

İnsüline bağlı diyabeti olan hastalarda gerçekleştirilen koroner arter baypas greft cerrahisinde serum nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin belirteci böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı erken dönemde belirler mi?

Does serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin biomarker detect the early deterioration in renal functions in patients with insulin-dependent diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass graft surgery?

Onursal Buğra,¹ Ayşe Baysal,² Ali Fedakar,² Kemalettin Erdem,¹ Hasan Sunar,² Bahadır Dağlar¹

Araştırma yapılan kurum:

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye
Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazar adresleri:

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

²Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada koroner arter baypas greftleme (KABG) yapılan diyabet mellitus hastalarında serum nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) belirtecinin böbrek hasarının erken belirlenmesindeki etkisi araştırıldı.

Çalışma planı: Ocak 2010 - Aralık 2011 tarihleri arasında kliniğimizde kardiyopulmoner baypas (KPB) ile izole elektif KABG yapılan 113 hasta iki gruba ayrıldı. Grup 1'in (33 erkek, 20 kadın; ort. yaş 63.6±7.2 yıl; dağılım 50-73 yıl) rutin böbrek fonksiyonları ve serum NGAL düzeyleri; grup 2'nin ise (40 erkek, 20 kadın; ort. yaş 64.6±8.3 yıl; dağılım 49-76 yıl) yalnızca rutin böbrek fonksiyonları ölçüldü. Parametreler KPB sonrası 2, 24. ve 72. saatlerde toplandı. Serum kreatinin değerinin 1.2 mg/dL üzerinde olması böbrek hasarı olarak tanımlandı. Bu tanıma göre çalışma grupları alt gruplara ayrıldı. Erken ameliyat sonrası dönemde, serum NGAL değerleri ile akut böbrek yetmezliği gelişimi arasındaki muhtemel ilişki gruplar arası ve alt gruplarda incelendi.

Bulgular: Kardiyopulmoner baypas sonrası ikinci saat serum NGAL ölçümüne göre böbrek hasarı olan hastaların tümünde, KPB sonrası 72. saat serum kreatinin ölçümlerinde de böbrek hasarı saptandı. Kardiyopulmoner baypas sonrası 72. saat serum kreatinin ölçümüne göre böbrek hasarı olmayan hastaların tümü, KPB sonrası ikinci saat serum NGAL ölçümlerinde de böbrek hasarı saptanmayan hastalardı. Kardiyopulmoner baypas sonrası 72. saatteki böbrek hasarını öngörmede, KPB sonrası ikinci saat serum NGAL düzeylerinin belirleyici olduğu görüldü.

Sonuç: Kardiyopulmoner baypas sonrası ikinci saatte serum NGAL değerlerinde yükselme böbrek hasarının kuvvetli bir göstergesidir ve alınması gereken tedbirler açısından erken bir uyarıcı olabilir. Serum kreatinin değerlerindeki yükselme genellikle geç dönemde olmaktadır ve bu nedenle tespit edildiğinde böbrek hasarı önlenemeyebilir.

Anahtar sözcükler: Akut böbrek yetmezliği; elektif koroner arter greftleme; nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin; serum kreatinin.

Background: This study aims to investigate the effects of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) on early detection of renal injury in patients with diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting (CABG).

Methods: Between January 2010 and December 2011, 113 patients who underwent an isolated elective CABG with cardiopulmonary bypass (CPB) in our clinic were divided into two groups. Routine renal functions and serum NGAL were measured in group 1 (33 males, 20 females; mean age 63.6±7.2 years; range 50 to 73 years), while only routine renal functions were measured in group 2 (40 males, 20 females; mean age 64.6±8.3 years; range 49 to 76 years). Parameters were collected at 2, 24 and 72 hours after CPB. Renal injury was defined as serum creatinine level exceeding 1.2 mg/dL. Based on this definition, study groups were divided into subgroups. A possible correlation between serum NGAL values and development of acute renal failure in the early postoperative period was investigated in between the groups and subgroups.

Results: All patients with renal injury according to the measurements of serum NGAL values at two hours following CPB had renal injury based on serum creatinine measurements at 72 hours of CPB. All patients without renal injury based on serum creatinine measurements at 72 hours of CPB did not have renal injury based on NGAL measurements at two hours of CPB. Serum NGAL values at two hours after CPB appeared to be determinants in predicting the development of acute renal injury at 72 hours.

Conclusion: Elevated levels of serum NGAL at two hours after CPB are strong indicators of renal injury and may be an early warning on the measures to be taken. Serum creatinine levels are usually increased in the late stage and, therefore, renal injury can not be prevented when detected.

Key words: Acute renal failure; elective coronary artery bypass grafting; neutrophil gelatinase-associated lipocalin; serum creatinine.



Available online at
www.tgkdc.dergisi.org
doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2014.7780
QR (Quick Response) Code

Geliş tarihi: 05 Ekim 2012 *Kabul tarihi:* 27 Şubat 2013

Yazışma adresi: Dr. Onursal Buğra, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, 14380 Gököy Kampüsü, Bolu, Türkiye.

Tel: 0374 - 253 45 68 *e-posta:* onursalbugra@ibu.edu.tr

Kalp cerrahisindeki teknik ve teknolojik gelişmelere rağmen ameliyat sonrası dönemde akut böbrek yetmezliği (ABY) halen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.^[1] Klinik bulgular glomerüler filtrasyon hızında minimal artış ile anürik ABY arasında değişiklik gösterir. Akut böbrek yetmezliği hastanede yatan hastaların %5'inde ortaya çıkar. Bu oran yoğun bakımda yatan hastalarda %30'dur.^[2,3] Diyabetik hastalarda %40'a yükselmektedir.^[4] Açık kalp cerrahisi sonrası hastaların %30-50'sinde farklı derecelerde ortaya çıkmaktadır ve hastaların %1-5'inde kalıcı hemodiyaliz gereksinimi olmaktadır.^[5] Mortalite değişik serilerde %7-30 arasında belirtilmiştir.^[6] Yoğun bakım ünitesinde sürekli hemodiyaliz programına alınan hastalarda ölüm oranı %50-80 arasındadır.^[5,6]

Serum kreatinin değerindeki yükselme ABY için şu anda en yaygın kullanılan belirteçtir. Serum kreatinin düzeyindeki değişiklikler her zaman renal tübüler hasarla ilişkili olmayabilir. Yaş, cinsiyet, beslenme, kas kütlesi, kas metabolizması, ilaç tedavileri, hidrasyon gibi faktörlere bağlı olarak farklılık göstermektedir.^[7-9] Serum kreatinin değerleri renal hasar sonrası 48-72 saat arasında yükselmektedir. Bu yüzden ABY'nin tanısı genellikle geç konulmaktadır. Kardiyak cerrahi sonrası erken dönemde renal hasar meydana gelmiş olsa bile hemodilüsyon ve hipotermiye bağlı olarak serum kreatinin düzeyinde azalma görülebilmektedir.^[10,11]

Akut böbrek yetmezliğini erken tanımak hayati önem taşımaktadır. Serum nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) ABY'de en erken ölçülebilen biyobelirteçtir. Temel olarak böbrek proksimal tübül epitelindeki aktive olmuş nötrofillerden sentezlenir. Küçük çaplı (25 kDa) ve yıkıma dirençli bir proteindir. Kanda ve idrarda minör hasardan sonra bile enzim bağlı immunosorbent kiti (ELIZA), radyoimmün test (RIA) ve Western Blot yöntemleri ile kolayca tespit edilebilir. Böbrek hasarını, serum kreatinin seviyesinin yükselmesinden 24-48 saat önce ortaya çıkarabilmekte, erken tedavi fırsatının yakalanmasını sağlayarak hücrel hasarın geri döndürülmesinde ve kalıcı böbrek yetmezliğinin önlenmesinde önemli rol oynayabilmektedir.^[12]

Bu çalışmada birincil amacımız koroner arter greftleme cerrahisi uygulanan diyabetik hastalarda böbrek fonksiyonlarının izlenmesinde rutin böbrek fonksiyon testleri ve serum NGAL değerlerinin incelendiği hasta gruplarının karşılaştırılması, ikincil amacımız ise ameliyat sonrası erken dönemde serum NGAL değerleri ölçülmesi ile ABY gelişiminin saptanması arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılması idi.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Ocak 2010 ile Aralık 2011 tarihleri arasında ileriye dönük randomize bir çalışma planı içerisinde tamamlandı. Çalışma öncesi Yerel Etik Kurulu onayı alındı.

Çalışmaya katılma ve çalışma dışı bırakılma kriterleri

Koroner arter hastalığı tanısı ile elektif koroner arter greftleme cerrahisi uygulanan hastalardan ameliyat öncesi dönemde serum kreatinin düzeyleri 1.2 mg/dl'nin altında, insüline bağımlı tip 2 diyabetes mellitus hastalığı tanısı olan ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) \geq %40 olan 113 hasta çalışmaya dahil edildi. Acil ameliyat gereksinimi olan, ek cerrahi girişim uygulanan, ameliyat öncesi dönemde serum kreatinin değerleri 1.2 mg/dl'nin üzerinde olan ve eşlik eden ek hastalıkları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hasta grupları

Çalışmada değerlendirilen 113 hasta iki gruba ayrıldı. Grup 1'de (33 erkek, 20 kadın; ort. yaş 63.6 \pm 7.2 yıl; dağılım 50-73 yıl) böbrek fonksiyonlarının izlenmesinde serum kreatinin ve NGAL kullanılırken, grup 2'deki hastalarda (40 erkek, 20 kadın; ort. yaş 64.6 \pm 8.3 yıl; dağılım 49-76 yıl) serum kreatinin değerleri takip edildi.

Grup 1'de ortalama açlık kan şekeri değerleri 194.6 \pm 47.6 mg/dl (dağılım 141-270 mg/dl), ortalama HbA1c %6.6 \pm 1.5 ameliyat öncesi serum kreatinin değerleri 0.82 \pm 0.1 mg/dl, ortalama glomerül filtrasyon hızı (GFH) 58.3 \pm 5.6 mg/dl, ortalama EF %55 (dağılım %40-65) idi. Grup 2'de ortalama açlık kan şekeri değerleri 199.6 \pm 47.6 mg/dl (dağılım 146-299 mg/dl), ortalama HbA1c %7.6 \pm 1.3, ortalama ameliyat öncesi serum kreatinin değerleri 0.79 \pm 0.1 mg/dl, ortalama GFH 55.2 \pm 4.7 mg/dl, ortalama EF %50.5 \pm 8 (dağılım %40-65) idi.

Bütün hastalara medyan sternotomi ve sistemik heparinizasyonu takiben (300 IU/kg) aortik ve venöz kanülasyonlar ile kardiyopulmoner baypas (KPB) uygulandı. Ameliyat sırasında aktive pıhtılaşma zamanı (APZ) 480 saniyenin üzerinde tutuldu. Ameliyat sırasında standart KPB ve cerrahi teknikler kullanıldı. Tüm hastalarda izotermik kan kardiyoplejisi antegrad ve retrograd olarak uygulandı. Cerrahi uygulamalar 32 °C'de, hafif hipotermi altında gerçekleştirildi. Kardiyopulmoner baypas akım hızı 2.2-2.5 l/dk/m², ortalama perfüzyon basıncı ise 50 ile 80 mmHg arasında, hematokrit değerleri %20-25 arasında olacak şekilde uygulandı. Distal ve proksimal anastomozlar aortik kros klemp altında yapıldı.

Çalışmada yer alan değişkenlerin tanımları

Diyabet hastalığı tanısı açlık kan şekeri ölçümünün 126 mg/dl'nin üzerinde olması ya da oral glukoz tolerans testi sonucunda 200 mg/dl'nin üzerinde ölçülmesi ile konulur. Akut böbrek hasarı (ABH) serum kreatinin seviyesinin 1.2 mg/dl'nin ve serum NGAL değerlerinin 150 ng/dl üzerinde olması, ABY ise serum kreatinin seviyesinin ameliyat öncesi bazal değerlere göre iki kat yükselmesi veya 2.0 mg/dl'nin üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır.^[1,3]

Parametreler

Her iki gruptaki hastalarda yaş, cinsiyet, vücut kütle indeksi (VKİ) değerleri kaydedildi. Kardiyovasküler risk faktörü olarak diyabet hastalığı süresi, açlık kan şekeri, HbA1c, hipertansiyon, EF, serum kreatinin, GFH değerleri saptandı. Ameliyat sonrası dönemde KPB ve kros klemp süreleri, serum NGAL ve serum kreatinin değerleri, yoğun bakımda kalış süreleri, hemodiyaliz gereksinimi ve mortalite oranları değerlendirildi. Kardiyopulmoner baypas sonrası 2 ve 24. saatlerde ölçülen serum NGAL değerleri ile KPB sonrası 24 ve 72. saatlerde ölçülen serum kreatinin değerleri karşılaştırıldı.

Serum NGAL değerleri ölçümü Triage® NGAL test kiti kullanılarak Triage® Meter (Alere Inc, Waltham, MA, USA) cihazı ile gerçekleştirildi.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi Windows için SPSS 11.5 versiyon (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum -

maksimum) olarak nominal değişkenler ise olgu sayısı (n) ve yüzde (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar, Student t-testi ile, ortanca değerler ise Mann-Whitney U testi ile incelendi. Nominal değişkenler Pearson'un ki-kare veya Fisher'in kesin sonuçlu ki-kare testiyle değerlendirildi. Kardiyopulmoner baypas sonrası ikinci saat NGAL ölçümüne göre böbrek hasarı üzerinde olası risk faktörlerinin etkileri odds oranı ve %95 güven aralıkları hesaplanarak değerlendirildi. Böbrek hasarı yönünden KPB sonrası ikinci saat NGAL takip sonucu ile 24. saat ve 72. saat serum kan üre nitrojeni ve kreatinin ölçüm sonuçlarının uyumluluğu Kappa katsayısı hesaplanarak araştırıldı. P<0.05 değerleri için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ameliyat sonrası dönemde grup 1'den 10 hasta, grup 2'den iki hasta drenaj nedeni ile revizyona alınma, kan transfüzyonu, uzamış entübasyona bağlı olarak böbrek fonksiyonlarının olumsuz etkilenebilme olasılığı nedeni ile çalışma dışı bırakıldı.

Her iki gruptaki hastalara ait demografik veriler Tablo 1'de verilmiştir. Gruplar arasında demografik veriler ve ameliyat öncesi biyokimyasal böbrek fonksiyon test değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo 1).

Serum NGAL değerlerine göre akut böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında yaş, cinsiyet, EF, kan şekeri, HbA1c, distal baypas sayısı, KPB ve kros klemp süreleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 2).

Birinci grupta 14 hastada (%44) KPB sonrası ikinci saat serum NGAL değerleri yüksekti (Tablo 2). Bu hastalarda ABH geliştiği düşünüldü. Kardiyopulmoner

Tablo 1. Her iki gruptaki hastaların ameliyat öncesi verileri

Değişkenler	Grup 1				Grup 2				p
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Dağılım	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Dağılım	
Yaş (yıl)			63.6±7.2				64.6±8.3		0.501
Cinsiyet									
Kadın	33				40				0.625
Erkek	20				20				0.625
Kan şekeri (mg/dl)			194.6±47.6	141-270			199.6±47.6	146-299	0.580
Ejeksiyon fraksiyonu		55		40-65		50.5		40-65	0.320
HbA1c (%)			6.5±1.5				6.9±1.3		0.733
Kreatinin (mg/dl)			0.82±0.1				0.79±0.1		0.865
GFH (mg/dl)			58.3±5.6				55.2±4.7		0.352
Diyabet süresi (yıl)			12.7±7.1				10.9±5.2		0.186
VKİ (kg/m ²)			25.2±2.4				26.9±3.1		0.206

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; GFH: Glomerül filtrasyon hızı; VKİ: Vücut kütle indeksi.

Tablo 2. Kardiyopulmoner baypas sonrası ikinci saat nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin düzeylerine göre böbrek hasarı olan ve olmayan hastaların demografik ve ameliyat verileri

Değişkenler	Böbrek hasarı (-)				Böbrek hasarı (+)				p	Odds ratio (%95 GA)
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Dağılım	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Dağılım		
Yaş (yıl)			62.8±7.5				65.8±5.9		0.177	1.066 (0.971-1.170)
Cinsiyet										
Erkek	15				5				0.856	0.889 (0.250-3.163)
Kadın	24				9					
Kan şekeri (mg/dl)			194±36.4	141-270			196.5±38.8	144-266	0.607	1.004 (0.988-1.019)
Ejeksiyon fraksiyonu		50		40-65		55		40-65	0.458	1.028 (0.967-1.092)
HbA1c (%)			6.4±1.5				6.9±1.3		0.403	1.198 (0.789-1.819)
Kros klemp süresi (dk)			54.5±13.2				50.6±12.8		0.329	0.975 (0.928-1.025)
KPB süresi (dk)			79.1±17.2				82.8±10.0		0.399	1.014 (0.974-1.055)

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; GA: Güven aralığı; KPB: Kardiyopulmoner baypas.

baypas sonrası 24. saat serum kreatinin değerlerinin, ikinci saat serum NGAL ölçümüne göre ABH düşünülen 14 hasta içerisinde, sadece iki hastada (%3.8) yüksek olduğu görüldü. Diğer hastalarda ameliyat sonrası birinci gün serum kreatinin değerleri normaldi. Serum kreatinin değerleri ABH gelişen hastalarda ancak ameliyat sonrası üçüncü günde yükseldi. İkinci grupta sekiz hastada (%13.3) KPB sonrası 24. saat serum kreatinin değerleri yüksekti. Kardiyopulmoner baypas sonrası 72. saat ölçümlerinde ise 25 hastada (%41.7) serum kreatinin değerleri yüksek ölçüldü (Tablo 3). Yoğun bakımda kalış süresi grup 1'de anlamlı olarak daha düşüktü (Tablo 3).

Kardiyopulmoner baypas sonrası 24. saat serum kreatinin ölçümüne göre ABH olan ve olmayan gruplar arasında, KPB sonrası ikinci saat serum NGAL değerlerinde ABH sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0.462). Kardiyopulmoner baypas sonrası 24. saat serum kreatinin ölçümlerine göre böbrek hasarı insidansının çok düşük olduğu görüldü (2/53=%3.8). Buna karşılık KPB sonrası ikinci saat

serum NGAL ölçümlerine göre böbrek hasarı insidansı 14/53=%26.4 olarak saptandı (p<0.001).

Kardiyopulmoner baypas sonrası 72. saat serum kreatinin ölçümüne göre böbrek hasarı olan hastaların tümünde, KPB sonrası ikinci saat serum NGAL ölçümlerinde de böbrek hasarı saptandı. Ayrıca, KPB sonrası 72. saat serum kreatinin ölçümüne göre böbrek hasarı olmayan hastaların tümü, KPB sonrası ikinci saat serum NGAL ölçümlerinde de böbrek hasarı saptanmayan hastalardı. Başka bir ifade ile KPB sonrası 72. saat serum kreatinin ölçümüne göre böbrek hasarı olan ve böbrek hasarı olmayan olguların tümü KPB sonrası ikinci saat serum NGAL ölçümüne göre doğru olarak saptandı (p<0.001). Ameliyat sonrası 72. saatteki böbrek hasarını öngörmede KPB sonrası ikinci saat serum NGAL düzeylerinin belirleyici olduğu görüldü (Tablo 4).

Kardiyopulmoner baypas sonrası 72. saat ölçümüne göre böbrek hasarı olan grupta, böbrek hasarı olmayan gruba göre KPB sonrası ikinci saat serum NGAL

Tablo 3. Grup 1 ve grup 2'deki hastaların ameliyat sırası ve sonrası verileri

Değişkenler	Grup 1			Grup 2			p
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	
Kros klemp süresi (dk)			55.5±13.1			60.4±17.8	0.135
Kardiyopulmoner baypas süresi (dk)			80.4±15.6			84.5±19.5	0.218
Distal baypas sayısı			2.8±0.3			3.1±0.5	0.190
Serum kreatinin >1.2 mg/dl							
KPB sonrası 24. saat	2	3.8		8	13.3		0.002
KPB sonrası 72. saat	14	26.4		25	41.7		0.089
Yoğun bakım kalış süresi (gün)			2.4±0.1			4.2±0.3	0.008
Hemodiyaliz gereksinimi				3	5.0		0.246
Mortalite				2	3.3		0.497

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; KPB: Kardiyopulmoner baypas.

Tablo 4. Grup 2'deki hastalarda kardiyopulmoner baypas sonrası 2, 24. ve 72. saatlerde ölçülen en düşük-en yüksek serum nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin ve serum kreatinin düzeyleri (n=53)

Değişkenler	Ortanca	Minimum	Maksimum
NGAL 2. saat (ng/dl)	119	63	343
NGAL 24. saat (ng/dl)	60	60	144
Kreatinin ameliyat öncesi (mg/dl)	0.80	0.50	1.10
Kreatinin 24. saat (mg/dl)	0.90	0.60	1.40
Kreatinin 72. saat (mg/dl)	1.00	0.60	2.20

NGAL: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin.

ölçümü ile saptanan böbrek hasarı oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$) (Tablo 5).

Kardiyopulmoner baypas sonrası böbrek hasarı ikinci saat serum NGAL değerlerine göre takip edilen hastalarda hemodiyaliz gereksinimi olmadı. Böbrek fonksiyonları serum kreatinin düzeyleri ile takip edilen grupta, serum kreatinin düzeylerindeki yükselme muhtemelen KPB sonrası 72. saatte saptandığı için üç hastada (%5) ABY gelişti. Yoğun bakımda hemodiyaliz tedavisine alınan bu üç hastadan ikisi (%66) kaybedildi.

TARTIŞMA

Diyabet hastalığı (Diabetes Mellitus; DM) KBY'nin en önemli nedenidir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) son dönem böbrek hastalığının yaklaşık olarak yarısından sorumludur.^[14] Tüm dünyada 135 milyon diyabet hastası vardır ve bu sayının 2025 yılında 300 milyon olması beklenmektedir.^[15] Koroner baypas cerrahisi yapılan hastalarda DM oranı %30 olarak saptanmıştır. Diyabetik hastalarda ameliyat sonrası dönemde hemodiyaliz gereksinimi, renal komplikasyonlarla ilişkili mortalite ve morbidite değişik çalış-

malarda %28-63 arasındadır ve diyabetik olmayanlara oranla belirgin derecede yüksektir.^[16-18] Parsons ve ark. nın 1961 yılında yaptıkları bir çalışmada kan üre-azotu (BUN) değeri 120-200 mg/dl arasında erken diyaliz tedavisine alınan hastalarda mortalite oranı %25 olarak saptanır iken, BUN değeri 200 mg/dl'nin üzerinde olup erken diyaliz tedavisine alınmayan hastalarda %88 olarak saptanmıştır.^[19] Aradan geçen zaman içerisinde, teknolojiye gelişmelere rağmen mortalitenin halen oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Akut böbrek yetmezliği serum kreatinin seviyesinin temel düzeye göre akut olarak %50'den fazla artması ya da GFH'de %25'den fazla azalma olarak tanımlanır.^[20] Kardiyak cerrahi sonrası ortaya çıkan ABY tip 1 Kardiyorenal Sendrom olarak adlandırılır, kompleks ve multifaktöriyeldir.^[21] Her yıl için 100-600/1000000 kişide değişik seviyelerde yeni ABY olgusu bildirilmektedir.^[22]

Akut böbrek yetmezliği için klinik faktörler diyabet, ameliyat öncesi düşük GFH (<60 ml/dk/m²), düşük EF (<35), acil cerrahi girişim, kardiyojenik şok, miyokard enfarktüsü sonrası erken cerrahi girişim, ileri yaş, ameliyat öncesi diüretik ve inotrop kullanımı,

Tablo 5. Grup 2'deki hastaların serum nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin ve serum kreatinin düzeylerine göre akut böbrek yetmezliği insidansı açısından dağılımı

Değişkenler	KPB sonrası 2. saat serum NGAL düzeyleri						p	Kappa katsayısı
	Böbrek hasarı (-)		Böbrek hasarı (+)		Toplam			
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde		
KPB sonrası 24. saat serum kreatinin düzeyleri							0.462	0.063
Böbrek hasarı (-)	38	71.7	13	24.5	51	96.2		
Böbrek hasarı (+)	1	1.9	1	1.9	2	3.8		
Toplam	39	73.6	14	26.4	53	100.0		
KPB sonrası 72. saat serum kreatinin düzeyleri							<0.001	1.000
Böbrek hasarı (-)	39	73.6	-	-	39	73.6		
Böbrek hasarı (+)	-	-	14	26.4	14	26.4		
Toplam	39	73.6	14	26.4	53	100.0		

KPB: Kardiyopulmoner baypas; NGAL: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin.

nefrotoksik ajan kullanımı, KPB ve kross klemp sürelerinin uzun olması, ameliyat sonrası dönemde fazla kan kullanımı, renal hipoperfüzyon, reperfüzyon hasarı, hemodilüsyon, enflamatuvar yanıt, hastanede kalış süresinin uzaması, perkütan kardiyak girişimden sonra erken dönemde kardiyak cerrahi girişimin yapılması olarak belirtilmiştir.^[23,24] Diyabetik nefropati artan kan basıncı, mikroalbuminüri, proteinüri ve GFH'de sürekli azalma ile karakterize progresif ve geridönüşümsüz bir hastalıktır. Progresif diyabetik nefropati ve belirgin mikroalbuminüri olan hastalarda 10 yıllık periyot içinde kardiyovasküler hastalık nedeni ile ölüm oranı, mikroalbuminüri olmayan hastalara göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur.^[25] Kardiyopulmoner baypas sırasında düşük kardiyak çıkışa (output) bağlı, renal hipoperfüzyon ve glomerüler fonksiyonlarda akut azalma renal hasara neden olabilir. Pulsatil akım, enflamatuvar yanıtta artış, hemodilüsyon, atheroembolizm, serbest hemoglobün düzeylerinde artış diğer nedenler olarak gösterilebilir.^[26]

Boldt ve ark.^[27] çalışmalarında kross klemp süresi 90 dk'yı geçen hastalarda ABY gelişme oranını, kross klemp süresi 70 dk'nın altında olan hastalara göre belirgin yüksek bulmuşlardır. Chertow ve ark.^[28] kardiyak cerrahi sonrası ABY'ye bağlı olarak erken dönemde mortalite gelişen hastalarda immün sistemlerinde bozulma, serbest oksijen radikallerinde artış ve diğer organ sistemlerinde bozulmaya neden olan metabolik stres geliştiğini belirtmişlerdir. Loef ve ark.^[29] 843 hastalık bir çalışmalarında, ameliyat sonrası dönemde 145 hastada (%17), serum kreatinin düzeyinde %25 ve üzerinde artış olduğunu, genel mortalitenin %1.1 olmasına karşın, renal hasar gelişen hastalarda %14.5 olduğunu bildirmişlerdir. Lassnigg ve ark.^[30] 4118 hastalık çalışmalarında ameliyat sonrası 48 saat içerisinde serum kreatinin değerlerinde yükselme tespit edilen hastalarda, 30 günlük mortalite oranını %8.9 bulmuşlardır. Serum kreatinin değerleri normal olan hastalarda mortalite oranını %2.6 olarak açıklamışlardır. Hipotermi renal fonksiyon üzerinde olası koruyucu etkisi olduğu hipotezinin tersine,^[27] koroner baypas cerrahisi yapılan hastalarda gerçekleştirilen çalışmalarda (yeniden) ısınma sürecinin renal kortekste hipoperfüzyona bağlı olarak ameliyat sonrası renal hasar gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir.^[31,32]

Erken biyobelirteçlerin eksikliğinden dolayı önleyici ve tedavi edici önlemlerde gecikmeler olmaktadır. Akut böbrek hasarının erken tanısı için Sistatin C, interlökin-18, böbrek hasar molekülü 1, N-asetil-β-D glukozaminidaz (NAG), Hecpidin, alfa-1-mikroglobulin NGAL gibi yeni biyobelirteçler kullanılmaktadır.^[33]

NGAL ABY'de en erken ölçülebilen biyobelirteçdir.^[34] Mishra ve ark.^[35] NGAL'i %98 duyarlı, %100 özgül olarak bildirmişlerdir. Haase ve ark.^[36] ise açık kalp ameliyatı yapılan hastalarda %76 duyarlı ve %77 özgül olarak bildirmişlerdir. Ameliyat sonrası dönemde ABY gelişme riskini azaltmak için uygun hemodinamik denge sağlanmalı, nefrotoksik ajan kullanımı minimal seviyede tutulmalıdır. Randomize çalışmalarla etkili kanıtlanmamış olsa da dopamin ve diüretik kullanımının faydalı olduğunu belirten yayınlar vardır.^[37] Elahi ve ark.^[38] açık kalp cerrahisi sonrası ABY gelişen hastalarda birinci gün erken renal replasman tedavisine alınan hastalarda mortalite oranını %22, replasman tedavisine 2.5 gün sonra başlanan hastalarda ise %43 olarak saptamışlardır. Renal replasman tedavileri venovenöz hemofiltrasyon, venovenöz hemodiyaliz, venovenöz hemodiyafiltrasyon ve arteriyovenöz hemodiyaliz içermektedir. Bu tedavi formlarından hangisinin uygulanacağına hastanın aciliyeti ve hemodinamik toleransına göre karar verilir. Renal replasman tedavisi, üremi semptomları belirgin olduğunda, azotemi (BUN 80-100 mg/dl) varlığında, medikal tedaviye rağmen sıvı yüklenmesi semptomları olduğunda ve ciddi elektrolit anomalileri (hiperkalemi, asidoz gibi) saptandığında önerilmektedir.^[38]

Çalışmamızda elektif koroner arter greftleme cerrahisi yapılan diyabetik hastalarda ABH'yi serum kreatinin düzeylerinde artış olmadan, serum NGAL düzeylerinin takibi ile erken tanımak, medikal tedaviye gecikmeden başlamak ve gerekirse renal replasman tedavisi uygulayarak böbrek yetmezliğine gidişi mümkün olduğunca engellemek amaçlandı. Sadece serum kreatinin düzeyleri ile takip edilen hastalarda ABH'nin seyri araştırıldı. Ameliyat sonrası dönemde 53 hastanın takibi NGAL ile yapılan ve böbrek hasarı erken dönemde saptanan hastalarda böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkileme potansiyeline sahip ilaçlar tedavi protokolünden çıkartıldı. Sıvı dengesi ayarlandı. Bu gruptaki hastalarda böbrek fonksiyon testleri kısa sürede normale döndü, hemodiyaliz gereksinimi olmadı. Böbrek fonksiyonları serum kreatinin düzeyleri ile takip edilen 60 hastalık grupta, serum kreatinin düzeylerinde yükselme saptandıktan sonra sıvı yüklenmesi, kardiyak fonksiyon bozukluğu, azalmış idrar çıkışı, hiperpotasemi, metabolik asidoz bulguları gelişen hastalara düşük doz dopamin ve diüretik tedavisi başlandı. Oral alımı iyi olmayan hastalara kan şekeri kontrol edilerek parenteral nutrisyon ürünleri verildi.^[39,40] Literatürde benzer hastalar için %50-80 arasında mortalite oranı bildirilmiştir.^[41,42] Clec'h ve ark.^[43] yoğun bakımdaki hastalarda böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın sıklıkla ilk iki gün içerisinde geliştiğini bildirmişlerdir, bu durum bizim sonuçlarımızla uyumludur. Bizim hastalarımızda ABH

insidansı grup 1'de %3.8, grup 2'de ise %13.3 olarak saptandı. Bu oranın grup 2'de anlamlı yüksek olmasının serum kreatinin seviyelerindeki geç yükselme nedeni ile ABH'nin erken tanısının konulamamasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Sonuç

Ameliyat sonrası dönemde ortaya çıkan ABY, başta diyabetik hastalar olmak üzere bütün hastalar için ciddi bir mortalite nedenidir. Birçok araştırmaya ve yeni geliştirilen teknolojilere rağmen mortalite oranlarında belirgin bir azalma yoktur. Açık kalp ameliyatı uygulanan hastalarda KPB sonrası ikinci saatte serum NGAL değerlerinde yükselme böbrek hasarının kuvvetli bir göstergesidir ve erken tedbirler konusunda uyarıcı olabilir. Serum kreatinin değerlerindeki yükselme ise geç dönemde olmaktadır ve tespit edildiğinde böbrek hasarı çoğu zaman önlenemeyebilir. Akut böbrek hasarının erken tespiti hayati önem taşımaktadır. Böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlı komplikasyonlar acilen giderilmeli, gerekirse erken dönemde renal replasman tedavileri uygulanmalıdır. Kalp cerrahları ve nefrologların multidisipliner yaklaşımla yoğun bakımda yatan hastaları yakından takip etmeleri gereklidir. Yüksek mortalite oranı nedeniyle bu konu uzun süre önemini korumaya devam edecek gibi görülmektedir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Cruz DN, Ronco C, Katz N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for detecting cardiac surgery-associated acute kidney injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:1101-6.
2. Corwin HL, Sprague SM, DeLaria GA, Norusis MJ. Acute renal failure associated with cardiac operations. A case-control study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:1107-12.
3. Andersson LG, Ekroth R, Bratteby LE, Hallhagen S, Wesslén O. Acute renal failure after coronary surgery--a study of incidence and risk factors in 2009 consecutive patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993;41:237-41.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1:S11-61.
5. Zanardo G, Michielon P, Paccagnella A, Rosi P, Calò M, Salandin V, 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.
6. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG,

- Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 1998;128:194-203.
7. Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006;105:485-91.
8. Hoste EA, Cruz DN, Davenport A, Mehta RL, Piccinni P, Tetta C, et al. The epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 2008;31:158-65.
9. Swedko PJ, Clark HD, Paramsothy K, Akbari A. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. *Arch Intern Med* 2003;163:356-60.
10. 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.
11. Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2008;23:2151-7.
12. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231-8.
13. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Meigs JB, Wilson PW, Levy D. Glycemic status and development of kidney disease: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2005;28:2436-40.
14. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997;14 Suppl 5:S1-85.
15. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Cullerton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004;291:844-50.
16. Stallwood MI, Grayson AD, Mills K, Scawn ND. Acute renal failure in coronary artery bypass surgery: independent effect of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2004;77:968-72.
17. Luciani N, Nasso G, Gaudino M, Abbate A, Glieda F, Alessandrini F, et al. Coronary artery bypass grafting in type II diabetic patients: a comparison between insulin-dependent and non-insulin-dependent patients at short- and mid-term follow-up. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1149-54.
18. Szabó Z, Håkanson E, Svedjeholm R. Early postoperative outcome and medium-term survival in 540 diabetic and 2239 nondiabetic patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2002;74:712-9.
19. Parsons FM, Hobson SM, Blagg CR, McCracken BH. Optimum time for dialysis in acute reversible renal failure. Description and value of an improved dialyser with large surface area. *Lancet* 1961;1:129-34.
20. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 2008;148:810-9.
21. Ishikawa K, May CN, Gobe G, Langenberg C, Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury: a different view of tubular injury. *Contrib Nephrol* 2010;165:18-27.

22. Hsu CY, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Chertow GM, Go AS. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int* 2007;72:208-12.
23. Bove T, Calabrò 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.
24. Karkouti K, Beattie WS, Wijesundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo KM, 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.
25. Schmitz A, Vaeth M. Microalbuminuria: a major risk factor in non-insulin-dependent diabetes. A 10-year follow-up study of 503 patients. *Diabet Med* 1988;5:126-34.
26. Loeff BG, Epema AH, Navis G, Ebels T, van Oeveren W, Henning RH. Off-pump coronary revascularization attenuates transient renal damage compared with on-pump coronary revascularization. *Chest* 2002;121:1190-4.
27. Boldt J, Brenner T, Lehmann A, Suttner SW, Kumle B, Isgro F. Is kidney function altered by the duration of cardiopulmonary bypass? *Ann Thorac Surg* 2003;75:906-12.
28. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, et al. Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997;95:878-84.
29. Loeff BG, Epema AH, Smilde TD, Henning RH, Ebels T, Navis G, et al. Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:195-200.
30. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1597-605.
31. Swaminathan M, East C, Phillips-Bute B, Newman MF, Reves JG, Smith PK, et al. Report of a substudy on warm versus cold cardiopulmonary bypass: changes in creatinine clearance. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1603-9.
32. 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.
33. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Dragun D, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery--a prospective cohort study. *Crit Care Med* 2009;37:553-60.
34. Ronco C. NGAL: an emerging biomarker of acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 2008;31:199-200.
35. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2534-43.
36. Haase M, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Mertens PR. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of acute renal disease. *Curr Opin Hematol* 2010. [Epub ahead of print]
37. Zacharias M, Conlon NP, Herbison GP, Sivalingam P, Walker RJ, Hovhannisyan K. Interventions for protecting renal function in the perioperative period. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD003590.
38. Elahi MM, Lim MY, Joseph RN, Dhannapuneni RR, Spyt TJ. Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:1027-31.
39. Ögütmen MB. Akut böbrek yetmezliği. *GKDA Derg* 2011;17:25-33.
40. Koluman B, Derici Ü. Yoğun bakım ünitesinde akut böbrek yetmezliği ve tedavi yöntemleri. *Genel Tıp Derg* 2009;19:203-8.
41. Mehta RL. From acute renal failure to acute kidney injury: emerging concepts. *Crit Care Med* 2008;36:1641-2.
42. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* 2012;380:756-66.
43. Clec'h C, Gonzalez F, Lautrette A, Nguile-Makao M, Garrouste-Orgeas M, Jamali S, et al. Multiple-center evaluation of mortality associated with acute kidney injury in critically ill patients: a competing risks analysis. *Crit Care* 2011;15:R128.