Engl J Med.1996;30:334 (22):1448-60.
25. Nolan C.R., Anderson R.J., Hospital-acquired acute renal failure.J Am SocNephrol. 1998;9 (4):710-8.
26. Tanrıverdi M.H., Karadağ F.,Acute Kidney Failure.Konuralp Tıp Dergisi 2010;2(1):46-52
27. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. 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:R204-12

28. Mehta R.L, Kellum J.A, Shah S.V, Molitoris B.A, Ronco C, Warnock D.G, Levin A, Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report ofan initiative to improve outcomes in acute kidney injury.Crit Care. 2007;11(2):R31.
29. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kıdney InjuryWork Group. KDIGO Clinical Practise Guideline for Acute Kidney Injury.Kıdney inter, Suppl. 2012;2:1-138
30. Ad-hoc working group of ERBP, Fliser D., Laville M., Covic A., Fouque D.,Vanholder R., Juillard L., Van Biesen W., A European Renal Best Practice(ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes(KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions,conservative management and contrast-induced nephropathy. Nephrol DialTransplant. 2012;27 (12):4263-72.
31. Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtschi AJ, Pathak DS, Kellum JA. Costs and outcomes of acute kidney injury (AKİ) following cardiac surgery. Nephrol Dial Transplant.2008;23:1970-4.
32. Zanardo G, Michielon P, Paccagnella A et al. Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation. Prevalence, mortality rate and main risk factors. J Thorac Cardiovasc Surg.1994;107:1489-95.
33. Schmitt H, Riehl J, Boseilla A et al. Acute renal failure following cardiac surgery: Pre and perioperative clinical features. Contrib Nephrol, 1991;93:98-104.
34. Thakar CV, Liangos O, Yared JP et al. ARF after openheart surgery: influence of gender and race. Am J Kidney Dis, 2003;41:742-51
35. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared J-P, Paganini EP. A clinical score to predict acute real failure after cardiac surgery. J Am Soc Nephrol, 2005;16:162-8.
36. Thakar CV, Liangos O, Yared J-P et al. Predicting acute renal failure after cardiac surgery: Validation and redefiniton of a risk stratification algorithm. Hemodial İnt, 2003;7:143-7.
37. Tuttle KR, Worrall NK, Dahistrom LR et al. Predictors of ARF after cardiac surgical procedures. Am J Kidney Dis after cardiac surgical procedures. Am J Kidney Dis, 2003;41:76-83.
38. Fischer UM, Weissenberger WK, Wartbers RD et al. İmpact of cardiopulmonary bypass management on postcardiac surgery renal function. Perfusion, 2002;17:401-6.

39. Abramov D, Tamariz M, Serrick CL et al. The influence of cardiopulmonary bypass flow characteristics on the clinical outcome of 1820 coronary bypass patients. Can J Cardiol, 2003;19:237-43.
40. Provenchere S, Plantefeve G, Hugnage G et al. Renal dysfunction after cardiac surgery with normothermic cardiopulmonary bypass: İncidence, risk factors and effect on clinical outcome. Anesth Analg, 2003;96:1258-64.
41. Karkouti K, Beattie WS, Wijeysundera DN et al. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg,2005;129:391-400.
42. Sheridon AM, Bonventre JV. Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2000;9:427-34.
43. Okusa MD. The inflammatory cascade in acute ischemic renal failure. Nephron, 2002;90:133-8.
44. Chou SY, Porush JG, Faubert PF. Renal medullary circulation: hormonal control. Kidney İnt, 1990;37:1-13.
45. Abuelo JG. Normotensive ischemic acute renal failure. N Engl J Med. 2007;357:797–805.
46. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1:19 –32.
47. Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. Kidney Int. 2002;62: 1539–1549.
48. Balkanay O.O, Göksedef D, Ömeroğlu S.N, İpek G. The reliability of estimated glomerular filtration rate in coronary artery bypass grafting. Turk Gogus Kalp Damar Dergisi. 2016;24(3):430-438.
49. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearence from serum creatinine Nephron 1979; 16: 31-41.
50. 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 urinary biomarker for ischemic renal injury. J Am Soc Nephrol. 2003;14:2534-2543.
51. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Ma Q, Bennett MR, Möckel 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;88:124-30.
52. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, Borregaard N. Isolation and primary structure

of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. J Biol Chem. 1993;268:10425-32.

53. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, Barasch J. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. J Am Soc Nephrol. 2007;18:407-13.
54. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Yang J, Mitsnefes M, Barasch J, Devarajan P. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. J Am Soc Nephrol. 2004;15:3073-82.
55. Filiopoulos V, Biblaki D, Vlassopoulos D. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a promising biomarker of contrast-induced nephropathy after computed tomography. Ren Fail. 2014;36:979-86.
56. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-an emerging troponin for kidney injury. Nephrol Dial Transplant. 2008;23:3737-3743.
57. Devarajan.P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. Biomark Med. 2010; 4: 265–280.
58. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: new paths for an old shuttle. Cancer Ther. 2007;5:463-470.
59. Huo W, Zhang K, Nie Z, Li Q, Jin F. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A Novel Kidney-Specific İnjury Molecule Playing Potential Double-Edged Functions İn Kidney İnjury Transplant Rev. 2010;24 (3):143-6.
60. Bailly V, Zhang Z, Meier W et al. Shedding of Kidney Injury Molecule-1, A Putative Adhesion Protein İnvolved in Renal Regeneration. J Biol Chem 2002;277:39739-48.
61. Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T et al. Urinary Kidney Injury Molecule-1: A Sensitive Quantitative Biomarker for Early Detection of Kidney Tubular Injury. Am J Physiol Renal Physiol 2006;290:517-29.
62. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. Kidney Int. 2002;62:237-44.
63. Decker T, Norgorad K. Microalbuminuria: Impliction for Micro and Macrovascular Disease. Diabetes Care 1992 s:1181–1191.
64. Kaplan NM. Microalbuminuria: A risk factor of vascular and renal complications of hypertension. Am J Med 1992; 92 (4–13) 85-125.
65. Ganda O. Microalbuminuria: Warth screening for in early morning urine samples in diabetic, hypertensive and elderly patients BMJ. 1992;304:1196–1197.

66. Yenice S, Müftüoglu O, Yılmaz N, Yalı S. Diabetin dejeneratif komplikasyonlarının prediktörü (ön habercisi): Mikroalbuminüri. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 1992;12 (5):377–381.
67. Gosling P, Czyz J, Nightingale P, Manji M. Microalbuminuria in the intensive care unit: Clinical correlates and association with outcomes in 431 patients. Crit Care Med. 2006;34:2158-66.
68. Metzger J, Kirsch T, Schiffer E, Ulger P, Mentes E, Brand K, Weissinger EM, Haubitz M, Mischak H, Herget-Rosenthal S. Urinary excretion of twenty peptides forms an early and accurate diagnostic pattern of acute kidney injury. Kidney Int. 2010;78:1252-62.
69. Zhang Z, Lu B, Ni H, Sheng X, Jin N. Microalbuminuria can predict the development of acute kidney injury in critically ill septic patients. J Nephrol. 2013;26:724-30.
70. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. Diabetes Care.2005;28:164-176.
71. Sugimoto K, Toda Y, Iwasaki T, Shimizu K, Kanazawa T, Muto N, Kawase H, Morimatsu H, Morita K, Maeshima Y, Mori K, Sano S. Urinary Albumin Levels Predict Development of Acute Kidney Injury After Pediatric Cardiac Surgery: A Prospective Observational Study. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2016;30:64-8.
72. Lorraine B. Ware, Ali C. M. Johnson, Richard A. Zager. Renal cortical albumin gene induction and urinary albumin excretion in response to acute kidney injury. Am J Physiol Renal Physiol. 2011;300:F628–F638.
73. Chirag R Parikh, Jonathan C Lu, Steven G Coca, Prasad Devarajan. Tubular proteinuria in acute kidney injury: a critical evaluation of current status and future promise. Ann Clin Biochem. 2010;47:310-312.
74. Freeland K, Hamidian Jahromi A, Duvall LM, Mancini MC. Postoperative blood transfusion is an independent predictor of acute kidney injury in cardiac surgery patients. J Nephropathol. 2015;4(4):121-6.
75. Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, Sint K, Thiessen-Philbrook H, Li S, Kim RW, Koyner JL, Coca SG, Edelstein CL, Shlipak MG, Garg AX, Krawczeski CD; TRIBE-AKI Consortium. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery. J Am Soc Nephrol. 2011;22(9):1737-47.

76. Zheng J, Xiao Y, Yao Y, Xu G, Li C, Zhang Q, Li H, Han L. Comparison of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass surgery in infants and young children. Pediatr Cardiol. 2013;34(4):880-6.
77. Maitra G, Ahmed A, Rudra A, Wankhede R, Sengupta S, Das T. Renal dysfunction after off-pump coronary artery bypass surgery: risk factors and preventive strategies. Indian J Anaesth. 2009;53(4):401-7.
78. Doddakula K, Al-Sarraf N, Gately K, Hughes A, Tolan M, Young V, et al. Predictors of acute renal failure requiring renal replacement therapy post cardiac surgery in patients with preoperatively normal renal function. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2007;6(3):314-8.
79. A. Mima, "Diabetic nephropathy: protective factors and a new therapeutic paradigm," Journal of Diabetes and Its Complications, vol. 27, no. 5, pp. 526–530, 2013.
80. R. H. Mehta, J. D. Grab, S. M. O'Brien et al., "Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery," Circulation, vol. 114, no. 21, pp. 2208–2216, 2006.
81. Keda F, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Mukai N, Hata J, et al. Haemoglobin A1c even within non-diabetic level is a predictor of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. Cardiovasc Diabetol. 2013;12:164.
82. Gumus F, Polat A, Sinikoglu SN, Yektaş A, Erkalp K, Alagol A. Use of a lower cut-off value for HbA1c to predict postoperative renal complication risk in patients undergoing coronary artery bypass grafting. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2013;27(6):1167-73.
83. Almac E, Ince C. The impact of storage on red cell function in blood transfusion. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2007;21:195–208.
84. Tinmouth A, Fergusson D, Yee IC, Hebert PC. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. Transfusion. 2006;46:2014 –2027.
85. Comporti M, Signorini C, Buonocore G, Ciccoli L. Iron release, oxidative stress and erythrocyte ageing. Free Radic Biol Med. 2002;32:568 –576.
86. Cardo LJ, Hmel P, Wilder D. Stored packed red blood cells contain a procoagulant phospholipid reducible by leukodepletion filters and washing. Transfus Apher Sci. 2008;38:141–147
87. Karkouti K, Wijeysundera 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.

88. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Loop FD, Starr NJ, Blackstone EH. Transfusion in coronary artery bypass grafting is associated with reduced long-term survival. Ann Thorac Surg. 2006;81(5):1650-7.
89. Porter GA. Contrast-associated nephropathy. Am J Cardiol. 1989;64:22E-26E
90. Toprak O, Cirit M. Risk factors and therapy strategies for contrast-induced nephropathy.Ren Fail 2006;28:365-381
91. Moura EB, Bernardes Neto SC, Amorim FF, Viscardi RC. Correlation of the EuroSCORE with the onset of postoperative acute kidney injury in cardiac surgery. Rev Bras Ter Intensiva, 2013;25(3):233-8.
92. T.M. Levi, M.S. Rocha, D.N. Almeida, R.T.C. Martins, M.G.C. Silva, N.C.P. Santana, I.T. Sanjuan, and C.M.S. Cruz. Furosemide is associated with acute kidney injury in critically ill patients,Braz J Med Biol Res,2012; 45(9): 827–833.
93. Galve E, Mallol A, Catalan R, Palet J, Me´ndez S, Nieto E, Diaz A, Soler-Soler J. Clinical and neurohumoral consequences of diuretic withdrawal in patients with chronic, stabilized heart failure and systolic dysfunction. Eur J Heart Fail 2005;7:892–898.
94. McKie PM, Schirger JA, Benike SL, Harstad LK, Chen HH. The effects of dose reduction of furosemide on glomerular filtration rate in stable systolic heart failure. JACC Heart Fail 2014;2:675–677.
95. Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R, Syed H, Ali S, Barasch J, Devarajan P. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study, Clin J Am Soc Nephrol, 2008;3:665-73.
96. Heise D, Rentsch K, Braeuer A, Friedrich M, Quintel M. Comparison of urinary neutrophil glucosaminidase-associated lipocalin, cystatin C, and α1-microglobulin for early detection of acute renal injury after cardiac surgery, Eur J Cardiothorac Surg, 2011;39:38-43.
97. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, Buchen C, Khan F, Mori K, Giglio J, Devarajan P, Barasch J. 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.

98. Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, Bobadilla NA, Bonventre JV. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury, Am J Physiol Renal Physiol, 2006;290(2):517-29
99. van Timmeren MM, van den Heuvel MC, Bailly V, Bakker SJ, van Goor H, Stegeman CA. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease,J Pathol, 2007;212(2):209-17
100. Venkata S. Sabbisetti, Sushrut S. Waikar, Daniel J. Antoine, Adam Smiles, Chang Wang, Abinaya Ravisankar, Kazumi Ito, Sahil Sharma, Swetha Ramadesikan, Michelle Lee, Rebeccah Briskin, Philip L.De Jager, Thanh Thu Ngo, Mark Radlinski, James W. Dear, Kevin B. Park, Rebecca Betensky, Andrzej S. Krolewski, and Joseph V. Blood Kidney Injury Molecule-1 Is a Biomarker of Acute and Chronic Kidney Injury and Predicts Progression to ESRD in Type I Diabetes. J Am Soc Nephrol, 2014; 25(10): 2177–2186.
101. Mirjan M. van Timmeren, Vishal S. Vaidya, Rutger M. van Ree, Leendert H. Oterdoom, Aiko P. J. de Vries, Reinold O. B. Gans, Harry van Goor, Coen A. Stegeman, Joseph V. Bonventre, and Stephan J. L. Bakker. High Urinary Excretion of Kidney Injury Molecule-1 Is an Independent Predictor of Graft Loss in Renal Transplant Recipients, Transplantatin, 2007;84(12): 1625–1630.
102. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Lim J, Thiessen-Philbrook H, Ansari N, Coca SG, Garcia-Tsao G, Parikh CR. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury,Hepatology,2014;60(2):622-32.