



Akut Böbrek Hasarının Yeni Biyobelirteçleri New Biomarkers of Acute Kidney Injury

Rüya Özelsançak¹

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

Acute kidney injury is a clinical syndrome which is generally defined as an abrupt decline in glomerular filtration rate causing accumulation of nitrogenous products and rapid development of fluid, electrolyte and acid-base disorders. It is an important clinical problem increasing mortality in patient with several co-morbid conditions. The frequency of acute kidney injury occurrence varies from 5% on the inpatients wards to 30-50% in patients from intensive care units. Serial measurement of creatinine and urine volume do not make it possible to diagnose acute kidney injury at early stages. Serum creatinine may be influenced by age, weight, hydration status and become apparent only when the kidneys have lost 50% of their function. For that reasons we need new markers. Here, we are reviewing the most promising new acute kidney injury markers, neutrophil gelatinase associated lipocalin, cystatin-C, kidney injury molecule-1, liver fatty acid binding proteins and IL-18.

Key Words: Acute kidney injury, neutrophil gelatinase associated lipocalin, cystatin-c, kidney injury molecule-1, liver fatty acid binding proteins

ÖZET

Akut böbrek hasarı glomerüler filtrasyon hızında, hızlı azalma ile beraber üre ve kreatinin gibi nitrojen artık ürünlerinin birikimi, sıvı ve elektrolit, asit ve baz dengesinin bozulması ile kendini gösteren klinik bir sendromdur. Özellikle birkaç komorbid hastalığı olan kişilerde sık görülen ve mortaliteyi artıran önemli bir klinik problemdir. Hastanede yatan hastaların %5'inde, yoğun bakım hastalarının ise %30-50'sinde görülebilmektedir. Halen kullandığımız seri kreatinin ölçümü ve idrar miktarı böbrek hasarının erken tanınmasına olanak vermemektedir. Serum kreatinin düzeyi yaşa, kiloya, hastanın hidrasyon durumuna göre değişkenlik göstermekte ve böbrek hasarı %50 gibi yüksek bir orana ulaşmadıkça artmayabilmektedir. Bu nedenle yeni belirteçlere ihtiyaç duyulmuştur. Bu derlemede, üzerinde en fazla çalışılan belirteçler, nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, sistain-C, kidney injury



molekül-1, liver fatty acid binding proteinler ve IL-18'i gözden geçireceğiz

Anahtar Kelimeler: Akut böbrek hasarı, nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, sistatin-c, kidney injury molekül-1 (kim-1), liver fatty acid binding proteinler

Giriş

Akut böbrek hasarı (ABH) glomerüler filtrasyon hızında, hızlı azalma ile beraber üre ve kreatinin gibi nitrojen artık ürünlerinin birikimi, sıvı ve elektrolit, asit ve baz dengesinin bozulması ile kendini gösteren klinik bir sendromdur. Kırk sekiz saat içinde serum kreatininde 0,3 mg/dl'lik bir artış veya idrar miktarında azalma (6 saatten uzun süreli olarak saatte <0.5 ml/kg azalma şeklinde gösterilmiş oligüri) veya kreatinin düzeylerinde %50'lik bir artış olarak tanımlanır¹. Uluslararası akut diyaliz kalite girişim grubu (The international acute dialysis quality initiative group) klinik araştırma amaçlı olarak ABH'nın yeni bir tanımlamasını yapmıştır. Bu tanımlamada glomerüler filtrasyon hızı ve idrar miktarını kullanarak sınıflama yapılmaktadır. Hastalar böbrek disfonksiyon riski, böbrek disfonksiyonun tipi, böbrek yetersizliğinin derecesi, iki klinik sonuca göre kayıp ve son dönem böbrek yetmezliği varlığına göre sınıflanmıştır [RIFLE; Risk (risk), Injury (hasar), Failure (yetersizlik), Loss (kayıp), End stage renal disease (son dönem böbrek yetmezliği)]². Bu sınıflamada kayıp, renal replasman tedavisine 4 haftadan daha uzun süre, son dönem böbrek yetmezliği ise 3 aydan daha uzun süre ihtiyaç duyulması olarak tanımlanmıştır.

Akut böbrek hasarı, hastanede yatan hastaların %5'inde, yoğun bakım hastalarının ise %30-50'sinde görülebilmektedir^{3,4}. Akut böbrek hasarı gelişen yoğun bakım hastalarının mortalitesi gelişmeyen hastalara göre 5 kat daha fazladır. Bu nedenle ABH'nın erken evrede teşhis edilmesi çok önemlidir. Böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan kreatinin hastanın yaşına, cinsiyetine, kas kitlesine göre değişmektedir. Ayrıca renal fonksiyonlarda yaklaşık %50 azalma olmadan yükselmeyebilmektedir. Bu nedenle ABH'nın daha erken dönemde tanınmasını sağlayacak testler üzerinde çalışılmıştır.

Bunlar arasında en fazla gelecek vadedenler, serumda Nörofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NJIL) ve sistatin-C dir. İdrarda ölçülenler hasar görmüş tübüler hücrelerden salınan enzimlerdir. Bunlar, özellikle böbrekte sentezlenen ve akut böbrek hasarı ile ilişkili proteinler [sisteinden zengin protein 61, Kidney injury molekül-1 (KIM-1; böbrek hasar molekülü-1), Liver fatty acid binding protein (L-FAP: karaciğer yağ asidi bağlayan protein), sitokinler ve kemokinler (Gro-

α , IL-18: interlökin 18)], böbrek tübüllerinin yapısal ve fonksiyonel proteinleridir (F-actin, Na^+/H^+ değişim isoform3)⁵. Serum ve idrarda ölçülen bu belirteçlerin belki birkaçını kullanarak böbrek hasarının sebebi, süresi, ciddiyeti ve tedaviye yanıt tahmin edilebilir. Bu derlemede üzerinde en çok çalışılanları gözden geçirilecektir.

Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NJİL)

Nötrofil Jelatinaz ilişkili Lipokalin (NJİL) 178 amino asitli 25 kDa ağırlığında nötrofillerde ve proksimal kıvrımlı tübülü de içeren epitelyal hücrelerde sentezlenen bir proteindir. Gen ekspresyonu uterus, prostat, tükürük bezleri, akciğer, trakea, mide, kolon ve böbrekte gösterilmiştir⁶. Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin üretimi insanlarda ve kemirgenlerde renal tübüler hasara cevap olarak artar ve çok erken dönemde serum ve idrarda tespit edilir. Bu artışın tübüler hasarı sınırlayabileceği düşünülmektedir. Siderofor, demir ve NJİL üçü bir arada olduğunda, in-vitro olarak embriyonik böbreklerde mezenciyal ve epitelyal değişimini indükler, in-vivo olarak ta böbreği iskemi reperfüzyon hasarından korur⁷.

Akut böbrek hasarı gelişiminden sonraki 2 saat gibi kısa süre içinde hem serumda hem de idrarda saptandığından böbreğin troponini diye de adlandırılmaktadır. Kardiyopulmoner by-pass, kontrast nefropati veya sepsis ile ilişkili ABH da serum kreatinini 24-48 saat içinde yükselmeye başlarken, serum ve idrarda NJİL düzeyleri 2 saat içinde yükselmeye başlar^{8,9}. Kardiyopulmoner by-pass yapılan çocuklarda serum ve idrar da NJİL ölçümleri yapılmış ve kreatininde bazale göre %50 artım ABH olarak değerlendirilmiştir. Akut böbrek hasarı gelişen çocuklarda idrar NJİL seviyeleri 2. saatte yaklaşık olarak 100 kat, serum düzeyleri ise 20 kat kadar artmıştır⁸. Operasyon sonrası 2. saatteki idrar NJİL düzeyleri ABH için bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir.

Yetişkin hastalarda yapılan diğer bir çalışmada erken post-operatif dönemde idrar NJİL düzeyleri artmaya başlamış ve 3-18 saat yüksek kalmıştır¹⁰. Koroner anjiyografi sonrası da benzer şekilde NJİL düzeyleri ABH gelişenlerde daha fazla olmak üzere idrar ve serumda yüksek ölçülmüştür¹¹. Akut böbrek hasarını kreatinine göre daha erken evrede gösteren NJİL düzeyleri aynı zamanda mortalite ve morbidite üzerine de etkilidir.

Sistatin-C

Diğer bir belirteç olan sistatin-C çekirdekli tüm hücrelerden sentez edilir ve sabit bir hızda kana karışır. Sistein proteinazın endojen inhibitörü olup moleküler ağırlığı 13.3 kDa ve 120

aa/li nonglikozile proteindir. Serum konsantrasyonu yaş, cinsiyet, ırk, vücut kitle indeksi, hidrasyon durumundan etkilenmez. Proksimal tübülden tamamen reabsorbe olur ve katabolize edilir, sekrete edilmez, serum ve idrarda ölçülür¹².

Akut böbrek hasarı gelişme riski yüksek olan yoğun bakım hastalarında yapılan bir çalışmada, RIFLE sınıflamasına göre risk grubunda olanlarda (serum düzeyinde bazale göre % 50 artış) serum sistatin C düzeyi ABH'nı serum kreatinin düzeyine göre 1.5 gün daha erken tespit etmiştir¹³. Glomerüler filtrasyon hızını, 24 saatlik kreatinin klerensine göre değerlendiren iki çalışmada, serum sistatin-C düzeylerinin kreatinin klerensi ile korele olduğu saptanmıştır^{14,15}.

Nefrektomi uygulanan kişilerde yapılan bir çalışmada serum sistatin-C düzeyinin post-operatuvar birinci gün, serum kreatinin düzeyinin ise ikinci gün yükseldiği gösterilmiştir¹⁶. Sistatin-C'nin glomerüllerden serbestçe filtre olması ve proksimal tübülden tama yakın emilmesinden dolayı, idrardaki düzeylerinin ölçümü tübüler hasarın değerlendirilmesi açısından yararlı olabilir. İdrarda sistatin-C düzeyleri normalde çok düşüktür.

Sağlıklı veya glomerüler hastalığı olanlarla kıyaslandığında tübüler hastalıklarda idrar düzeyleri belirgin derecede yüksektir¹⁷. Sirotik hastalarda serum sistatin-C düzeyinin hepatorenal sendrom ve mortalitenin prediktörü olabileceği de düşünülmektedir¹⁸. Bunu yanında serum sistatin-C düzeyleri tiroid disfonksiyonu, maligniteler, inflamasyon, steroid tedavisinden etkilenmektedir^{19,22}.

Böbrek Hasar Molekülü (Kidney Injury Molecule-1, KIM-1)

KIM-1 tübüler kaynaklı bir transmembran proteindir. Bu protein, ekstrasellüler kısmında 6-sistein immunglobulin benzeri parça ve treonin/serin/ prolinden zengin musin benzeri O-glikozile protein içeren tip 1 hücre membran glikoproteinini kodlar²³. Hayvan deneylerinde iskemik veya toksik ABH'na cevap olarak KIM-1 mRNA'nın hasar ve yeniden yapılanmanın özelliklerinin görüldüğü proksimal tübül epiteliyal hücrelerinde belirgin derecede arttığı tespit edilmiştir²⁴. Özellikle dış medullanın dış şeridinde ve korteksin medüller raylarında saptanmıştır. Ratlarda yapılan bir çalışmada gentamisin, krom ve civa injeksiyonunu takiben renal histopatolojinin derecesi ve ciddiyetine paralel olarak idrar KIM-1 düzeyleri kan üre azotu ve kreatinine kıyasla 24 saat içinde yükselmiş ve 72 saat boyunca yüksek ölçülmüştür²⁵. Diğer bir çalışmada biyopsi ile kanıtlanmış akut tübüler nekroz saptanan altı hastanın idrar örnekleri, kronik böbrek hastalığı veya diğer sebeplere bağlı akut böbrek hastalığı olanlarla ve

sağlıklı bireylerle karşılaştırılmıştır²⁶. Proksimal tübülde KIM-1 yoğun bir şekilde boyanmış ve idrar KIM-1 düzeyleri de iskemik akut tübül nekrozlu hastalarda diğerlerine oranla yüksek bulunmuştur.

Akut böbrek hasarının tanısı ve prognozunda KIM-1'in klinik kullanılabilirliğini değerlendiren bir derlemede, kardiyak operasyonlardan 2 saat sonra ABH'ı gelişenlerde, gelişmeyenlere oranla KIM-1 düzeylerinin belirgin derecede arttığı saptanmıştır. Kardiyak operasyonlardan sonraki 24 saat içinde ABH'nın öngörülmesinde KIM-1 duyarlılığı %92-100 arasında bulunmuştur²⁷. Koroner anjiyografi yapılan hastalarda ölçülen KIM-1 düzeyinin 24-48 saat sonra yüksek olduğu belirlenmiştir²⁸.

Renal transplant hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada, kreatininde progresif yükselme nedeniyle böbrek biyopsisi yapılanların, 3-5 yıllık takiplerinde KIM-1 düzeyi yüksek olanlarda renal fonksiyonların kayıp hızı daha yüksek bulunmuştur²⁹. Yine graft disfonksiyonu nedeniyle biyopsi yapılan renal transplant hastalarında, biyopsi örneklerinin Banff 1997'ye göre sınıflamasında KIM-1 m-RNA ekspresyonu siklosporin nefrotoksitesitesi ve interstisyel fibrosis-tübül atrofi grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır³⁰.

İnterlökin 18 (IL-18)

IL-18 proinflamatuvar bir sitokindir ve inflamasyon ve iskemik doku hasarının bir belirteçidir. Deneysel çalışmalar, caspase -1 aracılı IL-18 aktivasyonun ABH'nın oluşumunda etkili olduğunu göstermiştir³¹. ABH'nı takiben proksimal kıvrımlı tübülden salınımı artar ve idrarda tespit edilir.

Sağlıklı kontroller, akut tübül nekroz, prerenal azotemi, üriner infeksiyon, nefrotik sendromlu veya renal transplant yapılan hastaları içeren bir çalışmada, idrar IL-18 düzeyleri akut tübül nekrozlu hastalarda ve gecikmiş graft fonksiyonu olanlarda daha yüksek bulunmuştur³². Bu bulgularla idrar IL-18 düzeylerinin akut tübül nekrozun bir belirteci olabileceği sonucuna varılmıştır.

Kardiyak operasyon uygulanan hastalarda idrar IL-18 düzeylerinin işlemde 4-6 saat sonra arttığı ve 12 saatte zirve yaptığı (25 kat arttığı) gösterilmiştir³³. İdrar IL-18 düzeylerinin iskemik ABH için daha özgül olduğu ve kronik böbrek hasarı, idrar yolu infeksiyonu veya nefrotoksik hasardan etkilenmediği düşünülmektedir³⁴.

Karaciğer Yağ Asidi Bağlayan Protein (Liver Fatty Acid Binding Proteins – L-FABP)

Liver fatty acid binding proteinler (karaciğer yağ asidi bağlayan protein)14 kDa ağırlığında, serbest yağ asitlerinin hücre içi taşıyıcısı olan küçük sitoplazmik bir proteinlerdir. Yağ asitlerini bağlayan mekanizmanın aktif olduğu dokularda yoğun olarak sentezlenir. Hücre içi serbest doymamış yağ asitlerine ve lipid peroksidasyon ürünlerine hipoksik doku hasarı sırasında selektif olarak bağlanır. Böbreklerde proksimal tübülde sentezlenir. Deneysel hayvan çalışmalarında idrar L-FABP düzeyinin tübülointerstisyel hasarın derecesini yansıttığı saptanmıştır³⁵.

Kardiyopulmoner by-pass operasyonu geçiren pediatrik hastalarda operasyon sonrası 4. saatteki düzeyleri ABH'nın risk belirleyicisi olarak değerlendirilmiştir³⁶. Böbrek fonksiyonları normal olan 18 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada, anjiyografiden bir gün sonra L-FABP düzeyleri %578 oranında artmış kreatinin düzeyleri ise stabil seyretmiştir³⁷.

Kreatinin düzeyleri 1.2-2.4 mg/dl arasında olan hastalarda yapılan diğer bir çalışmada ise koroner anjiyografi sonrası 1. ve 2. gün L-FABP düzeyi ABH gelişenlerde kontrol grubuna göre yüksek saptanmış ve bu yükseklik 14 gün devam etmiştir³⁸.

Sonuç

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda akut böbrek hasarının erken teşhis edilmesinde kullanılabilecek birkaç belirleyici bulunmuştur. Bunların arasında en fazla dikkat çekenı NJL'dir. Ayrıca NJL, IL-18, KIM-1 gibi belirleyiciler ile bir arada ABH paneli olarak kullanılabilir. Yeni belirteçler, tek merkezde, küçük hasta gruplarında ve daha çok dondurulan örneklerde çalışıldığından, rutin kullanıma geçmeden önce daha geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmalarının yapılmasını gerektirmektedir. Kreatinin, her ne kadar dezavantajları olsa da, halen pratik, ölçümü kolay ve tekrar edilebilir test olarak yerini korumaktadır.

Kaynaklar

1. Lameire N, Biesen WV, Vanholder R. Epidemiology, Clinical Evaluation, and Prevention of Acute Renal Failure. In: Comprehensive Clinical Nephrology 3rd edition (eds: Feehaly J, Floege J, Johnson RJ): USA, Mosby Elsevier. 2007; 771-87.

2. Bellomo R. Defining, quantifying, and classifying acute renal failure. *Crit Care Clin.* 2005; 21:223-37.
3. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest.* 2004;114:5-14.
4. Venkataraman R, Kellum JA. Defining acute renal failure: the RIFLE criteria. *J Intensive Care Med.* 2007; 22: 187-93.
5. Malyszko J. Biomarkers of acute kidney injury in different clinical settings: a time to change the paradigm? *Kidney Blood Press Res.* 2010; 33: 368-82.
6. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics.* 1997; 45:17-23.
7. Schmidt-Ott KM, Mori K, Kalandadze A, Li JY, Paragas N, Nicholas T et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006; 15: 442-9.
8. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet.* 2005; 365: 1231-8.
9. Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, Haase-Fielitz A, Egi M, Morimatsu H et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med.* 2010; 36: 452-61.
10. Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2006; 105: 485-91.
11. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Poniatowski B, Pawlak K et al. NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) and cystatin C: are they good predictors of contrast nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine? *Int J Cardiol.* 2008; 127: 290-1
12. Westhuyzen J. Cystatin C: a promising marker and predictor of impaired renal function. *Ann Clin Lab Sci.* 2006; 36: 387-94.
13. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int.* 2004; 66: 1115-22
14. Villa P, Jiménez M, Soriano MC, Manzanares J, Casasnovas P. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care.* 2005; 9: 139-43.
15. Delanaye P, Lambermont B, Chapelle JP, Gielen J, Gerard P, Rorive G. Plasmatic cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004; 30: 980-3

16. Herget-Rosenthal S, Pietruck F, Volbracht L, Philipp T, Kribben A. Serum cystatin C--a superior marker of rapidly reduced glomerular filtration after uninephrectomy in kidney donors compared to creatinine. *Clin Nephrol.* 2005; 64: 41-6.
17. Conti M, Moutereau S, Zater M, Lallali K, Durrbach A, Manivet P et al. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction. *Clin Chem Lab Med.* 2006; 44: 288-91.
18. Sharawey MA, Shawky EM, Ali LH, Mohammed AA, Hassan HA, Fouad YM. Cystatin C: a predictor of hepatorenal syndrome in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Int.* 2011; 5: 927-33.
19. Macisaac RJ, Premaratne E, Jerums G. Estimating glomerular filtration rate in diabetes using serum cystatin C. *Clin Biochem Rev.* 2011; 32: 61-7.
20. Evangelopoulos AA, Vallianou NG, Bountziouka V, Katsagoni C, Bathrellou E, Vogiatzakis ED et al. Association between serum cystatin C, monocytes and other inflammatory markers. *Intern Med J.* 2012; 42: 517-22.
21. Ozden TA, Tekerek H, Baş F, Darendeliler F. Effect of hypo-and euthyroid status on serum cystatin C levels. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010; 2: 155-8.
22. Bardi E, Dobos E, Kappelmayer J, Kiss C. Differential effect of corticosteroids on serum cystatin C in thrombocytopenic purpura and leukemia. *Pathol Oncol Res.* 2010; 16: 453-6.
23. Bailly V, Zhang Z, Meier W, Cate R, Sanicola M, Bonventre JV. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. *J Biol Chem.* 2002; 277: 39739-48.
24. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem.* 1998; 273: 4135-42.
25. Zhou Y, Vaidya VS, Brown RP, Zhang J, Rosenzweig BA, Thompson KL et al. Comparison of kidney injury molecule-1 and other nephrotoxicity biomarkers in urine and kidney following acute exposure to gentamicin, mercury, and chromium. *Toxicol Sci.* 2008; 101: 159-70.
26. 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: 237-44.
27. Huang Y, Don-Wauchope AC. The clinical utility of kidney injury molecule 1 in the prediction, diagnosis and prognosis of acute kidney injury: a systematic review. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2011; 10: 260-71.
28. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Poniatowski B, Malyszko JS, Dobrzycki S. Urinary and serum biomarkers after cardiac catheterization in diabetic patients with stable angina and without severe chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2009; 31: 910-9.
29. Szeto CC, Kwan BC, Lai KB, Lai FM, Chow KM, Wang G et al. Urinary expression of kidney injury markers in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 2329-37.

30. Nogare AL, Joelsons G, Pedroso JA, Veronese FJ, Gonçalves LF, Manfro RC. Quantitative analyses of kidney injury molecule-1 messenger RNA in kidney transplant recipients with graft dysfunction. *Transplant Proc.* 2010; 42: 473-4.
31. Melnikov VY, Ecder T, Fantuzzi G, Siegmund B, Lucia MS, Dinarello CA et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure. *J Clin Invest.* 2001; 107: 1145-52.
32. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, Faubel S, Edelstein CL. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43: 405-14.
33. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Ma Q, Kelly C et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2006; 70: 199-203.
34. Parikh CR, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2008; 36: 159-65.
35. Yokoyama T, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Hoshino S, Yasuda T, Kimura K. Urinary excretion of liver type fatty acid binding protein accurately reflects the degree of tubulointerstitial damage. *Am J Pathol.* 2009; 174: 2096-106.
36. Portilla D, Dent C, Sugaya T, Nagothu KK, Kundi I, Moore P et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2008; 73: 465-72.
37. Ohta S, Ishimitsu T, Minami J, Ono H, Matsuoka H. [Effects of intravascular contrast media on urinary excretion of liver fatty acid-binding protein]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi.* 2005; 47: 437-44.
38. Nakamura T, Sugaya T, Node K, Ueda Y, Koide H. Urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein in contrast medium-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47: 439-44.

Correspondence Address / Yazışma adresi:

Rüya Özelsançak
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Hastanesi
Nefroloji Bilim Dalı, Adana, Turkey
E-mail: rusançak@hotmail.com