

# Kalp Cerrahisi Sonrasında Organ Hasarının Erken Belirteçleri Olarak Biyo-Belirteçler

Tijen Alkan Bozkaya

Medipol Üniversitesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümü, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Tijen Alkan Bozkaya  
Medipol Üniversitesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümü, TEM Avrupa Otoyolu Göztepe Çıkışı, No: 1 Bağcılar 34214 İstanbul - Türkiye  
Elektronik posta adresi / E-mail address: dr.tijenalkan@gmail.com  
Kabul tarihi / Date of acceptance: 23 Aralık 2014 / December 23, 2014

## ÖZET

Kalp cerrahisi sonrasında organ hasarının erken belirteçleri olarak biyo-belirteçler

"Biyo-belirteç" vücut tarafından üretilen, ölçülebilir ve biyolojik durumun teşhis ve ayırımı yansıtan kimyasal maddelerdir. Klinik tıpta kullanılan birçok "biyo-belirteç" gen, protein ve diğer kimyasal maddeler olup patoloji ve organ hasarını erken, hızlı tanı ve tedavi için yönlendirmektedir.

Hiçbir biyo-belirteç ideal olmamakla birlikte genel özellikleri bakımından yüksek duyarlı olmalı, erken teşhis yaptırabilmeli, belli bir kesim noktasına göre ilgili olguda risk değerlendirmesi yapılabilmesini sağlamalı, ayrıca tedaviye yanıtı yönlendirebilmeli ve ilgili hasar veya hastalık durumu için prognostik olmalıdır. İlgili yanıt ya da karakteristiği istatistiksel olarak güçlü olmalıdır. Ek olarak biyobelirteçler patoloji için özgün olmalı, diğer nedenlerden ayırt ettirebilmeli, hastalığın şiddeti ve klinik sonuçlar ile paralel olmalıdır.

Kardiyopulmoner bypas (KPB), bir ekstrakorporeal dolaşım modeli olup esas olarak bir pompa, rezervuar ve oksijenatörden oluşur. KPB'nin başlangıcında kan hastadan bu endotelial yüzey içermeyen ekstrakorporeal dolaşıma katılarak hastanın genotipi, peroperatif parametreler ve patolojinin kompleksitesine göre kalp cerrahisi sonrasında değişik derecelerde gelişen ve kanın hücre, hücre dışı veya humoral bileşenleri tarafından yönetilen inflamatuvar süreci başlatır.

Günümüzde güvenli klinik biyo-belirteçler gen teknolojileri ve proteomik teknikleri ile tespit edilmektedir. Bu yenilikçi tekniklerin kullanımı ile birçok değişik biyobelirteçler keşfedilip klinik uygulamaya girmiş ve diğer majör tıp dallarında olduğu gibi kalp cerrahisi alanında da çığır açmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Biyo-belirteçler, kardiyopulmoner bypas, organ hasarı, genomik, proteomik

## ABSTRACT

Biomarkers in cardiovascular surgery biomarkers as early predictors for organ damage after cardiac surgery

A biomarker is a measurable substance produced by the body and used to diagnose or determine the biologic state. Most biomarkers used in the clinical medicine are the genes, proteins or other chemical substances that are expressed in the pathology or organ damage, allowing for early and fast diagnosis and treatment. Ideally, biomarkers must be generally highly sensitive in order to make an early diagnosis; provide certain cut-off values to enable risk assessment, therapeutic guidance and have prognostic value.

Cardiopulmonary bypass (CPB) is a model of extracorporeal circulation consisting primarily of a pump, a reservoir and an oxygenator. At the initiation of CPB, blood is drained from the patient into the extracorporeal circuit which has non-endothelial surface. The inflammatory process occurs after cardiac surgery in varied degrees depending on the genotypes and peroperative parameters or complexity of the cardiac pathology. This process is mediated by cellular, noncellular or humoral components of the blood.

Today, safe clinical biomarkers are detected by gene technology and proteomics techniques. Using these innovative technologies, the discovery, validation and clinical use of several biomarkers have revolutionized the diagnosis and management in the field of cardiovascular surgery as well as other major medical disciplines.

**Key words:** Biomarkers, cardiopulmonary bypass, organ damage, genomics, proteomics

## GİRİŞ

Günümüzde bazı biyo-belirteçler ya da biyokimyasal öngörücüler, kardiyopulmoner bypas (KPB)'a bağlı gelişen organ hasarının erken tespitini sağladıkları gibi tekrarlayan ölçümleri her biri için ayrı organ hasarının monitörizasyonunu dolayısıyla klinik seyri ve tedavinin etkinliğini de gösterebilmektedirler. Biyo-belirteçler ameliyat sonrası yatak başında kan veya idrar tetkiki ile rutin biyokimyasal tetkikler alınırken kolayca alınıp kısa sürede sonuca ulaştır-

ran güvenilir kimyasal maddelerdir. Hiçbir biyo-belirteç ideal olmamakla birlikte genel özellikleri bakımından yüksek duyarlı olmalı, erken teşhis yaptırabilmeli, belli bir kesim noktasına göre ilgili olguda risk değerlendirmesi yapılabilmesini sağlamalı, ayrıca terapötik yanıtı yönlendirmeli ve ilgili hasar veya hastalık durumu için prognostik olmalıdır. İlgili yanıt ya da karakteristiği istatistiksel olarak güçlü olmalıdır. Günümüzde güvenli klinik biyo-belirteçler gen teknolojileri ve proteomik teknikleriyle tespit edilmektedir (1-4).

## Kalp Cerrahisi Sonrası Organ ve Doku Hasarını Belirlemede Bölgesel Olarak Daha Özgün “Biyolojik Belirteçler” Nelerdir?

Açık kalp operasyonları sonrası KPB'in doku ve organlar üzerinde oluşturduğu hücresel boyuttan majör klinik boyuta kadar olan negatif etki özellikle bazı organlarda özgün olarak hasar yaratır. Bunlar özellikle, kalp, beyin, akciğer, böbrek, karaciğer ve diğer organlar üzerine olumsuz etkilerle kliniğe yansır. Çoklu organ hasarı yaratabilen sistemik inflamatuvar reaksiyon en geniş hasar yaratan nedendir. Bunun etkileri pek çok organda fonksiyonel bozukluğa yol açar (1,2). Kalp üzerine olumsuz etkiler, miyokard hasarı sonucu gelişir. Akciğer üzerine negatif etkileri, klinikte hafif hipoksi ve taşipneden ileri boyutta erişkin solunum zorluğu sendromuna (ARDS) kadar olabilir. Nörolojik hasar etkileri baş dönmesi ve anksiyeteden daha ileri formlara kadar olabilir ki özellikle ameliyat öncesi geçirilmiş nörolojik hasar (geçici iskemik ataklar ve olumsuz sonuçları) öyküsü olan hastalarda bu tür komplikasyonlar daha sık görülür. Kardiyopulmoner bypas'dan en çabuk ve en sık etkilenen organ olan böbreklerde oluşan negatif etkiler, akut böbrek yetersizliğinin değişik seviyelerdeki geçici ya da kalıcı klinik yansımalarını oluşturur. Bu yan etkiler sadece organlar üzerinde değil hematolojik olarak da gelişebilir. Ameliyat sonrası anemi ve geçici trombositopeni, ağır klinik olgularda yaygın damar içi pıhtılaşmaya varan boyutta ciddi kanama-pıhtılaşma defektlerine yol açabilir. Bu tür olgular genelde, ameliyat öncesi kardiyak ve diğer organ rezervleri sınırdan veya düşük olan özellikle ileri yaş grubudur. Diğer olgularda ise bu tablolar daha minimal, klinik olarak sessiz ve kısa süreli olarak izlenir ve geçer.

Özetle açık kalp ameliyatları sırasında kullanılan KPB sonrası gelişen inflamatuvar ve nörohumoral deşarjın oluşturduğu medyatörlerin tüm vücutta yarattığı bölgesel veya genel depresyon etkisi tüm organlarda az yada çok hasar oluşturmaktadır. Ameliyat sonrası erken dönemde morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olan bu hasarların erken dönemde tanınmasında son yıllarda birçok biyo-belirteçten yararlanılmaktadır (1-4). Bunlar sayesinde daha kalıcı hasar oluşmadan önlem alınabilmekte ve ameliyat sonrası morbidite ve mortalite azalmaktadır. Hastaların kalp ameliyatı sonrası yoğun bakım ve hastane kalış süreleri azalmakta ve bu da ülke ekonomisine olumlu olarak yansımaktadır.

### Organ ve hastalığa özgün biyo-belirteçlerin normal ve patolojik değerleri ve klinikte anlamları

Günümüzde bu biyolojik belirteçlerden en sık kullanılanlar ve yeni uygulamaya konulanlar şöyle sıralanabilir;

**-Kardiyak hasar (miyokardiyal hasar) habercisi olarak biyo-belirteçler;** Miyokardiyal stres kardiomyositte gerilmeye, birçok peptid ve hormon salınımına ve sonuçta hücre ölüm veya nekroza ve bunun sonucunda da hücre sel toksik metabolitler ve inflamatuvar mediatörlerin açığa çıkmasına neden olur. **CRP (C-reaktif protein)** ve **laktat** seviyeleri bu konuda yol gösterici olabilir ama bu testler özgün olmayan testlerdir. **Troponinler** ve **natriüretik peptidler** bu konuda diğer biyo-belirteçlere göre en sık kullanılan ve daha özgün olan belirteçlerdir. Bunlar serumdan nekrotik kardiomyositleri ayırt ederek miyokardiyal hasarı belirleyebilirler.

**-Natriüretik peptidlerden, BNP** (beyin natriüretik peptid), gençlerde ve sağlıklı erişkinlerde 25 pg/ml altında ve **NT-proBNP** (Natriüretik peptidlerden-beyin natriüretik öncü peptid) değeri de 70 pg/ml'ye eşit veya küçüktür. 80-100 pg/ml üzerindeki değerler patolojik kabul edilir. Pediatrik olgularda ise matürüreye bağlı değişiklik gösteren normal değerler şöyle özetlenebilir: doğumdan-ilk 7 güne kadar 170 pg/ml'a kadar normal iken 7 günden 19 yaşa dek 41 pg/ml'ye kadar normal sayılmakta özellikle 140 pg/ml üzerindeki değerler çocuklarda kalp yetersizliğinin ciddi olduğunun göstergesidir (5). Miyokardiyal hasar sonucu sıvı dengesi ve sistemik vasküler direnç bozularak bu peptidin salınımını artırır. Her iki biyo-belirteç de erişkin kalp yetersizliğinde risk sınıflamasında kullanılır. Yapılan çalışmalar BNP'nin sadece tanı koydurucu değil aynı zamanda prognozu da belirleyici olduğunu göstermiştir. Ayrıca kalp içi sağ-sol şantlı geçişi olan (atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, patent duktus arteriosus gibi) ve tek ventrikül fizyolojisine sahip kompleks pediatrik olgularda BNP değerleri aşırı hacim yükünün tespitine ve klinik seyri yorumlamaya yarar. Bu olgularda eşik değerin 45 pg/ml olarak alınması önerilmektedir.

### Kardiyak Hasar Biyo-Belirteçleri

*Kardiyak biyo-belirteçlerden en sık kullanılanlar; kreatinin kinaz ve kreatinin kinaz MB, troponinler (cTnI ve cTnT)'dir.*

**Troponinler**, kompleks miyokardiyal sarkomerik kompleksin bir parçası olup primer fonksiyonları kalın miyosin ve ince aktin filamanları arasındaki ilişkiyi kontrol etmektir. Troponin kompleksinde 3 ünite bulunur: **troponin C**, kalsiyumun bağlandığı alt ünite ve **troponin T**. **Troponin I** ise aktin-miyosin köprü oluşumunu inhibe eder. Doğuştan sonra 9 ay ile 2 yaş arasında gelişimsel form olan cTnl erişkin forma döner. Gelişimsel değişikliklerine rağmen **cTnl** ve **cTnT** değerlerinin patolojik olarak yükselmesi her yaşta özgün olarak miyokardiyal hasarını gösterir. Her ikisi de miyokardiyal hasardan 4 saat içinde yükselir ve cTnl 7 gün , cTnT ise 10-14 gün yüksek kalır (6,7).

Diğer potansiyel miyokardiyal hasar biyo-belirteçleri; inflamatuvar belirteçlerden: C- reaktif protein, **TNF- $\alpha$**  ve **TNF- $\alpha$  reseptörü** ve **hsCRP** (yüksek duyarlı CRP); özellikle erişkin kalp yetersizliğinde mortalitenin önemli belirteçleri olduğu saptanan **kopeptin** ve **galektin-3**, iskemi/reperfüzyon sırasında kardiyak korunmada önemli rol oynadığı düşünülen growth-differentiation (büyüme-başkalaşım) faktör 15; matrix-remodeling (yeniden yapılanma) proteinleri ve interlökin reseptör ST2 olup bu reseptör fibroblast ve direkt fibrozis ve yeniden yapılanmaya katılan IL-33'e bağlanır.

Pediyatrik ve erişkin hasta gruplarında troponin normal seviyeleri arasında belirgin farklar vardır. Yenidoğan yaş grubunda fizyolojik mekanizmalar sonucu erişkindeki bazal değerler çok üstünde değerler gösterilmiştir (8).

Kardiyak troponinlere ait çalışmaların çoğu erişkin grupta kalp krizi üzerine yapılmıştır. Çocuklarda ileride kalp krizi göstergesi olarak bu testin kullanılması yararlı olabilmekle birlikte pediyatrik grupta serum troponin serbestlenmesi çok değişik faktörlere bağlı olabileceğinden yanıltıcı olabilir. Bunun yanında troponin seviyeleri pediyatrik grupta özellikle "miyokarditte" yükselir ve dagnostik değeri vardır. Özellikle viral miyokardit teşhisini desteklemede sık kullanılır. Yeni teşhis edilmiş dilate kardiyomyopatinin etyolojisini araştırmak stardart teşhis metodlarıyla güçtür. Miyokard biyopsisi bu konuda altın standart olmakla birlikte ancak küçük bir miyokard parçası alınabildiğinden duyarlılığı düşüktür. Anamnez, fizik muayene bulguları ve yapılan tetkiklere ilave olarak troponin seviyelerine bakılması, akut viral miyokarditi, dilate kardiyopatiden ayırt ettirebilir. Viral miyokardit akut kardiyomyositer hasar yaptıysa bunu gösterebilir

(9). Yine pediyatrik grupta konjenital kalp hastalığı için operasyon zamanını belirlemede, transplant hastalarında rejeksiyonun saptanmasında ve antrasiklin zehirlenmesinde izlem amaçlı başka nedenlerle de troponinlerden yararlanılabilir (10).

### **Miyokardiyal hasarı göstermede gelişmekte olan biyo-belirteçler:**

Kalp yetersizliğinde potansiyel biyo-belirteçler şöyle sıralanabilir,

**1-İnflamatuvar belirteçler:** CRP (C-reaktif protein)'nin erişkinde kalp yetersizliğine ait mortalite göstergesi olduğu gösterilmiştir (11). Çocuk yaş grubunda yapılan bir çalışma TNF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  reseptör ve hsCRP'nin ventriküler dilatasyon ve işlev bozukluğu ile paralel olduğunu göstermiştir.

**2-Kopeptin:** Öncü vazopressin'in C-uç parçası olan bu belirteç, iki geniş erişkin hasta grubunda yapılan çalışmada, kalp yetersizliğinde mortaliteyi belirlemede BNP ve NT-proBNP'den daha güçlü bir belirteç olduğunu göstermiştir (12).

**3-Galektin-3:** Makrofajlar tarafından üretilen bu protein erişkinde akut kalp yetersizliğinde artar. Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda galektin-3 seviyesinin ikiye katlanması mortalite riskini artırmaktadır (13).

**4-Büyüme-farklılaşma faktör 15 (Growth-differentiation factor-15):** Bu protein TNF- $\beta$  yolunun bir üyesidir ve KPİ sırasında ve sonrasında gelişen iskemi/reperfüzyon sırasında kalp korunmasında rol oynayabilir. Erişkin vakalarda akut koroner sendromda, serum seviyeleri ile mortalitenin paralel olduğu gösterilmiştir (14).

**5-Matriks yeniden yapılanma proteinleri:** Ventriküler yeniden yapılanma yakın olarak kollajen üretimi ve matriks tarafından tutulmasına bağlıdır. Erişkin kalp yetersizliği olgularında bu kompleks yeniden yapılanma yolu ve matriks metalloproteazları ve inhibitörlerinin kan seviyeleri ölçümünün değerli olduğuna dair geniş yayın arşivi mevcuttur (15).

**6-İnterlökin reseptör ST2:** Bu reseptör IL-33'e bağlanır ki bu interlökin fibroblastlar tarafından sentezlenen bir sitokin olup direkt olarak fibrozis ve remodeling'e katılır. Patolojik yeniden yapılanma sırasında miyosit-ekstrasellüler matriks ilişkisi oluşarak kendini belirtir. Bu eriyebilen reseptörün artması teşhisten 1 yıl sonraki ve uzun vadedeki mortalitenin öngörücü biyo-belirteçidir (16).

## Nörolojik Hasar Biyo-Belirteçleri

Nörolojik hasarın erken belirteçleri olarak günümüzde açık kalp cerrahisi sonrası gelişebilecek hasarı tespitinde pek çok biyo-belirteç kullanılmaktadır. Açık kalp cerrahisi sonrası özellikle kompleks konjenital olgularda tüm dünyada minörden majör klinik yansımayaya dek değişen %4-8 ve uzun dönem okul çağına gelenlerde değişik derecelerde nörolojik gelişim bozuklukları %40-50'lere çıkabilmektedir (17). Ameliyat sırasında değişen serebral perfüzyon, kompleks vakalarda uygulanan derin hipotermik dolaşım durdurulması, bozulmuş otopregülasyon ve özellikle KPB çıkışı bozuk hemodinamik durum, anestezi sırasında ve postoperatif kullanılan inotropik ajanlarda bu hasarı arttırabilmektedir. Nörolojik hasar için en duyarlı ameliyat fazları; KPB sırası, anestezi faz ve erken yoğun bakım periyodlarıdır. Nörolojik hasar gelişiminde genetik predispozisyon ile birlikte, ameliyat öncesi fizyolojik durum, kardiyak patoloji, serebrovasküler anatomi, ameliyat sırasında ve sonrasında serebrovasküler korunma stratejilerinin (gerektiğinde kompleks olgularda derin hipotermi ve dolaşım durdurulması ile antegrad serebral kardiyopleji yöntemleri gibi) kullanılıp kullanılmamasının da (ya da uygun ve doğru şekilde uygulanması) etkili olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında kompleks konjenital kalp hastalığı olan pediatrik grupta ileri yaşamlarında nörolojik hasar geliştirme oranı normal popülasyona göre daha sık bulunmuştur (17,18). Bunun tek bir nedeni olmayıp çok faktörlüdür. Olası mekanizmalar olarak yetersiz ve/veya anormal fetal serebral kan akım paternleri, eşlik eden sendromik durumlar, doğum sonrası siyanoz, hipotansiyon ve embolik hasara aşırı duyarlılık sayılabilir (19).

Nörolojik hasara erken tedavi edici girişimler günümüzde yüz güldürücü bir gelişim içinde olsa da esas olan hasarı erken tespit edip erken müdahale yapılmasıdır.

Son yıllarda gelişen ve yaygın kullanıma giren nörolojik izlem istemleri; NIRS, elektroensefalogram, transkraniyal doppler ultrason ve emboli tespit ve sınıflaması, çok fonksiyonlu nörolojik izlem gibi ileri tetkikler ile erken teşhisi mümkün kılmıştır (19,20). Perioperatif (ameliyat sırasında ve hemen sonrasında) halen sedasyonda olan hastalarda akut inme, emboli ve hemoraji erkenden görüntüleme sistemleriyle tespit edilebilmekte fakat uyanık hastada özellikle çocuk hastalarda bu tetkiklerin yapılabilmesi ve transferleri dahi zor olabilmektedir. Bu nedenle bu görüntüleme ve

monitorizasyon tetkiklerine kombine olarak biyo-belirteçlerin kullanımı teşhis, takip ve risk belirlemede çok büyük fayda sağlamaktadır. Ayrıca bu biyo-belirteçler kalp cerrahisi sonrası olası ve/veya oluşan nörolojik hasarda da erken yol gösterici olmaktadır (21). Ameliyat sonrası subklinik yani daha lezyon gelişip klinik nörolojik hasar bulgusu vermeden saptanan patolojik düzeylerdeki serum biyo-belirteç seviyeleri erken teşhisle tedaviyi hem mümkün kılmakta hem de morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır. Prognostik değeri de olan bu biyokimyasal mucizeler verilen tedavinin etkinliğini de gösterebilmektedirler. İdeal nörolojik hasar biyo-belirteci, erken beyin hasarı için duyarlı olmalı ve bunun yanında KBP'ın olası yan etkilerine (hemoliz, inflamasyon, renal yetersizlik ve karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi) dirençli olabilmelidir. Biyo-belirteçlerin serbestlenme ve eliminasyon kinetikleri değişik olup ve beyin hasarının değişik tiplerine (yaygın hipoksi, bölgesel kanama veya inme gibi) değişen özgünlükleri mevcuttur.

Bunlardan en sık kullanılan ve pek çok çalışma yapılan iki biyo-belirteç **S100B** (Serum-kalsiyum bağlayan protein-B) ve **NSE** (nörona özgün enolaz) ve gelişmekte olan biyo-belirteçler **GFAP** (glial fibriller asidik protein) ve **UCH-L1** (ubiquitin C-terminal hidroksilaz-1)'dir (20-22).

Bunlardan KPB sonrası gelişen nörolojik hasar için en sık kullanılan biyo-belirteç **S100B'dir**. Bu protein, enzime bağlı immunosorban tahlil (ELISA) yöntemiyle serum ve serebro spinal sıvıdan ayırt edilen sitozolik glial bir türevidir. Vücutta özgün olarak işlevi tam olarak bilinmemekle birlikte bu proteinin glial hücre gelişimi ve aktivasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. 21. kromozomun uzun kolunda yer alıp iki monomerik alt üniteden oluşur. Yarılanma ömrü 25-60 dakika olup atılımı KPB sonrası gelişebilecek hafif-orta dereceli renal hasardan etkilenmez. **S100B** proteini hem erişkin hem de çocuk hastalarda, KPB sırasında yükselir ve zirveye KBP'ın hemen bitimini takiben ulaşır. Ameliyatın erken döneminde hızla normale döner. Bu normale dönüş olmaz ve yüksek kalır ise bu KPB sonrası daha yüksek mortalite ve daha kötü nörolojik tablonun göstergesidir (23).

**S100B** değerinin 1.13 ng/mL'den fazla olması erişkinde travmatik beyin hasarından gelişebilecek mortaliteyi %100 duyarlılık ve %41 özgünlük ile göstermektedir. S100B proteininde artış daha yüksek mortalite ve nörolojik tabloda daha kötüye gidişin göstergesi olarak kabul edilir. Eşik değer olarak 6 µg/L değeri belirgin nörolojik hasarın erken göstergesi olarak bildirilmiştir. Farklı değer bildirimleri kıs-

men bu proteinin sadece glial hücrelerde değil aynı zamanda yağ, kas ve kemik iliği gibi beyin dışı dokularda da olmasından kaynaklanabilir. Bu nedenle erken postoperatif dönemde, çok yüksek değerler beyin dışı bulaşma olarak adlandırılmıştır. Yaşa bağlı olarak değişen değerler de önemli olup en yüksek değeri yenidoğan döneminde görülür. Belirli aralıklarla seri ölçüm yapmak gerekebilir. Pediyatrik yaş grubunda bu protein nörolojik ağır hasarda daha hızlı yükselir ve uzun süre böyle kalır. Yenidoğan döneminde bu proteinin zaten yüksek olması klinik kullanımını bu yaşta kısıtlasa da erken ve hızlı yükseliş her olguda nörolojik kötü prognozu özellikle erken zirve ve hızlı yükseliş görülen olgularda işaret etmelidir. S100B protein seviyesinde özellikle operasyonun ilk 24-48 saati içinde gecikmiş bozulma olası nörolojik hasarı öngörme gücünü ifade eder (24). Ameliyatın 48.saati sonrasındaki S100B proteinindeki yükselişlerin ise nörolojik hasarı anlamlı olarak işaret ettiğini gösteren çalışmalar bildirilmiştir.

**Nörona özgün enolaz (NSE)** ise nöronlarda ve nöroendokrin dokularda bulunan sitozolik bir proteindir. Normal işlevi glikolitik yolda 2-fosfo-D-gliseratı fosfoenolpruvata dönüşmesinde katalizörlüktür.

Daha çok yeni doğanda, hipoksik hasarı önceden haber vermede klinikte sık kullanılan bir belirteçtir. NSE aynı S100B proteini gibi kardiyopulmoner bypas sırasında yükselir ve 24-48 saat sonra normale gelir. KPB sonrası yüksek seviyede kalmasının klinik önemi tartışmalı olmakla birlikte genelde bu kötü nörolojik prognoza işaret eder. Hemolizden etkilenebildiği için S100B den daha az kullanılır (25).

### **Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP)**

**GFAP**, neredeyse tamamı astrositlerde olan yapısal bir proteindir. Glial hücrelerin sitoskeletonin ana yapısal proteindir. Nörolojik hasarda beyin reaktif gliozis ile regülasyon yapar ve bu da glial hücre ölümü ile sonuçlandığından serumda ve serebrospinal sıvıda tespit edilebilir. Son yapılan çalışmalarla ciddi travmatik beyin hasarını göstermede S100B ve NSE'a göre öngörme değeri daha güçlü bulunmuştur (26). Kardiyopulmoner bypas'ın 12,24 ve 48 saat sonraki değerlerinde GFAP **0.1 ng/dL** değeri üzerindeki değerlere yükselirse ameliyat sonrasındaki kötü nörolojik seyri işaret eder. Kompleks kardiyak patolojili pediyatrik grupta özellikle derin hipotermi ve sirkülatuvar arrest uygulanan olgularda GFAP düzeyinin yüksek kalması sonraki 6

aylık periyotta nörolojik kötü prognozun göstergesi olarak gösterilmiştir. Özellikle GFAP değerleri intrakraniyal kanamada, KPB sonrası gelişebilecek yaygın iskemiye oranla daha çok yüksek kalmakta ve bu hastalara erken müdahale şansı vermektedir. GFAP için kesim değeri olarak 0.29 µg/L iskemiye kıyasla hemorajiyi %84 duyarlılık ve %96.3 özgünlük ile göstermektedir. KPB sonrası özellikle pediyatrik grupta bu protein fazla çalışılmamıştır. Bu nedenle buna ait sonuçlar henüz bulunmamaktadır (27).

### **Ubiquitin C-Terminal Hidroksilaz-1 (UCH-L1)**

Bu protein santral sinir sistemi dışında nadir bulunan, bu nedenle histopatoloji alanında nöronların yüksek özgünlükte belirleyicisi olarak kullanılan büyük oranda nöronal bir proteindir. Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarda serumda tespit edilebilir. Travmatik beyin hasarında, hastanın nörolojik durumu Glasgow koma skoruna göre düşük bile olsa yüksek UCH-L1 seviyeleri kötü nörolojik prognoza ve yüksek mortaliteye işaret eder (28). Yapılan bir çalışmada kraniyal bilgisayarlı tomografi anormal bulguları ile yüksek UCH-L1 seviyeleri paralel bulunmuştur (29). Hayvan deneylerinde oluşturulan modellerde derin hipotermi ve dolaşımın durdurulması (DHCA) sonrasında, anlamlı olarak operasyondan sonraki 8 saatte UCH-L1 seviyeleri daha yüksek kalmaktadır. Kontrollü olarak DHCA, 1 saat uygulananlarla, 2 saat uygulananlar karşılaştırıldığında da uzun süre DHCA'e maruz kalanlarda ameliyattan sonraki ilk 24 saatte daha yüksek UCH-L1 seviyesi ve bunun da daha kötü nörolojik prognoza işaret ettiği gözlemlenmiştir. Aort anevrizma tamiri yapılan hastalarda serebrospinal sıvıda UCH-L1 seviyesi belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu biyo-belirtecin de pediyatrik popülasyonda net değerleri olmayıp bu alanda da ileri çalışmalar gerekmektedir.

Günümüzde **ECMO** (Ekstrakorporeal membran oksijenatör) sistemleri gerektiren ileri kalp yetersizliğindeki terminal hastalardaki izlemlerde sistemin normal çalışabilmesi için heparin verilmesi gerektiğinden ve bu durum özellikle yenidoğan ve infant döneminde serebral kanamaya yakınlık sağladığından ki ECMO'ya bağlı serebral kanama %10-52 oranında görülmekte ve buna bağlı mortalite %89 olarak verilmektedir. Yaşayanların ise ECMO sonrası 10 yıllık izlemede %60'ına yakınında kognitif ve nörogelişimsel bozukluklar bildirilmiştir. Özellikle bu tek ventrikül morfolojisine sahip kompleks konjenital olgularda ECMO sonrası geliş-

mektedir (29). Özellikle yenidoğanlarda ECMO sonrası kanamanın tespitinde S100b proteinin ani yükselip belli bir süre yüksek kalmasının önemli olduğu ve bunun olası kanama riskini belirlemede de önemli olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur(29).

## Renal Hasar Biyo-Belirteçleri

*Akut renal hasar*, kalp cerrahisi sonrası minör ya da majör olarak çok sık görülen ve hastanın yoğun bakım ve hastane kalış sürelerini etkileyen çok önemli bir patolojidir. Kalp ameliyatı sonrası gelişen akut renal hasar, KBP'in iskemireperfüzyon hasarı, oksitativ stres ve sistemik inflamatuvar yanıt sonucu gelişebilen multifaktöriyel bir durumdur. Tüm bu faktörlerin etkisi sonucu kapiller kaçak ve vazomotor stabilite bozukluğuna yol açan genel endotelial disfonksiyon gelişir. Bu durum ilerlerse renal arteriyel vazokonstriksiyon yoluyla tübüler epitelyal hasar ve KP çıkışı iskemireperfüzyon hasarının ağırlaşmasına neden olur. Akut renal hasar klinikte serum kreatinin düzeylerinde minimal artıştan anürik tabloya kadar çok geniş bir skalada gözlenen kompleks bir patolojik durumdur (30).

Pediyatrik yaş grubunda, özellikle neonatal ve infant grubu ile siyanotik, kompleks olgular uzun süreli KBP'a bağlı renal hasara daha duyarlıdır. Kan üre azotu ve kreatinin gibi nitrojenöz atıkların birikimiyle karakterize glomerüler filtratta ani düşme görülür. Tablonun kavramsal çerçevesinin anlaşılması ve hastalığın klinik devamlılığının olması bizi yeni biyo-belirteçlerin araştırılmasına yöneltmektedir. Bu vakalarda hedef erken tanıma ve tedavi odaklı olmalıdır. Çünkü hasarın reversibl olan erken fazında renal tübüler hücreler kendini onarabilme yetisine sahiptirler. Fonksiyonel renal hasarın biyo-belirteçleri **serumda sistatin C ve kreatinin** olup yapısal hasarın biyo-belirteçleri ise **NGAL** (nötrofil jelatinaza bağlı lipokalin), **IL-18** (interlökin), **L-FABP** (karaciğer yağ asidi bağlayan protein) ve **KIM-1** (renal hasar molekülü) gibi yeni geliştirilen moleküllerdir. Serum kreatinin konsantrasyonu yaş, kas kitlesi, cins ve hatta diyetle dahi etkilenebilmektedir. Ayrıca serum kreatinin seviyelerinde artış olduğunda, böbrek fonksiyonu %50'nin üzerinde bozulmuş demektir ki bu çok geç bir bulgu olduğunu gösterir. Diğer bir faktör ise, glomerüler filtrasyonun düşük hızlarında kreatinin tübüler atılımı, abartılı renal hasar şeklinde yorumlanabilir. Sonuç olarak, glomerüler filtrasyondaki akut değişiklikler sırasında serum kreatinin seviyesi gerçek

renal hasarı betimleyemez. Bu nedenle, miyokardiyal hasarda olduğu gibi erken hasarı gösterdiği gibi takip ve tedavi yönlendirilmede de faydalanılan troponinler gibi belirleyicilere ihtiyaç vardır. Üriner belirleyicilerden idrar sodyum içeriği özgün ve duyarlı olmayan bir testtir. Ayrıca filtre edilen yüksek moleküler ağırlıklı proteinler ve tübüler proteinler veya enzimler de idrarda saptanabilen fakat özgün olmayan ayrıca izlem yönü olmayan üriner biyo-belirteçlerdir (31,32).

Renal hasar biyo-belirteci olarak **NGAL** ve **IL-18** gelişmekte olan ve klinik kullanıma da girmeye başlayan öne çıkan belirteçlerdir.

Özellikle **NGAL**'ın kalp cerrahisi sonrası gelişebilecek renal hasarın en erken, en özgün (serumda %94, idrarda %92) ve en duyarlı (serumda %84, idrarda %79) göstergesi olduğu son yapılan geniş meta-analizlerle gösterilmiştir (33,34). İskemik renal hasar ve onarımda görev alan lipokalin'e siderofor bağlı olan bu molekül böbrek de dahil birçok organ ve dokuda (akciğerler, mide ve kolonda) düşük seviyede bulunmaktadır. Kalp cerrahisi sonrası renal hasar gelişen hastalarda %50'nin üstünde yükselme görülen olgularda bu bulgu, kreatinin için 1-3 günlük periyodunda bulunurken ELISA ile ölçülen NGAL serum ve idrar seviyelerinde dramatik artış aynı vakalarda kardiyopulmoner bypas'ın ilk 2 saatinde gözlenmiştir. Bu dramatik artış gözlenen olgularda yoğun bakım periyodu sırasında klinik olarak aşikar akut renal yetersizlik geliştiği gösterilmiştir. Ayrıca bu biyo-belirteç transplant hastalarında, kontrast nefropatisi ve nefrotoksik hasarda, sistemik lupus nefritinde de kullanılmıştır. Ancak hastanın ameliyat öncesi renal hastalığının olması, sistemik veya üriner infeksiyonlarda NGAL değerlerinin etkilenebileceği bilinmelidir (35).

Akut renal hasarı işaret eden optimal sınır değer **NGAL** için 150 ng/mL olarak verilmiştir. Postoperatif 2. saatte bakılan serum ve idrar NGAL seviyeleri, güçlü bir şekilde hastada akut renal hasar gelişip gelişmeyeceğini, gelişecek ise şiddetini ve hatta hastanede kalış süresi ile paraleldir. Ayrıca ameliyatın 12. saatinde alınan NGAL değeri ile mortalite güçlü bir şekilde paralel bulunmuştur (34,35). İlginç olan nokta ise ağır hasar gösteren bu erken saatlerde serum kreatinin düzeyinin normal olmasıdır. Bu NGAL (+) ve kreatinin (-) hasta grubu yaklaşık %19 olup bu hastalarda fonksiyonel değişim olmaksızın erken yapısal hasar mevcuttur. Ayrıca NGAL'daki takip eden düşme klinik olarak renal iyileşme

göstergesidir. Bu sonuçlar gelecekte NGAL'in akut renal hasar tanısında kullanılabileceğini kuvvetle düşündürmektedir.

**IL-18**, öncü inflamatuvar bir sitokin olup proksimal tubullerde indüklenip bölünür ve akut renal hasarlı hayvan modellerinde idrarda kolayca analiz edilebilir. Klinik çalışmalarda akut solunumsal zorluk sendromlu (ARDS) hastalarda eşlik eden akut renal hasarı gösterme bakımından kreatinine göre anlamlı olarak üstün bulunmuştur. İstatistiksel çok değişkenli analizler sonucu, idrar IL-18 seviyesinin 100 pg/mg üzerinde olması akut renal hasarı işaret ettiği gösterilmiştir (35,36). Özellikle pediatrik kalp cerrahisi olgularında akut renal hasar tespiti için NGAL ile birlikte IL-18 idrarda bakılabilir. Üriner NGAL seviyesi ameliyatın 2. saatinde artmaya başlar ve 6. saatte zirve yaparken üriner IL-18 seviyesi ameliyatın 6. saatinde artmaya başlar ve 12 saat sonra 25 kat artacak şekilde dramatik artış yaparak zirve değerine ulaşır. Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda idrar NGAL ve IL-18 değerleri diyaliz gereksinimin öngörücüsü olarak (ameliyattan 1 hafta sonra bile) kullanılabilir (36). Son çalışmalarda üriner IL-18'in ameliyat sonrası dönemde kardiyak yoğun bakım ünitelerinde kreatinindeki yükselme daha başlamadan 2 gün önce akut renal hasarı gösterebildiği için set halinde bulundurulması önerilmiştir. IL-18 iskemik nedenlere bağlı gelişen akut renal hasara diğer nedenlerden daha hassastır (36).

**KIM-1 molekülü (Böbrek hasarı molekülü-1)**, ilk kez hayvan iskemik renal hayvan modellerinde etkili bir gen hibridizasyon taraması sırasında elde edilmiş ve takip eden proteomiks çalışmalarla da konfirme edilmiştir. Akut renal hasardan sonra idrarda kolayca KIM-1 molekülü tespit edilebilir (37). İnsanlarda sınırlı sayıda yapılan çalışmada primer akut renal hasar sonrası alınan biyopsi materyallerinde KIM-1 molekülü yüksek yoğunlukta bulunmuştur. Yapılan son çalışmalar sonucu, KIM-1 molekülünün klinik kullanım potansiyelinin genişleyebileceğini ve akut renal hasarda öngörücü olabileceği beklenmektedir. Akut renal hasar olan (serum kreatinin düzeylerinde %50 ve fazla artış olan grup) ve olmayan 20'şer hastanın yer aldığı pediatrik kalp cerrahisi ameliyatı uygulanan bir hasta grubunda üriner KIM-1 düzeyleri hasar olan grupta belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (38). Daha geniş hasta serilerinde yapılan çalışmalarda da akut renal hasar gelişen hastalarda üriner KIM-1 ve N-asetil-β-(D)- glikozaminidaz (NAG) değerleri bu hastalardaki renal kötü prognoz, diyaliz ihtiyacı ile mortaliteyi belirlemede paralel bulunmuştur. Bununla birlikte KIM-1 konsantrasyon düzeyi ile diyaliz ve mortalite arasındaki ilişki zayıf olarak bulunmuştur. Üriner biyo-belirteç olarak KIM-1'in avantajı renal dışı dokulardan kaynaklı olmadığı için sadece renal hasar ya da organ işlev bozukluğunu göstermesidir (39).

**Karaciğer-tipi yağ asidi bağlayıcı protein (L-FABP)**

Bu protein normalde böbrekteki proksimal tubuluslarda uzun zincirli yağ asitlerinin hücre içi transportuna katılan bir proteindir. **L-FABP** renal iskemik hasar ve nefrotoksik hasarı doğrulamada yeri vardır. 24 saatlik üriner **L-FABP** değeri özellikle sisplatin tedavisi sonrası nefrotoksik etkiyi anlamada yararlı olur. Kalp cerrahisi sonrası KPB'in başlangıcından 4 saat sonra üriner **L-FABP** düzeylerinde ELISA ile saptanan dramatik artış olur. Diyabetik olmayan kronik böbrek hastalarında, erken diyabetik nefropatide, idyopatik fokal glomerüloskleroz ve polikistik böbrek hastalığında üriner **L-FABP** düzeyi serumdakinden bağımsız olarak artabilir. Serum ve idrar düzeyleri arasındaki bu disosiyasyon, artış sürecinde de kendini gösterir. Serum **L-FABP** düzeyi kalp ameliyatı sonrası 12 saatte artarken üriner **L-FABP** düzeyi 4. saatten itibaren artar (40).

## Biyolojik Belirteçlerin Geleceği ve Yeni Ufuklar

### Nörolojik hasar biyo-belirteçlerinde gelecek

Nörolojik biyo-belirteçler ameliyathanede peroperatif izlem ve yoğun bakımda özellikle erken dönem takibinde önemli modaliteler olmak yolunda hızla ilerlemekte ve diğer nörolojik izlem ekipmanları ile kombine kullanılabilirler. Günümüzde araştırmalar proteomiks gibi tekniklerle fizibilitesi, duyarlılık ve özgünlüğü yüksek öncü biyo-belirteçlerin keşfi üzerine odaklanmıştır. Miyokard hasarının biyo-belirteçleri gibi nörolojik hasarın da izlem ya da seyir verileri oluşturan biyo-belirteçlerin bulunması bunların öngörücülüğünü yükseltmeyecektir (41).

### Renal hasar biyo-belirteçlerinde gelecek

Akut renal hasarı erken tespit için günümüzde **NGAL** en öne çıkan testtir. Kalp cerrahisi sonrası akut renal hasarda

hala tam mekanizma çözülemediği için daha özgün testler ve belirleyicileri bulmak için çok sayıda araştırma yapılmaktadır. İnnovatif teknolojinin uygulamalarının kliniğe verdiği en büyük hediyeler genomiks ve proteomiks teknikleri ile geliştirilen pek çok gen ve biyobelirtecin öncü modellerde elde edilmesidir. Ayrıca bunun anlaşılması pediatrik kalp ameliyatı geçiren çocuklarda konjestif kalp yetersizliğinin de erken bulgusu olan akut renal yetersizlik dolayısıyla bu özel vaka grubunda kalp yetersizliği tedavisini de hızlandıracaktır. Yeni bir yaklaşım olan “kardiyorenal sendrom” kavramı bu hastaların anlaşılmasını daha kolaylaştırmaya yöneliktir. Ayrıca kalp transplantasyonundan sonra verilen immünosupresif ajanlardan renal sisteme toksik olanlarda erken renal hasar gösterilmesi önemlidir. Bu konuda KIM-1 hem renal fonksiyon hem de renal hasar göstergesi olarak özellikle transplant hastalarında kullanılabilecek bir biyobelirteçtir. Bu konuda yine de ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Gelecekteki biyo-belirteçler ölçülebilen sonlanım noktaları olan, hızlı ve ucuz sonuç alınabilen ve standardize olabilmeli, özgünlük, duyarlılık ve öngörücülük değeri yüksek olmalıdır. Ayrıca KPB sonrası hasar gelişmesi olası uç-organ sayılabilecek beyin ve böbrek hasarının biyo-belirteçler ile gösterilmesi indirekt yolla miyokardın da disfonksiyonunun erken safhada gösterebilir (39-42).

### **Akut renal hasar belirlemede kullanılan biyo-belirteç kombinasyonları: “Biyo-belirteç panelleri”**

“Üriner biyo-belirteç paneli” Üriner NGAL, IL-18, L-FABP ve KIM-1

Kalp cerrahisi sonrası gelişebilecek akut renal hasarın morbidite ve mortalite yönünden önemi ve kompleksitesi daha iyi anlaşıldığından artık biyobelirteçlerin daha yaygın hatta kombine kullanımı, kardiyak yoğun bakımlarda “üriner biyo-belirteç paneli” gibi toplu set halinde kullanımı gündeme gelmiştir. Bu panelde; NGAL, IL-18, L-FABP ve KIM-

1 bulunmaktadır ve bu geniş biyo-belirteç seti, kalp ameliyatı sonrası akut renal hasar öngörümünde ilk 6-24 saat aralığını hedeflemektedir.

NGAL’da belirgin yükselmeler ilk 2 saatte, IL-18 ve L-FABP’da 6 saatte ve KIM-1’de kardiyopulmoner bypas’dan 12 saat sonra olmaktadır (42).

Akut renal hasarın 4 safhası tespit edilmiştir. Başlangıç fazında iskemi sırasında hücre içi ATP azalımı derindir ve reaktif oksijen molekülleri oluşumu gerçekleşir. İskeminin uzamasıyla iskeminin ikinci fazına geçilir. Tubullerde reperfüzyon sonrası salınan mediyatörler sonucu endotel hasarı ve epitelyal hücrelerin de katılımıyla inflamatuvar şelaleyi tetikleyen faz gelişir. İşte bu üçüncü faz “pencere” fazı olarak adlandırılabilir. Bu fazda açığa çıkan pek çok molekül, özellikle IL-18 ve L-FABP gibi biyo-belirteçler ile tespit edilebilir. Son faz olan idame fazında, hem hücre hasarı, hem de rejenerasyonu aynı anda olmaktadır. Endojen rejenerasyonu sağlayan, büyüme faktörleri ve kök hücre moleküllerini tespitte bu fazda yüksek özgünlüğü olan KIM-1’den faydalanılabilir (40-42). Gelecekte bu panellerin genişletilerek yaygın klinik kullanıma geçilmesiyle belki de daha hasar ilk sinyallerini verdiği anda önlem almak ve tedaviyi yönlendirmek mümkün olacaktır.

## **SONUÇ**

Biyobelirteçlerin özgünlük ve duyarlılıkları ile pozitif çıkan bulguların klinik uyumu mutlaka birlikte değerlendirilmelidir. Alınan pozitif sonuçlar, erken morbidite ve mortaliteyi belirlemede önemli rol oynar. Klinik olarak aşık bulgular ve hasarın geç sonuçları çıkmadan önlem almayı mümkün kılan bu biyokimyasal belirteçler, kalp ameliyatları sonrasında hasarsız sağ-kalım ve dolayısıyla daha başarılı sonuçların alınmasını garantileyecektir.

**Açıklama:** Bu yazı ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması yada finansal destek bulunmamaktadır.

## **KAYNAKLAR**

1. da Cruz EM, Ivy D. Jagers J. Pediatric and Congenital Cardiology, Cardiac Surgery and Intensive Care. London 2014, Volume I.p. 857-879
2. Yuh DD, Vricella LA, Yang S, Doty JR. Johns Hopkins Textbook of Cardiothoracic Surgery, 2<sup>nd</sup> Edition, 2014.p.973-983.
3. Edward MB, Timothy HP, Marion CJ. The systemic inflammatory response. Ann. Thorac. Surg. 1997; 64: 31-37.
4. Jacobs ML, O'Brien SM, Jacobs JP, Mavroudis C, Lacour-Gayet F, Pasquali SK, et al. An empirically based tool for analyzing morbidity associated with operations for congenital heart disease. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013; 145(4): 1046-1057 e1.



5. Auerbach SR, Richmond ME, Lamour JM, Blume ED, Addonizio LJ, Shaddy RE, Mahony L, Pahl E, Hsu DT. Bnp levels predict outcome in pediatric heart failure patients: post hoc analysis of the pediatric carvedilol trial. *Circ Heart Fail.* 2010; 3: 606-611.
6. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Frieos F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation.* 2004; 110: 2168-2174.
7. Cohen S, Springer C, Avital A, Perles Z, Rein AJ, Argaman Z, Nir A. Amino-terminal pro-brain type natriuretic peptide: heart or lung disease in pediatric respiratory distress. *Pediatrics.* 2005; 115: 1347-1350.
8. Trevisanuto D, Lachin M, Zaninotto M, Pellegrino PA, Plebani M, Cantarutti F, Zanardo V. Cardiac troponin t in newborn infants with transient myocardial ischemia. *Biol Neonate.* 1998; 73: 161-165.
9. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, Schultheiss HP. Cardiac troponin t in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 1354-1359.
10. Dengler TJ, Zimmermann R, Braun K, Muller-Bardoff M, Zehelein J, Sack FU, Schnabel PA, Kubler W, Katus HA. Elevated serum concentrations of cardiac troponin t in acute allograft rejection after human heart transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32: 405-412.
11. Kardys I, Knetsch AM, Bleumink GS, Deckers JW, Hofman A, Stricker BH, Witteman JC. C-reactive protein and risk of heart failure. The Rotterdam study. *Am Heart J.* 2006; 152: 514-520.
12. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, Stoiser B, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, Moertl D, Berger R, Pacher R. Comparison of copeptin, b-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-b-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 266-272.
13. de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail.* 2009; 11: 811-817.
14. Khan SQ, Ng K, Dhillon O, Kelly D, Quinn P, Squire IB, Davies JE, NG LL. Growth-differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2009; 30: 1057-1065.
15. King MK, Coker ML, Goldberg A, McElmurray JH 3<sup>rd</sup>, Gunasinghe HR, Mukherjee R, Zile MR, O'Neill TP, Spinale FG. Selective matrix metalloproteinase inhibition with developing heart failure: effects on left ventricular function and structure. *Circ Res.* 92: 177-185.
16. Januzzi JL Jr, Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL, O'Donoghue M, Sakhuja R, Chen AA, van Kimmenade RR, Lewandrowski KB, Lloyd-Jones DM, Wu AH. Measurement of the interleukin family member st2 in patients with acute dyspnea: results from the pride (pro-brain natriuretic peptide investigation of dyspnea in the emergency department) study. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 607-613.
17. Majnemer A, Limperopoulos C, Shevell M, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchernenkova C. Long-term neuromotor outcome at school entry of infants with congenital heart defects requiring open heart surgery. *J Pediatr.* 2006; 148: 72-77.
18. Hoffman GM. Detection and prevention of neurologic injury in the intensive care unit. *Cardiol Young.* 2005; 15(Suppl 1): 149-153.
19. Mahle WT, Tavani F, Zimmerman RA, Nicolson SC, Galli KK, Gaynor JW, Clancy RR, Montenegro LM, Spray TL, Chiavacci RM, Wernovsky G, Kurth CD. An MRI study of neurological injury before and after congenital heart surgery. *Circulation.* 2002; 106: I109-I114.
20. Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, Quantz M, Bainbridge D, Iglesias I, et al. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. *Anesth Analg.* 2007; 104(1): 51-58.
21. Rao V, Ivanov J, Weisel RD, Cohen G, Borger MA, Mickle DA. Lactate release during reperfusion predicts low cardiac output syndrome after coronary bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2001; 71(6): 1925-30.
22. Chakravarti SB, Mittnacht AJ, Katz JC, Nguyen K, Joashi U, Srivastava S. Multisite near-infrared spectroscopy predicts elevated blood lactate level in children after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009; 23(5): 663-7.
23. Ali MS, Harmer M, Vaughan R. Serum s100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2000; 85: 287-298.
24. Davidson A, McKenzie I, Cochrane A. Delayed rises in serum s100b levels and adverse neurological outcome in infants and children undergoing cardiopulmonary bypass. *Paediatr Anaesth.* 2004; 14:495-500.
25. Gazzolo D, Masetti P, Meli M, Grutzfeld D, Michetti F. Elevated s100b protein as an early indicator of intracranial haemorrhage in infants subjected to extracorporeal membrane oxygenation. *Acta Paediatr.* 2002; 91: 218-221.
26. Bembea MM, Savage W, Strouse JJ, Schwartz JM, Graham E, Thompson CB, Everett A. Glial fibrillary acidic protein as a brain injury biomarker in children undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care SOC.* 2011; 12: 572-579.
27. Brophy GM, Mondello S, Papa L, Robicsek SA, Gabrielli A, Tepas J 3<sup>rd</sup>, Buki A, Robertson C, Tortella FC, Hayes RL, Wang KK. Biokinetic analysis of ubiquitin c-terminal hydrolase-11 (uch-11) in severe traumatic brain injury patient biofluids. *J Neurotrauma.* 2011; 28: 861-870.
28. Mondello S, Linnert A, Buki A, Robicsek S, Gabrielli A, Tepas J, Papa L, Brophy GM, Tortella F, Hayes RL, Wang KK. Clinical utility of serum levels of ubiquitin c-terminal hydrolase as a biomarker for severe traumatic brain injury. *Neurosurgery.* 2012; 70: 666-675.
29. Barrett CS, Bratton SL, Salvin JW, Laussen PC, Rycus PT, Thiagarajan RR. Neurological injury after extracorporeal membrane oxygenation use to aid pediatric cardiopulmonary resuscitation. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* 2009; 10: 445-451.
30. Ricci Z, Di Nardo M, Iacoella C, Netto R, Picca S, Cogo P. Pediatric RIFLE for acute kidney injury diagnosis and prognosis for children undergoing cardiac surgery: a single-center prospective observational study. *Pediatr Cardiol.* 2013; 34(6): 1404-1408.
31. Seitz S, Rauh M, Gloeckler M, Cesnjevar R, Dittrich S, Koch AM. Cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin: biomarkers for acute kidney injury after congenital heart surgery. *Swiss Med Wkly.* 2013; 143:w13744.

32. Washburn KK, Zapitelli M, Arkan AA, Loftis L, Yalavarthy R, Parikh CR, Edelstein CL, Goldstein SL. Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 566-572.
33. Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R, Syed H, Ali S, Barasch J, Devarajan P. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3: 665-673.
34. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, Krawczeski CD, Koyner JL, Murray P, Zapitelli m, Goldstein SL, Makris K, Ronco C, Martensson J, Martling CR, Venge P, Siew E, Ware LB, Iklizler TA, Mertens PR. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 1752-1761.
35. Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL. Urine il-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 3046-3052.
36. Parikh CR, Jani A, Mishra J, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Edelstein CL, Devarajan P. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2006; 6: 1639-1645.
37. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, Sanicola M. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem*. 1998; 273: 4135-4142.
38. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int*. 2002; 62: 237-244.
39. Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, Han WK, Wald R, Tighiouart H, MacKinnon RW, Li L, Balakrishnan VS, Pereira BJ, Bonventre JV, Jaber BL. Urinary n-acetyl-beta-(d)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 904-912.
40. Portilla D, Dent C, Sugaya T, Nagothu KK, Kundi I, Moore P, Noiri E, Devarajan P. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*. 2008; 73: 465-472.
41. Andropoulos DB, Brady KM, Easley RB, Fraser CD Jr. Neuroprotection in pediatric cardiac surgery: what is on the horizon? *Prog Pediatr Cardiol*. 2010; 29: 113-122.
42. Krawczeski CD, Goldstein SL, Woo JG, Wang Y, Piyaphanee N, Ma Q, Bennett M, Devarajan P. Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 2301-2309.