

■ Orjinal Makale

Erişkin hastalarda kardiyopulmoner-bypass sonrası gelişen akut böbrek hasarının erken tanısında neutrophil gelatinase-associated lipocalin ve sistatin C'nin önemi

Importance of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C in early diagnosis of cardiopulmonary bypass associated acute kidney injury in adult patients

Okan YILDIZ^{1*} , Selim ÇAPÇI² , Ahmet ÜNLÜ³ , Baran ŞİMŞEK⁴ , İlhan PAŞAOĞLU⁵ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Mehmet Akif Ersoy Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul/TÜRKİYE

²Tire Devlet Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, İzmir/TÜRKİYE

³Medical Park Uşak Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Uşak/TÜRKİYE

⁴Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Çanakkale/TÜRKİYE

⁵Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Ankara/TÜRKİYE

Öz

Amaç: Kardiyopulmoner bypass sonrası oluşan akut böbrek hasarı (CPB-ABH) mortalite ve morbidite artışı ile ilişkilidir. Postoperatif dönemde ABH erken tanısını sağlayacak biyobelirteçler tedavi başarısını artırabilir. Bu çalışmanın amacı neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) ve sistatin C (Cys C) seviyelerini ölçmek ve erken biyobelirteç olarak doğruluk ve güvenilirliği test etmektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız CPB kullanılarak uygulanan kalp cerrahisi sonrası ABH gelişen hastalarda kreatinin, NGAL ve Cys C düzeylerini karşılaştıran prospektif gözlemsel bir çalışmadır. Kırk üç hasta çalışmaya dâhil edildi. CPB'nin başlatılmasından sonra, önceden belirlenmiş iki zaman noktasında (6 ve 24 saat) NGAL ve Cys C için kan örnekleri alındı.

Bulgular: AKIN sınıflamasına göre, 8 hasta (% 44) ABH gelişti, 35 (% 56) hastada ABH gözlenmedi. Tüm parametreler için işletim karakteristiği eğrisi altında kalan alan (AUCROC) hesaplandı. AUCROC değeri 6.saat NGAL için 0,81 (%95 CI:0,63-1,0 p=006) ve 24. Cys C. için 0,867 (95% CI: 0,00-1,00 p: 0,004) idi. Bu nedenle, 6. saat NGAL ve 24. saat Cys C değerleri ABH teşhisi için tanısal değere sahiptir.

Sonuç: Çalışmamıza göre, 6. saatte NGAL ve 24. saatte Cys C düzeyleri, CPB-ABH erken teşhisi için güçlü bir tanısal değere sahiptir.

Anahtar kelimeler: Kardiyopulmoner Bypass; akut böbrek hasarı; neutrophil gelatinase-associated lipocalin; sistatin C

Sorumlu Yazar*: Okan Yıldız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Mehmet Akif Ersoy Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul/TÜRKİYE

E-posta: okanyildiz27@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6192-3111>

Gönderim: 03.09.2018 Kabul: 31.01.2019

Doi: 10.18663/tjcl.456033

Abstract

Aim: The development of acute kidney injury (AKI) after cardiopulmonary bypass (CPB) is associated with increased rates of mortality and morbidity. The identification of reliable biomarkers that allow earlier diagnosis of AKI in the post-operative period may increase the success of therapeutic interventions. The aim of our present study was to measure neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and cystatin C (Cys C) levels and to test the accuracy and reliability as an early biomarker.

Material and Methods: The study was designed as a prospective observational study, comparing creatinine, NGAL, and Cys C levels in patients who develop AKI or not after heart surgery using CPB. Forty-three patients met the inclusion criteria. We obtained blood samples for NGAL and Cys C at two predetermined time-points (6 and 24 hours) after the initiation of CPB.

Results: According to the AKIN classification, 8 patients (44%) developed AKI (AKI1 groups) and 35 (56%) did not (non-AKI). The areas under the receiver operating characteristic curve (AUCROC) values were calculated for all parameters. AUCROC value was 0.81 (95% CI: 0, 63 to 1, 00) for 6th hours NGAL and 0.867 (95% CI: 0, 00-1, 00, p: 0.004) for 24th Cys C. Therefore, NGAL measured in 6th hours and 24th Cys C, have diagnostic value for early diagnosis of acute kidney injury.

Conclusion: Based on our study, NGAL levels measured in 6th hour, and Cys C levels measured in the 24th hour have high predictive value for early diagnosis for CPB-ABH.

Keywords: Cardiopulmonary bypass; acute kidney injury; neutrophil gelatinase-associated lipocalin; cystatin C

Giriş

Kalp cerrahisinde en önemli postoperatif sorunlardan biri akut böbrek hasarında (ABH). Erken başlangıçlı ABH mortalite ve morbidite üzerine direkt etkilidir [1]. Yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) en büyük sorunlardan biri, ABH'nin geç tanınması ve tedavisinde gecikme yaşanmasıdır. Tüm bu nedenlerden dolayı ABH'nin daha erken saptanması için yeni biyobelirteçler araştırılmaktadır [2,3]. Bunlardan biri olan neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL); kan veya idrarda hali hazırda mevcut değildir. Proksimal tübül epitelyum hasarında aktif olarak nötrofillerden sentezlenerek kanda ölçülebilir hale gelmektedir. Diğer bir biyobelirteç olan sistatin C (Cys C) ise tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilir ve glomerüler filtrasyon yoluyla atılır. Serum değerleri glomerüler filtrasyon hızına (GFR) karşılık gelmektedir ve yüksek kan değerleri ABH'ye işaret etmektedir [4]. NGAL ve Cys C'nin ABH tanısı için erken biyobelirteç olduğunu gösteren çalışmalar vardır [5-9]. Ancak, bu belirteçlerin kardiyopulmoner bypass (CPB) uygulanmış erişkinlerdeki tanılarda değeri net olarak ortaya konamamış olup, iki belirtecin beraber değerlendirildiği çalışma sayısı azdır. Bu çalışmanın amacı plazma NGAL ve serum Cys C seviyelerini ölçmek ve ABH tespitinde erken biyobelirteç olarak doğruluk ve güvenilirliği test etmektir.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma, CPB kullanılarak uygulanan kalp cerrahisi sonrası ABH gelişen hastalarda sCr, NGAL ve Cys C düzeylerini karşılaştıran prospektif gözlemsel bir çalışma olarak tasarlandı. Hastane etik kurul onayı ve hasta onamları alındıktan sonra; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim dalında Nisan 2010- Eylül 2010 tarihleri arasında elektif açık kalp cerrahisi uygulanan 43 hasta çalışmaya dâhil edildi. 18 yaşından küçük olan, acil operasyona alınan (hastaneye yatışından sonraki ilk 24 saatte operasyona alınan), ameliyat öncesi bilinen bir böbrek hastalığı olan ve/veya operasyon öncesi sCr değerleri 1,5 mg/dL'nin üzerinde olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Her hastadan bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışmada Helsinki Bildirgesi'nin kuralları uygulandı.

Renal profil (BUN, sCr) ameliyat öncesi, postoperatif sıfırıncı, birinci ve ikinci günlerde bir defa ölçüldü. Tüm hastalar için intraoperatif ve postoperatif olaylar ve laboratuvar incelemeleri kaydedildi. Glomerüler filtrasyon oranı (GFR), Renal Hastalık formülündeki Diyetin Modifikasyonu [10] kullanılarak hesaplandı.

İstatistiksel kıyaslamaların yapılmasından önce hastaların ABH tanısı için 6. ve 24. saat Acute Kidney Injury Network (AKIN, Tablo 1) sınıflamaları ayrı hesaplandı [11]. Geleneksel biyobelirteçler kullanıldığı için ABH gelişen hasta grubu 24.saat değerlerine göre oluşturuldu. Hastalar AKIN kriterlerine göre iki gruba ayrıldı (ABH gelişen ve ABH gelişmeyen).

Cerrahi Prosedürler

Tüm hastalara, induksiyonda Etomidat 0,4 mg/kg, Fentanil 1 µg/kg, Veküronyum bromür 0,1 mg/kg kullanıldı. Anestezi idamesinde, CPB başlangıcına kadar %50 oksijen ve %50 hava karışımı içinde MAK (Minimal Alveolar Konsantrasyon) değeri 1 olacak şekilde Sevoflurane ve Remifentanil 0,25-0,5 µg/kg/dk infüzyon uygulandı. Non-pulsatil CPB akımı 2,4 ml/m² ve ortalama perfüzyon basıncı 40-60 mmHg olacak şekilde sağlandı. CPB sırasında orta derecede hipotermi (28-32 C) uygulandı. Hct seviyesi %20 üzerinde tutuldu. Aortik kros klemp konulduktan sonra 15-20 ml/kg potasyumlu soğuk kan kardiyoplejisi ve beraberinde soğuk topikal salin ile kardiyak arrest oluşturuldu. Cerrahi girişimin bitişini takiben anestezi amaçlı kullanılan ilaçlar kesilerek hasta entübe olarak yoğun bakım ünitesine götürüldü.

Entübasyon sonrası takılan sonda ve idrar akımı ölçüm sistemi ile saatlik idrar çıkışı takip edildi. Kristalloid solüsyon 1ml/kg/saat olarak idame sıvı tedavisi başlandı. Saatlik idrar miktarının 20 cc/saat'in (0,5 ml/kg) altına düşmesi ve bunun 2 saat devam etmesi oligüri olarak değerlendirildi. Diüretik verilmeden önce kardiyak debinin optimize edilmesi için hastanın volüm durumu değerlendirildi. Uygun sıvı durumuna rağmen oligüri varsa 20 mg furosemid intravenöz olarak yapıldı. Tedaviye devam ediyor ise dozlar artırılarak tekrar edildi veya furosemid perfüzyonu (0,1-0,5 mg/kg/saat) başlandı. YBÜ hastalarda meydana gelen hipotansiyon durumlarında (OAB <50mmHg) sırası ile kristalloid ve kolloid sıvılar, dopamin, hemodinamiyi bozan bradikardi durumlarında ise atropin kullanıldı. Hct değeri %25'in üstünde olacak şekilde ihtiyaç duyulduğunda kan transfüzyonu yapıldı.

Örneklerin toplanması ve değerlendirme

NGAL ve Cys C için CPB başlatılması sonrası 6. ve 24. saatte kan örnekleri alındı. Numuneler santrifüj edildi ve daha sonra nihai analizler için -40° C'de saklandı. Human Lipocalin-2/NGAL ELISA kiti ve Cystatin C ELISA kiti (®, BioVendor Research and Diagnostic Products, Brno, Czech Republic) kullanılmıştır. Çalışmalar Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Araştırmada kullanılacak analiz yöntemlerinin belirlenmesi amacıyla Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testleri uygulandı. Araştırmada, grup karşılaştırmaları, Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Ayrıca kategorik değişkenler arasındaki dağılımlar ki-kare analizi ile test edildi. Üzerinde

durulan değişkenlerin (6. saat SCr, NGAL, Cys C ve 24. saat SCr, NGAL, Cys C) hastalığı ayırma kabiliyetleri ROC ile araştırıldı (AUCROC ve %95 güven aralıkları ile değerlendirildi). AUCROC değerleri, 0,90-1,0 mükemmel, 0,75-0,89 iyi, 0,75-0,50 zayıf ve <0,50 tanısal değeri yok olarak tanımlanmıştır [12]. Analizlerin gerçekleştirilmesi için SPSS 15.0 paket programı kullanıldı, istatistiksel anlamlılık sınırı olarak p<0,05 seçildi. Sürekli değişkenler ise ortanca (min.-maks.) şeklinde özetlendi.

Bulgular

Hastaların yaş ortalaması 56,6 ± 13,02, vücut kitle indeksi 27,7 ± 4,7 idi. 24 erkek (% 56) ve 19 kadın (% 44) hasta vardı. 16 (% 37) hasta 60 yaşın üzerindeydi. 24. saat AKIN kriterlerine göre 8 (%18,6) hastada ABH tespit edildi. 8 hastanın tümü evre 1 (Tablo 1) olarak sınıflandırıldı ve klinik olarak ilerleme gözlenmedi. ABH gelişen hastalara mayi kısıtlanarak ve nefrotoksik ilaçlardan kaçınılarak tedavi uygulandı; yakın laboratuvar ve klinik takip uygulanarak izlem yapıldı. Özel bir medikal tedavi uygulanmadı.

Tablo 1. Acute Kidney Injury Network (AKIN) Evreleme Kriterleri

Evre	SCr Kriterleri	İdrar çıkışı Kriterleri
1	SCr'de ≥26,5 µmol/L (≥0,3 mg/dL) artış / bazal değere göre 1,5-2 kat artış	6 saat için <0,5 mL/kg/st
2	SCr'de bazal değere göre >2-3 kat artış	12 saat için <0,5 mL/kg/st
3	SCr'de bazal değere göre >3 kat artış / SCr'de akut 44 µmol/L (0,5 mg/dL) bir artış ile beraber ≥354 µmol/L (≥4 mg/dL) olması / RRT ihtiyacı	24 saat için <0,3mL/kg/st / 12 saat için anüri

ABH, akut böbrek hasarı; GFR, glomerüler filtrasyon hızı; RRT, renal replasman tedavisi; SCr, serum kreatinin düzeyi.

ABH gelişen ve gelişmeyen grup arasındaki preoperatif, intra ve postoperatif verilerin karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir. Preoperatif faktörler arasında sadece atriyal fibrilasyon varlığı (p=0,02) artmış ABH insidansı ile ilişkili bulundu. Preoperatif sCr seviyesi ve GFR değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Operasyon tipine bakılmaksızın intraoperatif faktörler arasında kros klemp süresi (dk) ABH insidansı ile ilişkili bulundu (p=0,026). Postoperatif veriler ile ilgili olarak YBÜ' de inotropik ajan kullanımı (p=0,004) ve revizyon gereksinimi (p=0,034) dışında ABH ile ilişkili bir faktör tespit edilemedi. Çalışma süresince mortalite yoktu. Entübasyon süreleri, yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri ABH gelişen grupta daha yüksek olmasına rağmen, bu durum istatistiksel anlamlılık göstermedi (p>0,05) (Tablo 2).

Tablo 2. ABH gelişen ve gelişmeyen grup arasındaki preop, intraop ve postoperatif verilerin karşılaştırılması

Değişkenler	ABH - (n=38)	ABH + (n=8)	p
Yaş (yıl)	55,11±13,53	63,38±8,08	0,101
Cinsiyet (Kadın)	14 (%40)	5 (%62,5)	0,432
VKİ (kg/m ²)	27,32±4,69	29,97±4,42	0,206
Preop. sCr(mg/dL)	0,97±0,2	0,94±0,23	0,640
Preop. GFR	77,5±21,8	73,7±19,5	0,925
Reoperasyon	9 (%25,7)	1 (%12,5)	0,425
Hipertansiyon	25 (%71,4)	4 (%50,0)	0,243
Diabetes mellitus	10 (%28,6)	1 (%12,5)	0,347
EF (30-50%)	3 (%8,5)	1 (%12,6)	0,730
KOAH	10 (%28,6)	4 (%50)	0,243
AF	1 (%2,9)	2 (%25,0)	0,027
AKZ (dk)	48,5±17,9	66,8±21,2	0,026
TPZ (dk)	78,1±23,7	99,0±29,9	0,054
CABG	24 (%68,6)	4 (%50)	
Kapak Cerrahisi	7 (%20)	4 (%50)	0,169
Diğerleri	4 (%11,4)	0 (%0,0)	
Kan Ürünü	34 (%97,1)	7 (%87,5)	0,243
Diüretik	8 (%22,9)	1 (%12,5)	0,516
Ekstübasyon süresi (saat)	8,9±6,2	13,0±11,4	0,085
YBÜ kalış (saat)	54,4±23,6	63,5±35,0	0,402
Taburculuk (gün)	6,8±2,34	8,3±3,15	0,119
6.saat Drenaj	257,2±170,3	263,1±162,5	0,500
24.saat Drenaj (cc)	567,5 ±319,35	696,8 ±945,7	0,381
Postoperatif inotrop	5 (%14,3)	5 (%62,5)	0,004
Postoperatif Kan Ürünü	20 (%57,1)	4 (%50)	0,714
Postoperatif Diüretik	20 (%57,2)	7 (%87,5)	0,274
Revizyon	0 (%0,0)	1 (%12,5)	0,034
SVO	2 (%5,7)	0 %0,0	0,489
Deliryum	3 (%8,6)	2 (%25)	0,191
Aritmi	9 (%25,7)	3 (%37,5)	0,503

ABH, akut böbrek hasarı; AKIN, Acute Kidney Injury Network; GFR, glomerüler filtrasyon hızı; RRT, renal replasman tedavisi; SCr, serum kreatinin düzeyi VKI, vücut kitle indeksi; BUN, kan üre azotu; GFR, glomerüler filtrasyon hızı; KOAH, kronik obstruktif akciğer hastalığı; AF, atriyal fibrilasyon; CABG koroner arter bypass greftleme; AKZ, aort klamp zamanı; TPZ, total perfüzyon zamanı; SVO, serebrovasküler hastalık

NGAL ve Cys C

ABH gelişen hastaların gelişmeyen hastalara göre, CPB sonrası 6. saatte alınan NGAL seviyelerinin belirgin yüksek olduğu, bu yüksekliğin 24.saat alınan NGAL düzeylerinde azalarak devam ettiği tespit edildi (Tablo 3). ABH gelişen hastaların gelişmeyen hastalara göre, CPB sonrası 6. saatte alınan Cys C seviyelerinin az miktarda yüksek olduğu, bu yüksekliğin 24. saat alınan Cys C düzeylerinde belirgin artarak devam ettiği tespit edildi (Tablo 3).

24. saat AKIN sınıflamasına göre 6. saat SCr, GFR, NGAL ve Cys C için AUCROC hesaplandı (Tablo 4) ve değerleri sırasıyla

0,50, 0,46, 0,81, 0,66 olarak tespit edildi. Bu değerler içerisinde sadece NGAL için hesaplanan AUCROC: 0,81 değeri istatistiksel olarak anlamlı çıktı (p=0,006). Diğer değerler için hesaplanan AUCROC değerleri istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermedi (p>0,05). Youden analizi kullanılarak anlamlı çıkan tek değer olan NGAL için hesaplanan eşik değeri ise 2,883 ng/ml olarak tespit edildi. Yani bu değer üstünde ölçülen NGAL; ABH için bağımsız erken bir belirteç olarak kabul edildi.

Tablo 3. Biyobelirteçlerin zamana göre değişimi

Biyobelirteç	Tüm hastalar n:43	ABH olmayan n:35	ABH olan n: 8	p
NGAL 6 st (ng/ml)	3,05±1,3	2,7±1	4,4±1,6	,006
NGAL 24 st (ng/ml)	1,9±0,78	1,9±0,73	2,2±0,78	,365
Cys C 6 st (ng/ml)	934±278	901±249	1081±362	,156
Cys C 24 st (ng/ml)	1104±264	1050±234	1338±275	,015

ABH, akut böbrek hasarı; NGAL, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, Cys C, Sistatin C

24.saat AKIN sınıflamasına göre 24.saat sCr, GFR, NGAL ve Cys C için AUCROC hesaplandı (Tablo 4) ve değerleri sırasıyla 0,85, -0,16 (+ 0,84), 0,60, 0,779 olarak tespit edildi. Bu değerler içerisinde sadece NGAL için hesaplanan AUCROC: 0,60 değeri istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermedi (p>0,05). SCR, GFR ve Cys C için hesaplanan AUCROC değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı sonuçlandı (sırasıyla p=0,008, p=0,004, p=0,015). Youden analizi kullanılarak çıkan sonuçlar için hesaplanan eşik değerleri ise sCr:1,040 mg/dL, GFR:69 (mL/dk/1,73 m²), Cys C:1476,9 ng/mL olarak tespit edildi.

Tablo 4. Tanısal Testlerin AUCROC Değerleri

Test	AUCROC	p	CI %95*
6.saat SCr (mg/dL)	0,50	1,000	0,22-0,77
6.saat GFR (ml/dk/1.73 m ²)	0,46	0,767	0,20-0,73
6.saat NGAL (ng/ml)	0,81	0,006	0,61-1,0
6.saat Cys C (ng/ml)	0,66	0,156	0,41-0,91
24.saat SCr (mg/dL)	0,80	0,008	0,59-1,00
24.saat GFR (ml/dk/1.73 m ²)	0,16	0,004	0,0-0,34
24.saat NGAL (ng/ml)	0,60	0,365	0,38-,82
24.saat Cys C (ng/ml)	0,77	0,015	0,56-,98

ABH, akut böbrek hasarı; AKIN, akut böbrek hasarı ağı; GFR, glomerüler filtrasyon hızı; SCr, serum kreatinin düzeyi; NGAL, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, Cys C, Sistatin C; AUCROC, eğri altında kalan alan, *CI %95 Ortalamanın %95 güven aralığı: Geniş bir güven aralığı, tahminimizin hassas olmadığını gösterir. Güven aralığının dar olması durumunda tam tersi geçerlidir

Tartışma

CPB sonrası ABH önemli mortalite ve morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır [2, 13, 14]. Daha güncel olarak, geçici azoteminin (başlangıcından sonra 72 saat içinde, hızlı bir şekilde

düzelen ABH) bile masum bir durum olmadığı ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir [15]. SCr'de 0,5 mg/dL artışın hasta bakım maliyetlerinin yükselmesine neden olabilmektedir [16]. Çalışmamızda mortalite izlenmedi. Ancak ABH gelişen hastalarda mekanik ventilatör, YBÜ ve hastanede kalış süresi gelişmeyen hastalara göre daha uzun bulundu. Ama bu durum istatistiksel olarak kanıtlanamadı.

CPB sonrası ABH farklı patofizyolojik mekanizmaların etkileşimi sonucudur. En önemli iki neden; hasta kaynaklı nedenler ve CPB'dir [2, 14, 17]. Çalışmamızda, ABH gelişmesinde hasta kaynaklı en önemli riskler olan [2]; yaş, kadın cinsiyet, preoperatif SCr seviyesi ve GFR açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunamadı. Sadece preopetarif AF ritmi ABH için istatistiksel olarak bağımsız bir risk sayıldı. Reoperasyon ve yapılan ameliyatın türü ABH açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermedi. AKZ, revizyon uygulanması ve ameliyat sonrası inotropik ilaç kullanımı ABH için istatistiksel olarak bağımsız birer risk sayıldılar. Önemli bir faktör olan CPB süresi ise ABH gelişen grupta daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak sınırdan bir anlamsızlık söz konusu oldu.

Birçok çalışmanın göstermiş olduğu gibi CPB sonrası ABH tanısı için erken bir belirteç yoktur. AKIN ve diğer sistemler geleneksel biyobelirteçleri (sCr, GFR idrar çıkış miktarı) kullanırlar ve bunlar gerçek zamanlı yükselmezler. Süreç devam ettikçe, ilerleyen zamanda yükselme yaparlar ve özgünlük kusurları vardır [14, 18]. Çalışmamızda, ABH gelişen hastalarda geleneksel biyobelirteçlerin tanısız değerleri ölçüldü. 6. ve 24. saat sCr ve GFR için AUCROC hesaplandı. Erken prognostik değerlendirme yapmak içinde AUCROC değerleri zayıf kaldı. Bu sonuçlara göre sCr ve GFR ABH erken tespiti için tanısız değere sahip değildir ve ikisi de 24. saat ve sonrası tanısız anlamlılık kazanmaktadır.

Bu sonuçlara ışığında, çalışmamız ABH'nin erken tespiti için yardımcı olabilecek başka belirteçlere ihtiyacımız olduğunu göstermiştir. Bu yeni belirteçler içinde NGAL, en çok çalışılan ve en çok umut verendir [14]. CPB ilişkili ABH açısından, yetişkin ve pediatrik hastalarda yapılan çalışmalarda bağımsız bir belirteç olarak bulunmuştur [15,19]. 426 erişkin hasta ile yapılan büyük prospektif bir çalışmada [20], TPZ ve AKZ ile idrardaki NGAL'in yükselmesi arasında korelasyon bulunmuştur. TPZ ve AKZ renal hipoperfüzyonun önemli bir nedenidir ve ABH gelişmesi için birer risk faktörü oldukları bildirilmiştir [21]. SCr ise TPZ ve AKZ ile bir korelasyon göstermemiştir. Başka bir çalışmada [6], 2. saatte NGAL düzeyinin sadece ABH tahmini için son derece duyarlı ve özgül olduğu, aynı zamanda 12. saatte NGAL düzeyinin hastanede kalış süresinin bir belirteci olduğunu belirtilmiştir.

Başka bir çalışmada, 2. saat idrar NGAL düzeyinin ABH şiddetinin ve süresinin, hastanede kalış süresinin, RRT ihtiyacının ve 196 tane CPB uygulanan çocukta mortalitenin gerçek bir belirteci olduğu bulunmuştur [7]. Bununla beraber, güncel bir çalışmada [22], öncekilerle çelişen sonuçlar ortaya çıkmıştır. NGAL'in ABH için özel bir test olmadığı, uygun bir belirteç olamayacağına sonucuna varılmıştır. Bunu destekleyen başka bir çalışmada, NGAL operasyon öncesi normal böbrek fonksiyonlarına sahip hastalarda erken bir belirteç olduğu, operasyon öncesi GFR (<60 mL/dk) olan hastalarda gösterge olamayacağı sonucuna varılmıştır [23]. Benzer bir çalışma ve derlemede, kalp cerrahisi geçiren erişkin hastalarda tanıda daha az tutarlı bulunmuştur ve farklılığın nedeni tam olarak açıklanamamıştır [6,12]. Çalışmamızda, 6. saat NGAL erken ABH gelişmesi açısından bağımsız bir belirteç olarak bulunmuştur. ABH ile belirgin bir korelasyon göstermektedir. 24. saat NGAL ise ABH gelişmesi açısından bağımsız bir belirteç değildir. NGAL düzeylerinin postoperatif 6 saatte hızlı yükselmesi ve 24 saatte düşme göstermesi, daha önceden bildirildiği gibi, NGAL için kalp cerrahisi ile ilişkili tübüler hasarın bir belirteci olabileceğini düşündürmektedir [4]. SCr temelli ABH tanısı olmayan hastalarda NGAL konsantrasyonlarındaki artış, konvansiyonel sCr temelli kriterlerle tespit edilemeyen böbrek hasarı gelişen bireyleri gösterebilir.

Cys C ise GFR için potansiyelli bir biyobelirteç olup sCr'den farklı olarak yaştan, cinsiyetten ve kas kitlesinden etkilenmemektedir. Tüm çekirdekli hücreler tarafından sentezlenir ve kas tarafından üretilen kreatininden farklı olarak, bireylerdeki ve kas kütlesindeki farklılıklardan etkilenmez [24]. Bu yüzden Cys C ise GFR'nin değerlendirilmesinde çekici bir belirteçtir. Cys C için erken çalışmalar çok değişken sonuçlar vermişlerdir. Bu yüzden ABH erken belirteci olması ile ilgili durum açık değildir [25]. CPB uygulanan 372 çocuk hastadan prospektif olarak toplanan serum Cys C seviyeleri CPB sonrası 12. saatte ABH gelişen hastalarda belirgin olarak yüksek olduğu ve bu yüksekliğin 24 saat boyunca kaldığı bildirilmiştir. Bu çalışmada Cys C ve SCr karşılaştırılmıştır. Cys C daha erken ve daha doğru bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir. 6. ve 24. saat bakılan Cys C ABH gelişmesi açısından bağımsız belirteç olarak bulunmadı. 6. saat Cys C'nin AUCROC değerleri daha yüksek bulundu. Bu verilere göre Cys C SCr'ye göre daha erken yükselen bir belirteç değildir. Ama daha yüksek tanısız değere sahip bir biyobelirteç olduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir. 6. saat NGAL ABH için erken belirteç olarak güçlü bir tanısız değere sahiptir. Bu durum 24. saat bakılan NGAL için geçerli değildir. Tam tersi olarak Cys C erken gösterge olma gücü

zayıf, 24. saat gösterge gücü ise kuvvetli bir tanısal test olarak değerlendirilmiştir. Aynı zamanda Cys C'nin SCr'ye göre daha güçlü bir tanısal değere sahip olduğu saptanmıştır. Bu yüzden 6. saat NGAL ve 24. saat Cys C beraber değerlendirilirse tek başlarına olandan daha güçlü bir tanısal güze sahip olabilirler. Homojen, hasta gruplu çalışmalarda AUCROC değerleri >0,90 olarak bulunurken, daha heterojen olan (erişkin kalp cerrahisi ve genel YBÜ hastaları) gruplar arasında yapılan çalışmalarda çok daha düşük AUCROC değerleri bulunmuştur [26]. Çalışmamız kalp cerrahisi uygulanan erişkin hasta grubunu içermektedir. Pediatrik gruplara göre çok daha heterojen bir gruptur. Buna rağmen NGAL AUCROC değeri erken dönemde 0,81 bulunmuştur. Aynı zamanda Cys ile ilgili yapılmış nispeten daha az çalışmadan elde edilen bilgilerle karşılaştırılacak olursak daha net bilgilere ulaşılmıştır.

Bazı değerler istatistiksel olarak sınırdan anlamsız çıkmıştır. Bu durum örneklem sayımızın azlığı ve ABH olan grubun sayısal küçüklüğü ile ilişkili olabilir. Sayının artması durumunda bazı konular ile ilgili daha anlamlı sonuçlar almak muhtemeldir.

Sonuç

Sonuç olarak, NGAL CPB ABH'nin erken belirleyicileri olarak düşünülebilir. ABH'nin konvansiyonel tanımlarına dayanan klinik tanıdan önce 24 saate kadar ABH teşhisine izin verir. Yüksek riskli hastalar, geri dönüşümsüz yaralanma meydana gelmeden önce başlatılacak erken tedavilerden fayda sağlayabilirler. Cys C ile ölçülen GFR daha sağlıklı sonuçlar verebilir. Bu konu ile ilgili çalışmaların, çok merkezli, multidisipliner, daha fazla hasta sayısı içeren heterojen grupların yer aldığı, biyobelirteçlerin ayrı ayrı değerlendirilmesi yerine kombine şekilde denendiği şekilde olmasını öneriyoruz.

Yazının bir başka yere yayın için gönderilmediğinin beyanı: Bu çalışmanın içindeki materyalin tamamı ya da bir kısmının daha önce herhangi bir yerde yayınlanmadığını ve hâlihazırda da yayın için başka bir yerde değerlendirilmediğini beyan ederim.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkarı dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar;

1. Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared JP, Paganini EP. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int* 2005; 67: 1112-19.
2. Kumar AB, Suneja M. Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *Anesthesiology* 2011; 114: 964-70.

3. Erdoğan MB, Demirpençe Ö, Yıldırım M. Kardiyovasküler Cerrahi Sonrası Gelişen Akut Böbrek Yetmezliğinin Tanısında Kullanılan Erken Dönem Belirteçler. *ACU Sağlık Bil Derg* 2016;14-19
4. Sudi-Ghonemy TA, Amro GM. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and plasma cystatin C (CysC) as biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014; 25: 582-88
5. Mishra J, Dent C, Tarabishi R et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231-38.
6. Dent CL, Ma Q, Dastrala S et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care* 2007; 11: 127.
7. Bennett M, Dent CL, Ma Q et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 665-73.
8. Soni SS, Pophale R, Ronco C. New biomarkers for acute renal injury. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 1257-63.
9. Haase M, Bellomo R, Devarajan P et al. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 124-30.
10. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 117-31.
11. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: 31.
12. Ray P, Le Manach Y, Riou B, Houle TT. Statistical evaluation of a biomarker. *Anesthesiology* 2010; 112: 1023-40.
13. Lewington A, Kanagasundaram S. Renal Association Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury. *Nephron Clinical Practice* 2011; 118: 349-90.
14. Mariscalco G, Lorusso R, Dominici C, Renzulli A, Sala A. Acute kidney injury: a relevant complication after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 1539-47.
15. Uchino S, Bellomo R, Bagshaw SM, Goldsmith D. Transient azotaemia is associated with a high risk of death in hospitalized patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1833-39.
16. Wagener G, Jan M, Kim M et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006; 105: 485-91.



17. Garwood S. Cardiac surgery-associated acute renal injury: new paradigms and innovative therapies. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24: 990-1001.
18. Karadeniz Z, Tuncel Z, Yapıcı N et al. Akut Böbrek Hasarının Erken Tanısında Plazma NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) Etkinliğinin Off-pump ve On-pump Kalp Cerrahisinde Karşılaştırılması. *Göğüs-Kalp-Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2013; 168-174
19. Tuladhar SM, Puntmann VO, Soni M, Punjabi PP, Bogle RG. Rapid detection of acute kidney injury by plasma and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 53: 261-66.
20. Wagener G, Gubitosa G, Wang S, Borregaard N, Kim M, Lee HT. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 425-33.
21. Fischer UM, Weissenberger WK, Warters RD, Geissler HJ, Allen SJ, Mehlhorn U. Impact of cardiopulmonary bypass management on postcardiac surgery renal function. *Perfusion* 2002; 17: 401-406.
22. Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam MC et al. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *Biomarkers* 2009; 14: 423-31
23. McIlroy DR, Wagener G, Lee HT. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery: the effect of baseline renal function on diagnostic performance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 211-19.
24. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 221-26
25. McIlroy DR, Wagener G, Lee HT. Biomarkers of acute kidney injury: an evolving domain. *Anesthesiology* 2010; 112: 998-1004.
26. Lameire NH, Vanholder RC, Van Biesen WA. How to use biomarkers efficiently in acute kidney injury. *Kidney Int* 2011; 79: 104