



Mehmet İlke Büget,
Elif Özkilitçi,
Canan Küçükgergin,
Şule Seçkin,
Süleyman Küçükay,
Yılmaz Yenigün,
Günseli Orhun,
İbrahim Özkan Akıncı,
Perihan Ergin Özcan

Akut Böbrek Yetmezliğinde Erken Tanı: Nötrofil Gelatinoz İlişkili Lipokain (NGAL), Kidney İnjury Molekül-1 (KİM-1), ve İnterlokine-18 (İL-18), Sistatin-C

Early Diagnosis in Acute Kidney Failure: Neutrophil Gelatinase Associated Lipocain (NGAL), Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), Interleukine-18 (IL-18), Cystatin C

Geliş Tarihi/Received : 04.11.2014
Kabul Tarihi/Accepted : 12.12.2014

Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Journal of the Turkish Society of Intensive Care, published by Galenos Publishing.
ISSN: 2146-6416

Mehmet İlke Büget, Elif Özkilitçi, Süleyman Küçükay, Yılmaz Yenigün, Günseli Orhun, İbrahim Özkan Akıncı, Perihan Ergin Özcan, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Canan Küçükgergin, Şule Seçkin İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Mehmet İlke Büget (✉), İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: mbuget@yahoo.com
Tel.: +90 212 414 20 00-31742

ÖZET *Amaç:* Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatmakta olan hastalarda gelişebilecek akut böbrek hasarının tanısı (ABH) için kullanılan renal biyomarkerların (NGAL, KİM-1, İL-18, Sistatin-C) etkinliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Reanimasyon Bilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışma süresi bir ay olarak planlanmış, bu süre boyunca YBÜ'de 48 saatten uzun kalan, birbirini takip eden, 18 yaş üstü bütün hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Toplam 24 olgu değerlendirmeye alınmış bunlara 144 ölçüm yapılmıştır. YBÜ'ye kabul sırasında ABH'si mevcut olanlar, yoğun bakımda ABH gelişen ve yoğun bakım yatışları sırasında hiç ABH gelişmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Daha sonra hastalar iki gruba bölünmüştür. Birinci grup, YBÜ yatışları sırasında hiç ABH geçirmemiş hastalar olarak düşünülmüş ve kontrol grubu adı verilmiştir. İkinci grup ise yoğun bakım yatışları sırasında veya yoğun bakıma yatmadan ABH tanısı olan hastalardan oluşmuştur. Bu hastalarda NGAL, KİM-1, İL-18, Sistatin-C düzeyleri her gün ölçülmüştür. *Bulgular:* ABH gelişmiş olan hastaların KİM-1 ($p<0,01$), NGAL ($p<0,01$), İL-18 ($p<0,05$) ve Sistatin-C ($p<0,01$) değerlerinin, kendi kontrol gruplarına göre, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. *Sonuç:* YBÜ'de yatmakta olan hastalar için akut böbrek hasarının tanınmasında, serum NGAL, İL-18, Sistatin-C ve KİM-1, değerli biyomarkerlar olarak tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: NGAL, İL-18, Sistatin-C, KİM-1, akut böbrek hasarı

SUMMARY *Objective:* We aimed to evaluate the effectiveness of renal biomarkers (NGAL, KİM-1, İL-18, and Cystatin-C) for the diagnosis of acute kidney injury (AKI) in patients in intensive care unit (ICU).

Material and Method: We conducted our study in İstanbul University İstanbul Medical Faculty Intensive Care Unit. The duration of the study was planned to be one month, during this period, we included all consecutive patients who were older than 18 years of age and who stayed longer than 48 hours in our ICU. Twenty-four patients were included and 144 measurements were performed in these patients. Patients who had AKI at the admission, patients who had AKI during ICU stay and patients who never had AKI, were included to the study. Patients were divided into two groups; the first group was consisted of patients who never had AKI during ICU stay and it was considered as control group, the second group was consisted of patients who had AKI during ICU stay or patients who had AKI prior to ICU admission. NGAL, KİM-1, İL-18 and cystatin C levels were measured every day. *Results:* KİM-1 ($p<0.01$), NGAL ($p<0.01$), İL-18 ($p<0.05$) and Cystatin-C ($p<0.01$) levels were found significantly higher than their control groups for patients with AKI. *Conclusion:* Serum NGAL, İL-18, KİM-1 and Cystatin C were determined as valuable biomarkers to diagnose AKI for hospitalized ICU patients.

Key Words: NGAL, İL-18, Cystatin C, KİM-1, acute kidney injury

Giriş

Akut böbrek hasarı (ABH), yoğun bakımda yatan hastalarda sıklıkla görülen bir durumdur ve genellikle artmış mortalite, morbidite ve uzamış hastane kalış sürelerine neden olmaktadır (1-3). ABH, hastaneye yatan tüm hastaların yaklaşık %1 ile %5'i arasındaki seviyelerde görülmektedir (1,2). Yoğun bakımda yatan kritik hastalarda ise bu oran %40 seviyelerine kadar yükselebilmektedir (4). ABH'nin görülme sıklığı, bir çok yandaş hastalıklığı mevcut olan ve giderek yaşlanan hasta popülasyonlarıyla birlikte, sepsisle ilişkili hastane yatışlarının artması nedeniyle de, giderek artmaktadır (5,6).

ABH'nin tanısında, geleneksel olarak, genellikle serum kreatinin düzeylerinin artışı veya oligürinin saptanması kullanılmaktadır (7,8). Ancak, günlük pratiğimizde kullandığımız kreatinin böbrek fonksiyonlarındaki akut kötüleşmeyi göstermek için zayıf bir marker olduğu kabul gören bir durumdur, çünkü vücut ağırlığı, ırk, yaş, cinsiyet, vücut sıvı hacmi, çeşitli ilaçlar, kas metabolizması ve protein alımı gibi böbrek dışı bir çok faktörden etkilenmektedir (9). Bununla birlikte, kreatinin, akut böbrek hasarı gelişmesini takiben gecikmeli olarak da yükselebilir ki; bu süre bazı hastalarda 48-72 saate kadar uzayabilmektedir. Bundan dolayı da hastalara başlanması gereken destekleyici tedaviler de gecikebilmektedir (7,8). Ayrıca, hastalarda belirgin renal hasar mevcut olmasına rağmen kreatinin rezervleri ve tübüler sekresyonundan dolayı, serum kreatinin seviyesindeki değişiklik minimal seviyede olabilmekte veya hiç değişiklik görülmeyebilmektedir (10). Bu nedenle günümüzde, tıpkı miyokard infarktüsü tanısında olduğu gibi, akut böbrek yetmezliğinin tanısı içinde yeni ve erken teşhis olanağı sağlayan diagnostik tanı testlerine ihtiyaç duyulmaktadır (7). Bu nedenle ABH'nin daha erken ve daha spesifik olarak tanınması için yakın zamanda yeni biyomarkerler piyasaya çıkmıştır (6).

Bu biyomarkerler, arasından en çok umud vaat edenleri serum NGAL (nötrofil jelatinaz-ilişkili lipokalin), sistatin C, IL-18, ve KIM-1'dir (böbrek hasar molekülü). Bu moleküllerin, bypas cerrahisi, (11-13) kalp yetmezliği (14), kontrast bağımlı böbrek yetmezliği (15) gibi pek çok klinik durumda, ABH tanısı için etkin olduğu gösterilmiştir (11).

Bu çalışmadaki amacımız, yoğun bakımda yatmakta olan hastalarda gelişebilecek akut böbrek hasarının tanısını koyabilmek amacıyla günümüzde kullanılan renal biyomarkerlerin (NGAL, KIM-1, IL-18, Sistatin-C) etkinliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesi'nde

gerçekleştirilmiştir. İstanbul Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan, 27/05/2011 tarihli ve 2011/983-588 numaralı onam alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen bütün hastaların yakınlarından, hastaların verilerinin çalışmamızda kullanılabilmesi için onam alınmıştır. Yoğun bakımda 48 saatten fazla kalması planlanan 24 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma süresi bir ay olarak planlanmıştır, bu süre boyunca 48 saatten uzun kalan, birbirini takip eden, 18 yaş üstü bütün hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

ABH derecesini ve gelişimini belirlemek için AKI sınıflaması kullanılmıştır. Yoğun bakım ünitesine kabul sırasında ABH tanısı mevcut olanlar, yoğun bakımda ABH geçirenler ve yoğun bakım yatışları sırasında hiç ABH geçirmemiş hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Daha sonra hastalar iki gruba bölünmüştür. Birinci grup, yoğun bakım yatışları sırasında hiç ABH geçirmemiş hastalar olarak düşünülmüş ve kontrol grubu adı verilmiştir. İkinci grup ise yoğun bakım yatışları sırasında veya yoğun bakıma yatmadan ABH tanısı olan hastalardan oluşmuştur. Reanimasyon ünitemizde yatan, 48 saatten daha kısa sürede çıkması öngörülmeleyen tüm hastaların iki günde bir kuru tüplere kanları alınmıştır. Alınan kanları 3000 rpm 10 dk santrifüj edilerek serumları elde edilmiştir. Elde edilen serumlardan, bir tanesinde biyokimya rutin laboratuvarında, sistatin-C düzeyleri ölçülmüştür. Diğer serumları ise ependorflara bölünerek NGAL, KIM-1, IL-18 düzeyleri çalışılncaya kadar -80 °C'de saklanmıştır. NGAL (Quantikine ELISA; R&D Systems., Minneapolis, MN, US), sistatin C (Quantikine ELISA; R&D Systems., Minneapolis, MN, US), KIM-1 (CUSABIO,Wuhan, China) ve IL-18 (MBL, Nagoya, Japan) seviyeleri ELISA (enzim linked-immunosorbent assay) metoduyla ölçülmüştür. Bu ölçümler için, ELx800 (BIO-TEK Instruments, Inc./USA brand ELISA) cihazı kullanılmıştır. Hastaların demografik verileri, yatış nedenleri, ek hastalıkları, hem ABH gelişmiş hastalarda hem de kontrol grubunda plazma NGAL, KIM-1, IL-18 ve sistatin-C değerleri ölçülerek kaydedilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,01$ ve $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Kliniği'nde, toplam mevcut olan 24 olgu ve bu olgulardan toplanan örneklerden toplam 144 ölçümle gerçekleştirilmiştir. Böbrek yetmezliği bulunan 15 hasta, ve kontrol grubunda ise 9 hasta mevcuttur. Hastaların %29,2'si (n=7) kadın, %70,8'i (n=17) ise erkektir. Hem kontrol grubunda, (%77,8; n=7), hem de ABH grubunda (%66,7; n=10) erkek hasta sayısının yüksek olduğu görülmüştür. Hastaların yaşları 26 ile 92 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 59,13±18,70 yıl olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda yaş ortalaması 57,11±19,09 iken, ABH grubunda 57,11±19,09 olduğu görülmüştür (Tablo 1).

Hastalar, yatış nedenleri açısından incelendiğinde en sık olguların %75,0 (n=18) oranla solunum sıkıntısı, ve %12,4 (n=3) oranla post-operatif, nedenlerle yoğun bakımımızda yattıkları görülmüştür. Kontrol grubu (%77,8; n=7 solunum sıkıntısı) ve ABH grubundaki olguların (%73,3; n=11 solunum sıkıntısı) hastaların da yatış nedenleri yönünden benzerlik gösterdiği saptanmıştır (Tablo 1).

Olguların KİM 1 değerleri 0,10 ile 18,70 (ng/mL) arasında değişmekte olup ortalama 2,12±4,05 (ng/mL) iken, NGAL değerleri 28,44 ile 2170,00 (ng/mL) arasında değişmekte olup ortalama 501,96±619,35 (ng/mL); IL-18 değerleri 122,50 ile 3620,00 (pg/mL) arasında değişmekte olup ortalama 986,03±615,58 (pg/mL); sistatin-C değerleri 0,34 ile 4,65 (mg/L) arasında değişmekte olup ortalama 1,45±1,03 (mg/L); kreatinin değerleri 0,20 ile 16,00 (mg/dL) arasında değişmekte olup ortalama 1,88±1,91 (mg/dL); BUN değerleri

ise 3,00 ile 139,00 (mg/L) arasında değişmekte olup ortalama 47,94±32,09'dur (mg/L).

ABH gelişmiş olan hastaların KİM-1 ($p<0,01$), NGAL ($p<0,01$), IL-18 ($p<0,05$) ve Sistatin-C ($p<0,01$) değerlerinin, kendi kontrol gruplarına göre, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 2).

Tartışma

Çalışmamızda, akut böbrek hasarı tanısında, serum NGAL, IL-18, KİM-1 ve sistatin-C'nin etkin olduğunu saptadık. ABH tanısı için geleneksel tanı yöntemleri olan kreatinin, üre ve idrar miktarını kullanmak, erken ve efektif tanı koymak açısından çeşitli sıkıntılara yol açmaktadır. Bu nedenle ABH tanısını en erken ve en doğru şekilde koyabilmek için bir çok farklı biyomarker üzerinde çalışılmaktadır ve bu çalışmaların neticesinde iyi sonuçlar da elde edilmektedir (16).

Tablo 2. Prediktif değerlerin gruplar arası değerlendirmeleri

	Kontrol	Akut Böbrek Yetmezliği	p
	Ort ± SD	Ort ± SD	
KİM-1 (ng/ml)	1,35±3,29	2,51±4,35	0,001**
NGAL (ng/ml)	302,24±458,45	604,97±666,87	0,001**
IL-18 (pg/ml)	868,61±606,01	1046,60±614,86	0,038*
Sistatin-C (mg/l)	0,88±0,43	1,74±1,12	0,001**

Mann Whitney U Test, * $p<0,05$, ** $p<0,01$

Tablo 1. Tanımlayıcı özelliklerin dağılımları

	Kontrol (n=9)		Akut Böbrek Yetmezliği (n=15)		Genel (n=24)	
	n	%	n	%	n	%
Yaş (Ort±SD)	57,11±19,09		60,33±19,03		59,13±18,70	
Cinsiyet						
Kadın	2	22,2	5	33,3	7	29,2
Erkek	7	77,8	10	66,7	17	70,8
Yatış Nedeni						
Kardiyak Arrest	0	0,0	1	6,7	1	4,2
Post-op	1	11,1	2	13,3	3	12,4
Sepsis	0	0,0	1	6,7	1	4,2
Solunum Sıkıntısı	7	77,8	11	73,3	18	75,0
Travma	1	11,1	0	0,0	1	4,2
Ek Hastalık						
Akciğer Patolojisi	1	11,1	3	20,0	4	16,7
Batın İçi Patoloji	0	0,0	1	6,7	1	4,2
Hematolojik Nedenler	2	22,2	3	20,0	5	20,8
Kardiyak Nedenler	2	22,2	6	40,0	8	33,3
Nörolojik Nedenler	4	44,5	2	13,3	6	25,0

NGAL

ABH'nin erken tanısı için NGAL en sık üstünde çalışılan ve en çok umut vaat eden biyomarkerdir. Bizim çalışmamızda, NGAL, ABH'yi tanımak için çok değerli bir biyomarker olduğunu tekrar göstermiştir ve ABH olan olgularda NGAL düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Literatürde de bu konuda pek çok olumlu veri bulunmaktadır. Kim ve ark.'nın 2013 yılında, sepsis tanısı olan yoğun bakım hastaları üzerinde yaptıkları ve plazma NGAL'nin etkinliğini değerlendirdikleri çalışmada, plazma NGAL ABH'nin tanısında yüksek derecede özgül ve objektif olarak bulunmuştur (6). Kümpers ve ark.'nın gerçekleştirdiği çalışmada ise, yoğun bakımda yatan hastalarda, NGAL'nin diyaliz bağımlı ABH'nin tanısı ve 28. gün mortalitesi açısından bağımsız bir prediktör olduğu ortaya konmuştur (17).

NGAL, insan nötrofillerinden izole edilmiş, 25 kDa ağırlığında bir proteindir ve nötrofil jelatinaza kovalen olarak bağlandığı gösterilmiştir (18-20). Makris ve ark.'nın 2009 yılında yaptıkları çalışmada, NGAL, multi travmalı hastalarda ABH hasarını başarıyla tespit edilmiştir (AUC 0,98) (21). Siew ve ark.'nın yayınladığı bir raporda, bütün yoğun bakım hastalarının çalışmaya dahil olduğu bir grupta, sadece orta seviyede (AUC 0,71) etkinlik göstermiştir (22). Bununla birlikte, erişkin yoğun bakımlarında gerçekleştirilmiş iki ayrı çalışmada, NGAL'nin ABH'sini göstermede çok etkin olduğu ortaya konmuştur (18,23,24). Yakın zamanda, Haase ve ark.'nın gerçekleştirdikleri bir meta-analizde, hastalar görüldükten 6 saat sonra NGAL ölçülmesinin ABH'sini öngörebilmek için anlamlı olduğunu ve AUC değerinin 0,73 olduğunu tespit etmiştir (25). Haase ve Fieztz'in 2014 yılında gerçekleştirdikleri derlemede, 8500 kritik hastanın NGAL'le ilişkili alımlara dahil edildiğini ve mükemmel bir prediktif performans gösterdiğini tespit etmişlerdir (4). Martensson ve ark. gerçekleştirdikleri bir çalışmada, ABH olan ve olmayan, bununla birlikte sepsis tanısı mevcut olan, hastalardaki inflamasyonun NGAL üzerine etkilerini araştırmış ve hem plazma NGAL'nin (AUC 0,85) hem de idrardaki NGAL'nin (AUC 0,86) ABH için iyi prediktörler olduğunu ortaya koymuştur (26). Ancak, sadece sepsisli hastalar göz önüne alındığında, plazma NGAL'nin değerliliği (AUC 0,67), idrar NGAL'nin (AUC 0,86) biraz gerisinde kalmıştır. Altı yüz altmış bir sepsisli hastayı içeren bir başka çalışmada (27) NGAL, ABH ve mortalite açısından kreatinininden daha etkin bulunmuştur. Nickolas ve ark.'nın 2635 hastada 5 biyomarkeri karşılaştırdıkları çalışmada ise NGAL en etkin biyomarker olmuştur (28), (%81 özgüllük, %68 hassasiyet). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz NGAL değerleri ABH olan grupta ortalama 604,97 ng/ml ABH olmayan grupta ise 302,24 ng/ml olarak saptanmıştır. Kümpers ve ark. (17) NGAL değerlerini, sağlıklı hastalarda ortalama 39 ng/ml, RRT tedavisi başlanan hastalarda ise 364 ng/ml olarak rapor etmişlerdir. Benzer

şekilde Makris ve ark. da (21) bazal NGAL değerlerini (sağlıklı 8,0 ng/ml, ABH'li 155 ng/ml) bizim çalışmamızdan daha düşük olarak tespit etmişlerdir. Her iki çalışmada da bizim verilerimizle uyumlu şekilde yüksek miktarda NGAL seviyesi artışı gözlenmesi, bazal seviyelerdeki farklılığın, laboratuvar KIT değişikliği nedeniyle meydana geldiğini bize düşündürmüştür.

Plazma NGAL seviyeleri, kronik böbrek yetmezliği, sistemik enfeksiyon, kronik hipertansiyon ve inflamatuvar durumlarda etkilenebilir (29-31), ancak bu artış genellikle ABH geliştiği zaman meydana gelen artıştan çok daha azdır (29).

IL-18

IL-18 proksimal tubulde indüklenen pro-inflamatuvar bir sitokindir ve hayvan modellerinde iskemik ABH'ni takiben kolayca tespit edilebilir (32). Çalışmamızda IL-18 değerleri, ABH gelişen hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmıştır. Bizim çalışmamıza paralel şekilde, Parikh ve ark.'nın 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada iskemik ABH mevcut olan hospitalize hastalarda, idrar IL-18 seviyeleri belirgin olarak artmış ancak üriner sistem enfeksiyonu, KBY'si, pre-renal azotemisi ve nefrotik sendromu olan olgularda, seviyesi artmamıştır (33). İdrar IL-18 değerleri ABH gelişen ARDS'li hastalarda kreatinininden daha önce artış göstermiştir (34). ve IL-18 değerleri ABH gelişimini kreatininin yükselmesinden 24 saat önce 0,73 bir AUC'le öngörmüştür. Hall ve ark.'nın 2010 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada, IL-18'in, NGAL'le birlikte, böbrek transplantasyonunu takip eden ilk haftada diyaliz ihtiyacını en doğru şekilde öngördüğü tespit edilmiştir (35). İdrar IL-18 değerleri pediatrik yoğun bakımda da ABH komplikasyonunun gelişmesini kreatinin değerinden 2 gün önce saptamıştır (36). Erken idrar IL-18 değerleri, mortaliteyle birlikte ABH'nin ciddiyeti ile de ilişkilidir. IL-18 kronik böbrek yetmezliğinden ya da üriner sistem enfeksiyonundan etkilenmeden iskemik ABH için daha spesifik gibi gözükmektedir (29). Ancak IL-18 değerleri de endotoksemi, immunolojik hastalar ve sisplatinde etkilenebilir. Ayrıca IL-18 seviyelerinin inflamatuvar artitler, SLE ve inflamatuvar barsak hastalıklarında arttığı da bilinmektedir (29). Ancak IL-18'le ilgili tartışmalı sonuçlarda mevcuttur. Haase ve ark.'nın 2008 yılında yaptıkları çalışmada, kardiyak cerrahi geçiren erişkin hastalarda, IL-18, ABH oluşumunu tanımak açısından yetersiz bulunmuştur (37). IL-18 değerleri çalışmamızda, ABH hasarı olmayan hastalarda 868 pg/ml, ABH olan hastalarda ise 1046 pg/ml olarak saptanmıştır. Bu değerler, Washburn ve ark. (36) kontrol grupları için rapor ettikleri 102,8 pg/ml, ve renal yetmezlik gelişen hastalar için rapor etmiş oldukları 366,1 pg/ml'den yüksektir. IL-18'in bazal seviyelerdeki farklılığının muhtemelen kullanılan farklı KIT'lerden meydana geldiğini düşünmekteyiz, çünkü artış oranları benzerlik göstermektedir.

KIM-1

KIM-1 (böbrek hasar molekülü), deneysel çalışmalarda, iskemik sıçan böbreklerinde belirgin olarak artmış bir gen olarak tanımlanmıştır (38). Çalışmalar KIM-1'in hayvan modellerinde ABH'ni takiben böbreklerde en çok indüklenen proteinlerinden biri olduğu ortaya konmuştur (29). KIM-1, iskemik veya nefrotoksik ABH'ni takiben proksimal tubul hücrelerinde artan bir trans-membran glikoproteindir ve ABH'den sonra KIM-1'in ekstraselüler bir bölümü idrara çıkabilir ve burada saptanabilir (39). Bizim çalışmamızda KIM-1 değerleri, ABH hasarı olan olgularda anlamlı şekilde yüksek olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamıza paralel şekilde, Liangos ve ark.'nın 2007 yılında yaptıkları çalışmada, ABH mevcut olan hastanede yatmakta olan hastalarda, üriner KIM-1 seviyeleri diyaliz ihtiyacı ve mortalite açısından yön gösterici olmuştur (40).

Bir çalışmada KIM-1, ABH mevcut olan hastalarında proksimal tubul biyopsilerinde belirgin olarak artmış ve iskemik ABH'nin pre-renal azotemiden ayrılmasını sağlamıştır (41). Han ve ark.'nın 2008 yılında yaptığı, bir başka çalışmada, hastanede yatmakta olan hastalarda, kontrol grubu ve ABH'li olguların ayırıcı tanısında KIM-1'in diagnostik performansı çok yüksek bulunmuş ve AUC değeri 0,9 olarak saptanmıştır (42). Kardiyak cerrahi geçirecek 90 hastayı kapsayan yakın zamanlı prospektif bir çalışmada, KIM-1, NAG ve NGAL karşılaştırılmış ve KIM-1'in (0,68) cerrahiden hemen sonra, ABH'ni öngörmesi açısından AUC değerini NGAL (0,59) ve NAG'dan (0,63) yüksek olduğu görülmüştür (43) ve her üç biyomarkeri kombine etmenin ABH tanısı için özgüllüğü (0,75 ve 0,78 AUC) belirgin şekilde arttırdığı saptanmıştır (16). KIM-1'in özellikle mevcut ABH'nin tanınmasında etkin olduğu düşünülmektedir (16).

Çalışmamızda saptadığımız KIM-1 seviyeleri ABH olmayan hastalarda 1,35 ng/ml, ABH olan hastalarda ise 2,51 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Verilerimiz Han ve ark. 2006 yılında (41) iskemik ABH'li hastalar için rapor ettiği 2,92 ng/ml değeri ile benzerlik göstermektedir.

Sistatin-C

Sistatin-C 13-kDa bütün çekirdekli hücrelerden salınan, glikozillenmemiş bir proteindir ve glomerüllerden serbestçe süzülerek tubullerde katabolize olur (44). Çalışmamızda,

sistatin-C değerleri, yoğun bakımda yatmakta olan ve ABH gelişen hastalarda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir. Kaya ve ark.'nın 2013 yılında yaptıkları çalışmada, bizim sonuçlarımıza benzer şekilde, yoğun bakımda ABH gelişen hastalarının tamamında sistatin C değerlerinin artmış olduğunu saptamışlardır (45). Herget Rosenthal ve ark.'nın 2004 yılında yaptıkları çalışmada 85 yoğun bakım hastasını incelemişler ve sistatin-C'nin ABH'ini kreatinininden 1-2 gün önce gösterdiği sonucuna varmışlardır (46). İki yüz iki yoğun bakım hastasını kapsayan bir başka çalışma ise, ABH için mükemmel pozitif prediktif değerler ortaya koymuştur (47). Royakeers'in 2009 yılında yaptığı 150 hastayı kapsayan çalışmada ise sistatin-C'nin, ABH'ini öngörmek ve renal replasman tedavisi başlanması için zayıf biyomarkerler olduğu sonucunu ileri sürmüşlerdir (44). Sistatin-C, kreatinininden daha az derecede de olsa, yaş, cinsiyet ve vücuttaki kas miktarından etkilenmektedir (48). Hatta, kortikosteroidler, (49), tiroid hormonları (50) ve insülin bile (51) seviyelerini etkileyebilir (44). Nejat ve ark.'nın 2010 yılında yaptığı 444 yoğun bakım hastasını kapsayan çalışmada, sistatin-C, ABH, sepsis ve 30 günlük mortalite için bağımsız prediktör olarak saptanmıştır. (52) Çalışmamızda saptadığımız ortalama sistatin C değerleri (ABH olmayan 0,88 mg/l; ABH olan 1,74mg/l), Nejat ve ark.'nın (52) kontrol grubundaki 0,76 mg/l ve ABH grubundaki 1,26 mg/l değerleri ile benzerlik göstermektedir. Rosenthalin (46) rapor etmiş olduğu, kontrol grubu için 0,92 mg/l, akut böbrek yetmezliğinin 1. günü için 1,43 mg/l, 2. günü için 1,74 mg/l ve 3. günü için 2,17 mg/l değerleri, çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Sonuç

ABH'nin erken ve doğru tanınmasının, sağlanması için çeşitli biyomarkerlerle ilgili çalışmalar devam etmektedir ve literatürde yapılan pek çok yayın, umut verici gelişmeleri gözler önüne sermektedir. Biz de, yoğun bakımlarda yatmakta olan hastalar için akut böbrek hasarının tanınmasında, serum NGAL, IL-18, Sistatin-C ve KIM-1'in değerli biyomarkerler olduğunu tespit etmiş bulunuyoruz.

Kaynaklar

- Abelha FJ, Botelho M, Fernandes V, Barros H. Determinants of postoperative acute kidney injury. *Critical Care* 2009;13:1-10.
- Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ, O'Reilly M, Shanks AM, Fetterman DM, et al. Predictors of postoperative renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology* 2007;107:892-902.
- Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3365-70.
- Haase-Fielitz A, Haase M, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Ann Clin Biochem* 2014;51:335-51.
- Kolhe NV, Stevens PE, Crowe AV, Lipkin GW, Harriso DA. Case mix, outcome and activity for patients with severe acute kidney injury during the first 24 hours after admission to an adult, general critical care unit: application of predictive models from a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2008;12:2.
- Kim H, Hur M, Cruz DN, Moon HW, Yun YM. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker for acute kidney injury in critically ill patients with suspected sepsis. *Clin Biochem* 2013;46:1414-8.
- Coca SG, Yalavarth R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: A systematic review 2008;73:1008-16.
- Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2178-87.
- Bjornsson TD. Use of serum creatinine concentrations to determine renal function. *Clin Pharmacokinet* 1979;4:200-22.
- Herrera J, Rodriguez-Iturbe B. Stimulation of tubular secretion of creatinine in health and in conditions associated with reduced nephron mass. Evidence for a tubular functional reserve. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:623-9.
- Sirota JC, Walcher A, Faubel S, Jani A, Mcfann K, Devarajan P, et al. Urine IL-18, NGAL, IL-8 and serum IL-8 are biomarkers of acute kidney injury following liver transplantation. *BMC Nephrol* 2013;14:17.
- 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.
- Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, Sint K, Thiessen-Philbrook H, Li S, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery. *Journal of the American Society of Nephrology: J Am Soc Nephrol* 2011;22:1737-47.
- Alvelos M, Pimentel R, Pinho E, Gomes A, Lourenco P, Teles MJ, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the diagnosis of type 1 cardio-renal syndrome in the general ward. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:476-81.
- Büilent Gül CB, Gullulu M, Oral B, Aydinlar A, Oz O, Budak F, et al. Urinary IL-18: A marker of contrast-induced nephropathy following percutaneous coronary intervention? *Clin Biochem* 2008;41:544-7.
- Moore E, Bellomo R, Nichol A. Biomarkers of acute kidney injury in anesthesia, intensive care and major surgery: from the bench to clinical research to clinical practice. *Minerva Anesthesiol* 2010;76:425-40.
- Kümpers P, Hafer C, Lukasz A, Lichtinghagen R, Brand K, Fliser D, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2010;14:9.
- Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomark Med* 2010;4:265-80.
- Xu SY, Carlson M, Engström A, Garcia R, Peterson CG, Venge P. Purification and characterization of a human neutrophil lipocalin (HNL) from the secondary granules of human neutrophils. *Scand J Clin Lab Invest* 1994;54:365-76.
- Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem* 1993;268:10425-32.
- Makris K, Markou N, Evodia E, Dimopoulou E, Drakopoulos I, Ntetsika K, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:79-82.
- Siew ED, Ware LB, Gebretsadik T, Shintani A, Moons KG, Wickersham N, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin moderately predicts acute kidney injury in critically ill adults. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1823-32.
- Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, Perazella MA, Lentini P, Corradi V, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Int Care Med* 2009;36:444-51.
- Constantin JM, Futier E, Perbet S, Roszyk L, Lautrette A, Gillart T, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in adult critically ill patients: a prospective study. *J Crit Care* 2010;25:176.
- Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A; NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;54:1012-24.
- Martensson J, Bell M, Oldner A, Xu S, Venge P, Martling CR. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2010;36:133-40.
- Shapiro NI, Zrceciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM, et al. The diagnostic accuracy of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the prediction of acute kidney injury in emergency department patients with suspected sepsis. *Ann Emerg Med* 2010;56:52-9.
- Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P, Forster C, Singer E, Sise M, et al. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:246-55.
- Devarajan P. Biomarkers for the Early Detection of Acute Kidney Injury. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:194-200.
- Mitsnefes MM, Kathman TS, Mishra J, Kartal J, Khoury PR, Nickolas TL, et al. Serum NGAL as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007;22:101-8.
- Devarajan P. The promise of biomarkers for personalized renal cancer care. *Kidney Int* 2010;77:755-7.
- Melnikov VY, Ecder T, Fantuzzi G, Siegmund B, Lucia MS, Dinarello CA, et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1 deficient mice from ischemic acute renal failure. *J Clin Invest* 2001;107:1145-52.
- Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, Faubel S, Edeistein CL. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 2004;43:405-14.
- Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edeistein CL. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3046-52.
- Hall IE, Yarlagadda SG, Coca SG, Wang Z, Doshi M, Devarajan P, et al. IL-18 and Urinary NGAL Predict Dialysis and Graft Recovery after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:189-97.

36. Washburn KK, Zappitelli M, Arikan AA, Loftis L, Yalavarthy R, Parikh CR, et al. Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:566-72.
37. Haase M, Bellomo R, Story D, Davenport P, Haase-Fielitz A. Urinary interleukin-18 does not predict acute kidney injury after adult cardiac surgery: a prospective observational cohort study. *Crit Care* 2008;12:96.
38. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem* 1998;273:4135-42.
39. Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, Bobadilla NA, Bonventre JV. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:517-29.
40. Liangos O, Periyannayagam MC, Vaidya VS, Han WK, Wald R, Tighiouart H, et al. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:904-12.
41. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV, Han WK, et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002;62:237-44.
42. Han WK, Waikar SS, Johnson A, Betensky RA, Dent CL, Devarajan P, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2008;73:863-9.
43. Han WK, Wagener G, Zhu Y, Wang S, Lee HT. Urinary bio-markers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:873-82.
44. Royackers AA, Korevaar JC, van Suijlen JD, Hofstra LS, Kuiper MA, Spronk PE, et al. Serum and urine cystatin C are poor biomarkers for acute kidney injury and renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2011;37:493-501.
45. Kaya DG, Özcan PE, Ali A, Orhun G, Şentürk E, Akıncı İÖ, ve ark. Akut Böbrek Hasarının Erken Tanısında Sistatin C Cystatine C in the Early Diagnosis of Acute Kidney Injury. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2013;11:101-5.
46. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004;66:1115-22.
47. Ahlstrom A, Tallgren M, Peltonen S, Pettila V. Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure. *Clin Nephrol* 2004;62:344-50.
48. Groesbeck D, Kottgen A, Parekh R, Selvin E, Schwartz GJ, Coresh J, et al. Age, gender, and race effects on cystatin C levels in US adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1777-85.
49. Bokenkamp A, van Wijk JA, Lentze MJ, Stoffel-Wagner B. Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and beta2-microglobulin concentrations. *Clin Chem* 2002;48:1123-6.
50. Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int* 2003;63:1944-7.
51. Yokoyama H, Inoue T, Node K. Effect of insulin-unstimulated diabetic therapy with miglitol on serum cystatin C level and its clinical significance. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;83:77-82.
52. Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Endre ZH. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3283-9.