

KLİNİK ARAŞTIRMA**AKUT KALP YETMEZLİKLİ HASTALARDA
ARTMIŞ İDRAR NÖTROFİL JELATİNAZ'LI
LİPOKALİN DÜZEYLERİNİN BÖBREK
İŞLEVLERİNİN BOZULMASINDAKİ
ÖNGÖRÜ DEĞERİ**

THE PREDICTIVE VALUE OF THE RELATIONSHIP BETWEEN INCREASED LEVELS OF URINARY NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN AND THE RISK OF DEGRADATION OF RENAL FUNCTION IN THE PATIENTS WITH ACUTE CARDIAC FAILURE

Mehmet TANRISEV
Seda BOSTANCI
Hülya ÇOLAK
Yusuf KURTULMUŞ

ÖZET

Amaç: Akut kalp yetmezlikli hastalarda renal fonksiyondaki bozulma genellikle kötü prognozla direkt ilişkilendirilmektedir. Kalp yetmezliği olan hastalarda serum kreatinin değerlerindeki yükselme kardiyovasküler ölüm riskini de artırmaktadır. Nötrofil Jelatinazlı Lipokalin (NjL) tubuler epitelyal hasarda nefron tarafından salgılanan ve akut renal tübüler hasarı gösteren bir erken belirteçtir. Kalp Yetmezliği tedavisi sonrası NjL akut böbrek hasarı belirteci olarak kullanılıp kullanılamayacağı araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 01.01.2009- 01.12.2009 tarihleri arasında Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği tarafından akut kalp yetmezliği tanısı ile yatırılan 40 vaka alındı. Tüm olguların yaş, cinsiyet, yandaş hastalıkları, kullandığı ilaçlar, üre, kreatinin, geliş idrar NjL düzeyi, transtorasik ekokardiyografi ile saptanan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları ve tedavi sonrası 72. saat kreatinin ve idrar NjL değerleri kaydedildi. Olguların glomerüler filtrasyon oranı Cockcroft - Gault formülü ile hesaplandı. Hastaların 17 si kadın (%42,5), 23 ü erkekti (%57,5). Yaş ortalaması 67±10 du. Tüm hastalarımızın eşlik eden hastalıkları bulunmaktaydı. Kontrol kreatininde artma olan 19 hastamız vardı.

Bulgular: Bu hastalarda kontrol NjL düzeylerini geliş NjL düzeylerine göre yüksek ve istatistiksel açıdan anlamlı saptadık. Kalp yetmezlikli hastalarda böbrek fonksiyon kötüleşmesi ile üriner NjL düzeyleri arasında ilişki olduğuna inanıyoruz.

Nefroloji Bölümü

(Uz.Dr. M. Tanrısev, Uz.Dr. H. Çolak)

İç Hastalıkları Kliniği

(Uz. Dr. Seda Bostancı)

Biyokimya Bölümü

(Uz. Dr. Yusuf Kurtulmuş)

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Yazışma: Uz. Dr. Hülya ÇOLAK

Sonuç: Yapılacak yeni çalışmalar doğrultusunda NJL akut böbrek hasarı belirteci olarak kullanılmaya başlanacağını düşünüyöruz.

Anahtar Sözcükler: Akut böbrek yetmezliği, Kalp yetmezliği, Nötrofil Jelatinaz'lı Lipokalin

SUMMARY

Aim: Renal dysfunction is mostly associated with poor prognosis in the patients with acute heart failure. Elevated serum creatinine values in patients with heart failure also increase the risk of cardiovascular death. In these patients, renal dysfunction can be avoided by early detection of acute kidney injury. Neutrophil Gelatinase –Associated Lipocalin is an early marker for acute renal tubular damage and secreted by the nephrons when the tubulus epithelium is damaged . We assessed Neutrophil Gelatinase –Associated Lipocalin as an early marker of acute kidney damage in patients with congestive heart failure.

Material and Method: Forty patients with acute heart failure admitted to Tepecik Education and Research Hospital Internal Medicine Clinic between 01.01.2009 and 01.12.2009 were included in the study. Seventeen patients were female (%42,5), and 23 were male (%57,5). The mean age of the patients was 67±10 years. Age, sex, comorbid diseases, medications, serum levels of urea and creatinine, urine levels of Neutrophil Gelatinase –Associated Lipocalin and left ventricular ejection fractions by transthoracic echocardiography were detected at admission. Serum levels of creatinine and urine levels of Neutrophil Gelatinase –Associated Lipocalin were detected after 72 hrs of treatment in the study population. In 19 patients, the serum creatinine increased to the levels of acute kidney injury. Glomerular filtration rate of the cases was calculated with Cockcroft – Gault Formula.

Findings: The control Neutrophil Gelatinase –Associated Lipocalin levels were higher than the initial Neutrophil Gelatinase –Associated Lipocalin levels with a statistical significance. We believe that there's a relationship between urinary Neutrophil Gelatinase –Associated Lipocalin levels and renal dysfunction in patients with heart failure.

Conclusion: We assume that Neutrophil Gelatinase –Associated Lipocalin can be used as an acute kidney injury marker in the near future.

Key words: Acute renal failüre, Heart failure, Neutrophil Gelatinase –Associated Lipocalin

GİRİŐ

Kalp yetmezliği (KY), kardiyovasküler hastalık ve ölüm sebeplerinin başında gelmektedir. Aynı zamanda 65 yaş üstü hasta grubunun hastaneye başvurma nedenleri arasında ilk sırada yer alır. Kronik kalp yetmezliği ile birlikte sık görülen ve hem tedavi seçeneklerini hem de yaşam kalitesini ve sağ kalımı etkileyen önemli sorunlardan birisi böbrek fonksiyon bozukluğudur (1). Kalp yetmezlikli hastalarda böbrek fonksiyonundaki bozulma genellikle kötü prognozla direkt ilişkilendirilmektedir. Kalp yetmezliği olan hastalarda serum kreatinin değerlerindeki yükselme kardiyovasküler ölüm riskini de artırmaktadır. Böbrek fonksiyonundaki bozulmanın takibi serum kreatinin seviyelerinin seri ölçümleri ile yapılmaktadır. Ancak hedef organ hasarını göstermede serum kreatinindeki yükselme geç bulgu olabilmektedir. Akut böbrek hasarının erken tespiti ile böbrek fonksiyon bozukluğu bu tip hastalarda önlenebilecektir. tübüler epitelyal hasarda nefron tarafından salgılanan ve akut renal tübüler hasarı gösteren bir erken belirteçtir (2-3). Hem idrar hem de serum seviyeleri kardiyovasküler cerrahi sonrası, kardiyak kataterizasyonla görüntüleme sonrası, hemolitik üremik sendrom ve böbrek transplantas-

yonu sonrasındaki erken belirteç olarak kullanımı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (4-8). Akut renal hasarlanma ile renal tübüllerde mRNA ekspresyonun hızlı bir şekilde olduğu gösterilmiştir. İdrar ve serum seviyeleri akut böbrek hasarını gösteren bağımsız birer belirteçtir (9-10,11,12). Çalışmamızın amacı idrar düzeylerinin akut kalp yetmezlikli hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğunu göstermede erken bir gösterge olduğunu vurgulamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 01.01.2009-01.12.2009 tarihleri arasında Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği tarafından akut dekompanze kalp yetmezliği tanısı ile yatırılan ve NYHA New York Kalb Derneği evre 3 veya 4 (13) olan 40 vaka alındı. Çalışmaya konjenital kalp hastalığı bulunan, bilinen idrar yolu enfeksiyonu olan, bilinen nefrotoksik ajan uygulanan (kontrast nefropatisi vb.) ve diyalize giren son dönem böbrek yetmezlikli hastalar alınmadı. Tüm olguların yaş, cinsiyet, yandaş hastalıkları, kullandığı ilaçlar, üre, kreatinin, başlangıç idrar düzeyi, transtorasik ekokardiyografi ile saptanan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları (EF) ve klasik akut dekompanze kalp

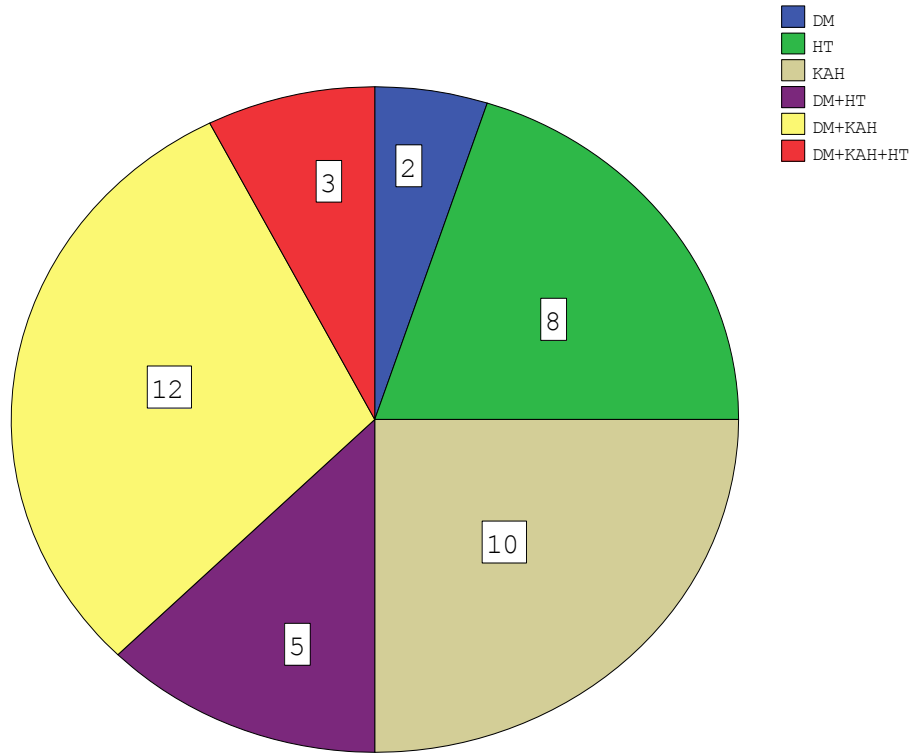
yetmezliği tedavisi sonrası (14) 72. saat kreatinin ve idrar değerleri kaydedildi. Olguların GFR si Cockcroft - Gault formülü ile hesaplandı. Veri toplama tamamlanana kadar -80 derecede vortex içinde bekletildi. Ayrıca araştırma ile ilgili İzmir tepecik eğitim araştırma hastanesi etik kurulundan onay alındı. Biyokimyasal parametre düzeyleri Olympus Au 640 otoanalizöründe ölçüldü. Üriner düzeyi Architect analizörü ile (analizör monoklonal antikor ile kaplı mikropartiküllerden oluşmaktadır) Abbott Diagnostics cihazı ile spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Ölçüm sonucu çıkan değerleri kreatinin değerleri ile karşılaştırıldı. Tedavi sonrası 72. saatte bakılan kreatininde gelişe göre 0,3 mg/dl ve üstünde artış olması böbrek fonksiyon kötüleşmesi olarak değerlendirildi.

İstatistik yöntemleri

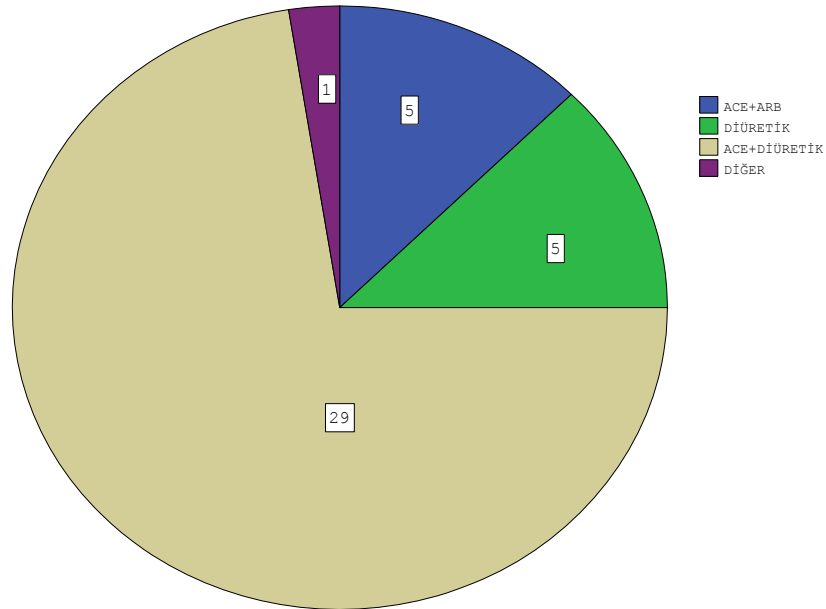
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t testi ve korelasyon analizi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya 40 hasta alındı. Hastaların 17'si kadın (%42,5), 23'ü erkek (%57,5) idi. Yaş ortalaması 67 ± 10 du. Olguların kronik hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar şekli-1 ve şekli-2'de gösterildi.



Şekil 1. Vakaların kronik hastalık dağılımı.



Şekil-2: Vakaların kullandıkları ilaç dağılımı

Tablo 1: Geliş ve tedavi sonrası NGAL düzeyinin cinsiyet ve kronik hastalıkla durumunun tanımlanması

Kronik hastalık	Cinsiyet	Arteriyel basınç ortalaması	Geliş düzeyi Ortalama	Tedavi sonrası NGAL düzeyi Ortalama	Sayı
DM	Kadın	75±5	1,9±0,6	3,5±2,2	2
	Erkek	Yok	Yok	Yok	Yok
HT	Kadın	78±8	0,5±0,3	0,8±0,7	5
	Erkek	80±10	0,7±0,3	2,1±1,9	3
KAH	Kadın	80	0,4	0,7	1
	Erkek	77±12	3,4±3,5	3±1,2	9
DM+HT	Kadın	75±5	1,2±0,8	2,3±2,7	2
	Erkek	80±10	2,4±1,8	4,2±1	3
DM+KAH	Kadın	80±10	3,2±3,7	2,3±1	5
	Erkek	85±9	2,5±2,9	4,2±2	7
DM+HT+KAH	Kadın	85±5	2,3±1,9	3,9±0,8	2
	Erkek	75	0,4	2,3	1

NYHA'ya göre Evre 3 de 19 (%47,5) , evre 4 de 21 (%52,5) olgu vardı. Hastaların ortalama EF: % 41,4±24, kreatinin seviyesi 1,4± 0,7 mg/dl idi. Tedavi sonrası 3. gün bakılan kreatinini 1,8±0,8 mg/dl arasında değişmekteydi. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ortalama 50,9±18,8 ml /dk idi. Hastalarımızın geliş ve tedavi sonrası düzeyinin cinsiyet ve kronik hastalık durumuna göre tanımlanması tablo-1'de gösterildi.

Tedavi sonrası kreatininde artış olan 19 hastamız vardı. Bu hastaların hepsinde HT, KAH, DM tek

başına veya beraber bulunuyordu. 19 hastanın 5'i diüretik, 14'ü beraberinde ACE-İ de kullanıyordu. Yaş ortalaması 69 olan hastaların 10'u evre 3 idi. EF ortalaması %42.3 idi, geliş NGAL ortalaması: 1.02, kontrol ortalaması 3.5 du. Tedavi sonrası kreatinindeki artışa etki eden faktörleri inceleme amacı taşıyan çalışmamızda parametreleri ve etkilerini inceledik. Yapılan istatistik sonunda kronik hastalık, ilaç kullanımı, yaş, cinsiyet, böbrek yetmezliği evresi, GFR, EF

değerleri ile kreatininde yükselme arasında anlamlı ilişki kuramadık.

Geliş ve kontrol değerleri arasında düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p < 0,05$). Buna göre tedavi sonrası kreatininde yükselme olan grupta, yükselme olmayan gruba göre geliş seviyeleri düşük iken, tedavi sonrası seviyeleri ise diğer gruba göre yüksekti. Çalışma parametrelerimizin birbirleri ile korelasyonlarına baktığımızda yaş ile diğer parametreler arasında korelasyon bulunamadı. Kronik hastalıkla geliş ve tedavi sonrası arasında, GFR ile tedavi sonrası kreatinin yükselmesi arasında korelasyon kurulamadı. Ancak EF ve GFR ile geliş arasında negatif yönde korelasyon olduğu görüldü. Tedavi sonrası kreatinin ile kontrol arasında kuvvetli pozitif korelasyon olduğu kanıtlandı ($p < 0,001$). Diğer parametrelerimiz ve sonuçlarımız aşağıdaki tablo 2’de gösterildi.

Tablo 2. Parametrelerimiz arası korelasyon ilişkileri olanlar belirtildi.

PARAMETRELER	P DEĞERİ	
Kadın cinsiyet	LVEF	R: 0,342 $p < 0,05$
Erkek cinsiyet	Kontrol	R: - 0,352 $p < 0,05$
Kronik hastalık	LVEF	R: -0,378 $p < 0,05$
evre3-4	Geliş NGAL	R: 0,321 $p < 0,05$
evre 3-4	Kontrol NGAL	R: 0,321 $p < 0,05$
LVEF	Geliş NGAL	R: -0,317 $p < 0,05$
Geliş kreatinin	Geliş NGAL	R: 0,388 $p < 0,05$
Kontrol kreatinin	Kontrol NGAL	R: 676 $p < 0,001$
Üre	Geliş NGAL	R: 529 $p < 0,001$
GFR	Geliş NGAL	R: -0,446 $p < 0,05$

TARTIşMA

Böbrek fonksiyon kötüleşmesi akut dekompanse kalp yetmezlikli hastalarda kötü prognozla doğrudan bağlantılıdır. Böbrek fonksiyon kötüleşmesinin altındaki sebepler multifaktöriyal olup bir kısmı konjesyonu çözmeye yönelik agresif diüretik tedavisinin kardiyorenal etkileri ile ilişkilidir. Böbrek fonksiyon kötüleşmesinin erken tespiti prognostik açıdan son organ hasarının oluşmadan saptanabilmesi açısından önemlidir. Akut kalp yetmezlikli hastalarda kötü böbrek fonksiyonlarını geleneksel olarak açıklayan mekanizmalar; yüksek diürez ve böbrek perfüzyonu azalması ve düşük EF’nin sebep olduğu tübüler hasardır. Bu durumlar artmış nörohümorale aktivite ve bozulmuş

tübüloglomerüler yanıtı sebep olmakta ve daha önce yapılmış çalışmalarda gösterildiği üzere venöz konjesyondan ziyade düşük kardiyak outputun kalp yetmezlikli hastalarda böbrek fonksiyon kötüleşmesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (15). Bu Kardiyorenal sendrom Tip 2 olarak adlandırılır. Kardiyorenal sendromlar 5 alt tipe ayrılmaktadır, bizim çalışmamızın konusu olan hastalar tip 2 ye girmektedir, burada hasar öncelikle kalpte olup buna bağlı olarak böbrek fonksiyon bozukluğu vardır (16).

Açıkçası hiçbir mekanizma tek başına kalp yetmezliği ile böbrek hasarı arasındaki ilişkiyi tek başına açıklayamamaktadır. Böbrek fonksiyon bozukluğu gösteren hasta grubunun heterojenitesi nedeni ile böbrek hasarının erken ve duyarlı olarak belirlenmesini sağlayacak gibi belirteçlerin araştırılmasına ihtiyaç duyulmuştur (17,18). Kreatininin böbrek hasarını izlemedeki yeri iyi bilinmektedir. Ancak kreatinin GFR’deki minor değişiklikleri saptama selektivitesinden yoksun olup ancak GFR’de düşüklük yapacak bir değişiklik olduğunda saptama olanağı vermektedir. Bu nedenle erken dönemde böbrek hasarını tespit edebilecek biyomarkere ihtiyaç duyulmuştur. Bunlar arasında idrar KIM-1, NAG, gibi erken belirteçlerin kullanımı klinik açıdan önem taşımaktadır (19).

Böbrek yetmezliğinde serum ve idrar düzeyleri büyük ölçüde artış gösterdiği için tübüler hasarın belirteci olduğu düşünölmüştür (17). başlıca akut böbrek yetmezlikli hastalarda çalışılmış, kardiyopulmoner bypass ameliyatı sürecinde akut böbrek fonksiyon bozukluğu gösteren hastalarda üriner serum kreatinin artışından önce yükselen bir belirteç olarak saptanmıştır (18,20).

Yapılan bir çalışmada acil servise başvuran geniş bir hasta grubunda erken artmış düzeyleri ile akut böbrek hasarı arasında ilişki bulunmuştur (21). Arash Aghel ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada akut dekompanse kalp yetmezlikli hastalarda böbrek fonksiyonları kötüleşenlerde başvuru düzeylerinin kötüleşmeyen hastalara göre daha yüksek olduğunu saptamışlar (22). Biz ise yaptığımız çalışmada tedavi sonrası kreatininde yükselme olan grupta olmayana göre geliş değerlerinin ortalaması düşük iken, tedavi sonrası tekrar edilen ortalaması ise diğer gruba göre yüksek saptadık. alışmalar arası bu farklılık çalışmaya katılan hasta sayısının az olması ve bu hastaların stabil dönemlerindeki bazal kreatinin seviyelerinin bilinmemesinden kaynaklanıyor olabilir. Kevin Damman ve arkadaşları 90 kronik kalp

yetmezlikli (LVEF<%45) ve 20 sağlıklı erişkini karşılaştırdıkları çalışmada uriner seviyelerinin sağlıklı erişkinlere göre kalp yetmezliklilerde artmış olduğunu saptamışlardır (23). Aynı çalışmada uriner seviyeleri ile kalp yetmezliği etyolojisi, NYHA sınıfı ve hemogloblin seviyeleri arasında da ilişki bulunabileceği ancak ile renal disfonksiyonun farklı bozulmuş seviyeleri arasında ilişki olmadığı saptandı (23). Bizim alışmamızda da farklı bozulmuş böbrek fonksiyonu seviyeleri ile düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptamadık. Kronik kalp yetmezlikli hastalarda azalmış renal perfüzyona bağlı kronik hipoksik tübüler hasar azalmış GFR ile ilişkili saptanmış (24,25). Kevin Sherasta ve arkadaşları kronik sistolik kalp yetmezlikli hastalarda artmış plazma seviyeleri ile NYHA sınıfı, yaş, bozulmuş renal fonksiyon ve diyastolik disfonksiyon indeksleri arasında anlamlı ilişki saptamışlar fakat aynı çalışmanın akut kalp yetmezlik kolunda ile hemodinamik parametreler arasında ilişki saptanmamış olmasına karşın renal fonksiyon ile sıkı korelasyon izlenmiştir (26). Biz alışmamızda yaş ile diğer parametreler arasında korelasyon kuramadık. Kronik hastalıkla geliş ve kontrol arasında GFR ile tedavi sonrası kreatinin yükselmesi arasında korelasyon kuramadık. İstatiksel olarak ilişki kurulamamasının nedeni vaka sayısının az olmasına bağlanabilir. Kronik kalp yetmezlikli hastalarda sık izlenen azalmış GFR ve tübüler hasar durumunda yeni bir belirteç olabilir (22). lmleri henüz serum kreatinini yükselmeden tedaviyi ayarlamak, böbrek hasarını tahmin etmek ve beklenen hasarı önlemek için kullanılabilir (22).

Kalp yetmezlikli hastalarda biyobelirteç ölümünün zamanı belirleyebilmek böbrek hasarını öngörmek açısından önemlidir. Daha önce yapılan çalışmalarda böbrek hasarı gelişimi hastaneye yatıştan sonra günler içinde artmakta ve yatışın beşinci gününde ise plato çizmektedir (27). Bizim alışmamızda yatışın ilk ve nc günleri idrar düzeyleri bakılmış olup, böbrek yetmezliği gelişen hastalarda nc gün düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmasına karşın; artışının böbrek yetmezliğini öngörebileceği optimal zamanın saptanması açısından farklı zamanlarda ölümler yapılması düşünülebilir. Çalışmamızı kısıtlayan diğer faktörler ise hastaların günlük aldığı ve çıkardığı sıvı ölümleri, ağırlık takipleri, kullanılan diüretik dozları ve diğer tedavilerin etkileri çalışmamıza dahil edilmemesidir ve kontrol grubumuzun olmayışıdır. Ayrıca oldukça heterojen olan hasta grubunda gerçek bazal bir kreatinin değerinin saptanması ancak hasta

grubu klinik olarak stabil dönemde iken mümkün olabileceğinden bizim hasta grubumuzda bazal kreatinin değerlerinin bulunmaması da bir diğer kısıtlayıcı faktördür. Farklı NYHA grupları arasında değerleri açısından ilişki bulunabileceği de düşünülerek, NYHA sınıflarının karşılaştırılmaması çalışmamızı kısıtlayan faktörlerden bir diğeridir. İle böbrek fonksiyon kötüleşmesi arasındaki ilişkinin daha net anlaşılabilmesi için daha geniş hasta grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

LVEF ve GFR ile geliş arasında negatif yönde ilişki kurduk. Kontrol kreatinin ile kontrol arasında kuvvetli pozitif ilişki kurduk. Bu verilere göre böbrek hasarını gösteren bir belirteçtir. Ancak L'in böbrek hasarında erken belirteç olarak kullanımını göstermek açısından daha geniş hasta grupları ile farklı zaman aralıklarında ölümler yapılarak böbrek hasarını öngörebileceği ideal zamanın saptanmasının mümkün olabileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Yılmaz R, Arıcı M. Kalp yetmezliğinde böbrek fonksiyon bozukluğu ve tedavi. *Türk Kardiyoloji Dergisi*. 2006; 28-37.
2. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), A new marker of kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008; 241: 89-94.
3. Soni SS, Ronco C, Katz N, Cruz DN. Early Diagnosis of Acute Kidney Injury: The Promise of Novel Biomarkers. *Blood Purif*. 2009; 28: 165-74.
4. Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, Lee HT. Association between increases in Urinary Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin and Acute Renal Dysfunction after Adult Cardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2006; 105: 485-91.
5. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M. Identification of Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin as a Novel Early Urinary Biomarker for Ischemic Renal Injury. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14: 2534-43.
6. Capuano F, Goracci M, Luciani R, Gentile G, Roscitano A, Benedetto U, Sinatra R. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels after use of mini-cardiopulmonary bypass system. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009; 9: 797-801.
7. Bolognani D, Coppolino G, Campo S, Aloisi C, Nicocia G, Frisina N, Buemi M. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is associated with severity of renal disease in proteinuric patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23(1): 414-6.
8. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Dobrzycki S. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlations with cystatin C, serum creatinine and eGFR in patients with normal serum creatinine undergoing coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22(1): 295-6.
9. Nickolas TL, O' Rourke MJ, Yang Y, Sise ME et al. Sensitivity and Specificity of a Single Emergency Department Measurement of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated

- Lipocalin for Diagnosing Acute Kidney Injury. *Ann Intern Med.* 2008; 148(11): 810-20.
10. Aghel A, Shrestha K, Mullens W, Borowski A, Tang WH. Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Predicting Worsening Renal Function in Acute Decompensated Heart Failure. *J Card Fail.* 2010; 16(1): 49-54.
 11. Nałçacı SO, Ozener IC. Kalp Yetersizliđi ve Kardiyorenal Sendrom. *Klinik Geliřim.* 2011;24:56-62.
 12. Koca F, Tanboğa IH, Can MM, Őzkan A, Keleş N, Tokgŕz HC, Bezzin T, Kaymaz C. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in right and left heart failure: an observational study - Original Investigation. *Anadolu Kardiyol Dergi.* 2011; 133.
 13. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med.* 2008; 148(11): 810-9.
 14. Heart Failure Society of America, Lindenfeld J, Albert NM, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail.* 2010; 16(6): 1-194.
 15. Multens W., Abrahams Z., Francis GS., et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53(7): 589-96.
 16. Jois P, Mebazaa A. Cardio-renal syndrome type 2: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol.* 2012 Jan; 32(1): 26-30.
 17. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 17-25.
 18. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet.* 2005; 365: 1231-8.
 19. Iyngkaran P, Schneider H, Devarajan P, Anavekar N, Krum H, Ronco C. Cardio-renal syndrome: new perspective in diagnostics. *Semin Nephrol.* 2012 Jan; 32(1): 3-17.
 20. Waganer 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(3): 485-91.
 21. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med.* 2008; 148(11): 810-9.
 22. Aghel A, Shrestha K, Mullens W, Borowski A, Tang WH. Serum neutrophil gelatinase associated lipocalin in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2010; 16(1): 49-54.
 23. Damman K, van Veldhuisen DJ, Navis G, Voors AA, Hillege HL. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin , a marker of tubular damage, is increased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008; 10(1): 997-1000.
 24. Ljungman S., Laragh J.H., Cody R.J. Role of the kidney in congestive heart failure. Relationship of cardiac index to kidney function. *Drugs* 1990; 39: 10-21.
 25. Nangaku M, et al. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury; a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 17-25.
 26. Shrestha K, Borowski AG, Troughton RW, et al. Renal dysfunction is a stronger determinant of systemic neutrophil gelatinase associated lipocalin levels than myocardial dysfunction in systolic heart failure. *J Card Fail.* 2011; 17(6): 472-8.
 27. Gottlieb SS., Abraham W., Butler J., et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function among hospitalized patients. *J Card Fail.* 2002; 8(3): 136-41.

İLETİŐİM

Uz. Dr. Hŕlya Çolak
 Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
 İ Hastalıkları, Nefroloji Bŕlŕmŕ, İzmir
 Tel No: 0505 7656673
 Faks No: 0232 4571984