



© Selda Kayaaltı,
© Ömer Kayaaltı,
© Bekir Hakan Aksebzeci

Akut Böbrek Hasarında Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin ile Mortalite İlişkisi

Relationship Between Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin and Mortality in Acute Kidney Injury

Geliş Tarihi/Received : 03.04.2018
Kabul Tarihi/Accepted : 18.07.2018

©Telif Hakkı 2018 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından basılmıştır.

Selda Kayaaltı
Develi Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Kliniği, Kayseri, Türkiye

Ömer Kayaaltı
Erciyes Üniversitesi Develi Hüseyin Şahin Meslek
Yüksek Okulu, Bilgisayar Teknolojileri Bölümü,
Kayseri, Türkiye

Bekir Hakan Aksebzeci
Abdullah Gül Üniversitesi Mühendislik Fakültesi,
Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Kayseri, Türkiye

Selda Kayaaltı (✉),
Develi Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Kliniği, Kayseri, Türkiye

E-posta : drselda@hotmail.com

Tel. : +90 555 816 89 18

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-8176-0188

ÖZ Amaç: Yoğun bakım hastalarının yarıya yakını akut böbrek hasarından (ABH) etkilenmektedir. Bu çalışmanın amacı; yoğun bakımda ABH ile takip edilen hastaların, erken (28 gün içinde) ve geç (90 gün içinde) mortalite tahmininde kullanılabilecek parametreleri tespit etmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, yoğun bakımda 50 hasta ile yapılan bir çalışmanın veri seti kullanıldı. Bu veri seti; çeşitli nedenlerle yoğun bakıma alınan ve ABH gelişen hastaların 1., 3. ve 7. günlerdeki; kan üre azotu, kreatinin, plazma ve idrar nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), laktat dehidrogenaz, alkalen fosfataz ve gama-glutamil transpeptidaz değerlerini içermektedir. Bu değerlere ek olarak, 1. gündeki serum elektrolitleri, kan gazı gibi laboratuvar sonuçları; ortalama arter basıncı, santral venöz basıncı gibi vital bulgular ve demografik veriler de bulunmaktadır. Bu veriler ile mortalite arasındaki korelasyonun tespiti için, veri madenciliği teknikleri kullanıldı.

Bulgular: İdrar NGAL'nin 7. gündeki seviyesi için eşik değer 69 ng/mL olarak tespit edilmiş olup, bu eşik seviye ile erken mortalite arasında güçlü korelasyon bulunmuştur. Benzer şekilde, plazma NGAL'nin 7. gündeki seviyesi için eşik değer 150 ng/mL olarak tespit edilmiş olup, bu eşik seviye erken mortalite ile yüksek korelasyon göstermiştir. Ayrıca idrar NGAL'nin 1. ve 7. gündeki seviyeleri arasındaki fark ile erken mortalite arasında da güçlü korelasyon bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışmada; yoğun bakımda ABH ile takip edilen hastaların, plazma ve idrar NGAL seviyelerinin erken mortalite ile yakından ilişkili olduğu görülmüştür. Diğer yandan, geç mortalite ile ilişkili herhangi bir parametre ise bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Akut böbrek hasarı, plazma NGAL, idrar NGAL, mortalite, veri madenciliği

ABSTRACT Objective: Almost half of intensive care patients are affected by acute kidney injury (AKI). The purpose of this study is to determine parameters that can be used for predicting of early (within 28 days) and late (within 90 days) mortality in patients who are followed-up with AKI in intensive care units.

Materials and Methods: In this study, a dataset that contains 50 patients with AKI in intensive care units was used. This dataset contains blood urea nitrogen, creatinine, plasma and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase and gamma-glutamyl transpeptidase values of patients who were admitted to intensive care for various reasons and who developed AKI on the days 1, 3 and 7. In addition to these values, laboratory results such as serum electrolytes on day 1, blood gas; vital signs such as mean arterial pressure, central venous pressure; and demographic data were also recorded. Data mining techniques were applied to determine correlation between all of these data and mortality.

Results: The threshold level of urinary NGAL on day 7 was determined to be 69 ng/mL, and strong correlation was found between this threshold level and early mortality. Similarly, the threshold level of plasma NGAL on day 7 was determined to be 150 ng/mL, and this was highly correlated with early mortality. Besides, strong correlation was also found between the difference in the urinary NGAL levels on day 1 and 7, and early mortality.

Conclusion: In this study, plasma and urinary NGAL levels were found to be closely related to early mortality in patients who were followed-up with AKI in intensive care units. On the other hand, any parameter associated with late mortality was not found.

Keywords: Acute kidney injury, plasma NGAL, urinary NGAL, mortality, data mining

Giriş

Akut böbrek hasarı (ABH), böbrek fonksiyonlarında saatler-günler içerisinde hızlı bir bozulma ile karakterize bir sendromdur. Sıklıkla başka akut hastalık durumlarında görülür ve özellikle yoğun bakım hastalarında yaygındır (1). Yoğun bakım hastalarının %50'ye yakını ABH'den etkilenmektedir (2). ABH'nin etkisi ve prognozu ABH'nin ciddiyetine, hastanın klinik durumuna, eşlik eden faktörlere göre önemli ölçüde değişiklik gösterir. ABH'nin kısa ve uzun dönem komplikasyonlarla ilişkili olduğuna dair kanıtlar artmaktadır (3,4). Ayrıca kritik yoğun bakım hastaları için önemli mortalite ve morbidite nedeni olarak belirtilmektedir (5). ABH tanısı, serum kreatinin seviyesinde artış ve üre atılımında azalma ile konmaktadır (6). Serum kreatinin seviyeleri ve idrar çıkışındaki değişikliklere dayanılarak, ABH için tanı ve evreleme kriterleri olarak RIFLE (Risk Injury Failure Loss End stage), AKIN (Acute Kidney Injury Network) ve KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) oluşturulmuştur (7). Son yıllarda en yaygın kullanılan sınıflama AKIN ve RIFLE'nin harmanlanmış hali olan KDIGO'dur. KDIGO sınıflamasında; son 7 gün içinde kreatinin değerinde bazal kreatinin değerinin en az 1,5 katı kadar artış olması veya son 48 saat içinde kreatinin değerinin en az 0,3 mg/dL artış göstermesi ya da 6 saatten daha uzun süre 0,5 mg/kg/saat'ten daha az idrar çıkışı olması ABH olarak tanımlanmaktadır (8).

Kreatinin; KDIGO sınıflamasında tanı koydurucudur. Ancak gecikmeli yükselen bir indikatördür. Ayrıca birçok faktörden kolayca etkilenmektedir. Birçok biyobelirtecin böbrek hasarını kreatinininden daha erken saptadığı gösterilmiştir. Ancak hiçbirinin halen kreatinin kadar yaygın kullanımı yoktur. Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) de böbrek hasarını tespit etmek için kullanılan biyobelirteçlerden biridir (9). NGAL, ABH için iyi bir tanı koydurucu testtir. NGAL, lipokalin ailesinin 25 kDa'lık bir üyesi olup, ilk kez insan nötrofil granüllerinde bir protein olarak keşfedilmiştir. Normalde böbrek, akciğer, mide ve kolon gibi birçok dokuda düşük seviyelerde üretilir (10,11). İskemik hasar sonrasında böbrek dokusundaki NGAL seviyelerinde 3 saat içinde 10 katlık artış meydana gelir. Bu artış ilk hasar zamanından sonra birkaç gün boyunca belirgin olarak devam eder. NGAL'deki bu erken ve sebatlı yükseliş ABH tanısında NGAL'yi yüksek derecede duyarlı bir belirteç yapar. Bazı çalışmalarda, idrar NGAL erken bir biyobelirteç olarak da gösterilmiştir (12).

Tıpta bir karar destek sistemi, tıbbi ekibe karar verme sürecinde yardımcı olmak üzere tasarlanmış bir yazılımdır. Girdi olarak veri (örneğin; hasta değişkenleri) kullanarak

organizasyonel, teşhis edici ve terapötik sorunlarla ilgilenir (13). Veri madenciliği; verilerin içerisindeki örüntülerin, ilişkilerin, kuralların, değişimlerin, düzensizliklerin ve istatistiksel olarak önemli olan yapıların ortaya konulmasıdır (14). Tıbbi karar destek sistemleri alanında, veri madenciliği ve istatistiksel yöntemler yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Özellikle çeşitli kanser türlerinde tümörlü bölgelerin tespiti ve sınıflandırılmasında (15,16) ve hastalardan alınan fizyolojik verilerin hastalık teşhisinde kullanımı (17,18) son yıllarda artmaktadır. Bu sayede geliştirilen sistemler; hekimlere teşhislerinde ve tedavilerinde yardımcı olmakla birlikte, kişisel hataların oluşmasını engelleyecek önerilerde bulunmaktadır. Bu çalışmada; akut böbrek hasarı gelişen yoğun bakım hastalarından elde edilen çeşitli parametreler (laboratuvar sonuçları) değerlendirilerek, hastaların ilk 28 gün (erken) ve 90 gün içindeki (geç) mortalitelerinin tahmin edilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla veri madenciliği ve istatistiksel değerlendirmeler ile mortalite tahmininde en önemli parametre/parametreler belirlenmeye çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Mahmoodpoor ve ark. (19) tarafından hazırlanmış olan açık, erişilebilir ve güncel bir veri seti kullanılmıştır (20). Veri seti <https://data.mendeley.com/datasets/579pxjyz8/1> adresinden indirilmiş olup, tüm araştırmacılara açıktır. Veri seti prospektif bir çalışmaya ait olup, çalışma yoğun bakıma alınan hastalarda yapılmıştır. Çalışma protokolü ve bilgilendirilmiş onam formu Tebriz Üniversitesi Tıp Bilimleri Fakültesi Etik Kurulu tarafından bilimsel ve etik açıdan değerlendirilerek onaylanmıştır. Yoğun bakım ünitesine kabul edilmeleri sonrasında 50 hastadan veya vekillerinden bilgilendirme onamı alınmıştır. Çalışmaya alınma kriteri, KDIGO kılavuzuna göre kreatininde >%200 artış olarak belirlenmiştir. Hastaların ilk 28 gün (erken) ve 90 gün içindeki (geç) mortaliteleri değerlendirilmiştir. Hastaların ilk kabulleri sırasında ve sonrasında 3. ve 7. günlerde; hem plazma hem de idrar NGAL, kan üre azotu (BUN), kreatinin, laktat dehidrogenaz (LDH), alkalen fosfataz (ALP) ve gama-glutamil transpeptidaz (GGTP) değerleri kaydedilmiştir. Ayrıca ilk kabulde serum elektrolitleri (Na, K) ve kan gazı (Ph, H⁺) değerleri kaydedilmiştir. Bunlara ek olarak, veri setinde cinsiyet, yaş, eşlik eden hastalık, mortalite risk skoru APACHE II, vazopressör ihtiyacı, diüretik kullanımı, santral venöz basınç, ortalama arter basıncı, iki farklı formülle hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (Chronic Kidney Disease

Epidemiology Collaboration ve Modification of Diet Renal Disease), erken mortalite, geç mortalite ve bu değerlerden üretilmiş farklı değerler de bulunmaktadır. Veri setinden elde edilen istatistikî değerler Tablo 1'de sunulmuştur (20). Veri madenciliği; istatistik, veri tabanı teknolojisi, örüntü tanıma, makine öğrenmesi ve diğer alanların ara yüzünde yatan yeni bir disiplindir (21). Farklı veri madenciliği yöntemleri olup, istatistik, kümeleme, birliktelik kuralları, karar ağaçları sınıflandırma başlıca yöntemler arasında sayılabilir. Veri ön işleme teknikleri (veri temizleme, veri entegrasyonu, veri dönüştürme ve veri azaltma) veri madenciliği işlemlerinin başarısına katkıda bulunan yöntemlerdir (22). Veri dönüştürme tekniklerinden biri olan veri ayrıklaştırma, sürekli

değerleri belirli kriterlere göre bölerek uygun etiket verme işlemidir. Bu şekilde sürekli veriden, sınırlı sayıda olası durum elde edilir. Literatüre bakıldığında sayısal verileri ayrıklaştırma için birçok yöntem mevcuttur. Ayrıklaştırmada yapılması gereken, istenilen özelliğin sayısal değerleri arasında en uygun eşik değeri/değerleri bulmaktır. Çalışmamızda Quinlan (23) tarafından geliştirilen C4.5 algoritmasında kullanılan eşik hesaplama yöntemi tercih edilmiştir. Bu yöntemde tüm sayısal değerler küçükten büyüğe sıralanır. Ardından ardışık değerler arasındaki fark hesaplanır. Ardışık değerlerin orta noktaları eşik seviyeleri olarak belirlenir. Bu şekilde n veri varsa n-1 adet eşik seviyesi belirlenir. Elde edilen eşik seviyeleriyle özellik büyük-küçük ayrık değerlerine ayrılarak

Tablo 1. Hastaların demografik verileri ve laboratuvar bulguları [Normal dağılımlı sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılımlı olmayanlar medyan (çeyrek açıklığı), kategorik veriler frekans olarak verilmiştir]

	28 gün içinde yaşayan (n=38)	28 gün içinde ölen (n=12)	28-90 gün içinde yaşayan (n=27)	28-90 gün içinde ölen (n=11)
Cinsiyet	K=13, E=25	K=5, E=7	K=9, E=18	K=4, E=7
Yaş	61,53 \pm 11,00	67,67 \pm 11,89	61,67 \pm 9,43	61,18 \pm 14,69
APACHE II skoru	22,24 \pm 4,03	30,58 \pm 3,80	21,67 \pm 3,96	23,64 \pm 4,03
CVP (mmHg)	13,16 \pm 3,14	17,17 \pm 4,49	12,56 \pm 3,11	14,64 \pm 2,84
GFR (CKD-EPI)	23,12 \pm 6,60	21,11 \pm 4,82	22,95 \pm 4,80	23,55 \pm 10,05
GFR (MDRD)	24,30 \pm 6,38	22,68 \pm 4,51	24,17 \pm 4,90	24,62 \pm 9,39
Ortalama arter basıncı (mmHg)	83,60 \pm 23,10	87,50 \pm 24,05	81,30 \pm 21,98	89,24 \pm 25,85
Vazopressör ihtiyacı	10	12	5	5
Diüretik kullanımı	20	5	17	3
BUN (mg/dL)	43,00 (10,00)	45,00 (10,50)	43,00 (9,75)	43,00 (13,25)
Cr (mg/dL)	2,70 (0,70)	2,75 (0,55)	2,70 (0,37)	2,90 (0,95)
ALP (IU)	10,70 (1,40)	12,30 (0,80)	10,70 (1,10)	11,50 (1,70)
GGTP (IU)	97,00 (21,00)	104,05 (25,20)	96,00 (17,30)	107,00 (46,00)
LDH (IU)	593,00 (205,00)	666,00 (142,00)	573,00 (199,50)	647,00 (236,00)
Plazma NGAL (ng/mL)	118,50 (39,00)	126,00 (12,00)	111,00 (39,00)	126,00 (21,75)
İdrar NGAL (ng/mL)	63,00 (19,00)	61,00 (18,50)	61,00 (14,25)	65,00 (12,50)
Na (mEq/L)	139,00 (9,00)	137,00 (6,50)	140,00 (8,50)	137,00 (5,75)
K (mEq/L)	4,20 (0,80)	3,62 (0,75)	4,23 (0,88)	4,00 (0,85)
Ph	7,38 (0,12)	7,42 (0,10)	7,37 (0,10)	7,42 (0,14)
H+ (nmol/L)	41,70 (12,10)	37,60 (9,80)	42,70 (9,92)	38,00 (12,98)
EI (n=25)	25	0	20	5
EP (n=25)	13	12	7	6

BUN: Kan üre azotu, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, CKD: Kronik böbrek hastalığı, NGAL: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, LDH: Laktat dehidrogenaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGTP: Gama-glutamil transpeptidaz, CVP: Merkezi venöz basınç, EI: Early improvement, EP: Early progression, K: Kadın, E: Erkek

nominal özellikler elde edilir. Ardından nominal değerlere uygulanan bilgi oranı formülü (24) tüm eşik değerleri için uygulanır ve bilgi kazanımı en iyi olan eşik değeri söz konusu özelliğin eşiği olarak kabul edilir ve sınırın alt ve üst tarafındaki verilere farklı etiketler verilir. Özellik değeri eşik seviyesinden büyükse "büyük" sınıfında, küçükse "küçük" sınıfında yer alır (24).

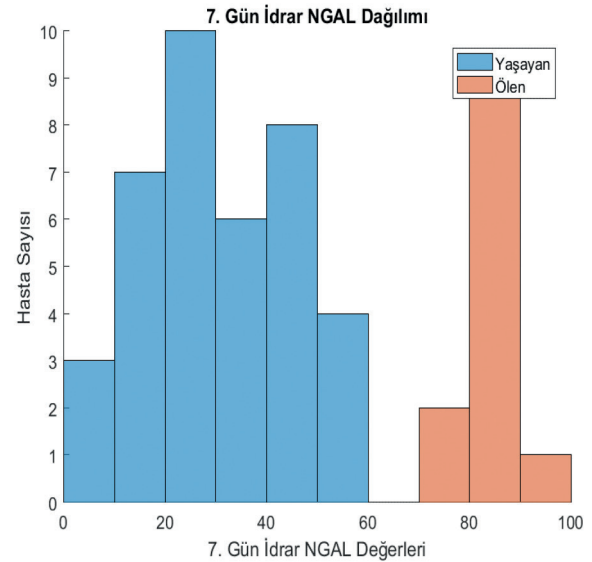
İstatistiksel Analiz

Ayrıklaştırma işleminden sonra elde edilen veri ile erken mortalite/geç mortalite arasında ilişkili olup olmadığını belirlemek için ki-kare testi (χ^2 test) kullanılmıştır (verilerin kategorik olmasından dolayı). Normal dağılıma sahip olmayan sayısal verilerin, erken mortalite ve geç mortalite arasındaki ilişkisini belirlemek için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Veri madenciliği işlemine yardımcı olmak için kullanılan özellik oluşturma yöntemi; verilen özellik kümesinden yeni özelliklerin hesaplanmasıdır (22). Bu yöntem kullanılarak, veri setinde bulunan değerler özellik oluşturma ön işleminden geçirilerek objektif yeni veriler elde edilmeye çalışılmıştır. Aynı şekilde, bu verilerde erken ve geç mortalite değeri ile ilişkilerine bakılarak, mortalite tahminindeki etkin parametreler belirlenmeye çalışılmıştır.

Bulgular

Erken mortalite grubunda 7. gün idrar NGAL seviyeleri ortalama, minimum ve maksimum değerleri sırasıyla $86,08 \pm 5,29$, 79 ve 100 ng/mL yaşayan hasta grubunda ise ortalama, minimum, ve maksimum sırasıyla $29,82 \pm 15,82$, 5 ve 59 ng/mL dir. İdrar NGAL'nin 7. gündeki seviyelerine ait

histogram Şekil 1'de sunulmuştur. Bu veriler ayrıklaştırma ön işlemine tabi tutulmuştur. Bu uygulama sırasında ayrıklaştırma için eşik seviye 69 ng/mL olarak belirlenmiştir. İdrar NGAL'nin 7. gündeki seviyesi 69 ng/mL altı "düşük", 69 ng/mL üstü "yüksek" etiketi verilerek ayrıklaştırılmıştır. Elde edilen ayrık veri ile erken mortalite arasındaki ilişki olup olmadığına bakılmış olup, ilgili veriler arasındaki çapraz tablo Tablo 2'de sunulmuştur. İdrar NGAL'nin 7. gündeki seviyesinin erken mortalite tahmininde; doğruluk=1 (50/50), duyarlılık=1 [38/(38+0)] ve belirleyicilik=1 [12/(0+12)] bulunmuştur. Erken mortalite ile yeni üretilen etiket (ayrıklaştırılmış idrar NGAL



Şekil 1. Akut böbrek hasarı hastalarında 7. gün idrar nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin ölçüm seviyeleri histogramı (erken mortalite takibinde) NGAL: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin

Tablo 2. Ayrıklaştırılmış idrar nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (7. gün) seviyeleri ile erken mortalite verilerinin çapraz tablosu

Ayrıklaştırılmış idrar NGAL seviyesi değerleri			Erken mortalite		Toplam
			Yaşayan	Ölen	
Düşük	Frekans	38	0	38	
	Beklenen frekans	28,9	9,1	38,0	
	Oranı	%100,0	%0,0	%100,0	
Yüksek	Frekans	0	12	12	
	Beklenen frekans	9,1	2,9	12,0	
	Oranı	%0,0	%100,0	%100,0	
Toplam	Frekans	38	12	50	
	Beklenen frekans	38,0	12,0	50,0	
	Oranı	%76,0	%24,0	%100,0	

NGAL: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin

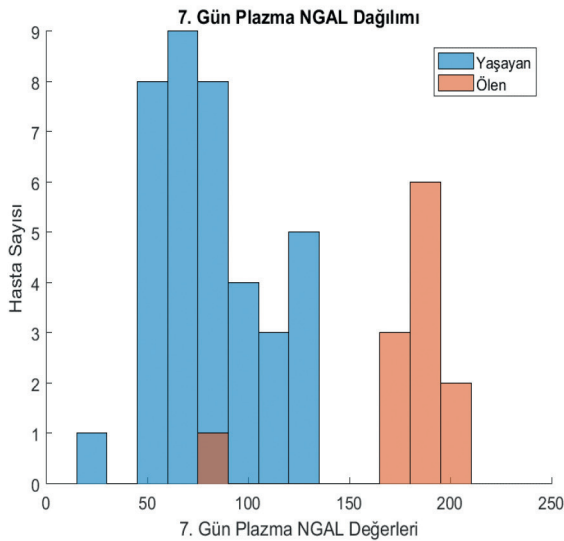
seviyelerinin) arasında güçlü ilişki olduğu görülmüştür. Aynı işlemler 7. gün plazma NGAL seviyeleri için de yapılmıştır. Yedinci gün plazma NGAL seviyelerinin ortalama, minimum ve maksimum değerleri, 28 gün içerisinde ölen grup için sırasıyla; $174,42 \pm 29,75$, 84 ve 198 ng/mL, yaşayan grup için sırasıyla; $79,21 \pm 27,64$, 20 ve 129 ng/mL'dir. Yedinci gün plazma NGAL seviyelerine ait histogram Şekil 2'de sunulmuştur. Aynı yöntemle bu veriler için ayırıklaştırma işlemi yapılarak eşik seviye 150 ng/mL olarak belirlenmiştir. Bu şekilde ayırık veri ile erken mortalite arasındaki ilişki olup olmadığına bakılmış olup, ilgili veriler arasındaki çapraz tablo

Tablo 3'te sunulmuştur. Yedinci gün plazma NGAL seviyesinin erken mortalite tahmininde; doğruluk=0,98 (49/50), duyarlılık=1 [38/(38+0)] ve belirleyicilik=0,92 [11/(1+11)] ve bulunmuştur. İdrar NGAL'nin 1. ve 7. gündeki seviyelerine bakılarak, değerler arasındaki farka göre, hastalar iki sınıfa (artan ve azalan) ayrıldı. Şekil 3'te bu sınıflara ait dağılımlar verilmiştir (0=artan, 1=azalan). Bu iki sınıfın erken mortalite ile ilişkisine bakılmış olup, aralarında mükemmel ilişki bulunmaktadır. Ayırıklaştırma işlemine tabi tutulan öznelikler ile geç mortalite arasındaki ilişkiye de bakılmış olup, ilişkili bir özellik bulunamamıştır.

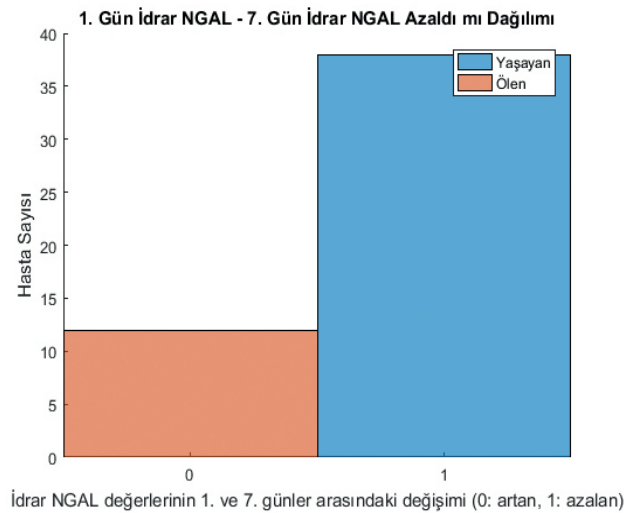
Tablo 3. Ayırıklaştırılmış plazma nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (7. gün) seviye ile erken mortalite verilerinin çapraz tablosu

Ayırıklaştırılmış plazma NGAL seviyesi değerleri		Erken mortalite		Toplam
		Yaşayan	Ölen	
Düşük	Frekans	38	1	39
	Beklenen frekans	29,6	9,4	39,0
	Oranı	%97,4	%2,6	%100,0
Yüksek	Frekans	0	11	11
	Beklenen frekans	8,4	2,6	11,0
	Oranı	%0,0	%100,0	%100,0
Toplam	Frekans	38	12	50
	Beklenen frekans	38,0	12,0	50,0
	Oranı	%76,0	%24,0	%100,0

NGAL: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin



Şekil 2. Akut böbrek hasarı hastalarında 7. gün plazma nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin ölçüm seviyeleri histogramı (erken mortalite takibinde)
NGAL: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin



Şekil 3. Akut böbrek hasarı hastalarında 1. gün idrar nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin ölçüm seviyeleri artış histogramı (erken mortalite takibinde)
NGAL: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin

Tartışma

Bu çalışmada; yoğun bakımda ABH ile takip edilen hastaların, erken (28 gün içinde) ve geç (90 gün içinde) mortalite tahmininde kullanılabilecek parametreleri tespit edilmiştir. Yoğun bakımda 50 hasta ile yapılan bir çalışmanın (19) veri seti (20) kullanılmıştır. Bu veri seti; çeşitli nedenlerle yoğun bakıma alınan ve ABH gelişen hastaların 1., 3. ve 7. günlerdeki BUN, kreatinin, plazma ve idrar NGAL, ALP, LDH ve GGTP değerlerini içermektedir. Bu değerlere ek olarak, 1. gündeki serum elektrolitleri, kan gazı gibi laboratuvar sonuçları; ortalama arter basıncı, santral venöz basıncı gibi vital bulgular ve demografik veriler de bulunmaktadır. Bu veriler ile mortalite arasındaki korelasyonun tespiti için veri madenciliği teknikleri kullanılmıştır.

Akut böbrek hasarı hastaneye yatan hastaların %5'inde gelişen çeşitli kısa/uzun dönem komplikasyonlarla ilişkili yaygın bir durumdur. Bir meta analizde ABH olanların iki kat daha fazla uzun dönem mortalite oranına sahip olduğu gösterilmiştir (25,26). Ancak ABH'nin ciddi morbiditenin bir sonucu mu yoksa sebebi mi olduğunu anlamak güçtür (27). Yakın zamanda yapılan bir meta analizde NGAL seviyeleri, ABH tanısında bağımsız bir belirteç olarak gösterilmiştir. Karadeniz ve ark. (28) yaptıkları çalışmada on-pump ve off-pump kalp cerrahisi sonrasında, hastaları ABH gelişimi açısından değerlendirmek amacıyla erken bir belirteç olması sebebiyle NGAL'yi kullanmışlardır. NGAL ayrıca renal replasman tedavisi ihtiyacı ve mortalite tahmini açısından da potansiyel bir biyobelirteçtir (29). Plazma ve idrar NGAL ölçümü bir çok çalışmada mortalite tahmini açısından prognostik bir indikatör olarak gösterilmiştir. Ayrıca şoktaki hastalarda yapılan çalışmaların birçoğunda NGAL renal replasman tedavisi ihtiyacını belirlemede ve mortalite tahmini açısından iyi bir prognostik ajan olduğu gösterilmiştir (29-31). Fakat Hjortrup ve ark. (32), plazma ve idrar NGAL'nin ciddi sepsisli yoğun bakım hastalarında ABH ve geç mortalite (90 gün içinde) tahmininde zayıf olduğunu belirtmişlerdir.

Mahmoodpoor ve ark. (19) yoğun bakım ünitesindeki hastaların mortalite tahmininde idrar ve plazma NGAL değerlerinin karşılaştırmalarını yapmışlardır. Mahmoodpoor ve ark.'nın (19) çalışması sonucunda; plazma ve idrar NGAL seviyelerinin yoğun bakımda ABH tanısı ile takip edilen hastalarda erken ve geç mortalitenin tahmininde başarısız olduğu bulunmuştur. Bu çalışmalarında; hastaların yoğun bakıma geldikten sonraki kreatinin değerlerindeki değişim değerlendirilerek, ilk 3 günde kreatinin değeri >%15 azalma gösterenler erken iyileşen (grup early improvement),

böyle bir azalma yoksa ilerleme gösterenler [grup early progression (EP)] olarak iki gruba ayırmışlardır. Verilerin değerlendirilmesinde temel istatistik yöntemlerini kullanarak çalışmalarında:

- Group EP'de 28 ve 90 gün içindeki mortalitenin daha yüksek olduğunu,
- Hastaların yoğun bakım ünitelerine başvuru esnasındaki plazma NGAL seviyelerinin, böbreğin durumunu gösterdiğini ancak mortalite tahmininde güvenilir olmadığını,
- Hastaların yoğun bakım ünitelerine başvurularından itibaren 48 saat içerisindeki plazma NGAL seviyelerindeki değişimlerin, bu biyobelirtecin mortalite tahminindeki değerini artırdığını belirtmişlerdir.

Mahmoodpoor ve ark. (19) tarafından kullanıma sunulan veri seti (20) ile yaptığımız bu çalışmada, plazma ve idrar NGAL seviyelerinin 7. gün değerlerinin erken mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür. Mahmoodpoor ve ark. (19) normal dağılım göstermeyen verilere Mann-Whitney U testi uygulamışlardır. Aynı test tarafımızca uygulanmış olup 7. gün idrar NGAL ve erken mortalite arasındaki ilişkiye Mann-Whitney U test ile bakılmış olup, U değeri 0 olarak bulunmuştur. İlgili testte U değerinin 0 olması, bir gruptaki tüm verilerin diğer grubun tümünden kesin bir şekilde daha az olduğunu göstermekte olup, ekstrem bir durumdur. Mahmoodpoor ve ark.'nın (19) yaptıkları çalışmada yorum veya test uygulama vb. farklılıklar nedeniyle farklı sonuca ulaştıklarını düşünmekteyiz.

Bu çalışmada yoğun bakımda ABH tanısı ile takip edilen hastalarda 7. gün idrar NGAL seviyeleri ile erken mortalite arasındaki ilişki net bir şekilde gösterilmiş olup, eşik seviyesi hesaplanmıştır. Ölü ve yaşayan gruptaki değer farklılıkları Şekil 1'de net bir şekilde görülebilmektedir. İdrar NGAL'nin 7. gündeki eşik seviyesi 69 ng/mL olarak belirlensede, idrar NGAL'nin 7. gündeki seviyesi yaşayan grupta en yüksek seviye 59 ng/mL, ölen grupta en düşük seviye 79 ng/mL olarak bulunmuştur. Eşik seviyesi değerinin 59-79 ng/mL arasında olduğunu belirtmek daha doğru olacaktır. Yirmi sekizinci gün sonunda yaşayan grupta 1. gün idrar NGAL seviyesi 59 ng/mL üzerinde olan 23 hasta, 79 ng/mL ye eşit veya üzerinde olan 3 hasta vardır. Aynı şekilde 28. gün sonunda yaşayan grupta 3. gün idrar NGAL seviyesi 59 ng/mL üzerinde olan 7 hasta, 79 ng/mL ye eşit veya üzerinde 2 hasta vardır. Erken mortalite tahmini için belirlenen 7. gün idrar NGAL eşik seviyesinin, 1. gün ve 3. gün idrar NGAL seviyeleriyle karşılaştırmanın anlamlı olmayacağı açıkça görülmektedir.

Erken dönem mortalite tahmininde 7. gün plazma NGAL seviyelerinin kullanımının da oldukça başarılı olduğu gösterilmiştir. Ölü ve yaşayan gruptaki değer farklılıkları Şekil 2'de net bir şekilde görülebilmektedir. Plazma NGAL'nin 7. gündeki eşik seviyesi 150 ng/mL olarak belirlense, 7. gün plazma NGAL seviyesi yaşayan grupta en yüksek seviye 129 ng/mL, ölen grupta en düşük 2. seviye 171 ng/mL olarak bulunmuştur. Plazma NGAL'nin 7. gündeki eşik seviyesi değerinin 129-171 ng/mL arasında olduğunu belirtmek daha doğru olacaktır. Yirmi sekizinci gün sonunda yaşayan grupta 1. gün plazma NGAL seviyesi 129 ng/mL ye eşit veya üzerinde olan 15 hasta, 171 ng/mL ye eşit veya üzerinde olan 4 hasta vardır. Aynı şekilde 28. gün sonunda yaşayan grupta 3. gün plazma NGAL seviyesi 129 ng/mL üzerinde olan 10 hasta, 171 ng/mL üzerinde 1 hasta vardır. Aynı şekilde erken mortalite tahmini için belirlenen 7. gün plazma NGAL eşik seviyesinin, 1. gün ve 3. gün plazma NGAL seviyeleriyle karşılaştırmanın anlamlı olmayacağı açıkça görülmektedir. Bunlara ek olarak, erken mortalite ile idrar NGAL'nin 1. ve 7. gündeki NGAL seviyelerinin farkı arasında güçlü korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda geç mortalite ile plazma ve idrar NGAL seviyeleri arasında kuvvetli bir ilişki çıkmamıştır. Yang ve ark.'da (33) yaptıkları çalışmada da masif yanıklı hastalarda ilk 12 saatte yüksek seyreden plazma ve idrar NGAL seviyelerine sahip hastalar ABH gelişimi ve erken mortalite açısından risk altında tespit edilmişken, geç dönem ABH ve mortaliteyi tahmin etmede başarısız olmuşlardır. Hastanın ilk baştaki NGAL parametreleri/değerleri erken mortalite tahmini için çok değerli olmasına karşın, geç mortalite tahmininde yoğun bakım tedavinin olumlu etkisi dahil birçok bilinmeyen etki etmekte ve tahmin performansı düşmektedir.

Sonuç

Yaptığımız çalışma için açık, erişilebilir ve yeni bir veri seti kullanılmış olup, elde edilen tüm sonuçlar teyit edilebilir. Bu çalışmada erken mortalite tahmini için temel yöntemlerle önemli parametreler belirlenmiştir. Literatürde k-en yakın komşu, destek vektör makinaları, yapay sinir ağları, karar ağaçları vb. birçok sınıflandırma yöntemi mevcut olup, tıbbi verilerin sınıflandırılmasında başarılı bir şekilde kullanılmaktadırlar. İleriki çalışmalarda, geç mortalite tahmininde hangi parametrelerin kullanılabileceğini belirlemede, diğer veri madenciliği tekniklerinin uygulanması planlanmaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma protokolü ve bilgilendirilmiş onam formu Tebriz Üniversitesi Tıp Bilimleri Fakültesi Etik Kurulu tarafından bilimsel ve etik açıdan değerlendirilerek onaylanmıştır.

Hasta Onayı: Yoğun bakım ünitesine kabul edilmeleri sonrasında 50 hastadan veya vekillerinden bilgilendirme onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: S.K., Dizayn: S.K., Ö.K., Veri Toplama veya İşleme: Ö.K., B.H.A., Analiz veya Yorumlama: S.K., Ö.K., Literatür Arama: S.K., Yazan: S.K., Ö.K., B.H.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Singbartl K, Joannidis M. Short-term effects of acute kidney injury. *Crit Care Clin* 2015;31:751-62.
- Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015;41:1411-23.
- Lewington AJ, Cerdá J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int* 2015;84:457-67.
- Mehta RL, Cerdá J, Burdman EA, Tonelli M, García-García G, Jha V, et al. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet* 2015;385:2616-43.
- Karagöz P, Kefi A, Dündar PE, Canan S, Çivi M. Yogun Bakım Hastalarında RIFLE Sınıflaması ile Akut Böbrek Hasarı insidansı ve Risk Faktörleri. *J Turk Soc Intens Care* 2015;13:16-25.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care* 2004;8:204-12.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:31.
- Khawaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120:179-84.
- Büget Mİ, Özkilitçi E, Küçükgergin C, Seçkin Ş, Küçükay S, Yenigü Y, et al. Akut Böbrek Yetmezliğinde Erken Tanı: Nötrofil Gelatinoz İlişkili Lipokain (NGAL), Kidney Injury Molekül-1 (KIM-1), ve İnterloklin-18 (IL-18), Sistatin-C. *J Turk Soc Intens Care* 2014;12:94-100.
- Kjeldsen L, Cowland JB, Borregaard N. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse. *Biochim Biophys Acta* 2000;1482:272-83.
- 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.
- Shyam R, Patel ML, Sachan R, Kumar S, Pushkar DK. Role of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury in patients with circulatory shock. *Indian J Crit Care Med* 2017;21:740-5.
- Hemmerling TM, Cirillo F, Cyr S. Decision Support Systems in Medicine-Anesthesia, Critical Care and Intensive Care Medicine. *Decision Support Systems: InTech*; 2012.
- Özcan C. Veri madenciliğinin güvenlik uygulamaları ve veri madenciliği ile sahtekarlık analizi: İstanbul Bilgi Üniversitesi; 2014.
- Sheha MA, Mabrouk MS, Sharawy A. Automatic detection of melanoma skin cancer using texture analysis. *International Journal of Computer Applications* 2012;42:22-6.
- Aksebzezi BH, Kayaaltı Ö. Meme Kanseri Histopatolojik Görüntülerinin Bilgisayar Destekli Sınıflandırılması. *Tıp Teknolojileri Ulusal Kongresi (TIPTEKNO)*; 2017: IEEE.
- Gursoy Mİ, Subast A, editors. A comparison of PCA, ICA and LDA in EEG signal classification using SVM. *Signal Processing, Communication and Applications Conference, 2008 SIU 2008 IEEE 16th*; 2008: IEEE.
- Tokmakçı M. A classification system for stenosis from mitral valve Doppler signals using adaptive network based fuzzy inference system. *J Med Syst* 2007;31:329-36.
- Mahmoodpoor A, Hamishehkar H, Fattahi V, Sanaie S, Arora P, Nader ND. Urinary versus plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a predictor of mortality for acute kidney injury in intensive care unit patients. *J Clin Anesth* 2018;44:12-7.
- <http://dx.doi.org/10.17632/579pxjyz8.1#file-a097cb11-01c2-43fb-98a5-1e0bb1211280>.
- Hand DJ. Data mining: Statistics and more? *The American Statistician*. 1998;52:112-8.
- Han J, Pei J, Kamber M. *Data mining: concepts and techniques*: Elsevier; 2011.
- Quinlan JR. Simplifying decision trees. *International Journal of Man-Machine Studies* 1987;27:221-34.
- Yıldırım S. Tümevarım Öğrenme Tekniklerinden C4. 5'in İncelenmesi: Fen Bilimleri Enstitüsü; 2015.
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813-8.
- Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:431-9.
- Grams ME, Rabb H. The distant organ effects of acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;81:942-8.
- Karadeniz Z, Tuncel Z, Yapıcı N, Kudsioglu T, Coşkun Fİ, Nuraç H, et al. Akut Böbrek Hasarının Erken Tanısında Plazma NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) Etkinliğinin Off-pump ve On-pump Kalp Cerrahisinde Karşılaştırılması. *GKDA Derg* 2013;19:168-74.
- Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A; NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;54:1012-24.
- Wang M, Zhang Q, Zhao X, Dong G, Li C. Diagnostic and prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 for sepsis in the Emergency Department: an observational study. *Crit Care* 2014;18:634.
- Galbani AM, Pickering JW, Shaw GM, Than MP, George PM, Endre ZH. The clinical utility window for acute kidney injury biomarkers in the critically ill. *Crit Car* 2014;18:601.
- Hjortrup PB, Haase N, Treschow F, Møller MH, Perner A. Predictive value of NGAL for use of renal replacement therapy in patients with severe sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;59:25-34.
- Yang HT, Yim H, Cho YS, Kym D, Hur J, Kim JH, et al. Assessment of biochemical markers in the early post-burn period for predicting acute kidney injury and mortality in patients with major burn injury: comparison of serum creatinine, serum cystatin-C, plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Critical Care* 2014;18:151.