

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**AKUT DEKOMPANSE KALP YETMEZLİĞİNDE TİP 1
KARDİYORENAL SENDROMUN GELİŞİMİ VE GERİ
DÖNÜŞÜMLÜLÜĞÜNÜ ÖNGÖRMEDE SERUM SİSTATİN C VE
İDRAR BÖBREK HASAR MOLEKÜLÜ-1 DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ESER AÇIKGÖZ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. H. MURAT ÖZDEMİR**

**ANKARA
ŞUBAT 2015**

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji ihtisası yaptığım süre boyunca eğitimim için her türlü desteği veren, bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Atiye Çengel'e, Prof. Dr. N. Bülent Boyacı'ya, Prof. Dr. Rıdvan Yalçın'a, Prof. Dr. Adnan Abacı'ya, Prof. Dr. Mustafa Cemri'ye, Prof. Dr. Yusuf Tavil'e, Doç. Dr. Sedat Türkoğlu'na, Doç. Dr. Gülten Taço'y'a, Doç. Dr. Asife Şahinarslan'a ve Uzm. Dr. Salih Topal'a teşekkürlerimi sunarım. Anabilim Dalımız kurucu öğretim üyeleri Prof. Dr. Halis Dörtlemez ve Prof. Dr. Övsev Dörtlemez'e ayrıca birlikte çalışmaktan zevk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve tüm Kardiyoloji kliniği çalışanlarına teşekkür ediyorum.

Bu teze konu olan çalışmanın planlanması ve hazırlanması aşamasında büyük emeği olan değerli tez danışmanım Prof. Dr. H. Murat Özdemir' e ve tezimin hayata geçirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Biyokimya ABD. öğretim üyesi Doç. Dr. Özlem Gülbahar'a minnettar olduğumu belirtmek isterim.

Hayatımın her aşamasında karşılıksız sevgi ve desteğini esirgemeyen annem, babam ve kardeşlerime, sevgisi ve desteği ile hep yanımda olan eşim Kadri' ye ve canım kızım İpek Elif'e teşekkür ederim.

Dr. Eser Açıkgöz

KISALTMALAR

Böbrek hasar molekülü 1 : KIM-1

N asetil beta glukozaminidaz : NAG

Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin : NGAL

Yağ asidi bağlayıcı proteinler : L-FABP, H-FABP

Böbrek hasarı: küresel sonuçların iyileştirilmesi vakfı : KDIGO

Akut böbrek hasarı : ABH

Akut diyaliz kalite insiyatifi : ADQI

Akut böbrek hasarı Ağı : AKIN

Kronik böbrek hastalığı : KBH

Kardiyorenal sendrom : KRS

Glomerül filtrasyon hızı : GFH

Eğri altında kalan alan : EAKA

Diabetes mellitus : DM

Hipertansiyon : HT

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü : ACEI

Anjiyotensin reseptör blokeri : ARB

Kalp yetmezliği : KY

Ejeksiyon fraksiyonu : EF

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Kalp ile ilişkili böbrek hasarı gelişimi ve böbrek fonksiyon kaybının saptanması

Şekil 2: Yeni renal biyobelirteçler, GFR ve serum kreatinin düzeylerindeki artışların akut böbrek hasarı sonrasında saptanma zamanları

Şekil 3: Akut böbrek hasarı gelişimini göstermede Sistatin C düzeyi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Çalışma hastalarının klinik ve demografik özellikleri

Tablo 2: Çalışma hastalarının fizik muayene ve ekokardiyografik bulguları

Tablo 3: Çalışma hastalarının kan sayımı ve serum biyokimya bulguları

Tablo 4: Çalışma hastalarının idrar biyokimya bulguları

Tablo 5: Çalışma hastalarının serum sistatin C ve idrar KIM-1 sonuçları

Tablo 6: Çok basamaklı lojistik regresyon analizi ile akut böbrek hasarı gelişiminin tahmin ettiricileri

Tablo 7: Akut böbrek hasarı geri dönen ve dönmeyen hastaların klinik ve demografik özellikleri

Tablo 8: Akut böbrek hasarı geri dönen ve dönmeyen hastaların fizik muayene ve ekokardiyografik özellikleri

Tablo 9: Akut böbrek hasarı geri dönen ve dönmeyen hastaların kan sayımı ve serum biyokimya bulguları

Tablo 10: Akut böbrek hasarı geri dönen ve dönmeyen hastaların serum sistatin C ve idrar KIM-1 sonuçları

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar

Şekil listesi

Tablo listesi

İçindekiler

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kardiyorenal Sendromlar.....	5
2.1.1. Akut Kardiyorenal Sendrom (Tip 1).....	6
2.1.2. Kronik Kardiyorenal Sendrom (Tip 2).....	8
2.1.3. Akut Reno-kardiyak Sendrom (Tip 3).....	9
2.1.4. Kronik Reno-kardiyak Sendrom (Tip 4).....	10
2.1.5. İkincil Kardiyo-renal Sendromlar (Tip 5).....	10
2.2. Akut Böbrek Hasarı Tanımı	11
2.2.1. RİFLE Kriterleri	11
2.2.2. Akut Böbrek Hasarı Ağı (AKIN) Kriterleri	12
2.2.3. Böbrek Hasarı: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (KDIGO) Rehberi Kriterleri	13
2.2.4 Akut Böbrek Hasarı Geri Dönüşümü.....	14

2.3. Erken Yetmezlik Belirteçleri.....	14
2.3.1. Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL)	17
2.3.2. Sistatin C.....	18
2.3.3. Böbrek Hasar Molekülü 1 (KIM-1).....	22
2.3.4. N Asetil Beta Glukozaminidaz (NAG).....	23
2.3.5. IL-18	24
2.3.6. Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinler (L-FABP, H-FABP)	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Hasta Alımı	28
3.2. Tanımlamalar.....	29
3.3. Laboratuvar Analizi.....	31
3.4. İstatistiksel analiz	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	44
5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları	52
6. SONUÇ	53
7. ÖZET	53
8.SUMMARY.....	55
9. KAYNAKLAR	56
10. ÖZGEÇMİŞ	77

GİRİŞ

Akut kalp yetmezliği 65 yaşın üzerindeki hastalarda hastaneye yatışın en sık nedenlerinden birisidir (1). Böbrek fonksiyonlarında bozulma kalp yetmezliği nedenli hastaneye yatışlarda sık görülür ve hastalığın gidişatını gösteren en güçlü prognostik göstergelerden birisidir (2,3,4,5).

Kardiyorenal sendrom (KRS) böbrek ile kalp arasındaki kompleks patofizyolojiyi ve karşılıklı etkileşimi açıklamaya yönelik kullanılan bir terimdir ve 5 alt tipi vardır (6). Tip 1 kardiyorenal sendromda akut kalp yetmezliği böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesine neden olmaktadır (7). Tip 1 Kardiyorenal sendrom, kardiyoloji servislerinde kalp yetmezliği tanısı ile yatan hastalarda %18-45 oran ile en sık görülen kardiyorenal sendrom tipidir (8). Bu hastalarda morbidite ve mortalite daha fazla ve hastanede yatış süresi daha uzun olmaktadır (9).

Akut böbrek hasarını saptamak amacıyla günümüzde en yaygın olarak kullanılan yöntem serum kreatinin düzeyinin hesaplanmasıdır (10). Serum kreatinini böbrek fonksiyonlarındaki akut değişiklikler durumunda 48 saat gibi geç bir dönemde yükselen, böbrek fonksiyonlarının yarısı kaybolmadan saptanmayan, kas kitlesinden etkilenen ve böbrek hasarından çok böbrek fonksiyonunu gösteren bir tetkiktir. Yaşlı, malnutre ve kronik hastalığı olanlarda akut böbrek hasarı oluşsa bile serum kreatinin düzeyleri normal sınırlarda saptanabilir. Böbrekte oluşan yapısal değişikliklerin erken dönemde saptanmasını sağlayan ve hasar henüz geri dönüşümlü iken önlem alınmasına fırsat veren ‘erken yetmezlik belirteçleri’ son zamanların popüler araştırma konuları

arasındadır (11). Kardiyak cerrahi ilişkili böbrek hasarı, kontrast ilişkili nefropati ile akut koroner sendrom, akut ve kronik kalp yetmezliğinde prognoz bu yeni belirteçlerin yaygın olarak araştırıldığı alanlardır (12,13,14,15,16). Sistatin C, IL-18, böbrek hasar molekülü 1 (KIM-1), N Asetil Beta Glukozaminidaz (NAG), Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL), yağ asidi bağlayıcı proteinler (L-FABP, H-FABP) akut böbrek hasarının erken dönemde saptanmasını sağlayan ve umut vaat eden yeni biyolojik belirteçlerdir (15,17). Bu biyolojik belirteçlerin serum ve idrarda saptanma süreleri birbirinden farklı iken serum sistatin C ve idrar KIM-1 düzeyleri benzer zaman aralıklarında yükselir (15). Bunlardan sistatin C en geniş kapsamda araştırılmış olan biyolojik belirteçtir. Sistein proteinaz inhibitörüdür, belli bir oranda çekirdekli hücrelerden salgılanır, glomerüllerden filtre edilir, reabsorbe edilir ve sağlam böbrek tübülleri tarafından katabolize edilir. Düzeyi cinsiyet, yaş, ırk, kas kitlesi, enfeksiyon, karaciğer hastalığı ve inflamasyon gibi faktörlerden etkilenmez. Glomerül filtrasyon hızındaki değişikliklerde serum kreatinin düzeyinden daha erken dönemde serumda saptanır (15,18). KIM-1 immunglobulin gen ailesinden, böbrekte hasar olması durumunda proksimal tübül apikal membran silialarından idrara salgılanan bir transmembran glukoproteindir (15). Sistatin C böbrek hasarından 8 saat sonra önemli oranda artıp 24 saatte pik yapar ve 48 saatte azalır. KIM-1 böbrek hasarından 12-24 saat sonra idrarda artar, daha çok iskemi ile tetiklenen tubulointerstisyel böbrek hasarını gösterir (15,17).

Akut dekompanze kalp yetmezliği tanısı ile hastaneye yatan hastalara diüretik tedavi verildiği zaman bazal kreatinin değerlerinden bağımsız olarak

hastaların bu tedaviye verecekleri cevap önceden tahmin edilememektedir. Bazı hastalar bazal kreatinin değeri daha yüksek olsa bile, diüretik tedaviye iyi cevap vermekte, hatta kreatinin değerlerinde düşüş meydana gelmektedir. Bazı hastalarda ise bazal kreatinin değeri normal sınırlarda olsa dahi sıvı yükünün fazla olmasına rağmen diüretik tedaviye cevap olmamakta, kreatinin değerlerinde giderek artış olmaktadır.

Hastaların hastaneye yatışı sırasında tip 1 kardiyorenal sendrom açısından risk altında olan hastalar tespit edilebilse, yine tip 1 kardiyorenal sendrom gelişen hastalarda kardiyorenal sendromun geri dönüşümlü olup olmayacağı öngörülebilse hastaların yatışları sırasında tedavi planları hastalar için daha optimal yapılabilir. Akut böbrek hasarı gelişiminden şüphelenilen ve hasarın geri dönüşümlü olmayacağı düşünülen olgularda böbrek koruyucu yaklaşımlar geliştirilebilir veya erken dönemde nefroloji konsültasyonu istenerek böbrek hasarının geri döndürülmesi konusunda girişimlerde bulunabilir; riskli hastaların hemodinamik olarak takip edilmesi konusunda eşik düşürülebilir. Steroid, aminoglikozid gibi nefrotoksik antibiyotikler, kontrast madde gibi nefrotoksik ajanların kullanımından kaçınılabilir. Yine bu hastalarda cerrahi tedavi veya perkütan koroner girişim yerine medikal tedavi gibi daha konservatif tedaviler verilebilir veya cerrahi gereken hastalarda pompasız girişim yapılması planlanabilir. Tam tersine akut böbrek hasarının gelişmeyeceği veya geri gelişse bile geri döneceği düşünülen hastalarda belki daha yüksek dozda diüretik tedavi verilerek hastanede yatış süresi kısaltılabilir, sağlık giderleri azaltılabilir veya

hasta için gerekli olan ancak böbrek fonksiyonlarının bozulmasından çekinilerek ertelenen girişimsel işlemler daha erken dönemde yapılabilir.

Bu tez çalışmasının 2 temel amacı vardır. Birincisi akut dekompanse kalp yetmezliği tanısı ile hastaneye yatan hastalarda, yatış anındaki serum sistatin C ve idrar KIM-1 düzeylerinin akut böbrek hasarı (ABH) gelişmesinin öngördürücüsü olup olmadığını değerlendirmek, ikincisi ise ABH gelişen hastalarda yatış anındaki serum sistatin C ve idrar KIM-1 düzeylerine göre 24. saat serum sistatin C ve idrar KIM-1 düzeylerinde azalma olmasının ABH'nın geri dönüşümlülüğü bakımından öngördürücü olup olmadığını değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

Günümüzde toplumların demografik özellikleri değişmekte, artık daha yaşlı, obez, diyabetik ve hipertansif toplumlar ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle böbrek ve kalp damar hastalıklarına ilgi giderek artmaktadır (18). Otuz yaş ve üzeri hastalarda kronik böbrek hastalığı (KBH) prevalansı %7.2 olarak bulunurken, 64 yaş ve üzerinde prevalans %23.4 ila %35.8 arasında değişmektedir (19). Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda ölümlerin yarısı kardiyovasküler hastalıklara bağlı olarak gelişmektedir. Bu nedenle, KBH kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörü olarak kabul edilmekte ve tüm KBH hastalarının kardiyovasküler hastalıklar açısından taranması önerilmektedir (20).

Günümüzde neredeyse epidemik hale gelmiş olan kalp yetmezliği ile akut ve kronik böbrek hastalığı arasında giderek artan oranda örtüşme meydana gelmektedir. Her iki organ arasında karşılıklı etkileşim olmakta ve organlardan

birinin fonksiyonlarında bozulma olması diğer organ fonksiyonlarında da bozulmaya neden olmaktadır. Kalp yetmezliği popülasyonunda sık rastlanan böbrek fonksiyon bozukluğunun morbidite ve mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsü olduğu bilinmektedir (20).

Kardiyorenal sendrom böbrek ile kalp arasındaki kompleks patofizyolojiyi ve karşılıklı etkileşimi açıklamaya yönelik kullanılan bir terimdir ve 5 alt tipi vardır (6). Tip 1 kardiyorenal sendromda akut kalp yetmezliği böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesine neden olmaktadırken tip 2 kardiyorenal sendromda kronik kalp yetmezliği böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesine neden olmaktadır. Tip 3 kardiyorenal sendromda böbrek fonksiyonlarında akut bozulma olması kardiyak hasara neden olmakta, tip 4 kardiyorenal sendromda sendromda böbrek fonksiyonlarında kronik bozulma olması kardiyak hasara neden olmakta ve tip 5 kardiyorenal sendromda ise sistemik hastalıklar hem böbrek hem de kalpte hasara neden olmaktadır (7).

Kardiyorenal sendrom başladıktan sonra ilerlemesini durdurmak zordur ve çoğu hastada geri döndürmek imkânsızdır. Kardiyorenal sendrom, hastaneye yatış başta olmak üzere diyaliz ve ölüm gibi kötü sonuçlanımlara neden olmaktadır. Kardiyorenal sendromun patofizyolojisinin karışık olması nedeniyle çok yönlü önleme stratejileri geliştirilmelidir (21,22).

2.1 Kardiyorenal Sendromlar

Kalp ve böbrek hastalıkları genel popülasyonda sık görülmekte ve genellikle birlikte izlenmektedir. Kalp ve böbrek hastalıklarının bir arada

bulunuşu morbidite, mortalite ve tedavi masraflarında artışa neden olmaktadır. Kalp hastalıkları genellikle böbrek fonksiyonlarında kötüleşmeye veya böbrek hastalıkları kalp fonksiyonlarında kötüleşmeye neden olmaktadır (23). Kalp ve böbrek fonksiyonları arasındaki karşılıklı karmaşık ilişkiyi sınıflamak amacıyla 2008 yılında İtalya’da Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) bünyesinde toplantı yapılmış, kardiyorenal sendromlar tanımlanmış ve 5 sınıfa ayrılmıştır (24).

2.1.1 Akut kardiyorenal sendrom (Tip1)

Kardiyak fonksiyonlarda ani bozulma olması sonucu ABH meydana gelmesidir. Akut dekompanze kalp yetmezliği ve akut koroner sendromlarla hastaneye başvuran hastalarda görülmektedir. Kalp yetmezliği ile hastaneye başvuran hastalarda en sık görülen KRS tipidir (24). Hastaların üçte biri yeni tanı alan kalp yetmezliği hastalarıdır ve bunlardaki ana tetikleyici nedenler pnömoni, hipertansiyon, atrial fibrilasyon ve akut kardiyak iskemi olarak izlenmektedir. Hastaların üçte ikisi ise tekrarlayan kalp yetmezliği atakları ile başvurmakta, bunlarda ana tetikleyici neden ise genellikle tedavi uyumsuzluğu olarak izlenmektedir (25). Amerika Birleşik Devletleri’nde her yıl 1 milyonun üzerinde hasta akut dekompanse kalp yetmezliği tanısı ile hastaneye yatmakta ve bu hastaların % 25-40’ında serum kreatinin düzeyinde 0,3 mg/dL artış olmakta ve bu artış ABH olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalarda morbidite ve mortalite daha fazla ve hastanede yatış süresi daha uzun olmaktadır (26).

Kardiyorenal sendromun farkındalığı giderek artsa da henüz altta yatan patofizyolojik mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Tip 1 KRS’da böbrek perfüzyon bozukluğu ve pasif konjesyonun katkısı konusunda şüphe olmasa da ejeksiyon fraksiyonu korunmuş hastalarda akut kalp yetmezliği tablosunda da kardiyorenal sendromun gelişmesi bu iki etkenin tip 1 KRS’un patofizyolojisini açıklamada yetersiz kaldığını göstermektedir (27).

Santral venöz basıncın artması, böbrek venöz basıncının artmasına bu da böbrekte interstisyel basıncın artmasına neden olmaktadır. Sonuç olarak böbrekte hipoksi derinleşmekte ve renin-anjiyotensin-aldesteron sistemi aktive olmaktadır (28).

Nitrik oksit, prostaglandinler, natriüretik peptidler, endotelin gibi vasküler faktörler kardiyak hemodinamiklerden bağımsız olarak böbrek kanlanmasını düzenliyor olabilir. Ayrıca kardiyak debi ve ortalama arteriel basınçta azalma olması renin-anjiyotensin sistemini aktive etmekte, nitrik oksit sentezini azaltmakta, sempatik sinir sistemini harekete geçirmektedir.

Tip 1 KRS nadiren hastaneye yatış öncesinde görülmekte, büyük bir oranda hastaneye yatış sürecinde gelişmektedir. Bu da bu sendromun ortaya çıkmasında diüretik tedavisi vermenin önemli rol oynadığını göstermektedir. Kıvrım diüretikleri renin-anjiyotensin sistemini daha da aktive ederek böbrek içi hemodinamiklerin daha da bozulmasına neden oluyor olabilir (29).

Kardiyoloji servisinde yatan hastalara anjiyografi yapılırken verilen iyotlu kontrast ajan ve kardiyak operasyona giden hastaların kalp-akciğer makinesine

bağlanması da yine yatan hastalarda kardiyorenal sendromun neden daha fazla görüldüğünü açıklamaktadır (30).

Tip 1 kardiyorenal sendromun engellenmesi için yapılması gereken ACC/AHA evre A ve evre B kalp yetmezliği olan hastaların evre C 'ye geçmesini ve istikrarlı kalp yetmezliğinin dekompanse olmasını engellemektir (31).

2.1.2 Kronik kardiyorenal sendrom (Tip 2)

Kronik kalp yetmezliğine bağlı böbrek fonksiyonlarında kronik ve kalıcı bozulma olmasıdır (24). Hastaneye yatan dekompanse kalp yetmezliği hastalarının % 63'ünü glomerül filtrasyon hızı (GFH) $<60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ olan evre 3-5 KBH olan hastalar oluşturmaktadır (31). Tip 2 kardiyorenal sendromun engellenmesi için kalp yetmezliğinin uygun medikal ve cihaz tedavisi ile tedavi edilerek tansiyon ve sıvı kontrolü sağlanması gerekmektedir (26). Çoğu çalışma en uygun diüretik tedavi dozunun hemodinamiyi dengede tutan en düşük diüretik dozu olduğunu göstermiştir (32). Yüksek diüretik dozuna ihtiyaç duyan hastalar, en yüksek oranda kardiyorenal sendromun geliştiği ve belki de nörohümorale sistemlerin harekete geçmesiyle en yüksek oranda ölüm görülen hastalardır (33,34).

Tip 2 KRS'da düşük kardiyak atım böbreğe az oksijen gitmesine ve kronik renal iskemiye neden olmaktadır (35). Küçük klinik çalışmalar eş zamanlı KBH ve kalp yetmezliği olan hastalarda eritropoezisi uyaran ajanların pik oksijen kullanımını artırdığını, sol ventrikül kitlesini azalttığını ve ejeksiyon fraksiyonunu artırdığını göstermiştir (36). RED-HF çalışmasında kronik kalp yetmezliğinde

darbopoetinin hemoglobini artırarak böbrek ve kalp sonlanım noktalarında umut vaat ettiği gösterilmiştir (37).

Kronik renal hipoperfüzyon durumunda böbreğin afferent arteriol akımını sağlamak için sağlam prostoglandin sentez sistemine sahip olması gerekmektedir, bu nedenle kronik olarak non-steroid anti-inflamatuvar ajanların kullanımı prostoglandin sentezini engelleyerek böbrek ve kalp fonksiyonlarında bozulmaya neden olmaktadır (38).

Anemi ilişkili sitokin ve inflamatuvar faktörlerde artış inflamatuvar ajanları harekete geçirmektedir. Tüm bu nedenler hem böbrek, hem de kalpte yapısal ve fonksiyonel hasara neden olmaktadır (9,39).

2.1.3 Akut reno-kardiyak sendrom (Tip 3)

Akut böbrek hasarı, akut kalp fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Genellikle altta yatan neden sıvı ve sodyum fazlası ile hipertansiyondur. Hastalarda altta yatan gizli bir kardiyak hastalık olabilmekte, buna ek olarak üremik değişiklikler ve hiperkalemi kalpte istenmeyen etkilere neden olabilmektedir (40). Kontrast ilişkili akut böbrek hasarı, bypass ve diğer cerrahiler sonrası gelişen akut böbrek hasarı ve buna ikincil olarak gelişen sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu bu sendroma örnek olarak verilebilmektedir. Bu sendromun insidansı ve prevelansı bilinmemekte, bu sendromda öncelikle böbrek fonksiyon bozukluğu olup buna bağlı kalpte fonksiyon bozukluğu veya komplikasyonlar meydana gelmektedir (ör: hiperkalemiye bağlı aritmiler, oligüri veya anüriye bağlı sıvı fazlası, böbrek hasarının geç tedavisine bağlı perikardit).

Günümüzde yeni biyobelirteçlerin kullanılması renal iskeminin erken tanınmasını ve risk altındaki hastaların erken saptanmasını sağlamaktadır (2). Yine bu belirteçler böbrek hasarının kalp fonksiyonlarında ne gibi değişikliklere neden olduğunun anlaşılmasını ve hangi hastalarda böbrek hasarına ikincil olarak kalp hasarının meydana geleceğinin anlaşılmasını sağlayabilmektedir (24).

2.1.4 Kronik reno-kardiyak sendrom (Tip 4)

Kronik böbrek hastalığı kalbin sistolik fonksiyonlarında bozulma, kardiyak hipertrofi ve/veya kalp yetmezliği, aritmi, iskemi gibi artmış kardiyovasküler sonlanım noktalarına neden olmaktadır. Kronik böbrek hastalığının derecesi ile kardiyak sonlanımlar arasında dereceli ve bağımsız bir ilişki vardır. Yapılan bir meta analizde GFH 100 mL/dk olan hastaya göre GFH 80, 60 ve 40 mL/dk olan hastaların ölüm oranı sırasıyla 1.9, 2.6, 4.4 olarak bulunmuş, bu ölümlerin %50 si kardiyovasküler nedenlere bağlı olarak izlenmiştir (41). Bu hasta grubunda KBH olan hastalarda başka nedenle açıklanamayan kalp hastalığı olmalı ve hastaların hikâye, fizik muayene ve bulgularında hastaların böbrek hastalığının kalp hastalığına katkıda bulunduğu gösterilmelidir (24).

2.1.5 İkincil kardiyo-renal sendromlar (Tip 5)

Bu alt tipte böbrek ve kalp birincil ve ikincil olarak etkilenmiş olarak ayrılmayıp, her iki organ da eş zamanlı olarak akut veya kronik sistemik hastalıklardan etkilenmektedir. Sepsis, sistemik lupus eritematozus, amiloidoz ve diyabet bu hastalıklardan bazılarıdır. Bu sendromu tanımanın önemi bu hastalarda

böbrek ve kalp hastalıklarının ne sıklıkla meydana geleceğini bilmek ve her iki organda hasar meydana getiren yolları bularak yeni tanı ve tedavi stratejileri geliştirmektedir. Bu sendromun sınıflandırmaya alınması çelişkiyle karşılanmıştır (24).

2.2 Akut Böbrek Hasarı Tanımı

Akut böbrek yetmezliği (ABY) azotlu atıkların (üre) vücuttan atılmasını engelleyecek ve vücudun sıvı-elektrolit dengesini bozacak kadar böbrek fonksiyonlarında ani meydana gelen değişimlerdir, BUN ve kreatinin yüksekliği ile tanısı konmaktadır. Erişkin bir bireyde metabolitlerin atılabilmesi için gereken günlük idrar miktarı en az 400 mL olmalıdır. Bu nedenle erişkin bir bireyde günlük idrar miktarının aniden 400 mL'nin altına düşmesi ve aynı zamanda kandaki üre miktarının devamlı yüksek kalması da ABY olarak adlandırılmaktadır. Ancak ABY için evrensel bir tanımlama bulunamamıştır ve hala tartışılan bir konudur. Bu nedenle ABY için sınıflama yapmak amacıyla Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) nezaretinde RIFLE kriterleri oluşturulmuştur (45,46). Daha sonra Acute Kidney Injury Network (AKIN) risk evresinde de mortalitede belirgin artış saptadığı için RIFLE kriterlerinde bazı değişiklikler ve düzeltmeler yaparak ABH tanımlaması ve sınıflamasını değiştirmiştir. Mart 2012'de yayınlanan Böbrek Hasarı: Küresel sonuçların iyileştirilmesi (KDIGO) vakfının hazırladığı klavuzda RIFLE ve AKIN kriterleri temel alınarak basit bir tanımlama yapılmıştır (42).

2.2.1. RIFLE kriterleri

ABY için sınıflama yapmak amacıyla ADQI nezaretinde RIFLE (rise, injury, failure, loss of function and end-stage renal failure) sınıflandırması oluşturulmuştur. RIFLE kriterlerine göre 7 gün içerisinde; ABY riski (R:Risk) serum kreatinin seviyesinde meydana gelen % 50 artış ve buna bağlı olarak GFH'de meydana gelen % 25'lik düşüş ya da idrar atılımının 6 saatten uzun sürede saatte 0.5 mL/ kg düzeyinin altına düşmesi ile tanımlanmaktadır. Böbrek hasarı (I: Injury) serum kreatinin seviyesinin 2 katına çıkması ve idrar atılımının 12 saatten fazla süre boyunca, saatte 0.5 mL/ kg'dan daha düşük olmasıyla tanımlanmaktadır. Böbrek yetmezliği (F: Failure) ise serum kreatinin seviyesinde meydana gelen 3 kat yükselme, GFH'de meydana gelen % 75 azalma ya da 24 saatten fazla süre idrar atılımının saatte 0,3 mL/ kg'dan az olması ya da 12 saatten fazla süren anüri ile tanımlanmaktadır. RIFLE kriterlerine göre renal fonksiyon kaybı (L: Loss of renal function) hastanın 4 haftadan uzun süre renal replasman tedavisi görmesi olarak tanımlanmıştır, renal fonksiyonların tümüyle kaybı ise (E: End-stage renal disease) olarak tanımlanmış ve bu sınıflandırmada tedavi ile iyileşemeyecek hastalar belirtilmiştir (43).

2.2.2.Akut böbrek hasarı ağı (AKIN) kriterleri

Akut böbrek hasarı ağı, risk evresinde de mortalitede belirgin artış saptadığı için RIFLE kriterlerinde bazı değişiklikler ve düzeltmeler yaparak ABH tanımlaması ve sınıflamasını değiştirmiştir. Serum kreatinin seviyesi daha aşağıya çekilmiş, GFH kriteri kaldırılmış, olay gelişme süresi 7 günden 48 saate

düşürülmüş, ABH 3 evreye düşürülmüş, idrar atım miktarı değiştirilmemiştir. AKIN kriterlerine göre evre 1 ABH 'nda 48 saat içerisinde kreatinin düzeyinde 1,2-2 kat artış olması veya kreatinin düzeyinde 0,3 mg/dL artış olması veya 6 saat boyunca idrar miktarının 0,5 ml/kg/saat'in altında olması olarak tanımlanmıştır. Evre 2 böbrek hasarı kreatinin miktarında 2-3 kat artış olması veya 12 saat boyunca idrar miktarının 0,5 ml/kg/saat'in altında olması olarak tanımlanmıştır. Evre 3 böbrek hasarı kreatinin miktarında 3 kat artış olması, serum kreatinin düzeyinin 4 mg/dL'nin üzerine çıkması, diyaliz tedavisi gerekmesi, 24 saat boyunca idrar miktarının 0,3 ml/kg/saat'in altında olması veya 12 saat boyunca idrar çıkımının olmaması olarak tanımlanmıştır (44).

2.2.3 Böbrek Hasarı: Küresel sonuçların iyileştirilmesi (KDIGO) rehberi kriterleri

Böbrek Hasarı: Küresel sonuçların iyileştirilmesi vakfının hazırladığı klavuzda RIFLE ve AKIN kriterleri temel alınarak basit bir tanımlama yapılmıştır. Akut böbrek hasarı AKIN kriterleri gibi 3 evreye ayrılmıştır. Bazal serum kreatinin düzeyleri ve idrar çıkım miktarı tanımlamada kullanılmıştır. Evre 1 akut böbrek hasarı, serum kreatinin düzeyinde bazal kreatinin düzeyine göre 1.5-1.9 kat artış olması veya kreatinin düzeyinde 0.3 mg/dL artış olması veya 6-12 saattir idrar miktarının 0,5 ml/kg/saat'in altında olması olarak tanımlanmıştır. Evre 2 akut böbrek hasarı kreatinin düzeyinin 2-2.9 katına çıkması veya 12 saatten uzun süredir idrar miktarının 0,5 ml/kg/saat'in altında olması olarak tanımlanmıştır. Evre 3 akut böbrek hasarı kreatinin düzeyinin en az 3 katına

ıkması, serum kreatinin düzeyinin 4 mg/dL'nin üzerine çıkması, diyaliz tedavisine başlanması, 24 saatten uzun süredir idrar miktarının 0,3 ml/kg/saat'in altında olması veya 12 saatten uzun süredir idrar çıkımının olmaması olarak tanımlanmıştır (42).

2.2.4 Akut Böbrek Hasarı Geri Dönüşümü

Akut böbrek hasarı geri dönüşümü ile ilgili evrensel bir tanımlama yapılmamakla birlikte, daha önce ABH'nın geri dönüşümü ile ilgili yapılan iki çalışmanın birinde kreatinin değerinde 0,3 mg/dl artış olması ABH göstergesi iken, bu değer bazal değerine dönerse akut böbrek hasarının geri dönüşümlü olduğu bildirilmiş; diğer çalışmada ise kreatinin değerinde 0,5 mg/dl yükselme olması ABH göstergesi iken taburculuk kreatinini bu değerin altında olur ise akut böbrek hasarının geri dönüşümlü olduğu bildirilmiştir (45,46).

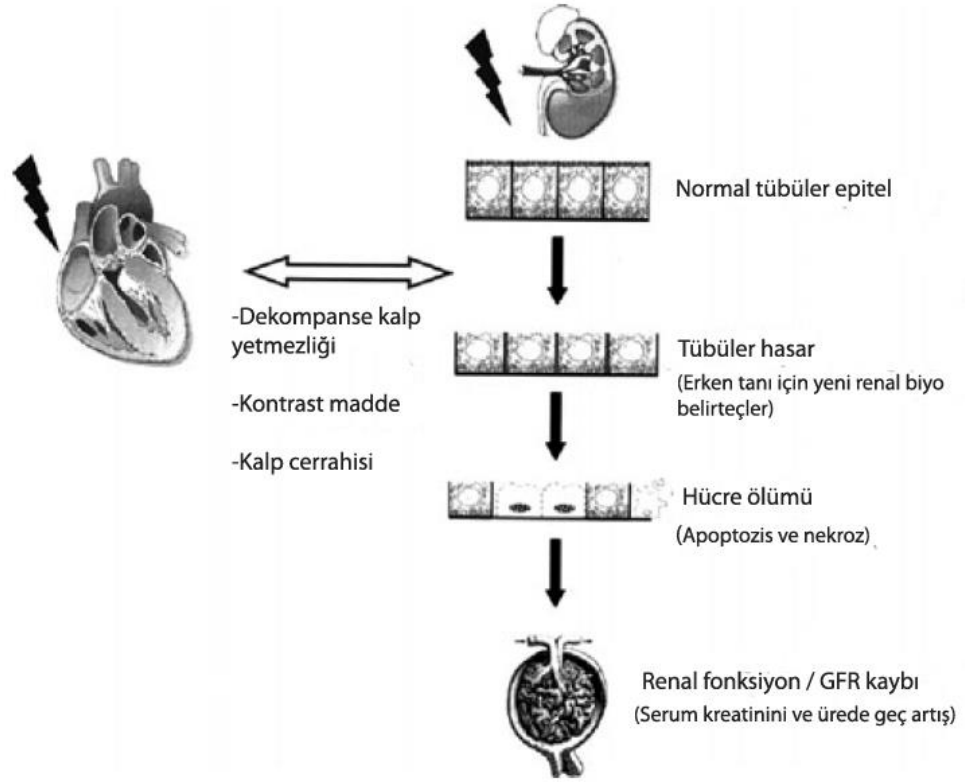
2.3 Erken Yetmezlik Belirteçleri

Her ne kadar akut böbrek hasarında serum kreatinin düzeyi kullanılsa da, kreatinin böbrek fonksiyonlarındaki akut değişikliklerde güvenilirliği düşük ve duyarsız bir belirteçtir (47). Kreatinin böbrek hasarından çok böbrek fonksiyonunu gösterir ve böbrek fonksiyonlarının yarısı kaybolmadıka düzeyinde yükselme olmaz. Ayrıca serum kreatinin düzeyi kas kitlesi ile orantılıdır ve yaşlı, beslenme yetersizliği, kronik hastalığı olan hastalarda akut böbrek hasarı olsa bile normal sınırlar içerisinde kalabilmektedir. Akut dekompanse kalp yetmezliği, kardiyopulmoner bypass sonrası gibi hücre dışı sıvı

seviyesinde akut artış olan durumlarda serum kreatinin düzeyinde yanlış düşüşler meydana gelmektedir. Sonuç olarak serum kreatinin düzeyi ile ABH tanısı konması ve böbrek koruyucu tedavilere başlanması 24 ila 48 saat kadar gecikmektedir (11).

Daha erken dönemde böbrek hasarını tanımayı sağlayan erken biyobelirteçler yüksek riskli hastalarda böbrek hasarı henüz geri dönüşümlü iken zaman kazanmayı sağlamaktadır, bu nedenle son zamanlarda erken biyobelirteçlerle ilgili çok sayıda çalışma yapılmaktadır (11).

Belirteçlerin ABH tanı ve tahmininin yanı sıra birçok farklı amaç için de kullanılabileceği öngörülmüştür. Hasarın böbreğin neresinde olduğunun bulunması, böbrek hasarının süresinin ve tipinin belirlenmesi (akut ya da kronik olup olmaması gibi), ABY alt tiplerinin bulunması (renal, pre-renal ya da post-renal olup olmaması), ABY etiyolojisinin tanımlanması (iskemi, sepsis, toksin kaynaklı), ABY'nin diğer böbrek hastalıklarından ayırt edilmesi, risk değerlendirmesi ve hastalığın prognozu, tedaviye verilen yanıtların değerlendirilmesi gibi amaçlarla bu biyobelirteçler kullanılabilmektedir (48,49,50,51,52,53,54).



Şekil 1:Kalp ile ilişkili böbrek hasarı gelişimi ve böbrek fonksiyon kaybının saptanması (55)

İdeal bir belirtecin sahip olması gereken özellikler vardır. İdeal bir belirteç hasar gören hücrelerden salınmalı ve organ spesifik olmalı, vücut sıvılarındaki düzeyi organ hasarı düzeyi ile orantılı olmalı, hasarın erken döneminde henüz geri dönüşlü hasar varken salınmalı, hasar sona erdiği zaman erken dönemde kandaki düzeyi düşmeli, hızlı ve kolay ölçülebilir olmalıdır (15).

2.3.1 NGAL

Human neutrophyl gelatinase-associated lipocalin (NGAL) nötrofillerin özel granüllerinden ve tükürük bezi, uterus, prostat, trakea, akciğerler, mide, kolon ve böbrek epitel hücrelerinden salgılanan proteaza dirençli 25 kDa ağırlığında polipeptiddir (56). NGAL iskemik böbrek hasarında salgılanarak tamir görevi görmektedir (57,58). Vitamin E, araşidonik asit gibi lipofilik maddelerin taşınmasında görev almakta, böbrekteki demir trafiğini düzenlemekte, renal tübüler hücreler ile nefronların farklılaşmasında görev almaktadır (59). Kan düzeyi yatak başı test ile ve idrar düzeyi laboratuvar koşullarında ölçülebilmektedir. NGAL düzeyinin tübüler hasar sonrasında yükseldiği düşünülmektedir. Hayvan çalışmalarında renal iskemi- reperfüzyon hasarı nedeniyle yapımı artan 7 genden birinin NGAL 'e ait olduğu ve iskemik hasardan 2 saat sonra idrarda saptanabildiği gösterilmiştir (60).

Yapılan bir çalışmada konjenital kalp hastalığı nedeniyle opere edilen 71 çocukda ABH sonrası 2 saat içerisinde kanda ve idrarda saptanmıştır. Yine koroner anjiyografi yapılan çocuklarda yapılan bir çalışmada kontrast ilişkili nefropati gelişen hastalarda NGAL düzeyinin kontrast maruziyeti sonrası 2 saat içerisinde yükseldiği, aynı hastalarda kreatinin düzeyinin ise ancak kontrast maruziyetinden 6 ila 24 saat sonra yükseldiği gösterilmiştir (61).

Akut dekompanse kalp yetmezliği ile hastaneye yatırılan hastalarda NGAL düzeyinin >140 ng/ml olmasının %86 duyarlılık ve %54 özgüllük ile böbrek fonksiyonlarında bozulma riskini gösterdiği, bu hastalarda böbrek fonksiyonlarında bozulma riskinin diğer hastalara göre 7,4 kat fazla olduğu

gösterilmiştir (61). Poniatowski ve arkadaşları, kronik kalp yetmezliği hastalarında idrar ve serum NGAL seviyelerinde artış olmasının serum kreatinin değeri normal iken GFH’ da düşüş ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (62). Ayrıca NGAL seviyesinde artış böbrekten protein kaçağı olması ile korele bulunmuştur (63). Kırk altı kalp yetmezliği hastasında yapılan çalışmada NGAL seviyesi yüksekliği ile hastalık ciddiyeti, hastaların semptomu ve mortalite artışı arasında paralellik bulunmuştur (64).

Yapılan hayvan çalışmalarında NGAL’in hücre yaşamı, inflamasyon, matriks parçalanması, vasküler şekillenme ve aterosklerozda plak kararsızlığı ile ilgili olduğu saptanmış, fare deneylerinde aterosklerotik plakta NGAL artışının plak kararsızlığı ve plak rüptürü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (65,66). Başka bir çalışmada ise miyokard enfarktüsü sonrası, kalbin enfarkt olmayan bölgesinde NGAL artışı olmasının kalp yetmezliği gelişimi ile ilgili olduğu gösterilmiş, miyokard enfarktüsü sonrası takiplerde (ortalama 27 ay takip) bazal NGAL seviyesi yüksek olan hastalarda klinik ve nörohormonal kötüleşme olduğu ve bu hastalarda advers kardiyak olayların daha sık görüldüğü gösterilmiştir (66).

2.3.2 Sistatin C

Sistatin C çekirdekli hücrelerden sabit düzeyde salgılanan 13 kDa ağırlığında bir sistein proteinaz inhibitörüdür. Glomerüllerden filtre edilir, reabsorbe edilir ve sağlam böbrek tübül hücrelerinde tamamen katabolize edilir. Serum düzeyi; yaş, cinsiyet, ırk, kas kitlesi, steroid tedavisi, enfeksiyon, karaciğer hastalığı ve inflamasyondan etkilenmemektedir. Glomerül filtrasyon hızındaki

erken değişiklikleri ve ABH gelişimini serum kreatinin düzeyinden daha kesin ve daha hızlı olarak göstermektedir (67).

Che ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut böbrek hasarının 12. saatinde serum sistatin C düzeyinin arttığı gösterilmiştir (68). Kardiyak operasyon geçiren 100 hastada yapılan bir çalışmada, sistatin C düzeyi akut böbrek hasarından çok böbrek fonksiyonlarında kronik kötüleşme ile alakalı bulunmuştur (69). Ancak yapılan bir başka çalışmada koroner anjiyografi yapılan hastalarda sistatin C düzeyinin GFH düşüşünü ve ABH gelişimini serum kreatinin düzeyinden daha hızlı gösterdiği bulunmuş, yine işlem öncesi bazal sistatin C düzeyi yüksek olan hastalarda daha fazla kontrast ilişkili nefropati geliştiğı saptanmıştır. Bu çalışmada kontrast ilişkili nefropati gelişen hastalarda işlemden sonra 8. ve 24. saatlerde bakılan sistatin C düzeyinde anlamlı yükselme olduğu gösterilmiştir (70).

Kardiyak kateterizasyon yapılan 127 hastayı içeren başka bir çalışmada iobromid klerensi altın standart olarak kabul edilerek GFH, sistatin C ve serum kreatinin düzeyleri karşılaştırılmış, sistatin C'nin serum kreatinin düzeyine göre iobromid klerensi ile daha korele olduğu saptanmıştır. Sistatin C düzeyinin 1.3 mg/L'nin üzerinde olması iobromid klerensinin $<80 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ olduğu böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaları saptamada %88 duyarlılık ve %96 özgüllük göstermiş, sistatin C düzeyinin 1.2 mg/L'nin üzerinde olması ise %63 duyarlılık ve %80 özgüllük göstermiştir (71). 61 hastayı içeren küçük bir çalışmada Cr-ethyleniaminetetraacetic acid klerensi altın standart olarak kabul edilerek; sistatin C, serum kreatinin düzeyi ve 24 saatlik kreatinin klerensi karşılaştırılmıştır. GFH $<80 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ olan hastalarda serum sistatin C

düzeının serum kreatinin ve 24 saatlik kreatinin klerensine göre böbrek fonksiyonlarını göstermede daha üstün olduğu, GFH <60 mL/ dk/1.73 m² olan hastalarda serum sistatin C düzeının 24 saatlik kreatinin klerensi ile tanısal eşdeğerlilikte olduğu ancak serum kreatinin düzeyine göre tanısal üstünlüğü olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar GFH daki küçük geçici değışiklikleri saptamada serum sistatin C düzeının serum kreatinin ve kreatinin klerensi düzeylerine göre üstün olduğunu belirtmişlerdir (72).

Literatürde sistatin C 'de anlamlı artış bazal değere göre %10 ve %25 oranında artış olarak alınmıştır (73,74,75). Kronik böbrek hastalığı olan 410 hastayı içeren bir çalışmada 53 hastada sadece sistatin C düzeyinde artış (>%10) saptanırken, 34 hastada hem sistatin C (>%10) hem de serum kreatinin (>0,3 mg/dL) düzeyinde artış saptanmıştır. Sadece serum sistatin C düzeyinde artış olan hastalarda advers olaylar meydana gelme riski 2,5 kat fazla iken hem serum sistatin C hem de serum kreatinin düzeyinde artış olanlarda bu oran 4,5 kat olarak bulunmuştur (75).

Yine sistatin C artış miktarı çeşitli çalışmalarda N-asetilsistein, bikarbonat, statin gibi çeşitli ajanların kontrast ilişkili nefropatiyi önleyip önlemediğini test etmek için kullanılmıştır (76,77,78,79).

Kalp hastalarında yapılan birçok çalışmada sistatin C nin çeşitli kalp hastalıklarıyla ilişkisi bulunmuş, sistatin C seviyesinin yüksek olması artmış sol ventrikül kitlesi ve sol ventrikül hipertrofisiyle ilişkili bulunmuştur (80). Non ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü hastalarında 6 aylık ve 1 yıllık takiplerde sistatin C düzeyinde artışın CRP, BNP ve serum kreatinin düzeylerindeki artışa

göre kardiyak ölüm, miyokard enfarktüsü ve kararsız angina pectoris gelişimi gibi kardiyak sonlanımları daha iyi öngördüğü gösterilmiştir (81,82).

Akut kalp yetmezliği ile hastaneye başvuran 240 hastada yapılan prospektif bir çalışmada 1 yıllık takiplerde sistatin C düzeyinin ölüm ve tekrar hastaneye yatış ile ilişkili olduğu saptanmıştır (83). Yine 292 kalp yetmezliği hastasında yapılan bir çalışmada başvurunun 48. saatinde serum sistatin C miktarında 0.3 mg/dL artış olması akut böbrek hasarı gelişimi için %90 spesifite ve %77 sensitivite göstermiş, sistatin C miktarı 0,3 mg/dL ‘den daha fazla artan hastalarda hastane içi ve 1 yıllık takiplerde hastane dışı mortalite daha fazla izlenmiş, hastanede yatış süresi sistatin C miktarı artmayan hastalara göre ortalama 3 gün daha uzun bulunmuştur. Yine aynı çalışmada bazal sistatin C düzeyi tüm nedenlere bağlı ölüm ve tekrar hastaneye başvuru ile ilişkili bulunmuştur (84).

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği ile hastaneye başvuran 218 hastada yapılan bir çalışmada daha yüksek serum sistatin C düzeyine sahip hastaların 1 yıllık takiplerde daha sık hastaneye başvurduğu ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin daha fazla görüldüğü izlenmiştir. Ayrıca normal veya hafif azalmış böbrek fonksiyonu olan hastalarda sistatin C’nin artması kötü prognozla ilişkili bulunmuş, 1.3 mg/dL referans alındığında başta koroner arter hastalığı olmak üzere advers olaylar ve mortalite öngördürücüsü olarak sistatin C %75.6 duyarlılık ve %68.3 özgüllüğe sahip bulunmuştur (85). Stabil kronik kalp yetmezliği olan hastalarda sistatin C düzeyi ilerlemiş sol ventrikül diastolik disfonksiyonu, sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (86).

Yapılan çok sayıda çalışmanın sonucunda sistatin C aynen troponin T, CRP, N-terminal proBNP gibi kalp yetmezliği ve akut koroner sendrom hastalarında prognostik değeri olan ve hastalarda risk sınıflaması yapmak üzere hekime yol gösteren değerli bir belirteç olarak bulunmuştur (87,88,89).

2.3.3 Böbrek hasar molekülü (KIM-1)

Böbrek hasar molekülü (KIM-1) immunglobulin gen ailesine ait, T helper hücrelerin farklılaşmasında görev alan, böbrek proksimal tübül apikal membran silialarından hasar durumunda salgılanan bir transmembran glikoproteindir. Normal böbrek hücrelerinde saptanamaz, ancak iskemik veya toksik zedelenmelerden sonra salgılanmaktadır (54).

Yapılan bir kohort çalışmasında kardiyopulmoner bypas uygulanan 103 hastanın % 31'inde ABY (serum kreatinin seviyesinde 0,3 mg/dL'lik artış ile tanımlanmıştır) gelişimi gözlenmiştir. Bu hastalarda idrar KIM-1 düzeyi cerrahiden 2 saat sonra % 40, 24 saat sonra ise % 100 artış göstermiştir (90).

Han ve arkadaşlarının kardiyak cerrahiye giden 90 hastada yaptıkları prospektif bir çalışmada 36 hastada ABH gelişmiş, ilk 24 saatte ABH gelişen hasta grubunda operasyon bitimi, 3 saat sonra ve 24 saat sonra KIM-1'in anlamlı oranda yükseldiği izlenmiş ancak 24 saatten sonra ABH gelişen grupta KIM-1 'de anlamlı artış olmamıştır. İdrar NAG ve NGAL ile KIM-1'in kombinasyonunun ABH'nın erken tanınmasında tanısal değeri artırdığı gözlenmiştir (91).

Kardiyopulmoner bypass operasyonuna giden 103 hastada ABH'nın erken saptanmasına yönelik, operasyon sonrası 2. saatteki KIM-1, NAG, NGAL, IL-18,

sistatin C ve α -1 mikroglobulin düzeyleri karşılaştırıldığı bir çalışmada, sadece KIM-1 düzeyinin operasyon öncesi ABH öngördürücü skor ile korele olduğu ve diğer 5 belirteçten ABH öngördürücüsü olarak daha üstün olduğu bulunmuştur (EAKA:0.78, %95 CI 0.64-0.91) (92).

122 hastada yapılan bir vaka kontrol çalışmasında KIM-1 düzeyinin ABH göstermedeki gücü araştırılmış, operasyondan 6 saat sonra ölçülen KIM-1 düzeyinin ABH gelişimini öngördürdüğü saptanmış, operasyon sonrası 6. ve 12. saatlerde artmış KIM-1 düzeyi saptanan hastalar ABH gelişimi açısından daha yüksek risk altında bulunmuştur (93).

Koroner anjiyografi yapılan hastalarda Malyszko ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada opak maruziyeti sonrası kontrast ilişkili nefropati gelişen hastalarda 24. ve 48. saatlerde KIM-1 düzeyinde artış saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır (72).

Damman ve arkadaşlarının kronik sistolik kalp yetmezliği olan 90 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada tübüler hasarı gösteren belirteçler olarak KIM-1, NGAL, NAG düzeyleri ve idrar albümin atımına 24 saatlik idrarda bakılmıştır. İdrar KIM-1 düzeyinin sağlıklı kontrollere göre kalp yetmezliği hastalarında arttığı ve bu düzeyin Nt-pro-BNP düzeyi ile korele olduğu gösterilmiş, KIM-1 düzeyi GFR'den bağımsız olarak artmış ölüm ve hastaneye yatış oranları ile korele bulunmuştur (63).

2.3.4 NAG

NAG proksimal tübülde ağırlıklı olarak bulunan lizozomal bir enzimdir. İdrara salgılanmasında artma olması tübüler hasar için hassas bir belirteç olarak bulunmuş ve yapılan çalışmalarda çeşitli ilaçlar, kontrast madde, çevresel toksinler ve akut iskemik tübül hasarını göstermede kullanılmıştır (94,95).

Han ve arkadaşlarının bypass operasyonu sonrası kardiyak ABH'nı erken saptamak amacıyla yaptıkları çalışmada NAG için hemen operasyon sonrasında ve 3. saatte saptanan değerler çok anlamlı değilken KIM-1 ve NGAL ile kombinasyonu anlamlılığa ulaşmıştır (93).

Pediyatrik hastalarda operasyon sonrası ABH tespiti için bakılan NAG seviyeleri de anlamlı bulunmamıştır (97).

Kontrast nefropatisi öngördürücü olarak çok sayıda belirtecin araştırıldığı bir çalışmada kontrast nefropatisi gelişen hastalarda NAG düzeyinde anlamlı artış izlenmemiştir (69).

Kalp yetmezliği hastalarında yapılan bir çalışmada NAG düzeyi GFR, Nt-pro-BNP düzeyleri ile korele çıkmış ve aynen KIM-1 gibi GFR den bağımsız olarak artmış ölüm riski ve kalp yetmezliği nedenli hastaneye yatışta artış ile ilişkili bulunmuştur (62).

2.3.5 IL-18

IL-18 18 kDa ağırlığında böbrek tübül hücreleri ve makrofajlar tarafından salgılanan proinflamatuvar bir sitokindir. IL-18'in apoptozis, iskemi/reperfüzyon, allograft reddi, enfeksiyon, otoimmün olaylar, malignite gibi çeşitli böbrek hastalıklarının gelişim sürecinde görevi vardır (93).

Parikh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IL-18'in ABH ve nefrotik sendromda yükselirken idrar yolu enfeksiyonu, nefritik sendrom ve prerenal azotemide yükselmediği gösterilmiştir (99).

Kalp operasyonuna giden toplam 258 hastanın izlendiği 3 çalışmada IL-18'in ABH'nı öngörmeye orta düzeyde güvenilir olduğu ancak idrar NGAL düzeyi ile birlikte kullanıldığı zaman erken tanı ve prognoz açısından serum kreatinin düzeyinden daha güvenilir olduğu gösterilmiştir (98,99,100).

Haase ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kardiyopulmoner bypass süresi ile IL-18 düzeyi korele olarak bulunmuş, bu nedenle IL-18 düzeyinin böbrek tübüllerindeki hasardan çok bypass ilişkili inflamasyonu gösteren spesifik olmayan bir belirteç olabileceği düşünülmüştür (100).

Ling ve arkadaşları koroner anjiyografi yapılan hastalarda idrar IL-18 düzeyi ile idrar NGAL düzeyleri birlikte kullanıldığı zaman bu belirteçlerin kontrast maruziyetinin 24. saatinde gelişen ABH'nı ve ileride gelişebilecek kardiyak olayları öngörmeye serum kreatinin düzeyinden daha iyi olduğu gösterilmiştir (101).

IL-18 ateroskleroz, akut koroner sendroma neden olan plak rüptürü, miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarı, kardiyak hipertrofi ve kalp yetmezliği ile ilişkili bulunmuş, akut koroner sendrom sonrası yükselmiş IL-18 düzeyi kısa ve uzun dönem kardiyovasküler olaylar öngördürücüsü olarak bulunmuştur (102,103,104,105).

2.3.6 Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP)

Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP) 14 kDa ağırlığında yağ asiti bağlamada görev alan küçük sitoplazmik proteinlerdir. İki türü izole edilmiştir. Karaciğerden izole edilen L-FABP endositoz ile böbrek proksimal tübüllerinden emilir ve proksimal tübül hücrelerinin sitoplazmasında ve karaciğer ile ince bağırsakta yer alır. Kalpten izole edilen H-FABP böbrek distal tübülleri, kalp, ince bağırsak ve iskelet kasında yer alır. Farelerde yapılan deneylerde idrar L-FABP düzeyinin iskemi ilişkili akut böbrek hasarında fonksiyonel ve histolojik değişiklikleri erken ve doğru olarak gösterdiği saptanmıştır (106).

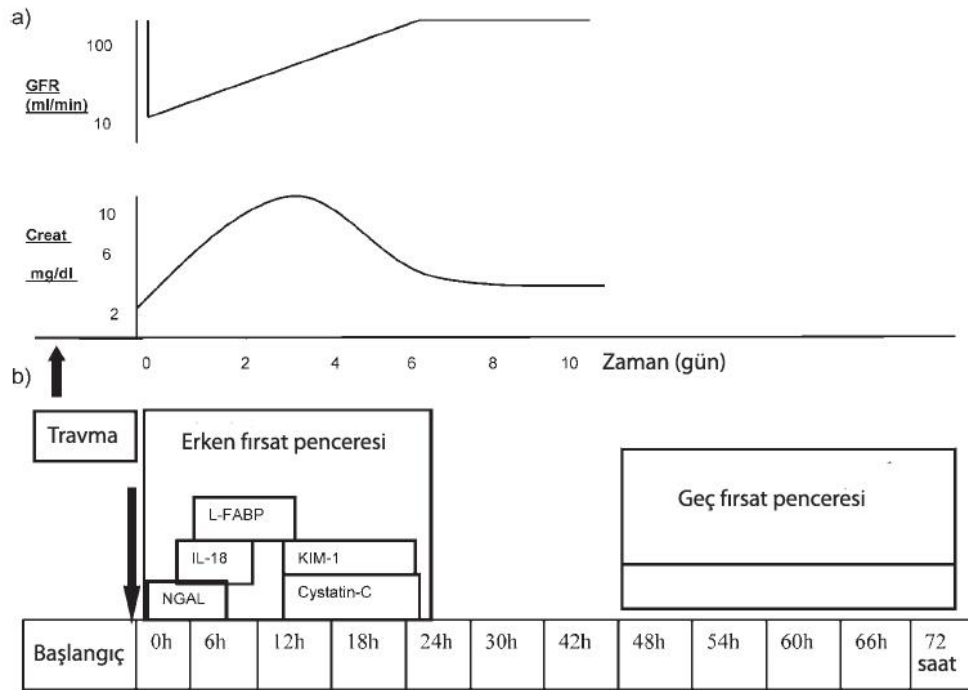
Portilla ve arkadaşlarının kalp cerrahisine giden çocuklarda yaptığı çalışmada akut böbrek hasarı gelişen hastalarda operasyondan 4 saat sonra L-FABP düzeyinde artış saptansa da veriler FABP düzeyi ile akut böbrek hasarı arasında nedensel ilişki saptamada yeterli olmamıştır (107).

Kontrast ilişkili nefropatide idrar L-FABP düzeyinin akut böbrek hasarı gelişen hastalarda işlemde 4 saat sonra yükseldiği ve 48. saate kadar yüksek kaldığı gösterilmiştir (108).

H-FABP düzeyi böbrek hasarından bağımsız olarak konjestif kalp yetmezliği ciddiyetini göstermekte, kalp yetmezliği hastalarında tedavi öncesi ve sonrasındaki düzeyleri BNP düzeyi ile pozitif korelasyon göstermektedir (108).

Malyszko ve arkadaşları farklı belirteçleri kullanarak yaptıkları çalışmada koroner anjiyografide kontrast kullanımı sonrası ABH gelişen hastalarda farklı belirteçlerin ne zaman yükseldiğine bakmışlar. Serum NGAL düzeyinde 2 saat, idrar NGAL düzeyinde 4 saat, IL-18 düzeyinde 4 saat, KIM-1 ve L-FABP düzeyinde 24 saat sonra artış olduğunu göstermişler. Serum sistatin C düzeyinde 8

saat sonra artış olduğu, 24. saatte pik düzeyine ulaştığı ve 48. saatte düşmeye başladığı gösterilmiştir (92). Bu nedenle çalışmamızda düzeylerinde yükselmenin benzer zamanlarda olması nedeniyle serum sistatin C ile idrar KIM-1 düzeylerine bakılması planlanmıştır.



Şekil 2: Yeni renal biyobelirteçler, GFR ve serum kreatinin düzeylerindeki artışların akut böbrek hasarı sonrasında saptanma zamanları (109)

Daha önce yapılan çok sayıda çalışmada kalp yetmezliği tanısı ile hastaneye başvuran hastalarda serum sistatin C ve idrar KIM-1 düzeyinin kreatinin düzeyine göre ABH'nı daha erken dönemde gösterdiği ve bu hastalarda prognostik değerlerinin olduğu bildirilmiş Hastanede yatış sırasında sistatin C düzeyinde artış olmasının da akut böbrek hasarı gelişimini öngördüğü

gösterilmiş. Ancak bu güne kadar akut böbrek hasarının geri dönüşümlü olup olmadığı konusunda bu belirteçlerin öngördürücülükleri test edilmemiştir.

Bu tez çalışmasının 2 temel amacı vardır : 1. Akut dekompanse kalp yetmezliği tanısı ile hastaneye yatan hastalarda, yatış anındaki serum sistatin C ve idrar KIM-1 düzeylerinin akut böbrek hasarı (ABH) gelişmesinin öngördürücüsü olup olmadığını değerlendirmek; 2. ABH gelişen hastalarda yatış anındaki serum sistatin C ve idrar KIM-1 düzeylerine göre 24. saat serum sistatin C ve idrar KIM-1 düzeylerinde azalma olmasının ABH'nın geri dönüşümlülüğü bakımından öngördürücü olup olmadığını değerlendirmektir.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Hasta Alımı

Çalışmaya 18 yaşın üzerinde, Mayıs 2014- Aralık 2014 tarihleri arasında dekompanse kalp yetmezliği tanısı ile hastanemizin kardiyoloji kliniği yataklı servisinde yatarak tedavi gören ve çalışmaya katılmayı kabul ederek onam formunu imzalayan 45 hasta dahil edilmiştir.

Akut koroner sendrom ile hastaneye yatan, son dönem böbrek yetmezliği olan, intravenöz steroid tedavisi alan, immünsüpresan tedavi alan, tiroid disfonksiyonu olan, malignitesi olan, son 15 gün içinde radyoopak madde alan, kardiyoloji servisine yatmadan önce acil serviste yatarak damardan diüretik tedaviye başlanan hastalar ve çalışmaya katılmayı reddeden hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan çalışma için onay alınmış olup çalışma öncesinde hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hastaların demografik özellikleri, yatış fizik muayene bulguları, semptomları, komorbiditeleri, daha önce kalp yetmezliği atağının olup olmaması ve son 1 yılda dekompanze kalp yetmezliği tanısı ile hastaneye yatış sayısı, hastaneye yatış sırasında kullanmakta oldukları ilaçlar, kalp yetmezliği nedeni, ekokardiyografik bulguları ve hastanede yatış süreleri kayıt edilmiştir. Hastaların yatışı süresince rutin olarak bakılan böbrek fonksiyon sonuçları takip edilmiş, hastaların yatış, 48. saat ve taburculuk böbrek fonksiyon testi sonuçları kayıt edilmiştir. Hastaların yatış, 48. saat ve taburculuk GFR değerleri serum kreatinin düzeyleri kullanılarak ‘modification of diet in renal disease (MDRD)’ formülü ile hesaplanmıştır.

Hastaların yatışları süresince fizik muayene bulguları ve böbrek fonksiyon testlerine göre uygun medikal tedavi kendi doktoru tarafından belirlenmiş olup, hastanın aldığı tedaviye müdahale edilmemiştir.

Hastalardan yatış serum kreatinin, serum sistatin C ve idrar KIM-1 düzeyleri ve 24 saat sonra kontrol serum sistatin C ve idrar KIM-1 düzeyleri için numuneler alınmıştır. Alınan numune örnekleri santrifuj edilerek uygun koşullarda -18 C de saklanmıştır.

3.2 Tanımlamalar

Hastaların bazal kreatinin değerlerine göre 48. saat kreatinin değerinde 0,3 mg/dL artış olması veya %50 oranında artış olması ABH olarak tanımlanırken akut böbrek hasarı gelişen hastalarda taburculuk kreatinin değerlerinin kabul kreatinin değerinin %125'inin altında olması ABH'nın geri dönüşümlü olması olarak tanımlanmıştır.

Ejeksiyon fraksiyonu >%50 olup belirgin kapak ve perikard patolojisi olmayan, eko-kardiyografik olarak diastolik işlev bozukluğu saptanan hastalar diastolik kalp yetmezliği olarak kabul edilmiştir. Ejeksiyon fraksiyonu <%50 olup sistolik fonksiyon bozukluğu primer olarak kapak patolojisine bağlı olmayan hastalarda altta yatan esas patoloji koroner arter hastalığı ise hastalar iskemik kardiyomyopati hastası olarak tanımlanmıştır. Yine ejeksiyon fraksiyonu <%50 olup sistolik fonksiyon bozukluğu primer olarak kapak patolojisi ve koroner arter hastalığına bağlı olmayan hastalar non iskemik dilate kardiyomyopati hastası olarak tanımlanmıştır. Hastaların primer miyokard patolojisi yokken kapak darlığı veya yetmezliğine bağlı kalp yetmezliği gelişen hastalarda altta yatan neden kapak hastalığı olarak kabul edilmiştir. Sol kalpte sistolik, diastolik işlev bozukluğu veya kapak patolojisi yokken altta yatan akciğer veya pulmoner arter hastalığına bağlı sağ kalp yetmezliği gelişen hastalar kor pulmonale olarak kabul edilmişlerdir.

Açlık kan şekeri >126 mg/dL olan veya daha önce diabetes mellitus (DM) tanısı konularak tedavi başlanan hastalar diyabetik kabul edilmiştir. Yine takibi süresince en az iki kez arteriyel tansiyon değerleri >140/90 mm Hg lülen veya daha önce hipertansiyon (HT) tanısı konularak tedavi başlanan hastalar hipertansif olarak kabul edilmiştir.

3.3 Laboratuvar Analizi

İdrar KIM-1 düzeyleri ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemiyle hazır kit (R&D Systems Quantikine Human TIM-1/KIM-1/HAVCR) kullanılarak analiz edilmiştir. Kitin intraassay varyasyonu <%4,5, interassay varyasyonu <%7,9'dur. Kitin sensitivitesi 0,003-0,046 ng/ml'dir.

Serum sistatin C düzeyleri immunonefelometrik olarak N Latex sistatin C kiti (Siemens healthcare products, Germany) kullanılarak analiz edilmiştir. Normal değerler 0,53-0,95 mg/L arasındadır.

3.4 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel hesaplamalarda SPSS istatistik paket programı (SPSS 17.0 for Windows, Inc., Chicago, IL, USA) kullanılmıştır. Devamlı değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca ile yüzdelikler arası aralık olarak verilirken kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi, gruplar arası varyansların homojenliği Levene testi ile kontrol edilmiştir. Devamlı değişkenler uygun olduğu yere göre Student T-testi ve Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ise Pearson ki-kare testi ve gerektiğinde Fisher Exact Test kullanılmıştır. Akut böbrek hasarı gelişimi ile ilişkili faktörler lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Tek basamaklı lojistik regresyon analizinde $p < 0.1$ olan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine alınarak çok basamaklı lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Akut böbrek

hasarı gelişimini göstermede sistatin-C ve KIM-1'in duyarlılık ve özgüllüğünü belirlemek için ROC eğrileri çizilmiştir. Tüm testlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan 45 dekompanze kalp yetmezliği hastasının yaş ortalaması 69.5 ± 11.0 'dir. Hastaların 23 (%51.5)'ü erkektir. Hastaların ortalama vücut kitle indeksleri 31.6 ± 7.3 'dür. Çalışmaya dahil edilen hastaların 39 (% 86.7)'unda HT, 24 (% 53.3)'ünde DM, 12 (% 26.7)'sinde kronik tıkalı akciğer hastalığı, 28 (% 62.2)'inde atriyal fibrilasyon vardır.

Kalp yetmezliği etyolojisine bakıldığında 15 (%33.3) hasta ile başta gelen neden iskemik kardiyomyopati'dir. Korunmuş LVEF'li KY 12 (% 26.7) hasta ile ikinci sırada gelmektedir. Sonrasında 8'er (%17.7) hasta ile non-iskemik kardiyomyopati ve kalp kapak hastalıkları gelmektedir. Kor pulmonale görülen hasta sayısı 2 (%4.4)'dir.

Hastaların 34 (% 75.6)'ü daha önce dekompanse kalp yetmezliği tanısı ile hastaneye yatmış olan hastalardır. Son 1 yılda dekompanse kalp yetmezliği tanısı ile hastaneye yatış sayısı ortalama 1'dir.

Hastaların hastaneye yatışı sırasında 25 (% 55.6)'i ACEI/ARB, 23 (% 53.3)'ü beta bloker, 15 (%33.3)'i spironolakton, 14 (%31.1)'ü tiazid diüretik, 7 (%15.6)'si digoksin, 33 (% 73.3)'ü furosemid diüretik kullanmakta olup hastaneye yatış öncesinde kullanılan ortalama günlük furosemid dozu 47.3 ± 43.8 mg'dır.

Hastaların hastanede ortalama yatış süresi 12.2 ± 7.6 gündür.

Hastaların 18 (%40)'inde 48. saatte ABH gelişmiştir. Akut böbrek hasarı gelişen hastalar daha yüksek oranda DM tanısı olan (%72.2 vs %40.7, $p=0.038$), hastaneye yatışları öncesinde daha yüksek oranda ACEI/ARB kullanan (%77.7 vs %40.7, $p=0.018$), hastaneye yatış öncesinde ortalama alınan günlük furosemid dozu daha fazla olan (%63.3 vs %36.7 $p=0.044$) hastalardır. Akut böbrek hasarı gelişen hasta grubunda etyolojide iskemik kardiyomiyopati (%61.1 vs %14.8 $p=0.019$) daha fazla izlenmiştir (Tablo 1).

Hastane yatışındaki fizik muayene bulgularında akut böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen hastalar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Ekokardiyografik bulgulara akut böbrek hasarı gelişmeyen grupta posterior duvar kalınlığı daha fazla (11.2 vs 10.1, $p=0.036$), ABH gelişen grupta da ejeksiyon fraksiyonu daha düşük (41.5 vs %50.5, $p=0.05$) bulunmuştur. Bunun dışındaki ekokardiyografik bulgulara her iki grup arasında fark saptanmamıştır (Tablo 3).

Tablo 1: Çalışma hastalarının klinik ve demografik özellikleri

	Tüm hastalar (n=45)	ABH Yok (n=27)	ABH Var (n=18)	p
Yaş (yıl)	69.5 ± 11.0	69.7 ± 10.6	69.3 ± 11.9	0.905
Cinsiyet (erkek)	23 (% 51.1)	12 (% 44.4)	11 (%61.1)	0.365
VKİ (kg/m ²)	31.6 ± 7.3	30.8 ± 6.8	32.9 ± 8.2	0.360
Hipertansiyon	39 (% 86.7)	24 (% 88.9)	15 (% 83.3)	0.670
Diabetes Mellitus	24 (% 53.3)	11 (% 40.7)	13 (% 72.2)	0.038
Kronik tıkalıcı akciğer hastalığı	12 (% 26.7)	8 (% 29.6)	4 (% 22.2)	0.735
Atrial fibrilasyon	28 (% 62.2)	19 (% 67.9)	9 (% 50.0)	0.216
<i>KY etiyolojisi</i>				
İskemik	15 (% 33.3)	4 (% 14.8)	11 (% 61.1) ¹	0.019
İdiopatik / İskemik olmayan	8 (% 17.7)	7 (% 25.9)	1 (% 5.5)	
Kapak hastalığı	8 (% 17.7)	6 (% 22.2)	2 (% 11.1)	
Korunmuş LVEF'li KY	12 (% 26.7)	8 (% 29.6)	4 (%22.2)	
Kor pulmonale	2 (% 4.4)	2 (% 7.4)	0 (% 0)	
KY nedenli hospitalizasyon öyküsü	34 (% 75.6)	21 (% 77.8)	13 (% 72.2)	0.732
Son 1 yılda hospitalizasyon sayısı	1 (0-3)	1 (0-3)	1 (1-2)	0.352
<i>Gelişte Kullanılan ilaçlar</i>				
ACE-I / ARB	25 (% 55.6)	11 (% 40.7)	14 (% 77.7)	0.018
Beta bloker	24 (% 53.3)	14 (%51.9)	10 (% 55.5)	0.807
Spironolakton	15 (%33.3)	10 (% 37.0)	5 (% 27.7)	0.748
Furosemid	33 (% 73.3)	20 (% 74.1)	13 (% 72.2)	0.891
Furosemid dozu (mg/gün)	47.3 ± 43.8	36.7 ± 22.0	63.3 ± 61.5	0.044
Tiazid diüretik	14 (% 31.1)	7 (% 25.9)	7 (% 38.9)	0.512
Digoksin	7 (% 15.6)	5 (5 18.5)	2 (% 11.1)	0.684
Yatış süresi (gün)	12.2 ± 7.6	11.1 ± 8.1	12.9 ± 11.1	0.440

ABH, akut böbrek hasarı; VKİ, vücut kitle indeksi; LVEF, sol ventrikül atım fraksiyonu; KY, kalp yetmezliği; ACE-I, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB, anjiyotensin reseptör blokleri.

¹ Standardize rezidüel =2.0. İstatistiksel olarak anlamlı p değerleri koyu olarak belirtilmiştir.

Tablo 2: Çalışma hastalarının fizik muayene ve ekokardiyografik bulguları

	Tüm hastalar (n=45)	ABH Yok (n=27)	ABH var (n=18)	<i>p</i>
Kalp hızı	86.7 ± 19.8	87.4 ± 22.1	85.7 ± 15.9	0.780
Sistolik kan basıncı	124.5 ± 23.5	121.5 ± 18.7	129.1 ± 29.4	0.306
Diastolik kan basıncı	74.7 ± 13.2	75.4 ± 13.6	73.5 ± 12.7	0.657
Üçüncü kalp ses	4 (% 8.9)	3 (% 11.1)	1 (% 5.5)	0.521
Pulmoner ral	37 (% 82.2)	23 (% 85.1)	14 (% 77.7)	0.524
Plevral efüzyon	34 (% 75.6)	22 (% 81.5)	12 (% 66.7)	0.257
Pretibiyal ödem	38 (% 84.4)	22 (% 81.5)	16 (% 88.9)	0.502
Boyun ven dolgunluğu	39 (% 86.7)	22 (% 81.5)	17 (% 94.4)	0.210
Assit	32 (% 71.1)	19 (% 70.4)	13 (% 72.2)	0.893
Ekokardiyografik bulgular				
Sol atriyum [mm]	47.7 ± 9.3	48.9 ± 10.8	45.9 ± 6.2	0.255
SVDSC [mm]	50.9 ± 7.4	49.4 ± 5.7	53.3 ± 9.2	0.091
SVSSC [mm]	40.6 ± 4.2	30.9 ± 5.0	30.0 ± 2.6	0.688
Septum [mm]	12.2 ± 2.7	12.6 ± 3.1	11.5 ± 1.8	0.224
Posterior duvar [mm]	10.8 ± 1.7	11.2 ± 1.7	10.1 ± 1.5	0.036
LVEF [%]	46.9 ± 15.4	50.5 ± 12.7	41.5 ± 17.7	0.050
sPAB [mmHg]	44.5 ± 16.2	47.4 ± 14.1	40.2 ± 18.4	0.147
Ciddi MY	5 (% 11.4)	3 (% 11.1)	2 (% 11.1)	1.000
Ciddi TY	13 (% 29.5)	10 (% 37.0)	3 (% 16.7)	0.198
Ciddi AY	0	0	0	-
Ciddi MD	2 (% 4.4)	1 (% 3.7)	1 (% 5.5)	1.000
Ciddi AD	0	0	0	-
Protez kapak varlığı	3 (% 6.7)	3 (% 11.1)	0	0.264

SVDSC, sol ventrikül diyastol sonu çapı; SVSSC, sol ventrikül sistol sonu çapı; MY, mitral yetmezliği; TY, triküspit yetmezliği; AY, aort yetmezliği; MD, mitral darlığı; AD, aortdarlığı. İstatistiksel olarak anlamlı p değerleri koyu olarak belirtilmiştir.

Tablo 3: Çalışma hastalarının kan sayımı ve serum biyokimya bulguları

	Tüm hastalar (n=45)	ABH Yok (n=27)	ABH var (n=18)	<i>p</i>
AST [U/L]	26.9 ± 13.6	26.3 ± 13.6	27.8 ± 13.7	0.727
ALT [U/L]	17.6 ± 9.9	15.8 ± 8.4	20.4 ± 11.5	0.134
GGT [U/L]	73.6 ± 93.3	50.0 ± 37.1	112.9 ± 138.9	0.038
LDH [U/L]	359.1 ± 215.2	336.8 ± 209.9	391.9 ± 225.8	0.453
Total bilirubin	0.99 ± 0.75	0.98 ± 0.64	0.99 ± 0.94	0.976
Direkt bilirubin	0.27 ± 0.18	0.29 ± 0.18	0.24 ± 0.19	0.358
Hemoglobin [g/dL]	11.8 ± 2.4	12.0 ± 2.5	11.5 ± 2.3	0.457
Platelet [x 1000/mL]	250.0 ± 116.8	237.0 ± 80.9	269.4 ± 156.9	0.368
Beyaz küre [x 1000/mL]	8.17 ± 1.99	8.25 ± 2.01	8.03 ± 1.99	0.725
Sedimentasyon [mm/st]	26.8 ± 19.9	20.2 ± 15.3	37.8 ± 22.1	0.005
C-reaktif protein [mg/L]	25.8 ± 52.5	28.7 ± 60.7	21.1 ± 38.0	0.646
Total protein [g/dL]	6.6 ± 0.7	6.6 ± 8.2	6.7 ± 6.3	0.986
Albümin [g/dL]	3.6 ± 0.5	3.5 ± 4.9	3.6 ± 4.7	0.706
Ürik asit [mg/dL]	7.6 ± 2.3	7.3 ± 2.6	8.1 ± 1.6	0.259
Sodyum (Kabul) [mmol/L]	136.7 ± 5.2	135.7 ± 5.8	138.2 ± 3.7	0.100
Sodyum (48. st) [mmol/L]	135.5 ± 4.6	135.0 ± 5.2	136.4 ± 3.5	0.323
Sodyum (Taburculuk) [mmol/L]	135.9 ± 3.5	135.7 ± 3.3	136.2 ± 3.8	0.583
BUN (Kabul) [mg/dL]	28.8 ± 16.6	25.1 ± 10.5	34.4 ± 22.1	0.064
BUN (48. st) [mg/dL]	38.2 ± 19.4	30.5 ± 8.1	49.8 ± 25.4	0.001
BUN (Taburculuk) [mg/dL]	32.7 ± 13.7	29.3 ± 12.1	38.0 ± 14.8	0.035
Kreatinin (Kabul) [mg/dL]	1.10 ± .34	1.02 ± 0.26	1.21 ± 0.40	0.059
Kreatinin (48. st) [mg/dL]	1.37 ± .51	1.10 ± 0.29	1.77 ± 0.50	<0.001
Kreatinin (Taburculuk) [mg/dL]	1.24 ± .46	1.06 ± 0.36	1.51 ± 0.47	0.001
GFH (Kabul)	62.9 ± 20.1	65.6 ± 19.6	59.0 ± 20.9	0.284
GFH (48. st)	52.3 ± 21.2	61.6 ± 19.9	38.2 ± 14.4	<0.001
GFH (taburculuk)	57.73 ± 22.4	66.0 ± 22.9	45.3 ± 14.7	0.002

AST, aspartat aminotransferaz; ALT, alanin aminotransferaz; GGT, gama glutamil transferaz; LDH, laktat dehidrojenaz; BUN, kan üre azotu; St, saat; GFH, Glomerüler filtrasyon hızı. İstatistiksel olarak anlamlı p değerleri koyu olarak belirtilmiştir.

Tablo 4: Çalışma hastalarının idrar biyokimya bulguları

	Tüm hastalar (n=45)	ABH Yok (n=27)	ABH var (n=18)	<i>p</i>
Sodyum (Kabul)	78.3 ± 37.9	70.6 ± 37.6	89.9 ± 36.3	0.094
Sodyum (24. St)	80.6 ± 31.7	80.9 ± 32.6	80.2 ± 31.4	0.937
Kreatinin (Kabul)	68.2 ± 72.4	81.2 ± 85.5	48.8 ± 41.6	0.099
Kreatinin (24. St)	58.2 ± 50.3	48.9 ± 43.5	73.4 ± 58.2	0.159
Protein (Kabul)	48.4 ± 83.5	43.6 ± 67.1	55.5 ± 105.3	0.644
Protein (24. St)	42.1 ± 86.3	24.3 ± 39.3	71.1 ± 127.7	0.088
Protein/Kreatinin (Kabul)	1.41 ± 2.60	0.82 ± 1.34	2.32 ± 3.66	0.056
Protein/Kreatinin (24.st)	0.96 ± 2.02	0.66 ± 1.25	1.47 ± 2.84	0.207

Tablo 5: Çalışma hastalarının serum sistatin C ve idrar KIM-1 sonuçları

	Tüm hastalar (n=45)	ABH Yok (n=27)	ABH var (n=18)	<i>p</i>
Sistatin C (Kabul) [mg/L]	1.492 ± 0.503	1.259 ± 0.292	1.840 ± 0.556	<0.001
Sistatin C (24. saat) [mg/L]	1.408 ± 0.471	1.286 ± 1.592	1.592 ± 0.558	0.031
24.st Sistatin C değişimi	-0.083 ± 0.311	0.026 ± 0.229	-0.248 ± 0.35	0.007
KIM 1 (Kabul)	1.596 ± 2.059	1.931 ± 2.526	1.092 ± 0.873	0.184
KIM 1 (24. st)	1.467 ± 2.285	1.125 ± 1.978	1.980 ± 2.656	0.223
KIM 1 / Kreatinin	0.030 ± 0.040	0.034 ± 0.048	0.031 ± 0.023	0.794
KIM 1 / Kreatinin (24. st)	0.023 ± 0.019	0.024 ± 0.019	0.031 ± 0.026	0.365
24.st KIM 1 değişimi	-0.128 ± 2.481	-0.806 ± 0.229	0.887 ± 2.586	0.029

KIM 1, böbrek hasar molekülü 1; St, saat. İstatistiksel olarak anlamlı p değerleri koyu olarak belirtilmiştir.

Laboratuvar bulgularına baktığımız zaman ABH gelişen hastalarda kabul serum GGT (112.9 vs 50 U/L p=0.038) ve sedim (37.8 vs 20.2 mm/saat, p=0.005) değerleri ABH gelişmeyen hastalardan daha yüksek bulunmuştur (Tablo 2).

Her iki grup arasında kabul serum BUN, kreatinin ve GFH arasında fark yoktur.

Hasteneye yatışın 48. saatinde ABH gelişen hastalarda BUN değeri kabulde 34.4 ± 22.1 iken 48. saatte 49.8 ± 25 'e, kreatinin değeri kabulde 1.21 ± 0.40 iken, 48 saatte 1.77 ± 0.50 'ye yükselmiştir. Akut böbrek hasarı gelişmeyen grupta ise BUN değeri kabulde 25.1 ± 10.5 iken 48. saatte 30.5 ± 8.1 'e, kreatinin değeri kabulde 1.02 ± 0.26 iken, 48 saatte 1.10 ± 0.29 'a yükselmiştir. Glomerül filtrasyon hızı ise ABH gelişen grupta 59'dan $38.2 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ye, ABH gelişmeyen grupta ise GFH 65.6'dan $61.6 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ye düşmüştür.

Kabul serum sistatin C değeri her iki grupta normal referans değerlerin üzerinde ve ABH gelişen grupta gelişmeyen gruba göre daha yüksek (1.840'e karşı 1.259 mg/L, p<0.001) bulunmuştur. Yine 24. saat serum sistatin C düzeyi ABH gelişen grupta daha yüksektir (1.592 vs 1.286, p=0.031).

Sistatin C için ROC eğrisi çizildiği zaman EAKA:0.825, p<0.001, güvenlik aralığı 0.683-0.967 olarak bulunmuştur. Kabul serum sistatin C düzeyinin 1.55'in üzerinde olması ABH gelişimi öngördürücüsü olarak %77.8 duyarlılık, %85.2 özgüllük göstermektedir. Yine kabul sistatin C düzeyinin 1.34'ün üzerinde olması ABH gelişimi öngördürücüsü olarak %83.3 duyarlılık, %67 özgüllük göstermektedir.

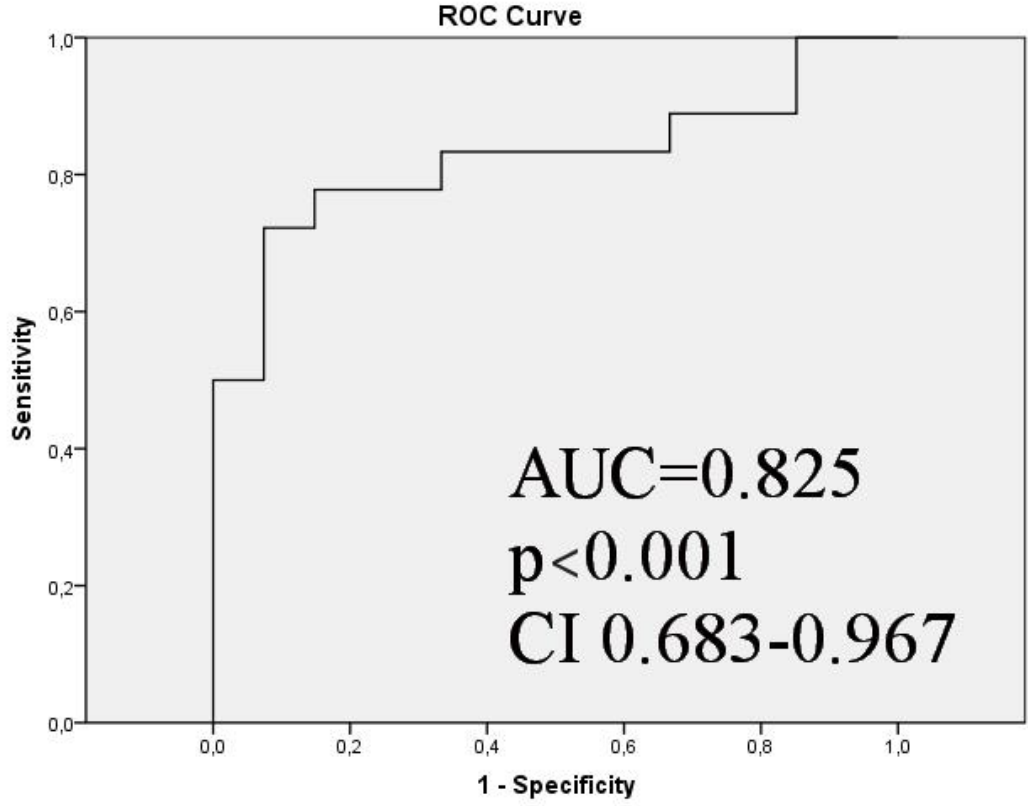
Kabul idrar KIM-1 düzeyi açısından ABH gelişen ve gelişmeyen grup arasında fark saptanmamıştır ($p=0.184$). Yine spot idrardaki kreatinin düzeyine göre düzeltilmiş KIM-1/kreatinin düzeyleri açısından da her iki grup arasında fark yoktur ($p=0.794$). Akut böbrek hasarı gelişen grupta kabule göre 24. saat idrar KIM-1 düzeyinde artış izlenirken, ABH gelişmeyen grupta idrar KIM-1 düzeyinde azalma izlenmiştir ($p=0.029$) (Tablo 4).

Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde ABH'nın öngördürücülerine bakıldığında iskemik kardiyomyopati, hastaneye yatış sırasında ACEI/ARB kullanımı, sedimentasyon hızı yüksekliği, kabul serum sistatin C düzeyi ve 24. saatte sistatin C düzeyi değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunurken çok değişkenli lojistik regresyon analizinde sadece yüksek kabul sistatin C düzeyinin ABH gelişimini diğer faktörlerden bağımsız olarak tahmin ettirdiği izlenmiştir (Tablo 5).

Tablo 6: Çok basamaklı lojistik regresyon analizi ile akut böbrek hasarı gelişiminin tahmin ettiricileri

Değişken	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	OR (95 % CI)	P	OR (95 % CI)	p
Diabetes Mellitus	3.78 (0.99-13.68)	0.053	-	-
İskemik KMP	9.04 (2.18-27.5)	0.002	3.17 (0.30-33.7)	0.338
ACE-I / ARB kullanımı	5.09 (1.31-19.6)	0.018	26.30 (0.77-89.7)	0.069
Furosemid dozu (mg/gün)	1.02 (0.99-1.04)	0.098	-	-
GGT [U/L]	1.01 (0.99-1.02)	0.091	-	-
Sedimentasyon [mm/st]	1.05 (1.01-1.09)	0.013	1.09(0.98-1.21)	0.109
Sistatin (Kabul) [mg/L]	32.7 (3.99-267.8)	0.001	59.48 (1.83-193.2)	0.021
Sistatin (24. saat) [mg/L]	4.47 (0.98-18.9)	0.062	-	-
24.st Sistatin değişimi	0.01 (0.01-0.394)	0.014	0.08 (0.01-26.02)	0.24
BUN (Kabul) [mg/dL]	1.04 (0.99-1.10)	0.101	-	-
Kreatinin (Kabul) [mg/dL]	6.189 (0.88-43.78)	0.068	-	-
İdrar Sodyumu (Kabul)	1.02 (0.99-1.03)	0.099	-	-
İdrar Kreatinin (Kabul)	0.99 (0.98-1.01)	0.158	-	-
İdrar Proteini (24. St)	1.01 (0.99-1.01)	0.639	-	-
İdrar Protein/Kreatinin (Kabul)	1.30 (0.95-1.78)	0.096	-	-
24.st KIM 1 değişimi	1.43 (0.99-2.04)	0.051	-	-
LVEF [%]	0.96 (0.92-1.01)	0.060	-	-

KMP, kardiyomyopati; ACE-I, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB, anjiyotensin reseptör blokeri; GGT, gama glutamil transpeptidaz; St,saat; BUN, kan üre azotu; KIM 1, böbrek hassar molekülü1; LVEF, sol ventrikül atım fraksiyonu.



Şekil 3: Akut böbrek hasarı gelişimini göstermede Sistatin C düzeyi.

AUC, eğri altına kalan alan; CI, güvenlik aralığı.

Akut böbrek hasarı gelişen hastalarda taburculuk kreatinin düzeyine göre ABH'nın geri dönüşüne bakıldığı zaman da 18 hastanın 9'unda ABH'nın geri döndüğü gözlemlenmiştir. Akut böbrek hasarı gelişen gruptaki hastalardan 3 (%6.7)'ü hastanede yatışı süresince ultrafiltrasyona girmiş, bu hastalardan 2 (%4.4)'si yine hastanede yatışı sırasında ölmüştür.

Akut böbrek hasarı geri dönen ve dönmeyen hastaların özellikleri karşılaştırıldığı zaman ABH geri dönen hastaların hastaneye yatış öncesinde

kullanmakta oldukları günlük furosemid dozunun daha düşük olduğu (20 [20-40]’ye karşı 80[40-80] mg/gün, p=0.001) izlenmiştir.

Tablo 7: Akut böbrek hasarı geri dönen ve dönmeyen hastaların klinik ve demografik özellikleri

	ABH+ (n=18)	Geri dönüş- (n=9)	Geri dönüş+ (n=9)	p
Yaş (yıl)	68 (64-77)	66 (62-67)	70 (68-87)	0.084
Cinsiyet (erkek)	11 (% 61.1)	5 (%55.6)	6 (% 66.7)	1.000
VKİ (kg/m ²)	31.2 (27.9-35.7)	31.9 (28.0-40.0)	29.8 (28.7-33.3)	0.310
Hipertansiyon	15 (% 83.3)	7 (% 77.8)	8 (% 88.9)	1.000
Diabetes Mellitus	13 (% 72.2)	6 (% 66.7)	7 (% 77.8)	1.000
KOAH	4 (% 22.2)	2 (%22.2)	2 (%22.2)	1.000
Atrial fibrilasyon	9 (% 50)	5 (% 55.6)	4 (% 44.4)	1.000
İskemik KMP	11 (% 61.1)	6 (% 66.7)	5 (% 55.6)	1.000
Son 1 yılda hospitalizasyon sayısı	13 (% 72.2)	8 (% 88.9)	5 (5 55.6)	0.294
ACE-I / ARB	14 (% 77.8)	7 (% 77.8)	7 (% 77.8)	1.000
Beta bloker	10 (% 55.6)	5 (% 55.6)	5 (% 55.6)	1.000
Spironolakton	5 (% 27.8)	3 (% 33.3)	2 (% 22.2)	1.000
Furosemid dozu (mg/gün)	40 (20-80)	80 (40-80)	20 (20-40)	0.001
Digoksin	2 (% 11.1)	1 (% 11.1)	1 (% 11.1)	1.000

ABH, akut böbrek hasarı; VKİ, vücut kitle indeksi; LVEF, sol ventrikül atım fraksiyonu; KY, kalp yetmezliği; ACE-I, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB, anjiyotensin reseptör blokleri.

İstatistiksel olarak anlamlı p değerleri koyu olarak belirtilmiştir.

Tablo 8: Akut böbrek hasarı geri dönen ve dönmeyen hastaların fizik muayene ve ekokardiyografik özellikleri

	ABH+ (n=18)	Geri dönüş- (n=9)	Geri dönüş+ (n=9)	<i>p</i>
Kalp hızı	87 (73-95)	82 (76-92)	88 (68-95)	0.885
Sistolik kan basıncı	120 (115-138)	120 (110-130)	130 (120-140)	0.494
Diyastolik kan basıncı	70 (65-80)	70 (70-80)	70 (60-80)	0.766
<i>Ekokardiyografik bulgular</i>				
Sol atriyum [mm]	45 (42-51)	49 (43-52)	45 (42-47)	0.411
SVDSÇ [mm]	50 (46-61)	53 (49-64)	47 (44-60)	0.193
SVSSÇ [mm]	29 (28-33)	32 (29-34)	28 (27-30)	0.127
Septum [mm]	12 (11-12)	12 (11-12)	12 (11-12)	0.798
Posterior duvar [mm]	10.0 (9.0-11.0)	11 (10-11)	10 (9-11)	0.552
LVEF [%]	39 (24-61)	42 (28-60)	29 (20-40)	0.080
sPAB [mmHg]	40 (24-61)	42 (40-55)	29 (20-40)	0.895

SVDSÇ, sol ventrikül diyasol sonu çapı; SVSSÇ, sol ventrikül sistol sonu çapı; LVEF, sol ventrikül atım fraksiyonu; sPAB, sistolik pulmoner arter basıncı.

Akut böbrek hasarı geri dönen hastaların bazal BUN, kreatinin, GFH, sistatin C ve KIM-1 değerleri diğer hasta grubundan farklı değilken, ABH geri dönen hastaların kabule göre 24. saat sistatin C değerinde daha fazla düşüş izlenmiştir (-0.36 vs 0.01). İdrar KIM-1 ve idrar KIM-1/idrar kreatinin değerlerinin 24 saatteki değişimi ile ABH geri dönüşümü arasında ise ilişki saptanmamıştır (Tablo 7 ve tablo 8).

Tablo 9: Akut böbrek hasarı geri dönen ve dönmeyen hastaların kan sayımı ve serum biyokimya bulguları

	ABH+ (n=18)	Geri dönüş- (n=9)	Geri dönüş+ (n=9)	<i>p</i>
AST [U/L]	25 (19-31)	29 (25-31)	24 (16-28)	0.147
ALT [U/L]	18 (14-25)	16 (13-17)	23 (21-31)	0.054
GGT [U/L]	63 (28-125)	72 (22-165)	63 (37-90)	0.772
LDH [U/L]	335 (249-451)	371 (258-591)	263 (225-381)	0.165
Total bilirubin	0.63 (0.40-1.28)	0.61 (0.31-1.78)	0.64 (0.40-1.06)	0.916
Direkt bilirubin	0.17 (0.11-0.37)	0.12 (0.10-0.26)	0.20 (0.15-0.46)	0.177
Hemoglobin [g/dL]	11.4 (9.5-12.8)	12.5 (10.7-12.9)	11.1 (9.5-11.6)	0.354
Platelet [x 1000/mL]	241.5 (196.3-298.8)	244.0 (233.0-301.0)	223.0 (205.0-276.0)	0.730
Beyaz küre [x 1000/mL]	7.90 (6.65-8.80)	8.50 (7.30-8.80)	7.20 (6.60-7.90)	0.184
Sedimentasyon [mm/st]	38.0 (24.0-46.0)	42.0 (13.0-66.0)	36.0 (24.5-44.0)	0.862
C-reaktif protein [mg/L]	9.1 (4.8-15.2)	7.7 (4.3-10.5)	11.6 (7.0-18.3)	0.178
Total protein [g/dL]	6.5 (6.2-7.1)	6.7 (6.5-7.1)	6.4 (6.2-6.8)	0.162
Albümin [g/dL]	3.7 (2.4-3.9)	3.5 (3.3-3.7)	3.8 (3.5-4.0)	0.170
Ürik asit [mg/dL]	7.9 (7.4-9.0)	7.6 (6.2-7.9)	8.0 (7.7-9.2)	0.089
Sodyum (Kabul) [mmol/L]	138 (136-142)	138 (137-142)	138 (136-140)	0.623
BUN (Kabul) [mg/dL]	32.0 (19.3-39.7)	33.1 (28.7-34.4)	32.0 (20.0-38.0)	0.566
Kreatinin (Kabul) [mg/dL]	1.14 (0.90-1.54)	1.02 (0.90-1.50)	1.29 (1.00-1.53)	0.596
GFH (Kabul)	53.5 (46.5-66.8)	58.0 (49.0-65.0)	52.0 (45.0-61.0)	0.480
İdrar Sodyum (Kabul)	95.0 (68.5-118.6)	89.8 (59.0-115.3)	95.3 (75.9-126.5)	0.508
İdrar Kreatinin (Kabul)	37.9 (10.9-79.9)	40.1 (10.9-72.0)	33.4 (16.0-76.8)	0.691
İdrar Protein (Kabul)	21.5 (10.9-79.9)	37.5 (11.6-43.3)	16.6 (13.9-36.2)	0.508
İdrar Protein/Kreatinin (Kabul)	0.58 (0.22-0.27)	0.47 (0.26-7.68)	0.69 (0.22-1.63)	0.566

AST, aspartat aminotransferaz; ALT, alanin aminotransferaz; GGT, gama glutamil transferaz;

LDH, laktat dehidrojenaz; BUN, kan üre azotu; St, saat; GFH, Glomerüler filtrasyon hızı.

İstatistiksel olarak anlamlı *p* değerleri koyu olarak belirtilmiştir.

Tablo 10: Akut böbrek hasarı geri dönen ve dönmeyen hastaların serum sistatin C ve idrar KIM-1 sonuçları

	ABH+ (n=18)	Geri dönüş- (n=9)	Geri dönüş+ (n=9)	<i>p</i>
Sistatin (Kabul) [mg/dL]	1.89 (1.54-2.11)	1.92 (1.61-2.10)	1.86 (1.69-1.99)	0.691
Sistatin (24. saat) [mg/dL]	1.53 (1.16-2.00)	1.91 (0.99-2.15)	1.32 (1.22-1.62)	0.354
24.st Sistatin değişimi	-0.13 (-0.46-0.02)	0.01 (-0.02-0.3)	-0.36 (-0.54- -0.31)	0.019
KIM 1 (Kabul)	0.96 (0.41-1.28)	1.10 (0.72-1.34)	0.94 (0.45-1.15)	0.453
KIM 1 (24. st)	0.81 (0.39-2.45)	0.98 (0.51-2.45)	0.65 (0.36-1.26)	0.453
KIM 1 / Kreatinin	0.027 (0.014-0.036)	0.028 (0.026-0.035)	0.026 (0.013-0.028)	0.711
KIM 1 / Kreatinin (24. st)	0.023 (0.006-0.052)	0.033(0.017-0.051)	0.646 (0.359-1.256)	0.566
24.st KIM 1 değişimi	0.09 (-0.29-0.66)	0.21 (0.10-1.10)	-0.88 (-0.28-0.09)	0.133

5.TARTIŞMA

Çalışmamızın amacı akut dekompanze kalp yetmezliği tanısı ile hastaneye yatan hastalarda kabul serum sistatin C ve idrar KIM-1 düzeylerinin 48. saat kreatinin düzeyi ve ABH gelişmesinin öngördürücüsü olup olmadığını değerlendirmek ve kreatininini artan ve akut böbrek hasarı gelişen hastalarda bazal serum sistatin C ve idrar KIM-1 düzeylerine göre 24. saat serum sistatin C ve idrar KIM-1 düzeylerindeki değişimin ABH'nın geri dönüşümlü olduğu konusunda öngördürücü olup olmadığını değerlendirmektir.

Çalışmamızda 45 hastanın 18'inde 48. saatte ABH gelişmiştir. Akut böbrek hasarı gelişen hastaların daha çok diyabetik, ACEI/ARB kullanan, evde daha yüksek dozda furosemid kullanan ve iskemik kardiyomyopati tanısı olan hastaların olduğu izlenmiştir. Ekokardiyografik olarak ABH gelişmeyen grupta posterior duvar kalınlığı daha fazla, ABH gelişen grupta da ejeksiyon fraksiyonu

daha düşük bulunmuştur. ABH gelişen hastalarda kabul serum GGT ve sedim değerleri daha yüksek, kabul serum sistatin C değeri her iki grupta normal referans değerlerin üzerinde ve ABH gelişenlerde daha yüksek, yine 24. saat serum sistatin C düzeyi ABH gelişen grupta daha yüksek bulunmuştur. Sistatin C için ROC eğrisi çizildiği zaman kabul serum sistatin C düzeyinin 1.55'in üzerinde olmasının ABH gelişimi öngördürücüsü olarak %77.8 duyarlılık, %85.2 özgüllük, 1.34'ün üzerinde olmasının ABH gelişimi öngördürücüsü olarak %83.3 duyarlılık, %67 özgüllük gösterdiği izlenmiştir. Kabul idrar KIM-1 ve idrar KIM-1/idrar kreatinin düzeyleri açısından ABH gelişen ve gelişmeyen grup arasında fark saptanmamıştır. Ancak ABH gelişen grupta kabule göre 24. saat idrar KIM-1 düzeyinde artış izlenirken, ABH gelişmeyen grupta idrar KIM-1 düzeyinde azalma izlenmiştir. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde sadece yüksek kabul serum sistatin C düzeyinin ABH gelişimini diğer faktörlerden bağımsız olarak tahmin ettirdiği izlenmiştir.

Onsekiz hastanın 9'unda ABH'nın geri döndüğü gözlemlenmiştir. Akut böbrek hasarı gelişen gruptaki hastalardan 3'ü hastanede yatışı süresince ultrafiltrasyona girmiş, bu hastalardan 2'si ölmüştür. ABH geri dönen hastaların hastaneye yatış öncesinde kullanmakta oldukları günlük furosemid dozunun daha düşük olduğu izlenmiştir. Akut böbrek hasarı geri dönen hastaların bazal BUN, kreatinin, GFH, sistatin C ve KIM-1 değerleri diğer hasta grubundan istatistiksel olarak farklı değilken, ABH geri dönen hastaların kabule göre 24. saat sistatin C değerinde daha fazla düşüş izlenmiştir. İdrar KIM-1 ve idrar KIM-1/idrar

kreatinin değerlerinin 24 saatteki değişimi ile ABH geri dönüşümü arasında ise ilişki saptanmamıştır.

Akut böbrek hasarı gelişen hastalarda kabul serum GGT düzeyi gelişmeyen hastalardan daha yüksek bulunmuştur. Akut kalp yetmezliği tanısı ile hastaneye yatan, EF<%50 olan 187 hastada yapılan bir çalışmada artmış GGT düzeyi hastane içi mortalitenin bağımsız öngördürücüsü olarak bulunmuş (110). Ayaktan takip edilen 1290 kalp yetmezliği hastasında yapılan başka bir çalışmada hastaların %25 'inde eGFR <60mL/dk ve %44'ünde GGT düzeyi yüksek bulunmuş, her ikisinin birlikte bulunma oranı ise %12.8 imiş. Böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının birlikte yükselmesi her iki organda fonksiyon bozukluğu olmayan hastalara göre hastalık ciddiyeti ve 5 yıllık kötü sonlanım ile ilişkili bulunmuş (%46 vs %25, HR 3.12, 95% CI 2.33-4.18; p<0.001) (111).

Çalışmamızda ABH gelişen hastalarda ACEI/ARB kullanım oranı daha yüksek bulunmuştur. Berra ve arkadaşlarının 646 kalp yetmezliği hastasında yaptığı çalışmada ABH gelişen ve gelişmeyen hastalarda ACEI/ARB dozunun artırılması koruyucu olarak bulunmuş ve ABH gelişen hastalarda ACEI/ARB dozunun artırılmasının 1 yıllık mortaliteyi artırmadığı gösterilmiş (112).

Kırksekizinci saatteki serum kreatinin düzeyine göre ABH gelişen hastalarda kabul serum sistatin C değeri hem ABH gelişen hem de gelişmeyen grupta normal referans değerlerin üzerinde ve ABH gelişen grupta daha yüksek, yine 24. saat serum sistatin C düzeyi ABH gelişen grupta daha yüksek bulunmuştur. Yani KY hastalarında bazal serum sistatin C düzeyi normal referans değerlerin üzerinde olmakla birlikte, 48. saatte ABH gelişecek olan hastalarda

hem hastaneye yatış, hem de yatışın 24. saatinde serum sistatin C değeri daha yüksek bulunmuş olup, 48. saatte yükselen kreatinin değerine göre ABH gelişimini erken dönemde saptamak mümkün olabilmektedir. Che ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ABH'nın 12. saatinde serum sistatin C düzeyinin arttığı gösterilmiştir (68). Koroner anjiyografi yapılan hastalarda sistatin C düzeyinin GFH düşüşünü ve ABH gelişimini serum kreatinin düzeyinden daha hızlı gösterdiği bulunmuş, yine işlem öncesi bazal sistatin C düzeyi yüksek olan hastalarda daha fazla kontrast ilişkili nefropati geliştiği saptanmıştır (70). Literatürde sistatin C 'de anlamlı artış bazal değere göre %10 ve %25 oranında artış olarak alınmıştır (73,74,75). 292 kalp yetmezliği hastasında yapılan bir çalışmada başvurunun 48. saatinde serum sistatin C miktarında 0.3 mg/dL artış olması akut böbrek hasarı gelişimi için %90 spesifite ve %77 sensitivite göstermiş, sistatin C miktarı 0,3 mg/dL 'den daha fazla artan hastalarda hastane içi ve 1 yıllık takiplerde hastane dışı mortalite daha fazla izlenmiş, hastanede yatış süresi sistatin C miktarı artmayan hastalara göre ortalama 3 gün daha uzun bulunmuştur. Yine aynı çalışmada bazal sistatin C düzeyi tüm nedenlere bağlı ölüm ve tekrar hastaneye başvuru ile ilişkili bulunmuş (84). Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği ile hastaneye başvuran 218 hastada yapılan bir çalışmada daha yüksek serum sistatin C düzeyine sahip hastaların 1 yıllık takiplerde daha sık hastaneye başvurduğu ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin daha fazla görüldüğü izlenmiş. Ayrıca normal veya hafif azalmış böbrek fonksiyonu olan hastalarda sistatin C'nin artması kötü prognozla ilişkili bulunmuş, 1.3 mg/dL referans alındığında başta koroner arter hastalığı olmak

üzere advers olaylar ve mortalite öngördürücüsü olarak sistatin C %75.6 duyarlılık ve %68.3 özgüllüğe sahip bulunmuştur (85). Çalışmamızda sistatin C için ROC eğrisi çizildiği zaman kabul serum sistatin C düzeyinin 1.55'in üzerinde olmasının ABH gelişimi öngördürücüsü olarak %77.8 duyarlılık ve %85.2 özgüllük, 1.34'ün üzerinde olmasının ABH gelişimi öngördürücüsü olarak %83.3 duyarlılık ve %67 özgüllük gösterdiği izlenmiştir. Yapılan çok sayıda çalışmanın sonucunda sistatin C aynen troponin T, CRP, N-terminal proBNP gibi kalp yetmezliği ve akut koroner sendrom hastalarında prognostik değeri olan ve hastalarda risk sınıflaması yapmak üzere hekime yol gösteren değerli bir belirteç olarak bulunmuş (87,88,89).

Kabul ve 24. saat idrar KIM-1 ve idrar KIM-1/idrar kreatinin düzeyleri açısından ABH gelişen ve gelişmeyen grup arasında fark saptanmamıştır. Çalışmamızda kabul idrar KIM-1 düzeyi ABH öngördürücüsü olarak yeterli duyarlılık ve özgüllükte bulunmamıştır. Ancak ABH gelişen hastalarda 24. saatte idrar KIM-1 düzeyi artarken, akut böbrek hasarı gelişmeyen hastalarda idrar KIM-1 düzeyinin azaldığı görülmüştür. Han ve arkadaşlarının kardiyak cerrahiye giden 90 hastada yaptıkları prospektif bir çalışmada 36 hastada ABH gelişmiş, ilk 24 saatte ABH gelişen hasta grubunda operasyon bitimi, 3 saat sonra ve 24 saat sonra KIM-1'in anlamlı oranda yükseldiği izlenmiş ancak 24 saatten sonra ABH gelişen grupta KIM-1 'de anlamlı artış olmamış. İdrar NAG ve NGAL ile KIM-1'in kombinasyonunun ABH'nın erken tanınmasında tanısallık değeri artırdığı gözlenmiştir (91). Kardiyopulmoner bypass operasyonuna giden 103 hastada ABH'nın erken saptanmasına yönelik, operasyon sonrası 2. saatteki KIM-1, NAG,

NGAL, IL-18, sistatin C ve α -1 mikroglobulin düzeyleri karşılaştırıldığı bir çalışmada, sadece KIM-1 düzeyinin operasyon öncesi ABH öngördürücü skor ile korele olduğu ve diğer 5 biyobelirteç ABH öngördürücüsü olarak daha üstün olduğu bulunmuştur (EAKA:0.78, %95 CI 0.64-0.91) (92). Yüz yirmi iki hastada yapılan bir vaka kontrol çalışmasında KIM-1 düzeyinin ABH göstermedeki gücü araştırılmış, operasyondan 6 saat sonra ölçülen KIM-1 düzeyinin ABH gelişimini öngördürdüğü izlenmiş ve operasyon sonrası 6. ve 12. saatlerde artmış KIM-1 düzeyi saptanan hastalar ABH gelişimi açısından daha yüksek risk altında bulunmuştur (93). Koroner anjiyografi yapılan hastalarda Malyszko ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada opak maruziyeti sonrası kontrast ilişkili nefropati gelişen hastalarda 24. ve 48. saatlerde KIM-1 düzeyinde artış saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır (73). Damman ve arkadaşlarının kronik sistolik kalp yetmezliği olan 90 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada tübüler hasarı gösteren belirteçler olarak KIM-1, NGAL, NAG düzeyleri ve idrar albümin atımına 24 saatlik idrarda bakılmıştır. İdrar KIM-1 düzeyinin sağlıklı kontrollere göre kalp yetmezliği hastalarında arttığı ve bu düzeyin Nt-pro-BNP düzeyi ile korele olduğu gösterilmiş, KIM-1 düzeyi GFR den bağımsız olarak artmış ölüm ve hastaneye yatış oranları ile korele bulunmuştur (63). İdrar KIM-1 düzeyinde tiazid, ACEI/ARB kullanımı, düşük sodyumlu diyet ile azalma olmaktadır (113). Çalışmaya alınan hastaların tiazid, ACEI/ARB kullanımı ve düşük sodyumlu diyet uyumunun heterojen olması bizim çalışmamızda kabul KIM-1 ve ABH gelişimi arasında ilişki bulunmamasının nedeni olabilir. KIM-1 düzeyinden ziyade KIM-1 artış ve azalış miktarları akut böbrek hasarı gelişecek

hastaları öngörmede daha anlamlı olabilir, yine başka bir zamanda bakılan 3. bir idrar KIM-1 düzeyi akut böbrek hasarı gelişen hastalarda bu böbrek hasarının geridönüşümü ile ilişkili olabilir.

Akut böbrek hasarı geri dönen hastaların bazal BUN, kreatinin, GFH, sistatin C ve KIM-1 değerleri diğer hasta grubundan istatistiksel olarak farklı değilken, ABH geri dönen hastaların kabule göre 24. saat sistatin C değerinde daha fazla düşüş izlenmiştir. İdrar KIM-1 ve idrar KIM-1/idrar kreatinin değerlerinin 24 saatteki değişimi ile ABH geri dönüşümü arasında ise ilişki saptanmamıştır. Dekompanse kalp yetmezliği ile hastaneye yatan EF< %35 olan ve hastaneye tayışı sırasında kreatinin klerensi <60 ml/dk olan 96 hastada hastanedeki sistatin C değişimi ve 60 günlük tekrar hastaneye tayış ve ölüm sonuçları arasındaki ilişki araştırılmış ve sistatin C düzeyinde ≥ 0.4 mg/L değişim olan hastalarda 60 günlük olay oranı %75 iken , diğer hastalarda olay oranı %36 olarak bulunmuş ve sistatin C artış miktarının kısa dönem prognostik olay öngördürücüsü olduğu bulunmuştur ($p = 0.035$) (114).

Kardiyo-renal sendrom hastaları genellikle orta veya ciddi düzeyde sıvı fazlalığı ile hastaneye başvurmaktadır. Sağlıklı insanlar sıvı fazlalığı veya dehidratasyon yönünde önemli sıvı dengesi bozukluklarını tolere edebilirken, kalp rahatsızlığı olan hastalar küçük sıvı geçişlerine hassasiyet göstermektedir. Sıvı atımını doğru yolla sağlamak amacıyla çeşitli yollar kullanılmaktadır, akut böbrek hasarı biyomarkerlarının kullanılması ideal sıvı dengesine ulaşmayı sağlayabilir. Bu nedenle yeni biyomarkerlar diüretik tedavi ile sıvı atımı sırasında erken böbrek hasarını saptayabilmektedir (115). Akut böbrek hasarı gelişiminden şüphelenilen

hastalarda böbrek belirteçlerinde erken dönemde yükselme saptanması halinde erken dönemde nefroloji konsültasyonu istenerek böbrek hasarının geri döndürülmesi konusunda zaman kazanılabilir. Riskli hastaların hemodinamik olarak takip edilmesi konusunda eşik düşürülebilir. Steroid, aminoglikozid gibi nefrotoksik antibiyotikler, kontrast madde gibi nefrotoksik ajanların kullanımından kaçınılabilir. Böbrek fonksiyonu açısından yüksek riskli hastalarda böbrek belirteçlerinde pozitiflik saptanması halinde cerrahi tedavi veya perkütan koroner girişim yerine medikal tedavi gibi daha konservatif tedaviler verilebilir veya cerrahi gereken hastalarda pompasız girişim yapılması planlanabilir. Tam tersine böbrek belirteçlerinin negatif olması halinde hastalar erken taburcu edilerek sağlık giderleri azaltılabilir (1). Yine ABH gelişen hastalarda 24. saatte kontrol sistatin C değerinde düşüş olması ABH'nın geri dönebileceği konusunda yol gösterici olabilir.

Dekompanse kalp yetmezliği ile hastaneye yatan hastalar diüretik tedaviye farklı cevap vermektedir. Bazı hastaların kreatinin değerleri yüksek olmasına rağmen diüretik tedaviye iyi cevap verip kısa sürede kompanse olurken, bazı hastaların böbrek fonksiyonları daha iyi olmasına rağmen idrar çıkımı iyi olmamakta, kreatinin değerleri yükseliyor ve bazen böbrek replasman tedavisi gerekmektedir. Hastaneye yatış sırasında bakılan sistatin C değerinin yüksek olması bu hastaların böbrek fonksiyon testlerinin 48 saat sonra bozulabileceğini ve 24 saat sonra bakılan sistatin C değerinin düşmesi ABH gelişse bile bunun geri dönüşümlü olabileceğini gösterebilir. Yine kabul KIM-1 değerine göre 24. Saat KIM-1 düzeyinin artması ABH gelişeceğini gösterebilir. Daha fazla hastanın

alındığı daha geniş kapamlı çalışmalarla sistatin C değerindeki değişimlerin ABH geri dönüşümü üzerine etkisi teyit edilebilir. Yine bu hastalar uzun dönemli takip edilip sistatin C değerindeki değişimlerin kalp yetmezliğinin uzun dönemli seyri ve böbrek fonksiyon testleri üzerine etkisi incelenebilir.

5.1. Çalışma Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılıkları, tek merkezli olması ve çalışmaya alınan hasta sayısının göreceli olarak az olmasıdır. Bu nedenle sistatin C değerinin düşüşünün anlamlılığı açısından eşik değer elde edilememiş olabilir.

Çalışmamızda sadece hastaneye yatışının 24. saatinde ABH gelişen hasta grubu ‘ABH gelişen hastalar’ olarak kabul edilmiş ancak yatışının diğer günlerinde kreatinin değeri yükselen hastaların serum sistatin C ve idrar KIM-1 düzeyleri karşılaştırılmamıştır.

6. SONUÇ

Çalışmamız sonucunda dekompanse kalp yetmezliği ile hastaneye yatan hastalarda kabul serum sistatin C değeri normal referans değerlerin üzerinde ve ABH gelişen hasta grubunda daha yüksek, yine 24. saat serum sistatin C düzeyi ABH gelişen grupta daha yüksek bulunmuştur. Serum sistatin C düzeyinin 1.55’in üzerinde olmasının ABH gelişimi öngördürücüsü olarak %77.8 duyarlılık, %85.2 özgüllük, 1.34’ün üzerinde olmasının ABH gelişimi öngördürücüsü olarak %83.3 duyarlılık, %67 özgüllük gösterdiği izlenmiştir. Kabul idrar KIM-1 ve idrar KIM-1/idrara kreatinin düzeyleri açısından ABH gelişen ve gelişmeyen grup arasında

fark saptanmamıştır. Yüksek kabul serum sistatin C düzeyinin ABH gelişimini diğer faktörlerden bağımsız olarak tahmin ettirdiği izlenmiştir. Akut böbrek hasarı geri dönen hastaların kabule göre 24. saat sistatin C değerinde daha fazla düşüş izlenmiştir. İdrar KIM-1 ve idrar KIM-1/idrar kreatinin değerlerinin 24 saatteki değişimi ile ABH geri dönüşümü arasında ise ilişki saptanmamıştır.

ÖZET

Kalp yetmezliğinde akut böbrek hasarı sık karşılaşılan bir durumdur ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Yeni böbrek biyobelirteçleri ABH'nın erken dönemde saptanmasını sağlayabilir. KIM-1 ve sistatin C'nin yaklaşık 24. saatinde ABH'nın saptanmasını sağladığı gösterilmiştir. Ancak ABH gelişen hastalarda bu biyobelirteçlerin değişimlerinin ABH'nın geri dönüşümlü olup olmadığı konusunda öngördürücü olup olmadığı bilinmiyor.

Çalışmamızın amacı akut dekompanze kalp yetmezliği tanısı ile hastaneye yatan hastalarda kabul serum sistatin C ve idrar KIM-1 düzeylerinin 48. saatte ABH gelişmesinin öngördürücüsü olup olmadığını anlamaktır. Yine kreatininini artan ve akut böbrek hasarı gelişen hastalarda bazal serum sistatin C ve idrar KIM-1 düzeylerine göre 24. saat serum sistatin C ve idrar KIM-1 düzeylerindeki değişimin ABH'nın geri dönüşümlü olduğu konusunda öngördürücü olup olmadığını anlamak idi.

Çalışmamızda dekompanse kalp yetmezliği ile hastaneye yatan 45 hastanın 18'inde 48. saatte ABH gelişti. ABH gelişen hastalarda kabul serum sistatin C değeri her iki grupta normal referans değerlerin üzerinde ve ABH gelişen daha

yüksek, yine 24. saat serum sistatin C düzeyi ABH gelişen grupta daha yüksek bulunmuştur. Kabul serum sistatin C düzeyinin 1.55'in üzerinde olmasının ABH gelişimi öngördürücüsü olarak %77.8 duyarlılık, %85.2 özgüllük, 1.34'ün üzerinde olmasının ABH gelişimi öngördürücüsü olarak %83.3 duyarlılık, %67 özgüllük gösterdiği izlenmiştir. Kabul idrar KIM-1 ve idrar KIM-1/idrar kreatinin düzeyleri açısından ABH gelişen ve gelişmeyen grup arasında fark saptanmamıştır. Akut böbrek hasarı gelişen grupta 24. saatte idrar KIM-1 düzeyinin anlamlı olarak arttığı görülmüştür.

Akut böbrek hasarı geri dönen hastaların bazal BUN, kreatinin, GFH, sistatin C ve KIM-1 değerleri diğer hasta grubundan istatistiksel olarak farklı değilken, 24.saatteki sistatin C değişimi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Akut böbrek yetmezliği geri dönen hastalarda 24.saatte sistatin C düzeyleri düşme eğilimindedir. İdrar KIM-1 ve idrar KIM-1/kreatinin değerlerinin 24 saatteki değişimi açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak, hastaneye yatış sırasında bakılan sistatin C değerinin yüksek olması bu hastaların böbrek fonksiyon testlerinin 48 saat sonra bozulabileceğini ve 24 saat sonra bakılan sistatin C değerinin düşmesi ABH gelişse bile bunun geri dönüşümlü olabileceğini gösterebilir.

SUMMARY

Acute kidney injury is frequently encountered during the course of heart failure and it is associated with poor prognosis. Novel biomarkers may detect the acute kidney injury in an earlier stage. Previous studies showed that KIM-1 and

cystatin C can detect acute kidney injury within first 24 hour. However, it is not known whether these novel biomarkers are useful in predicting the reversibility of kidney injury.

The aim of the present study is to evaluate the predictive value of admission serum cystatin C and urine KIM-1 levels in development and reversibility of acute kidney injury, and association of change in serum cystatin C and urine KIM-1 levels in 24 hours with reversibility of acute kidney injury in patients hospitalized for acute decompensated heart failure.

Acute kidney injury was developed in 18 of 45 decompensated heart failure patients in 48th hour of the hospital stay. Admission cystatin C levels were higher than normal reference range in both patients with and without acute kidney injury. 24th hour cystatin levels were higher in patients with acute kidney injury.

Admission cystatin C level are independently associated with development of acute kidney injury. While an admission cystatin C level of 1.55 predicted acute kidney injury with 77.8% sensitivity and 85.2% specificity, an admission cystatin C level of 1.34 mg/L predicted acute kidney injury with 83.3% sensitivity and 67% specificity. Admission and 24th hour urine KIM-1 levels were not different between patient with and without acute kidney injury. KIM-1 levels were significantly increased in acute kidney injury patients.

Admission BUN, creatinine, cystatin C and KIM-1 levels were not different between patients had recovered and had not recovered from acute kidney injury. Twenty fourth hour cystatin C levels were decreased in patients recovered

from acute kidney injury. Urine KIM-1 and KIM-1/creatinine levels were not different between groups.

In conclusion, higher admission cystatin C levels are associated with development of acute kidney injury in 48th hour of hospital stay. Decrease in cystatin C levels in 24th hour may be associated with reversibility of acute kidney injury.

KAYNAKLAR

1. Gheorghiade M, Pang PS: Acute heart failure syndromes. J Am Coll Cardiol 2009; 53:557.
2. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, Krumholz HM. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2006;47:1987–1996.
3. Lassus J, Harjola VP, Sund R, Siirila-Waris K, Melin J, Peuhkurinen K, Pulkki K, Nieminen MS, for the FINN-AKVA Study group. Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP. Eur Heart J 2007;28:1841–1847.
4. Van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Baggish AL, Lainchbury JG, Bayes-Genis A, Richards AM, Pinto YM. Amino-terminal pro-brain natriuretic Peptide, renal

function, and outcomes in acute heart failure: redefining the cardiorenal interaction? *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1621–1627.

5. Naruse H, Ishii J, Kawai T, Hattori K, Ishikawa M, Okumura M, Kan S, Nakano T, Matsui S, Nomura M, Hishida H, Ozaki Y. Cystatin C in acute heart failure without advanced renal impairment. *Am J Med* 2009;122:566–573.

6. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J*. 2010;31:703–711.

7. Ronco C, Ronco F. Cardio-renal syndromes: a systematic approach for consensus definition and classification. *Heart Fail Rev*. 2012;17(2):151-60.

8. Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit Care Med*. 2009;37:2552–2558.

9. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002; 8: 136–141.

10. Soni SS, Ronco C, Katz N, Cruz DN. Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers. *Blood Purif.* 2009;28:165–174.
11. Kellum JA, Mehta RL, Levin A, et al. Development of a clinical research agenda for acute kidney injury using an international, interdisciplinary, three-step modified Delphi process. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:887–894.
12. Jungbauer CG, Birner C, Jung B et al. Kidney injury molecule-1 and N-acetyl- β -Dglucosaminidase in chronic heart failure: possible biomarkers of cardiorenal syndrome. *European Journal of Heart Failure* 2011;13,1104–1110.
13. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231–38.
14. Bohm M, Voors AA, Ketelslegers JM. Biomarkers: optimizing treatment guidance in heart failure. *Clin Res Cardiol* 2011; 100:973–981.
15. Cruz D N, Goh C Y, Haase-Fielitz A, Ronco C, Haase M. Early biomarkers of renal injury. *Congestive Heart Failure.* July-August 2010;25-31.

16. Hirsch R, Dent C, Pfriem H, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol*.2007;22:2089–2095.
17. Iyngkaran P, Schneider H, Devarajan P, Cardio-Renal Syndrome: New Perspective in Diagnostics. *Semin Nephrol*.2012;32:3-17.
18. Whaley-Connell AT, Sowers JR et al. Diabetes mellitus in CKD: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition and Examination Survey (NHANES) 1999–2004. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: S21–S29.
19. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8: 117.
20. Brosius FC 3rd, Hostetter TH, Kelepouris E et al. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: Developed in Collaboration With the National Kidney Foundation. *Hypertension* 2006; 48:751–755.

21. McCullough PA. Cardiorenal risk: an important clinical intersection. *Rev Cardiovasc Med* 2002; 3: 71–76.
22. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1527–1539.
23. Heywood JT. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. *Heart Fail Rev* 2004; 9: 195–201.
24. House AA, Anand I, Bellomo R, et al. Definition and classification of Cardio-Renal Syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25: 1416–1420.
25. Ghali JK, Kadakia S, Cooper R, Ferlinz J. Precipitating factors leading to decompensation of heart failure traits among urban blacks. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2013–2016.
26. Forman DE, Butler J, Wang Y et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 61–67.

27. Fiksen-Olsen MJ, Strick DM, Hawley H, Romero JC. Renal effects of angiotensin II inhibition during increases in renal venous pressure. *Hypertension*. 1992;19:137-41.
28. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Bordonali T, Bugatti S, Danesi R, et al. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:188-95.
29. McCullough PA, Haapio M, Mankad S, Zamperetti N, Massie B et al. Prevention of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25: 1777–1784.
30. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118, 465 patient hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail* 2007;13:422-430.
31. Hasselblad V, Gattis Stough W, Shah MR et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 1064–1069.
32. Metra M, Nodari S, Parrinello G et al. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 188–195.

33. Ahmed A, Husain A, Love TE et al. Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. *Eur Heart J*. 2006 Jun;27(12):1431-9.
34. McCullough PA, Lepor NE. The deadly triangle of anemia, renal insufficiency, and cardiovascular disease: implications for prognosis and treatment. *Rev Cardiovasc Med* 2005; 6: 1–10.
35. Jones M, Schenkel B, Just J. Epoetin alfa's effect on left ventricular hypertrophy and subsequent mortality. *Int J Cardiol* 2005; 100:253–265.
36. Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 501–511.
37. DiBona GF. Prostaglandins and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Effects on renal hemodynamics. *Am J Med* 1986; 80: 12–21.
38. Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Abraham WT et al. Cardiac resynchronization therapy with biventricular pacing improves renal function in heart failure patients with reduced glomerular filtration rate. *Circulation* 2007; 116: II-405.

39. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcome of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100 000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005;149:209-16.
40. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:509-514.
41. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2034-2047.
42. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group (2012) KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2:1-138.
43. Biesen van W, Vanholder R, Lameire N. Defining acute renal failure: RIFLE and Beyond. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1314-9.
44. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R3.

45. Logeart D, Tabet JY, Hittinger L et al. International Journal of Cardiology. 2008; volume 127, issue 2,228-232.
46. Latchamsetty R, Fang J, Kline-Rogers E et al. Prognostic Value of Transient and Sustained Increase in In-Hospital Creatinine on Outcomes of Patients Admitted With Acute Coronary Syndrome. American Journal of Cardiology, 2007; volume 99, issue 7, 939-942.
47. Soni SS, Ronco C, Katz N, Cruz DN. Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers. Blood Purif. 2009;28:165–174.
48. Wagner G, Jan M, Kim M, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. Anesthesiology 2006;105:485-91.
49. Zhou H, Hewitt SM, Yuen PS, Star RA. Acute kidney injury biomarkers: Needs, present status, and future promise.
50. Devarajan P, Williams LM. Proteomics for biomarker discovery in acute kidney injury. Semin Nephrol 2007;27(6):637-51.
51. Liangos O, Han WK, Wald R, et al. Urinary kidney injury molecule-1level is an early and sensitive marker of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. J Am Soc Nephrol 2006;290:F512-29.

52. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
53. Nguyen MT, Ross GF, Dent CL, et al. Early prediction of acute renal injury using urinary proteomics. *Am J Nephrol* 2005;25:318-26.
54. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL) as biomarker for acute renal injury following cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231-8.
55. Dinna N Cruz, Goh CY, Haase-Fielitz A, Ronco C, Haase M. Early Biomarkers of Renal Injury. *Congest Heart Fail.* 2010;16(4)(suppl 1):S25–S31
56. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem.* 1993;268:10425–10432.
57. Mori K, Lee HT, Rapoport D, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest.* 2005;115:610–621.
58. Mishra J, Mori K, Ma Q, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:3073–3082.

59. Yang J, Goetz D, Li JY, et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell*. 2002;10:1045–1056.
60. Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:2534–2543.
61. Aghel A, Shrestha K, Mullens W, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2010;16:49–54.
62. Poniatowski B, Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *Kidney Blood Press Res*. 2009;32:77–80.
63. Damman K, Van Veldhuisen DJ, Navis G, Vaidya VS, Smilde TD, Westenbrink BD, et al. Tubular damage in chronic systolic heart failure is associated with reduced survival independent of glomerular filtration rate. *Heart*. 2010;96:1297–302.
64. Bolignano D, Basile G, Parisi P, et al. Increased plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict mortality in elderly patients with chronic heart failure. *Rejuvenation Res*. 2009;12:7–14.

65. Hemdahl AL, Gabrielsen A, Zhu C, et al. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:136–142.
66. Yndestad A, Landro L, Ueland T, et al. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure. *Eur Heart J.* 2009;30:1229–1236.
67. Zhu J, Yin R, Wu H, et al. Cystatin C as a reliable marker of renal function following heart valve replacement surgery with cardiopulmonary bypass. *Clin Chim Acta.* 2006;374:116–121.
68. Che M, Xie B, Xue S, et al. Clinical usefulness of novel biomarkers for the detection of acute kidney injury following elective cardiac surgery. *Nephron Clin Pract.* 2010;115:c66–c72.
69. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:124–130.
70. Kato K, Sato N, Yamamoto T, et al. Valuable markers for contrast-induced nephropathy in patients undergoing cardiac catheterization. *Circ J.* 2008;72:1499–1505.

71. Artunc FH, Fischer IU, Risler T, Erley CM. Improved estimation of GFR by serum cystatin C in patients undergoing cardiac catheterization. *Int J Cardiol.* 2005;102:173-8.
72. Wang QP, Gu JW, Zhan XH, Li H, Luo XH. Assessment of glomerular filtration rate by serum cystatin C in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Clin Biochem.* 2009; 46:495-500.
73. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Poniatowski B, Malyszko JS, Dobrzycki S. Urinary and serum biomarkers after cardiac catheterization in diabetic patients with stable angina and without severe chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2009;31:910-9.
74. Shaker OG, El-Shehaby A, El-Khatib M. Early diagnostic markers for contrast nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *Angiology.* 2010;61:731-6.
75. Briguori C, Visconti G, Rivera NV, Focaccio A, Golia B, Giannone R, et al. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation.* 2010;121:2117-22.
76. Adolph E, Holdt-Lehmann B, Chatterjee T, Paschka S, Prott A, Schneider H, et al. Renal Insufficiency Following Radiocontrast Exposure Trial (REINFORCE): a randomized comparison of sodium bicarbonate versus sodium

chloride hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Coron Artery Dis.* 2008; 19:413-9.

77. Acikel S, Muderrisoglu H, Yildirim A, Aydinalp A, Sade E, Bayraktar N, et al. Prevention of contrast-induced impairment of renal function by short-term or long-term statin therapy in patients undergoing elective coronary angiography. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010;21:750-7.

78. Solomon RJ, Mehran R, Natarajan MK, Doucet S, Katholi RE, Staniloae CS, et al. Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: cause and effect? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4:1162-9.

79. Kim BJ, Sung KC, Kim BS, Kang JH, Lee KB, Kim H, et al. Effect of N-acetylcysteine on cystatin C-based renal function after elective coronary angiography (ENABLE Study): a prospective, randomized trial. *Int J Cardiol.* 2010;138:239-45.

80. Patel PC, Ayers CR, Murphy SA, et al. Association of cystatin C with left ventricular structure and function: the Dallas Heart Study. *Circ Heart Fail.* 2009;2:98–104.

81. Taglieri N, Fernandez-Berges DJ, Koenig W, et al. Plasma cystatin C for prediction of 1-year cardiac events in Mediterranean patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Atherosclerosis.* 2010;209:300–305.

82. Kilic T, Oner G, Ural E, et al. Comparison of the long-term prognostic value of cystatin C to other indicators of renal function, markers of inflammation and systolic dysfunction among patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2009;207:552–558.
83. Campbell CY, Clarke W, Park H, et al. Usefulness of cystatin C and prognosis following admission for acute heart failure. *Am J Cardiol*. 2009;104:389–392.
84. Lassus JP, Nieminen MS, Peuhkurinen K, Pulkki K, Siirila-Waris K, Sund R, et al. Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardio-renal syndrome. *Eur Heart J*. 2010;31:2791-8.
85. Carrasco-Sanchez FJ, Galisteo-Almeda L, Paez-Rubio I, Martinez-Marcos FJ, Camacho-Vazquez C, Ruiz-Frutos C, et al. Prognostic value of cystatin C on admission in heart failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail*. 2011;17:31-8.
86. Tang WH, Van Lente F, Shrestha K, et al. Impact of myocardial function on cystatin C measurements in chronic systolic heart failure. *J Card Fail*. 2008;14:394–399.
87. Manzano-Fernandez S, Boronat-Garcia M, Albaladejo-Oton MD, et al. Complementary prognostic value of cystatin C, N-terminal pro-B-type natriuretic

peptide and cardiac troponin T in patients with acute heart failure. *Am J Cardiol.* 2009;103:1753–1759.

88. Garcia Acuna JM, Gonzalez-Babarro E, Grigorian Shamagian L, et al. Cystatin C provides more information than other renal function parameters for stratifying risk in patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:510–519.

89. Alehagen U, Dahlstrom U, Lindahl TL. Cystatin C and NT-proBNP, a powerful combination of biomarkers for predicting cardiovascular mortality in elderly patients with heart failure: results from a 10-year study in primary care. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:354–360.

90. Liangos O, Han WK, Wald R, et al. Urinary kidney injury molecule-1 level is an early and sensitive marker of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *J Am Soc Nephrol* 2006;290:F512-29.

91. Han WK, Wagener G, Zhu Y, Wang S, Lee HT. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:873-82.

92. Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam MC, Kolyada A, Han WK, Wald R, et al. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *Biomarkers.* 2009;14:423-31.

93. Liang XL, Liu SX, Chen YH, Yan LJ, Li H, Xuan HJ, et al. Combination of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 as early biomarker for the diagnosis and progressive assessment of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass surgery: a prospective nested case-control study. *Biomarkers*. 2010;15:332-9.
94. Gibey R, Dupond JL, Alber D, Leconte des Floris R, Henry JC. Predictive value of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG), alanine-aminopeptidase (AAP) and beta-2-microglobulin (beta 2M) in evaluating nephrotoxicity of gentamicin. *Clin Chim Acta*. 1981;116:25-34.
95. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH, Bonventre JV. Noninvasive renal diagnostic studies. *Clin Lab Med*. 1988;8:507-26.
96. 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.
97. Matsumoto K, Kanmatsuse K. Elevated interleukin-18 levels in the urine of nephrotic patients. *Nephron*. 2001;88:334-9.

98. Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam MC, et al. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *Biomarkers*. 2009;14:423–431.
99. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*. 2006;70:199–203.
100. Haase M, Bellomo R, Story D, et al. Urinary interleukin-18 does not predict acute kidney injury after adult cardiac surgery: a prospective observational cohort study. *Crit Care*. 2008;12:R96.
101. Ling W, Zhaohui N, Ben H, et al. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract*. 2008;108:c176–c181.
102. Furtado MV, Rossini AP, Campani RB, et al. Interleukin-18: an independent predictor of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome after 6 months of follow-up. *Coron Artery Dis*. 2009;20:327–331.
103. Chalikias GK, Tziakas DN, Kaski JC, et al. Interleukin-18/interleukin-10 ratio is an independent predictor of recurrent coronary events during a 1-year follow-up in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2007;117:333–339.

104. Mallat Z, Heymes C, Corbaz A, et al. Evidence for altered interleukin 18 (IL)-18 pathway in human heart failure. *FASEB J*. 2004;18:1752–1754.
105. Chandrasekar B, Mummidi S, Claycomb WC, et al. Interleukin-18 is a pro-hypertrophic cytokine that acts through a phosphatidylinositol 3-kinase-phosphoinositide-dependent kinase-1-Akt-GATA4 signaling pathway in cardiomyocytes. *J Biol Chem*. 2005;280:4553–4567.
106. Negishi K, Noiri E, Doi K, et al. Monitoring of urinary L-type fatty acid-binding protein predicts histological severity of acute kidney injury. *Am J Pathol*. 2009;174:1154–1159.
107. Portilla D, Dent C, Sugaya T, et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*. 2008;73:465–472.
108. Goto T, Takase H, Toriyama T, et al. Circulating concentrations of cardiac proteins indicate the severity of congestive heart failure. *Heart*. 2003;89:1303–1307.
109. Hudson C, Hudson J, Swaminathan M, Shaw A, Stafford-Smith M, Patel UD. Emerging concepts in acute kidney injury following cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;12:320-30.

110. Turfan M, Tasal A, Erdogan E, Vatankulu MA, Jafarov P, Sonmez O, Ertas G, Bacaksız A, Ergelen M, Goktekin O. Serum gamma-glutamyl transferase levels and in-hospital mortality in patients with acute heart failure. *Kardiol Pol.* 2014;72(8):735-9.
111. Poelzl G, Ess M, Von der Heide A, Rudnicki M, Frick M, Ulmer H. Concomitant renal and hepatic dysfunctions in chronic heart failure: clinical implications and prognostic significance. *Eur J Intern Med.* 2013 Mar;24(2):177-82. doi: 10.1016/j.ejim.2012.11.009. Epub 2012 Dec 23
112. Berra G, Garin N, Stirnemann J, Jannot-Berthier AS, Martin PY, Perrier A, Carballo S. Outcome in acute heart failure: prognostic value of acute kidney injury and worsening renal function. *J Card Fail.* 2015 Jan 7 [Epub ahead of print]
113. Waanders F, Vaidya VS, Goor H, Leuvenink H, Damman K, Hamming I, Bonventre JV, Vogt L, Navis G. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, dietary sodium restriction, and/or diuretics on urinary kidney injury molecule 1 excretion in nondiabetic proteinuric kidney disease: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:16–25.
114. Rafouli-Stergiou P, Parissis J, Farmakis D, Bistola V, Nikolaou M, Vasiliadis K, Ikonomidis I, Kremastinos D, Lekakis J, Filippatos G. Prognostic value of in-hospital change in cystatin C in patients with acutely decompensated heart failure

and renal dysfunction. International Journal of Cardiology. volume 182, 1 March 2015, Pages 74–76

115. Claudio Ronco, Cardio-renal syndromes:Introduction, Seminars in Nephrology2012.

ÖZGEÇMİŞ

Doğum tarihi:20.06.1985

Adres: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Bahçelievler, Ankara 06100

Telefon: 312 202 56 29

Elektronik Posta: dreacikgoz@gmail.com

Eğitim:

İlkokul: Ankara Salih Alptekin İlköğretim Okulu

Ortaokul-Lise: Çankaya Milli Piyango Anadolu Lisesi

Üniversite: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (Dönem Birincisi)

Uzmanlık: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.B.D (Kasım 2009 –Mart 2015)

Mesleki Üyelikler:

Türk Kardiyoloji Derneği

Katıldığı Bilimsel Toplantılar:

15. Kardiyak Görüntüleme Çalışma Toplantısı

28. Ulusal Kardiyoloji Kongresi

30. Ulusal Kardiyoloji Kongresi

Yayın Bilgileri:

1. Kiziltunc E, Abaci A, Acikgoz E. Right atrial compressing mass appearance: a rare aetiological cause. Eur J Echocardiogr. 2011 Oct;12(10):766
2. Açıkğöz E, Cemri M. Akut kalp yetersizliği tanımı, sınıflandırılması, etiyolojisi ve tanısı. Türk Kardiyoloji Seminerleri. 2012 Haziran:205-11
3. Açıkğöz E, Yayla C, Açıkğöz SK, Sahinarslan A. Biventricular thrombus and associated myocardial infarction in a rheumatoid arthritis patient: a case report and literature review. Clin Rheumatol. 2013 Jun;32(6):909-12
4. Açıkğöz SK, Açıkğöz E. Gastrointestinal bleeding secondary to interaction of Artemisia absinthium with warfarin. Drug Metabol Drug Interact. 2013;28(3):187-9
5. Açıkğöz E, Yaman B, Açıkğöz SK, Topal S, Tavit Y, Boyacı NB. Fragmented QRS Can Predict Severity of Aortic Stenosis. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2014 May 21
6. Açıkğöz SK, Açıkğöz E, Topal S, Okuyan H, Yaman B, Er O, Sensoy B, Balcı MM, Aydoğdu S. Effect of herbal medicine use on medication adherence of cardiology patients. Complement Ther Med. 2014 Aug;22(4):648-54

7. Aıköz E, Yaman B, Aıköz SK, Topal S, Tavil Y, Boyacı NB. Reply to the letter from canpolat and colleagues. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2015 Jan;20(1):100-1

8. Yaman B, Aıköz E, Aıköz SK, Abacı A. Sağlıklı Kişilerde Erken Repolarizasyon ile QT Aralığı İlişkisi. MN Kardiyoloji 2014;21:192-196

9. Yayla Ç, Canpolat U, Akyel A, Gayretl Yayla K, Akboğa MK, Eyiol A, Aıköz E, Özkan S, Yaln R, Boyac NB. Association of neutrophil-lymphocyte ratio with impaired aortic elasticity in newly diagnosed and never-treated hypertensive patients. Blood Press Monit. 2015 Jan 2[Epub ahead of print]