

Kardiyak Cerrahi ile İlişkili Akut Böbrek Hasarı ve Saptanmasında Biyomarkerler

Emel Gündüz ©
Tülin Aydoğdu Titiz ©

Biomarkers in the Detection of Acute Renal Injury Associated with Cardiac Surgery

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Conflict of Interest: No conflict of interest between authors.

Cite as: Gündüz E ve Aydoğdu Titiz T. Kardiyak cerrahi ile ilişkili akut böbrek hasarı ve saptanmasında biyomarkerler, GKDA Derg. 2019;25(2):79-88.

Öz

Kardiyak cerrahi ile ilişkili akut böbrek hasarı da (KCI-ABH), yaklaşık %30 oranında olup, postoperatif gelişen ABH nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. ABH; artmış morbidite, mortalite ve hastanede kalış süresi ile ilişkilidir. KCI-ABH insidansı, ABH'nin tanımlamasına bağlı olarak değişmekte, RIFLE, AKIN ve en son "Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)" kriterlerini tanımlanmış ve günümüzde kullanılmaktadır.

KCI-ABH etyopatogenezinde; eksojen ve endojen toksinler, metabolik anomaliler, iskemi-reperfüzyon hasarı, inflamasyon ve oksidatif stres gibi birçok faktör yer almaktadır. Birçok kez bu etyolojik nedenler tek başlarına değil, perioperatif dönemde hemodinamik instabilite, mikrosirkülasyon disfonksiyon, kardiyopulmoner bypass sırasında pompa akımı ve perfüzyon basıncı, hipotermi, hemodilüzyon ve transfüzyon gibi faktörler aynı anda bulunup hasar oluşturma riskini katlanarak arttırmaktadırlar.

Ayrıca preoperatif dönemde hasta ile ilişkili; KCI-ABH riskini arttıran birçok faktör belirtilmiştir. Cerrahi yöntem ve hasta ile ilişkili faktörlerin etkileşimi bu hastalarda, renal fonksiyonların azalmasına yol açmaktadır. Renal fonksiyonların ölçümünde kullanılan, idrar çıkışı ve serum kreatinin değerlerinin ABH tespitindeki sınırlılıkları nedeniyle, daha duyarlı parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle böbrek fonksiyonlarının bir belirteci olduğu düşünülen, sistatin C ilk olarak postoperatif ABH'nin erken tespiti için kullanılmış, ancak henüz net kanıtlar bulunamamıştır. Son dönemde; İnterlökin-18 (IL-18), Nötrofil Gelatinaz ile ilişkili Lipokalin (NGAL), İnsulin-Benzeri Büyüme Faktörünü Bağlayıcı Protein (IGFBP7) ve Metalloproteinaz 2'nin Doku İnhibitörü (TIMP-2) gibi daha duyarlı ve erken dönemde tespit edilebilen biyobelirteçlerin; hem KCI-ABH, hem de genel olarak ABH'nin tespiti için kullanılabileceğini belirten literatür verileri bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: akut böbrek hasarı, açık kalp cerrahisi, sistatin C, NGAL, IL-18

ABSTRACT

The incidence of cardiac surgery associated acute kidney injury (CSA-AKI) associated is about 30% and it is the second most common cause of AKI; increased morbidity, mortality and hospital stay. The incidence of CSA-AKI varies depending on the definition of AKI, currently RIFLE, AKIN and the latest Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria have been defined and being used today.

Many factors such as exogenous and endogenous toxins, metabolic anomalies, ischemia-reperfusion injury, inflammation and oxidative stress are involved in the etiopathogenesis of CSA-AKI; Many times these etiological factors, not alone but in combination of hemodynamic instability during perioperative period, microcirculatory dysfunction, pump flow during cardiopulmonary bypass and perfusion pressure, hypothermia, hemodilution and transfusion. increase the risk of acute renal injury.

Besides, many patient-related factors which also increase the risk of CSA-AKI have been found. The interaction between surgical method and patient-related factors leads to a decrease in renal function in these patients. More sensitive parameters are needed due to the limitations of urine output and serum creatinine levels used in the measurement of renal function in AKI Therefore, cystatin C, which is thought to be a marker of renal function, was initially used for early detection of postoperative AKI, but no clear evidence has yet been found. Recently; literature data indicating that more sensitive biomarkers that can be detected at an early stage such as Interleukin-18 (IL-18), Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), Insulin-like Growth Factor-Binding Protein 7 (IGFBP7) and Tissue Inhibitor Metalloproteinases 2 (TIMP-2); can be used in the detection of CSA-AKI and generally AKI can be used for detection.

Keywords: Akut kidney injury, open heart surgery, cystatin C, NGAL, IL-18

Alındığı tarih: 08.05.2019
Kabul tarihi: 10.06.2019
Yayın tarihi: 30.06.2019

Emel Gündüz

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD
Antalya - Türkiye

✉ dregunduz@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-0306-9770

T. Aydoğdu Titiz 0000-0003-0942-5067
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD
Antalya - Türkiye

Hastane yatışına bağlı kazanılmış akut böbrek hasarı (ABH) %2-18 oranında görülmekte ve kardiyak cerrahi ile ilişkili (KCi-ABH) ise yaklaşık %30 olup, postoperatif gelişen ABH nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır [1-6]. Kalp cerrahisi sonrası serum kreatinin düzeylerinde minimal bir artışın dahi olduğu hastalarda, 30 günlük mortalite 3 kat artmakta ve renal replasman tedavisi (RRT) gerektiren ciddi ABH olgularında, mortalitede %63 oranında artış ortaya çıkmaktadır [7,8].

KCi-ABH sıklığı, ABH'nin tanımlamasına bağlı olarak değişmekte olup, son yıllarda ABH tanımlaması için konsensüs kriterleri yayınlanmıştır. Bunların ilki 2004 yılında "Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)" tarafından oluşturulan RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of Function, End-Stage Kidney Disease) kriteridir. En son 2012 yılında "Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)" tarafından yeni bir tanımlama getirilmiştir [2,9].

KCi-ABH etyopatogenezinde; eksojen ve endojen toksinler, metabolik anomaliler, iskemi-reperfüzyon hasarı, nörohormonal aktivasyon, inflamasyon ve oksidatif stres gibi birçok faktör yer almaktadır [10].

Cerrahi yöntem ve hasta ile ilişkili faktörlerin etkileşimi bu hastalarda, renal fonksiyonların azalmasına neden olmaktadır. Klasik olarak renal fonksiyonlar, serum kreatinin değerinin ölçümü ve idrar çıkışı miktarı değerlendirilir. İdrar çıkışı ve serum kreatinin değerlerinin ABH tespitindeki sınırlılıkları nedeniyle, daha duyarlı parametrelere gereksinim duyulmaktadır. Son dönemde, böbrek hasarının erken belirlenmesini sağlayabileceği düşünülen bazı yeni belirteçlerin hem KCi-ABH hem de genel olarak ABH'nin belirlenmesi için kullanılabilirliğini belirten literatür verileri bulunmakla birlikte, bu belirteçlerin ABH belirlenmesindeki başarı oranları, örneğin Sistatin C'de olduğu gibi tartışmalıdır. Ancak, İnterlökin-18 (IL-18) ve Nötrofil Gelatinaz ile ilişkili Lipokalin'in (NGAL) daha duyarlı olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir [11,12].

ABH Tanımı

Akut böbrek hasarı (ABH) renal fonksiyonlarda azalmaya bağlı olarak; serum kreatinin değerinde artma, glomerüler filtrasyon hızında ve idrar çıkışında azalma olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle akut böbrek yetmezliği tanısı bir klinik antite olan akut böbrek hasarına yerini bırakmıştır [13,14].

RIFLE kriterleri, serum kreatin düzeyi ve idrar çıkış oranına göre düzenlenmiştir. Daha sonra AKIN grubu; ABH tanısını süresini 7 günden 48 saate düşüren ve serum kreatin değerinin 26 mmol/l üzerinde olması gereken iki sınırlandırma ile modifiye etmiştir. Yapılan birçok çalışma sonucunda da her 2 sınıflandırmaya göre KCi-ABH gelişen hastalarda, ABH'nin şiddeti ile mortalite arasında pozitif bir korelasyon olduğunu gösterilmiştir [15]. KDIGO konsensüsü ile ABH'nin şu an güncel olarak kabul edilen son sınıflandırılması geliştirilmiştir [14] (Şekil 1).

Bu 3 kriter de ABH'nin tanımlanmasında idrar çıkışı ve serum kreatinin değerlerini baz almaktadır. Oligüri, uzamış açlığa, hipovolemiye, strese, ağrıya ve travmaya bağlı sekonder olabilir [16,17].

Kreatinin yarılanma ömrü hastada renal hasar varlığında ortaya çıkan glomerüler filtrasyon hızı azalması nedeniyle 4 saatten 24-72 saate kadar uzamakta ve hasarın belirlenmesinde gecikmeye neden olmaktadır [18,19].

Kardiyak Cerrahi ile İlişkili ABH'nin Sıklığı

KCi-ABH sıklığı, RIFLE ve AKIN kriterlerine göre %9 ile %39, KDIGO kriterlerine göre ise bu oran %3.1 ile %42 arasında değişmektedir [9]. Gözlemsel veriler kardiyak cerrahi ile ilişkili ABH gelişiminde hasta profilinin ve cerrahi tipinin önemli olduğunu göstermektedir. İzole CABG olan hastalarda %2-5, kapak ve koroner cerrahisi birlikte olan hastalarda oran %30 olarak görülmektedir. Ayrıca ABH için risk faktörlerine sahip hastalarda ise bu oran %50'lere kadar yükselmektedir [20].

RIFLE Kriterleri	S Kreatinin kriteri	İdrar çıkışı kriteri
Risk Injury Failure Loss ESKD	Kreatinin artışı X 1,5 ya da GFH ↓ >%25 Kreatinin artışı X 2 ya da GFH ↓ >%50 Kreatinin artışı X 3 GFR ↓ >%75 ya da Kreatinin ≥ 4 mg/dL (≥0,5 mg/dL'lik ani artış) Persistan ABH = >4 haftadır böbrek fonksiyon kaybı Son dönem böbrek hastalığı (>3 ay)	<0,5 ml/kg/s X 6s <0,5 ml/kg/s X 12s anuri X 12 s
AKIN Kriterleri	S Kreatinin kriteri	İdrar çıkışı kriteri
EVRE 1 EVRE 2 EVRE 3	Kreatinin düzeyinde ≥0.3 mg/dL'lik artış ya da (bazalin 1,5-2 katı) Kreatinin düzeyinde bazalin 2-3 katı artış Kreatinin düzeyinde bazalin >3 katı artış ya da serum kreatinin düzeyinin ≥4 mg/dl olması-en az 0.5 mg/dL'lik akut artış olması	<0,5 ml/kg/s X 6s <0,5 ml/kg/s x 12s <0.3 ml/kg/s x 24/ anürik x 12s
KDIGO Kriterleri	S Kreatinin kriteri	İdrar çıkışı kriteri
EVRE 1 EVRE 2 EVRE 3	Bazal değerden 1.5-1.9 kat ya da ≥0.3 mg/dL artış Bazal değerden 2.0-2.9 kat artış Bazal değerden 3 kat artış ya da kreatinin >4.0 mg/dL ya da RRT başlanması ya da <18 yaş hastalarda eGFR'de <35 ml/dk./1.73 m ² azalma	<0,5 ml/kg/saat X 6-12 s <0,5 ml/kg/saat X ≥12 s anüri X ≥12 s

Şekil.

ABH'nın Patofizyolojisinde Yer Alan Nedenler

1. Hemodinamik İstabilite: Birçok gözlemsel çalışmada hemodinamik instabilite ile ABH gelişimi ve progresyonu arasında ilişki olduğunu göstermiştir [21,22]. İntraoperatif dönemde hipotansiyon ile ABH gelişimi arasında ilişki olduğu ve OAB<55 mmHg altında 30.000 olguluk bir çalışmada hipotansiyon 1-5 dk. gibi kısa süreli olsa dahi, postoperatif ABH riskinin arttığı gösterilmiştir [21,23].

Cerrahinin tipi, renal hipoperfüzyon için ayrıca risk oluşturmaktadır. Özellikle renal arter üzerinde yapılan ve aortaya kros-klemp konulan vasküler cerrahilerde bu risk artmaktadır [24].

Son dönemde ise hastaların OAB'nın yeterli düzeylerde tutulmasına rağmen, bazı hastalarda ABH gelişimine engel olunamadığını bildiren gözlemsel çalışmalarda kan basıncı defisiti olarak adlandırılan [ortalama perfüzyon basıncı (OPB)= AOB-SVB (santral venöz basınç), diastolik perfüzyon basıncı (DPB)=DB-SVB] parametrelerin perioperatif dönemde ABH gelişiminin daha önemli bir göstergesi olduğu belirtilmektedir [25].

2. Mikrosirkülatuar Disfonksiyon: ABH gelişiminde renal kan akımı normal veya yüksek olmasına rağmen, intrarenal mikrosirkülatuar disfonksiyon nedeniyle ABH geliştiği gösterilmiştir [26].

Sepsis gibi inflamatuvar durumlar, heterojen ve yavaşlamış bir kan akışı nedeniyle global hipoperfüzyon olmadan, böbrekte hipoperfüze olan ve iskemik alanların oluşmasına neden olur [27].

Hipoksik alanlar, intakt ve bozulmuş doku oksijenizasyonun olduğu bölgelerde görülebilir ve bu alanlar reaktif oksijen radikalleri oluşumu ile ilişkilidir [28]. Mikrosirkülasyondaki bu değişiklikler hemodinami düzelse bile devam edebilir [29].

3. Endotel Disfonksiyonu: Yaygın sistemik inflamatuvar mediatör salınımı sonrası endotelde glikokaliks hasarlanmasıyla mikrosirkülatuar disfonksiyon ortaya çıkar ve hücre bağlantıları bozulur [30,31]. Ayrıca endotelde artan adhezyon molekülü ekspresyonu, renal dokuya lökosit göçünü artırır ve mikrosirkülatuar sistemde mikrotrombüs oluşumuna neden olur [32].

4. İnflamasyon: Kardiyopulmoner baypas (KPB),

sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun ortaya çıkmasına neden olur. Baypas devresinin yapay yüzeyi ile kan bileşenlerinin teması, iskemi-reperfüzyon hasarı, endotoksemi, operatif travma, nonpulsatil kan akışı ve önceden var olan sol ventrikül disfonksiyonu, immün aktivasyonun olası nedenleridir [33].

Bu olaylar sitotoksik oksijen kaynaklı serbest radikal-lerin, proteazların, sitokinlerin ve kemokinlerin ortaya çıkmasına yol açar. IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi inflamatuvar mediatörlerin, KPB sırasında serum seviyelerinde artış görülür. KPB'nin sona ermesinden 2-4 saat sonra zirve değerlerine ulaşırlar [33,34].

5. Tübüler Hücre Hasarı: Ekstrakorporeal dolaşımın kullanıldığı kardiyak cerrahilerde ortaya çıkan serbest hemoglobin, mikrodolaşım bozukluğuna ve tübüler hücre hasarına yol açar. Hücre membran bütünlüğünün bozulması, sıkı bağlantı kaybı, hücre şişmesi ve mitokondrial hasar sonucu ortaya çıkan serbest radikaller ise ABH gelişimini artırır [35,36].

6. Renal Venöz Konjesyon: Konjestif kalp yetmezliği, kritik hastalıklar veya renal ven kleplenmesi varlığı renal obstrüksiyona neden olarak renal fonksiyonları olumsuz aynı mekanizma ile AKI gelişme riskini arttırdığı bilinmektedir [37-39].

Kardiyak Cerrahi ile İlişkili ABH

KCİ-ABH, patofizyolojisi karmaşık ve büyük olasılıkla birden fazla farklı faktörü içeren bir süreçtir. Olası hasar nedenleri; hipoperfüzyon, iskemi reperfüzyon hasarı, nörohormonal aktivasyon, inflamasyon, oksidatif stress, nefrotoksinler ve mekanik faktörlerdir. Tablo 1'de bu hasarlanmaya katkıda bulunan preoperatif, intraoperatif ve postoperatif nedenler sıralanmıştır.

Preoperatif Period

Preoperatif ABH riskleri genellikle hasta kaynaklı olmakla birlikte, kardiyovasküler hastalık tedavisi sonucu olarak da ortaya çıkabilir. Diyabet, düşük kardiyak output, düşük renal rezervler ve ateroskleroz bu hastalarda sık görülmekte ABH riskini arttırmaktadır [40].

Konjestif kalp yetmezliğinde renal kan akımının azalması; renin-angiotensin-aldosteron (RAA) ve sempatik sinir sistemini aktive ederek, vazokonstriksiyon ve azalmış nitrik oksit (NO) sentezine yol açarak renal kan akımında azalmaya yol açar [41].

Cerrahi öncesi son opak maruziyet süresinin renal fonksiyonlar üzerine etkisi olduğu bilinmekte ve ameliyatta 24 saat önce koroner anjiyografi yapılan

Tablo 1. ABH gelişimine katkıdan bulunan nedenler.

Preoperatif	Intraoperatif	Postoperatif
Komorbidite varlığı	Cerrahinin tipi	Düşük kardiyak output
İleri yaş	Hipoperfüzyon	İnflamasyon
Kadın cinsiyet	Hemodilüzyon	Transfüzyon
Hipertansiyon	Hemoliz	Vazopressör kullanımı
Hiperlipidemi	Transfüzyon	İnotrop kullanımı
Sigara	İnflamasyon	Diüretik kullanımı
Periferik vasküler hastalık	Emboli	Anemi
Renal rezervin azlığı	Venöz konjesyon	
Renovasküler hastalık	Aort kros klemp süresi	
Düşük sol ventrikül fonksiyonu		
Embolizm		
Nefrotoksinler		
Kontrast madde		
İABP kullanımı		
Yüksek WBC düzeyleri		
Diyabet		
Anemi		

hastalarda, cerrahi sonrası böbrek hasarı riskinin 5 kat arttığı bildirilmiştir [42,43].

Kardiyopulmoner baypas sırasında pompa akımı

Kardiyak cerrahide kullanılan KPB'a bağlı akut böbrek hasarı arasındaki ilişki; yeni teknikler ve kullanılan materyallerin iyileştirilmesine rağmen, azalmakla birlikte devam etmektedir [44].

KPB sırasında optimal organ perfüzyonun devam ettirilmesi için pompa akımı 2,2-2,4 l/dk./m² seviyesinde tutulur. Abramov ve ark.'nın [45] 1820 hastayı içeren çalışmasında, pulsatil akım kullanılan pompa sistemlerinin, nonpulsatiflere göre böbrek fonksiyonunu iyileştirdiğine dair bir veri saptayamamışlardır. Bu nedenle günümüzde çoğu merkez tarafından non-pulsatif pompa sistemleri kullanılmaktadır.

Kardiyovasküler baypas sırasında perfüzyon basıncı

Akış hızı ve perfüzyon basıncı, baypas sırasında bölgesel kan akışını belirler. Böbreklere yeterli oksijen sunumu için pompa sırasında, normal kardiyak output'la birlikte, 50-70 mmHg arası perfüzyon basıncında tutularak renal koruma sağlanmasına rağmen, bu hedeflerin preoperatif böbrek hasarı olan, otoregülasyonu bozuk olgularda veya Akut tubüler nekroz gelişmiş böbreklerde koruyucu olup olmadığı bilinmemektedir [46].

Kanji ve ark. [47], intraoperatif OAB değerinin yüksekli riskli hasta grubunda, preoperatif OAB ölçümüne kıyasla 26 mmHg veya daha fazla düştüğünde perfüzyon basıncının ABH gelişimi ile yakından ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Kardiyopulmoner baypas sırasında hipotermi

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

KPB'a bağlı böbrek hasarı, hipotermik ile normotermik KPB karşılaştırıldığında sonuçlar çelişkili bulun-

maktadır. Bunun bir nedeni de sıcaklık monitörizasyonunun farklı yerlerden yapılmış olması olabilir. Boodhwani ve ark.'nın [48] randomize kontrollü bir çalışmasında, KPB uygulanan 450 hasta; cerrahi sırasında 32°C'ye soğutulmuş ve daha sonra hastalar KPB' den ayrılırken 2 grupta baypas cihazından ayrılırken sırasıyla 34°C ve 37°C'ye yeniden ısıtılmış olup, 37°C'ye kadar ısıtılanlarda, ABH sıklığının daha yüksek olduğu görülmüştür.

İnflamatuvar sistem

Kardiyopulmoner baypas ile ilişkili ortaya çıkan bu inflamatuvar yanıtın ana nedenleri, baypas devresinin yapay yüzeyi ile doğrudan temas eden kan, iskemi-reperfüzyon hasarı ve endotokseminin varlığıdır. Diğer olası nedenler ise operatif travma, nonpulsatil kan akımı ve var olan sol ventrikül disfonksiyonudur [47]. Dolaşımında artan miktarda inflamatuvar mediatör varlığı ise endotel disfonksiyonuna yol açarak ABH'nın ortaya çıkmasını tetikleyebilir [49-51].

KPB ve kros klempin güvenli süreleri bilinmemekle beraber, bu etkenlerin süresi uzadıkça ABH sıklığı artmaktadır [50]. SIRS ve KPB sırasında ortaya çıkan hemoliz, ABH riskini arttırmaktadır.

Hemodilüsyon

KPB'a başlanması ile ortaya çıkan hemodilüsyon; hipotermi ve hipoperfüzyon gelişen bu süreçte vücutta bölgesel kan akımını iyileştirir. Postoperatif ABH riskinin, hemotokritin %21-24 seviyesinin altındaki hastalarda arttığı bildirilmiştir [52].

Perel , intraoperatif süreçte cerrahi türünden bağımsız, iatrojenik olarak oluşan hemodilüsyon sonrası ortaya çıkan rölatif hemoglobin düşüşünün daha fazla kan transfüzyonuna ve sistemik oksijen sunumunda (DO₂) paradoksik bir düşüşe neden olabileceğine dikkat çekmiştir. Bu etki, pompada kullanılan prime solüsyon miktarı nedeniyle önem kazanmaktadır [53].

Preoperatif böbrek hastalığı veya anemisi olan duyarlı hastalarda preoperatif eritrosit transfüzyonu ABH için bir risk faktörü olarak düşünülmektedir [54].

Özellikle 14 günden fazla depolanan eritrositlerin transfüzyonu; inflamasyon, renal hipoksi ve oksidatif stres gibi zararlı etkiler ortaya çıkabilir ^[55].

Postoperatif Period

Hastanın postoperatif dönemdeki hemodinamik durumu, böbrek fonksiyonlarını en çok etkileyen etmendir. Kardiyopulmoner baypas ayrıldıktan sonra bazı hastalar inotrop, vazopressör, intraaortik balon pompası (IABP) veya sol ventrikül destek sistemleri (LVAD) gibi hemodinamik desteklere gereksinim duyarlar. Bu tedavi rejimleri böbrek perfüzyonunu etkileyerek, inflamatuvar yanıtı arttırabilir ve dolayısıyla böbrek fonksiyonlarını bozabilir ^[56]. Kalp cerrahisi sonrası gelişen kardiyak tamponad, dolaşım fonksiyonlarını bozabilir. Tamponad sonrası hastanın reeksplorasyonu ve yüksek miktarda kan transfüzyonunun da ABH sıklığını arttırdığı bilinmektedir ^[57]. Postoperatif uygulanan nefrotoksik ilaçlar da böbrek hasarı için risk oluşturur ^[58].

Böbrek Hasar Markerları

Kalp cerrahisi sonrası, serum kreatin değişiklikleri ancak tübüler hasardan 48 saat sonra ortaya çıkar ki, bu durum ABH'nın azaltılması için yapılacak işlemlerin gecikmesine yol açar.

Bu nedenle kardiyak cerrahi sonrası daha erken hasar belirlenmesi için yeni markerlar üzerinde çalışılmıştır. Sistatin C böbrek fonksiyonu için kreatininden daha hassas bir belirteç olup, neredeyse tamamı proksimal renal tübüler hücrelerden geri emilir ve katabolize edilir. İdrarda normalde bulunmayan sistatin C'nin, idrarda saptandığında tübüler epitel hasarını gösteren duyarlı bir biyobelirteç olduğu belirtilmiştir ^[59,60].

Bu biyobelirteçler, özelliklerine göre farklı doğa, büyüklük ve hasar bölgesini yansıtır. Bunlardan NGAL, diğer adıyla lipocalin-2, böbrek proksimal tübül hücrelerinde iskemik veya toksik sonrası up-regüle edilir ^[61]. ABH belirlenmesinde NGAL'in eşik değeri ile ilgili çalışma verileri değişken olup, Fodorve ark.'na ^[62] göre eşik değer 257 ng/dL, 244 çalışmanın derlen-

diği başka bir meta analizde ise NGAL'in cutoff değerleri 50 ng/dL ile 550 ng/dL arasında değiştiği belirtilerek, NGAL'in erişkinlerde 100-270 ng/dL'nin (median değer: 170 ng/dL) üzerinde olması ABH tanısı için eşik değer olarak tanımlanmıştır ^[63].

IL-18, çeşitli antijen sunan hücreler tarafından salgılanan bir proinflamatuvar molekül olup, kronik böbrek hastalığı ve ABH'da erken dönemde plazma ve idrar seviyelerinin arttığı bildirilmektedir ^[61].

Son zamanlarda, erişkinlerde yapılan çok merkezli iki kohort çalışmasında, NGAL, IL-18, KIM-1 ve L-FABP'nin işlevi kalp cerrahisinde değerlendirilmiştir ^[62]. Çalışılan tüm biyobelirteçler, KIM-1 dışında, ameliyattan sonraki 6 saat içinde pik yaptıkları, KIM-1'in ise, ameliyattan 2 gün sonra pik yaptığı ve birkaç gün boyunca yüksek kaldığı görülmüştür ^[64].

ABH'na yol açan tübüler hasarı postoperatif yaklaşık 2-3 saat gibi erken dönemde saptamada idrar IL-18 ve plazma NGAL, düzeylerinin yazarlar tarafından olumlu birer biyomarker olduğunu ve ABH'nın artmasını tahmin etmede yardımcı olduklarını bildirmişlerdir ^[61,62].

İki yeni renal marker olan İnsulin-like Growth Factor-Binding Protein 7 (IGFBP7) ve Tissue Inhibitor of Metallproteinases 2 (TIMP-2)'nin idrarda kardiyopulmoner baypas başladıktan 1 saat sonra çok erken dönemde belirlenebileceği böylece ABH'ında prediktif olduğu bildirilmiştir ^[65].

Yapılan son çalışmalarda da serum IL-18 ve NGAL düzeylerinin ölçümünün ABH tespitinde diğer markerlara göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir ^[61,66].

Parikh ve ark.'nın ^[67] yaptığı bir çalışmada, idrar IL-18 seviyelerinin ABH'nı belirlemedeki sensitivite ve spesifite oranlarının %90'ın üzerinde olduğu belirtmişlerdir.

Lin ve ark. ^[68] serum IL-18 düzeylerinin, hastane mortalite tahmini için ve renal replasman tedavisi gerek-

tiren böbrek hasarının ayırıcı tanısında diğer yöntemlere göre daha üstün olduğunu göstermişlerdir. Blankenberg ve ark.^[69] tarafından yapılan çalışmada ise, serum IL-18 konsantrasyonunun, koroner olayların gelişme riskinin bir belirteci olabileceği belirtilmiştir.

Kardiyak cerrahiye bağlı gelişen ABH'nı önlemede, gelecekte risk tayini belirlenmesinde erken biyomarkerların bulunması, gerçek zamanlı GFR ölçümü yapan, böbrek perfüzyonu ve intrakapsüler membran basıncı gibi monitörlerin kullanılmaya başlanmasıyla hastanın hemodinamisinin takibi, belki de stemcell hücrelerinin de yeri olabileceği düşünülmektedir^[70,71].

Akut böbrek hasarına yol açan nedenlerin belirlenmesi ve erken dönem böbrek hasarı için kullanılan belirteçlerin doğruluğunu test etmek için daha büyük olgu serileriyle yapılacak çalışmalara gereksinim olduğu açıktır.

KAYNAKLAR

1. Hobson C, Singhanian G. Acute Kidney Injury in the Surgical Patient. *Crit Care Clin* 2015;31(4):705-23. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2015.06.007>
2. Vandenberghe V, De Loo J. Diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury from functional to damage biomarkers. *Curr Opin Anesthesiol* 2017;30:66-75.
3. Romagnoli S. Therapy of acute kidney injury in the perioperative setting. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2017;30(1):92-9. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000424>
4. Zarbock A. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: much improved, but still long ways to go. *Curr Opin Anesthesiol*. 2017;30:58-9. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000429>
5. KDIGO AKI Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138.
6. Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:844-61. <https://doi.org/10.2215/CJN.05191107>
7. Karkouti K, Wijeyesundera DN. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation* 2009;119:495-502. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.786913>
8. Lassnigg A, Schmidlin D. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiotoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1597-605. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000130340.93930.DD>
9. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:204-12. <https://doi.org/10.1186/cc2872>
10. Bellomo R, Aurieremma S. The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). *Int J Artif Organs* 2008;31:166-78. <https://doi.org/10.1177/039139880803100210>
11. Bagshaw SM, Bellomo R. Cystatin C in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:533-9. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e32833e8412>
12. Prowle JR, Calzavacca P. Combination of biomarkers for diagnosis of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass. *Ren Fail* 2015;37(3):408-16. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2014.1001303>
13. Ostermann M, Joannidis M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. *Critical Care* 2016;20:299. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1478-z>
14. Kellum JA, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care* 2013;17:204. <https://doi.org/10.1186/cc11454>
15. Haase M, Bellomo R. Comparison of the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a prospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138:1370-6. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.07.007>
16. Guay J, Lortie L. Activation of the renin-angiotensin system contributes significantly to the pathophysiology of oliguria in patients undergoing posterior spinal fusion. *Eur J Anaesthesiol*. 2004;21(10):812-8. <https://doi.org/10.1017/S0265021504000109>
17. Lehner GF, Forni LG, Joannidis M. Oliguria and biomarkers of acute kidney injury: star struck lovers or strangers in the night? *Nephron* 2016;133(4):183-90. <https://doi.org/10.1159/000447979>
18. Doi K, Yuen PS, Eisner C, Hu X, Leelahavanichkul A, Schnermann J, Star RA. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(6):1217-21. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008060617>
19. Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, et al. Fluid accumu-

- lation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Crit Care* 2010;14:82.
<https://doi.org/10.1186/cc9004>
20. Reents W, Hilker M. Acute kidney injury after on-pump or off-pump coronary artery bypass grafting in elderly patients. *Ann Thorac Surg.* 2014;98:9-14.
<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.01.088>
 21. Post EH, Kellum JA, Bellomo R, et al. Renal perfusion in sepsis: from macro- to microcirculation. *Kidney Int* 2017;91:45-60.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.07.032>
 22. Raimundo M, Crichton S, Syed Y, et al. Low systemic oxygen delivery and blood pressure and risk of progression of early acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(8):1340-9.
<https://doi.org/10.2215/CJN.02780314>
 23. Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, et al. Relationship between intraoperative hypotension, defined by either reduction from baseline or absolute thresholds, and acute kidney and myocardial injury after noncardiac surgery: a retrospective cohort analysis. *Anesthesiology* 2017;126(1):47-65.
<https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001432>
 24. Sansone F, Morgante A. Prognostic implications of acute renal failure after surgery for type A acute aortic dissection *AORTA* 2015;3(3):91-7.
<https://doi.org/10.12945/j.aorta.2015.14.022>
 25. Saito S, Uchino S, Takinami M, Uezono S, Bellomo R. Postoperative blood pressure deficit and acute kidney injury progression in vasopressor dependent cardiovascular surgery patients. *Crit Care* 2016;20(1):74.
<https://doi.org/10.1186/s13054-016-1253-1>
 26. Prowle J, Bagshaw SM, Bellomo R. Renal blood flow, fractional excretion of sodium and acute kidney injury: time for a new paradigm? *Curr Opin Crit Care* 2012;18(6):585-92.
<https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e328358d480>
 27. Matejovic M, Ince C, Chawla LS, et al. Renal Hemodynamics in AKI: In Search of New Treatment Targets. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:49-58.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2015030234>
 28. Wang Z, Holthoff JH, Seely KA, et al. Development of oxidative stress in the peritubular capillary microenvironment mediates sepsis-induced renal microcirculatory failure and acute kidney injury. *Am J Pathol.* 2012;180:505-16.
<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.10.011>
 29. Legrand M, Mik EG, Johannes T, et al. Renal hypoxia and dysoxia after reperfusion of the ischemic kidney. *Mol Med.* 2008;14:502-16.
<https://doi.org/10.2119/2008-00006.Legrand>
 30. Zafrani L, Payen D, Azoulay E, et al. The microcirculation of the septic kidney. *Semin Nephrol.* 2015;35:75-84.
<https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2015.01.008>
 31. Verma S, Molitoris BA. Renal endothelial injury and microvascular dysfunction in acute kidney injury. *Semin Nephrol.* 2015;35(1):96-107.
<https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2015.01.010>
 32. Molitoris B. Therapeutic translation in acute kidney injury: the epithelial/endothelial axis. *J Clin Invest* 2014;124:2355-63.
<https://doi.org/10.1172/JCI72269>
 33. Kinsey GR, Sharma R, Huang L, et al. Regulatory T cells suppress innate immunity in kidney ischemia-reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(8):1744-53.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2008111160>
 34. Zhang WR, Garg AX, Coca SG, et al. Plasma IL-6 and IL-10 concentrations predict AKI and long-term mortality in adults after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(12):3123-32.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2014080764>
 35. Qian Q, Nath KA, Wu Y, et al. Hemolysis and acute kidney failure. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(4):780-4.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.03.025>
 36. O'Neal JB, Shaw AD, Billings FT. 4th Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions. *Crit Care* 2016;20(1):187.
<https://doi.org/10.1186/s13054-016-1352-z>
 37. Agarwal A, Dong Z, Harris R, et al. Cellular and molecular mechanisms of AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:1288-99.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2015070740>
 38. Firth J, Raine A, Ledingham J. Raised venous pressure: a direct cause of renal sodium retention in oedema? *Lancet* 1988;1(8593):1033-5.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)91851-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(88)91851-X)
 39. Maxwell M, Breed E, Schwartz I. Renal venous pressure in chronic congestive heart failure. *J Clin Invest.* 1950;29(3):342-8.
<https://doi.org/10.1172/JCI102263>
 40. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am College Cardiol.* 2009;53(7):589-96.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.068>
 41. Ross EA. Congestive renal failure: The pathophysiology and treatment of renal venous hypertension. *Journal of Cardiac Failure* 2012;18(12):930-8.
<https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2012.10.010>
 42. Kim DH, Shim JK, Hong SW, et al. Predictive value of C-reactive protein for major postoperative complications following off-pump coronary artery bypass surgery: prospective and observational trial. *Circ J* 2009;73:872-7.

- <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-08-1010>
43. Ranucci M, Ballotta A, Kunkl A, De Benedetti D, Kandil H, Conti D, et al. Influence of the timing of cardiac catheterization and the amount of contrast media on acute renal failure after cardiac surgery. *Am J Cardiol.* 2008;101:1112-8.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.12.011>
44. Hennessy SA, La Par DJ, Stukenborg GJ, et al. Cardiac catheterization within 24 hours of valve surgery is significantly associated with acute renal failure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:1011-7.
<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.07.056>
45. Murphy GS, Hessel EA 2nd, Groom RC. Optimal perfusion during cardiopulmonary bypass: an evidence-based approach. *Anesth Analg.* 2009;108:1394-417.
<https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181875e2e>
46. Abramov D, Tamariz M, Serrick CI, Sharp E, Noel D, Harwood S, 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.
47. Rosner MH, Portilla D, Okusa MD. Cardiac surgery as a cause of acute kidney injury: pathogenesis and potential therapies. *J Intensive Care Med.* 2008;23:3-18.
<https://doi.org/10.1177/0885066607309998>
48. Kanji HD, Schulze CJ. Difference between pre-operative and cardiopulmonary bypass mean arterial pressure is independently associated with early cardiac surgery-associated acute kidney injury. *J Cardiothorac Surg.* 2010;5:71.
<https://doi.org/10.1186/1749-8090-5-71>
49. Boodhwani M, Rubens FD, Wozny D, Nathan HJ. Effects of mild hypothermia and rewarming on renal function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:489-95.
<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.10.078>
50. Menasche P. The systemic factor: the comparative roles of cardiopulmonary bypass and off-pump surgery in the genesis of patient injury during and following cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:2260-5; 5-6, 7-70.
[https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(01\)03286-6](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(01)03286-6)
51. Taylor KM. SIRS-the systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:1607-8.
[https://doi.org/10.1016/0003-4975\(96\)00225-1](https://doi.org/10.1016/0003-4975(96)00225-1)
52. Birnie K, Verheyden V. Predictive models for kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) defined acute kidney injury in UK cardiac surgery. *Critical Care.* 2014;18:606.
<https://doi.org/10.1186/s13054-014-0606-x>
53. Perel A. Iatrogenic hemodilution: a possible cause for avoidable blood transfusions? *Critical Care.* 2017;21(1):291.
<https://doi.org/10.1186/s13054-017-1872-1>
54. Karkouti K. Transfusion and risk of acute kidney injury in cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2012;109(1):29-38.
<https://doi.org/10.1093/bja/aes422>
55. Koch CG, Li L, Sessler DI, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihajlovic T, Blackstone EH. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2008;358:1229-39.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa070403>
56. Bove T, Calabro MG, Landoni G, Aletti G, Marino G, Crescenzi G, et al. The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18:442-5.
<https://doi.org/10.1053/j.jvca.2004.05.021>
57. Haneya A, Diez C, Kolat P, Suesskind-Schwendi M, Ried M, Schmid C, Hirt SW. Re-exploration for bleeding or tamponade after cardiac surgery: impact of timing and indication on outcome. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;63:51-7.
<https://doi.org/10.1055/s-0034-1390154>
58. Kramer RS, Herron CR. Acute kidney injury subsequent to cardiac surgery. *JECT.* 2015;47:16-28.
59. Grubb AO. Cystatin C-properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem.* 2000;35:63-99.
[https://doi.org/10.1016/S0065-2423\(01\)35015-1](https://doi.org/10.1016/S0065-2423(01)35015-1)
60. Kaseda R, Iino N. Megalin-mediated endocytosis of cystatin C in proximal tubule cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;357:1130-4.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.04.072>
61. Marx D, Metzger J. Proteomics and metabolomics for AKI diagnosis seminars in nephrology 2018;38(1):63-87.
<https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2017.09.007>
62. Fodor R, Grigorescu B. Plasma Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) - Early Biomarker for Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients *The Journal of Critical Care Medicine.* 2015;1(4):154-61.
<https://doi.org/10.1515/jccm-2015-0023>
63. Haase M, Bellomo R. Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Diagnosis and Prognosis in Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases.* 2009;54(6):1012-24.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.07.020>
64. Parikh CR, Thiessen-Philbrook H. Performance of kidney injury molecule-1 and liver fatty acid-binding protein and combined biomarkers of AKI after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8: 1079-88.
<https://doi.org/10.2215/CJN.10971012>
65. Greenberg JH, Zappitelli recognition, and supportive measures. *Nephron.* 2018;140(2):105-10.
<https://doi.org/10.1159/000490500>

66. Ünal EU, Özen A, Boysan E. Serum interleukin-18 as an early marker of acute kidney injury following open heart surgery. *Türk Göğüs Kalp Damar* 2014; 22(3): 483-8.
<https://doi.org/10.5606/tgkdc.dergisi.2014.9610>
67. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, Faubel S, Edelstein CL. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 405-14.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.10.040>
68. Lin CY, Chang CH, Fan PC, Tian YC, Chang MY, Jenq CC, et al. Serum interleukin-18 at commencement of renal replacement therapy predicts short-term prognosis in critically ill patients with acute kidney injury. *PLoS One* 2013;8:66028.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066028>
69. Blankenberg S, Luc G, Ducimetière P, Arveiler D, Ferrières J, Amouyel P, et al. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation* 2003;108:2453-9.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000099509.76044.A2>
70. Nadim MK, Forni LG, et al. Cardiac and vascular surgery-associated acute kidney injury: The 20th International Consensus Conference of the ADQI (Acute Disease Quality Initiative) Group. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008834.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008834>
71. Bolliger D, Fassl J. Avoiding acute kidney injury after cardiac surgery: Simple and Easy? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018 Feb;32(1):223-4.
<https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.09.045>