



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**MAJÖR ABDOMİNAL CERRAHİ GEÇİREN HASTALARDA AKUT
BÖBREK HASARININ PREDİKTİF BİYOBELİRTECİ OLAN NÖTROFİL
GELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİNİN (NGAL) ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. AYNUR MUSTAFAYEVA**

İSTANBUL 2021



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**MAJÖR ABDOMİNAL CERRAHİ GEÇİREN HASTALARDA AKUT
BÖBREK HASARININ PREDİKTİF BİYOBELİRTECİ OLAN NÖTROFİL
GELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİNİN (NGAL) ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. AYNUR MUSTAFAYEVA**

**Danışman
Dr. Öğr. Üyesi SENİYYE ÜLGEN ZENGİN**

**Yardımcı Danışman
Dr. Öğr. Üyesi MELİHA ORHON ERGÜN**

İSTANBUL 2021

ÖNSÖZ

Bütün asistanlığım ve tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, her zaman akıl danıştığım, hep yanımda olup bana manevi destek olan tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Seniyye Ülgen Zengin ve Yardımcı Tez Danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Meliha Orhon Ergün başta olmak üzere,

Değerli hocalarım Prof. Dr. İsmail Cinel'e, Prof. Dr. Tümay Umuroğlu'na, Prof. Dr. Alper Kararmaz'a, Prof. Dr. Ayten Saraçoğlu'na,

Anesteziyoloji ve Reanimasyon eğitimim süresince bilgi ve birikimlerini paylaşarak eğitimime katkıda bulunan Doç. Dr. Beliz Bilgili, Doç. Dr. Fethi Gül,

Eğitimimde büyük payları olan, destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli uzmanlarıma,

Asistanlık sürecinde birbirimize yoldaşlık ettiğimiz tüm asistan arkadaşlarıma,

Emekleriyle bugünlere gelmeme vesile olan anne ve babama, kendimi her zaman şanslı hissetmemi sağlayan güzel kardeşlerime, asistanlığım boyunca her türlü desteğini benden esirgemeyen eşim Anar'a, gözlerimin nuru, evlatlarım Fatıma ve Sabir'e

Sonsuz teşekkürlerimi borç bilirim...

Aynur MUSTAFAYEVA

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
GRAFİKLER LİSTESİ.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	ix
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Böbrek Anatomisi	2
2.1.1. Böbreklerin yapısı	4
2.1.2 Medulla renalis.....	4
2.1.3 Cortex renalis	4
2.1.4 Sinus renalis	4
2.1.5 Nefron	5
2.2 Böbreklerin Fizyolojisi	6
2.3 Böbreğin Fonksiyonları	7
2.4 Akut Böbrek Hasarı.....	8
2.4.1. ABH'nın patofizyolojisi ve risk faktörleri	11
2.4.2. ABH'nın sınıflandırılması	14
2.4.3. Anesteziyle ilişkili faktörler	14
2.4.4. Cerrahi ilişkili faktörler.....	15

2.5	BİYOBELİRTEÇLER.....	16
2.5.1	<u>NGAL.....</u>	16
2.5.2	<u>KİM-1.....</u>	18
2.5.3	<u>Mikroalbümin.....</u>	18
2.5.4	<u>NAG (N-asetil-β-glukozaminidaz)</u>	19
2.5.5	<u>β₂M (Beta 2-mikroglobulin).....</u>	19
2.5.6	<u>RBP (Retinol bağlayıcı protein).....</u>	20
2.5.7	<u>Cys-C (Sistatin-C).....</u>	20
2.5.8	<u>IL-18 (İnterlökin-18).....</u>	20
2.5.9	<u>Karaciğer Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (L-FABP).....</u>	21
3	GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1	Etik Kurul Onayı ve Yazılı Onam Alınması.....	22
3.2	Hasta Seçimi	22
3.3	Anestezi Yönetimi.....	23
3.4	Ölçüm Yöntemi ve Verilerin Toplanması	23
3.5	İstatistiksel Yöntem.....	24
4	BULGULAR.....	25
	İstatistiksel incelemeler	47
5	TARTIŞMA.....	48
6	SONUÇ.....	53
	KAYNAKLAR	55

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. RIFLE sınıflaması	9
Tablo 2. AKIN sınıflaması.....	10
Tablo 3.KDIGO sınıflaması	11
Tablo 4. Majör abdominal cerrahi sonrası risk faktörleri	13
Tablo 5. Tanımlayıcı özelliklere ilişkin bilgiler	25
Tablo 6. Saatlik idrar çıkışının değerlendirilmesi	26
Tablo 7. Laboratuvar sonuçlara ilişkin veriler	26
Tablo 8. Laktat seviyelerinin değişimi	28
Tablo 9. NGAL değerlerinin zaman içerisinde değişimi	29
Tablo 10. Kreatinin, NGAL ve saatlik idrar çıkışı değerlerine göre ABH sayıları ...	30
Tablo 11. NGAL, saatlik idrar çıkışı, kreatinin değerlerinin karşılaştırılması.....	31
Tablo 12. NGAL ve saatlik idrar çıkışının karşılaştırılması.....	32
Tablo 13. NGAL ve Beyaz küre arasında bağlantı.....	34
Tablo 14. NGAL ve Kreatinin değerleri arasında ilişki.....	36
Tablo 15. NGAL ve GFR değerlerinin karşılaştırılması	38
Tablo 16. NGAL ve CrCl değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 17. NGAL ve Laktat değerlerinin karşılaştırılması.....	42

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Böbreklerin anatomik yerleşimi	2
Şekil 2. Böbreğin ön yüz komşulukları	3
Şekil 3. Böbreğin arka yüz komşulukları	3
Şekil 4. Vertikal kesitte sağ böbreğin iç yapısı	5
Şekil 5. Jukstamedullar nefronun bölümleri.....	6

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1. Plasma NGAL değerlerinin zaman içerisinde değişimi	44
Grafik 2. Kanda kreatinin değerlerinin zaman içerisinde değişimi.....	45
Grafik 3. Plasma NGAL ve kreatinin değerlerinin zaman içerisinde değişiminin karşılaştırılması	46

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ABH	: Akut Böbrek Hasarı
ADH	: Anti Diüretik Hormon
ACE'i	: Anjiyotenzin Dönüştürücü Enzim inhibitörü
AKIN	: Acute Kidney Injury Network
ARB	: Anjiyotenzin Reseptör Blokerler
ASA	: Amerikan Anestezistler Derneği
BK	: Beyaz Küre
B₂M	: Beta 2 Mikroglobulin
Cys-C	: Sistatin C
CO	: Kardiyak Output
CrCl	: Kreatinin Klerans
DM	: Diabetes Melitus
DKT	: Distal kıvrıntılı Tübül
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HAVCR-1	: Hepatit A virüs hücre Reseptörü
HT	: Hipertansiyon
IL-18	: İnterlökin 18
İFN-γ	: İnterferon gama
KBH	: Kronik Böbrek Hasarı
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
KC	: Karaciğer
KIM-1	: Kidney Injury Molecule
Kre	: Kreatinin

KOAH	:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
L-FABF	:	Karaciğer tipi Yağ asidi bağlayıcı Protein
NAG		N-asetil beta glükozaminidaz
NSAİİ		Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
NGAL		Nötrofil Gelatinaz ilişkili Lipokalin
OAB	:	Ortalama arteriyel basınç
RBP	:	Retinol Bağlayıcı Protein
RRT	:	Renal Replasman tedavi
RIFLE	:	Risk, Injury, Failure, Loss, End stage Renal Disease
TİM-1	:	T hücre immunoglobulin musin-1
VKİ	:	Vücut kitle indeksi
MHC	:	Majör histoloji uyumluluk
PKT	:	Proksimal Kıvrımlı tübül

ÖZET

Majör Abdominal Cerrahi Geçiren Hastalarda Akut Böbrek Hasarının Prediktif Biyobelirteci Olan Nötrofil Gelatinaz İlişkili Lipokalinin (Ngal) Rolü

Amaç: Çalışmanın amacı majör abdominal cerrahi geçiren 60 hastada plasma NGAL değerinin kreatinin değerinden daha erken dönemde akut böbrek hasarının geliştiğini belirlemesini araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Etik kurul onayı alınan, 18-65 yaş arası, ASA I-III, majör abdominal cerrahi geçiren 60 hasta seçildi. Preoperatif, postoperatif 24. ve 48.saatte lökosit, kreatinin; İntraoperatif 0.saat, postoperatif 6. Ve 24. saatte plasma NGAL; İntraoperatif 0. saat, postoperatif 24. ve 48.saatte laktat değerlerine bakıldı, postoperatif 24. ve 48.saatlerde saatlik idrar çıkışları değerlendirildi.

Bulgular: 60 hastadan 9'unda (%15) plasma NGAL seviyesi postoperatif 6.saatte yükselmiş olsada, kreatinin değerleri postoperatif 48.saatte artmış oldu, postoperatif saatlik idrar çıkışları 0,5 cc/kg altına düşmüş oldu. Böylece, gelişen ABH erken dönemde tespit edilmiş oldu. Lökosit ve laktat değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Majör abdominal cerrahi geçiren hastalarda plasma NGAL'in, akut böbrek hasarının en erken prediktif biyobelirteci olduğu kanıtlanmıştır. Postoperatif 2 aylık takip süresinde hastalarda RRT veya ölüm insidansı saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Majör abdominal cerrahi, akut böbrek hasarı, plasma NGAL, kreatinin

ABSTRACT

The Role of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) as a Predictive Biomarker of Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Major Abdominal Surgery

Introduction: The aim of the study is to investigate the development of acute kidney injury in 60 patients undergoing major abdominal surgery with the earlier determination of plasma NGAL rise in comparison with the creatinine value.

Material and Method: After obtaining ethics committee approval, 60 patients aged 18-65 undergoing major abdominal surgery were selected for the investigation. Preoperative, postoperative 24th and 48th hours leukocytes, creatinine levels; Intraoperative 0.th, postoperative 24th and 48th hours plasma NGAL levels; Intraoperative 0th, postoperative 24th and 48th hours lactate levels; Postoperative 24th and 48th hours urine output level were evaluated.

Results: In nine patients out of sixty (15%) plasma NGAL levels increased at the 6th hour postoperatively, however increased creatinine values and decreased urine output level below 0,5 cc/kg were observed at the 48th hour postoperatively. Thus AKI development was detected at an early stage. The change in leukocyte and lactate values was not statistically significant.

Conclusion: Plasma NGAL was proven to be the earlier predictive biomarker of acute kidney injury in patients undergoing major abdominal surgery. Postoperative two months follow-up period revealed no incidence of RRT or death in patients.

Keyword: Major abdominal surgery, Acute kidney injury, plasma NGAL, Creatinine.

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Majör abdominal cerrahi genel anestezi altında yapılan intraperitoneal yaklaşım olarak tanımlanır¹. Majör abdominal cerrahiden sonra gelişen postoperatif ABH (Akut Böbrek Hasarı)'nın patogenezi karışıktır ve kardiyak veya vasküler cerrahiden sonra görülen patogeneze farklıdır; sıvı kaybı, genel anesteziye nöroendokrin yanıt, cerrahinin kendisi, hasara bağlı indüklenen inflamasyon, idrar yolu obstrüksiyonu, intraabdominal basınç gibi durumları içermektedir².

Cerrahi, hastanede yatan hastalarda ABH'nın önde gelen nedenidir ve ABH vakalarının %40'nı oluşturabilir³. ABH en yüksek oranda kardiyak cerrahi, ardından genel ve göğüs cerrahilerinden sonra görülür^{4,5}. Majör abdominal cerrahi geçiren hastalarda ABH'nın görülme sıklığı %35'e varabilir^{5,6}.

ABH serum kreatininde artış veya idrar çıkışında azalma ile oluşan böbrek fonksiyonunda hızlı bir bozukluk ile tanımlanır^{7,8}. ABH, hastanede yatan hastalarda sık görülür ve hastane içi mortalite, hastanede kalış süresi, sağlık hizmeti maliyetleri, kronik böbrek hastalığının (KBH) ilerlemesi ve kardiyovasküler hastalıkların artması üzerinde önemli etkiye sahiptir⁹⁻¹³. Son yıllarda mortalite oranlarında düşüş olsa da ABH'nın şiddeti ile mortalitenin arttığı ve kritik hastalarda %60 a kadar çıkabildiği bilinmektedir¹⁴⁻¹⁶.

ABH'nın en yaygın nedeni sepsistir, oysa ikinci en sık nedeni cerrahi ameliyattır¹⁷. KBH, DM, KOAH gibi kronik hastalıkların ABH'nın gelişiminde ilişkili olduğu bilinmektedir^{18,19}.

NGAL (Nötrofil Gelatinaz ilişkili Lipokalin) 25-kDa'lık bir protein olup kemik iliğinde granülositlerin olgunlaşması sırasında sentezlenir¹⁷. NGAL aynı zamanda tübüler hasarın erken göstergesidir²⁰. Bu çalışmanın amacı; majör abdominal cerrahi geçiren hastalarda ABH'nın erken biyobelirteci olan NGAL seviyelerine bakılarak gelişebilecek ABH'nı erken dönemde belirlemektir.

2 GENEL BİLGİLER

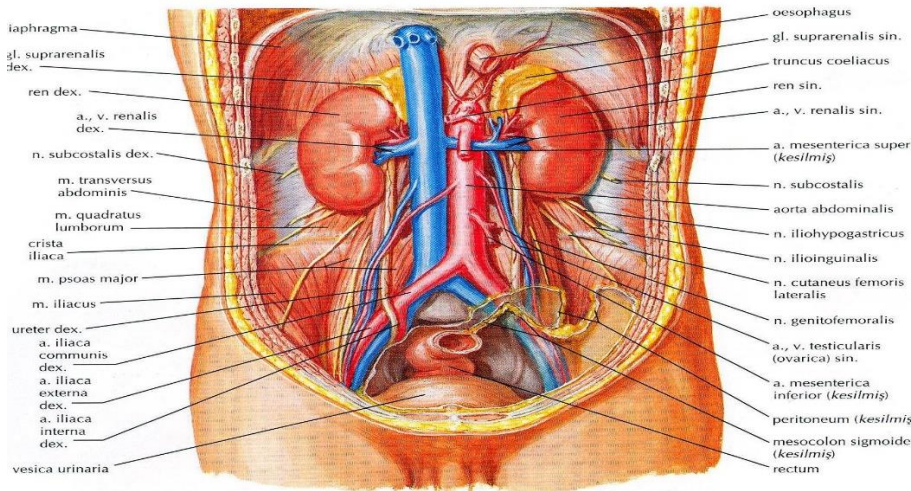
2.1 Böbrek Anatomisi

Böbrekler çift organ olmakla, retroperitoneal alanda, sol böbrek T11-L2, sağ böbrek T12-L3 seviyesinde yer almaktadır (Şekil 1). Sağ üst kısımda karaciğer yerleştiğinden sağ böbrek sola göre daha aşağıdadır. Yetişkinde böbrek uzunluğu 10 cm, genişliği 5 cm, kalınlığı 2,5 cm'dir. Sol böbrek, sağ böbreğe göre daha dar ve uzundur. Erişkin erkeklerde 125-170 gr, kadınlarda 115-155 gr ağırlığındadır. Toplam böbrek ağırlığı vücut ağırlığının, 1/240'ı kadardır.

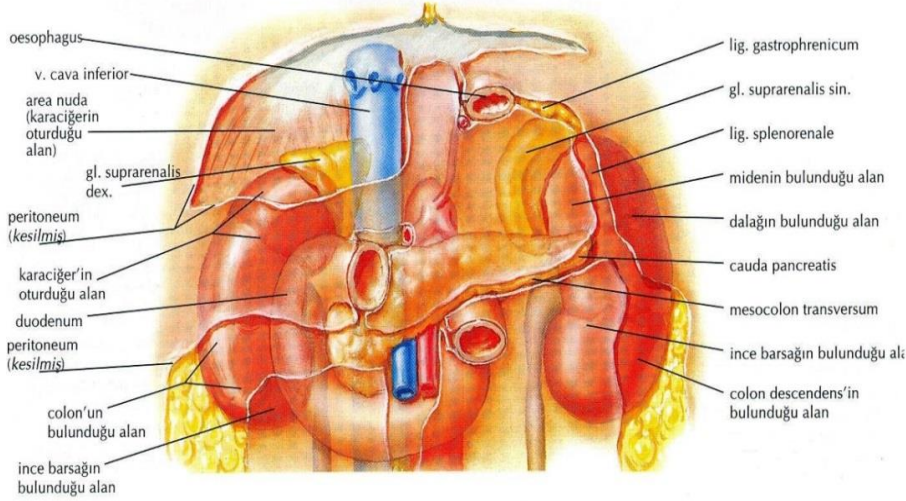
Böbreklerin; facies anterior ve facies posterior olmak üzere iki yüzü, margo medialis ve margo lateralis olmak üzere iki kenarı, polus (extremitas) superior ve polus (extremitas) inferior olmak üzere iki ucu vardır.

Sağ böbrek; üzerinde karaciğer ve duodenum, altta ince bağırsaklar ve kolon ile komşudur. Sol böbrek; pankreas, majör damarlar, mide, dalak, kolon ve jejunumla komşudur (Şekil 2).

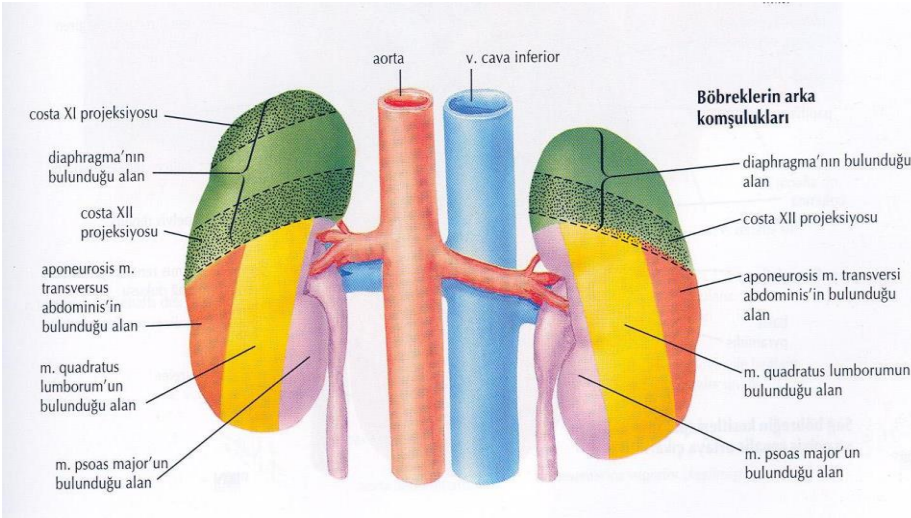
Şekil 1. Böbreklerin anatomik yerleşimi (Netter 2015)



Şekil 2. Böbreğin ön yüz komşulukları (Netter 2015)



Şekil 3. Böbreğin arka yüz komşulukları (Netter 2015)



2.1.1. Böbreklerin yapısı

Böbrek, medulla renalis ve korteks renalis olmak üzere iki kısımdan oluşur. Sinus renalis orta kısımda hilum renale'ye açılır. İdrar korteks renalis'de oluşur, toplayıcı kanallar ise medulla renalis'de bulunur.

2.1.2 Medulla renalis

İdrarın iletilmesinde görevli toplayıcı kanallardan oluşur. Sayıları 8-10 adet (bazen 18-20) arasında değişen, pyramis renalis (Malpighi piramitleri) denilen koni şeklindeki yapılardan oluşur. Bu piramitlerin papilla renalis denilen tepe kısımları ise sinus renalis'e, basis pyramidis denilen taban kısmı böbreğin dış yüzüne bakar. Pyramis renalis'lerin ucuna papilla renalis denir.

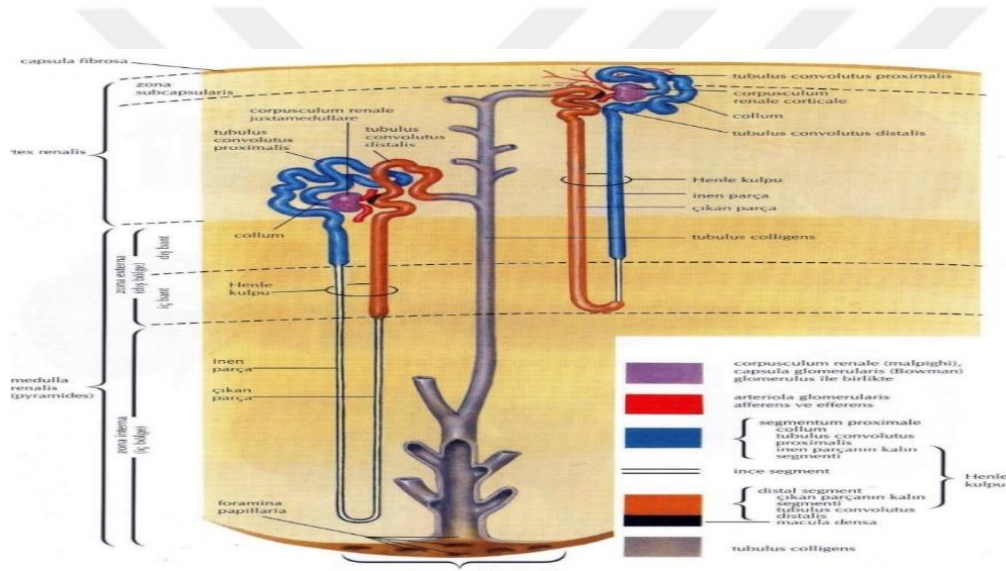
2.1.3 Cortex renalis

İdrar yapımını sağlayan oluşumlar burada bulunur. Papilla renalis dışında pyramis renalis'lerin etrafını sarar. Pyramis'ler arasında kalan bölüme columna renalis (Bertin Sütunları) denir.

2.1.4 Sinus renalis

Hilum renale'den içeri devam eden böbrek şeklindeki boşluğa denir. İçinde pelvis renalis, calix renalis'ler, böbrek damarları, sinirler ve yağ dokusu bulunur. Calix minör, 1-3 papilla renalis'den oluşur. İki-üç adet calix minor birleşerek calix major'u oluşturur. Calix major'larda birleşerek pelvis renalis'i meydana getirirler (Şekil 4). Pelvis renalis böbreğin hilum'undan çıkarken daralarak ureteri oluşturur.

Şekil 5. Jukstamedullar nefronun bölümleri (Netter, 2015)



2.2 Böbreklerin Fizyolojisi

Böbrekler; filtrasyon, aktif emilim, pasif emilim ve salgılama işlevlerini yapmaktalar. Vücutta her 24 saatte 1500 mL idrar oluşmaktadır.

Erişkinde böbreklerden dakikada 1,2-1,3 L kan geçer. Filtrasyon glomerülde gerçekleşir. Absorbsiyon ve ekskresyon PKT'lerde başlar. PKT'ler; su ve tuzun %85'ini, glukoz ve

aminoasitlerin tamamını, fosfat ve kalsiyumu emerler. Henle Kulbunde hipertonic idrar oluşur. İnen ince kol suya geçirgen olsa da çıkan kol geçirgen değildir. Tuz tübülde dışarı atıldığında idrar konsantre olur. Aldosteron seviyesi arttığında tübüllerde sodyum emilir, potasyum dışarı çıkar. Vücudun total su ve tuz kontrolu bu bölümde sağlanır. Distal tübülde idrara hidrojen ve amonyak iyonları salınarak kanda asit-baz dengesi sağlanır. Toplayıcı kanallar; antidiüretik hormona karşı (ADH) duyarlıdır. Vücutta su alımı azaldığında ADH salınımı artar ve toplayıcı kanallarda suya geçirgenlik artar, sonuç olarak glomerular filtrat'tan kapillerlere gönderilir ve vücutta kalması sağlanır.

2.3 Böbreğin Fonksiyonları

Böbrekler plazmayı filtre ederler, filtrattan oluşan maddeleri ihtiyaca göre vücuttan atarlar. Böylelikle böbrekler, bir yandan vücudumuza gerekli olan maddelerin kana geri dönmesine yardımcı olurken bir yandan da istenmeyen maddelerin vücuttan idrar yoluyla atılmasını sağlarlar.

Böbreklerin görevleri;

- Vücuttaki yabancı maddelerin uzaklaştırılması
- Su ve elektrolit dengesinin sağlanması
- Asit-baz dengesinin korunması
- Eritropoetin üretimi
- Kan basıncının düzenlenmesi
- Aminoasitlerden glikoz sentezlenmesi
- Bazı hormonların salgılanması, metabolizması ve vücuttan atılması

Böbreklerden atılan ürünler;

- Ürik asit
- İlaç ve besin maddeleri
- Hormonlar

- Kas kreatinleri
- Üre
- Bilurubin

2.4 Akut Böbrek Hasarı

Akut böbrek hasarı (ABH), böbrek fonksiyonunda hızlı düşüş ve kayıptan dolayı serum üre ve kreatinin değerlerinin yükselmesinden oluşur. ABH insidansı hastanede yatan tüm hastaların %1 ile %7'si, yoğun bakım hastalarının %30-50'si arasında değişir. Özellikle yoğun bakım hastalarında mortalite oranı çok yüksek olup %50'dir. Dahası, hayatta kalan **ABH** hastalarının %20 ila %50'sinde daha sonra kronik böbrek hastalığı (**KBH**), %5'inde son dönem böbrek hastalığı ve son olarak renal replasman tedavisi (**RRT**) ihtiyacı gelişebilir^{21,22}.

Son yıllarda ABH'nın 35'ten fazla farklı tanımı kullanılmıştır²³. Farklı tanımları uyumlu hale getirmek ve bu klinik sendromu sergilemek için RIFLE; 2004 (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal disease), AKIN; 2006 (Acute Kidney Injury Network), KDIGO; 2012 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) kılavuzları yayınlanmıştır^{24,25}. Bu kılavuzlar arasında öngörme ve ABH insidansının saptanma açısından değerlendirirken, KDIGO evrelemesinin AKIN ve RIFLE sınıflamalarından daha üstün olduğu, hastane içi mortaliteyi öngörme açısından her üç evrelemenin benzer olduğu görülmüştür^{26,27}.

Tablo 1. RIFLE sınıflaması

Sınıf	GFH (Glomerül Filtrasyon Hızı)	İdrar çıkışı
Risk (Risk)	Serum kreatinin x 1.5 veya GFH'da %25 azalma	<0,5 ml/kg/saat x 6 saat
İnjury (Hasar)	Serum kreatinin x 2 veya GFH'da >%50 azalma	<0.5 ml/kg/saat x 12 saat
Failure (Yetmezlik)	Serum kreatinin x 3 veya GFH'da >%75 azalma veya Serum kreatinin >4 mg/dl (akut artış>0,5 mg/dL)	<0.3 ml/kg/saat x 24 saat veya anüri x 12 saat
Loss of Kidney Function (Kayıp)	Kalıcı böbrek fonksiyon kaybı (>4 hafta)	
End-Stage Kidney Disease (Son Dönem Böbrek Yetmezliği)	Son dönem böbrek hastalığı (>3 ay)	

Tablo 2. AKIN SINIFLAMASI

Sınıf	Serum Kreatinin değeri bazale kıyasla	İdrar çıkışı
Evre 1	↑ Serum Kreatinin 0,3 mg/dl ya da ↑ Serum Kreatinin (1.5-2×)	<0,5 ml/kg/saat x 6 saat
Evre 2	↑ Serum Kreatinin (>2 -3×)	<0,5 ml/kg/saat x 12 saat
Evre 3	↑ Serum Kreatinin (>3×) ya da >4mg/dl (akut 0,5mg/dl artış)	<0,3 ml/kg/saat x 24 saat yada anüri X 12 saat

Tablo 3. KDIGO sınıflaması

EVRE	Serum Kreatinin	İdrar Çıkışı
EVRE 1	Bazal değerden 1,5-1,9 kat ya da $\geq 0,3$ mg/dl artış	İdrar çıkışının 6-12 saatte $< 0,5$ ml/kg/saat hızında olması
EVRE 2	Bazal değerden 2,0-2,9 kat artış	İdrar çıkışının ≥ 12 saatte $< 0,5$ ml/kg/saat hızında olması
EVRE 3	Bazal değerden 3 kat artış ya da Serum kreatinin $> 4,0$ mg/dl ya da Renal replasman tedavisi başlanması ya da < 18 yaş hastalarda tahmini GFH'da < 35 ml/dk/1,73 m ² azalma	İdrar çıkışın ≥ 24 saatte $< 0,3$ ml/kg/saat hızında olması ya da ≥ 12 saatte anürik seyretmesi

2.4.1. ABH'nın patofizyolojisi ve risk faktörleri

ABH'nın patofizyolojisi kompleks olmakta ve birçok faktörden bağımlıdır. Dokulara oksijen dağılımı ile oksijen ihtiyacı arasındaki uyumsuzluk böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır ki bunun temelinde de bozulmuş böbrek kan akımı ve mikrosirkülasyon olmaktadır. Böylece akut böbrek disfonksiyonunun iki temel faktörü hipoperfüzyon ve inflamasyondur.

Normal şartlarda böbrekler intrinsek (miyojenik ve jukstaglomerüler geri bildirim (feedback) mekanizmaları) ve ekstrinsek (sempatik sinir sistemi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi) oteregülasyon özelliklerine sahiptir. Perioperatif dönemde böbreklerin hipoperfüzyonu

sıklıkla hipovolemiye bağılı ortalama arter basıncının (**OAB**) azalması yoluyla meydana gelir. İlk başta böbrek perfüzyon basıncı ve Glomerüler Filtrasyon Hızının (**GFR**) sağlanması, otoregüstasyon sistemlerinin, özellikle sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ve renin sayesinde anjiyotensin II ve antidiüretik hormonun salınımıyla sürdürülür. Fakat kalıcı hipoperfüzyon sonucu olarak afferent ve efferent arteriollerde vazokonstriksiyona bağılı GFR'de sekonder azalma oluşur²⁸.

Böbrek otoregüstasyonu bozuk hastalarda intraoperatif ortalama arter basıncının 60 mmHg olması böbrek perfüzyonunun azalmasına, ABH gelişmesine neden olabilir^{29,30}. İntraoperatif hipotansiyonun bir dakikadan fazla sürmesi postoperatif ABH riskini önemli derecede arttırmaktadır³⁰.

Sıvı yönetimi kompleks olup hastanın sıvı durumuna göre yapılmalıdır³¹. Sıvı yönetiminde özellikle fazla sıvı verilirken, hastada asidoz riskini önlemek için izotonik sıvı yerine dengeli kristaloid sıvı verilmesi tercih edilmektedir³². Hastalara albümin verilmesi masum görünse de, kristaloid sıvılarla kıyaslarken sağkalıma olumlu etkisine dair tutarlı kanıt görülmemiştir³³.

Abdominal cerrahi sonrasında ABH'nın gelişimile ilgili hasta ilişkili ve cerrahi ilişkili birkaç risk faktörü belirlenmiştir: ileri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon (**HT**), metastatik kanser, hipoalbuminemi, diabetes mellitus (**DM**), kronik böbrek hastalığı (**KBH**), anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (**ACE'i**) veya anjiyotensin reseptör blökerleri (**ARB**), intravenöz kontrast madde, diüretik ve vazopresör ilaç kullanımı, büyük invaziv cerrahi işlemler, intraoperatif hemodinamik instabilite durumları, kan transfüzyonu gereksinimi, cerrahi sırasında büyük hacimde kolloid sıvı infüzyonu³⁴. Kaçak, solunum yetmezliği, sepsis gibi postoperatif komplikasyonlar ABH ile yüksek oranda ilişkilidir³⁴.

Tablo 4. Majör abdominal cerrahi sonrası risk faktörleri

Hasta ilişkili faktörler	
Erkek cinsiyet İleri yaş Yüksek VKİ (Vücut Kitle indeksi) Kronik böbrek hastalığı Hipertansiyon Kardiovasküler hastalıklar Diabetes mellitus KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı)	Metastatik kanser Hipoalbuminemi Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitör kullanımı (ACE'i) Anjiyotensin reseptör bloker kullanımı (ARB)
Cerrahi ilişkili faktörler	
İntravenöz kontrast kullanımı Diüretik ve vazopresör ilaç kullanımı İnvaziv cerrahi işlemler KC (karaciğer) rezeksiyonunda epidural anestezi	İntraoperatif hemodinamik instabilite durumları Kan transfüzyonu gereksinimi Cerrahi sırasında fazla kolloid sıvı infüzyonu
Cerrahi ilişkili komplikasyon	
Kaçak Solunum yetmezliği Sepsis	

2.4.2. ABH'nin sınıflandırılması

Akut böbrek hasarı prerenal, renal ve postrenal nedenler olarak üç ana grup altında sınıflandırılır.

Prerenal nedenler ABH'nin en sık sebebi olmakla tüm vakaların %40- 55'ini oluşturur. Gerçek etkin arteriyel kan hacminin azalması renal perfüzyon bozukluğuna yol açmaktadır. Hipovolemiye sebep olan nedenler; kusma, diyare, yanık, kanamalar, pankreatit ve hipoalbuminemi, diüretikler, ozmotik diürez ile birlikte dolaşımdaki efektif hacmin azalmasına sebep olmaktadır; Azalmış kardiyak output (**CO**); kardiyojenik şok, konjestif kalp yetmezliği, perikardiyal hastalıklar, kalp kapak hastalıkları, pulmoner emboli, sepsis gibi sistemik faktörler böbrek iskemisine, böylece prerenal ABH'ye yol açar.

Renal ABH anatomik yapıya göre 4 sınıfa ayrılır: Tubüler, interstisyel, glomerüler ve vasküler. Postrenal ABH, tüm ABH'nin yaklaşık %5-10'nu oluşturmaktadır. Postrenal ABH böbreğin idrar akımının bozulmasıyla oluşur. Alt üriner sistemde gelişen tıkanıklık postrenal ABH'nin en sık nedenidir. Retroperitoneal ve pelvik tümörler, fibrozis, hematoma, böbrek taşı, striktür, malignite, prostat hipertrofisi, malignitesi, mesane kanseri, mesane boyun obstrüksiyonu ve taş, nörojenik mesane, posterior üretral valv gibi durumlar böbreklerden idrar akımının bozulmasına yol açan nedenlerdir.

2.4.3. Anesteziyle ilişkili faktörler

Genel anestezi indüksiyonunda ve idamesinde kullanılan intravenöz ve inhalasyon ajanlarının çoğu sempatik sistemi baskılar, miyokardın depresyonuna neden olurlar. Bunun sonucunda

vazomotor tonus azalır ve hipotansiyon gelişir. Hipotansiyon düzeltilmez ise, böbrek perfüzyonu bozularak idrar çıkışı azalır, vücudun sıvı ve elektrolit dengesi değişir.

Anestezik ajanların sempatik sistemi baskılaması sonucu, preoperatif dönemde ciddi intravasküler sıvı kaybı olan kanamalı ve dehidrate hastaların hemodinamik dengesi daha da bozular. Bu durum beyin, kalp gibi yaşamsal organlarda doku perfüzyonunu riske atar ve dokulara oksijen sunumunu bozar^{35,36}.

Kristaloid infüzyonları ile aşırı sıvı yüklenmesi ve vasküler endotelial bariyerin iyatrojenik bozulması gibi faktörlere ikincil olarak interstisyel boşlukta önemli miktarda sıvı birikir ve ödem oluşur³⁷. Yüksek miktarlarda izotonik sıvı kullanımı, hiperkloremik metabolik asidoza neden olurken ringer laktat gibi dengeli sıvıların kullanımında bu risk bulunmamaktadır³⁸.

Mannitol, furosemid gibi diüretiklerin perioperatif dönemde uygunsuz olarak kullanımı da idrarla artmış sıvı kayıplarına bağlı olarak hastalarda sıvı ve elektrolit bozukluklarına neden olabilmektedir.

Cerrahinin etkisi olarak katabolik hormonlar ve sitokinler artması sonucu antidiüretik hormonun (**ADH**) **salınımı artar** ve vücutta sıvı retansiyonu gelişir. Renin-Anjiyotensin sisteminin aktivasyonu sonucu olarak aldosteron ve glukokortikoid salınımının artması sodyum ve sıvı retansiyonuna, potasyum kaybına neden olur³⁹. Abdominal cerrahide bağırsak iskemisi, bozulmuş viseral perfüzyon ve portal endotoksemi sonucunda salgılanan endotoksin yükünden dolayı proinflamatuvar yanıt gerçekleşiyor⁴⁰. Ayrıca, iskemi sonrası ve reperfüzyon döneminde oluşan reaktif oksijen türleri ve doku enflamasyonunun etkisile tübüler hasar daha da ilerler⁴¹.

2.4.4. Cerrahi ilişkili faktörler

Cerrahi ameliyat geçiren hastalarda sıvı kayıplarının birden çok nedeni bilinmektedir. Hemodinamik dengenin korunması amaçlı sıvı kayıplarını hesaplamak ve yerine koymak gerekmektedir. Cerrahi ameliyatın büyüklüğüne bağlı olarak ciddi kan kayıpları görülebilir. Kullanılan aspiratörler dışında, cerrahi örtülerin altında veya yara bölgesinde olan kayıplar, gerçek

kan kaybının hesaplanmasını zorlaştırabilmektedir. Büyük kanamalar, sıvı kayıpları hızlıca yerine koyulmadığı durumda hemodinamik denge etkilenir, yaşamsal organların perfüzyon bozukluğu meydana gelir.

Cerrahi kesinin büyüklüğüne bağlı olarak da buharlaşma yoluyla, dahası üçüncü boşluklara öngörülemeyen sıvı kaymaları da olmaktadır³⁷. Cerrahi sırasında kapiller protein geçirgenliği aşırı derecede artabilir⁴². Perioperatif hipovolemi organların fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Hipovolemiye yanıt olarak gelişen periferik vazokonstriksiyon, kalp ve beyin gibi hayati organlara kan akımını sürdürülmesi için diğer organlara olan kan akımını azaltmaktadır ki, sonuç olarak bu durum dokularda iskemiye sebep olabilir^{35,36,43}.

2.5 BİYOBELİRTEÇLER

2.5.1 NGAL

Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), lipokalin-2, siderokalin, onkogenprotein 24p33, uterokalin ve alfa-2 mikroglobulin ilişkili protein olarak da adı bilinmekte olan, 178 amino asitli 25-kilo Dalton ağırlığında bir proteindir. İlk olarak nötrofillerin jelatinazına kovalent bağlı bir protein olarak tanımlanmıştır⁴⁴. NGAL, birçok insan dokusunda çok az miktarda ekspresyede, böbrekler dahil olmak üzere ancak epitelyal hasar sonucu belirgin artış göstermektedir⁴⁵. Vücutta NGAL mRNA'sı normalde kemik iliği, uterus, prostat, tükürük bezi, mide, kolon, trakea, akciğer, karaciğer ve böbrek gibi birçok dokuda görülmüştür⁴⁶.

NGAL, ABH'lı hastalarda ideal bir biyobelirteç olmakla beraber birçok özelliği vardır ki bunlara; 1. non invazif bakılması; 2. pahalı olmaması; 3. idrar ve kanda çalışılabilmesi; 4. erken tanı için sensitif olması; 5. altta yatan klinik soruna yönlendirici olması; 6. prerenal azotemiyi ABH'dan ayırt edebilmesi; 7. böbrek fonksiyon kaybı derecesine göre korelasyon göstermesi; 8.

hastalığın klinik seyri ile korele olması; ve 9. uygulanacak tedavi yöntemine yardımcı olması sayılabilirler⁴⁷.

NGAL idrarda serbestçe glomerüllerden filtre edilebilse de totale yakın kısmı proksimal tübüllerden geri emilir⁴⁵. Böylece, NGAL'in idrardan atılabilmesi için proksimal tübül hasarı sonucu NGAL'in geri emilmesinin engellenmesi ve/veya NGAL sentezinin artması gerekmektedir⁴⁵. Akut böbrek hasarının gen ekspresyon çalışmalarında, NGAL'in mRNA geni Henle kulpunun çıkan kalın kulpunda ve toplama kanallarında çok hızlı indüklendiği görülmektedir^{45,48}. İdrardaki NGAL protein sentezi distal tübüllerde gerçekleşmekte olup, distal tübüllerden salınan bu proteinler idrar kaynaklı NGAL'in ana fraksiyonunu oluşturmaktadırlar^{45,48}.

ABH'da artan plazma NGAL'in ana kaynağı tek başına böbrek olmayabilir. ABH'da NGAL gen ekspresyonu karaciğer ve akciğer dokularında da ciddi oranda artabilir. Bu organlardan salınan NGAL, sistemik dolaşımında bulunan NGAL'in büyük kısmını oluşturmaktadır. ABH 'da artmakta olan NGAL'in akut faz reaktan olması sebebiyle diğer kaynağı da nötrofil, makrofaj gibi immün hücreler de olabilir⁴⁸.

NGAL, çoğu kanser türlerinde de belirgin artabilmektedir⁴⁹. NGAL geni, Simian virüs 40, polyoma virüs, forbol esterleri, Hepatosit büyüme faktörleri, retinoik asitler, glukokortikoidler ve NF- κ B gibi birçok tümör promotör ajanları tarafından indüklenmektedir⁵⁰.

NGAL bakteriostatik özelliğe sahiptir. Bakteriyal enfeksiyonda immünite temelini önemli içerenini oluşturduğu düşünülmektedir. Sideroforlar, bakteri tarafından demir elde etmek için sentezlenen demir bağlayan moleküller olup NGAL'in major ligandıdır. NGAL, bakteriostatik etkisi sideroforları tüketerek göstermektedir⁴⁹.

2.5.2 KİM-1

KİM-1 1998 yılında Ischimura ve ark. tarafından tanımlanan tip 1 membran glikoproteinidir⁵¹. KİM-1, T hücre immunglobulin musin-1 (TIM-1) ve hepatositlerde de hepatit A virus hücresele reseptör-1 (HAVCR-1) olarak da adlandırılmaktadır⁵². KİM-1, normal böbrekten çok az miktarda salgılanan, tübüler böbrek hasarında ise proksimal tübül S-3 segmentinde belirgin olarak indüklenen bir belirteçtir⁵³. KİM-1`den ayrılan ektodomaininin idrarda bulunması inflamasyon ve böbrek hasarı ile ilişkili olmakla doku KİM-1`ini yansıtmaktadır. Bu sebeple idrardaki KİM-1, böbrek hasarında non invazif biyomarker olarak bilinmektedir. KİM-1`in normal böbrekten çok az miktarda salınması, proksimal tübül apikal membranda bulunması ve değişikliklere duyarlı olması, ektodomain kısmının hızlı ve kuvvetli klevajı ve hücre tamamen rejenere olana kadar membranda persiste etmesinden dolayı böbrek hasarında ideal bir biyobelirteçtir.

2.5.3 Mikroalbümin

Glomerüler filtrasyon sırasında küçük molekül ağırlıklı maddeler kapiller duvarı serbestçe geçerken yüksek molekül ağırlıklı proteinler geçemez ki, bu sebepten dolayı glomerüler filtratta eser miktarda tespit edilebilirler. Plazma proteinleri içerisinde albümin negatif yüklü olduğu için filtrasyon bariyerinden geçişi kısıtlıdır. Filtre edilen albüminin %97'si böbrekte proksimal tübüllerinde geri emilirler⁵⁴.

Mikroalbüminüri, albümin atılımının 24 saatte 30 mg ila 300 mg arasında olmasıdır⁵⁵. Mikroalbüminüri sınırının aşılması halinde klinik proteinüri (albümin atılım hızının 24 saatte 300 mg'dan fazla olması) söz konusudur.

İdrarda albümin artışı erken dönem böbrek hastalığı için önemli bir gösterge olup, kritik hastalarda ABH'nın şiddetini belirlemede ve çoklu organ yetmezliğinin öngörülmesinde kullanılabilir^{56,57}.

2.5.4 NAG (N-asetil-β-glukozaminidaz)

Proksimal tübül lizozomal enzimi olan N-asetil-β-glukozaminidaz (NAG)'ın araştırılarak tübüler hasarın hassas, kalıcı bir göstergesi olduğu kanıtlanmıştır. Nefrotoksik maddeye maruz kalma, gecikmiş renal allogreft fonksiyonu, kronik glomerüler hastalık, diyabetik nefropati ve ayrıca kardiyopulmoner bypass cerrahilerinde NAG seviyelerinin arttığı bildirilmiştir. İdrar NAG seviyelerinin (diğer tübüler enzimlere ek olarak) yetişkin, kritik derecede hasta popülasyonunda ABH tespitinde duyarlı olmakla beraber, serum kreatininde 12 saat ile 4 gün arasındaki artışlardan önce NAG değişimlerinin oluştuğu tespit edilmiştir⁵⁸.

2.5.5 β₂M (Beta 2-mikroglobulin)

Beta 2-mikroglobulin (β₂M), tüm çekirdekli hücrelerin hücre yüzeyinde eksprese edilen majör histo-uyumluluk sınıfı (MHC) I molekülünün hafif zinciri olan 11,8 kDa proteindir. β₂M, hücresel dönüşüm ortamında ağır zincirden ayrılır ve dolaşıma bir monomer olarak girer. β₂M tipik olarak glomerüller tarafından filtrelenir ve neredeyse tamamen proksimal tübüler hücreler tarafından yeniden emilir ve katabolize edilir, bu da ABH' de engellenebilecek bir süreçtir⁵⁹.

2.5.6 RBP (Retinol bağlayıcı protein)

Retinol bağlayıcı protein, karaciğerde sentezlenerek, A vitamininin karaciğerden başka dokulara taşınmasından sorumlu olan 21 kDa'lık bir proteindir. Glomerüllerden serbest filtrelenir ve ardından proksimal tübülden tekrar geri emilir ve katabolize olur. ABH'sı olan hastalarda idrar RBP'nin, idrar NAG yükselmesinden önce renal tübül disfonksiyonunun oldukça hassas bir göstergesi olduğu görülmüştür⁶⁰.

2.5.7 Cys-C (Sistatin-C)

Sistatin C, sistein proteazlarının en önemli hücre dışı inhibitörlerinden biri olduğu düşünülen 13-kDa proteindir. Serum konsantrasyonları cinsiyet, yaş ve kas kütesinden bağımsız olarak görünmektedir. Cys-C, glomerüller tarafından serbestçe filtrelenir, tekrar geri emilir ve katabolize edilir, ancak tübüller tarafından salgılanmaz. Geçtiğimiz on yıl içinde, serum Cys-C kapsamlı bir şekilde incelenmiş; GFR'nin duyarlı bir serum belirteci olduğu ve yaşlı hastalarda ölüm riski ve kardiyovasküler problemlerde serum kreatinininden daha güçlü bir prediktör olduğu görülmüştür⁶¹.

2.5.8 IL-18 (İnterlökin-18)

İnterlökin-18, propionobacterium acnes ve lipopolisakkarid ile tedavi edilen farelerin karaciğerlerinde interferon- γ (IFN- γ) indükleyici faktör olarak tanımlanan bir sitokindir.

İnflamatuvar artrit, multipl skleroz, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kronik hepatit, sistemik lupus eritematoz ve sedef hastalıklarında IL-18 aktivasyonu görülmüştür⁶². İdrar IL-18 seviyeleri, ABH ve gecikmiş greft fonksiyonu olan hastalarda daha yüksek görülmüştür⁶³.

2.5.9 Karaciğer Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (L-FABP)

Doku hasarının tespitinde kullanılabilen biyobelirteçlerden biri olmakla, serbest yağ asitlerini bağlamak ve hücre içinde transportunu sağlamak görevini yapan proteinlerdir. Serbest yağ asitleri albumine bağlanıp, glomerüllerden filtrelenir, proksimal tübüllerden ise reabsorbe edilir. Proksimal tübül hücrelerinde sitoplazmik FABP'a bağlanıp mitokondri ya da peroksizoma transfer edilir, burada da β -oksidasyon ile metabolize edilir⁶⁴. Böbrekte 2 çeşit yağ asidi bağlayıcı protein mevcuttur. Karaciğer tipi (L-FABP) proksimal tübüllerde, kalp tipi (H-FABP) distal tübüllerde bulunmaktadır⁶⁵. L-FABP'nin oksidatif stres ve iskemi durumlarında arttığı görülmüştür⁶⁶. L-FABP'nin böbrek hastalıklarında prognostik değeri olan bir biyobelirteç olduğu tespit edilmiştir⁶⁷. Kardiyak cerrahi geçiren hastaların idrar L-FABP düzeylerinin, ABY gelişimi açısından erken bir biyobelirteç olduğu yönünde çalışmalar yapılmaktadır⁶⁸.

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik Kurul Onayı ve Yazılı Onam Alınması

Çalışmamız 08.01.2021 tarihinde Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 09.2021.74 sayılı raporu ile onaylanmıştır ve Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız öncesinde hastalardan yazılı olarak aydınlatılmış onam alınmış ve yapılacak işlem hakkında sözel olarak da bilgi verilmiştir.

3.2 Hasta Seçimi

Çalışmamıza, genel anestezi altında majör abdominal cerrahi uygulanan, 18- 65 yaş aralığındaki ASA I- II-III, 60 hasta dahil edilmiştir.

Belirlenen yaş aralığı dışında kalan, karaciğer ve böbrek yetmezliği, ciddi kardiyak ve solunumsal sıkıntısı olan, **ACE**'i (Anjiyotenzin dönüştürücü enzim inhibitörü) ve **NSAİİ** (Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç) kullanan, postoperatif solunum yetmezliği, kardiyojenik ve septik şok gelişen, ilk 24 saatte tekrar operasyona alınan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3 Anestezi Yönetimi

Çalışmamıza alınan tüm hastalara aynı anestezi indüksiyonu yapıldı (2 mg/kg propofol/ 1-2 mcgr/kg remifentanil/ 0,6 mg/kg rocuronium bromide), idame anestezinin sağlanması için intraoperatif inhaler Desflurane + intravenöz Remifentanil infüzyonu kullanıldı. Hastalara sıvı kısıtlaması yapılmadan 10-12 ml/kg/saat olarak intravenöz idame sıvı verildi.

3.4 Ölçüm Yöntemi ve Verilerin Toplanması

Preoperatif, postoperatif 24. ve 48. saatte hastaların kanlarında kreatinin, laktat, lökosit değerlerine bakıldı. NGAL için ise preoperatif (0.saat), postoperatif 6. ve 24. saatlerde EDTA'lı tüpe yaklaşık 3 mL venöz kan örneği alındı, santrifüj cihazında 3000 devirde 15 dakika boyunca santrifüje tabi tutuldu (Nüve NF800, REF: Z10.NF 800). Santrifüj edilen kanın plazma kısmı, eppenndorf tüpüne konuldu ve plazma NGAL düzey analizi yapılmaya kadar -20 °C'lik dondurucuda muhafaza edildi.

Postoperatif 24. ve 48. saatlerde saatlik idrar çıkışına bakıldı, hastaların **GFR** ve **CrCl** (kreatinin kleransı) değerleri hesaplandı.

Hasta değerlendirme formuna hastaların yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı, ASA, laktat, kreatinin, lökosit, NGAL, KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) evreleri, postoperatif saatlik idrar çıkış miktarı kaydedildi.

3.5 İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler için R vers. 2.15.3 programı (R Core Team, 2013) kullanıldı. Çalışma verilerinin raporlanmasında minimum, maksimum, ortalama, standart sapma, sıklık ve yüzde kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile değerlendirildi. Sonuç değişkenleri üzerine zamanın etkisini incelemek amacıyla Genelleştirilmiş Lineer Karma Modelleme kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Fisher's exact test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.



4 BULGULAR

Çalışmamıza Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 09.2021.74 protokol kodlu Etik Kurul onayı alındıktan sonra 18-65 yaş aralığında majör abdominal cerrahi geçiren 60 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaşları 20 ile 65 yıl arasında değişmekte olup ortalama 50.77 ± 12.44 yıldır.

Olguların vücut ağırlıkları 43 ile 90 kilogram arasında değişmekte olup ortalama 68.25 ± 9.70 kilogramdır.

Olguların %40'ı (n=24) kadın, %60'ı (n=36) erkekti.

Olguların %11,6'sının (n=7) ASA I, %70'sinin (n=42) ASA II, %18,4'ünün (n=11) ASA III olduğu saptanmıştır.

Tablo 5: Tanımlayıcı özelliklere ilişkin bilgiler

(n=60)	Min-Maks	Ort±ss
Yaş	20-65	50.77±12.44
Kilo	43-90	68.25±9.70
	N	%
Cinsiyet		
Kadın	24	40
Erkek	36	60
ASA (n=60)		
I	7	11,6
II	42	70
III	11	18,4

Tablo 6: Saatlik idrar çıkışının değerlendirilmesi

	Saatlik idrar
Postoperatif 24.saat	0.72±0.33
Postoperatif 48.saat	0.84±0.45
Fark (Postop48 – Postop24)	0.12±0.35
Test değeri, p	t=-2.626, p=0.010*

Genelleştirilmiş Lineer Karma Modelleme *p<0.05

Olguların postoperatif 24.saat saatlik idrar değerlerine göre postoperatif 48.saat değerlerinde gözlenen artışın istatistiksel anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0.010).

Tablo 7: Laboratuvar sonuçlara ilişkin veriler.

		BK	KRE	GFR	CrCl
		Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss
Preoperatif değer		7.54±3.59	0.75±0.21	102.15±20.77	112.47±35.88
Postoperatif 24.saat		10.5±4	0.68±0.23	107.32±21.19	124.97±38.24
Postoperatif 48.saat		9.68±3.58	0.75±0.32	101.8±25.62	117.98±40.08
Test değeri, p		F=14.883, p<0.001*	F=7.831, p=0.001*	F=7.510, p=0.001*	F=6.779, p=0.001*
Postop.24 – Preop	Ort±ss	2.96±4.51	-0.07±0.15	5.17±10.97	12.5±25.95
	P	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*
Postop.48 – Preop	Ort±ss	2.14±4.19	0±0.28	-0.35±21.89	5.51±35.12
	P	<0.001*	0.947	0.897	0.203
Post48 – Post24	Ort±ss	-0.82±2.98	0.08±0.26	-5.52±19.9	-6.98±31.74
	P	0.057	0.033*	0.036*	0.099

	P	<0.001*	0.947	0.897	0.203
Post48– Post24	Ort±ss	-0.82±2.98	0.08±0.26	-5.52±19.9	-6.98±31.74
	P	0.057	0.033*	0.036*	0.099

Genelleştirilmiş Lineer Karma Modelleme *p<0.05

Olguların **BK** değerlerinde zaman içerisinde gözlenen değişimi istatistiksel anlamlı olduğu saptanmıştır (p<0.001). Yapılan değerlendirmeler sonucunda preoperatif değerlerine göre postoperatif 24.saat ve 48.saat değerlerinde gözlenen artış istatistiksel anlamlı saptanmıştır (sırasıyla, p<0.001, p<0.001). Postoperatif 24.saat değerlerine göre postoperatif 48.saat değerlerinde gözlenen değişim ise anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Olguların **kreatinin** değerlerindeki değişim istatistiksel anlamlı saptanmıştır (p=0.001). Yapılan değerlendirmeler sonucunda preoperatif değerlere göre postoperatif 24.saat değerlerinde gözlenen düşüş ve postoperatif 24.saat değerlerine göre 48.saat değerlerinde gözlenen artış istatistiksel anlamlı saptanmıştır (sırasıyla, p<0.001, p=0.033). Preoperatif değerlerine göre postop 48.saat değerlerinde gözlenen değişim ise anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Olguların **GFR** değerlerinde zamanla gözlenen değişim istatistiksel anlamlı saptanmıştır (p=0.001). Preoperatif değerlere göre postoperatif 24.saat değerlerinde gözlenen artış ve postoperatif 24.saat değerlerine göre 48.saat değerlerindeki düşüş istatistiksel anlamlı saptanmıştır (sırasıyla, p<0.001, p=0.036). Preoperatif değerlere göre postoperatif 48.saat değerlerinde gözlenen değişim anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Olguların **CrCl** değerlerinde gözlenen değişim istatistiksel anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$). Preoperatif değerlere göre postoperatif 24.saat değerlerindeki artış istatistiksel anlamlı bulunmuştur (sırasıyla, $p<0.001$, $p<0.001$). Preoperatif değerlere göre postoperatif 48.saat değerlerinde gözlenen değişim ve postoperatif 24.saat değerlerine göre postoperatif 48.saat değerlerindeki değişim anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 8: Laktat seviyelerinin değerlendirilmesi

		Laktat
		Ort±ss
Intraop 0.saat		1.29±0.57
Postop 24.saat		1.72±1.01
Postop 48.saat		1.54±0.72
Test değeri, p		F=5.969, p=0.003*
Post24 – Intraop.0.	Ort±ss	0.43±1.08
	P	0.002*
Post48 – Intraop.0.	Ort±ss	0.25±0.87
	P	0.020*
Post48 – Post24	Ort±ss	-0.18±1
	P	0.232

Genelleştirilmiş Lineer Karma Modelleme * $p<0.05$

Olguların **Laktat** değerlerinde gözlenen değişim istatistiksel anlamlı saptanmıştır ($p=0.003$). Yapılan değerlendirmeler sonucunda intraperatif 0.saat değerlerine göre postoperatif 24.saat ve 48.saat değerlerinde gözlenen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p=0.002$, $p=0.020$). Postoperatif 24.saat değerlerine göre postoperatif 48.saat değerlerinde gözlenen değişim ise anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 9: NGAL değerinin zaman içerisinde değişimi

		NGAL
		Ort±ss
İntraop 0.saat		53.37±19.99
Postop 6.saat		75.82±66.34
Postop 24.saat		79.57±81.34
Test değeri, p		F=0.379, p=0.685
Postop.6. – Intraop 0.saat	Ort±ss	22.45±54.75
	P	0.958
Postop.24 – Intraop. 0.saat	Ort±ss	26.2±69.9
	P	0.951
Postop.24 – Postop.6.saat	Ort±ss	3.75±33.44
	P	0.386

Genelleştirilmiş Lineer Karma Modelleme

Olguların **NGAL** değerlerinde zamanla gözlenen değişim istatistiksel anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 10: Kreatinin, NGAL ve saatlik idrar değerlerine göre ABH sayıları

	N	%
Kreatinin		
Normal	51	85
ABH I	6	10
ABH II	3	5
ABH I & II	9	15
NGAL		
≤90 ng/ml	51	85
>90 ng/ml	9	15
Saatlik idrar		
Normal	49	81.7
<0.5 cc/kg/saat	11	18.3

Kreatinin değerlerine göre olguların %10'unda (n=6) 1.derece akut böbrek hasarı, %5'inde (n=3) ise 2.derece akut böbrek hasarı, toplamda ise %15'inde (n=9) akut böbrek hasarı geliştiği saptanmıştır.

Olguların %15'inin (n=9) NGAL değerinin 90 birimin üzerine çıktığı saptanmıştır.

Olguların %18,3'ünün (n=11) saatlik idrar değerinin 0.5 cc/kg/saat düzeyinin altına indiği saptanmıştır.

Tablo 11: NGAL değerleri ile Kreatinin ve saatlik idrar ıkışları arasında ilişki

	NGAL <90 ng/ml	NGAL >90 ng/ml	Test değeri, p
	n (%)	n (%)	
Kreatinin			$\chi^2=52.941,$ $p<0.001^*$
Normal	51 (100)	0	
ABH I & II	0	9 (100)	
Saatlik idrar			$\chi^2=47.166,$ $p<0.001^*$
Normal	49 (96.1)	0	
<0.5 cc/kg/saat	2 (3.9)	9 (100)	

Fisher's exact test *p<0.05

NGAL düzeyi <90 ng/ml olan olguların kreatinin değerleri normal değerlendirildi, NGAL düzeyi >90 ng/ml olan olguların tamamı kreatinin değerine göre ABH I & II sınıfında yer almıştır. NGAL >90 ng/ml olanlarda kreatinin değerine göre ABH I & II sınıfında yer alma yüzdesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (p<0.001).

NGAL düzeyi <90 ng/ml olan olguların %3,9'unun saatlik idrar değerleri 0.5 cc/kg/saatin altına inerken, NGAL düzeyi >90 ng/ml olan olguların tamamının saatlik idrar değerinin 0.5 cc/kg/saatin altına indiği saptanmıştır. NGAL >90 ng/ml olanlarda

saatlik idrar deęerinin 0.5 cc/kg/saatin altına dūşme yüzdesinin daha yüksek olduęu saptanmıřtır ($p<0.001$).

Tablo 12: NGAL değerlerine göre saatlik idrar çıkışının zaman içerisinde değişiminin karşılaştırılması

	NGAL <90 ng/ml	NGAL >90 ng/ml	Test değeri, p
	Ort±ss	Ort±ss	
Postop 24.saat	0.74±0.35	0.62±0.06	t=1.011, p=0.314
Postop 48.saat	0.9±0.46	0.48±0.01	t=2.713, p=0.008*
Postop.48.saat – Postop.24.saat	0.17±0.37	-0.14±0.06	t=2.458, p=0.017*
Test değeri, p	T =-3.475, p=0.001*	T=-1.207, p=0.230	

Genelleştirilmiş Lineer Karma Modelleme * $p<0.05$

NGAL < 90 ng/ml olanlarda;

Olguların postoperatif 24.saat saatlik idrar değerlerine göre postoperatif 48.saat değerlerinde gözlenen artış istatistiksel anlamlı saptanmıştır ($p=0.010$).

NGAL > 90 ng/ml olanlarda;

Olguların postoperatif 24.saat saatlik idrar değerlerine göre postoperatif 48.saat değerlerinde gözlenen değişim istatistiksel anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

NGAL <90 ng/ml ve NGAL >90 ng/ml olan olgular arasında postoperatif 24.saat saatlik idrar değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). NGAL <90 ng/ml ve NGAL >90 ng/ml olan olgular arasında postoperatif 48.saat saatlik idrar değerleri bakımından fark olduğu saptanmıştır ($p=0.008$). NGAL > 90 ng/ml olan olguların değerleri daha dūşüktür.

NGAL <90 ng/ml ve NGAL >90 ng/ml olan olgular arasında postoperatif 24.saat saatlik idrar değerlerine göre postoperatif 48.saat değerlerinde gözlenen değişim bakımından fark olduğu saptanmıştır ($p=0.017$).

Tablo 13: NGAL değerleri ve BK (beyaz küre) arasında ilişki

BK		NGAL <90 ng/ml	NGAL >90 ng/ml	Test değeri, p
		Ort±ss	Ort±ss	
Preoperatif		7.59±3.75	7.26±2.67	t=-0.210, p=0.834
Postop. 24.saat		10.5±4.18	10.49±2.99	t=-0.008, p=0.994
Postop. 48.saat		9.79±3.7	9.07±2.96	t=-0.578, p=0.564
Test değeri, p		F=12.196, p<0.001*	F=2.605, p=0.077	
Postop.24 – Preop	Ort±ss	2.91±4.73	3.23±3.22	t=-0.196, p=0.846
	P	<0.001*	0.054	
Postop.48 – Preop	Ort±ss	2.2±4.33	1.81±3.5	t=0.256, p=0.799
	P	<0.001*	0.175	
Post48 – Post24	Ort±ss	-0.71±3.05	-1.42±2.62	t=0.657, p=0.514
	P	0.128	0.200	

Genelleştirilmiş Lineer Karma Modelleme *p<0.05

NGAL <90 ng/ml olanlarda;

Olguların **BK** değerlerinde gözlenen değişim istatistiksel anlamlı olduğu saptanmıştır (p<0.001). Preoperatif değerlere göre postoperatif 24.saat ve 48.saat değerlerindeki artış istatistiksel anlamlı bulunmuştur (sirasıyla, p<0.001, p<0.001). Postoperatif 24.saat değerlerine göre postoperatif 48.saat değerlerinde gözlenen değişim istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

NGAL >90 ng/ml olanlarda;

Olguların **BK** değerlerindeki gözlenen değişim istatistiksel anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

NGAL <90 ng/ml ve NGAL >90 ng/ml olan olgular arasında preoperatif, postoperatif 24.saat ve 48.saat değerleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

NGAL < 90 ng/ml ve NGAL > 90 ng/ml olan olgular arasında preoperatif değerlerine göre postoperatif 24.saat ve 48.saat değerlerinde gözlenen değişim ve postoperatif 24.saat değerlerine göre postoperatif 48.saat değerlerinde gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 14: NGAL değerleri ile Kreatinin değişimi arasında ilişki

KRE		NGAL <90 ng/ml	NGAL >90 ng/ml	Test değeri, p
		Ort±ss	Ort±ss	
Preop		0.75±0.22	0.75±0.13	t=-0.073, p=0.942
Postop 24.saat		0.68±0.24	0.7±0.16	t=0.265, p=0.791
Postop 48.saat		0.65±0.22	1.32±0.24	t=8.406, p<0.001*
Test değeri, p		F=11.550, p<0.001*	F=152.943, p<0.001*	
Post24- Preop	Ort±ss	-0.08±0.16	-0.05±0.1	t=-0.500, p=0.619
	P	<0.001*	0.319	
Post48 – Preop	Ort±ss	-0.1±0.14	0.57±0.21	t=-9.120, p<0.001*
	P	<0.001*	<0.001*	
Post48 – Post24	Ort±ss	-0.02±0.1	0.62±0.15	t=-16.109, p<0.001*
	P	0.196	<0.001*	

Genelleştirilmiş Lineer Karma Modelleme *p<0.05

NGAL <90 ng/ml olanlarda;

Olguların **kreatinin** değerlerinde zamanla gözlenen değişim istatistiksel anlamlı saptanmıştır (p<0.001). Preoperatif değerlere göre postoperatif 24.saat ve 48.saat değerlerinde gözlenen dşuş istatistiksel anlamlı saptanmıştır (sırasıyla,

$p < 0.001$, $p < 0.001$). Postoperatif 24.saat değerlerine göre postoperatif 48.saat değerlerinde gözlenen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

NGAL >90 ng/ml olanlarda;

Olguların **kreatinin** değerlerinde gözlenen değişim istatistiksel anlamlı saptanmıştır ($p < 0.001$). Preoperatif ve postoperatif 24.saat değerlerine göre postoperatif 48.saat değerlerinde gözlenen artış istatistiksel anlamlı saptanmıştır (sırasıyla, $p < 0.001$, $p < 0.001$). Preoperatif değerlere göre postoperatif 24.saat değerlerinde gözlenen değişim istatistiksel anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

NGAL <90 ng/ml ve NGAL >90 ng/ml olan olgular arasında preoperatif ve postoperatif 24.saat değerleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). NGAL <90 ng/ml ve NGAL >90 ng/ml olan olgular arasında postoperatif 48.saat değerleri bakımından fark olduğu saptanmıştır ($p = 0.001$). NGAL >90 ng/ml olan olguların değerleri daha yüksektir.

NGAL <90 ng/ml ve NGAL >90 ng/ml olan olgular arasında preoperatif değerlerine göre postoperatif 24.saat değerlerinde gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). NGAL <90 ng/ml ve NGAL >90 ng/ml olan olgular arasında preoperatif ve postoperatif 24.saat değerlerine göre postoperatif 48.saat değerlerinde gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p < 0.001$, $p < 0.001$). NGAL >90 ng/ml olan olgularda gözlenen değişim daha büyüktür.

Tablo 15: NGAL ve GFR değerlerinin karşılaştırılması

GFR		NGAL <90 ng/ml	NGAL >90 ng/ml	Test değeri, p
		Ort±ss	Ort±ss	
Preoperatif		101.06±21.74	108.33±13.32	t=0.919, p=0.359
Postop 24.saat		106.41±21.59	112.44±19.09	t=0.816, p=0.416
Postop 48.saat		108.61±20.19	63.22±18.03	t=-6.216, p<0.001*
Test değeri, p		F=12.820, p<0.001*	F=225.425, p<0.001*	
Post24- Preop	Ort±ss	5.35±11.64	4.11±6.35	t=0.311, p=0.757
	P	0.001*	0.274	
Post48- Preop	Ort±ss	7.55±11.35	-45.11±8.68	t=13.215, p<0.001*
	P	<0.001*	<0.001*	
Post48 – Post24	Ort±ss	2.2±7.27	-49.22±7.79	t=19.367, p<0.001*
	P	0.036*	<0.001*	

Genelleştirilmiş Lineer Karma Modelleme *p<0.05

NGAL <90 ng/ml olanlarda;

Olguların **GFR** değerlerinde zamanla gözlenen değişim istatistiksel anlamlı bulunmuştur (p<0.001). Preoperatif değerlerine göre postoperatif 24.saat ve postoperatif 48.saat değerlerinde gözlenen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (sırasıyla, p=0.001, p<0.001). Postoperatif 24.saat değerlerine göre

postoperatif 48.saat değerlerinde gözlenen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

NGAL >90 ng/ml olanlarda;

Olguların **GFR** değerlerinde gözlenen değişim istatistiksel anlamlı saptanmıştır ($p<0.001$). Preoperatif ve postoperatif 24.saat değerlerine göre postoperatif 48.saat değerlerindeki düşüş istatistiksel anlamlı saptanmıştır (sırasıyla, $p<0.001$, $p<0.001$). Preoperatif değerlerine göre postoperatif 24.saat değerlerinde gözlenen değişim istatistiksel anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

NGAL <90 ng/ml ve NGAL >90 ng/ml olan olgular arasında preoperatif ve postoperatif 24.saat değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). NGAL <90 ng/ml ve NGAL >90 ng/ml olan olgular arasında postoperatif 48.saat değerleri bakımından fark olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). NGAL >90 ng/ml olan olguların değerleri daha düşüktür.

NGAL <90 ng/ml ve NGAL >90 ng/ml olan olgular arasında preoperatif değerlerine göre postoperatif 24.saat değerlerinde gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). NGAL <90 ng/ml ve NGAL >90 ng/ml olan olgular arasında preoperatif ve postoperatif 24.saat değerlerine göre postoperatif 48.saat değerlerinde gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p<0.001$, $p<0.001$). NGAL >90 ng/ml olan olgularda gözlenen değişim (düşüş) daha büyüktür.

Tablo 16: NGAL ve CrCl arasında karşılaştırma

CrCl		NGAL <90 ng/ml	NGAL >90 ng/ml	Test değeri, p
		Ort±ss	Ort±ss	
Preoperatif		110.69±36.57	122.56±31.67	t=0.837, p=0.404
Postop 24.saat		122.82±35.68	137.11±51.28	t=1.090, p=0.277
Postop 48.saat		126.53±36.28	69.56±22.67	t=-4.518, p<0.001*
Test değeri, p		F=10.776, p<0.001*	F=61.923, p<0.001*	
Post24 – Preop	Ort±ss	12.13±26.78	14.56±21.92	t=-0.256, p=0.799
	P	0.001*	0.099	
Post48 – Preop	Ort±ss	15.84±26.21	-53±16.46	t=7.589, p<0.001*
	P	<0.001*	<0.001*	
Post48 – Post24	Ort±ss	3.71±15.98	-67.56±31.29	t=6.680, p<0.001*
	P	0.171	<0.001*	

Genelleştirilmiş Lineer Karma Modelleme *p<0.05

NGAL <90 ng/ml olanlarda;

Olguların CrCl değerlerinde gözlenen değişim istatistiksel anlamlı saptanmıştır (p<0.001). Preoperatif değerlere göre postoperatif 24.saat ve postoperatif 48.saat değerlerinde gözlenen artış istatistiksel anlamlı bulunmuştur (sırasıyla, p=0.001, p<0.001). Postoperatif 24.saat değerlerine göre postoperatif 48.saat değerlerindeki değişim istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

NGAL >90 ng/ml olanlarda;

Olguların CrCl değerlerindeki değişim istatistiksel anlamlı saptanmıştır (p<0.001). Preoperatif ve postoperatif 24.saat değerlerine göre postoperatif 48.saat değerlerinde gözlenen düşüş istatistiksel anlamlı saptanmıştır (sırasıyla, p<0.001, p<0.001). Preoperatif değerlere göre postoperatif 24.saat değerlerinde gözlenen değişim istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

NGAL <90 ng/ml ve NGAL >90 ng/ml olan olgular arasında preoperatif ve postoperatif 24.saat değerleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05). NGAL <90 ng/ml ve NGAL >90 ng/ml olan olgular arasında postoperatif 48.saat değerleri bakımından fark olduğu saptanmıştır (p<0.001). NGAL >90 ng/ml olan olguların değerleri daha düşüktür.

NGAL <90 ng/ml ve NGAL >90 ng/ml olan olgular arasında preoperatif değerlerine göre postoperatif 24.saat değerlerinde gözlenen değişim bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05). NGAL <90 ng/ml ve NGAL >90 ng/ml olan olgular arasında preoperatif ve postoperatif 24.saat değerlerine göre postoperatif 48.saat değerlerindeki değişimde istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla, p<0.001, p<0.001). NGAL >90 ng/ml olan olgularda gözlenen değişim (düşüş) daha büyüktür.

Tablo 17: NGAL ve Laktat değerleri arasında karşılaştırma

Laktat		NGAL <90 ng/ml	NGAL >90 ng/ml	Test değeri, p
		Ort±ss	Ort±ss	
Intraop 0.saat		1.32±0.55	1.14±0.69	t=-0.825, p=0.411
Postop 24.saat		1.74±1.06	1.62±0.65	t=-0.321, p=0.748
Postop 48.saat		1.54±0.74	1.56±0.64	t=0.055, p=0.956
Test değeri, p		F=4.543, p=0.012*	F=1.554, p=0.214	
Post24 – Intraop 0.	Ort±ss	0.42±1.15	0.48±0.56	t=-0.153, p=0.879
	P	0.006*	0.182	
Postop.48. – Intraop.0.	Ort±ss	0.22±0.9	0.41±0.68	t=-0.600, p=0.551
	P	0.059	0.140	
Postop.48. – Postop.24.	Ort±ss	-0.2±1.06	-0.07±0.6	t=-0.356, p=0.723
	P	0.226	0.862	

Genelleştirilmiş Lineer Karma Modelleme *p<0.05

NGAL <90 ng/ml olanlarda;

Olguların **Laktat** değerlerindeki değişim istatistiksel anlamlı saptanmıştır (p=0.012). İntraoperatif 0.saat değerlerine göre postoperatif 24.saat değerlerindeki

artış istatistiksel anlamlı saptanmıştır ($p=0.006$). Intraoperatif 0.saat ve postoperatif 24.saat değerlerine göre postoperatif 48.saat değerlerinde gözlenen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

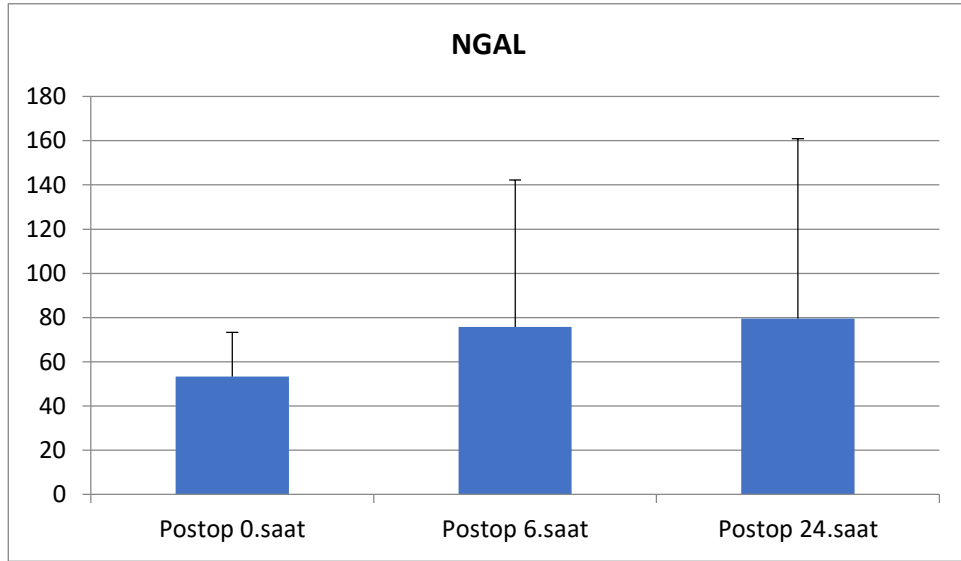
NGAL >90 ng/ml olanlarda;

Olguların **Laktat** değerlerinde zamanla gözlenen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

NGAL <90 ng/ml ve NGAL >90 ng/ml olan olgular arasında intraoperatif 0.saat, postoperatif 24.saat ve 48.saat değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

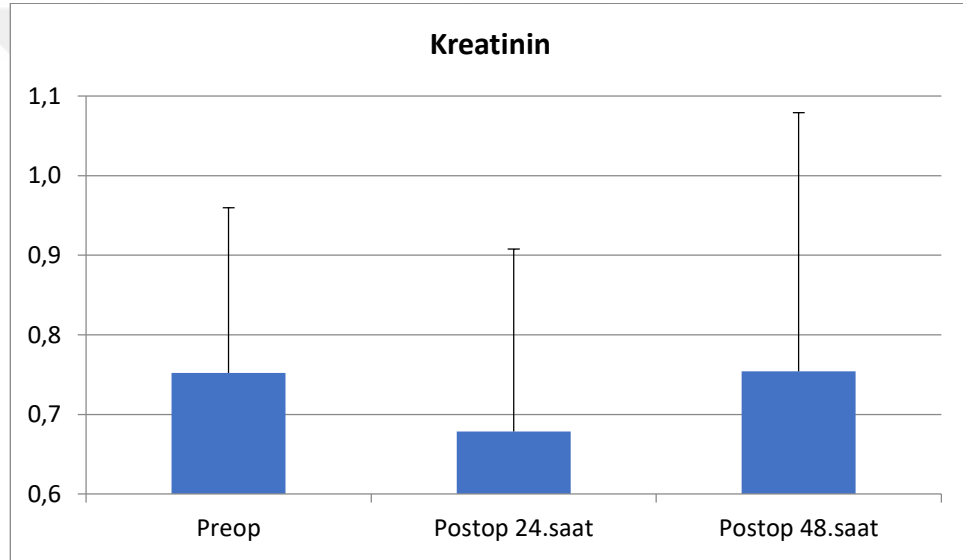
NGAL <90 ng/ml ve NGAL >90 ng/ml olan olgular arasında intraoperatif 0.saat değerlerine göre postoperatif 24.saat ve 48.saat değerlerinde gözlenen değişim ve postoperatif 24.saat değerlerine göre postoperatif 48.saat değerlerinde gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Grafik 1. Plasma NGAL değerlerinin zaman içinde değişimi



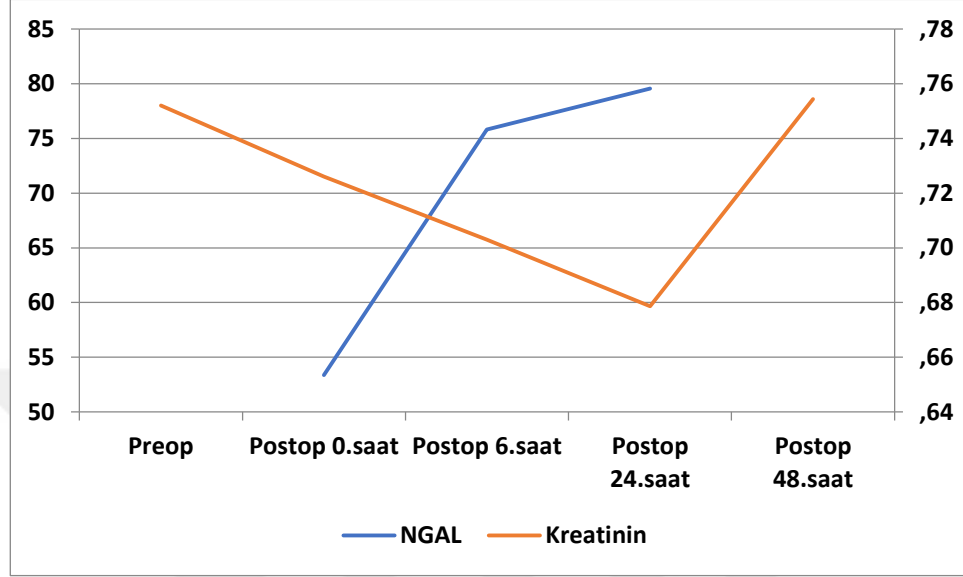
Çalışmaya aldığımız hastaların plasma NGAL değerlerinin zaman içerisinde değişim grafiğinde postoperatif 6 ve 24. saatlerde değerlerin, 0.saate göre artma eğiliminde olduğu görülmektedir.

Grafik 2. Kanda Kreatinin değerinin zaman içinde değişimi



Çalışmaya aldığımız hastaların kreatinin değerlerinin zaman içerisinde değişimine baktığımızda, 60 hastada genel olarak postoperatif 24. saatte kreatinin değerleri azalmış olsa da postoperatif 48. saatte yükselme eğiliminde olmuştur.

Grafik 3. Plasma NGAL ve Kreatinin değerlerinin zaman içerisinde değişiminin karşılaştırılması



Olguların tamamının NGAL ve Kreatinin değerleri karşılaştırıldığında NGAL değerlerinin postoperatif 6.saatte, kreatinin değerlerinin ise postoperatif 48.saatte yükseldiği görülmüştür.

İstatistiksel incelemeler

İstatistiksel analizler için R vers. 2.15.3 programı (R Core Team, 2013) kullanıldı. Çalışma verilerinin raporlanmasında minimum, maksimum, ortalama, standart sapma, sıklık ve yüzde kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile değerlendirilmiştir. Sonuç değişkenleri üzerine zamanın etkisini incelemek amacıyla Genelleştirilmiş Lineer Karma Modelleme kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Fisher's exact test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Çalışma sonucunda elde edilecek ROC eğrisi altında kalan alan değeri için minimum örneklem büyüklüğü hesaplanmıştır. Bir değişkene ait ROC eğrisi altında kalan alanın 0.500 düzeyinde olması bu değişkenin hiçbir ayırt edici gücü olmadığını gösterirken, 0.800 ve üzerinde olması ise mükemmel ayırt ediciliğin göstergesidir. Bu bağlamda istatistiksel olarak anlamlı gösterilmek istenen minimum alan değerinin 0.800 olduğu varsayılmıştır. İlgili hesaplamada olay gelişen kişi / olay gelişmeyen kişi oranı da önem arz etmektedir. Bu oran Shavit ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışma göz önüne alınarak 10/64 olarak kabul edilmiştir. Bu değerlerden yola çıkarak $\alpha = 0,05$ düzeyinde, %80 güce ulaşabilmek için gerekli minimum örneklem büyüklüğünün 45 olması gerektiği hesaplanmıştır⁶⁹.

5 TARTIŞMA

Bu çalışmada, majör abdominal cerrahi geçiren hastalarda, plazma NGAL'in akut böbrek hasarı, hemodiyaliz ve mortaliteyi öngörmedeki etkinliği incelenmiştir. Postoperatif 6. ve 24. saatte alınan NGAL değerlerinin, intraoperatif 0.saatte alınan değerden daha yüksek olduğu, postoperatif kreatinin değerlerinin ise daha geç yükseldiği saptanmıştır. Dolayısıyla, majör abdominal laparatomik cerrahi geçiren hastalarda akut böbrek hasarının gelişiminin tanısında NGAL'in daha prediktif olduğu, postoperatif 6.saatte kreatinin değerlerinden daha erken yanıt verdiği kanıtlanmıştır.

Majör nonvasküler abdominal cerrahi geçiren 450 hasta üzerinde yapılan çalışmada ameliyattan sonraki ilk 48 saatte gelişen postoperatif ABH insidansı %22,4 olduğu ve ABH'ın hastanede mortalite insidansı ile ilişkili olduğu görülmüştür⁷⁰. Bizim çalışmamızda 60 hastanın %15 inde ABH görülmüş olup ancak bu hastalarda renal replasman tedavisi yapılmamıştır.

Postoperatif ABH ile uzun süreli diyaliz ihtiyacı ve/veya böbrek fonksiyonlarında azalma arasında ilişki daha önce sadece hepato-biliyer-pankreas ve kalp cerrahisi geçirmiş hastalarda araştırılmış olması^{71,72} majör abdominal cerrahi geçiren hastalar grubunda araştırılmaması, bizim çalışmamızda tercih etme sebebimizdi.

ABH'da başlatıcı mekanizma ve ardından hasara karşı oluşan yanıt sonucu böbreklerin bazal yapı ve işlevinin geri kazanılmasının azalmasına yol açtığı bilinmektedir^{73,74}. Benzer şekilde bizim çalışmamızda ABH'nın majör abdominal cerrahi sonrasında da gelişebildiği kanıtlanmıştır.

ABH, yüksek morbidite ve kötü prognoza sahip en yaygın kritik hastalıklardan biridir. ABH'nın nedenleri son derece komplike olup, hipovolemi, azalmış kalp debisi, nefrotoksik ilaçlar ve idrar yolu obstrüksiyonu gibi durumlara bağlıdır⁷. Bizim çalışmaya aldığımız hastaları, hipovolemiden koruma amaçlı PVI cihazı kullanılmış, PVI değeri 5 ila 13 arasında tutulmuş, 10-12 cc/kg/saat intravenöz sıvı verilmiştir.

Farklı nedenlerden hipoksi, enflamasyon, oksidatif stress, immun sistem aktivasyonu ve hücre ölümüne yol açabilir⁷⁵. ABH, abdominal cerrahi sonrası sık görülen bir komplikasyondur. Abdominal cerrahi sonrası gelişen ABH'nın hastalarda mortaliteyi 3.5 kat arttırdığı görülmüştür⁷⁶. Bizim yapmış olduğumuz çalışmamızda 60 hastadan dokuzunda akut böbrek hasarı gelişmiş olsa da postoperatif 2 aylık takiplerimizde hastalarda ölüm insidansı görülmemiştir.

Literatürdeki çok sayıda çalışmalarda, abdominal cerrahi sonrası gelişen ABH için en önemli risk faktörünün, preoperatif böbrek yetmezliği olduğu gösterilmiştir. Diğer risk faktörleri olarak dehidratasyon, intraabdominal hipertansiyon, kan transfüzyonu ve nefrotoksik ilaçların kullanımından bahsedilmektedir⁷⁷. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarda özellikle böbrek yetmezliğinin olmaması ve hasta tarafından herhangi bir nefrotoksik ilaçların kullanılmadığına dikkat edilmiştir.

Kanda yüksek laktat seviyeleri, doku mikrosirkülasyon yetmezliğini yansıtmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda, yüksek laktik asid düzeylerinin kritik hastalar için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir^{78,79}. Kandaki laktat düzeyleri intraoperatif doku iskemisi, postoperatif pıhtılaşma, akut inflammatuvar yanıt ve sepsis gibi durumlardan etkilenebilir^{80,81}. Bizim çalışmamızda, hastaların intraoperatif laktat düzeyleri yüksek olmasa da zaman içerisinde gözlenen değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Yapılan değerlendirmeler sonucunda intraoperatif 0.saat değerlerine göre postoperatif 24.saat ve 48.saat değerlerinde gözlenen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p=0.002$, $p=0.020$). Postoperatif 24.saat değerlerine göre 48.saat değerlerinde gözlenen değişim ise anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Abdominal cerrahi sırasında oluşan bağırsak iskemisi, viseral perfüzyon bozukluğu ve portal endotoksinemi sonucu salınan endotoksin yükünden dolayı pro-inflammatuvar yanıt aktive olur, dolayısıyla endotel hasar, ardından vazokonstriksiyon, mikrovasküler tıkanıklık ve lökosit konjesyonu gelişir. Akut böbrek hasarı sonucu gelişen immün aktivasyon, sistemik inflammatuar değişikliklere neden olur^{40,82,83}. Bizim çalışmamızda, akut böbrek hasarı gelişen hastaların beyaz küre değerlerinde zaman içerisinde gözlenen değişimin istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Göcze ve ark. yaptığı randomize çalışmada, majör non-kardiyak cerrahi geçiren kritik hastaların kanında biyobelirteç bakılmakla ikinci derece ve şiddetli akut böbrek hasarı insidansını önemli ölçüde azalttığını bildirmişler⁸⁴. Bizim çalışmamızda, kreatinin değerlerine göre olguların %10'unda ($n=6$) 1.derece akut böbrek hasarı, %5'inde ($n=3$) ise 2.derece akut böbrek hasarı, toplamda ise %15'inde ($n=10$) akut böbrek hasarı geliştiği saptanmıştır. Hastaların %15'inin ($n=9$) NGAL değerinin cut-off değerinin (90 birimin üzerine) çıktığı görülmüştür.

Şiddetli akut böbrek hasarında kan volümü, elektrolit ve asit-baz dengesini korumak için renal replasman tedavisi gerekli olabilir. Kritik hastalarda renal replasman tedavisinin kullanımı zamanla artmaktadır. Kritik hastaların %10-15'inde renal replasman tedavi gerektiği, bunun da mortalite insidansı ve hastanede kalış süresinin artmasına yol açtığı görülmüştür⁸⁵⁻⁸⁷. Bizim çalışmamızda, postoperatif iki ay sürede yaptığımız takiplerde hastalarda renal replasman tedavisi yapılmadığı ve ölüm insidansı saptanmadığı tespit edilmiştir.

NGAL bağırsak, karaciğer ve akciğer dokusu tarafından sentezlenir, plazmada tespit edilebilir. Sağlıklı yetişkin bireylerde normal plazma seviyesi 50 ila 90 ng/ml olarak değerlendirilmektedir^{20,88}. Literatürde NGAL'in farklı cut-off değerlerinde araştırılmış çalışmalar mevcut olsada, bizim çalışmamızda bakılan NGAL değerleri için cut-off seviyesi 90 ng/ml'in üzeri olarak kabul edildi, 60 hastadan 9'unda (%15) akut böbrek hasarının geliştiği görülmüştür.

Mishra ve ark.nın yaptığı çalışmada açık kalp ameliyatı ve kardiyopulmoner bypass geçiren 71 pediatrik hastada postoperatif 2 saat içinde plazma ve idrar NGAL değerlerinin yükseldiğini, postoperatif 24-72 saatte hastalarda akut böbrek hasarı geliştiğini görmüşler⁸⁹. Bizim çalışmamızda 60 hastada NGAL değerleri intraoperatif 0.saatte normal ölçüldü, 9 hastada postoperatif 6. ve 24. saatte 90 ng/ml üzerine yükseldi. Postoperatif 48.saat kreatinin ve saatlik idrar çıkışı değerleri KDİGO sınıflamasına göre değerlendirilerek 1. ve 2. derece akut böbrek hasarı olarak kabul edildi. Böylece, NGAL değerlerinin postoperatif 6.saatte kreatinin değerlerinden daha erken yanıt verdiği kanıtlanmıştır.

Kısıtlılıklar

Çalışmamıza alınan hastaların sağkalımı postoperatif 48 saat, hasta takibi ise ameliyattan sonra 2 ayda değerlendirilmiştir ki bunlar daha uzun sürede de

yapılabilir. Çalışmamızda NGAL değerlerine intraoperatif 0. saat, postoperatif 6.ve 24.saatlerde bakılmıştır ancak literatürde daha farklı aralıklarda bakılan çalışmalar da mevcuttur. Çalışmamızın tek merkezde yapılmış olması laparatomik majör cerrahinin akut böbrek hasarına ne kadar etkili olduğunu toplumsal olarak değerlendirmesini kısıtlamıştır. Literatürde yapılan çalışmalarda NGAL değeri için kesin cut off seviyesinin olmaması başka bir kısıtlılığa örnek olabilir. Bir diğer kısıtlılık, çalışmamızın majör abdominal cerrahi geçiren hastalar üzerinde yapılmasıdır, ancak daha ayrıntılı cerrahilerde de yapılabilir. Cerrahi sırasında intraabdominal basıncın ölçülmemesi diğer bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir.

Avantajlar

Çalışmamızın en önemli avantajı plazma NGAL'in, akut böbrek hasarını erken dönemde tespit edebilmiş olmasıdır. Plazma NGAL değerine sıfırıncı saatte bakılması ve bazal değer olarak alınması bir diğer avantajıdır. Çalışmamızın üçüncü avantaj olarak tek ekip tarafından yapılmış olmasıdır.

6 SONUÇ

Majör abdominal cerrahi geçiren hastalar üzerinde yapmış olduğumuz araştırmanın sonucunda;

- Çalışmamıza dahil edilen 60 hastadan 9'unda (%15) akut böbrek hasarı gelişmiştir.
- Plasma NGAL seviyesinin, Kreatinin değerinden çok daha erken yükselmesi, böylece akut böbrek hasarını daha erken, postoperatif 6. saatte tespit ettiği görülmüştür.
- Kreatinin değerlerine göre 60 hastadan 9'unda (%15) postoperatif 48. saatte akut böbrek hasarı gelişmiştir.
- NGAL değeri 90'nın üzerinde olan hastalarda beyaz küre sayında zaman içerisinde gözlenen değişim anlamlı bulunmamıştır. Böylece NGAL değerlerinin artışı, artan beyaz küre sayısına bağlı olmamıştır.

- NGAL değeri 90'nın üzerinde olan hastalarda postoperatif 24. ve 48. saatlerde saatlik idrar çıkışında azalma görülmüştür.
- NGAL değeri 90'nın üzerinde olan hastalarda laktat değişim değerleri anlamlı bulunmamıştır.
- Plasma NGAL ile KDIGO evrelemesi arasında ilişki mevcuttur.
- Cerrahi ameliyat sonrası 2 ay takip sırasında ABH gelişen hastaların hiçbirinde RRT (renal replasman tedavisi) ihtiyaı görülmemiştir.
- Cerrahi ameliyattan sonra 2 ay takip sırasında hastalar arasında ölüm insidansı görülmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Gameiro, J., Fonseca, J. A., Marques, F. & Lopes, J. A. Management of Acute Kidney Injury Following Major Abdominal Surgery: A Contemporary Review. *J. Clin. Med.* **9**, (2020).
2. Vaara, S. T. & Bellomo, R. Postoperative renal dysfunction after noncardiac surgery. *Curr. Opin. Crit. Care* **23**, 440–446 (2017).
3. Uchino, S. *et al.* Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* **294**, 813–818 (2005).
4. Thakar, C. V. Perioperative acute kidney injury. *Adv. Chronic Kidney Dis.* **20**, 67–75 (2013).
5. Grams, M. E. *et al.* Acute Kidney Injury After Major Surgery: A Retrospective Analysis of Veterans Health Administration Data. *Am. J. kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **67**, 872–880 (2016).
6. O'Connor, M. E., Kirwan, C. J., Pearse, R. M. & Prowle, J. R. Incidence and associations of acute kidney injury after major abdominal surgery. *Intensive Care Med.* **42**, 521–530 (2016).
7. Ronco, C., Bellomo, R. & Kellum, J. A. Acute kidney injury. *Lancet (London, England)* **394**, 1949–1964 (2019).
8. Khwaja, A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron. Clin. Pract.* **120**, c179-84 (2012).
9. Pannu, N., James, M., Hemmelgarn, B. & Klarenbach, S. Association between AKI, recovery of renal function, and long-term outcomes after hospital discharge. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **8**, 194–202 (2013).
10. Muñoz-García, A. J. *et al.* Clinical impact of acute kidney injury on short- and long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation with the

CoreValve prosthesis. *J. Cardiol.* **66**, 46–49 (2015).

11. Chawla, L. S. *et al.* Association between AKI and long-term renal and cardiovascular outcomes in United States veterans. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **9**, 448–456 (2014).
12. Lopez-Delgado, J. C. *et al.* Influence of acute kidney injury on short- and long-term outcomes in patients undergoing cardiac surgery: risk factors and prognostic value of a modified RIFLE classification. *Crit. Care* **17**, R293 (2013).
13. Thongprayoon, C. *et al.* Diagnostics, Risk Factors, Treatment and Outcomes of Acute Kidney Injury in a New Paradigm. *Journal of clinical medicine* vol. 9 (2020).
14. Srisawat, N. *et al.* Variation in risk and mortality of acute kidney injury in critically ill patients: a multicenter study. *Am. J. Nephrol.* **41**, 81–88 (2015).
15. Waikar, S. S., Curhan, G. C., Wald, R., McCarthy, E. P. & Chertow, G. M. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J. Am. Soc. Nephrol.* **17**, 1143–1150 (2006).
16. Elseviers, M. M. *et al.* Renal replacement therapy is an independent risk factor for mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit. Care* **14**, R221 (2010).
17. Saadat-Gilani, K., Zarbock, A. & Meersch, M. Perioperative Renoprotection: Clinical Implications. *Anesth. Analg.* **131**, 1667–1678 (2020).
18. Thakar, C. V, Arrigain, S., Worley, S., Yared, J.-P. & Paganini, E. P. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J. Am. Soc. Nephrol.* **16**, 162–168 (2005).
19. Biteker, M. *et al.* Incidence, risk factors, and outcomes of perioperative acute kidney injury in noncardiac and nonvascular surgery. *Am. J. Surg.* **207**, 53–59 (2014).
20. Cruz, D. N. *et al.* Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med.* **36**, 444–451 (2010).
21. Herget-Rosenthal, S., Metzger, J., Albalat, A., Bitsika, V. & Mischak, H.

- Proteomic biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Prilozi* **33**, 27–48 (2012).
22. Aydoğdu, M. *et al.* The use of plasma and urine neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and Cystatin C in early diagnosis of septic acute kidney injury in critically ill patients. *Dis. Markers* **34**, 237–246 (2013).
 23. Kellum, J. A., Levin, N., Bouman, C. & Lameire, N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr. Opin. Crit. Care* **8**, 509–514 (2002).
 24. Lassnigg, A. *et al.* Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J. Am. Soc. Nephrol.* **15**, 1597–1605 (2004).
 25. Griffin, B. R. *et al.* Stage 1 acute kidney injury is independently associated with infection following cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **161**, 1346-1355.e3 (2021).
 26. Sampaio, M. C. *et al.* Comparison of diagnostic criteria for acute kidney injury in cardiac surgery. *Arq. Bras. Cardiol.* **101**, 18–25 (2013).
 27. Er, R. E., Ulusal Okyay, G., Aygencel B Kmaz, G., Türko Lu, M. & Erten, Y. Comparison Between RIFLE, AKIN, and KDIGO: Acute Kidney Injury Definition Criteria for Prediction of In-hospital Mortality in Critically Ill Patients. *Iran. J. Kidney Dis.* **14**, 365–372 (2020).
 28. Symons, J. M. Moving beyond supportive care--current status of specific therapies in pediatric acute kidney injury. *Pediatr. Nephrol.* **29**, 173–181 (2014).
 29. Salmasi, V. *et al.* Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology* **126**, 47–65 (2017).
 30. An, R., Pang, Q.-Y. & Liu, H.-L. Association of intra-operative hypotension with acute kidney injury, myocardial injury and mortality in non-cardiac surgery: A meta-analysis. *Int. J. Clin. Pract.* **73**, e13394 (2019).
 31. Ostermann, M., Liu, K. & Kashani, K. Fluid Management in Acute Kidney Injury. *Chest* **156**, 594–603 (2019).

32. Self, W. H. *et al.* Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. *N. Engl. J. Med.* **378**, 819–828 (2018).
33. Caironi, P. *et al.* Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N. Engl. J. Med.* **370**, 1412–1421 (2014).
34. Gameiro, J., Fonseca, J. A., Neves, M., Jorge, S. & Lopes, J. A. Acute kidney injury in major abdominal surgery: incidence, risk factors, pathogenesis and outcomes. *Ann. Intensive Care* **8**, 22 (2018).
35. Vincent, J.-L. *et al.* Perioperative cardiovascular monitoring of high-risk patients: a consensus of 12. *Crit. Care* **19**, 224 (2015).
36. Voldby, A. W. & Brandstrup, B. Fluid therapy in the perioperative setting—a clinical review. *J. intensive care* **4**, 27 (2016).
37. Chappell, D., Jacob, M., Hofmann-Kiefer, K., Conzen, P. & Rehm, M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* **109**, 723–740 (2008).
38. O'Malley, C. M. N. *et al.* A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. *Anesth. Analg.* **100**, 1518–24, table of contents (2005).
39. Sear, J. W. Kidney dysfunction in the postoperative period. *Br. J. Anaesth.* **95**, 20–32 (2005).
40. Welborn, M. B. *et al.* The relationship between visceral ischemia, proinflammatory cytokines, and organ injury in patients undergoing thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Crit. Care Med.* **28**, 3191–3197 (2000).
41. Gobé, G., Willgoss, D., Hogg, N., Schoch, E. & Endre, Z. Cell survival or death in renal tubular epithelium after ischemia-reperfusion injury. *Kidney Int.* **56**, 1299–1304 (1999).
42. Strunden, M. S., Heckel, K., Goetz, A. E. & Reuter, D. A. Perioperative fluid and volume management: physiological basis, tools and strategies. *Ann. Intensive Care* **1**, 2 (2011).
43. Navarro, L. H. C. *et al.* Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group. *Perioper. Med. (London, England)* **4**,

3 (2015).

44. Kjeldsen, L., Johnsen, A. H., Sengeløv, H. & Borregaard, N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J. Biol. Chem.* **268**, 10425–10432 (1993).
45. Schmidt-Ott, K. M. *et al.* Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J. Am. Soc. Nephrol.* **18**, 407–413 (2007).
46. Mishra, J. *et al.* Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J. Am. Soc. Nephrol.* **15**, 3073–3082 (2004).
47. Filiopoulos, V., Biblaki, D. & Vlassopoulos, D. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a promising biomarker of contrast-induced nephropathy after computed tomography. *Ren. Fail.* **36**, 979–986 (2014).
48. Devarajan, P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin--an emerging troponin for kidney injury. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* vol. 23 3737–3743 (2008).
49. Devarajan, P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomark. Med.* **4**, 265–280 (2010).
50. Devarajan, P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: new paths for an old shuttle. *Cancer Ther.* **5**, 463–470 (2007).
51. Huo, W., Zhang, K., Nie, Z., Li, Q. & Jin, F. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel kidney-specific injury molecule playing potential double-edged functions in kidney injury. *Transplant. Rev. (Orlando)*. **24**, 143–146 (2010).
52. Bailly, V. *et al.* Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. *J. Biol. Chem.* **277**, 39739–39748 (2002).
53. Vaidya, V. S., Ramirez, V., Ichimura, T., Bobadilla, N. A. & Bonventre, J. V. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **290**, F517-29 (2006).
54. Deckert, T. *et al.* Microalbuminuria. Implications for micro- and macrovascular disease. *Diabetes Care* **15**, 1181–1191 (1992).

55. Kaplan, N. M. Microalbuminuria: a risk factor for vascular and renal complications of hypertension. *Am. J. Med.* **92**, 8S-12S (1992).
56. Metzger, J. *et al.* Urinary excretion of twenty peptides forms an early and accurate diagnostic pattern of acute kidney injury. *Kidney Int.* **78**, 1252–1262 (2010).
57. Zhang, Z., Lu, B., Ni, H., Sheng, X. & Jin, N. Microalbuminuria can predict the development of acute kidney injury in critically ill septic patients. *J. Nephrol.* **26**, 724–730 (2013).
58. Westhuyzen, J. *et al.* Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **18**, 543–551 (2003).
59. Miyata, T., Jadoul, M., Kurokawa, K. & Van Ypersele de Strihou, C. Beta-2 microglobulin in renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* **9**, 1723–1735 (1998).
60. Garçon, G. *et al.* Biologic markers of oxidative stress and nephrotoxicity as studied in biomonitoring of adverse effects of occupational exposure to lead and cadmium. *J. Occup. Environ. Med.* **46**, 1180–1186 (2004).
61. Shlipak, M. G. *et al.* Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N. Engl. J. Med.* **352**, 2049–2060 (2005).
62. Gracie, J. A., Robertson, S. E. & McInnes, I. B. Interleukin-18. *J. Leukoc. Biol.* **73**, 213–224 (2003).
63. Parikh, C. R., Jani, A., Melnikov, V. Y., Faubel, S. & Edelstein, C. L. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am. J. kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **43**, 405–414 (2004).
64. Thomas, M. E., Morrison, A. R. & Schreiner, G. F. Metabolic effects of fatty acid-bearing albumin on a proximal tubule cell line. *Am. J. Physiol.* **268**, F1177–84 (1995).
65. Maatman, R. G., Van Kuppevelt, T. H. & Veerkamp, J. H. Two types of fatty acid-binding protein in human kidney. Isolation, characterization and localization. *Biochem. J.* **273** (Pt 3, 759–766 (1991).
66. Pelsers, M. M. A. L., Hermens, W. T. & Glatz, J. F. C. Fatty acid-binding

- proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin. Chim. Acta.* **352**, 15–35 (2005).
67. Xu, Y., Xie, Y., Shao, X., Ni, Z. & Mou, S. L-FABP: A novel biomarker of kidney disease. *Clin. Chim. Acta.* **445**, 85–90 (2015).
 68. Doi, K., Noiri, E. & Sugaya, T. Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new renal biomarker in critical care. *Curr. Opin. Crit. Care* **16**, 545–549 (2010).
 69. Shavit, L., Dolgoker, I., Ivgi, H., Assous, M. & Slotki, I. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of complications and mortality in patients undergoing non-cardiac major surgery. *Kidney Blood Press. Res.* **34**, 116–124 (2011).
 70. Teixeira, C. *et al.* Acute kidney injury after major abdominal surgery: a retrospective cohort analysis. *Crit. Care Res. Pract.* **2014**, 132175 (2014).
 71. Cho, E. *et al.* The incidence and risk factors of acute kidney injury after hepatobiliary surgery: a prospective observational study. *BMC Nephrol.* **15**, 169 (2014).
 72. Rydén, L., Sartipy, U., Evans, M. & Holzmann, M. J. Acute kidney injury after coronary artery bypass grafting and long-term risk of end-stage renal disease. *Circulation* **130**, 2005–2011 (2014).
 73. Cruz, D. N. *et al.* North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI): targeting the problem with the RIFLE Criteria. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2**, 418–425 (2007).
 74. Lopes, J. A. *et al.* Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit. Care* **12**, R110 (2008).
 75. Hultström, M., Becirovic-Agic, M. & Jönsson, S. Comparison of acute kidney injury of different etiology reveals in-common mechanisms of tissue damage. *Physiol. Genomics* **50**, 127–141 (2018).
 76. Kim, M., Brady, J. E. & Li, G. Variations in the risk of acute kidney injury across intraabdominal surgery procedures. *Anesth. Analg.* **119**, 1121–1132 (2014).
 77. An, Y., Shen, K. & Ye, Y. Risk factors for and the prevention of acute kidney

- injury after abdominal surgery. *Surg. Today* **48**, 573–583 (2018).
78. Lokhandwala, S. *et al.* Absolute lactate value vs relative reduction as a predictor of mortality in severe sepsis and septic shock. *J. Crit. Care* **37**, 179–184 (2017).
 79. Bou Chebl, R. *et al.* Serum lactate is an independent predictor of hospital mortality in critically ill patients in the emergency department: a retrospective study. *Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med.* **25**, 69 (2017).
 80. O'Connor, E. & Fraser, J. F. The interpretation of perioperative lactate abnormalities in patients undergoing cardiac surgery. *Anaesth. Intensive Care* **40**, 598–603 (2012).
 81. Pucino, V., Bombardieri, M., Pitzalis, C. & Mauro, C. Lactate at the crossroads of metabolism, inflammation, and autoimmunity. *Eur. J. Immunol.* **47**, 14–21 (2017).
 82. Devarajan, P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* **17**, 1503–1520 (2006).
 83. Bonventre, J. V & Zuk, A. Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? *Kidney Int.* **66**, 480–485 (2004).
 84. Göcze, I. *et al.* Biomarker-guided Intervention to Prevent Acute Kidney Injury After Major Surgery: The Prospective Randomized BigpAK Study. *Ann. Surg.* **267**, 1013–1020 (2018).
 85. Bagshaw, S. M. & Wald, R. Strategies for the optimal timing to start renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* **91**, 1022–1032 (2017).
 86. Hoste, E. A. J. *et al.* Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat. Rev. Nephrol.* **14**, 607–625 (2018).
 87. Hoste, E. A. J. *et al.* Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* **41**, 1411–1423 (2015).
 88. Wheeler, D. S. *et al.* Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Crit. Care Med.* **36**, 1297–1303 (2008).

89. Mishra, J. *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet (London, England)* **365**, 1231–1238 (2005).

