

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT BÖBREK HASARINI ERKEN DÖNEMDE
BELİRLEMEDE MOTs-C BİYOBELİRTEÇ OLABİLİR Mİ?**

**UZMANLIK TEZİ
DR. HANİFE BAYRAMOĞLU**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. İLKNUR GİRİŞGEN**

DENİZLİ - 2024

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT BÖBREK HASARINI ERKEN DÖNEMDE
BELİRLEMEDE MOTS-C BİYOBELİRTEÇ OLABİLİR Mİ?**

**UZMANLIK TEZİ
DR. HANİFE BAYRAMOĞLU**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. İLKNUR GİRİŞGEN**

**Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 02-03-2023 tarih ve 3 nolu
kararı ile desteklenmiştir.**

DENİZLİ - 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi süresince hoşgörü, emek ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, tezimin tüm aşamalarında bana büyük katkıda bulunan, bu süreçte yönlendirmeleriyle akademik çalışma konusunda düşüncelerimi şekillendiren kıymetli hocam Doç. Dr. İlknur GİRİŞGEN'e

Başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı değerli hocam Prof. Dr. Özmert M.A. Özdemir olmak üzere uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, üzerimde emeği olan tüm hocalarıma ve uzmanlarıma

Tezimin hazırlanmasında emek harcayan ve örneklerin değerlendirilmesi aşamasında bilgileri ve tecrübeleri ile bana destek olan değerli hocalarım Doç. Dr. Esin Avcı'ya, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri, araştırma görevlileri ve çalışanlarına

Yoğun mesai saatlerimiz ve nöbetlerde birlikte çalışmaktan keyif aldığım beraber güzel anılar biriktirdiğim asistan arkadaşlarım, hemşire ve personel arkadaşlarıma

Bir an bile desteğini esirgemeyen, tüm nazımı çeken biricik annem Rabia BAYRAMOĞLU, biricik babam Hüdayi BAYRAMOĞLU, birtanecik kardeşim ve geniş aileme, tüm zorluklarımda yanımda olan can dostum Simsim'e

Çalışma hayatım boyunca üzerinde emeği olan herkese gönülden teşekkürlerimi borç bilirim.

Dr. Hanife BAYRAMOĞLU
Denizli, 2024

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. AKUT BÖBREK HASARI TANIMI.....	3
2.2. AKUT BÖBREK HASARI EPİDEMİYOLOJİSİ	3
2.3. AKUT BÖBREK HASARI TARİHÇESİ.....	3
2.4. AKUT BÖBREK HASARI PATOFİZYOLOJİSİ	4
2.4.1. Başlangıç Evresi.....	4
2.4.2. İlerleme Evresi.....	6
2.4.3. Onarım ve İyileşme Evresi.....	6
2.5. AKUT BÖBREK HASARI ETYOLOJİSİ.....	6
2.5.1. Prerenal Akut Böbrek Hasarı	6
2.5.2. Renal (İntrinsik) Akut Böbrek Hasarı	7
2.5.3. Postrenal Akut Böbrek Hasarı.....	7
2.6. AKUT BÖBREK HASARINDA KLİNİK VE FİZİK MUAYENE	8
2.7. AKUT BÖBREK HASARINDA TANI	8
2.7.1. Laboratuvar	8
2.7.2. Görüntüleme	9
2.7.3. Böbrek Biyopsisi	10
2.8. AKUT BÖBREK HASARI SINIFLAMASI	10
2.9. AKUT BÖBREK HASARI ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ.....	12
2.9.1. Nonfarmakolojik Renal Destek Tedavisi	13
2.9.2. Farmakolojik Destek Tedavi:	15
2.9.3. Renal Replasman Tedavi	16

2.10. AKUT BÖBREK HASARINI BELİRLEMEDE YENİ BİYOBELİRTEÇLER	18
2.10.1. ABH'da Oksidatif Stres ve Mitokondriyal Hasar	23
2.10.2. MOTS-C (Mitokondriyal Türevli Peptid).....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. HASTA GRUBU VE ABH'IN BELİRLENMESİ	29
3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	32
3.4. ETİK KURUL	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	70
6. KAYNAKLAR	81

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABH: Akut böbrek hasarı
GFR: Glomerüler filtrasyon hızı
ROS: Reaktif oksijen ürünü
GN: Glomerülonefrit
SLE: Sistemik Lupus Eritematozus
FENa: Fraksiyone Na ekskresyonu
FEÜre: Fraksiyone üre ekskresyonu
RFI: Renal yetmezlik indeksi
Na: Sodyum
K: Potasyum
P: Fosfor
Kreatinin: Kre
USG: Ultrasonografi
P-RIFLE: Pediyatrik RIFLE
RRT: Renal replasman tedavisi
RAI: Renal anjina indeksi
ANP: Atriyal natriüretik peptid
BNP : B-tipi natriüretik peptid
ÇYBÜ: Çocuk yoğun bakım ünitesi
HD: Hemodiyaliz
PD: Periton diyalizi
NGAL: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin
IL-8: İnterlökin 8
KIM-1: Böbrek zedelenme molekülü-1
L-FAB: Karaciğer yağ asiti bağlayan protein
NAG: N-asetil-Beta-D-glukozaminidaz
TIMP2: Doku inhibitör metalloproteinaz-2
AUC: Eğri altında kalan alan
KBH: Kronik böbrek hastalığı
sORF: Kısa açık okuma çerçeveleri
VKİ: Vücut kitle indeksi
HÜS: Hemolitik üremik sendrom
APSGN: Akut poststreptokoksik glomerülonefrit
MOTS-C: Mitokondriyal türevli peptid

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Renal tübüler yapının bozulması ve iyileşmesi	5
Şekil 2. ABH'nin böbrekte disfonksiyon gelişmeden öngörülmesi ve belirteçler.....	18
Şekil 3. ABH'nin böbrek disfonksiyonu gelişmeden öngörülmesi	19
Şekil 4. Tübüler ve glomerüler disfonksiyonu gösteren belirteçler.....	19
Şekil 5. ABH'da RAI, furosemid stres testi, biyobelirteçlerin kullanımı (71)	22
Şekil 6. Oksidatif stres ve böbrek hasarı.....	25
Şekil 7. MOTS-C'nin stres kaynaklı nükleer translokasyonunu kodlayan mitokondri DNA özeti.....	26
Şekil 8. Çalışmaya dahil edilen hastaların sınıflandırılması	34
Şekil 9. ABH hastaları ve sağlıklı grubun serum hgb düzeyi ortalaması	37
Şekil 10. ABH hastaları ve sağlıklı grubun serum Ca düzeyi ortalaması	37
Şekil 11. ABH hastaları ve sağlıklı grubun serum CRP düzeyi ortalaması.....	38
Şekil 12. ABH hastaları ve sağlıklı grubun serum albümin düzeyi ortalaması	38
Şekil 13. ABH hastaları ve sağlıklı grubun serum BUN düzeyi ortalaması.....	39
Şekil 14. ABH hastaları ve sağlıklı grubun serum kreatinin düzeyi ortalaması	40
Şekil 15. ABH hastaları ve sağlıklı grubun GFR ortalaması	40
Şekil 16. ABH hastaları ve sağlıklı grubun serum ürik asit düzeyi ortalaması	41
Şekil 17. ABH hastaları ve sağlıklı grubun serum MOTS-C düzeyi ortalaması	42
Şekil 18. Serum MOTS-C düzeyinin ABH hastaları ve sağlıklı grup ayrımında tanısal doğruluğu	42
Şekil 19. ABH hastaları ve sağlıklı grubun idrar NGAL düzeyi ortalaması	43
Şekil 20. İdrar NGAL düzeyinin ABH hastaları ve sağlıklı grup ayrımında tanısal doğruluğu	43
Şekil 21. ABH hastaları KDIGO evrelerine göre ve sağlıklı grupta serum MOTS-C düzeyi ortalaması	44
Şekil 22. ABH hastaları KDIGO evrelerine göre ve sağlıklı grupta idrar NGAL düzeyi ortalaması.....	44
Şekil 23. ABH hastalarında KDIGO evrelerine göre serum sistatin C düzeyi ortalaması	45

Şekil 24. ABH alt grup hastalarında serum hgb düzeyi ortalaması	48
Şekil 25. ABH alt grup hastalarında serum Ca düzeyi ortalaması.....	48
Şekil 26. ABH alt grup hastalarında serum BUN düzeyi ortalaması.....	50
Şekil 27. ABH alt grup hastalarında serum sistatin C düzeyi ortalaması	50
Şekil 28. ABH alt gruplarının idrar dansite düzeylerinin karşılaştırılması.....	52
Şekil 29. ABH alt gruplarının mikroalbümin atılım düzeylerinin karşılaştırılması.	52
Şekil 30. ABH alt grup hastalarında serum MOTs-C düzeyi ortalaması	53
Şekil 31. ABH alt grup hastalarında serum NGAL düzeyi ortalaması	54
Şekil 32. ABH alt grup hastalarında idrar NGAL düzeyi ortalaması	54
Şekil 33. Tübüler ve glomerüler BH'lı hastaların serum sistatin C düzeyi ortalaması	56
Şekil 34. YB hastaları ve sağlıklı grupta idrar NGAL düzeyi ortalaması	60
Şekil 35. YB hastaları ve sağlıklı grupta serum NGAL düzeyi ortalaması	61
Şekil 36. YB hastaları ve sağlıklı grupta serum MOTs-C düzeyi ortalaması	61
Şekil 37. RAI \geq 8 olmasının 3.günde ABH gelişimini öngörme gücü	63
Şekil 38. Serum MOTs-C düzeyinin ABH'ı öngörmedeki tanısal doğruluğu	63
Şekil 39. Serum NGAL düzeyinin ABH'ı öngörmedeki tanısal doğruluğu	64
Şekil 40. İdrar NGAL düzeyinin ABH'ı öngörmedeki tanısal doğruluğu.....	64
Şekil 41. RAI skoru ve serum MOTs-C birlikteliğinin ABH'ı öngörmedeki tanısal doğruluğu	66
Şekil 42. RAI skoru ve idrar NGAL birlikteliğinin ABH'ı öngörmedeki tanısal doğruluğu	66
Şekil 43. RAI skoru ve serum NGAL birlikteliğinin ABH'ı öngörmedeki tanısal doğruluğu	67

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Prerenal-Renal ABH ayrımı (21, 22).....	9
Tablo 2: RIFLE ve P-RIFLE Sınıflaması (24)	11
Tablo 3: AKIN Sınıflaması (28)	12
Tablo 4: KDIGO Sınıflaması (29)	12
Tablo 5: RAI skorlaması (42).....	30
Tablo 6: ABH hastaları ve sağlıklı grubun demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 7: ABH hastaları ve sağlıklı grubun laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	36
Tablo 8: ABH hastası ve sağlıklı grubun böbrek fonksiyon parametrelerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 9: ABH hastaları ve sağlıklı grubun NGAL, serum MOTS-C parametrelerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 10: ABH hastaları KDIGO evrelemesine göre MOTS-C, NGAL ve sistatin C düzeyleri.....	45
Tablo 11: ABH alt gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	46
Tablo 12: ABH alt grupları arasında laboratuvar bulgularının karşılaştırılması...47	
Tablo 13: ABH alt grupları arasında böbrek fonksiyon parametrelerinin karşılaştırılması.....	49
Tablo 14: ABH alt gruplarında hastaların serum ve idrar parametrelerinin karşılaştırılması.....	51
Tablo 15: ABH alt grupları arasında NGAL-MOTS-C parametrelerinin karşılaştırılması.....	53
Tablo 16: Renal ABH'lı hastalarda glomerüler ve tübüler BH'lı grupların karşılaştırılması.....	55
Tablo 17: Glomerüler BH'na neden olan HÜS ve diğer tanıli hastaların karşılaştırılması.....	56
Tablo 18: YB hastaları ve sağlıklı grubun demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	57

Tablo 19: YBÜ’de yatan hastalar ve sağlıklı grubun laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	58
Tablo 20: YBÜ hastaları ve sağlıklı grup arasında böbrek fonksiyon parametrelerinin karşılaştırılması.....	59
Tablo 21: YB’da yatan ve sağlıklı kontrol grubunun NGAL, MOTS-C parametrelerinin karşılaştırılması.....	60
Tablo 22: YBÜ hastalarında RAI 8 kesim noktası iken ABH öngörmedeki tahmini değeri	62
Tablo 23: RAI skorunun ABH’ı öngörmedeki kesim noktaları.....	62
Tablo 24: Tüm değişkenlerin 3.günde ABH’ı öngörmedeki etkileri	65
Tablo 25: YBÜ’de yatan 3.günde ABH gelişen ve gelişmeyen hastaların parametre ve tanıları	68
Tablo 26: Tüm değişkenlerin mortalite ve mekanik ventilatör kullanımını öngörmedeki etkileri	68

ÖZET

Akut Böbrek Hasarını Erken Dönemde Belirlemede MOTS-C Biyobelirteç Olabilir mi?

Dr. Hanife BAYRAMOĞLU

Amaç: Akut böbrek hasarı (ABH) mortalite ve morbiditesi fazla, maliyeti ve komplikasyonları yüksek renal replasman tedavisi gerektiren bir durumdur. Günümüzde hala ABH'ı göstermede rutin olarak kreatinin, sistatin C gibi böbrek disfonksiyonu ortaya çıktıktan sonra yükselen parametreler kullanılmaktadır. ABH gelişmeden ABH riskini belirlemek ve böbrek disfonksiyonu gelişmeden önceki subklinik evrede ABH'ı saptamak için renal anjina indeksi, idrarda ve serumda yükselen biyobelirteçlerle ilgili çalışmalar güncelliğini korumaktadır.

Son yıllarda mitokondriyal disfonksiyon ve böbrek hasarı ilişkisi araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Özellikle hastanede ve yoğunbakımda yatan malignite, travma, kardiyak cerrahi geçiren hastalarda oksidan ve antioksidan dengenin bozulması sonucu gelişen oksidatif stres sonrası mitokondrilerde reaktif oksijen radikali (ROS) üretimi artar. Böbrek mitokondriden zengin olup, özellikle mitokondriyal disfonksiyon sonrası gelişen reaktif oksijen ürünlerine hassastırlar. MOTS-C mitokondriyal DNA tarafından kodlanan, hücrel metabolik homestazi düzenleyen mitokondriyal bir peptittir. MOTS-C ve böbrek hasarı ile ilgili tek çalışma kronik BH'da yapılmış olup bu hastalarda serum MOTS-C düzeyleri düşük saptanmıştır. Çalışmamızda amacımız; MOTS-C'nin ABH'lı hastalarda düzeyini belirlemek, ABH evrelerinde ve ABH etyolojik sınıflamasında farklı düzeylerde olup olmadığını belirlemek, erken biyobelirteçlerden idrar ve serum NGAL düzeyleri ile karşılaştırmaktır. Yoğunbakıma yatan ABH açısından riskli çocuklarda ilk 12 saatte RAI skoru ile birlikte serum MOTS-C düzeyinin ABH gelişimini tahmin edip etmeyeceğini göstermeyi amaçladık.

Yöntem: Kliniğimizde ABH tanısı alan 46 hasta ve 32 sağlıklı çocuğun serum MOTS-C, serum ve idrar NGAL düzeyleri karşılaştırıldı. ABH'lı hastaları KDIGO evrelemesine ve etyolojilerine göre alt gruplara ayrıldı. ÇYBÜ'ne yatırılan 42 çocuk hastaya ilk yatış gününde RAI skorlaması yapılarak bakılan serum MOTS-C, serum

ve idrar NGAL parametrelerinin 3. günde ABH gelişimini öngörüsü değerlendirildi. Biyobelirteçlerin ve RAI'nin ABH'ı öngörmedeki etkisi için ROC eğrileri kullanıldı.

Bulgular: ABH'lı çocuklarda serum MOTS-C düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük, idrar NGAL düzeyi anlamlı derecede yüksek saptandı. KDIGO evrelemesinde E1, E2, E3 grupları arasında serum MOTS-C, idrar NGAL düzeyleri benzer, sistatin C düzeyi ise E3 hastalarda anlamlı yüksek saptandı. Yoğunbakıma yatış sırasında alınan serum ve idrar NGAL düzeylerinin tek başına ABH ön görücülüğü düşükken, serum MOTS-C düzeylerinin ABH tahmin etmede AUC değeri (0,71) diğerlerine göre daha yüksek saptandı. $RAI \geq 8$ olmasının ABH gelişimindeki öngörüsünde AUC değeri 0,81, $RAI \geq 8$ +idrar NGAL birlikteliğinin AUC değeri 0,95, $RAI \geq 8$ + serum MOTS C birlikteliğinin ABH öngörüsünde AUC değeri 0,86 saptandı.

Tartışma: KDIGO evrelemesinde tüm evrelerde serum MOTS-C, idrar NGAL düzeylerinin benzer, sistatin C düzeyinin ise E3 hastalarda anlamlı yüksek saptanması ABH'da serum MOTS-C ve idrar NGAL'inin erken dönemde saptanan belirteçler olduğunu düşündürmüştür. Yoğunbakıma yatış sırasında alınan serum ve idrar NGAL düzeylerinin tek başına ABH öngörüsü düşükken serum MOTS-C düzeylerinin ABH tahmin etmede AUC değerini daha yüksek saptadık. $RAI \geq 8$ +MOTS C birlikteliğinin ABH öngörüsünü iyi düzeyde, $RAI \geq 8$ +idrar NGAL birlikteliğinin ABH öngörüsünü mükemmel saptadık. Bu sonuçlar bize ABH'da özellikle erken dönemden itibaren mitokondriyal disfonksiyonun başladığını, mitokondriyal disfonksiyonun patogeneizde rol oynadığını ve MOTS-C düzeylerinin riskli hastalarda ABH tahmininde kullanılabileceğini göstermiştir. Çalışmamızın; deneysel çalışmalarda diyabet ya da metabolik homeostazda faydalı etkileri olan MOTS-C'nin ileride yapılacak ABH deneysel tedavi çalışmaları için başlangıç niteliğinde olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Akut böbrek hasarı, RAI, MOTS-C, NGAL

ABSTRACT

Can MOTS-C Be a Biomarker for the Early Detection of Acute Kidney Injury?

Dr. Hanife BAYRAMOĞLU

Aim: Acute kidney injury (AKI) is a condition that is associated with a high mortality and morbidity rate that necessitates renal replacement therapy with significant financial costs and complications during treatment. Currently, parameters such as creatinine and cystatin C, which increase following the onset of renal dysfunction, are still employed as routine indicators of AKI. Investigations into the renal angina index, as well as biomarkers present in urine and serum, remain a valuable tool for determining the risk of AKI prior to its development and for detecting AKI in its subclinical stage before the onset of renal dysfunction.

In recent years, the relationship between mitochondrial dysfunction and kidney damage has become a focus of research. In particular, in patients who have undergone neoplastic disease, trauma, and cardiac surgery in a hospital and intensive care unit, the production of reactive oxygen species (ROS) in mitochondria is increased following the development of oxidative stress as a consequence of the disruption of the oxidant and antioxidant balance. The kidney is a highly mitochondrial-rich organ, rendering it particularly susceptible to the detrimental effects of ROS that emerge following mitochondrial dysfunction. MOTS-C is a mitochondrial peptide that is encoded by mitochondrial DNA and that regulates cellular metabolic homeostasis. The only study to investigate the relationship between MOTS-C and kidney damage was conducted in patients with chronic kidney disease. The findings indicated that serum MOTS-C levels were significantly reduced in these patients. The objective of this study was to ascertain the level of MOTS-C in patients with AKI and to compare it with the levels of urine and serum NGAL, which are early biomarkers, in order to determine whether there are differences in levels according to the stage of AKI and its underlying etiology. Furthermore, the aim of the study was to investigate whether baseline serum MOTS-C levels with RAI could predict the development of AKI in children admitted to the pediatric intensive care unit (PICU).

Method: The serum MOTS-C, serum NGAL, and urine NGAL levels of 46 patients diagnosed with AKI in our clinic and 32 healthy children were compared. The AKI patients were divided into subgroups according to KDIGO staging and etiology. The serum MOTS-C, serum NGAL, and urine NGAL parameters, which were measured by RAI scoring on the first day of hospitalization in 42 children admitted to the PICU, were evaluated for their ability to predict the development of AKI on the third day. The effect of the biomarkers and RAI on the prediction of AKI was assessed using ROC curves.

Results: The serum level of MOTS-C was found to be significantly lower, whereas the urine level of NGAL was significantly higher in children with AKI compared to the control group. In accordance with the KDIGO staging system, serum MOTS-C and urine NGAL levels exhibited no significant differences between the E1, E2, and E3 groups. Conversely, cystatin C levels were found to be markedly elevated in E3 patients. Although serum and urine NGAL levels taken during admission to intensive care were found to be of limited value in predicting AKI alone, the AUC value (0.71) of serum MOTS-C levels in predicting AKI was found to be superior to the others. The AUC value of $RAI \geq 8$ in predicting AKI development was 0.81, the AUC value of $RAI \geq 8$ +urine NGAL combination was 0.95, and the AUC value of $RAI \geq 8$ +MOTS C combination in predicting AKI was 0.86.

Discussion: In the KDIGO staging system, serum MOTS-C and urine NGAL levels were found to be similar across all stages. However, cystatin C levels were significantly higher in patients classified as stage E3, indicating that serum MOTS-C and urine NGAL may serve as early-stage markers for AKI. Although serum and urine NGAL levels taken during admission to the intensive care unit alone had a low predictive value for AKI, we found that serum MOTS-C levels had a higher AUC value for predicting AKI. The combination of $RAI \geq 8$ +MOTS-C was found to predict AKI with a high degree of accuracy, whereas the combination of $RAI \geq 8$ +urine NGAL demonstrated a perfect predictive capacity for AKI. The results demonstrate that mitochondrial dysfunction is initiated particularly during the initial stages of AKI, mitochondrial dysfunction contributes to the pathogenesis of AKI, and MOTS-C levels can be employed to predict AKI in high-risk patients. We think that our study is a

preliminary study for future experimental treatments of ABH with MOTS-C, which has beneficial effects on diabetes or metabolic homeostasis in experimental studies.

Keywords: Acute renal injury, RAI, MOTS-C, NGAL

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut böbrek hasarı (ABH); serum kreatinin ve üre gibi toksinlerin artması, asit-baz denge bozukluğu, sıvı-elektrolit anormallikleri ile seyreden, böbrek yapısı ve fonksiyonlarının saatler ya da günler içinde bozulmasıdır (1). ABH mortalite ve morbiditesi fazla, maliyeti ve komplikasyonları yüksek renal replasman tedavisi gerektiren bir durumdur. Çocuklarda ABH insidansının özellikle hastanede yatan çocuklarda arttığı bilinmektedir (3). ABH gelişmiş ülkelerde yoğun bakım hastalarının yaklaşık %27'sinde ve yoğun bakım dışında hastanede yatan çocukların %5'inde görülmektedir (4).

Günümüzde ABH'ı göstermede rutin olarak kreatinin, sistatin C gibi böbrek disfonksiyonu ortaya çıktıktan sonra yükselen parametreler kullanılmaktadır. Serum kreatinin düzeyi; cinsiyet, yaş, beslenme, hidrasyon, kas kütlesi gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Glomerüler filtrasyon hızını (GFR) tam olarak yansıtmaması da ABH için sıklıkla gecikmiş bir belirteç olarak değerlendirilmesine sebep olmaktadır. ABH gelişmeden ABH riskini belirlemek ve böbrek disfonksiyonu gelişmeden önceki subklinik evrede ABH'ı saptamak için yeni biyobelirteçlerin arayışına girilmiştir. Bu nedenle renal anjina indeksi, idrarda ve serumda yükselen biyobelirteçlerle ilgili çalışmalar güncelliğini korumaktadır.

Akut böbrek hasarı patogeneğinde mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif hasarın etkileri bilinmektedir. Böbrek ve özellikle proksimal tübüller mitokondriden zengin olup, özellikle mitokondriyal disfonksiyon sonrası gelişen reaktif oksijen ürünlerine hassastırlar. MOTS-C mitokondriyal DNA tarafından kodlanan, hücrel metabolik homestazı düzenleyen mitokondriyal bir peptiddir. MOTS-C ve mitokondriyal peptidlerin ABH'daki rolleri ve düzeyleri ile ilgili literatürde yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bizim çalışmamızda amacımız;

- ABH patogeneğinde oksidatif hasar ve mitokondriyal disfonksiyonun rolünü araştırmak üzere serum MOTS-C seviyesinin belirlenmesi, günümüzde kullanılan kreatinin ve sistatin C düzeyleri ile korelasyonuna bakılması.

- Kreatinin yükselmeden önce yani subklinik ABH döneminde serum MOTS-C düzeyinin etkilenip etkilenmediğini belirlemek ve bu dönemde yükseldiği bilinen idrar ve serum NGAL düzeyleri ile karşılaştırmak, böylece erken mitokondriyal hasarlanmanın göstergesi olan MOTS-C'nin ABH da erken biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek.
- ABH evrelemede kullanılan KDIGO sınıflamasında farklı evrelerde MOTS-C düzeylerini ve hangi evrede mitokondriyal hasarın başladığını tespit etmek.
- ABH alt grupları arasında (prerenal, renal, postrenal) serum MOTS-C'nin düzeyini belirlemek.
- ABH gelişme riski olan YBÜ'de yatan hastalarda serum MOTS-C'nin RAI skorlaması ve idrar, serum NGAL ile kombine edilmesinin hastanın yatışın 3. gününde ABH gelişimini öngörüp görmediğini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT BÖBREK HASARI TANIMI

Akut böbrek hasarı (ABH); serum kreatinin ve üre gibi toksinlerin artması, asit-baz denge bozukluğu, sıvı-elektrolit anormallikleri ile seyreden, böbrek yapısı ve fonksiyonlarının saatler ya da günler içinde bozulmasıdır (1). Serum kreatinin değerinin artması ve/veya idrar çıkışında azalmanın saptanması ile tanı konulur. Serum kreatinin düzeyi; cinsiyet, yaş, beslenme, hidrasyon, kas kütlesi gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Glomerüler filtrasyon hızını (GFR) tam olarak yansıtmaması da ABH için sıklıkla gecikmiş bir belirteç olarak değerlendirilmesine sebep olmaktadır (2). ABH tanısında uluslararası bir tanısal standardizasyon oluşturmak ve tanıda gecikmeyi önlemek için ABH sınıflamaları geliştirilmiştir. İlk RIFLE (RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage) sonra Acute Kidney Injury Network (AKIN) sınıflamaları geliştirilmiştir. RIFLE ve AKIN sınıflaması sonrası KDIGO sınıflaması, pediatrik popülasyonda en yaygın kabul gören sınıflama sistemi olmuştur (2). P-RIFLE kriterleri erişkinlerdeki RIFLE kriterlerinin modifiye edilmiş halidir, serum kreatinini yerine GFR baz alınmaktadır.

2.2. AKUT BÖBREK HASARI EPİDEMİYOLOJİSİ

ABH sosyoekonomik durumdan bağımsız tüm ülkelerde yaygın görülen bir tablodur. Çocuklarda ABH insidansının özellikle hastanede yatan çocuklarda arttığı bilinmektedir (3). ABH gelişmiş ülkelerde yoğun bakım hastalarının yaklaşık %27'sinde ve yoğun bakım dışında hastanede yatan çocukların %5'inde görülmektedir (4). Yenidoğanlarda ABH insidansı yenidoğan ünitesinde yatan bebeklerde %5 iken asfiktik olan yenidoğanlarda %60'a çıkmaktadır (5,6). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %20'sinde ABH geliştiği bildirilmiştir (7).

2.3. AKUT BÖBREK HASARI TARİHÇESİ

Akut böbrek hasarı ile ilgili 18. yüzyıl öncesinde pek veri bulunmamaktadır fakat antik dönemde Galen, idrar çıkışı azalan hastaların tanısında mesane distansiyonundan bahsetmiştir (8). Batista Morgagni idrarın azalması patolojisini tanımlamak için

“isküri vezikalıs, isküri üretralis, isküri renalis” terimlerini kullanmıştır (9). Bywaters ve Beall tarafından 2. Dünya Savaşı sırasında yayınlanan bir makalede ezilerek yaralanma sonrası renal fonksiyon bozukluğu olan vakalar bildirilmiştir. Bu hastaların böbrek biyopsilerinde yaygın tübüler hasarlanma olduğu gösterilmiştir. İlk olarak akut böbrek yetmezliği terimi Homer Smith tarafından böbrek yapı ve fonksiyonunun anlatıldığı kitapta kullanılmıştır (10).

2.4. AKUT BÖBREK HASARI PATOFİZYOLOJİSİ

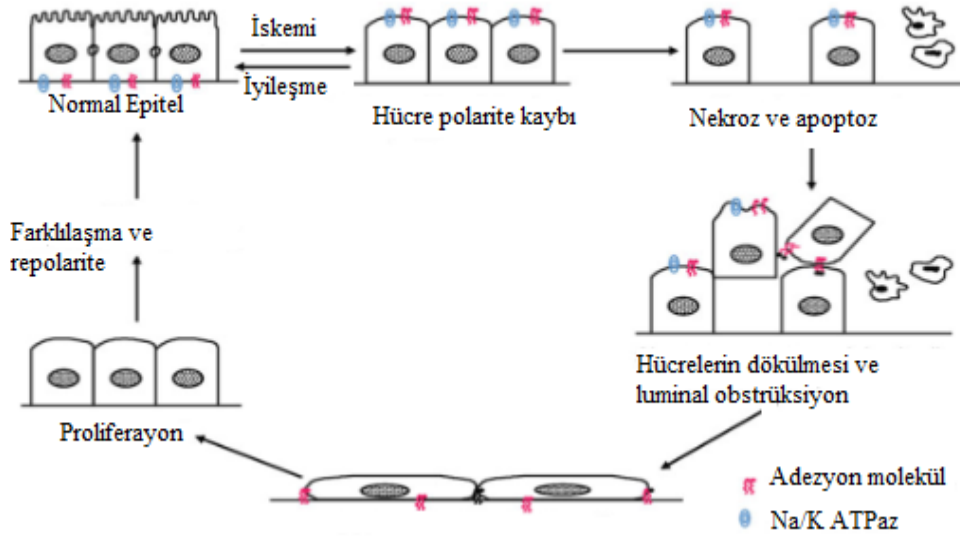
Akut böbrek hasarı mekanizması halen tam olarak anlaşılamamıştır ve patogenezinde birçok faktör rol oynamaktadır. Akut böbrek hasarına neden olan en sık nedenin hemodinamik değişimler olduğu bilinmektedir (11, 12). Böbreklerin kan akışı ve perfüzyon basıncı, arteriollerin kasılma ve gevşemesini kontrol eden nörohormonal yollar ile düzenlenmektedir. (11, 12). Böbreğin akut zedelenme ve iyileşme sürecindeki değişimlerle ilgili olarak ABH’ın başlangıç, ilerleme, onarım ve iyileşme aşamalarından söz edilmektedir. Akut böbrek hasarının başlangıcı renal kan akımı azalmasıyla ilgili ortaya çıkar.

2.4.1. Başlangıç Evresi

Endotelyal Değişimler: ABH’ı başlatan olay; renal vazokonstrüksiyon sonrası renal kan akımının azalmasına bağlı damar endoteli ve tübül epitel hücrelerinde ATP’nin hızla tükenmesidir. ATP’nin tükenmesi ile bir dizi değişiklik meydana gelir. İlk değişim vasküler tıkanıklıktır ve iskemi sonrası vasküler endoteli yapısal değişikliğe uğrar. Endotel hücre bağlantı kompleksinin ve hücre iskeletinin bozulmasıyla endotel hücrelerinde şişme, canlı hücrelerin ayrışması, hücre ölümü başlar (13). İskemi sonrası endotel, lökosit etkileşimini sağlayan çeşitli adezyon moleküllerinin (ICAM-1, P-selektin gibi) ekspresyonu artar. Adezyon molekülleri değişimi ile birlikte böbrek kanlanmasının azalmasıyla renal korteks vasküler direncini artıran vazoaktif bileşikler salınır. Başlıcaları endotelin, araşidonik asit metabolitleri, anjiyotensindir. Bunlar afferent ve efferent arteriyollerde vazokonstrüksiyon yaparak GFR’yi azaltır ve idrar çıkışı azalarak oligüri olur (11).

Tübüler Değişimler: Proksimal tübül ve henle kulpunun çıkan kalın kısmı iskemiye en duyarlı bölgelerdir. Proksimal tübül madde taşınımının fazla ve enerji

ihtiyacının arttığı bölgedir. Bu nedenle iskemiden ve nefrotoksinlerden en çok etkilenir. Renal iskemi, proksimal tübül hücrelerindeki aktin mikrofilamentlerini değiştirir. Aktinin bozulması sıkı bağlantıların açılmasına sebep olur. İskemi uzadıkça hücresel şişme ile hücresel morfoloji daha da bozulur. Hücreler bazal membrandan ayrılmaya ve tübül içine dökülmeye başlar (Şekil 1). Böylece intratübüler tıkanıklık süreci de başlamış olur (14).



Şekil 1. Renal tübüler yapının bozulması ve iyileşmesi

Hücresel Değişimler: Hücre düzeyinde en önemli değişiklik ATP'nin hızla azalmasıdır. ATP metabolizmasının değişmesi bazı yolakları tetkikler ve reaktif oksijen molekülleri (ROM) salınır, hücre içi kalsiyum artar, fosfolipazlar aktive olur böylece mitokondriyal homeostaz bozulur. ROM iskemi sonrası reperfüzyon hasarı da dahil olmak üzere böbrek hasarında rol oynar. Mitokondri reaktif ajanlar üretir ve iskemi nedeniyle hasar gördüğünde zararlı oksijen metabolitleri de sızmaya başlar. ROM hücresel bileşenlere ve hücre dışı matrikse zarar verir, membran lipidlerini etkileyerek membran hasarına neden olur (15).

2.4.2. İlerleme Evresi

İnflamatuar yanıtın artması ve hipoksinin devam etmesi ilerlemeyi hızlandırır. Hem nekroz hem de apoptoz ile tübül hücrelerinin yaralanma ve ölüm süreci devam eder (11). Kemokin, sitokinlerin salınımı ile inflammatuar süreç artarak devam eder, kısa zamanda lökosit infiltrasyonu başlar (16). Endotel disfonksiyonu ile başlayan inflammatuar süreç proksimal tübül tarafından salınan güçlü mediyatörler ile artmaktadır. Hem proinflammatuar sitokinler (TNF- α , IL-6, IL-1 β , TGF- β) hem kemotaktik sitokinler (IL-8, RANTES) renal iskemi sonrası üretilip inflamasyonu artırmaktadır (17).

2.4.3. Onarım ve İyileşme Evresi

Tübül hücreleri ve tübül bütünlüğünün geri kazanılması için hücrelerde farklılaşma, onarım, proliferasyon aşamaları başlar ve böbrek fonksiyonunun iyileşmesine zemin hazırlanır. Kan akışı normale döner ve hücrel homeostaz yeniden düzenlenir, normal hücrel ve organ fonksiyonu elde edilir (18). ABH'da hücre hasarında olduğu gibi böbrek yapısını ve işlevini eski haline getirmek için de birçok yolun aktive olması gerekir. Bu süreçte ölümcül hasar görmüş hücrelerin onarımı, yaşayan renal tübüler hücrelerinin proliferasyonu veya ölü hücrelerin kök hücrelerle yenilenmesi söz konusudur. İyileşme sırasında da normal hücrel farklılaşma ve epitel polaritesinin kazanılması ile böbrek fonksiyonunun geri dönüşü sağlanmaktadır (18).

2.5. AKUT BÖBREK HASARI ETYOLOJİSİ

Akut böbrek hasarı altta yatan patogeneze göre 3 başlıkta değerlendirilir.

2.5.1. Prerenal Akut Böbrek Hasarı

Prerenal akut böbrek hasarı, renal kan akımındaki azalma sonucu oluşan hemodinamik değişikliklerin dengelenememesi sonucu oluşur. ABH'nın en sık görülen tipidir. ABH tanısı alan hastaların %40-55'ini oluşturur (19). Tübüler fonksiyonlar korunmuştur. Prerenal ABH'da damar içi volumde azalmaya bağlı olarak oligüri gelişir, idrar dansitesi yüksektir. Sıvı desteğiyle renal perfüzyonun artırılmasını takiben düzelir. Renal hipoperfüzyon düzeltilmezse renal parankim hasarı gelişebilir.

Prerenal ABH'ye neden olan faktörlere bakıldığında damar içi hacminde azalmaya neden olarak ABH yapan nedenler arasında dehidratasyon, kanama, diüretik ilaç kullanımı, yanık, şok, diyabetes mellitus, diyabetes insipidus vardır. Periferik vazodilatasyon yaparak ABH yapan nedenler arasında sepsis, anafilaksi sayılırken renal vazokonstrüksiyon yaparak ABH yapan nedenler arasında anjiyotensin 2 reseptör blokerleri (ARB), nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAI), anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) sayılabilir (19).

2.5.2. Renal (İntrinsik) Akut Böbrek Hasarı

Renal ABH vasküler hastalıklar, glomerüler hastalıklar, hipoperfüzyon, interstisyel hastalıklar sonucunda ortaya çıkan parankimal hasar ile ilişkili tablodur. Patolojik olarak genellikle akut tübüler nekroz ile ilişkilidir. Acil servis başvurularında renal ABH etiyojisinde nefrotoksik ajan kullanımı ya da glomerülonefrit (GN) gibi tek bir sebep neden olabilir (20). Yoğun bakım koşullarında sıklıkla ABH'a nefrotoksik ilaçlar ve septik şok neden olur. ABH'nin %35'i renal hasar nedenlidir. Renal ABH'a sebep olan glomerüler kaynaklı nedenler arasında GN, Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Postenfeksiyon GN, Vaskülit, IgA nefropatisi, Membranoproliferatif GN (MPGN) vardır. Tübüler ABH yapan sebepler arasında iskemi, hipoksi rabdomiyoliz, hemoliz, antibiyotikler, kemoterapötikler, ACEİ, ARB gibi antihipertansifler, NSAİİ, radyokontrast madde, böcek sokması, yılan ısırılmaları, bitkisel ürünler vardır. Hipertansiyon, renal arter ve ven trombozu, yaygın damar içi pıhtılaşma, kortikal nekroz, hemolitik üremik sendrom, vaskülitler vasküler kaynaklı ABH 'a neden olur. Akut interstisyel nefrit, pyelonefrit ise interstisyel kaynaklı ABH'a sebep olur (20).

2.5.3. Postrenal Akut Böbrek Hasarı

Postrenal ABH, üriner obstrüksiyon sonucu böbrek fonksiyonlarının bozulmasıdır. Sebep olan tıkanıklığın ortadan kalkması renal fonksiyonlarda iyileşmeyle sonuçlanır. Postrenal ABH'a neden olan konjenital faktörler arasında posterior üretral valv bilateral üreteropelvik darlık ve üreterovezikal darlık vardır. Üriner sistem taşı, pıhtı, nörojen mesane, pelvik abdominal tümörlerin basısı, mesane tümörleri kazanılmış postrenal ABH'a neden olur (19) .

2.6. AKUT BÖBREK HASARINDA KLİNİK VE FİZİK MUAYENE

Akut böbrek hasarı olan çocuklar altta yatan nedene göre farklı klinik bulgularla başvururlar. Genellikle oligüri ya da anüri, hematüri, ödem, hipertansiyon, hipertansiyona bağlı bilinç değişikliği, sıvı yüküne bağlı akciğer ödemi ve kalp yetmezliği, metabolik asidoza bağlı kussmaul solunumu görülebilir. Klinik değerlendirmede dikkatli bir öykü ve fizik muayene bizi ABH etiyojisine yönlendirir ve tedavide yol göstericidir (21) .

Öyküde anüri; üriner sistem obstrüksiyonu, akut kortikal nekroz, şiddetli GN'lerde görülür. İdrar miktarında azalma; ishal, kusma, kanama gibi sıvı kaybına yol açan prerrenal nedenleri akla getirir. Fizik muayenede solukluk, ishal, peteşi olması hemolitik üremik sendromu, raş, artrit bulguları SLE, ödem, hipertansiyon, makroskopik hematüri olması akut GN, aniden idrarın kesilmesi ve glob mesane olması alt üriner sistemde obstrüksiyonu akla getirmelidir. Kuru muköz membranlar, kapiller dolun zamanı uzaması, taşikardi, periferel nabızların zayıf alınması, hipotansiyon, gözyaşı azalması gibi yetersiz volun yükü bulguları prerrenal ABH'a yönlendirirken gallop ritmi, bilateral akciğer bazallerinde ral duyulması, hepatosplenomegali, pretibial ödem, hipertansiyon gibi volun yükü artış bulguları renal ABH açısından uyarıcı olmalıdır (21) .

2.7. AKUT BÖBREK HASARINDA TANI

2.7.1. Laboratuvar

ABH'da glomerüler filtrasyon hızında azalmaya bağlı olarak yükselen üre, kreatinin dışında hipokalsemi, hiperfosfatemi, artmış anyon gapli metabolik asidoz da görülür. Dehidratasyona bağlı hipernatremi veya idrar çıkışında azalma sonucu gelişen volun yüküne bağlı dilüsyonel hiponatremi saptanabilir. Doku yıkımı ve metabolik asidoza sekonder hiperpotasemi sıklıkla görülür. Tam idrar tetkiki, idrar mikroskopisi, idrar sodyum (Na) düzeyi, fraksiyone Na ekskresyonu (FENa), fraksiyone üre ekskresyonu (FEÜre) özellikle prerrenal ve renal ABH ayırımında belirleyicidir. İdrarda saptanan granüler silendirler, eritrosit silendirler ve proteinüri akut glomerulonefrit, vaskülit gibi tanılara yaklaştırırken lökosit, nitrit pozitifliği ve lökosit esteraz pozitifliği akut pyelonefrit açısından anlamlıdır. İdrarda Na ve üre bakılarak FENa,

FEÜre atılımı ve renal yetmezlik indeksi (RFI) hesaplanır. FENa' nın %1'in altında olması prerenal ABH'ı, %2'nin üstünde olması renal ABH'ı düşündürür. Yenidoğanlarda renal tübüllerdeki Na reabsorbsiyonu azaldığı için FENa'un %3,5'in üstünde olması renal etiyojijiyi düşündürmektedir. FEÜre oranı %35'in altında olması prerenal ABH'yı, %50'nin üstünde olması ise renal ABH'yı düşündürür. Serum üre azotu (BUN)/kreatininin, prerenal ABH'de 20'nin üzerinde, renal ABH'de 20'nin altındadır. RFI, idrar Na x (plazma kre/idrar kre) formülü ile hesaplanır. RFI<1 ise prerenal, >1 ise renal ABH olarak değerlendirilir. Prerenal ABH'de dansite 1020'nin üstünde, renal ABH'da dansite 1010'un altında olur. Prerenal ve renal ABH'ın ayırıcı tanısında yardımcı olan bu parametreler Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Prerenal-Renal ABH ayırımı (21, 22)

	Prerenal	Renal
FENa (%)	<%1	>%2
FEÜre (%)	<%35	>%50
RFI	<1	>1
İdrar dansitesi	>1020	<1012
İdrar osmalalitesi	>500	<350
BUN/Kre	>20	<20

FeNa: $([U/P] Na) / ([U/P]/Kre) \times 100$

FeÜre: $([U/P] Üre) / ([U/P]/Kre) \times 100$

Sodyum (Na), Kreatinin (Kre), İdrar (U), Plazma (P)

2.7.2. Görüntüleme

ABH'lı hastalara radyolojik inceleme mutlaka yapılmalıdır. Böbrek sayısı, boyutları, parankim kalınlığı, konjenital ürolojik anomaliler, üriner tıkanıklar ve nefrolitiazis açısından üriner ultrasonografi (USG) yapılmalıdır. Üriner USG böbrek hasarının akut mu kronik mi ayırımı yapılmasında da yardımcı olabilir. ABH'da böbrek boyutları artmış veya normal, ekojenite artmış veya normal saptanırken, kronik süreçte sıklıkla böbrek boyutları küçüktür (23). Böbrek damar yapısını ve perfüzyonu

değerlerdirmek için doppler USG, renal kortikal skar, renal parankimin incelenmesi, idrar akımının, renal fonksiyonun değerlendirilmesi amaçlı radyonüklid incelemeler yapılabilir.

2.7.3. Böbrek Biyopsisi

Hastalığın nedenini, şiddetini belirlemek ve tedavi planını oluşturmak için destek tedavisine yanıtız akut böbrek hasarı durumlarında biyopsi yapılmalıdır. Akut intertisyel nefrit, akut tübüler hasar, glomerüler hastalık tanıları için seçilmiş hastalarda biyopsi gerekebilir. IGA nefropatisi, fokal segmental glomerüloskleroz, lupus nefriti, membranöz nefropati, ANCA ilişkili vaskülit biyopsi ile saptanan tanılardır (24) .

2.8. AKUT BÖBREK HASARI SINIFLAMASI

Akut böbrek hasarı sınıflaması için ilk olarak 2004 yılında RIFLE kriterleri belirlenmiştir (25). Bu kriterler; serum kreatinin seviyesindeki bazal değere göre yükselişi veya idrar çıkışındaki azalmayı dikkate alarak; Risk, Injury, Failure, Loss ve End-stage renal hastalık olarak ayrılır. Çocuklarda 2007 yılında vücut ağırlığı ve kas kitlesi düşük olması nedeniyle serum kreatinin artışı yerine GFR düşüşünün değerlendirildiği P-RIFLE kriterleri kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 2) (24). P-RIFLE kriterlerinde erişkinden farklı olarak idrar çıkış hızının “risk” evresi için 8 saatlik, “injury” evresi içinse 16 saatlik süreçte değerlendirme önerilmiştir. Çoğu hastada bazal kreatinin ve eGFR değerlerinin bilinmemesi, RIFLE kriterlerinin temel kısıtlılığı olmuştur. Böyle durumda son 3-6 ay içerisinde görülmüş en düşük kreatinin değerinin veya pediatrik hastalar için yaş ve cinsiyete göre normal kreatinin aralığının alt limit değerinin bazal kabul edilmesi veya hastanın boyu biliniyorsa bazal eGFR değerinin $120 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ kabul edilerek Schwartz formülü ($eGFR=0.413 \times [\text{boy(cm)}/\text{Serum kreatinin (mg/dl)}]$) ile tahmini bazal serum kreatinin değerinin hesaplanması önerilmiştir (26, 27).

RIFLE sınıflaması duyarlılığını arttırmak amacıyla 2007 yılında AKIN sınıflama sistemi geliştirilmiştir (Tablo 3) (28). Serum kreatinin veya idrar çıkış hızının baz alındığı bu sınıflamada üç evre vardır. Hastaların bazal kreatinin değerlerinin bilinmemesi kısıtlılığı ortadan kalkarak akut kreatinin değişikliklerine odaklanılmıştır.

Son 48 saat içerisindeki en düşük serum kreatinin değeri baz alınarak artışlar değerlendirilmiştir. GFR hesabı gerektirmemesi, boy ölçümü yapılamayan kritik yoğun bakım hastaları için avantajlıdır.

RIFLE ve AKIN sınıflama sistemlerini birleştiren KDIGO sınıflama sistemi 2012 yılında yayınlanmıştır. KDIGO sınıflandırması hem çocuklar hem de yetişkinler için geçerli olan ve daha az kısıtlayıcı olan tek sınıflandırmadır (Tablo 4) (29).

Tablo 2: RIFLE ve P-RIFLE Sınıflaması (24)

	Eriskin Hastalarda	Pediyatrik Hastalarda Glomerüler Filtrasyon Hızı (eGFR)	İdrar Çıkışı
Risk (Risk)	Serum kreatininde \geq 1,5 kat artış	eGFR'de \geq %25 azalma	8 saat için $<0,5$ cc/kg/saat
Hasar (Injury)	Serum kreatininde \geq 2 kat artış	eGFR'de \geq %50 azalma	16 saat için $<0,5$ cc/kg/saat
Yetmezlik (Failure)	Serum kreatininde \geq 3 kat artış veya Serum kreatininde $>0,5$ mg/dl artış ile \geq 4 mg/dl'ye ulaşması	eGFR'de \geq %75 azalma veya eGFR $<$ 35 ml/dk/1.73 m ²	24 saat için $<0,3$ cc/kg/saat veya \geq 12 saat anürik
Fonksiyon kaybı (Loss of kidney function)	Persistan yetersizlik >4 hafta	Persistan yetersizlik >4 hafta	
Son dönem böbrek yetmezliği (End stage kidney disease)	Son dönem böbrek hastalığı (persistan yetersizlik >3 ay)	Son dönem böbrek hastalığı (persistan yetersizlik >3 ay)	

(eGFR schwartz formülüne göre hesaplanır)

Tablo 3: AKIN Sınıflaması (28)

	Kreatinin (Kre)	İdrar çıkışı
Evre 1	Serum kreatin düzeyinde ilk 48 sa içinde bazal kreatininin 1,5-2 kat yüksek olması veya kreatinin $\geq 0,3$ mg/dl artış	6 saat içinde $< 0,5$ cc/kg/saat
Evre 2	Bazal değerin 2-3 kat yüksek olması	12 saat içinde $< 0,5$ cc/kg/saat
Evre 3	Bazal değerin 3 katına ulaşması veya serum kreatininin 4 mg/dl olup $> 0,5$ mg/dl artış olması	24 saat için $< 0,3$ cc/kg/saat veya 12 saat boyunca anüri

Tablo 4: KDIGO Sınıflaması (29)

	Kreatinin (Kre)	İdrar çıkışı
Evre 1	Bazal kreatininin $\geq 1,5-1,9$ kat veya serum kreatininde son 48 sa içinde $\geq 0,3$ mg/dl artış	≥ 6 saat boyunca idrar hacmi $< 0,5$ cc/kg/saat
Evre 2	Bazal kreatininin 2-2,9 katına ulaşması	≥ 12 saat boyunca idrar hacmi $< 0,5$ cc/kg/saat
Evre 3	Serum kreatininin ≥ 3 katına ulaşması veya kre ≥ 4 mg/dl'ye yükselme veya akut diyaliz başlanması veya eGFR < 35 ml/dk/1,73 m ²	≥ 24 saat süreyle idrar hacmi $< 0,3$ cc/kg/saat

2.9. AKUT BÖBREK HASARI ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ

ABH yüksek tedavi maliyeti, diyaliz ihtiyacı olması, uzun süreli hastanede yatış süresi, kronik böbrek hastalığına ilerleme ve artmış mortalite ile ilişkilidir (30). ABH'nin erken tanınip önlenmesiyle ilişkili sonuçlar ABH geliştikten sonra tedavi edilmesindeki sonuçlardan daha iyi bulunmuştur (31, 32). Uygun ilaç seçimi, uygun sıvı tedavisi, hemodinamik dengenin sağlanması ile ABH ve komplikasyonların gelişimi engellenebilir. Bugüne kadar ABH önlenmesinde birçok ilaç kullanılmıştır fakat rutinde kullanılan koruyucu veya tedavi edici farmakolojik ajan mevcut değildir. Böbrek hastalıklarında KDIGO kılavuzunda da tedavi çoğunlukla destekleyicidir (31).

Akut böbrek hasarı önlenmesinde kullanılacak yöntemler; farmakolojik olmayan tedavi, farmakolojik tedavi ve renal replasman tedavisi (RRT) olarak ayrılır.

2.9.1. Nonfarmakolojik Renal Destek Tedavisi

2.9.1.1. Nefrotoksik ajanlardan kaçınma: Nefrotoksik ilaçlara maruziyet önemli risk faktörlerindedir ve ABH nedenlerinin %20-40'ını oluşturur (33). Nefrotoksik ilaçların kullanımında ilaç doz ayarlaması yapılmalı veya daha az nefrotoksik ilaç ile değiştirilmelidir (34). İlaça bağlı nefrotoksisitelerin mekanizmaları değişmektedir. Tübüler hasar, interstisyel nefrit, glomerüler hasar ya da renal kan akımında azalma ile ilişkili toksisiteye yol açabilirler (35).

2.9.1.2. Sıvı tedavisi: Hipovolemi ABH gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Komplikasyonları önlemede doğru sıvı tedavisi önemli faktörlerden biridir ve hastaya özel değerlendirilmelidir. Prerenal ABH düşünülen hipovolemi ile uyumlu bulguları olan çocuklara serum fizyolojik ile bolus sıvı verilmesi (10-20 ml/kg) ABH'ı önleyebilir. Sıvı açığı kapatıldıktan sonra volum dengesi de korunmalıdır. Hastanın fizik muayenesinde ral, gallop ritmi, hepatomegali gibi aşırı sıvı yüklenme belirtileri yakın takip edilmelidir. Çocuklarda aşırı sıvı yükünün renal replasman tedavisi başlangıcında yaşam süresini olumsuz etkilediği gösterilmiştir (36). Akut böbrek zedelenmesinin önlenmesinde kullanılacak sıvının tipi, verilme yolu, miktarı ve süresi net değildir. Farklı sıvı türlerinin (kolloid, kristaloid) farklı etki mekanizmaları vardır. Albümin ya da dekstran gibi kolloidler onkotik basınç etkisi ile seçici olarak hücre dışı boşluğu genişletirken; serum fizyolojik, ringer laktat gibi kristaloidler intravasküler ve ekstrasvasküler boşluklarda dengeli artış sağlar. Kolloidlerle replasman, glomerüler filtrasyonun hiperonkotik yönde bozulmasına neden olur ve osmotik tübüler hasar riski taşır. Septik şok tablosu gibi kolloid sıvıların gerekli görüldüğü durumlarda serum albümininin kullanılması önerilmektedir fakat albüminin kristaloidlere herhangi bir üstünlüğü, böbrek fonksiyonlarını iyileştirici ya da mortaliteye etkisi gösterilememiştir. Ancak sıvı yerine konulmasında albümin kullanılması durumunda daha az hacimde sıvı yeterli olmakta ve aşırı sıvı yükünden korunulmuş olmaktadır fakat albümin rutinde tercih edilmemektedir (37, 38). Serum fizyolojik, izotonik kristaloidlere oranla daha yüksek konsantrasyonda klorür içermektedir. Fazla kullanımı hiperkloremi ve metabolik asidoza yol açmaktadır. Klorür bakımından

zengin çözeltiler kullanıldığında, asit-baz durumu düzenli olarak izlenmelidir. Buna rağmen, volum dengesinin sağlanması için serum fizyolojik en çok tercih edilen solüsyondur (31).

2.9.1.3. Hemodinamik dengenin sağlanması: Akut böbrek hasarında hipotansiyondan kaçınılmalı, yeterli sıvı ile volum takviyesi sağlandıktan sonra gereklilik halinde inotrop desteği sağlanmalıdır. Hipotansiyon akut tübüler nekroz olan hastalarda renal perfüzyonu azaltarak tekrarlayan iskemik hasara yol açar. Bu nedenle kan basıncının belli değerin üstünde tutulması gerekir. Şok gibi durumlarda norepinefrin kullanımı önerilmektedir (39). Norepinefrinin, renal kan akımını ve idrar çıkışını artırdığı gösterilmiştir. Akut böbrek zedelenmesi durumunda eskiden sık kullanılan dopamin kullanımı ile böbrek fonksiyonunda iyileşme arasında bir ilişki gösterilememiştir (40, 41).

2.9.1.4. Uygun yoğun bakım desteği: Akut böbrek hasarı riski olan hastalarda hemodinamik dengenin sağlandığı ve sıvı tedavisinin yakın takip edilerek düzenlendiği iyi bir yoğun bakım desteği ABH gelişimini önler. Yoğun bakım ünitesine kabülde ABH risk faktör belirlemesi için fonksiyonel sınıflama aracı olan “Renal Anjina İndeksi (RAI)” kullanılabilir (32). RAI skoru 1 ile 40 arasında değişmektedir. ABH risk faktörleri skoru (sepsis, yoğunbakıma yatış, kemik iliği ya da solid organ transplantasyonu, mekanik ventilasyon veya inotrop ihtiyacı) ile zedelenme bulguları skoru (kreatinin klirensinde azalma ya da sıvı yüklenmesi) çarpımı sonucu bulunur.

Sıvı yükü = $\frac{\text{Günlük sıvı alımı (litre)} - \text{total idrar miktarı (litre)}}{\text{Hastaneye yatış kilosu}} \times 100$ formülü ile hesaplanır.

Hastaneye yatış kilosu

Yoğun bakım ünitesine kabulün ilk 12 saati içinde $RAI \geq 8$ olan çocuklarda ABH gelişimi oranı yüksek bulunmuştur (30). Yüksek RAI uzun süreli mekanik ventilasyon, artmış RRT ihtiyacı ve yüksek mortalite riski ile ilişkilidir (32). ABH gelişimini öngörmede, biyobelirteçler ile birlikte kullanıldığında faydalı bulunmuştur (30). Yapılan çok merkezli bir çalışmada, RAI'nın ABH'ı ön görmedeki özgüllüğü serum kreatinindeki değişikliklere göre daha yüksek bulunmuştur (42). Tek merkezli yapılan

başka bir çalışmada kritik durumdaki çocuklar değerlendirilmiş ve ABH tahmini için RAI ve kreatinin yükselmeleri karşılaştırılmıştır. ABH'ı öngörmede RAI duyarlılığı %95, kreatinde en az iki kat daha fazla yükselme için duyarlılık %48 saptanmıştır (43). Sepsis hastalarında iyi glisemik kontrolün, ABH'ı azalttığı saptanmıştır. Hiperglisemi; oksidatif stres, endotelial disfonksiyon, mitokondriyal disfonksiyon ile olumsuz sonuçlara yol açmaktadır. Bu nedenle hiperglisemik böbrek zedelenmesinin önlenmesi için kan şekerinin 180 mg/dl altında tutulması önerilmiştir (44).

2.9.2. Farmakolojik Destek Tedavi:

Akut böbrek zedelenmesinin önlenmesi için günümüze kadar çeşitli farmakolojik ajanlar denenmiş ve araştırılmıştır.

2.9.2.1. Diüretikler: Furosemid gibi loop diüretikleri, henle kulpunun kalın çıkan kolunda sodyum klorür taşınmasını azaltarak diürezi sağlar. Bunun renal tübül hücrelerini koruyabileceği öne sürülmüştür. ABH'ı iyileştirmek için diüretik kullanmanın mantığı, tübüler tıkanıklığın önlenmesini, medüller oksijen tüketiminin azaltılmasını ve renal kan akışında artışın yanı sıra aşırı sıvı yükünün ve venöz konjesyonun azaltılmasını içerir (45). Yapılan bir çalışma furosemid 1,0-1,5 mg/kg dozunda uygulanmasının ardından en az 100 ml/saat idrar çıkışının oligürik hastalarda ABH'ın daha yüksek evresine ilerlemenin azaldığını göstermiştir (46).

2.9.2.2. Dopamin ve dopamin reseptör agonistleri: Düşük dozda dopamin renal kan akımında artışa yol açarak idrar çıkışını artırması nedeni ile yoğun bakımlarda ABH önlenmesi açısından sıkça kullanılmıştır. Fakat yapılan çalışmalarda renoprotektif etkisi kanıtlanamamıştır ve rutin kullanımı önerilmemektedir (47, 48).

2.9.2.3. Natriüretik peptitler: Atrial natriüretik peptid (ANP), ani basınç artışlarında afferent arteriyolde vazodilatasyon, efferent arteriyolde vazokonstriksiyon yaparak glomerüler filtrasyon hızını ve sodyum ekskresyonunu artırır. B-tipi natriüretik peptid (BNP) sodyumun tübüler geri emilimini bloke eder ve afferent arteriyolde vazodilatasyon yapar. Çalışmaların yetersiz olması nedeni ile natriüretik peptitlerin rutin kullanımı önerilmemektedir (44).

2.9.3. Renal Replasman Tedavi

Çocuk yoğun bakım ünitelerine (ÇYBÜ) yatan çocuk hastaların yaklaşık %30-40'ında ABH gelişmekte ve bu mortalite oranını arttırmaktadır. Özellikle YBÜ'nde yatarken ABH gelişen çocukların çoğunda böbrek destek tedavilerine (BDT) ihtiyaç duyulur (49). ABH olan çocuklarda kullanılan BDT seçenekleri periton diyalizi (PD), aralıklı hemodiyaliz (HD) ve sürekli böbrek destek tedavileri (SBDT)'leri olan sürekli venovenöz hemodiyaliz (SVVHD), sürekli venovenöz hemofiltrasyon (SVVHF) ve sürekli venovenöz hemodiyafiltrasyon (SVVHDF)'dur. Hangi yöntemin tercih edileceği hastanın kliniğine, merkezin teknik imkanlarına ve deneyimli personel varlığına bağlı olarak değişir. Çocuklarda akut diyaliz konusunda 2019 yılında yapılan bir çalışmada ABH'ı olan çocuklarda en çok uygulanan diyaliz yöntemlerinin PD ve SVVHDF olduğu bildirilmiştir (50).

2.9.3.1. Periton Diyalizi:

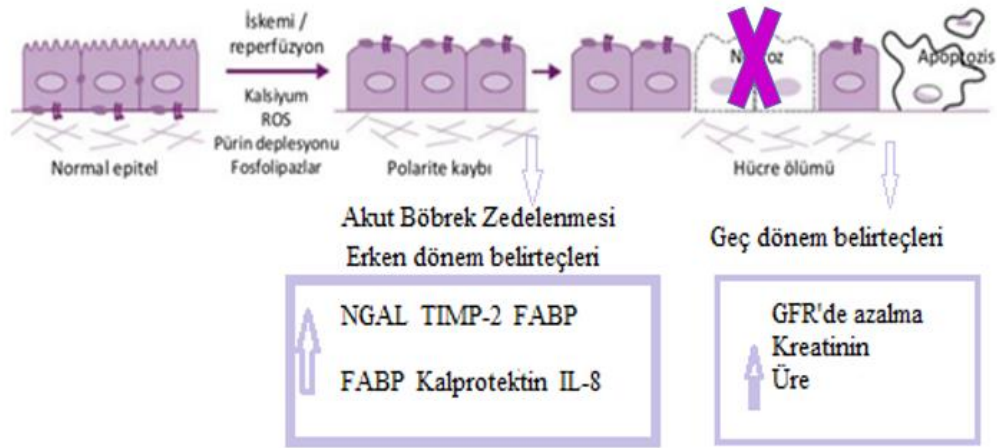
Gelişmekte olan ülkelerde ilk sırada tercih edilen yöntemdir. Gelişmiş ülkelerde son zamanlarda ABH'da SVVHD/HDF yöntemlerinin uygulanma olanaklarının artması nedeniyle akut PD daha az tercih edilir hale gelmiştir. PD için kullanılacak kateterin seçimi, uygulanacak doz ve diyaliz süresi için bir standart oluşturulamamıştır. PD basit ve kolaylıkla öğrenilebilen ve daha az maliyetli yöntemdir. Hastanın periton zarı diyalizör görevi üstlendiğinden diyaliz sırasında daha fizyolojik bir ortam yaratılır. Sepsiste olan hastalarda mevcut toksik sitokinlerin filtrasyonunu da sağlamaktadır (51). Özellikle yenidoğan bebek ve küçük çocuklarda damar erişimine ihtiyaç gerektirmeden PD yapılabilir. HD tedavisi ile PD karşılaştırıldığında PD'nin kalan böbrek fonksiyonlarını çok daha iyi koruduğu gösterilmiştir (52). Sıvı kısıtlamasına bağlı yeterli beslenme sağlanamayan durumlarda diyaliz sıvısındaki dekstrozun hipoglisemiye önlemede rolü olduğu da gösterilmiştir (53). Dezavantajları arasında ise abdominal cerrahi operasyonu geçirmiş olanlarda, diyafragma hernisi ve parolitik ileusu olan çocuklarda kısmen kontrendikedir. Periton diyaliz tedavisi sırasında diyalizatta sızma, kateterin çalışmaması, kateterde tıkanıklık gibi mekanik komplikasyonlar gözlenebilir (54).

2.9.3.2. Aralıklı Hemodiyaliz: Solütler difüzyon yoluyla uzaklaştırılır. Diyalizörde kanın ve diyalizat solüsyonunun zıt akım mekanizması ile karşılaşmasıyla konsantrasyon farkı sağlanmaktadır. Hızlı ve etkili solüt klirensinin ve ultrafiltrasyonun gerektiği durumlarda aralıklı HD tercih edilmelidir. Hayatı tehdit eden hiperkalemi, pulmoner ödem, ağır asidoz, ilaca bağlı zehirlenmeler, tümör lizis sendromu gibi durumlarda HD tedavisi ile kısa sürede etkili sonuç elde edilir (53). Sürekli böbrek destek tedavilerine göre HD tedavi süresinin daha kısa olması kanama diyatezi olan hastalarda antikoagülan tedavi uygulanmadan diyaliz tedavisi yapma fırsatını sağlar. Dezavantajları arasında ise damar yolu erişimi sırasında yaşanan komplikasyonlar; enfeksiyon, kanama, tromboz, pnömotorakstır. Diyaliz seansları sırasında çocuklarda çoğunlukla düşük kan akım hızına ve küçük kateter volumlerine bağlı olarak set ve filtrede pıhtılaşma riski yüksek olduğundan nonfraksiyone heparin kullanımı gereklidir. Heparine bağlı kanama diyatezi ve heparin ile ilişkili trombositopeni de dezavantajıdır.

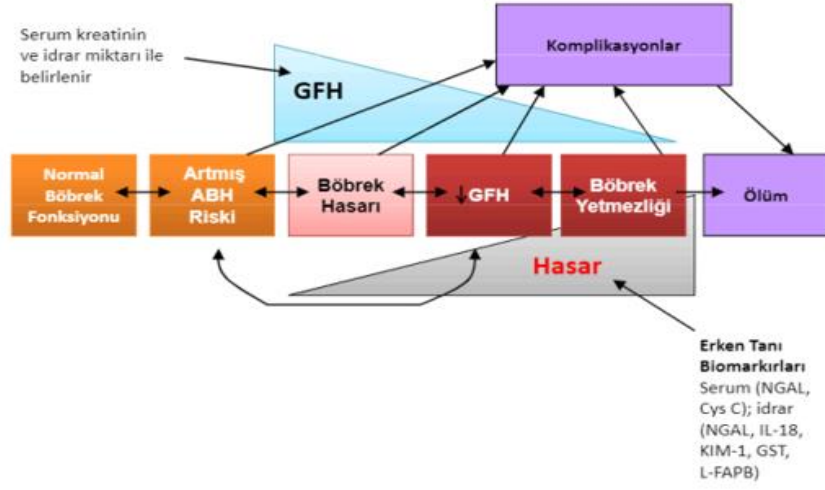
2.9.3.3. Sürekli Böbrek Destek Tedavisi: ÇYBÜ’de hemodinamisi stabil olmayan, ABH’lı çocuklarda sıklıkla tercih edilen diyaliz tedavi yöntemidir. Replasman sıvısı kullanılarak yüksek klirens sağlayan yöntemi “Sürekli Venovenöz Hemofiltrasyon (SVVHF)”, difüzyon temelli olan “Sürekli Venovenöz Hemodiyaliz (SVVHD)”, hem difüzyon hem de konveksiyon kullanılıyor ve bu da diyaliz sıvısı ile birlikte replasman sıvıları ile sağlanıyorsa Sürekli Venovenöz Hemodiyafiltrasyon (SVVHDF) olarak isimlendirilir. ABH’a bağlı düzeltilemeyen hiperkalemi, volem yükü veya semptomatik üremik ensefalopati, üremik perikardit durumlarında tercih edilen yöntemlerdir. Solütlerin uzaklaştırılması ve ultrafiltrasyon daha yavaş ve daha uzun sürede sağlandığından hipotansiyon riski düşüktür ve ani ozmolarite değişikliği de olmadığı için kafa içi basınç artışı az görülür (55). Dezavantajları arasında ise diğer yöntemlere göre daha pahalı olması, uygulamasının uzmanlık gerektirmesi, hassas alarm sistemi nedeniyle hemşire iş yükünün artması gibi nedenler vardır. Sistemde pıhtılaşma riski olduğundan devamlı antikoagülasyon uygulanması gerekir.

2.10. AKUT BÖBREK HASARINI BELİRLEMEDE YENİ BİYOBELİRTEÇLER

ABH tanımlamasında kullanılan P-RIFLE, AKIN ve KDIGO sınıflamaları serum kreatinin düzeyindeki artışı ve idrar çıkışındaki azalmayı baz almaktadır. Fakat kreatinin ABH gelişikten sonra geç yükselen bir parametredir ve yaş, cinsiyet kas kitlesi gibi faktörlerden etkilenebilmektedir. Bu nedenle ABH'ı kreatininden daha erken dönemde belirleyecek başka biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Bu nedenle araştırmacılar ABH'ı disfonksiyon gelişmeden, kreatinin yükselmeden önce daha erken dönemde gösterecek biyobelirteçlerin arayışına girmişlerdir (Şekil 2, 3). Bir biyobelirtecin iyi bir ABH göstergesi olabilmesi için; serum kreatininden önce hasarı göstermeli, idrar ve kan örneklerinde basitçe çalışılabilir olmalı, ABH süresi, ciddiyeti hakkında bilgi vermelidir. Bulunan biyobelirteçler sadece erken dönemde ABH'ı tahmin etmede değil, prerenal ve renal ABH ayırımını yapabilmesi açısından da araştırılmıştır (56). Çalışılan biyobelirteçler; Sistatin C, nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), böbrek zedelenme molekülü-1 (KIM-1), doku inhibitör metalloproteinaz-2 (TIMP-2), IL 18, karaciğer yağ asiti bağlayan protein (LFABP), kalprotektindir (Şekil 4).

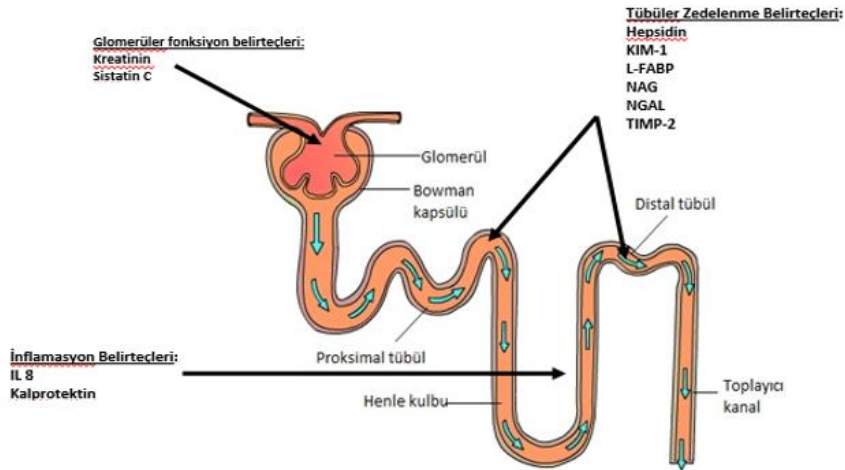


Şekil 2. ABH'ın böbrekte disfonksiyon gelişmeden öngörülmesi ve belirteçler



Şekil 3. ABH'nin böbrek disfonksiyonu gelişmeden öngörülmesi

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı



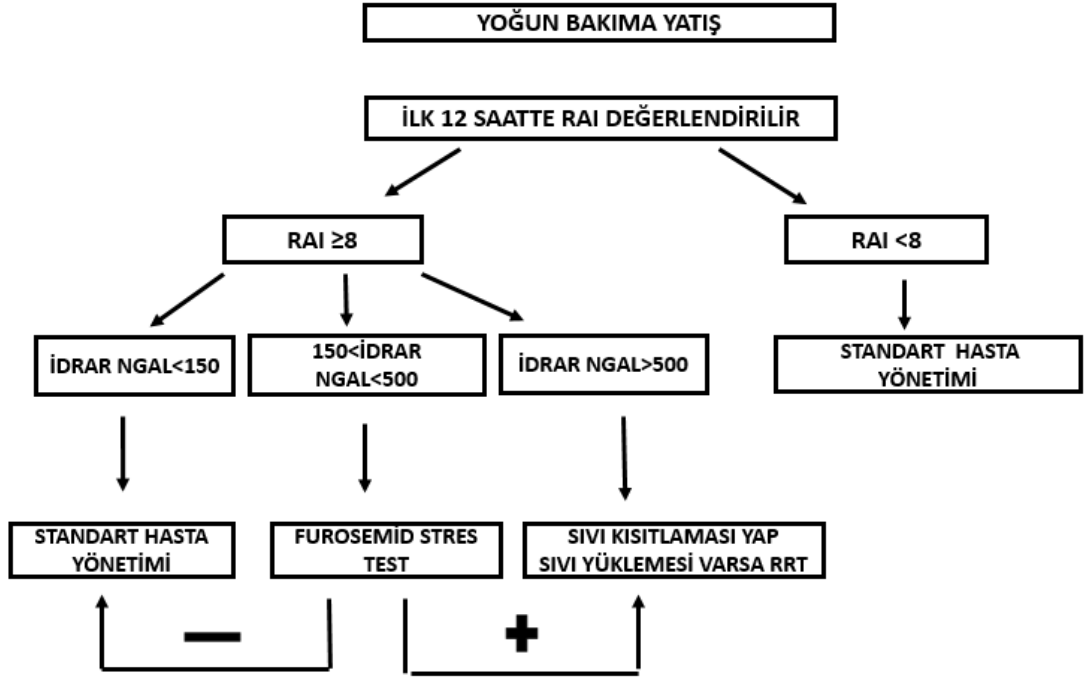
Şekil 4. Tübüler ve glomerüler disfonksiyonu gösteren belirteçler

IL-8: İnterlökin 8
 KIM-1: Böbrek zedelenme molekülü-1
 L-FABP: Karaciğer yağ asiti bağlayan protein
 NAG: N-asetil-Beta-D-glukozaminidaz
 NGAL: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin
 TİMP2: Doku inhibitör metalloproteinaz-2

Sistatin C: Düşük molekül ağırlıklı tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit hızda üretilen bir proteindir. Plazma proteinlerine bağlanmaz ve glomerulus tarafından serbestçe filtrelenir, megalin tarafından parçalandığı proksimal tübül tarafından yeniden emilir. Renal tübüllerden salgılanmaz. Yaş, cinsiyet ve beslenme gibi faktörlerden etkilenmemesi, kreatininden farklı olarak tübüllerden sekrete edilmemesi ve geri emilmemesi, glomerüllerden filtre edilmesi gibi nedenlerle glomerüler filtrasyon hızını belirlemede kreatininden daha hassas bir parametre olduğu ileri sürülmüştür (57, 58). Yarı ömrü 1,5 saattir ve kreatininden üç kat daha kısadır dolayısıyla GFR düştüğünde serum konsantrasyonu kreatininden daha hızlı artar. Çocuklarda özellikle ABH'da kreatininden önce yükseldiğini gösteren çalışmalar vardır (59). Ancak sistatin C'nin hipertansiyon, inflamasyon ve ilaç kullanımından etkilendiğini ve glomerüler filtrasyon hızını belirlemede kreatininden üstün olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur (60).

NGAL (Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin): Lipokalin-2 ve onkogen 24p3 olarak da bilinen NGAL, LCN2 geni tarafından kodlanan, başlıca homodimerik formu nötrofiller, monomerik ve heterodimerik formları epitel hücrelerden sentezlenen 25 kDa'lık bir proteindir. NGAL konsantrasyonları plazma, idrar ve periton sıvısı gibi biyolojik sıvılarda ölçülebilir. Vücutta NGAL'in uterus, akciğer, trakea, tükürük bezleri, mide, kolon ve böbrekte de eksprese edildiği gösterilmiştir. Böbrekte henle çıkan kalın kulbu ve toplayıcı kanallarda üretilir. Böbrek dışında siderofor ve demir ile kompleks oluşturur. Bakteriyemide artarak sideroforları bağlar, bakteriyel büyümeyi inhibe eder ve demiri etkili bir şekilde hücrelere taşıyabilir. İnflamasyona yanıt olarak üretimi uyarılır. Böbreğin iskemik ve toksik hasarlanmasında emilimi bozulur, henle kulbundan salınarak idrarda miktarı artar. Özellikle renal tübüler zedelenmeye yanıt olarak ve zedelenmeyi sınırlamak üzere salınır. İskemik hasar sonrası renal rejenerasyon ve onarımla da ilişkilendirilmiştir (61). Bu çalışmada kalp cerrahisi sonrası ölçülen yüksek idrar ve plazma NGAL düzeyleri daha uzun süre hastanede ve yoğun bakımda kalış süresi, daha yüksek diyaliz ve ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur. Erken akut böbrek hasarını göstermede kullanılan bir belirteçtir. ABH'da 2-3 saat gibi çok kısa bir sürede, kreatininden çok daha önce idrar ve kanda seviyesi arttığı için böbreğin troponini olarak isimlendirilir. Ayrıca prerenal böbrek

zedelenmesini renal zedelenmeden ayırabilir (62). Ayrı iki çalışmada kardiyopulmoner bypass yapılan çocuklarda 2. saatinde NGAL seviyesinin ABH'ı göstermede eğri altında kalan alan değerinin 0.95-0.96 olduğunu göstermiş ve 2 saatlik idrar NGAL seviyeleri ABH'nın şiddeti, hastanede kalış süresi, diyaliz gereksinimi ve ölüm ile korele bulunmuştur (63, 64). Niemann ve ark. tarafından yapılan çalışma serum NGAL düzeyinin karaciğer transplantasyonu sonrası reperfüzyonun 2. saatinde arttığını ve böbrek fonksiyonundaki bozulmayı öngördüğünü göstermiştir (65). Devarajan'ın yaptığı çalışmada serum ve idrar NGAL düzeyinin diyalize başlama ihtiyacı ve mortalite gibi ABH'nın klinik sonuçlarını öngördüğü gösterilmiştir (66). Meena ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada RAI'nın tek basına ABH'ı öngörmedeki duyarlılığı ve özgüllüğü ile RAI'nın üriner NGAL ile kombinasyonu karşılaştırıldığında ABH'ı erken dönemde saptamada RAI ve üriner NGAL kombinasyonunun duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek bulunmuştur (67). Toplam 184 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 3.günde ABH tahmininde RAI'ya üriner NGAL dahil edilmesi eğri altında kalan alanı 0.80'den 0.97'ye yükseltmiştir (68). Başka bir çalışmada plazma NGAL'inin, idrar NGAL ve RAI'den daha düşük tahmin kabiliyetine sahip olduğu bulunmuş, idrar NGAL ile RAI'nın kombinasyonu halinde şiddetli akut böbrek hasarı için daha iyi tahminlere sahip olduğu gösterilmiştir (69). Kardiyopulmoner bypass geçiren 71 çocuğun incelendiği başka bir çalışmada postop 2.saatte üriner ve serum NGAL düzeyinin arttığını üriner NGAL düzeyi için eğri altında kalan alanın 0.99 olduğu gösterilmiştir (70). Buradan yola çıkarak ABH açısından risk altında olan hastalarda; sıvı yönetimi, diüretik tedavi ve RRT'ye başlama kararını uygun zamanda verecek algoritmalar oluşturulmuştur (Şekil 5). Bu algoritmalarda yoğun bakıma yatan hastalarda 12. saatte RAI hesaplanıp 8 ve üzerinde saptananlara idrarda NGAL seviyelerine göre furosemid stres testi yapılarak sonuca göre sıvı kısıtlaması, diüretik tedavi ve renal replasman tedavisinin zamanlamasına karar verilmesi önerilmiştir (71).



Şekil 5. ABH’da RAI, furosemid stres testi, biyobelirteçlerin kullanımı (71)

KIM-1 (Kidney Injury Molecule 1, Böbrek Zedelenme Molekülü-1): Özellikle çocuklarda yapılan çalışmalarda ABH’yı erken tahmin etmede çelişkili sonuçlar mevcuttur (72). Bu konuda yapılmış bir çalışmada KDIGO E1 ABH’da idrar KIM-1 düzeylerinin 12. saatte ABH olmayanlara göre anlamlı yüksek bulunmuş iken eğri altında kalan alan (AUC-ROC) ortalama 0,69 saptanmış ve KIM-1’in erken ABH’yı tahmin etmede faydalı bir molekül olmadığı sonucuna varılmıştır (73).

TIMP-2 (Doku inhibitör metalloproteinaz-2): Hücre hasarının erken döneminde hücre döngüsü arresti ile ilişkili proteindir. Hücre siklusunu G1’de durdurarak DNA hasarlanmasını önler. Başlıca böbrek distal tübül hücrelerinde eksprese edilir. Çocuklarda yapılan bir çalışmada; konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda kardiyak cerrahi sonrası TIMP-2 seviyelerinin pediatrik ABH göstergesinde eğri altında kalan alan değerinin 0,85 olduğu bulunmuştur (74). Ancak TIMP-2’nin ABH ile ilgili çoğu diğer çalışmaları deneysel çalışma olup daha çok klinik araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (75).

IL-18 (İNTERLÖKİN-18): Makrofaj ve böbrek tübüllerinden sentezlenen proinflamatuvar bir sitokindir. İdrar IL-8 düzeyinin ABH göstergesi olup olmadığı ile ilgili özellikle deneysel birçok çalışma olup bu konuda klinik çalışmalar azdır (75).

L-FABP (Karaciğer Yağ Asiti Bağlayan Protein): Karaciğer yanında böbrek, beyin, bağırsak hücrelerinde sentezlenir. Transport görevi yanında hücreleri oksidatif strese korur. Yağ asitlerini mitokondri ve peroksizomlara taşıyarak özellikle tübül hücreleri için enerji sağlar. Hipoksi ve iskemiye bağlı olarak özellikle böbrek tübül hücrelerinde sentezi artar. Yoğun bakımda yatan hastalarda ABH'yı tahmin etmede kullanılabilecek bir belirteç olduğu ileri sürülmüştür (76). Bu konuda daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kalprotektin: İnfiltrate nötrofil hücreleri yanında böbrek toplayıcı tübül hücrelerinde salgılanan bir proteindir. Özellikle prerenal ve renal ABH ayırımında kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Çocuklarda renal böbrek zedelenmesinde prerenal böbrek zedelenmesi ve sağlıklı çocuklara göre düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır (77).

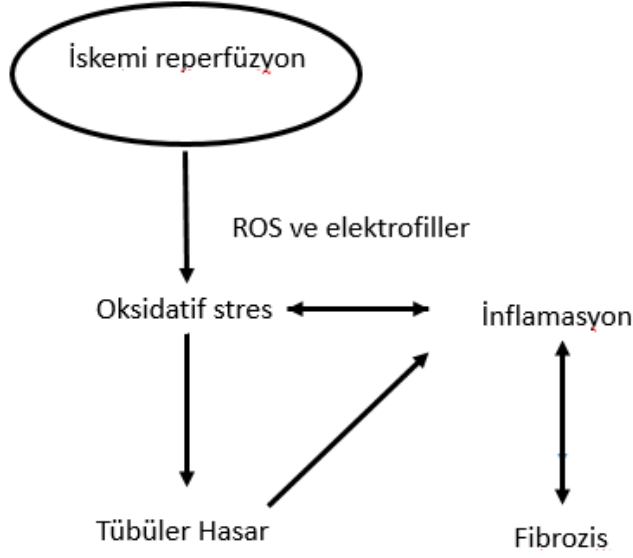
2.10.1. ABH'da Oksidatif Stres ve Mitokondriyal Hasar

Mitokondri, ökaryotik hücrelerin aktivitesi, fonksiyonu ve canlılığı için gereklidir ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ABH ve kronik böbrek hastalığının (KBH) yanı sıra ABH sonrası anormal böbrek onarımının patogenezinde rol oynar. Fizyolojik ve patolojik koşullar altında mitokondriyal homeostazi korumak için antioksidan savunma, mitokondriyal DNA onarımı, mitofaji ve mitokondriyal biyogenez olmak üzere çoklu kalite kontrol mekanizmaları gelişmiştir. Bu mekanizmaların kaybı; mitokondriyal homeostazın bozulmasına, ATP üretiminde azalmaya, mitokondriyal hasara neden olarak hücre fonksiyon bozukluğuna ve hücre ölümüne, doku hasarına, organ yetmezliğine yol açar. Artan oksidatif stres ve inflamasyon mitokondriyal hasarı teşvik eder.

ABH patogenezinde ve KBH'da mitokondriyal kalite kontrolündeki bozuk mekanizmaların rolü olduğu düşünülmektedir. KBH'da mitokondriyal fonksiyon bozukluğu yaygındır ve üremik toksinler oluşarak oksidatif hasar için substrat haline gelebilir. Üremi durumunda proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF) salınımı artar. Bunlar mitokondriye toksik etkilidir, mitokondriyal disfonksiyonu tetikler,

hücre dinamiği ve metabolizması değişir. Mitokondriyal disfonksiyona bağlı olarak oksidatif stres artar, ROS üretimi ve eliminasyonu arasındaki denge kayboldukça mitokondriyal membran kanalları açılır, mitokondri membran potansiyeli çöker ve elektron taşıma zinciri (ETS) tarafından daha fazla ROS üretilir. Aşırı ROS üretimi devam ettikçe ATP sentazın fonksiyonuna müdahale eden ve ATP sentezini azaltan proton sızıntısına yol açar, renal tübüler epitel hücrelerinde ATP üretimi azalır (78). Glomerülde podositler ve mesangial hücreler Ang II üreterek de daha fazla ROS oluşumunu destekler (79). Glomerül mesangial hücrelerinde çeşitli kinaz yolları uyarılır. Uyarılan kinaz aktivitesi, mesangiyal hücrelerdeki gen ekspresyonunu değiştirir. Artan ROS glomerül, tübül ve böbrek damarına toksik etki göstererek apoptoz, nekroz ve fibroze neden olur (Şekil 6). Böylece profibrotik yolların ve glomerülosklerozun teşvik edilmesini ve proteinüriye yol açan glomerüler filtrasyon bariyerinin kesintiye uğramasını sağlar (80). Ek olarak ROS nefronun boşaltım aktivitesini bozar, bu da hemostazisi bozarak metabolik atıkların birikmesine neden olur. Böbreğin asit-baz ve su-elektrolit bozukluklarını ayarlayamamasından dolayı oksidatif stres giderek daha da artar. Böylece böbrek hasarı gelişimine bir dizi sorun art arda eşlik eder (Şekil 6).

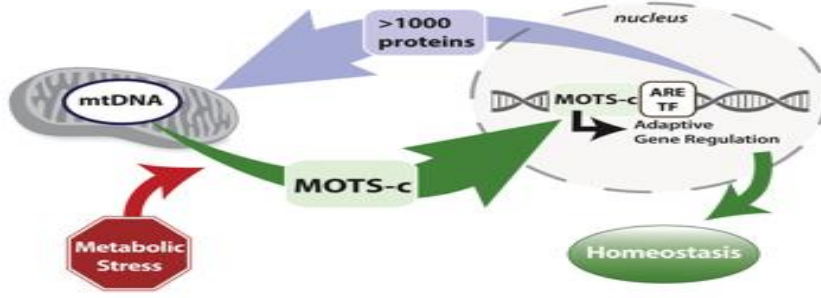
Mitokondri hücreyle iletişim kurarak metabolizma ve stres tepkisi gibi karmaşık hücresel işlevleri koordine eder. Mitokondriyal ve nükleer genomlar, metabolizma ve stres tepkisi de dahil olmak üzere karmaşık hücresel fonksiyonları koordine etmek için birlikte evrimleşmiştir. Etkili bir şekilde çalışabilmesi için mitokondri, nükleer genomda kodlanan 1000'den fazla proteine ev sahipliği yapar. Son zamanlarda mitokondriyal genomda kısa açık okuma çerçeveleri (sORF) olarak kodlanan düzenleyici peptitler tanımlanmıştır. Bu sORF, topluca mitokondriyal türevli peptitler (MDP) olarak bilinen, çok çeşitli fizyolojik fonksiyonlara sahip olan ve mitokondrinin belirli bir hastalık ortamında hücreler içinde ve hücreler arasında nasıl iletişim kurduğunu açıklayabilen biyoaktif peptitler üretir. MOTS-C (Mitokondriyal Türevli Peptid) de mitokondriyal açık okuma çerçevelerinden biridir.



Şekil 6. Oksidatif stres ve böbrek hasarı

2.10.2. MOTSC (Mitokondriyal Türevli Peptid)

Metabolik hemostazı düzenleyen, mitokondriyal açık okuma çerçevelerinden biri olan 16 aminoasitten oluşan, 12S rRNA-c bölgesinde sORF olarak kodlanan mitokondriyal türevli bir peptittir. İlk olarak iskelet kasında tespit edilmiş olup, beyin, testis, böbrek, karaciğer gibi organlarda varlığı gösterilmiştir. Dinlenme koşullarında büyük ölçüde ekstrasüloerdir, stres durumunda çekirdeğe yer değiştirir (81,82). Hücrel homeostaz, mitokondri ile her biri kendi genomuna sahip olan organeller olan çekirdek arasındaki iletişim yoluyla koordine edilir. MOTSC, metabolik veya oksidatif stres durumunda adenosin monofosfat ile aktive olan protein kinaza (AMPK) bağımlı olarak çekirdeğe yer değiştirir (83). Nükleer eritroid-2 ilişkili faktör (NRF-2) ise MOTSC'nin nükleer translokasyonunda yer alan oksidatif strese duyarlı bir transkripsiyon faktörüdür. NRF-2 ve MOTSC, stres durumunda çekirdeğe taşınır, çekirdek içinde birleşir. MOTSC, NRF-2 hedef gen bölgelerinde bulunan antioksidan yanıt elemanı ARE dizilerini içeren DNA sekanslarına doğrudan bağlanır. Strese karşı hücrel hemostazı teşvik etmek için transkripsiyonel yanıtı düzenler, hücrelerin stres direncini artırır (81) (Şekil 7).



Şekil 7. MOTS-C'nin stres kaynaklı nükleer translokasyonunu kodlayan mitokondri DNA özeti

Cell Metabolism. Volume 28 Issue 3 Pages 516-524.e7 (September 2018)
DOI:10.1016/j.cmet.2018.06.008

MOTS-C'nin mitokondriyal kodlama düzenleyicisi olarak kas metabolizması, insülin direnci, vücut ağırlığı, yaşlanma, kardiyovasküler hastalıklar üzerinde birçok etkisi vardır. Egzersiz sonrası iskelet kasında endojen MOTS-C düzeylerinin egzersiz öncesi değerlerle karşılaştırıldığı bir çalışmada yaklaşık 11,9 kat artış saptanmış ve bu artışın egzersiz sonrası 4 saat boyunca devam ettiği gösterilmiştir. Yani egzersizin insanlarda mitokondri tarafından kodlanan MOTS-C ekspresyonunu uyardığı gösterilmiştir (83). Başka bir çalışmada MOTS-C/NRF-2 etkileşiminin mitokondriyal koruyucu genlerin ekspresyonunu geliştirdiği, yaşlanma sürecinde MOTS-C düzeylerinde düşüş olduğu gösterilmiştir (84, 85). Başka bir çalışmada MOTS-C'nin kardiyak disfonksiyona ve patolojik yeniden şekillenmeye karşı koruyucu bir etkisi olduğu gösterilmiş, kalp yapısını ve fonksiyonunu iyileştirebileceği, dolayısıyla kardiyovasküler sağlığı koruyabileceği ortaya konmuştur (86). MOTS-C'nin ayrıca miyokardın mekanik verimliliğini ve sistolik ve diyastolik kalp fonksiyonunu da iyileştirdiği gösterilmiştir (86). Peng Zhong, MOTS-C'nin AMPK yolunun aktivasyonu yoluyla kalp yetmezliği gelişimini önlediğini bildirmiştir (87). MOTS-C'nin iskelet kasının insülin duyarlılığını artırabildiğini ve glikoz kullanımını iyileştirebildiğini ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (88, 89). MOTS-C kan şekeri

dengesini iyileştirebilir ve yüksek yağlı diyetin neden olduğu hiperinsülinemiği önleyebilir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada MOTS-C tedavisinin normal diyetle beslenen farelerde vücut ağırlığı üzerine etkisi olmamışken, yüksek yağlı diyetle beslenen farelere uygulandığında obeziteyi önemli ölçüde önlediği gösterilmiştir (90). MOTS-C'nin osteoblast proliferasyonunu, farklılaşmasını ve mineralizasyonunu desteklediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (91, 92). Kemik metabolizmasının düzenlenmesinde ve yeniden şekillenmesinde yer alan osteoklastik farklılaşmayı engeller ve antiosteoporotik etkilere de sahiptir (93).

KBH ile ilgili olarak da literatürde yapılan tek çalışmada hem iskelet kasında hem de serumda MOTS-C seviyeleri azalmıştır. KBH'da MOTS-C'nin düşüklüğü; oksidatif stres ile ilişkilendirilmiştir (94). ABH'da da KBH'a benzer şekilde üremik toksinler oksidatif hasarı başlatır. Oksidatif hasarın artması ile ROS artışı görülür, mitokondriyal disfonksiyon ortaya çıkar. Hücrel hemostazda apoptozisi düzenleme rolü olan mitokondride regülasyon bozulduğunda antioksidan mekanizmanın aktive olması beklenir. Stres durumunda mitokondriyal peptidlerden MOTS-C NRF-2 ile birleşir ve çekirdeğe geç ederek antioksidan mekanizmayı aktive eder. Aktive olmaması durumunda ABH, KBH ortaya çıkabilir. Ancak ABH'da MOTS-C düzeyi ve işlevi ile ilgili literatürde yapılmış bir çalışma yoktur. Çalışmamızda amaçlarımız;

- ABH patogeneğinde oksidatif hasar mitokondriyal disfonksiyonun rolünü araştırmak üzere serum MOTS-C seviyesinin belirlenmesi, günümüzde kullanılan kreatinin ve sistatin C düzeyleri ile korelasyonuna bakılması.
- Kreatinin yükselmeden önce yani subklinik ABH döneminde MOTS-C düzeyinin etkilenip etkilenmediğini belirlemek ve bu dönemde yükseldiği bilinen idrar ve serum NGAL düzeyleri ile karşılaştırmak, böylece erken mitokondriyal hasarlanmanın göstergesi olan MOTS-C nin ABH da erken biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlenmesi.
- ABH evreleğinde kullanılan KDIGO sınıflamasında farklı evrelerde MOTS-C düzeylerini ve hangi evrede mitokondriyal hasarın başladığını tespit etmek.
- MOTS-C'nin ABH alt grupları arasında (prerenal, renal, postrenal) düzeyini belirlemek.

- ABH gelişme riski olan YBÜ'de yatan hastalarda MOTS-C'nin RAI skorlaması ve idrar, serum NGAL ile kombine edilmesinin hastanın yatışın 3. gününde ABH gelişimini öngörüp görmediğini belirlemektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda 1 Temmuz 2022 ile 1 Haziran 2024 tarihleri arasında prospektif olarak yürütüldü.

3.1. HASTA GRUBU VE ABH'İN BELİRLENMESİ

Çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne 1 ay-18 yaş arası ABH ile başvuran hastalar dahil edildi. ABH ile başvuran hastalar etyolojiye göre prerenal, renal ve postrenal olarak sınıflandırıldı. Renal ABH ile başvuran hastalar kendi içinde glomerüler (HÜS, APSGN vb.) ve tübüler (TIN, ATN vb.) patolojiler olarak ayrıca gruplandırıldı. Kontrol grubu olarak benzer yaş ve cinsiyette, kronik hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan çocuklar seçildi.

Çalışmanın ikinci bölümünde; ÇYBÜ'ne çeşitli tanılarla yatırılan 1 ay-18 yaş grubu hastalara yatışlarının ilk günü RAI skorlaması yapıldı. RAI skoru akut böbrek hasarı risk faktörü skoru (sepsis, yoğunbakıma yatış 1 puan, kemik iliği ya da solid organ transplantasyonu 3 puan, mekanik ventilasyon veya inotrop ihtiyacı 5 puan) ile zedelenme bulguları skoru (GFR'de azalma olmaması 1 puan, % 0-25 azalma olması 2 puan, % 25-50 azalması 4 puan, % >50 olması 8 puan) çarpımı ile hesaplandı (42) (Tablo 5). Kriter olan sıvı yükü hesaplaması = (Günlük sıvı alımı (litre)-total idrar miktarı (litre))/ Hastaneye yatış kilosu (kg) x100 formülü ile hesaplandı. ÇYBÜ'ne yatırılan hastalar $RAI \geq 8$ ve $RAI < 8$ hastalar olarak gruplandırıldı. $RAI < 8$ olan hastalardan ÇYBÜ'ne yatışının ilk 6-8. saatinde serum ve idrar örneği alındı. $RAI \geq 8$ olan hastalardan hem yatışının ilk 6-8. saatinde hem de yatışının 72. saatinde serum ve idrar örneği alındı.

Tablo 5. RAI skorlaması (42)

AKUT BÖBREK HASARI RİSKİ		BÖBREK ZEDELLENME BULGULARI		
RİSK FAKTÖRLERİ	SKOR	KREATİNİN KLİRENSİNDE AZALMA	SIVI YÜKLENMESİ %	SKOR
Sepsis, yoğun bakım yatışı	1	YOK	<5	1
Kemik iliği, solid organ transplantasyonu	3	0-%25	5-9,9	2
Mekanik ventilasyon inotrop ihtiyacı	5	%25-50	10-14,9	4
		>%50	>15	8

eGFR schwartz formülüne göre hesaplandı. $eGFR (ml/dk/1.72 m^3)=(k) \times (cm \text{ yükseklik}) / \text{serum kreatinin (mg/dl)}$. (k değeri için tüm hasta grubunda 0.413 sabiti kullanıldı) (101, 102). RAI skoru hesaplamasında kreatin klirensindeki azalma hesaplanırken son üç ay içerisindeki en düşük kreatinin düzeyi bazal kreatinin düzeyi olarak kabul edildi. Hastaların idrar çıkışı cc/kg/saat olarak hesaplandı.

ABH ile başvuran hastalardan ve kontrol grubundan ilk hastaneye başvuruları sırasında idrar ve serum örneği alındı. Tüm örnekler -80 derecede saklandı.

Tüm hastalara P-RIFLE ve KDIGO sınıflaması yapıldı. ABH'ı olan hastalar yaş, cinsiyet, kilo, boy uzunlukları, vücut kitle indeksi (VKI), ultrasonografide böbrek boyutu ve ekojenite artışı bulguları, renal replasman tedavisi alıp almadığı ile hastanede yatış süreleri, ek hastalıkları ve ilaç kullanımları hastane bilgi sisteminden tarandı. Yoğun bakımda yatan $RAI \geq 8$ ve $RAI < 8$ olan hastaların yaş, cinsiyet, kilo, boy uzunlukları, VKI, YBÜ'ne ilk yatış RAI skorlaması ve hangi RAI skoru kriterlerini taşıdığı, YBÜ de yatışın ilk 72 saatinde ABH gelişip gelişmediği, laboratuvar bulguları, bakılan ultrasonda böbrek boyutu ve ekojenite artışı bulguları, renal replasman tedavisi alıp almadığı, hastanede yatış süreleri, ek hastalıkları, ilaç kullanımları, mekanik ventilatör ve inotrop kullanımları hastane bilgi sisteminden tarandı. KBH'ı olan, renal transplantasyon öyküsü, ürolojik anomalisi olan hastalar,

kronik kardiyovasküler, akciğer hastalığı olanlar, çalışmaya dahil olmak istemeyen hastalar, <1 ay- >18 yaş grubu hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. LABORATUVAR TETKİKLERİ

Hematolojik parametrelerin tespiti için 1 cc venöz serum EDTA içeren hemogram tüpüne alındı. Beyaz kan hücresi (WBC), hemoglobin (Hgb) ve platelet (Plt) hastanemiz merkez laboratuvarındaki otomatize tam kan sayımı Mindray BC6800 cihazında çalışıldı. Biyokimya parametrelerinin tespiti için 2 cc venöz kan kuru tüpe alındı. Glukoz, BUN, albümin, kreatinin, Na, potasyum (K), kalsiyum (Ca), klor (Cl), fosfor (P), CRP, ürik asit, sistatin C düzeyleri hastanemiz merkez laboratuvarındaki otomatize biyokimya Cobas 6000 otoanalizörlerinde (Manheim, Almanya) elektrokemilüminesan yöntemle analiz edilmiştir. 5 cc idrar örneği idrar tüpüne alınarak idrar dansitesi, idrar mikroskopisi Dirui Fus 200 cihazında (New&High Tech. Development Zone, Changchun, Çin) akış hücresi dijital görüntüleme teknolojisine dayanılarak analiz edilmiştir. İdrar Na düzeyi, idrar üre düzeyi, idrar kreatinin düzeyi Cobas 6000 otoanalizörlerinde (Manheim, Almanya) elektrokemilüminesan yöntemle analiz edilmiştir. Kan gazı değerlendirilmesi için hastanemizde bulunan hazır kan gazı enjektörü ile 0,5 cc kan alındı. pH, PaCO₂, PaO₂, HC0₃ düzeyi laboratuvardaki Siemens Rapidpoint 500 cihazı ile çalışıldı.

Serum ve idrar örneği MOTs-C ve NGAL tayini için alınmıştır. Kan örnekleri uygun tüplere (jelli biyokimya tüpü) alındıktan sonra uygun taşıma yöntemi ile aynı gün içinde Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarına gönderilerek 3500 devir 10 dk santrifüj ile elde edilen serumlar aynı laboratuvarında -80 derecede tutulmuş ve güç analizini karşılayacak hasta sayısına ulaşacak şekilde ve proje bitiş süresine kadar toplanmıştır. MOTs-C ve NGAL düzeyleri BT-Lab (Shangai, China) ticari kitleri kullanılarak çalışılmıştır. Hasta serum örnekleri MOTs-C ve NGAL düzeyleri enzim bağlı yarışmalı yöntemle analiz edilmiştir. Analiz öncesi toplanan bütün örnekler ve kitler oda sıcaklığına getirilmiştir. Çalışmada kullanılan kitlerin standart ve kimyasalları hazırlandıktan sonra mikropalakada bulunan kuyucuklara standartlar ve örnekler pipetlenmiştir. Ardından prospektüste anlatılan adımlar izlenerek örneklerin testlerin konsantrasyonlarına göre renklendirilmesi sağlanmıştır. Renk oluşumu gözlemlendikten sonra 450 nanometrede (nm) Biotek Elx800 Mikropalaka okuyucu

(BioTek Instruments Inc. USA) kullanılarak kuyucukların absorbans değerleri okunmuştur. Gen5 data analiz programı ile serum absorbans değerleri kullanılarak konsantrasyonlar hesaplanmıştır. Bulunan değerler MOTS-C ve NGAL için ng/ml olarak verilmiştir. FENa: $([U/P] Na) / ([U/P]/Cr) \times 100$ formülü ile FeÜre: $([U/P]Üre) / ([U/P]/Kre) \times 100$ formülü ile hesaplandı.

3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

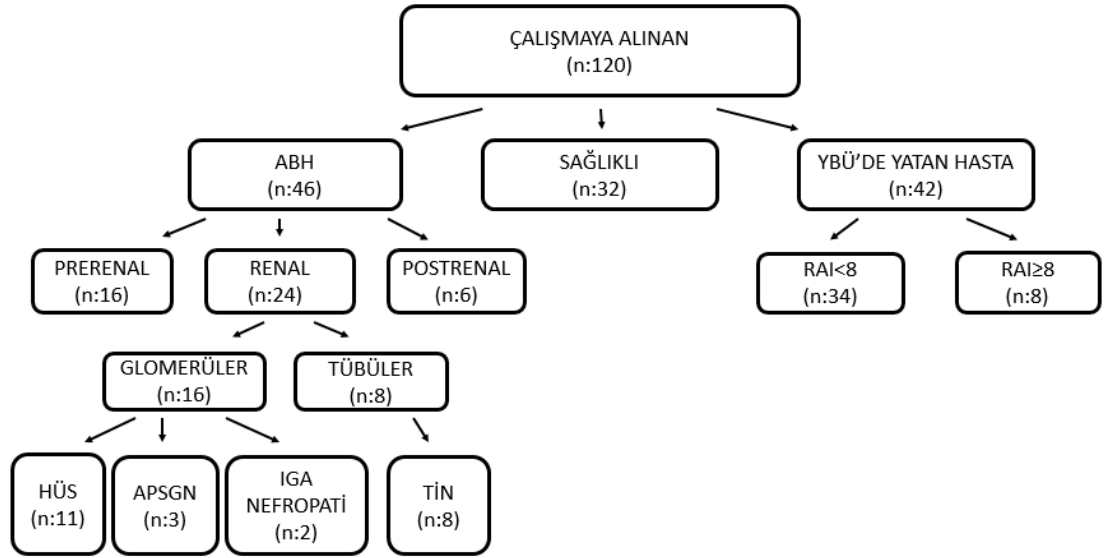
Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programının 25.0 versiyonu (SPSS Inc, Chicago IL, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verildi. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık kullanılarak, ordinal değişkenler için frekans tabloları kullanılarak verildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnow, Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Kategorilendirilmiş gruplarda ki-kare testinin varyasyonları (Yates, Fisher, Pearson) kullanıldı. Normal dağılıma uyan bağımsız gruplarda T testi ve ANOVA (Tek yönlü varyans analizi) testi, uymayanlarda Mann Whitney U ve Kruskal-Wallis testi yapıldı. MOTS-C'nin, idrar ve serum NGAL'in ABH'ı öngörmede tanısal özelliği, $RAI \geq 8$ 'in 3. günde ABH gelişimini öngörmede tanısal özelliği, RAI skoru ve serum MOTS-C düzeyinin RAI skoru ve idrar NGAL düzeyinin, RAI skoru ve serum NGAL düzeyinin ABH gelişimini öngörmede tanısal özelliği Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile incelendi. Eğri altında kalan alan en büyük 1, en küçük 0,5 olarak alındı. Eğri altında kalan alan 0,9-1 arasında mükemmel, 0,8-0,89 arasında iyi, 0,7-0,79 arasında orta, 0,6-0,69 arasında kötü öngörü belirteci olarak değerlendirildi. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensivite, spesifite, pozitif prediktif ve negative prediktif değerleri hesaplandı. Eğri altında kalan alanın değerlendirilmesinde Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar testin tanısal değerinin istatistiksel olarak anlamlı olarak yorumlandı. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

3.4. ETİK KURUL

“Akut böbrek hasarını erken dönemde belirlemede MOTS-C yeni biyobelirteç olabilir mi? adlı tez çalışmamız için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Etik Kurulu tarafından 13.09.2022 tarih ve 13 sayılı kurul toplantısında kurul kararı ile etik kurul onayı alındı.

4. BULGULAR

Çalışma grubu 1 Temmuz 2022 ile 1 Haziran 2024 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (PAÜTFH) bünyesindeki Çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniği, çocuk acil servisi, çocuk nefroloji poliklinik ve servisine başvuran, ÇYBÜ'ne yatırılan hastalardan oluştu. Toplam 120 çocuk çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 46 tanesi ABH hasta grubu, 32 tanesi sağlıklı kontrol grubu olarak ayrıldı. ABH hastaları kendi içerisinde prerenal, renal, postrenal olarak 3 alt gruba ayrıldı. Etyolojisine göre prerenal 16, renal 24, postrenal 6 hasta vardı. Renal ABH grubu hastaları da kendi içerisinde glomerüler, tübüler BH olarak ikiye ayrıldı. Glomerüler kaynaklı patoloji 16 hastada, tübüler kaynaklı patoloji 8 hastada mevcuttu. Glomerüler kaynaklı ABH hastalarının 11'inin tanısı hemolitik üremik sendrom (HÜS), 3'ünün tanısı akut poststreptokoksik glomerülonefrit (APSGN), 2'sinin tanısı IGA nefropatisiydi. Tübüler kaynaklı ABH hastalarının tümünün tanısı tübülointertisyel nefrit (TİN) (Şekil 8).



Şekil 8. Çalışmaya dahil edilen hastaların sınıflandırılması

ABH hastalarının evrelemesi KDIGO kriterlerine göre belirlendi. Bazal kreatinin değeri bilinmeyen hastaların kreatininini son üç ay içerisindeki en düşük kreatinin düzeyi olarak kabul edildi. KDIGO kriterlerine göre hastaların 20'si E1, 10'u

E2, 16'sı E3 idi. ABH hastalarının 6'sına RRT yapıldı. RRT olarak hastaların 3'üne periton diyalizi, 2'sine hemodiyaliz, 1'ine HDF yapıldı.

YBÜ'ne yatan hastalara yatışının ilk 12 saatinde RAI skorlaması yapıldı. YBÜ'de yatan hastalar da kendi içerisinde RAI \geq 8, RAI<8 olarak 2 gruba ayrıldı. YBÜ'de yatan 8 hastanın gelişinde RAI \geq 8, 34 hastanın RAI<8 idi.

Kontrol grubuna ise çocuk hastalıkları polikliniğine rutin muayene amacı ile başvurup, aktif enfeksiyon bulgusu olmayan, özgeçmişinde bilinen hastalık öyküsü bulunmayan, ilaç kullanmayan 32 çocuk dahil edildi.

Tablo 6: ABH hastaları ve sağlıklı grubun demografik özelliklerinin karşılaştırılması

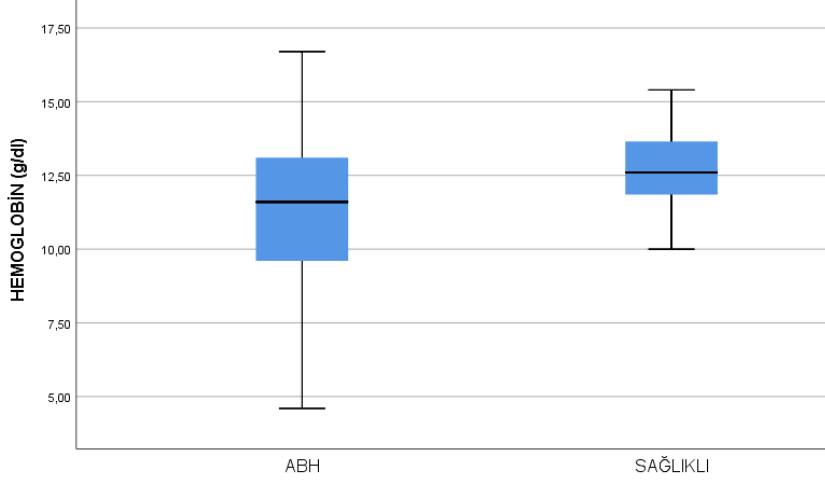
	ABH (n:46)	SAĞLIKLI (n:32)	P
Yaş (yıl)			
Ort (Min-Max)	8,8 ± 6,2 (0,5-17,5)	8,51 ± 5,16 (0,6-17)	0,83
Ortanca (%25-%75)	9 (2-15)	9,25 (4,62-12,5)	
Kilo (kg)			
Ort (Min-Max)	35,93 ± 25,67 (6-95)	30,43 ± 16,87 (6,3-65)	0,71
Ortanca (%25-%75)	32 (11-52,25)	26,05 (15,85-44)	
Boy (cm)			
Ort (Min-Max)	125,13 ± 39,75 (56-180)	127,92 ± 31,38 (68-188)	0,89
Ortanca (%25-%75)	130 (83,5-160)	128 (108,25-155)	
VKI (kg/m ²)			
Ort (Min-Max)	19,38 ± 4,93 (11,51-31,3)	16,92 ± 2,62 (12,96-25,30)	0,012
Ortanca (%25-%75)	19,5 (15-57-22)	16,75 (14,92-18,42)	
Cinsiyet			
K/E	20/26	16/16	0,57

ABH grubundaki çocuklar ile sağlıklı grupta yaş, kilo, boy ortalaması ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu (p>0,05) (Tablo 6). ABH grubunda VKI 19,38 ± 4,93 kg/m², sağlıklı grupta 16,92 ± 2,62 kg/m² saptandı. ABH grubunda hastaların 38'inin (%82) VKI<95P, 8'inin (%18) VKI>95P saptandı. ABH hastalarının VKI sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek saptandı (p=0,012) (Tablo 6). Sağlıklı kontrol grubunda obez hasta yoktu.

Tablo 7: ABH hastaları ve sağlıklı grubun laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

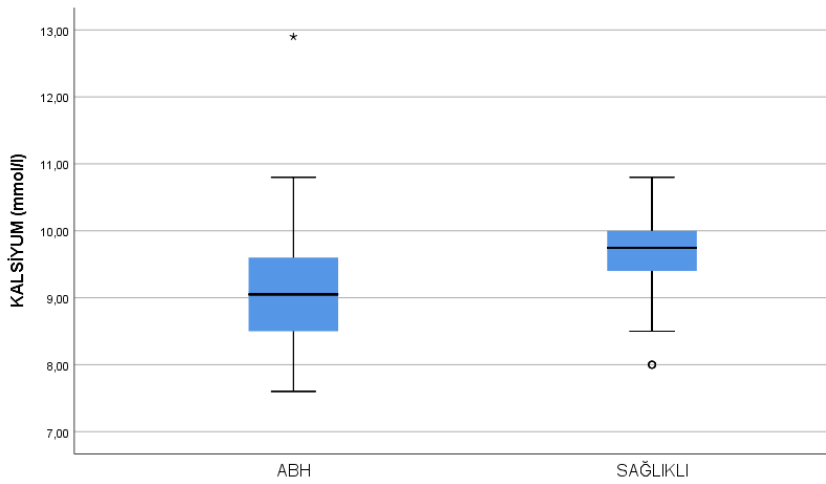
	ABH (n:46)	SAĞLIKLI (n:32)	P
Hbg (g/dl)			
Ort (Min-Max)	11,48 ± 2,75 (4,6-16,7)	12,77 ± 1,24 (10-15,4)	0,016
Ortanca (%25-%75)	11,6 (9,5-13,2)	12,6 (11,82-13,67)	
Glukoz (mg/dl)			
Ort (Min-Max)	105,91 ± 50,91 (59-326)	89,75 ± 9,4 (67-118)	0,204
Ortanca (%25-%75)	93,5 (80,75-111,25)	90 (84-95,5)	
Na (mmol/l)			
Ort (Min-Max)	137,76 ± 8,94 (120-184)	138,68 ± 1,94 (135-143)	0,29
Ortanca (%25-%75)	136 (133,75-140,25)	138,5 (137-140)	
K (mmol/l)			
Ort (Min-Max)	4,27 ± 0,54 (3,2-5,4)	4,46 ± 0,29 (3,94-5,5)	0,73
Ortanca (%25-%75)	4,3 (3,9-4,69)	4,40 (4,26-4,62)	
Cl (mmol/l)			
Ort (Min-Max)	101,6 ± 7,38 (82-121)	102,78 ± 2,41 (98-111)	0,447
Ortanca (%25-%75)	102 (96,75-105,25)	103 (101,25-104)	
P (mmol/l)			
Ort (Min-Max)	4,97 ± 1,34 (2,3-9,2)	4,68 ± 0,69 (3-6)	0,312
Ortanca (%25-%75)	5,0 (3,98-5,75)	4,8 (4,5-5)	
Ca (mmol/l)			
Ort (Min-Max)	9,16 ± 0,92 (7,6-12,9)	9,51 ± 0,75 (8,0-10,8)	0,015
Ortanca (%25-%75)	9,05 (8,5-9,62)	9,74 (9,4-10)	
CRP (mg/l)			
Ort (Min-Max)	32,41 ± 53,05 (0,33-309)	0,88 ± 0,84 (0,3-3,3)	0,001
Ortanca (%25-%75)	15,45 (2,25-36,55)	0,46 (0,3-1,3)	
Albümin (g/l)			
Ort (Min-Max)	26,31 ± 16,96 (3,1-51,8)	44,22 ± 3,09 (37,8-52,3)	0,001
Ortanca (%25-%75)	31,55 (4,37-40,07)	44,65 (42-46,3)	

ABH hastalarının serum hgb düzeyi ortalaması $11,48 \pm 2,75$ g/dl, sağlıklı kontrol grubunun $12,77 \pm 1,24$ g/dl saptandı. ABH hastalarında hgb düzeyi ortalaması sağlıklı gruba göre anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0,016$) (Şekil 9) (Tablo 7).



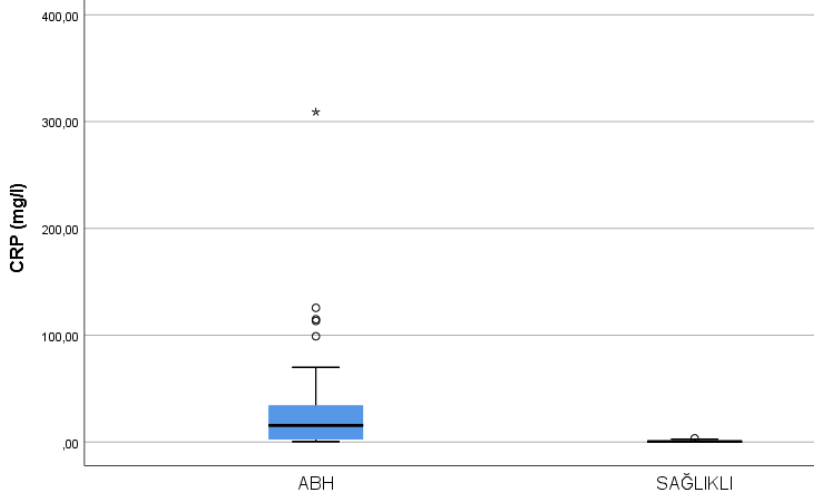
Şekil 9. ABH hastaları ve sağlıklı grubun serum hgb düzeyi ortalaması

ABH ile sağlıklı kontrol grubunda serum glukoz, Na, K, Cl, P düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 7). ABH hasta grubunun serum Ca düzeyi ortalaması $9,16 \pm 0,92$ mmol/l, sağlıklı grubunun $9,51 \pm 0,75$ mmol/l saptandı. ABH grubunda serum Ca düzeyi ortalaması sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha düşüktü (Şekil 10) (Tablo 7).



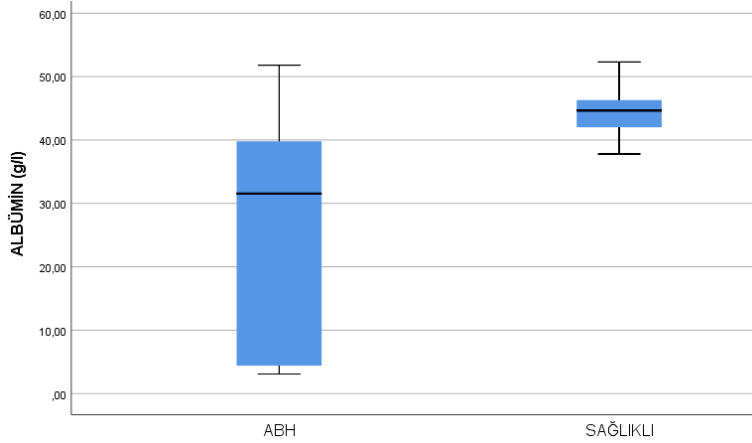
Şekil 10. ABH hastaları ve sağlıklı grubun serum Ca düzeyi ortalaması

Serum CRP düzeyi ortalaması ABH hasta grubunda $32,41 \pm 53,05$ mg/l, sağlıklı grupta $0,88 \pm 0,84$ mg/l saptandı. ABH hasta grubunda serum CRP düzeyi ortalaması sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,001$) (Şekil 11) (Tablo 7).



Şekil 11. ABH hastaları ve sağlıklı grubun serum CRP düzeyi ortalaması

ABH hasta grubunun serum albümin düzeyi ortalaması $26,31 \pm 16,96$ g/l, sağlıklı kontrol grubunun ortalaması $44,22 \pm 3,09$ g/l saptandı. ABH grubunda serum albümin düzeyi sağlıklı gruba göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0,001$) (Şekil 12) (Tablo 7).

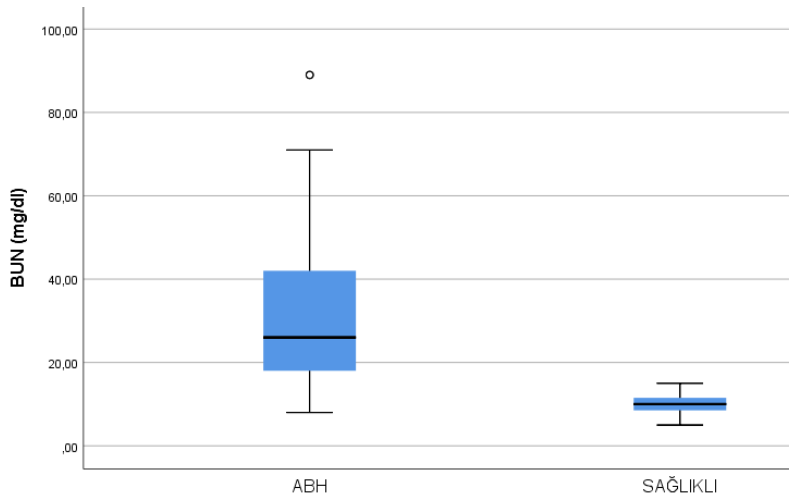


Şekil 12. ABH hastaları ve sağlıklı grubun serum albümin düzeyi ortalaması

Tablo 8: ABH hastası ve sağlıklı grubun böbrek fonksiyon parametrelerinin karşılaştırılması

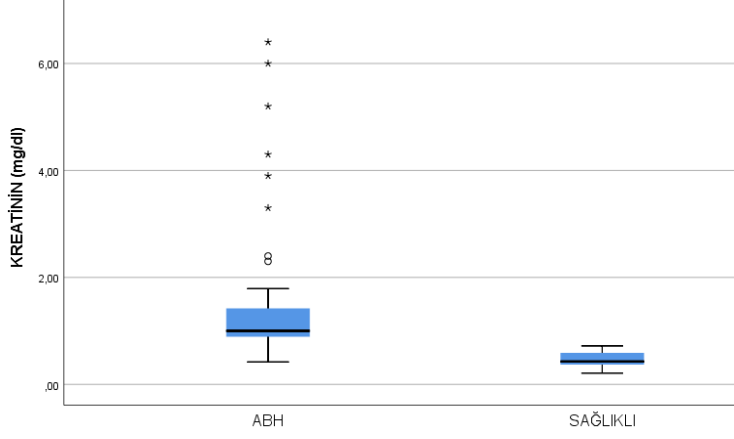
	ABH (n:46)	SAĞLIKLI (n:32)	P
BUN (mg/dl)			
Ort (Min-Max)	31,6 ± 19,76 (8-89)	10,0 ± 2,47 (5,0-15,0)	0,001
Ortanca (%25-%75)	26 (17,75-42,5)	10,0 (8,25-11,75)	
Kreatinin (mg/dl)			
Ort (Min-Max)	1,56 ± 1,4 (0,42-6,4)	0,46 ± 0,14 (0,21-0,72)	0,001
Ortanca (%25-%75)	1,0 (0,88-1,43)	0,43 (0,36-0,59)	
GFR (ml/dk/m ²)			
Ort (Min-Max)	45,96 ± 21,12 (7,5-78)	111,53 ± 17,05 (90,6-158)	0,001
Ortanca (%25-%75)	51,65 (25,9-64,42)	107,05 (100,9-119,5)	
Ürik asit (mg/dl)			
Ort (Min-Max)	7,35 ± 2,39 (3,2-14,3)	4,02 ± 1,03 (2,1+6,0)	0,001
Ortanca (%25-%75)	7,15 (5,4-8,35)	4,0 (3,0-5,0)	

ABH hastalarının serum BUN düzeyi ortalaması $31,6 \pm 19,76$ mg/dl, sağlıklı grubun $10 \pm 2,47$ mg/dl saptandı. ABH grubunda serum BUN düzeyi sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,010$) (Şekil 13) (Tablo 8).



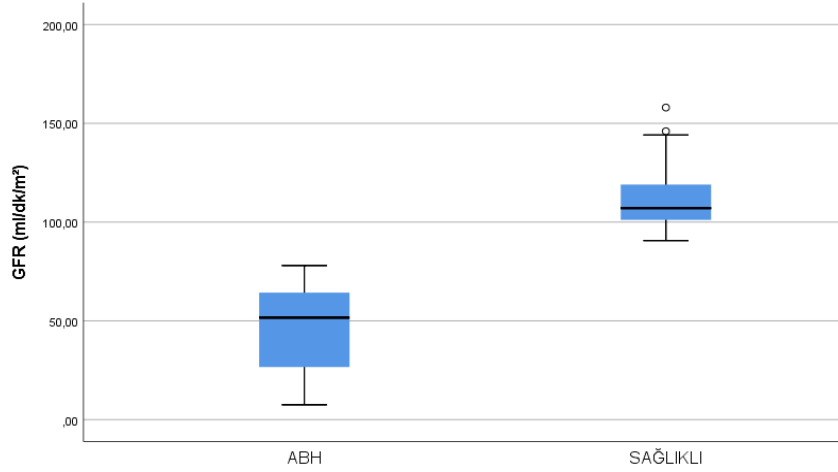
Şekil 13. ABH hastaları ve sağlıklı grubun serum BUN düzeyi ortalaması

Serum kreatinin düzeyi ortalaması ABH grubunda $1,56 \pm 1,4$ mg/dl, sağlıklı grupta $0,46 \pm 0,14$ mg/dl saptandı. ABH grubunda serum kreatinin ortalaması sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,001$) (Şekil 14) (Tablo 8).



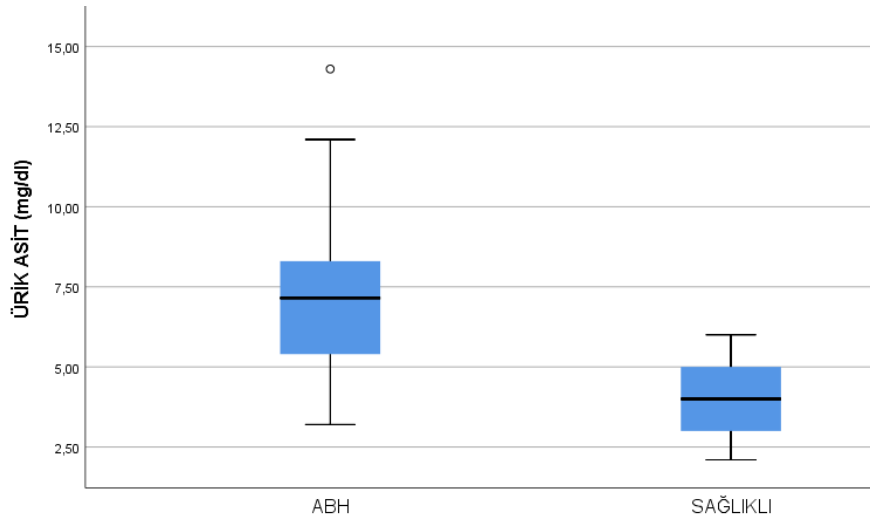
Şekil 14. ABH hastaları ve sağlıklı grubun serum kreatinin düzeyi ortalaması

ABH hastalarının GFR ortalaması $45,96 \pm 21,12$ ml/dk/m², sağlıklı grubun $111,53 \pm 17,05$ ml/dk/m² saptandı. ABH grubunda GFR kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşüktü ($p=0,001$) (Şekil 15) (Tablo 8).



Şekil 15. ABH hastaları ve sağlıklı grubun GFR ortalaması

ABH hastalarında serum ürik asit düzeyi ortalaması $7,35 \pm 2,39$ mg/dl, sağlıklı kontrol grubunun $4,02 \pm 1,03$ mg/dl saptandı. ABH grubunda serum ürik asit düzeyi sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek saptandı ($p=0,001$) (Şekil 16) (Tablo 8).

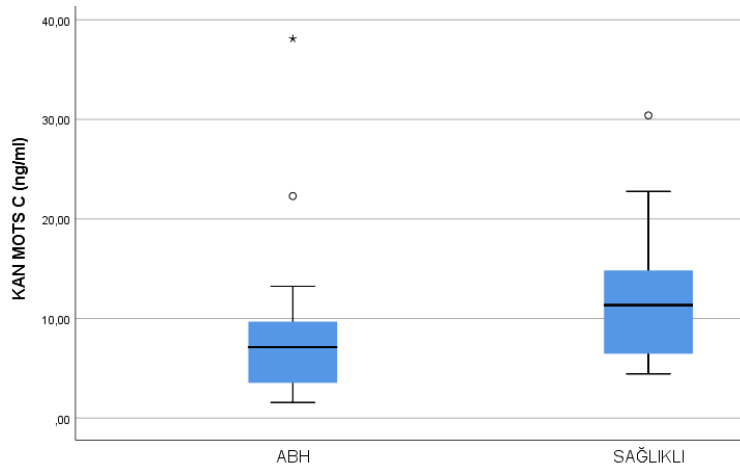


Şekil 16. ABH hastaları ve sağlıklı grubun serum ürik asit düzeyi ortalaması

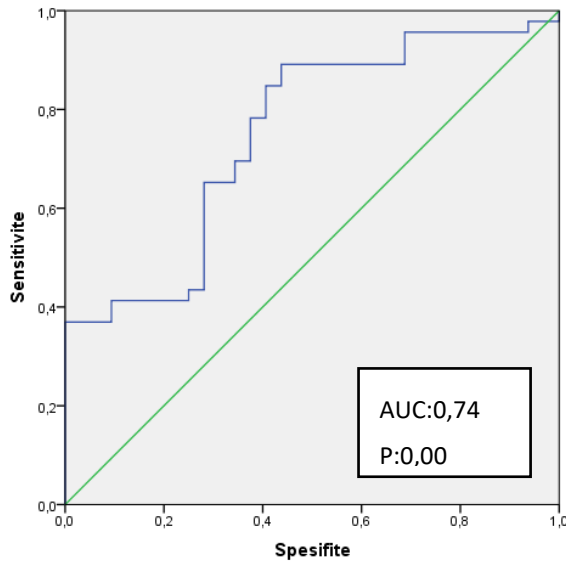
Tablo 9: ABH hastaları ve sağlıklı grubun NGAL, serum MOTS-C parametrelerinin karşılaştırılması

	ABH (n:46)	SAĞLIKLI (n:32)	P
Serum MOTS-C (ng/ml)			
Ort (Min-Max)	7,65 ± 6,05 (1,56-38,1)	11,67 ± 5,83 (4,44-30,4)	0,005
Ortanca (%25 -%75)	7,12 (3,51-9,7)	11,34 (6,38+15,09)	
İdrar NGAL (ng/ml)			
Ort (Min-Max)	27,22 ± 15,33 (2,9-52,1)	18,98 ± 13,07 (3,1-50,05)	0,027
Ortanca (%25 -%75)	31,39 (11,62-38,62)	16,72 (6,78+30,01)	
Serum NGAL (ng/ml)			
Ort (Min-Max)	47,78 ± 3,52 (37,84-52,59)	46,87 ± 5,04 (31,63-55,04)	0,458
Ortanca (%25 -%75)	48,34 (45,48-50,63)	47,91 (44,58-49,96)	

ABH hastalarında serum MOTS-C düzeyi ortalaması $7,65 \pm 6,05$ ng/ml, sağlıklı grupta $11,67 \pm 5,8$ ng/ml saptandı. ABH grubunda serum MOTS-C düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0,005$) (Şekil 17) (Tablo 9). MOTS-C'nin ABH hastalarını ve sağlıklı grubu ayırmada tanısal doğruluğu için yapılan ROC eğrisinde $AUC=0,74$ $P=0,00$ saptandı (Şekil 18).

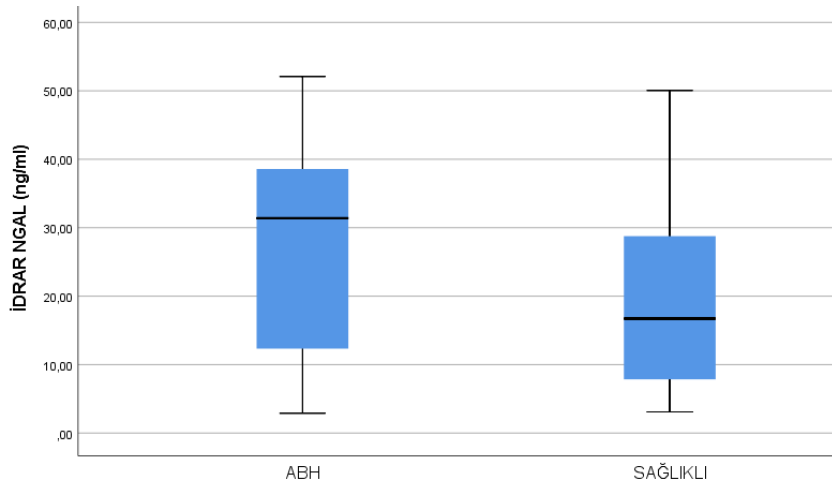


Şekil 17. ABH hastaları ve sağlıklı grubun serum MOTS-C düzeyi ortalaması

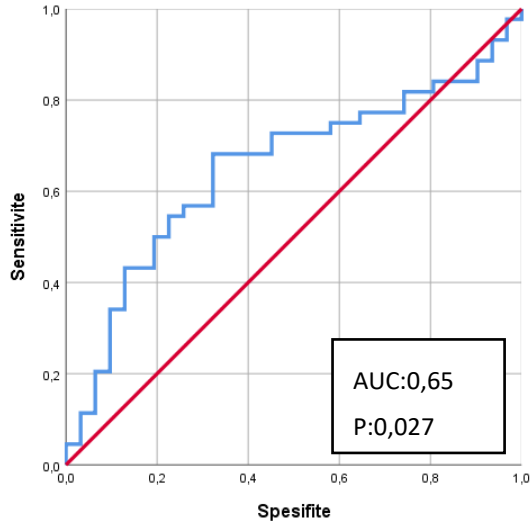


Şekil 18. Serum MOTS-C düzeyinin ABH hastaları ve sağlıklı grup ayırımında tanısal doğruluğu

ABH grubunda idrar NGAL düzeyi ortalaması $27,22 \pm 15,33$ ng/ml, sağlıklı grupta $18,98 \pm 13,07$ ng/ml saptandı. ABH grubunda idrar NGAL düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,027$) (Şekil 19) (Tablo 9). İdrar NGAL düzeyinin ABH hastalarını ve sağlıklı grubu ayırmada tanısal doğruluğu için yapılan ROC eğrisinde $AUC=0,65$ $P=0,027$ saptandı (Şekil 20). Serum NGAL düzeyinde ABH ile sağlıklı grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 9).



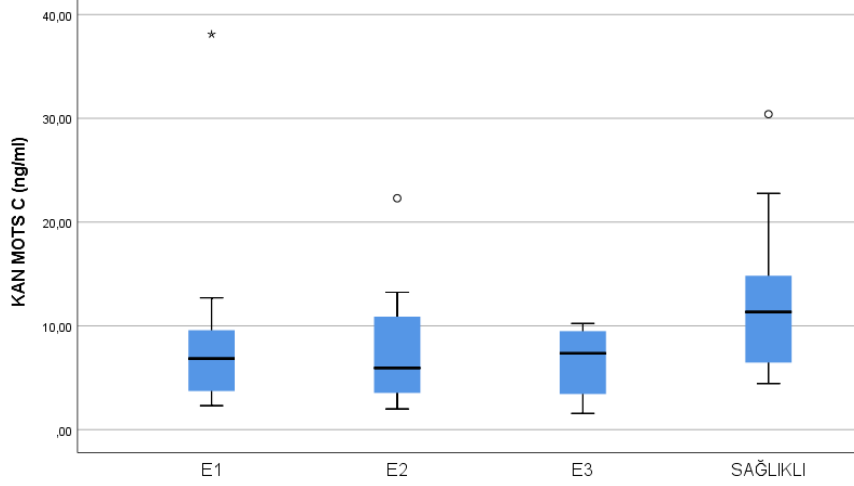
Şekil 19. ABH hastaları ve sağlıklı grubun idrar NGAL düzeyi ortalaması



Şekil 20. İdrar NGAL düzeyinin ABH hastaları ve sağlıklı grup ayırımında tanısal doğruluğu

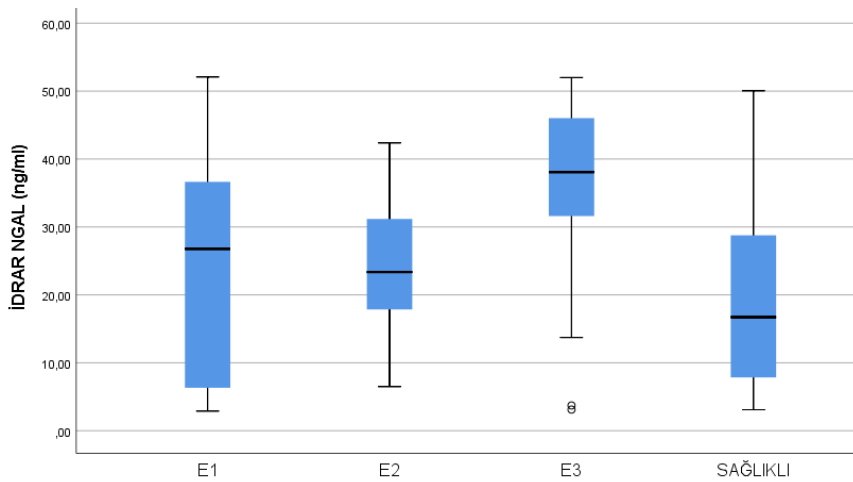
Serum MOTS-C düzeyleri ile serum kreatinin, sistatin C, idrar ve serum NGAL düzeyleri, GFR arasında pozitif ve negatif korelasyon saptanmadı.

ABH KDIGO evrelerine göre serum MOTS-C düzeyi E1-E2-E3 grupları arasında benzerdi ancak E1 ve E3 grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı düşüktü (Şekil 21) (Tablo 10).

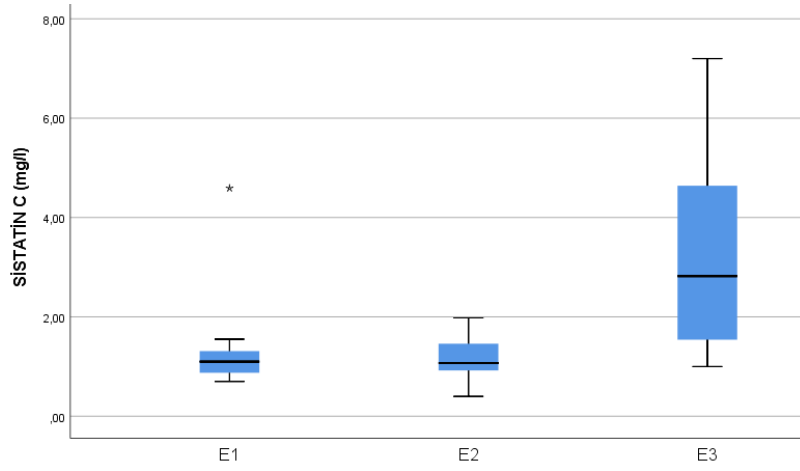


Şekil 21. ABH hastaları KDIGO evrelerine göre ve sağlıklı grupta serum MOTS-C düzeyi ortalaması

İdrar NGAL düzeyi KDIGO E1, E2, E3 grupları arasında benzer ancak E3 grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek saptandı ($p=0,035$) (Şekil 22). Sistatin C düzeyi E3 grubunda E1 ve E2 grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ($p=0,002$) (Şekil 23).



Şekil 22. ABH hastaları KDIGO evrelerine göre ve sağlıklı grupta idrar NGAL düzeyi ortalaması



Şekil 23. ABH hastalarında KDIGO evrelerine göre serum sistatin C düzeyi ortalaması

Tablo 10: ABH hastaları KDIGO evrelemesine göre MOTS-C, NGAL ve sistatin C düzeyleri

KDIGO EVRE	E1 (n:20)	E2 (n:10)	E3 (n:16)	P
Serum MOTS-C (ng/ml)	8,27 ± 7,72 (2,31-38,1) 6,85 (3,71-9,57)	7,94 ± 6,36 (2-22,3) 8,02 (3,69-10,89)	6,71 ± 2,92 (1,56-10,23) 7,83 (5,7-9,68)	0,95
İdrar NGAL (ng/ml)	24,34 ± 16,03 (2,9-52,1) 26,77 (6,31-36,63)	23,77 ± 10,96 (6,49-42,38) 22,84 (17,86-31,18)	33,79 ± 15,83 (3,11-52) 37,46 (31,6-43,08)	0,96
Serum NGAL (ng/ml)	48,30 ± 0,88 (41,36-52,59) 48,57 (46,12-51,28)	47,42 ± 4,37 (38,04-52,37) 48,48 (44,70-50,0)	47,32 ± 3,66 (37,84-51,06) 47,06 (45,81-50,65)	0,68
Sistatin C (mg/l)	1,25 ± 0,82 (0,7-4,59) 1,1 (0,87-1,31)	1,18 ± 0,46 (0,4-1,98) 1,07 (0,92-1,46)	3,25 ± 2,04 (1-7,2) 2,82 (1,54-4,64)	0,002

Tablo 11: ABH alt gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	PRERENAL (n:16)	RENAL (n:24)	POSTRENAL (n:6)	P
Yaş (yıl)				
Ort (Min-Max)	8,3 ± 5,9 (0,5-17)	8,94 ± 6,18 (0,6-17,5)	9,75 ± 8,07 (0,5-17,5)	0,836
Ortanca (%25-%75)	7,75 (2,5-14,5)	9,5 (1,62-15)	10,75 (1,62-17,12)	
Kilo (kg)				
Ort (Min-Max)	36,96 ± 30,62 (6-95)	35,64 ± 21,38 (7,5-73)	34,33 ± 31,77 (8-90)	0,909
Ortanca (%25-%75)	24,5 (10,5-65,5)	42,5 (11,25-50,75)	25,5 (10,25-57)	
Boy (cm)				
Ort (Min-Max)	122,62 ± 39,72 (65-180)	128,04 ± 39,02 (64-178)	120,16 ± 48,9 (56-175)	0,872
Ortanca (%25-%75)	125 (83,5-162,5)	140,5 (82,5-159,5)	123+31,38 (77-163,75)	
VKI (kg/m ²)				
Ort (Min-Max)	19,6 ± 6,41 (11,51-31,3)	19,10 ± 3,42 (12,4-29)	19,71 ± 6,4 (13-29,3)	0,929
Ortanca (%25-%75)	19,2 (14,2-23,4)	19,70 (16,5-20,87)	17,5 (14,87-26,45)	
CİNSİYET				
K/E	5/11	12/12	3/3	0,474

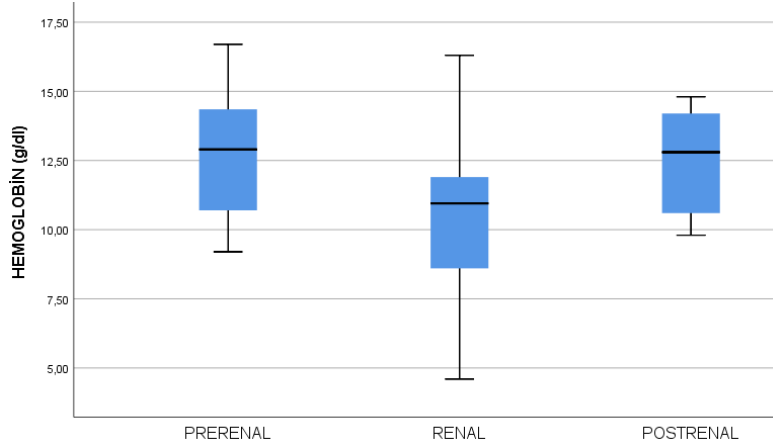
ABH alt grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde prerenal, renal, postrenal gruplarda yaş, kilo, boy, VKI, cinsiyet farklılığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 12: ABH alt grupları arasında laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

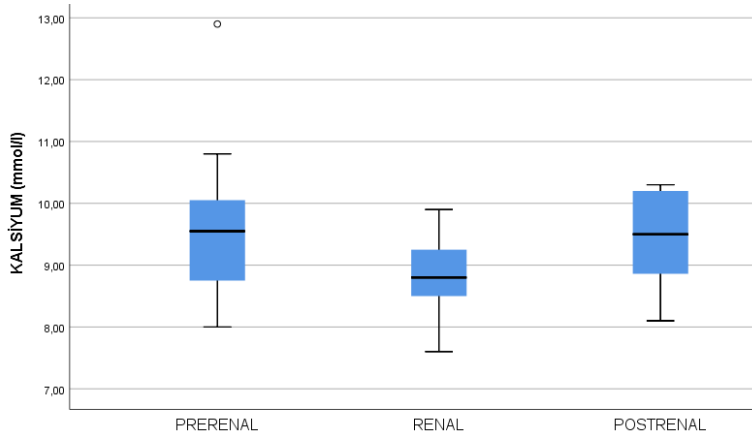
	PRERENAL (n:16)	RENAL (n:24)	POSTRENAL (n:6)	P
Hbg (g/dl)				
Ort (Min-Max)	12,8 ± 2,4 (9,2-16,7)	10,34 ± 2,69 (4,6-16,3)	12,5 ± 2,1 (9,8-14,8)	0,01
Ortanca (%25-%75)	12,9 (10,45-14,67)	10,95 (8,4-11,95)	12,8 (10,4-14,35)	
Glukoz (mg/dl)				
Ort (Min-Max)	117,62 ± 81,24 (59-326)	101,66 ± 23,94 (67-175)	91,66 ± 88 (80-106)	0,57
Ortanca (%25-%75)	88,5 (74,75-118,25)	101 (84-117,25)	88 (82,25-105,25)	
Na (mmol/l)				
Ort (Min-Max)	141 ± 13,2 (132-184)	135,3 ± 5,11 (120-142)	138,83 ± 3,65 (135-144)	0,28
Ortanca (%25-%75)	136 (133,25-142,5)	136 (133-139)	138,5 (135,75-141,75)	
K (mmol/l)				
Ort (Min-Max)	4,2 ± 0,6 (3,2-5,2)	4,29 ± 0,56 (3,5-5,4)	4,35 ± 0,32 (3,8-4,69)	0,76
Ortanca (%25-%75)	4,3 (3,78-4,65)	4,15 (3,9-4,7)	4,5 (4,0-4,54)	
Cl (mmol/l)				
Ort (Min-Max)	102,37 ± 9,36 (82-121)	100,58 ± 6,54 (88-110)	103,66 ± 4,22 (100-112)	0,79
Ortanca (%25-%75)	101,5 (97,25-106,25)	102,0 (95-105,5)	102,5 (101,5-105,25)	
Ca (mmol/l)				
Ort (Min-Max)	9,58 ± 1,19 (8-12,9)	8,83 ± 0,58 (7,6-9,9)	9,41 ± 0,83 (8,1-10,3)	0,03
Ortanca (%25-%75)	9,55 (8,62-10,12)	8,8 (8,5-9,27)	9,5 (8,67-10,22)	
P (mmol/l)				
Ort (Min-Max)	5,11 ± 1,51 (2,9-8,1)	5,04 ± 1,31 (2,3-9,2)	4,31 ± 0,99 (2,8-5,5)	0,44
Ortanca (%25-%75)	4,61 (3,96-6,27)	5 (4,17-5,65)	4,4 (3,55-5,12)	
CRP (mg/l)				
Ort (Min-Max)	42,17 ± 77,63 (0,66-309)	28,16 ± 36,46 (0,33-126,5)	23,34 ± 25,44 (2,1-70)	0,95
Ortanca (%25-%75)	16,8 (1,02-46)	13,6 (4,8-30,8)	13,72 (5,77-42,62)	
Alb (g/l)				
Ort (Min-Max)	29,38 ± 19,78 (3,1-51,8)	25,35 ± 14,65 (3,3-44,5)	21,96 ± 19,23 (4-42,2)	0,24
Ortanca (%25-%75)	41,4 (4,85-44,7)	31,05 (4,1-35,9)	21,3 (4,22-39,62)	

Prerenal ABH grubunda serum hgb düzeyi ortalaması $12,8 \pm 2,4$ g/dl, renal ABH grubunda $10,34 \pm 2,69$ g/dl, postrenal ABH grubunda $12,5 \pm 2,1$ g/dl saptandı. Hgb düzeyi renal grupta prerenal gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,01$) (Şekil

24) (Tablo 12). Serum Ca düzeyi ortalaması prerenal ABH grubunda $9,58 \pm 1,19$ mmol/l, renal ABH grubunda $8,83 \pm 0,58$ mmol/l, postrenal ABH grubunda $9,41 \pm 0,83$ mmol/l saptandı. Renal ABH grubunda serum Ca düzeyi prerenal ABH gurubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0,03$) (Şekil 25) (Tablo 12). ABH alt grupları arasında serum glukoz, Na, K, Cl, P, CRP, albümin düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 12).



Şekil 24. ABH alt grup hastalarında serum hgb düzeyi ortalaması

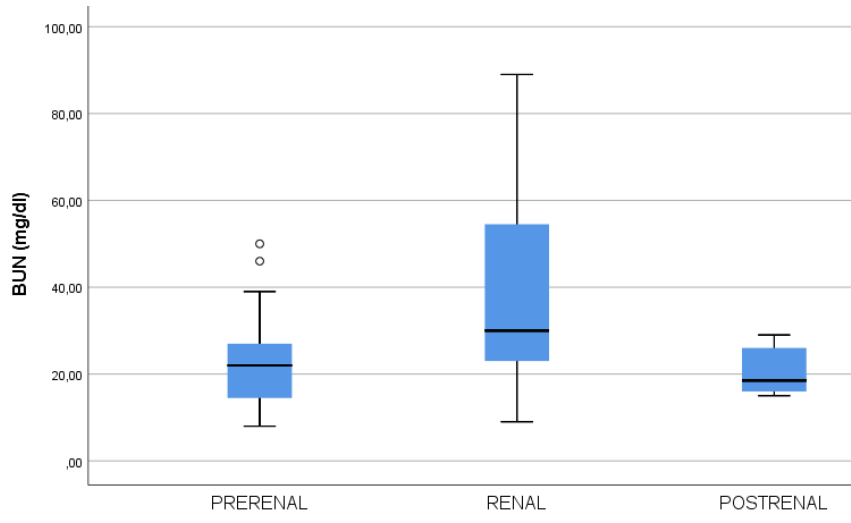


Şekil 25. ABH alt grup hastalarında serum Ca düzeyi ortalaması

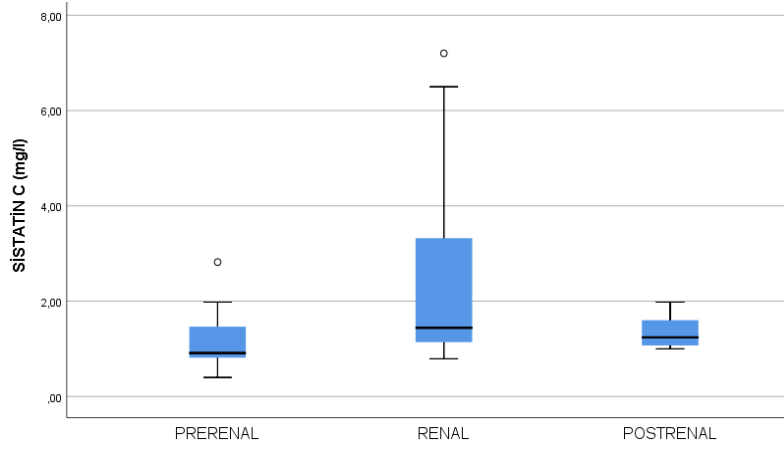
Tablo 13: ABH alt grupları arasında böbrek fonksiyon parametrelerinin karşılaştırılması

	PRERENAL (n:16)	RENAL (n:24)	POSTRENAL (n:6)	P
BUN (mg/dl)				
Ort (Min-Max)	24,18 ± 11,87 (8-50)	39,33 ± 23,06 (8-89)	20,5 ± 5,75 (15-29)	0,016
Ortanca (%25-%75)	22 (14,25-27)	30 (23-55,2)	18,5 (15,75-26,75)	
Kreatinin (mg/dl)				
Ort (Min-Max)	1,23 ± 0,94 (0,5-4,3)	1,89 ± 1,74 (0,42-6,4)	1,12 ± 0,21 (0,89-1,42)	0,29
Ortanca (%25-%75)	0,96 (0,68-1,4)	1,1 (0,97-2,22)	1,1 (0,92-1,32)	
GFR (ml/min/m ²)				
Ort (Min-Max)	50,78 ± 20,04 (13,5-73,3)	43,87 ± 23,63 (7,5-78)	41,48 ± 44,5 (23,8-53,3)	0,38
Ortanca (%25-%75)	58,3 (34,67-67,20)	51,65 (20,67-64,67)	44,5 (31,15-50,22)	
Ürik asit (mg/dl)				
Ort (Min-Max)	7,32 ± 2,31 (3,2-11,7)	7,43 ± 2,65 (4,2+14,3)	7,08 ± 1,76 (4,8+9,2)	0,15
Ortanca (%25-%75)	7,4 (5,52-8,65)	7 (5,42-8,45)	7,4 (5,25-8,52)	
Sistatin C (mg/l)				
Ort (Min-Max)	1,15 ± 0,59 (0,4-0,82)	2,41 ± 1,86 (0,79-7,2)	1,35 ± 0,38 (1,0-1,98)	0,012
Ortanca (%25-%75)	0,91 (0,80-1,50)	1,44 (1,12-3,36)	1,24 (1,05-1,69)	

Prerenal böbrek hasarı olan hastaların serum BUN düzeyi ortalaması 24,18 ± 1,87 mg/dl, renal BH'lı hastaların 39,33 ± 0,6 mg/dl, postrenal BH'lı hastaların 20,5 ± 5,75 mg/dl saptandı. Serum BUN düzeyi ortalaması renal ABH grubunda prerenal ABH grubuna göre anlamlı yüksekti (p=0,016) (Şekil 26) (Tablo 13). ABH alt grupları arasında serum kreatinin, GFR, ürik asit düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktu (p>0,05). Serum sistatin C düzeyi renal grupta diğer 2 gruba göre anlamlı yüksek saptandı. (p=0,012) (Şekil 27) (Tablo 13).



Şekil 26. ABH alt grup hastalarında serum BUN düzeyi ortalaması



Şekil 27. ABH alt grup hastalarında serum sistatin C düzeyi ortalaması

Tablo 14: ABH alt gruplarında hastaların serum ve idrar parametrelerinin karşılaştırılması

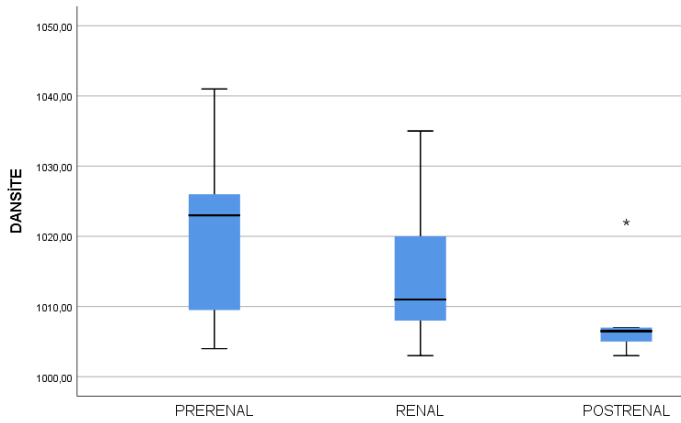
	PRERENAL (n:16)	RENAL (n:24)	POSTRENAL (n:6)	P
Bun/kre				
Ort (Min-Max)	25,44 ± 16,59 (8,16-59,5)	29,38 ± 19,08 (6,3-65)	19,16 ± 7,62 (10,5-29)	0,53
Ortanca (%25 -%75)	19,85 (12-44,2)	25,1 (13,82-50)	17,3 (12,6-27,95)	
İdrar Na (mmol/l)				
Ort (Min-Max)	79,25 ± 67,71 (16-279)	59,54 ± 37,18 (7-147)	59,33 ± 41,09 (20-130)	0,74
Ortanca (%25 -%75)	57 (37-104,75)	45,5 (32,5-89,5)	43 (30,5-97)	
FENA				
Ort (Min-Max)	1,88 ± 2,69 (0,2-11,5)	2,74 ± 3,05 (0,1-11)	1,95 ± 2,26 (0,4-6,5)	0,52
Ortanca (%25 -%75)	1,2 (0,52-2,17)	1,7 (0,82-3,3)	1,2 (0,7-2,82)	
FEÜRE				
Ort (Min-Max)	99,36 ± 49,46 (25,8-200)	76,85 ± 37,03 (26-188,1)	75 ± 17,56 (42-89,4)	0,19
Ortanca (%25 -%75)	93,9 (61,55-131,22)	77,05 (48,97-98,07)	82,3 (62,4-85,95)	
İdrar dansite				
Ort (Min-Max)	1019,18 ± 10,81 (1004-1041)	1014,79 ± 8,85 (1003-1035)	1008,33 ± 6,86 (1003-1022)	0,035
Ortanca (%25 -%75)	1023 (1007-1026)	1011 (1008-1021)	1006 (1004-1010)	
İdrar mikroalbümin atılımı				
Ort (Min-Max)	312,13 ± 886,1 (0,3-3600)	1438,43 ± 1955,31 (14,5-7200)	164,9 ± 377,31 (2,1-935)	0,002
Ortanca (%25 -%75)	41,55 (3,12-232)	548,15 (38,9-2393)	14,95 (4,57-246,5)	
Spotidrarda protein/kre				
<0,2	6 (%37,5)	4 (%16,6)	5 (%83,3)	0,07
>0,2	10 (%62,5)	20 (%83,4)	1 (%16,7)	
RFI				
Ort (Min-Max)	1,62 ± 0,5 (1-2)	1,75 ± 0,44 (1-2)	1,83 ± 0,4 (1-2)	0,25
Ortanca (%25 -%75)	2 (1-2)	2 (1,25-2)	2 (1,75-2)	
RFI				
>%1	10 (%62,5)	18 (%75)	5 (%83,3)	0,55
<%1	6 (%37,5)	6 (%25)	1 (%16,7)	
FENA				
>%1	7 (%43,8)	7 (%29,2)	1 (%16,7)	0,42
<%1	9 (%56,3)	17 (%70,8)	5 (%83,3)	
FEÜRE				
>%35	2 (%12,5)	4 (%16,7)	0 (%0)	0,55
<%35	14 (%87,5)	20 (83,3)	6 (%100)	
İdrar Na				
% >30	13 (%81,2)	19 (%79,2)	5 (%83,3)	0,96
% <20	3 (%18,8)	5 (%20,8)	1 (%17,7)	
Proteinüri				
VAR	10 (%62,5)	20 (%83,3)	1 (%16,7)	0,007
YOK	6 (%37,5)	4 (%16,7)	5 (%83,3)	
Mikroalb				
VAR	10 (%62,5)	19 (%79,2)	1 (%16,7)	0,015
YOK	6 (%32,5)	5 (%20,8)	5 (83,3)	
Hematüri				
VAR	5 (%31,3)	18 (%75)	4 (%66,7)	0,021
YOK	11 (%68,7)	6 (%25)	2 (%33,3)	

RFI: Renal yetmezlik indeksi

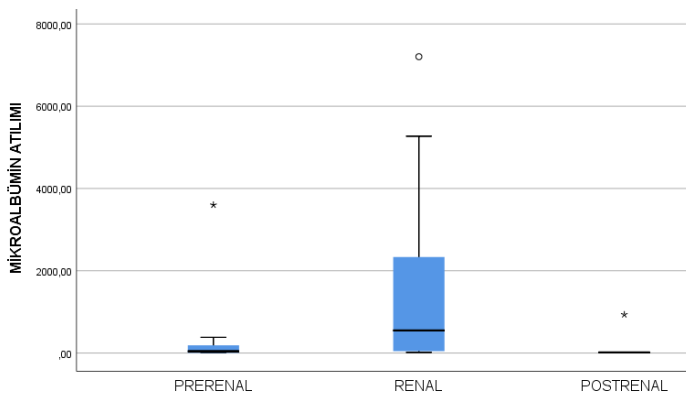
FENa: Fraksiyone Na ekskresyonu

FEÜre: Fraksiyone üre ekskresyonu

ABH alt grupları arasında BUN/kreatinin, idrar Na, FeNa, FeÜre, RFI düzey ortalaması açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). İdrar dansitesinde prerenal grup ile renal grup arasında anlamlı fark saptanmazken prerenal grupta postrenal gruba göre anlamlı yüksek saptandı ($p=0,035$) (Şekil 28). İdrar mikroalbümin düzeyi renal grupta prerenal ve postrenal gruba göre anlamlı yüksekti ($p=0,002$) (Şekil 29). Proteinüri varlığı renal grupta postrenal gruba göre anlamlı yüksek saptandı ($p=0,007$). Mikroalbümin varlığı renal grupta postrenal gruba göre anlamlı yüksek saptandı ($p=0,015$). Hematüri görülme oranı renal grupta prerenal gruba göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($P=0,021$) (Tablo 14).



Şekil 28. ABH alt gruplarının idrar dansite düzeylerinin karşılaştırılması

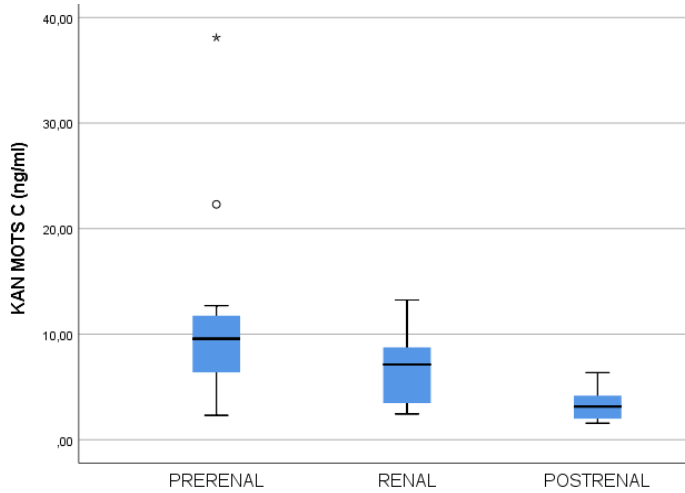


Şekil 29. ABH alt gruplarının mikroalbümin atılım düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 15: ABH alt grupları arasında NGAL-MOTS-C parametrelerinin karşılaştırılması

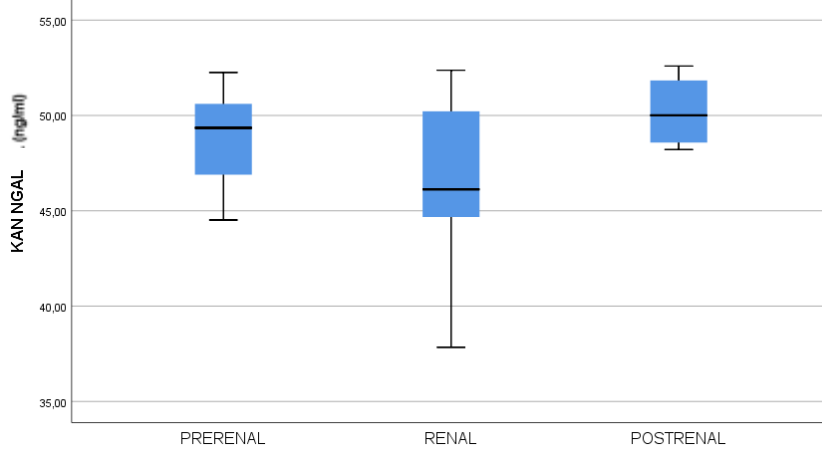
	PRERENAL (n:16)	RENAL (n:24)	POSTRENAL (n:6)	P
Serum MOTS-C (ng/ml)				
Ort (Min-Max)	10,95 ± 8,58 (2,31-38,10)	6,53 ± 3,06 (2,44-13,2)	3,39 ± 1,77 (1,56-6,35)	0,011
Ortanca (%25 -%75)	9,56 (6,04-12,17)	7,12 (3,44-8,79)	3,14 (1,89-4,71)	
İdrar NGAL(ng/ml)				
Ort (Min-Max)	25,01 ± 13,68 (3,3-52)	28,8 ± 16,30 (2,9-52,1)	26,70 ± 17,38 (5,45-47,16)	0,61
Ortanca (%25 -%75)	23,9 (13,72-35,13)	35,43 (10,93-42,38)	29,95 (6,22-42,69)	
Serum NGAL (ng/ml)				
Ort (Min-Max)	48,72 ± 2,42 (44,52-55,25)	46,75 ± 4,02 (37,84-52,37)	50,20 ± 2,0 (48,21-52,59)	0,07
Ortanca (%25 -%75)	49,34 (46,80-50,63)	46,12 (44,66-50,40)	50,01 (48,39-52,21)	

Serum MOTS-C düzeyi ortalaması prerenal ABH grubunda $10,95 \pm 8,58$ ng/ml ($9,56$ ng/ml), renal ABH grubunda $6,53 \pm 3,06$ ng/ml ($7,12$ ng/ml), postrenal ABH grubunda $3,39 \pm 1,77$ ng/ml ($3,14$ ng/ml), sağlıklı grupta $11,67 \pm 5,8$ ng/ml ($11,34$ ng/ml) saptandı. Serum MOTS-C düzeyinde prerenal ABH ile sağlıklı grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Renal ve postrenal ABH grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı düşük saptandı ($p<0,001$). Serum MOTS-C düzeyi postrenal grupta prerenal gruba göre anlamlı düşük, renal grupta prerenal gruba göre anlamlı olmayan derecede düşüktü ($p=0,011$) (Şekil 30) (Tablo 15).

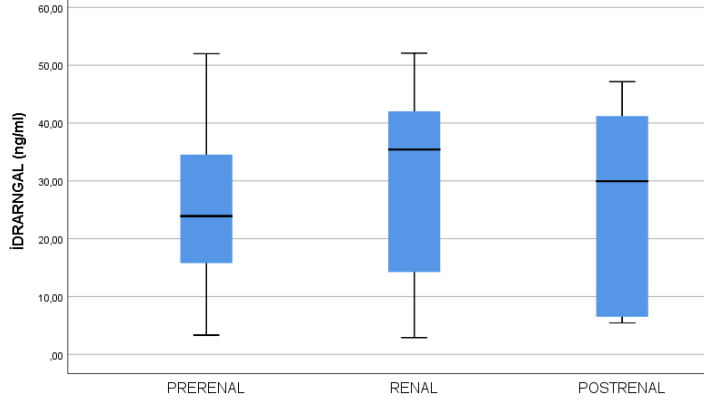


Şekil 30. ABH alt grup hastalarında serum MOTS-C düzeyi ortalaması

ABH alt grupları arasında serum NGAL ve idrar NGAL düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (Şekil 31, 32).



Şekil 31. ABH alt grup hastalarında serum NGAL düzeyi ortalaması

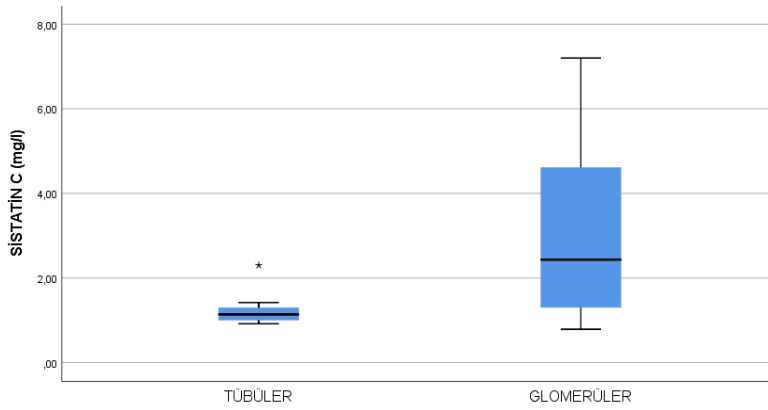


Şekil 32. ABH alt grup hastalarında idrar NGAL düzeyi ortalaması

Tablo 16: Renal ABH'lı hastalarda glomerüler ve tübüler BH'lı grupların karşılaştırılması

	TÜBÜLER (n:8)	GLOMERÜLER (n:16)	P
Kreatinin (mg/dl)			
Ort (Min-Max)	1,92 ± 1,87 (0,97-6,4)	1,88 ± 1,73 (0,42-6,0)	0,528
Ortanca (%25 -%75)	1,15 (1-2,12)	1,1 (0,86-2,9)	
BUN (mg/dl)			
Ort (Min-Max)	26,75 ± 19,74 (9,0-71,0)	45,62 ± 22,52 (18,0-89,0)	0,057
Ortanca (%25 -%75)	25,5 (10,75-29,0)	43,0 (25,5-59)	
Sistatin C (mg/l)			
Ort (Min-Max)	1,26 ± 0,44 (0,92-2,3)	2,99 ± 2,04 (0,79-7,2)	0,0005
Ortanca (%25 -%75)	1,14 (1,0-1,36)	2,43 (1,27-4,62)	
Serum MOTS-C (ng/ml)			
Ort (Min-Max)	6,36 ± 2,74 (2,94-10,7)	6,61 ± 3,28 (2,44-13,24)	0,85
Ortanca (%25 -%75)	6,88 (3,52-8,37)	7,48 (3,44-9,18)	
İdrar NGAL (ng/ml)			
Ort (Min-Max)	20,44 ± 15,47 (2,9-38,47)	32,46 ± 15,72 (3,11+52,10)	0,10
Ortanca (%25 -%75)	17,52 (3,72-37,46)	37,39 (22,29-43,81)	
Serum NGAL (ng/ml)			
Ort (Min-Max)	48,3 ± 3,28 (43,73-52,37)	45,98 ± 4,22 (37,84-51,06)	0,18
Ortanca (%25 -%75)	48,79 (44,98-51,64)	45,84 (44,51-50,29)	

Renal BH 'lı hastalarda glomerüler ve tübüler böbrek hasarlı gruplar arasında serum kreatinin, BUN, serum MOTS-C, serum NGAL düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 16). Glomerüler BH'lı grupta tübüler BH'lı gruba göre idrar NGAL düzeyinde anlamlı olmayan yükseklik saptandı. Tübüler BH'lı grupta serum sistatin C ortalaması $1,26 \pm 0,44$ mg/l, glomerüler BH'lı grupta $2,99 \pm 2,04$ mg/l saptandı. Serum sistatin C düzeyi glomerüler BH'lı grupta anlamlı yüksek saptandı ($p=0,005$) (Şekil 33) (Tablo 16).



Şekil 33. Tübüler ve glomerüler BH'lı hastaların serum sistatin C düzeyi ortalaması

Tablo 17: Glomerüler BH'na neden olan HÜS ve diğer tanıli hastaların karşılaştırılması

	HÜS (n:11)	DİĞER GLOMERÜLER PATOLOJİLER (n:5)	P
Kreatinin (mg/dl)			
Ort (Min-Max)	1,83 ± 1,58 (0,42-5,2)	2,0 ± 2,23 (0,87-6,0)	0,85
Ortanca (%25 -%75)	1,25 (0,64-3,3)	1,0 (0,92-3,6)	
BUN (mg/dl)			
Ort (Min-Max)	46 ± 20,5 (18-89,0)	44,8 ± 29,14 (22,0-89,0)	0,92
Ortanca (%25 -%75)	44,0 (30,0-56,0)	30,0 (22,5-74,5)	
Sistatin C (mg/l)			
Ort (Min-Max)	3,10 ± 2,20 (0,79-7,2)	2,75 ± 1,86 (1,18-4,9)	0,76
Ortanca (%25 -%75)	2,47 (1,24-4,64)	1,55 (1,32-4,78)	
Serum MOTS-C (ng/ml)			
Ort (Min-Max)	7,26 ± 3,43 (3,26-13,24)	5,18 ± 2,7 (2,44-8,15)	0,25
Ortanca (%25 -%75)	7,83 (3,41-9,78)	3,69 (3,02-8,10)	
İdrar NGAL (ng/ml)			
Ort (Min-Max)	28,65 ± 16,49 (3,11-46,39)	40,84 ± 10,92 (22,59+52,10)	0,15
Ortanca (%25 -%75)	35,43 (8,51-41,66)	43,08 (32,48-48,08)	
Serum NGAL (ng/ml)			
Ort (Min-Max)	46,26 ± 4,26 (38,04-51,06)	45,38 ± 4,56 (37,84-49,39)	0,71
Ortanca (%25 -%75)	45,81 (44,45-50,66)	46,24 (41,41-48,93)	

Glomerüler patolojiye sahip 16 hastanın 11'i HÜS, 3 tanesi APSGN, 2 tanesi IGA nefropatisi tanıdı. HÜS ve diğeri hasta gruplarının parametreleri karşılaştırıldığında serum kreatinin, BUN, sistatin C, serum MOTS-C, idrar NGAL, serum NGAL düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 17).

Tablo 18: YB hastaları ve sağlıklı grubun demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	YB RAI<8 (n:34)	YB RAI≥8 (n:8)	SAĞLIKLI (n:32)	P
Yaş (yıl)				
Ort (Min-Max)	7,19 ± 5,8 (0,5-17)	6,37 ± 7,2 (0,5-17,5)	8,51 ± 5,16 (0,6-17)	0,38
Ortanca (%25- %75)	5,5 (1,5-13,5)	2 (1-14,5)	9,25 (4,62-12,5)	
Kilo (kg)				
Ort (Min-Max)	27,14 ± 20,7 (5,5-85)	19,5 ± 14,1 (7-45)	30,43 ± 16,87 (6,3-65)	0,17
Ortanca (%25- %75)	20 (11,5-37)	13 (7,75-31,75)	26,05 (15,85-44)	
Boy (cm)				
Ort (Min-Max)	111,79 ± 36,0 (55-168)	102,62 ± 38,0 (66-165)	127,92 ± 31,38 (68-188)	0,10
Ortanca (%25- %75)	111 (80,75-140,5)	85 (78,25-138,75)	128 (108,25-155)	
VKI (kg/m ²)				
Ort (Min-Max)	18,35 ± 3,33(13,90-30,10)	16,57 ± 1,64(14,20-18,10)	16,92 ± 2,62(12,96-25,30)	0,09
Ortanca (%25- %75)	17,52 (16-19,79)	17,15 (14,65-17,9)	16,75 (14,92-18,42)	
CİNSİYET				
K/E	18/16	4/4	16/16	0,96

ÇYBÜ’de yatan hastalar başvuru sırasındaki değerlendirmeleri ile RAI<8, RAI≥8 olmak üzere gruplara ayrıldı. YBÜ’deki hasta grupları ve sağlıklı grup karşılaştırıldığında aralarında yaş, kilo, cinsiyet dağılımı, boy ve VKI açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 18).

Tablo 19: YBÜ’de yatan hastalar ve sağlıklı grubun laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	YB RAI<8 (n:34)	YB RAI≥8 (n:8)	SAĞLIKLI (n:32)	P
Hbg (g/dl)				
Ort (Min-Max)	10,92 ± 1,97 (5-16,9)	10,43 ± 2,85 (7,8-16,5)	12,77 ± 1,24 (10-15,4)	<0,001
Ortanca (%25- %75)	10,85 (9,77-11,87)	9,8 (8,17-11,87)	12,6 (11,82-13,67)	
Glukoz (mg/dl)				
Ort (Min-Max)	113,67 ± 44,76 (74-280)	134,62 ± 35,66(96-201)	89,75 ± 9,4 (67-118)	0,001
Ortanca (%25- %75)	99,5 (86-121)	130 (101-156)	90 (84-95,5)	
Na (mmol/l)				
Ort (Min-Max)	137,76 ± 4,3 (130-149)	136,75 ± 8,58 (119-144)	138,68 ± 1,94 (135-143)	0,43
Ortanca (%25- %75)	138 (134,5-141)	139,5 (132,5-143)	138,5 (137-140)	
K (mmol/l)				
Ort (Min-Max)	4,21 ± 0,65 (3-5,5)	4,14 ± 1,05 (2,7+5,7)	4,46 ± 0,29 (3,94-5,5)	0,16
Ortanca (%25- %75)	4,05 (3,67-4,72)	3,85 (3,52-5,35)	4,40 (4,26-4,62)	
Cl (mmol/l)				
Ort (Min-Max)	104,32 ± 3,99 (93-114)	101,62 ± 10,12 (83-112)	102,78 ± 2,41 (98-111)	0,10
Ortanca (%25- %75)	104 (102-107)	104,5 (94,25-110)	103 (101,25-104)	
Ca (mmol/l)				
Ort (Min-Max)	8,99 ± 0,52 (7,4-10)	8,66 ± 0,7 (7,7-9,5)	9,51 ± 0,75 (8,0-10,8)	0,001
Ortanca (%25- %75)	9 (8,6-9,3)	8,65 (8,02-9,42)	9,74 (9,4-10)	
P (mmol/l)				
Ort (Min-Max)	3,86 ± 0,96 (2-5,8)	4,51 ± 2,3 (2,2-8,2)	4,68 ± 0,69 (3-6)	0,002
Ortanca (%25- %75)	3,9 (2,87-4,92)	3,7 (2,74-7,01)	4,8 (4,5-5)	
CRP (mg/l)				
Ort (Min-Max)	35,36 ± 70,76 (0,3-329)	50 ± 41,06 (1,5-121,9)	0,88 ± 0,84 (0,3-3,3)	0,001
Ortanca (%25- %75)	12,35 (2-35,7)	50,3 (10,97-76,77)	0,46 (0,3-1,3)	
Alb (g/l)				
Ort (Min-Max)	37,77 ± 5,83 (20,4-47,5)	33,8 ± 6,07 (26,3-42,7)	44,22 ± 3,09 (37,8-52,3)	<0,001
Ortanca (%25- %75)	38,5 (35,2-42)	33,1 (27,87-39,92)	44,65 (42-46,3)	

Serum hgb düzeyi ortalaması RAI≥8, RAI<8 olan grupta sağlıklı gruba göre anlamlı düşük saptandı (p<0,001). Gruplar arasında serum Na, K, Cl düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Serum Ca düzeyi RAI≥8 ve RAI<8 hasta grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı düşük saptandı (p=0,001). Serum P düzeyi

RAI<8 hasta grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı düşük bulundu (p=0,002). Serum CRP düzeyi ortalaması sağlıklı gruba göre diğer 2 grupta anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,001). Serum albümin düzeyi ortalaması sağlıklı gruba göre diğer 2 grupta daha düşüktü (p=<0,001) (Tablo 19).

Tablo 20: YBÜ hastaları ve sağlıklı grup arasında böbrek fonksiyon parametrelerinin karşılaştırılması

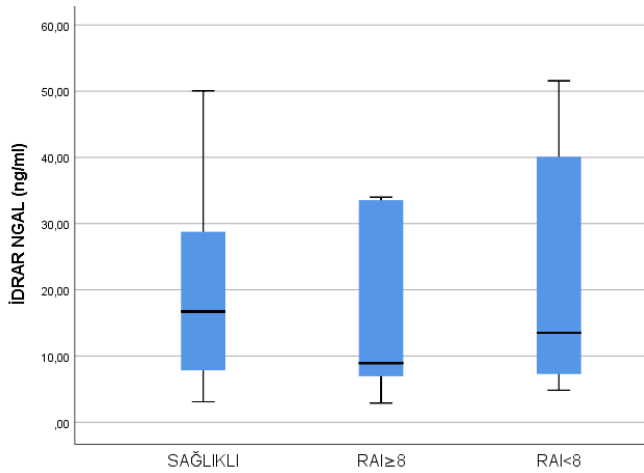
	YB RAI<8 (n:34)	YB RAI≥8 (n:8)	SAĞLIKLI (n:32)	P
BUN (mg/dl)				
Ort (Min-Max)	9,7 ± 4,77 (2-24)	12,25 ± 8,8 (4-27)	10 ± 2,47 (5-15)	0,74
Ortanca (%25- %75)	9,5 (6-13,2)	7 (6,25-21,5)	10 (8,25-11,75)	
Kreatinin (mg/dl)				
Ort (Min-Max)	0,37 ± 0,16 (0,08-0,7)	0,35 ± 0,1 (0,23-0,53)	0,46 ± 0,14 (0,21-0,72)	0,02
Ortanca (%25- %75)	0,38 (0,26-0,45)	0,34 (0,25-0,32)	0,43 (0,36-0,59)	
GFR (ml/min/m²)				
Ort (Min-Max)	133,82 ± 62,49 (81,4-380)	127,95 ± 27,04 (79-160)	111,53 ± 17,05 (90,6-158)	0,23
Ortanca (%25- %75)	113,3 (95,87-138,12)	134,2 (107,87-150,75)	107,05 (100,9-119,5)	
Ürik asit (mg/dl)				
Ort (Min-Max)	4,06 ± 1,53 (0,3-7,5)	5,06 ± 2,23 (2,5-9,6)	4,02 ± 1,03 (2,1+6)	0,52
Ortanca (%25- %75)	3,95 (2,87-4,92)	4,7 (3,32-6,27)	4,0 (3,0-5,0)	

Gruplar arasında serum BUN, GFR, serum ürik asit düzeyi arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Serum kreatinin düzeyi sağlıklı grupta RAI<8 olan gruba göre yüksek olup 3 grubun da serum kreatinin düzeyleri normal sınırlarda idi (p=0,02) (Tablo 20).

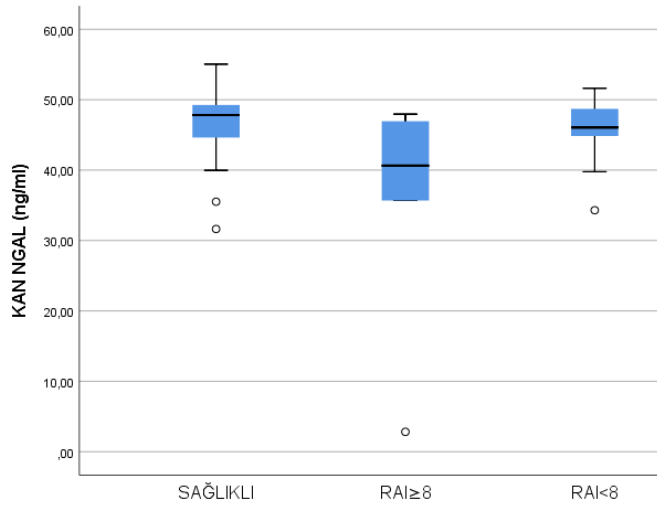
Tablo 21: YB’da yatan ve sağlıklı kontrol grubunun NGAL, MOTS-C parametrelerinin karşılaştırılması

	YB RAI<8 (n:34)	YB RAI≥8 (n:8)	SAĞLIKLI (n:32)	P
İdrar NGAL(ng/ml)				
Ort (Min-Max)	21,51 ± 16,49 (2,62-51,67)	15,86 ± 14,05 (2,89-33,99)	18,98 ± 13,07 (3,1-50,05)	0,79
Ortanca (%25-%75)	12,61 (6,98-39,46)	8,92 (5,92-33,65)	16,72 (6,78+30,01)	
Serum NGAL (ng/ml)				
Ort (Min-Max)	46,14 ± 3,79 (34,3-51,69)	37,57 ± 16,26 (2,82-48,39)	46,87 ± 5,04 (31,63-55,04)	0,15
Ortanca (%25-%75)	46,27 (44,85-48,7)	45,31 (35,68-47,95)	47,91 (44,58-49,96)	
Serum MOTS-C (ng/ml)				
Ort (Min-Max)	8,94 ± 6,23 (0-26,95)	12,42 ± 8,87 (3,35-30,40)	11,67 ± 5,83 (4,44-30,4)	0,10
Ortanca (%25-%75)	7,41 (4,46-13,26)	9,47 (6,9-14,73)	11,34 (6,38+15,09)	

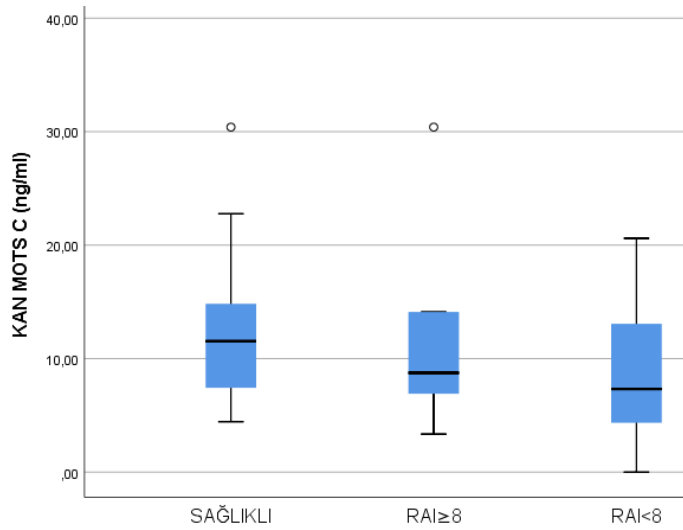
RAI≥8, RAI<8 ile sağlıklı grup arasında serum MOTS-C, idrar NGAL, serum NGAL düzeyleri benzerdi ($p>0,05$) (Şekil 34, 35, 36).



Şekil 34. YB hastaları ve sağlıklı grupta idrar NGAL düzeyi ortalaması



Şekil 35. YB hastaları ve sağlıklı grupta serum NGAL düzeyi ortalaması



Şekil 36. YB hastaları ve sağlıklı grupta serum MOTS-C düzeyi ortalaması

Çalışmada YBÜ'ne yatan, ilk yatışta ABH olmayan hastalarda yatışının 3. gününde serum kreatinin düzeyindeki değişiklik, idrar çıkışı ve GFR'ye göre (KDIGO kriterleri) ABH gelişip gelişmediği değerlendirildi. Başlangıçta ABH olmayan 42 hastanın 9'unda 3.günde ABH gelişti. ABH gelişen 9 hastanın 6'sında RAI≥8, 3'ünde RAI<8 idi (Tablo 22). RAI≥8 olan 8 hastanın 6'sında ABH gelişmiş olup üçüncü günde ABH gelişmeyen 33 hastanın 31'inde ise RAI<8'idi (Tablo 22). ABH gelişiminde RAI'nin pozitif prediktif değeri %75, duyarlılığı %66,7 saptandı. RAI skorunun seçiciliği %93,9, negatif prediktif değeri %91,12 saptandı.

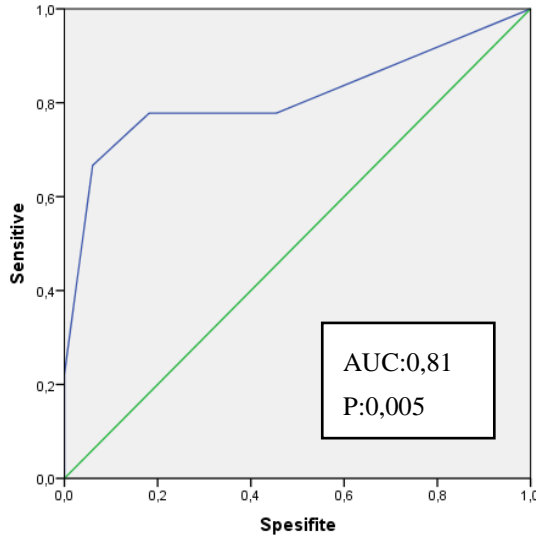
Tablo 22: YBÜ hastalarında RAI 8 kesim noktası iken ABH öngörmedeki tahmini değeri

		ABH		Total
		Var	Yok	
TANI	RAI≥8	6	2	8
	RAI<8	3	31	34
Total		9	33	42

RAI skorunun ABH'ı öngörmesi açısından kesim noktası incelendiğinde 4,5 kesim noktası için %77,8 duyarlılık ve %81,8 seçicilik ayrıca 7,5 kesim değeri için %66,7 duyarlılık, %93,9 seçicilik değeri elde edildi (Tablo 23).

Tablo 23: RAI skorunun ABH'ı öngörmedeki kesim noktaları

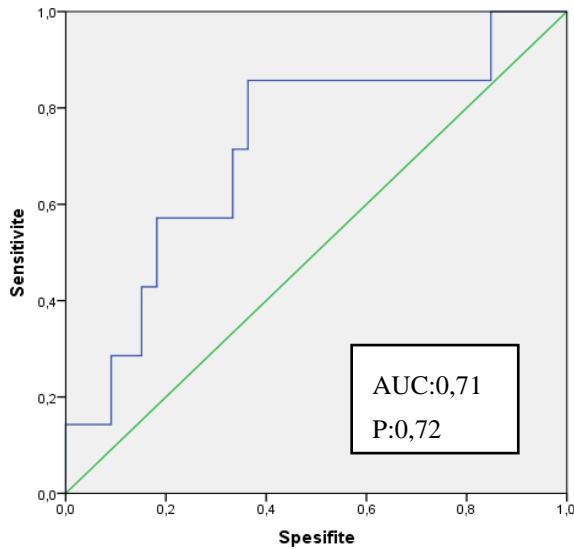
RAI kesim noktası	Sensitivite	Spesifite
0,0000	1,000	0,000
1,5000	,778	,545
3,0000	,778	,758
4,5000	,778	,818
7,5000	,667	,939
15,0000	,222	1,000
21,0000	0,000	1,000



Şekil 37. RAI \geq 8 olmasının 3.günde ABH gelişimini öngörme gücü

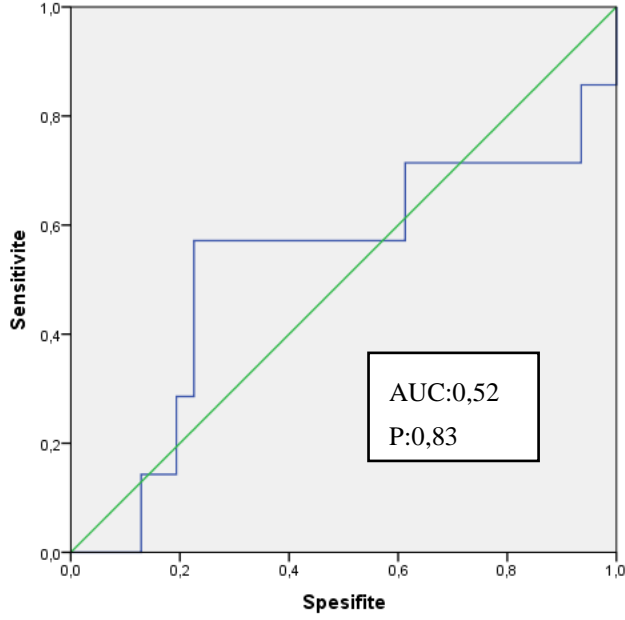
YBÜ'ne ilk yatışta hesaplanan RAI skorunun 3.günde ABH'ı tahmin etmede p değeri=0,05, AUC=0,81 yani iyi öngörü belirteci olarak saptandı (Şekil 37).

YBÜ'de yatan hastalarda ilk gelişte alınan serum MOTS-C düzeyinin ABH'ı saptamada AUC değeri 0,71 idi ancak p=0,72 idi (Şekil 38). Bu inceleme için youden indeks değerinin en yüksek olduğu kesim noktası 8,26 saptandı. Kesim noktası için duyarlılığı %85,7 ve seçiciliği %63,6 saptandı.

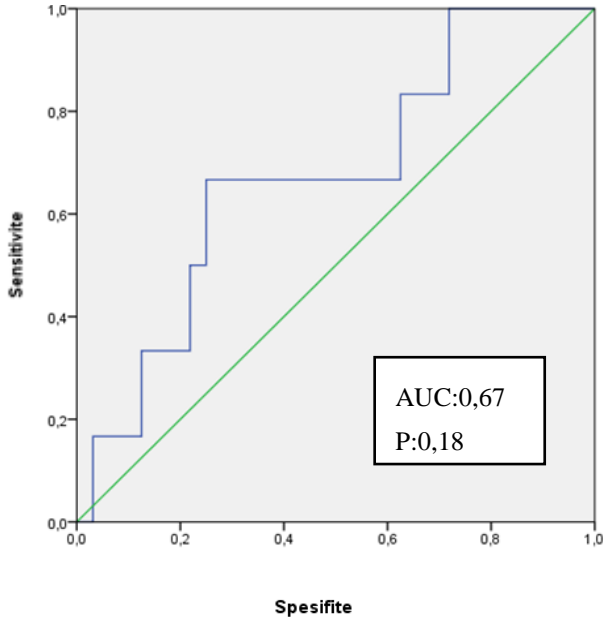


Şekil 38. Serum MOTS-C düzeyinin ABH'ı öngörmedeki tanısal doğruluğu

YBÜ’de yatan hastalarda yatış serum ve idrar NGAL düzeyi 3.günde ABH’ı öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı olmayıp öngörücülüğü de düşük saptandı ($p>0,05$) (Şekil 39, 40).



Şekil 39. Serum NGAL düzeyinin ABH’ı öngörmedeki tanısal doğruluğu

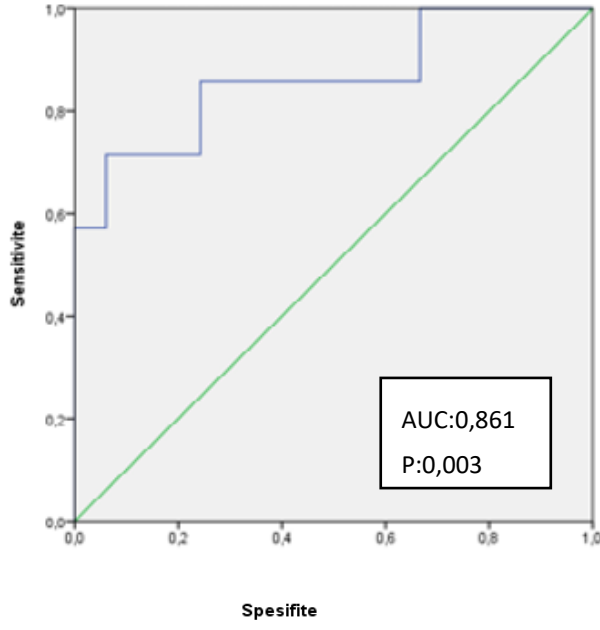


Şekil 40. İdrar NGAL düzeyinin ABH’ı öngörmedeki tanısal doğruluğu

Tablo 24: Tüm değişkenlerin 3.günde ABH'ı öngörmedeki etkileri

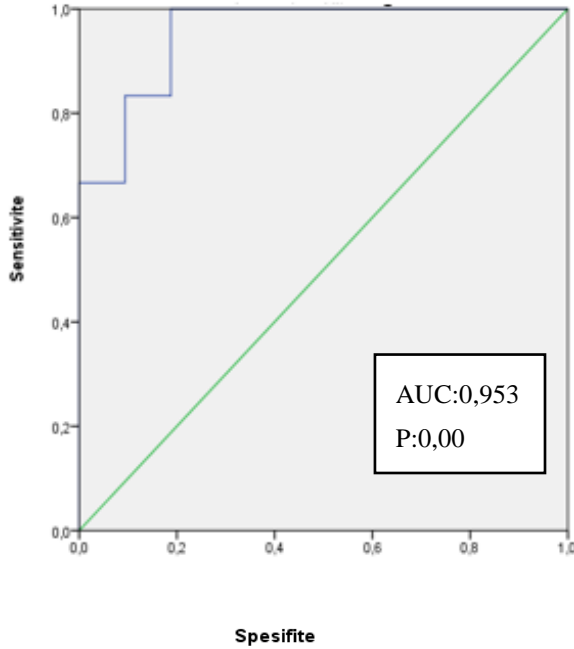
	Eğri Altında Kalan Alan	Standart Hata	%95 Güvenilir Alan Alt	%95 Güvenilir Alan Üst	P
İlk RAI skoru \geq 8	0,811	0,103	0,609	1	0,005
İdrar NGAL	0,672	0,117	0,442	0,902	0,18
Serum NGAL	0,525	0,139	0,253	0,798	0,83
Serum MOTS-C	0,719	0,11	0,504	0,934	0,07
GFR	0,641	0,109	0,428	0,855	0,19
BUN	0,525	0,1	0,329	0,722	0,81
Kreatinin	0,576	0,136	0,308	0,843	0,49
İlkRAI skoru \geq 8+Serum MOTS-C	0,861	0,091	0,683	1	0,003
İlk RAI skoru \geq 8+ Serum NGAL	0,724	0,155	0,419	1	0,06
İlk RAI skoru \geq 8+ İdrar NGAL	0,953	0,037	0,88	1	0,00

RAI skoru ile serum MOTS-C düzeyi birlikteliği 3.günde ABH'ı öngörmede istatistiksel olarak anlamlı olup $p=0,003$, $AUC=0,861$ yani iyi öngörü belirteci olarak saptandı (Şekil 41) (Tablo 24).



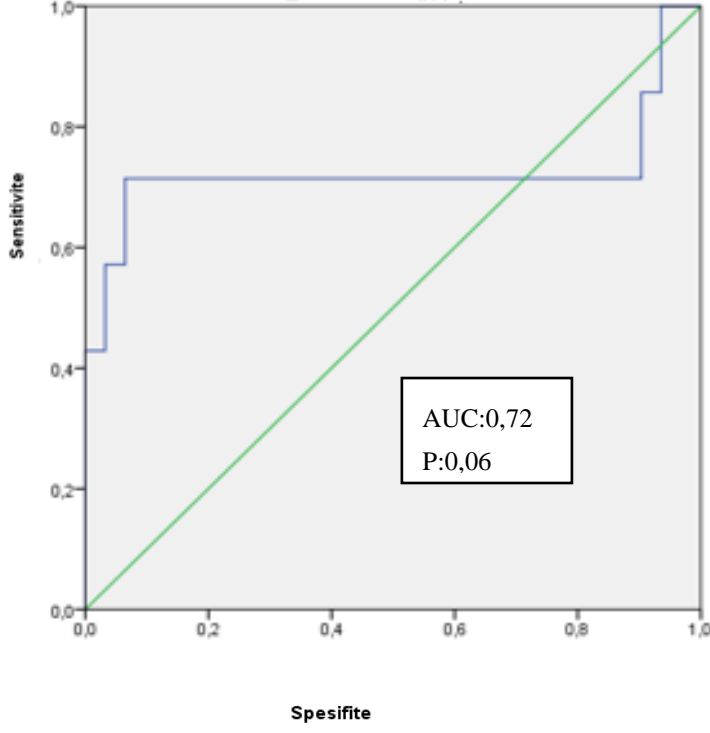
Şekil 41. RAI skoru ve serum MOTS-C birlikteliğinin ABH'ı öngörmedeki tanısal doğruluğu

RAI skoru ile idrar NGAL düzeyi birlikteliği 3.günde ABH'ı öngörmede istatistiksel olarak anlamlı olup $p=0,00$, $AUC=0,953$ yani mükemmel öngörü belirteci olarak saptandı (Şekil 42) (Tabo 24).



Şekil 42. RAI skoru ve idrar NGAL birlikteliğinin ABH'ı öngörmedeki tanısal doğruluğu

RAI skoru ile serum NGAL düzeyi birlikteliği 3.günde ABH'ı öngörmede istatistiksel olarak anlamlı olmayıp ($p>0,05$) AUC değeri 0,72 yani orta öngörü belirteci olarak saptandı (Şekil 43) (Tablo 24).



Şekil 43. RAI skoru ve serum NGAL birlikteliğinin ABH'ı öngörmedeki tanısal doğruluğu

Tablo 25: YBÜ’de yatan 3.günde ABH gelişen ve gelişmeyen hastaların parametre ve tanıları

	ABH GELİŞEN (n:9)	ABH GELİŞMEYEN (n:33)	P
Yaş (yıl)			
Ort (Min-Max)	8,11 ± 6,85 (1,0-17,5)	6,74 ± 5,83 (0,5-17)	0,23
Ortanca (%25-%75)	10,0 (1,0-14,5)	5,5 (1,5-12,5)	
Cinsiyet			0,46
K/E	6/3	16/17	
Serum MOTS-C (ng/ml)			
Ort (Min-Max)	14,05 ± 8,64 (3,35-30,40)	8,59 ± 6,04 (0,0-26,95)	0,75
Ortanca (%25-%75)	14,11 (8,98-16,26)	7,23 (4,57-11,1)	
Serum NGAL (ng/ml)			
Ort (Min-Max)	39,87 ± 17 (2,82-49,97)	45,62 (34,3-51,6)	0,85
Ortanca (%25-%75)	47,95 (40,64-48,54)	45,84 (44,22-47,58)	
İdrar NGAL (ng/ml)			
Ort (Min-Max)	28,29 ± 16,95 (6,94-46,83)	19,18 ± 15,78 (2,62-51,57)	0,19
Ortanca (%25-%75)	33,76 (7,74-40,75)	10,35 (6,83-33,21)	
TANI			
Solunum sistemi hastalığı	4	16	
Sepsis –Septik şok	5	-	
Nörolojik sistem hastalığı	-	8	
Endokrin sistem hastalığı	-	1	
İntoksikasyon	-	4	
Travma	-	4	

YBÜ’de yatan 42 hastada ABH gelişenler ile gelişmeyenler arasında yaş, cinsiyet, başlangıç serum MOTS-C, idrar ve serum NGAL düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 25).

Tablo 26: Tüm değişkenlerin mortalite ve mekanik ventilatör kullanımını öngörmedeki etkileri

		Eğri Altında Kalan Alan	Standart Hata	%95 Güvenilir Alan Alt	%95 Güvenilir Alan Üst	P
Mortalite	RAI \geq 8	0,8	0,132	0,54	1	0,031
	RAI \geq 8+Serum MOTS-C	0,938	0,048	0,843	1	0,005
	RAI \geq 8+Serum NGAL	0,956	0,039	0,88	1	0,003
	RAI \geq 8+İdrar NGAL	0,89	0,052	0,794	0,997	0,025
Mekanik Ventilatör Kullanımı	RAI \geq 8	0,924	0,051	0,824	1	0,0001
	RAI \geq 8+Serum MOTS-C	0,742	0,084	0,578	0,906	0,01
	RAI \geq 8+Serum NGAL	0,724	0,095	0,539	0,91	0,02
	RAI \geq 8+İdrar NGAL	0,701	0,097	0,512	0,891	0,038

RAI \geq 8 olması tek başına YBÜ’de yatan hastalarda mekanik ventilatör kullanımını (p:0,001 AUC:0,92) ve mortaliteyi (p:0,031 AUC:0,8) öngörmüştür (Şekil 25). RAI \geq 8 ile serum MOTS-C, serum NGAL ve idrar NGAL’inin kombine edilmesinin mortaliteyi öngörmedeki AUC değeri anlamlı yüksek saptanmıştır (Şekil 25).

YBÜ’de yatan 42 hastanın 18 i solunum sistemi hastalığı, 8’i nörolojik sistem hastalığı, 4’ü travma, 2’si hematolojik sistem hastalığı, 1’i endokrinolojik sistem hastalığı, 5’i sepsis-septik şok, 4’ü intoksikasyon tanısı ile yatırıldı. ABH gelişen 4 hastanın tanısı pnömoni, 5 hastanın tanısı sepsis-septik şok idi. RAI \geq 8 olanların tümü, RAI $<$ 8 olan 34 hastanın 10’u (%29,4) mekanik ventilatör tedavisi aldı. YBÜ’de sadece 3 hastaya diyaliz (HDF) yapıldı. Diyaliz yapılan hastaların 3 ünün de RAI \geq 8 idi. Takip edilen 42 hastanın 5’inde (%11,9) mortalite gelişti. Bunlardan 2 tanesinin ilk yatışında RAI $<$ 8 idi ve 3.günde ABH gelişen hastalardı. Üç tanesinin ise ilk RAI \geq 8 idi. Ölen hastaların 4’ ünün tanısı septik şok, 1’inin tanısı ARDS idi.

5. TARTIŞMA

ABH özellikle hasta çocuklarda yüksek morbidite ve mortaliteye yol açan bir durumdur. Tam iyileşme olabileceği gibi proteinüri, hipertansiyon, KBH, ölüm gibi sekel ve komplikasyonları vardır (95, 96). Tedavide; sıvı elektrolit dengesinin sağlanması, nefrotoksik ilaçlardan kaçınmak, gerektiğinde RRT kullanılmaktadır. Tedavi maliyeti, morbidite ve mortalitesi, komplikasyonları yüksek olan riskli hastaları belirlemek, ABH gelişimini engellemek ve ABH'ı erken subklinik fazda tespit edebilmek için günümüzde çalışmalar tüm hızıyla devam etmektedir.

Önceden kullanılan akut böbrek yetmezliği terimi yerine günümüzde böbrek disfonksiyonu gelişmeden önce potansiyel olarak geri döndürülebilir ABH terimi kullanılmaya başlanmıştır. GFR azaldığında yani fonksiyonel ABH geliştiğinde böbrek rezervinin en az %50'sinden fazlası tehlikeye girmiştir, bu nedenle disfonksiyon gelişmeden önce kreatininindeki küçük değişimlerin göz önüne alındığı KDIGO, AKIN ve RIFLE gibi sınıflamalar gündeme gelmiştir. Ancak bu sınıflamalar hasar başladıktan sonra idrar miktarının azaldığı ve kreatinin yüksekliğinin kullanıldığı, GFR'nin düşüşünü baz alan sınıflamalardır. Bu nedenle son dönemlerde böbreğin filtrasyon işlevi kaybından önce tübüler hasarı yani subklinik ABH'ı daha erken dönemde gösteren RAI skoru ve biyobelirteçler üzerine çalışmalar daha çok gündeme gelmiştir (97, 98).

Akut miyokard infarktüsünde miyokard hasarı oluşmadan kullanılan troponin değeri gibi erken dönemde böbrek troponini olabilecek belirteçler araştırılmaktadır. Bu biyobelirteçlerin ideal ve kullanılabilir olması için; hangi riskli hastada ABH gelişeceğini göstermesi, ABH'nın erken dönemlerinde idrar ya da kanda gösterilebilmesi ve ABH alt grup ayırımında kullanılması tercih edilir. Yeni biyobelirteçlerden idrar NGAL özellikle riskli hastalarda ABH gelişmeden ya da erken safhalarda öncelikle idrarla atılımı artan bir belirteçtir. Özellikle RAI ile birlikte kullanıldığında hangi hastalarda ABH gelişeceğini erken dönemde belirlediğini gösteren çok sayıda çalışma vardır.

Mitokondri çift zarla kaplı bir organeldir ve ökaryotlarda enerji üretimi için oksidatif metabolizmanın gerçekleştiği yerdir. ATP sentezine ek olarak ROS seviyelerini, hücre farklılaşmasını ve ölümünü düzenleme, hücre döngüsünü ve hücre büyüme kontrolünü sürdürme gibi çok sayıda fizyolojik işlevi de yerine getirir (99).

Fizyolojik ve patolojik koşullar altında mitokondriyal homeostazı korumak için antioksidan savunma, mitokondriyal DNA onarımı, mitofaji ve mitokondriyal biyogenez olmak üzere çoklu kalite kontrol mekanizmaları gelişmiştir. Mitokondriyalarda üretilen ROS düşük seviyelerde hücre fonksiyonu için gereklidir ancak yüksek konsantrasyonlarda mitokondri ve hücreler için toksiktir. Bu reaktif radikaller ve bozulan mitokondriyal homeostaz DNA, proteinler ve lipidlerin biyolojik aktivitelerini yok ederek elektron transferinin inhibisyonuna, hücre içi ATP seviyelerinin azalmasına, mitokondriyal membran potansiyelinin kaybına ve hücre ölümüne neden olur. Aşırı ROS üretimi devam ettikçe renal tübül epitel hücrelerinde ATP üretimi azalır. Artan ROS glomerül, tübül ve böbrek damarına toksik etki göstererek apoptoz, nekroz ve fibrozise neden olur. Ek olarak ROS nefronun boşaltım aktivitesini bozar, bu da homeostazı bozarak metabolik atıkların birikmesine neden olur. Böbreğin asit-baz ve su-elektrolit bozukluklarını ayarlayamamasından dolayı oksidatif stres giderek daha çok artar. (100). Böbrek vücutta kalpten sonra mitokondriden en zengin organdır (101). Mitokondriyal çevresel faktörlerdeki değişikliklere karşı çok hassastır ve belirli uyaranlar mitokondriyal işlev bozukluğuna neden olabilir. Mitokondriyal homeostazın sürdürülmesi normal böbrek fonksiyonu için esastır. Böbrek mitokondriyal disfonksiyonu, deneysel çalışmalarda akut böbrek hasarı, kronik böbrek hasarı ve yaşlanma ile ilişkilendirilmiştir. Mitokondriyal disfonksiyon artan oksidatif strese, apoptozise, mikrovasküler hasara, stabil olmayan mitokondriyal DNA'ya, inflamasyona, fibrozise neden olarak böbrek yetmezliğine yol açar (102). Özellikle yoğunbakımda yatan sepsis, kardiyak cerrahi geçiren, major travma, kalp yetmezliği, malignensi olan hastalarda oksidan ve antioksidan dengelerin bozulması sonucu gelişen oksidatif stres ABH patogenezinde temel rol oynar. ROS üretimi, nitrik oksit salınımının azalması, böbrekte tool like reseptör aktivasyonu, otofaji, apoptozis, mikrovasküler disfonksiyona yol açarak ABH oluşumuna neden olur. Böbreğin ve özellikle proksimal tübüllerin mitokondriden zengin olması ROS'tan kaynaklı ABH'ya yatkın kılar.

ABH gelişmesi sonrası KBH'a ilerleme riski de artar. Yapılan bir meta analizde kronik böbrek hasarı gelişiminde ABH'nın 8,8 kat, son dönem böbrek yetmezliğinde 3,3 kat riske sahip olduğunu göstermiştir (103). Büyük pediatrik bir kohortta ABH'lı çocukların %10'unda KBH geliştiği gösterilmiştir. Çalışmamızda toplam 46 ABH 'lı çocuktan 4 tanesinde kronik böbrek hasarı 2 tanesinde son dönem böbrek yetmezliği gelişmiştir. Çalışmamızda ABH sonrası KBH gelişme oranını literatür çalışmaları ile uyumlu bulduk. Lan ve arkadaşları tarafından yapılan yakın tarihli bir çalışma böbrek hasarından sonra geç dönemde atrofiye uğrayan tübüllerin mitokondri sayısında önemli azalmayı, şekil ve yapıda değişikliği ve anormal derecede büyük otofagozomlar sergilediğini göstermiştir. Tübüler epitel hücrelerinde oksidatif fosforilasyondan glikolitik metabolizmaya geçişin, renal tübüler atrofinin gelişiminde ve ABH'dan KBH'a gidişte önemli bir rol oynadığı bulunmuştur (104). Bu çalışmalarda mitokondriyal disfonksiyonun ABH'dan KBH'a geçişte önemli rol oynadığı sonucuna varılması özellikle mitokondriyal peptidleri ve yolakları hedefleyen yeni araştırmalar ve terapötik yaklaşımların yolunu açmıştır. Deneysel çalışmalarda, progresyonda rol oynayan faktörlerin bilinmesi halinde antifibrotik, anjiotensin 2 blokajı, hipoksiye yönelik terapötik tedavilerle ABH'ın KBH'a ilerlemesinin durdurulması hedeflenmiştir (105).

MOTS-C mitokondriyal DNA tarafından kodlanan, hücresel metabolik homeostazı düzenleyen mitokondriyal bir peptittir. Metabolik ve oksidatif stres durumunda Nükleer eritroid-2 ilişkili faktör (NRF-2) ile birlikte çekirdeğe yer değiştirir, hücrelerin stres direncini artırır ve NRF-2 ile birlikte antioksidan yolağı aktive eder. ABH ve KBH'da üremik toksinlerin oksidatif hasara yol açtığı bilinmektedir. Oksidatif hasarın devam etmesi ve artan ROS'lar mitokondriyal disfonksiyonu tetiklemekte ve özellikle ABH'dan KBH'a ilerlemeye neden olmaktadır. Metabolik düzenleyici MOTS-C ve böbrek hasarı ile ilgili tek çalışma KBH'da yapılmış olup bu hastalarda serum MOTS-C düzeyleri düşük çıkmıştır. Çalışmamızda ABH'lı çocuklarda serum MOTS-C düzeyi ortalaması $7,65 \pm 6,05$ ng/ml, sağlıklı grupta $11,67 \pm 5,8$ ng/ml olup, ABH grubunda serum MOTS-C düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı. MOTS-C'nin ABH hastalarını ve sağlıklı grubu ayırmada tanısal doğruluğu için yapılan ROC eğrisinde $AUC=0,74$

P=0,00 saptandı. Bu sonuç bize ABH'da sağlıklı çocuklara göre mitokondriyal hasarın var olduğunu düşündürdü.

NGAL ilk olarak 1992'de keşfedilen ve gerek çocuklarda gerek erişkinlerde ABH'da en fazla çalışma yapılan biyobelirteçtir (106). Henle kulbu çıkan kalın kolundan ve kollektör tübüllerden salınır, proksimal tübülden emilir. Özellikle iskemik ve toksik nedenli ABH'da proksimal tübülden emilimi azalır ve önce idrarda sonra kanda seviyesi artar. Özellikle ABH'da ilk 2-3 saatte, kreatininden çok daha erken dönemde yükselmektedir. Serum NGAL aynı zamanda sepsis, malignensi, yoğunbakım kritik hastalarında ve idrar yolu enfeksiyonunda düzeyi artan bir belirteçtir (107). Zappitelli ve ark. tarafından 2007 yılında NGAL ile ilgili 140 çocuk hastada yapılan çalışmada, YBÜ'ne yatan çocuk hastalarda 0. saatten itibaren aralıklı olarak idrar NGAL düzeylerine bakılmış, kreatinin %50 oranında yükselmesinden 48 saat önce idrar NGAL'inin 6 kat artmış olduğu saptanmıştır. Bu sonuç ile bu belirtecin ABH tespitinde erken gösterge olduğu ileri sürülmüştür. P-RIFLE sınıflandırmasına göre idrar NGAL düzeylerine bakıldığında riskten yetmezliğe kadar giderek arttığı görülmüş ancak bu artış anlamlı olmayıp, özellikle kreatinin arttıktan sonra ABH şiddetini göstermediği ileri sürülmüştür (108). Çalışmamızda ABH'lı çocuklarda idrar NGAL düzeyi ortalaması $27,22 \pm 15,33$ ng/ml, sağlıklı grupta $18,98 \pm 13,07$ ng/ml olup ABH grubunda idrar NGAL düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,027$). İdrar NGAL düzeyinin ABH hastalarını ve sağlıklı grubu ayırmada tanısal doğruluğu için yapılan ROC eğrisinde $AUC=0,65$ $P=0,027$ saptandı.

KDIGO kriterlerine göre hastaların 20'si E1, 10'u E2, 16'sı E3 idi. ABH hastalarında KDIGO E1, E2, E3'e göre serum MOTSC, idrar NGAL, serum NGAL düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Sistatin C düzeyi E3 grubunda E1 grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ($p=0,002$). Serum MOTSC ve idrar NGAL düzeylerinin tüm evrelerde benzer olup sağlıklı gruba göre farklı olması; ABH'nın erken döneminde mitokondriyal ve tübüler hasarın başladığını düşündürmüştür. Sistatin C'nin E3'te yükselmesi ise ABH'da kreatinin gibi hasar oluştuktan sonra yani geç dönemde yükseldiğini düşündürmüştür.

Çok merkezli pediatrik kardiyak cerrahi sonrası 6. saatte idrar IL-18, idrar NGAL, serum NGAL düzeylerinin ABH göstergesi olup olmadığına bakılan çalışmada; 311 hastanın 53 tanesinde ABH gelişmiştir. Serum kreatinin değeri bu hastalarda 48. saatte yükselmişken, 6. saatte alınan idrar IL-8 ve idrar NGAL düzeyleri şiddetli ABH ile güçlü ilişkili bulunmuştur (AUC:0,72-0,71). Yine bu iki parametre uzun süreli hastanede yatış, mekanik ventilasyon tedavisi ve yoğunbakım yatış günü ile de ilişkili bulunmuştur. Buna rağmen serum NGAL düzeyi ABH gelişimini öngörmemiştir. Aynı zamanda ABH gelişen ve gelişmeyen hastalarda serum NGAL düzeyleri farklı bulunmamıştır. Bazı çalışmalar serum NGAL düzeylerinin ABH' da erken belirteç olarak duyarlı bir test olduğunu öne sürse de serum NGAL'ine göre idrar NGAL'inin daha duyarlı bir test olduğunu gösteren çalışmalar çoğunluktadır (63,70). Bu çalışmada serum NGAL düzeyleri sağlıklı çocuklarla benzer bulunmuş olup bu sonuç testin yöntemine ve en düşük tespit limitinin yüksekliğine bağlanmıştır (109). Bu çalışma ile benzer olarak çalışmamızda serum NGAL düzeyinde ise ABH ile sağlıklı grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Serum NGAL düzeyinde KDIGO E1, E2, E3 ve sağlıklı grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bizim çalışmamız da benzer kit ve çalışma yöntemi ile çalışılmasına rağmen idrar NGAL'inin ABH hastalarında yüksek, serum NGAL'inin ise sağlıklı grupla benzer saptanması idrar NGAL'inin daha duyarlı bir belirteç olduğunu düşündürmüştür. Dent ve arkadaşlarınca çocuklarda yapılan büyük kohort çalışmasında kardiyopulmoner bypass yapılan çocuklarda kreatinin 2-3. günde yükselmesine rağmen ABH gelişen hastalarda 2. saatte plazma NGAL düzeyinin 3 kat arttığı gösterilmiştir. Plazma NGAL için 150 ng/ml'lik bir kesme değeri kullanılarak ABH öngörüsü için ROC eğrisi altında kalan alan 0,96, duyarlılık 0,84 ve özgüllük 0,94 saptanmıştır. Plazma NGAL yüksekliğinin ABH gelişimi için güçlü bir öngörücü, mortalite, hastanede yatış süresi ve morbidite için de gösterge olduğu ileri sürülmüştür (63). Mishra ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada kardiyopulmoner bypass geçiren 71 çocuk incelenmiş, bu hastalardan 20 tanesinde 1.-3. günlerde kreatinin yükselmiş yani ABH gelişmiştir. Kardiyopulmoner bypasstan 2 saat sonra alınan idrar ve serum NGAL düzeyleri ve bypass süresi ile ABH gelişimi arasında güçlü korelasyon saptanmış, multipl regresyon analizi yapıldığında idrar NGAL ve kardiyopulmoner bypass süresi ile ABH gelişimi arasında güçlü korelasyon saptanmıştır. İdrar NGAL ve serum NGAL

düzeylerinin ABH gelişimini öngörmedeki etkisi olarak 50 mikrogram/l'lik kesim noktasında AUC sırası ile 0.99 ve 0.90 saptanmıştır (70). Meena ve ark. tarafından YBÜ'de yapılan çalışmada 3.günde şiddetli ABH tahmininde idrar NGAL ve sistatin C'nin idrar LFAB, idrar KIM-1, idrar IL 18'e göre daha iyi tahmin yeteneğine sahip olduğunu, plazma NGAL'inin şiddetli ABH'ı öngörmeye zayıf performans gösterdiğini bulmuşlardır. İdrar NGAL'i RRT ihtiyacını orta düzeyde, mortaliteyi iyi düzeyde öngörmüştür (110). Krawczeski ve ark. tarafından 220 hastada yapılan çalışmada hastalarda 4 idrar biyobelirtecine bakılmış ve idrar NGAL'inin ABH hastalarında kardiyopulmoner bypass başlangıcından 2 saat sonra önemli ölçüde ve diğer belirteçlere göre daha erken sürede yükseldiği görülmüştür. Biyobelirteç yükselmeleri ABH şiddeti ve klinik sonuçlarla ilişkiliydi ve ABH'ı erken dönemde öngördü. 2. saatteki idrar NGAL düzeyi daha uzun kardiyopulmoner bypass süresi, daha uzun hastanede kalış süresi, daha uzun ventilasyon süresi ve daha uzun ABH süresi ile ilişkili bulundu (111). Nicholas ve ark. yaptığı çok merkezli prospektif çalışmada acil servise başvuran erişkin hastalarda ABH gelişimini öngörmek için 5 farklı idrar biyobelirteci (NGAL, IL-18, sistatin C, KIM-1, L-FABP) ölçülmüş, idrar NGAL %81 özgüllük, 104 ng/ml kesme noktasında %68 duyarlılık ile ABH şiddetini ve süresini öngörmeye, diyalize başlama ve mortaliteyi öngörmeye en faydalı biyomarker olarak bulunmuştur (112). Stanski ve ark. tarafınca yapılan 178 çocuğun dahil edildiği çalışmada subklinik ABH döneminde idrar NGAL'inin yükseldiği serum kreatinin değerinin düşük kaldığı gösterilmiş ve idrar NGAL yüksekliğinin ABH gelişimini öngördüğü ileri sürülmüştür. Başlangıçtaki idrar NGAL+serum kreatininin yüksekliğinin ise şiddetli ABH'ı öngördüğü saptanmıştır (113).

Literatürde idrar NGAL'i prerenal BH ile renal BH olan hastalarda karşılaştırıldığında; idrar NGAL'inin renal böbrek hasarında yüksek düzeylerde (kesim noktası 104 µg/l) olduğu gösterilmiştir (p=0,007). Prerenal böbrek hasarı için kesim noktası 47 µg/l olarak belirlenmiş, bu değer için prerenal BH'ını saptamadaki duyarlılığı 0,89 saptanmıştır. ROC analizine göre (AUC=0.87) prerenal BH'ını renal BH'dan ayırmada serum kreatinin, üre/kreatinin, Feüre, FeNa gibi konvansiyonel laboratuvar testlerinden daha ayırteci olduğu ileri sürülmüştür. Yine idrar NGAL düzeylerinin RIFLE sınıflaması şiddeti, diyaliz gerekliliği ve mortaliteyi öngördüğü gösterilmiştir (114). Çalışmamızda ABH etyolojisine göre alt grupları arasında serum

kreatinin, GFR, serum ürik asit düzeyi açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Serum MOTS-C düzeyi ortalaması prerenal ABH grubunda $10,95 \pm 8,58$ ng/ml (9,56 ng/ml), renal ABH grubunda $6,53 \pm 3,06$ ng/ml (7,12 ng/ml), postrenal ABH grubunda $3,39 \pm 1,77$ ng/ml (3,14 ng/ml) saptandı. Serum MOTS-C düzeyinde prerenal ABH ile sağlıklı grup arasında anlamlı farklılık saptanmazken, renal ve postrenal ABH grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı düşük saptandı ($p<0,001$). Serum MOTS-C düzeyi postrenal grupta prerenal gruba göre anlamlı düşük ($p=0,011$), renal grupta prerenal gruba göre anlamlı olmayan derecede düşüktü. Serum MOTS-C düzeyinin prerenal BH ile sağlıklı çocuklarda benzer olup renal ve postrenal BH 'da düşük saptanması MOTS-C'nin ABH'da erken evre belirteci olmasının yanında etyolojide hemodinamik değişikliklere bağlı patolojilerde böbrek parankim değişiklikleri gelişmeden mitokondriyal etkilenmenin olduğunu düşündürdü. Literatürdeki bazı çalışmalarda idrar NGAL'inin ABH 'da erken belirteç olması yanında etyolojilerine göre ABH alt gruplarında da farklı olduğu gösterilmişse de bizim çalışmamızda böyle bir fark saptanmamıştır. Renal BH 'lı hastalarda glomerüller ve tübüler böbrek hasarlı gruplar arasında serum kreatinin, BUN, serum MOTS-C, serum NGAL düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Sistatin C düzeyi glomerüller BH'lı grupta anlamlı yüksek saptandı ($p=0,005$). Glomerüller hastalıklar kendi aralarında HÜS ve glomerülonefrit hastalık alt gruplarına göre ayrıldığında gruplar arasında serum kreatinin, BUN, sistatin C, serum MOTS-C, serum, idrar NGAL düzeyleri benzer saptandı.

Sistatin C, intraselüler katabolizmada majör işlevi olan, insan vücudunda tüm çekirdekli hücrelerden salınan 13-kDa ağırlığında bir peptittir. Sistatin C'nin %99'u glomerüllerden filtre edilir. GFR düştükten sonra plazmadaki seviyesinin artması beklenir (115). Serum kreatinin bazlı GFR ve sistatin C bazlı GFR'nin ABH 'lı hastaların KDIGO evrelemesine göre karşılaştırıldığı bir çalışmada sistatin C bazlı GFR'nin kreatininden daha önce düştüğü ve sistatin C'nin daha erken belirteç olduğu ileri sürülmüştür (116). İdrar NGAL gibi biyobelirteçler GFR düşmeden yani ABH evresi ilerlemeden serum ve idrarda artarken, sistatin C geç dönemde yani GFR düşüşünden sonra plazmada yükselir. Bizim çalışmamızda da serum sistatin C, idrar NGAL ve serum MOTS-C düzeylerinin tersine KDIGO E3' te yani belirgin GFR düşüşünden sonra diğer evrelere göre anlamlı yüksek saptandı. Yapılan bazı çalışmalar

ABH'da tübüler hasarlanmada idrar sistatin C düzeylerinin arttığını, serum sistatin C düzeylerindeki artışın GFR düşüşünden sonra ya da glomerüler kaynaklı etkilenmelerle olduğunu göstermiştir. Örneğin  ocuk maligniteli ifosfamid ve sisplatin tedavisi alan çocuklarda idrar sistatin C düzeyinin artışı bu ilaçların t b lopati yapmasına bağlanmışken, serum sistatin C düzeyinin artışı direkt bu ilaçların glomerüler toksisite yapmasına bağlanmıştır (117). Bizim  alışmamızda da sistatin C düzeyi ABH alt gruplarında renal (GN, H S) grupta prerenal ve postrenal kaynaklı böbrek hastalıklarından daha yüksek saptanmıştır (p=0,012).

İlk olarak 2012 yılında Basu ve arkadaşlarının ABH'lı çocukları subklinik fazda tahmin etmede geliştirdikleri renal anjina indeksi skorlaması ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Riskli hastalara ilk gelişlerinde yapılan RAI skorlaması 3. günde ABH gelişimi, ABH şiddeti, RRT'yi öngörmede kullanılmıştır. Buradaki ama   bu hastaları öncesinde tahmin ederek özellikle skor 8'in üzerinde ise hasta subklinik fazda iken, böbrek fonksiyonlarını yakın monitörize etme, uygun sıvı elektrolit tedavisi düzenleme, nefrotoksinlerden ka  ınarak böbrek hasarını önlemektir. Bu konuda aynı yazarın 2014 yılında 214  ocuk ile yaptığı çalışmada 0.günde yapılan RAI skoru 3.günde ABH'ı  ng rm ştir. Plazma NGAL'in tek başına ABH tahmini (AUC=0.72) RAI skoruna göre (AUC=0.80) daha düşük saptanmasına rağmen plazma NGAL'in RAI'ye dahil edilmesi şiddetli ABH tahminini iyileştirmiştir (AUC=0.88) (118). Alves ve arkadaşları tarafından onkoloji  ocuk yoğunbakım ve  ocuk yoğunbakım ünitesinde yatan 249 hastanın dahil edildiği çalışmada 0.günde $RAI \geq 8$ olanlarda 3.günde şiddetli ABH ($KDIGO \geq 2$) gelişme olasılığı 18,5 kat daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). $RAI \geq 8$ olması kritik hasta çocuklarda daha fazla mekanik ventilasyon ve vazoaktif ila   kullanıldığını, daha fazla RRT ihtiyacı olduğunu ve 30 gün i  inde daha çok ölümü öngördüğünü göstermiştir (119). Soliman ve ark. tarafından yapılan 446 hastanın dahil edildiği çalışmada $RAI \geq 8$ skorunun 3.günde ABH'ı öngörmesi GFR düşüşü, hastalık skoru ve sıvı yükü skoru ile karşılaştırılarak değerlendirildi. $RAI \geq 8$ grubunda, $RAI < 8$ grubuna kıyasla önemli  l  de daha yüksek oranda şiddetli ABH, daha çok RRT kullanımı, daha uzun YBÜ'de kalış süresi ve artmış mortalite görüldü (p<0,001). RAI skorunun 3.günde ABH'ı  ng r c l ğ  (AUC=0.83) GFR düşüşü (AUC=0.77), sıvı yüklenmesi skoru (AUC=0.61) ve hastalık şiddeti skorlarına (AUC=0.65) kıyasla daha iyi tanımlayıcı performans gösterdi (120). Bu konu ile ilgili 2022 yılında yapılan

metaanalizde 18 çalışma 5469 kritik çocukta tek başına RAI skorlaması yapılmış, $RAI \geq 8$ olan çocukların %40'ında ABH, $RAI < 8$ olan çocuklarda %3 oranında ABH geliştiği gösterilmiştir (AUC=88, duyarlılık 0,79, özgüllük 0,81). Aynı metaanalizde $RAI \geq 8$ +idrar NGAL birlikteliği olan 4 çalışma 1493 kritik çocuk üzerinde incelenmiş, bu hastalarda %55 oranında ABH gelişmişken, $RAI < 8$ +idrar NGAL olan grupta %5 oranında ABH gelişmiştir (AUC=87 duyarlılık 0,76, özgüllük 0,89) (67).

Çalışmamızın 2. bölümünde YBÜ'ne yatırılan hastalardan ilk 12 saatte RAI skorlaması yapılarak ABH gelişimindeki öngörüsü değerlendirilmiştir. Toplam 42 hastanın 8 tanesinde $RAI \geq 8$, kalan hastalarda $RAI < 8$ idi. İki grubun başlangıç MOTSC, idrar NGAL, serum NGAL düzeyleri benzerdi. Başlangıçta ABH olmayan 42 hastanın 9'unda 3.günde ABH gelişti. ABH gelişen 9 hastanın 6'sında başlangıç $RAI \geq 8$, 3'ünde $RAI < 8$ idi. $RAI \geq 8$ olan 8 hastanın 6'sında ABH gelişmiş olup, ABH gelişmeyen 33 hastanın 31'inde ise $RAI < 8$ 'idi. ABH gelişiminde RAI'nin pozitif prediktif değeri %75, duyarlılığı %66,7 saptandı. RAI skorunun seçiciliği %93,9, negatif prediktif değeri %91,12 saptandı. YBÜ'ne ilk yatışta hesaplanan RAI skorunun 3.günde ABH'ı tahmin etmede $p=0,005$, AUC=0,81 saptandı. Çalışmamızda mekanik ventilatör kullanımını tahmin etmede ise $RAI \geq 8$ 'in tek başına AUC değeri 0,92 yani mükemmeldi. RAI'nin kesim noktası 8 iken, ABH öngörücülüğü literatürle uyumlu olarak iyi düzeyde anlamlı bulundu. Yoğunbakıma yatış sırasında alınan serum NGAL (AUC=0,52) ve idrar NGAL (AUC=0,67) düzeylerinin tek başına ABH ön görücülüğü düşükken serum MOTSC düzeylerinin ABH tahmin etmede $p=0,07$, AUC değeri (0,71) orta düzeyde öngörü belirteci olup diğerlerine göre daha yüksek saptandı. İlk bakılan serum kreatinin, serum BUN, GFR düzeyinin 3.günde ABH'ı tahmin yeteneği oldukça kötü (AUC:0,57, 0,52, 0,62) saptandı.

Literatürde RAI yanında diğer biyobelirteçlerin RAI ile birlikteliğinin ABH'ı öngörüsü için yapılan birçok çalışma vardır. Bu çalışmalarda $RAI \geq 8$ +idrar NGAL yüksekliği ve $RAI \geq 8$ +sistatin C'nin ABH tahmin etmede öngörüsü yüksek saptanmıştır. $RAI \geq 8$ olmasının idrar ve serum NGAL dışındaki diğer belirteçlerin de ABH'ı öngörmedeki değerlerine bakılmıştır. Bu konuda RAI+sistatin C'nin 3. günde ABH'ı öngörmedeki duyarlılığı 0,92, özgüllüğü 0,97 saptanmıştır (121). Bizim çalışmamızda da $RAI \geq 8$ +idrar NGAL birlikteliğinin ABH öngörü AUC değeri 0,95

mükemmel, $RAI \geq 8$ +serum MOTS-C birlikteliğinin ABH öngörü AUC değeri 0,86 iyi, $RAI \geq 8$ +serum NGAL birlikteliğinin ABH öngörü AUC değeri 0,72 yani orta düzeyde saptandı. Bu değerlendirmelerde serum MOTS-C düzeyleri için kesim noktası 8,3 ng/ml, idrar NGAL 22,71 ng/ml, serum NGAL 48,34 ng/ml olarak belirlendi.

YBÜ’de ABH gelişen (n:9) ve gelişmeyen (n:33) grupların yaş, cinsiyet, başlangıç serum MOTS-C, serum NGAL ve idrar NGAL değerleri ile tanıları birbirine benzerdi.

Mortaliteyi tahmin etmede; tek başına $RAI \geq 8$ AUC değeri 0,8 iyi düzeyde, $RAI \geq 8$ +idrar NGAL birlikteliğinin AUC değeri 0,89 iyi düzeyde, $RAI \geq 8$ +serum NGAL birlikteliğinin AUC değeri 0,95 ve $RAI \geq 8$ +serum MOTS-C birlikteliğinin AUC değeri 0,93 yani mükemmel düzeyde saptanmıştır.

Sonuç olarak; ABH’da mitokondriyal hasarlanma konusu gündemde olan ve araştırmaların devam ettiği bir konu olup, mitokondriyal disfonksiyonun devam etmesi halinde KBH’a ilerleyeceğine dair deneysel çalışmalar vardır. ABH’da mitokondriyal hemostazda olumlu görevleri olan MOTS-C ile ilgili çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Biz çalışmamızda ABH’da MOTS-C’nin sağlıklı gruba göre düşük olduğunu saptadık. Ek olarak ABH’ın her evresinde (KDIGO E1, E2, E3) düşük olması da disfonksiyon gelişmeden erken hasar döneminde mitokondriyal hasarın başladığını ve MOTS-C’nin ABH’da erken bir belirteç olabileceğini düşündürmüştür. Benzer şekilde idrar NGAL’inin ABH’da sağlıklı çocuklara göre yüksek olup aynı zamanda ABH tüm evrelerinde (KDIGO E1, E2, E3) yüksek saptanması literatürle uyumlu olarak erken dönemde ABH’ı gösteren belirteç olduğunu düşündürmüştür.

İdrar NGAL yüksekliğine karşın serum NGAL düzeyinin normal olması literatürdeki bazı çalışmalar gibi idrar NGAL’inin ABH’da daha güvenilir ve yol gösterici bir belirteç olduğunu düşündürmüştür.

Sistatin C’nin özellikle E3’de yükselmesi, kreatinin gibi geç yükselen bir belirteç olduğunu düşündürmüştür.

ABH alt gruplarında prerenal BH’da serum MOTS-C düzeyinin renal ve postrenal BH’ına göre yüksek, sağlıklı grup ile benzer saptanması da mitokondriyal disfonksiyonun böbreğin geçici hemodinamik etkilenme durumunda başlamadığını düşündürmüştür.

YBÜ’de yatan hastalarda ABH riskini belirlemek için yapılan RAI skorunun 8 ve üzerinde olmasının ABH’ı öngörü yeteneğini literatürle uyumlu olarak iyi düzeyde bulduk. $RAI \geq 8$ +serum MOTS-C kombinasyonunun ABH öngörü değerini artırdığını, $RAI \geq 8$ +idrar NGAL kombinasyonunun ABH gelişimini öngörmede mükemmel bir belirteç olduğunu bulduk.

6. KAYNAKLAR

1. Selewski DT, Symons JM. Acute kidney injury. *Pediatrics in review*. 2014;35(1):30-41
2. Roy JP, Devarajan P. Acute Kidney Injury: Diagnosis and Management. *Indian J Pediatr*.2020;87(8):600-7
3. Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, Lim A, McNeil E. Childhood acute renal failure: 22-year experience in a university hospital in southern Thailand. *Pediatrics*. 2006;118(3):e786-91. doi: 10.1542/peds.2006-0557
4. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL; AWARE Investigators. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill children and young adults. *N Engl J Med*. 2017;376(1):11-20. doi: 10.1056/NEJMoa1611391.
5. Blinder JJ, Goldstein SL, Lee VV, Baycroft A, Fraser CD, Nelson D, et al. Congenital heart surgery in infants: effects of acute kidney injury on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(2):368-74. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.06.021
6. Selewski DT, Jordan BK, Askenazi DJ, Dechert RE, Sarkar S. Acute kidney injury in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia. *J Pediatr*. 2013;162(4):725-9.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.10.002
7. Koralkar R, Ambalavanan N, Levitan EB, McGwin G, Goldstein S, Askenazi D. Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants. *Pediatr Res*. 2011;69(4):3548. doi: 10.1203/PDR.0b013e31820b95ca.
8. Eknayan G. The origins of nephrology--Galen, the founding father of experimental renal physiology. *Am J Nephrol*. 1989;9(1):66-82. doi:10.1159/000167939
9. Eknayan G. Emergence of the concept of acute renal failure. *Am J Nephrol*. 2002;22(2-3):225-30. doi: 10.1159/000063766
10. Smith HW. *The Kidney. Structure and Function in Health and Disease*. 1st ed. New York: Oxford university Press; 1951
11. Basile DP, sreedharan R, Why sK. Pathogenesis of acute kidney injury. In: Avner eD, Harmon We, Niaudet P, Yoshikawa N, emma F, GoldsteinsL, eds. *Pediatric Nephrology*. 7th ed. Berlin: springer-verlag Berlin Heidelberg; 2016. p.2101-38.
12. Sutherland sM, Kwiatkowski DM. Acute kidney injury in children. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24(6):380-7. doi: 10.1053/j.ackd.2017.09.007
13. Vallet B. Bench-to-bedside review: endothelial cell dysfunction in severe sepsis: a role in organ dysfunction? *Crit Care*. 2003;7(2):130–8. PubMed PMID: 12720559. Epub 2003/05/02. eng.

14. Donohoe JF, Venkatachalam MA, Bernard DB, Levinsky NG. Tubular leakage and obstruction after renal ischemia: structural-functional correlations. *Kidney Int.* 1978;13(3):208–22. PubMed PMID: 651122. Epub 1978/03/01. eng.
15. Siegel NJ, Devarajan P, Van Why S. Renal cell injury: metabolic and structural alterations. *Pediatr Res.* 1994;36(2):129–36. PubMed PMID: 7970927. Epub 1994/08/01. eng.
16. Donnahoo KK, Meng X, Ayala A, Cain MP, Harken AH, Meldrum DR. Early kidney TNF-alpha expression mediates neutrophil infiltration and injury after renal ischemia-reperfusion. *Am J Physiol.* 1999;277(3 Pt 2):R922–9. PubMed PMID: 10484513. Epub 1999/09/14. Eng
17. Bonventre JV, Zuk A. Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? *Kidney Int.* 2004;66(2):480–5. PubMed PMID: 15253693.
18. Vallet B. Bench-to-bedside review: endothelial cell dysfunction in severe sepsis: a role in organ dysfunction? *Crit Care.* 2003;7(2):130–8. PubMed PMID: 12720559. Epub 2003/05/02. eng.
19. Devarajan P, Goldstein SL. Acute kidney injury. In: Kher KK, Schnaper HW, Greenbaum LA, eds. *Clinical Pediatric Nephrology*. 3rd ed. Florida:Taylor & Francis Group; 2017. p.571-97
20. Goldstein SL, Zappitelli M. Evaluation and management of acute kidney injury in children. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, eds. *Pediatric Nephrology*. 7th ed. Heidelberg:Springer; 2016. p.2140-67
21. Zappitelli M, Goldstein SJPNI. Acute kidney injury: General aspects. 2009:85-97.
22. Meena J, Bagga AJCCPN, Handbook DAP. *Acute Kidney Injury: Principles of Management*. 2019:21-33.
23. I G. *Acute Kidney Injury Manual of Pediatric Nephrology*. 2014
24. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2007;71(10):1028-35
25. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RI, 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. *Crit Care.* 2004;8(4):R204-12. doi: 10.1186/cc2872.

26. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(3):629-37. doi: 10.1681/ASN.2008030287.
27. Zappitelli M, Parikh CR, Akcan-Arikan A, Washburn KK, Moffett BS, Goldstein SI. Ascertainment and epidemiology of acute kidney injury varies with definition interpretation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(4):948-54. doi: 10.2215/CJN.05431207
28. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical practice.* 2012;120(4):c179-84.
29. 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. *Critical care (London, England).* 2007;11(2):R31.
30. Sethi sK, Bunchman T, Chakraborty r, raina r. Pediatric acute kidney injury: new advances in the last decade. *Kidney res Clin Pract.* 2021;40(1):40-51
31. KDIGO Clinical Practice guideline for Acute Kidney Injury. section 2: AKI Definition. *Kidney Int suppl.* 2012;2 (1):19–36
32. Selewski DT, Askenazi Dj, Kashani K, Basu rK, gist KM, Harer MW, et al. Quality improvement goals for pediatric acute kidney injury: pediatric applications of the 22nd Acute Disease Quality Initiative (ADQI) conference. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(4):733-746.
33. Morales-Alvarez MC. Nephrotoxicity of Antimicrobials and Antibiotics. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020; 27(1):31–7
34. Perazella MA. Drug use and nephrotoxicity in the intensive care unit. *Kidney Int* 2012; 81(12):1172-8
35. Schenarts Pj, sagraves sg, Bard Mr, Toschlog e, Coettler C, Newell M, rotondo M. low-Dose Dopamine: A Physiologically Based review. *Curr. surg.* 2006, 63, 219–225
36. Goldstein sl, somers Mj, Baum MA, symons jM, Brophy PD, Blowey D, et al. Pediatric patients with multi-organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy. *Kidney Int.* 2005;67(2):653-8
37. The safe study Investigators. Australian and New Zealand Intensive Care society Clinical Trials group; Australian red Cross Blood service; george Institute for International Health, Myburgh j, Cooper Dj, Finfer s, Bellomo r, Norton r, Bishop N, et al. saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N engl j Med* 2007;357(9):874-84.

38. Finfer s, Bellomo r, Boyce N, French j, Myburgh j, Norton r. A Comparison of Albumin and saline for Fluid resuscitation in the Intensive Care Unit. *N engl j Med.* 2004; 350(22):2247-56.
39. Rhodes A, evans le, Alhazzani W, levy MM, Antonelli M, Ferrer r, et al. surviving sepsis Campaign: International guidelines for Management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304–77
40. Lauschke A, Teichgräber UKM, Frei U, eckardt KU. ‘low dose’ dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 2006, 69, 1669–1674
41. Schenarts Pj, sagraes sg, Bard Mr, Toschlog e, Coettler C, Newell M, rotondo M. low-Dose Dopamine: A Physiologically Based review. *Curr. surg.* 2006, 63, 219–225
42. Basu RK, Kaddourah A, Goldstein SL; AWARE Study Investigators. Assessment of a renal angina index for prediction of severe acute kidney injury in critically ill children: a multicentre, multinational, prospective observational study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2(2):112-120.
43. Yaradılmış, Raziye Merve et al. “Success of the acute renal angina index in the early prediction of acute kidney injury in the emergency department.” *Acta clinica Belgica* vol. 78,1 (2023): 51-57. doi:10.1080/17843286.2022.2031667
44. Joannidis M, Druml W, Forni lg, groeneveld ABj, Honore PM, Hoste e, et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017 : expert opinion of the Working group on Prevention, AKI section, european society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2017;43(6):730-49
45. Bayati A, Nygren K, Källskog O, Wolgast M. The effect of loop diuretics on the long-term outcome of post-ischaemic acute renal failure in the rat. *Acta Physiol Scand.* 1990;139(2):271-279. doi:10.1111/j.1748-1716.1990.tb08924.
46. Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, et al. Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care.* 2013;17(5):R207. Published 2013 Sep 20. doi:10.1186/cc13015
47. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med.* 2005;142(7):510-524. doi:10.7326/0003-4819-142-7-200504050-00010
48. Holmes CL, Walley KR. Bad medicine: low-dose dopamine in the ICU. *Chest.* 2003;123(4):1266-1275. doi:10.1378/chest.123.4.1266

49. Lion RP, vega mR, smith eO, Devaraj s, Braun mC, Bryan Ns, et al. The effect of continuous venovenous hemodiafiltration on amino acid delivery, clearance, and removal in children. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(2):433- 41. doi: 10.1007/s00467-021-05162-0
50. Guzzo I, de Galasso I, mir s, Bulut IK, jankauskiene A, Burokiene v, et al; esCAPE Network. Acute dialysis in children: results of a european survey. *j Nephrol.* 2019;32(3):445-51. doi: 10.1007/s40620-019-00606-1
51. de Galasso I, Picca s, Guzzo I. Dialysis modalities for the management of pediatric acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(5):753-65. doi:10.1007/s00467-019-04213
52. Sanderson KR, Warady BA. end-stage kidney disease in infancy: an educational review. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(2):229-40. doi:10.1007/s00467-018-4151-8
53. Sanderson KR, Harshman IA. Renal replacement therapies for infants and children in the ICU. *Curr Opin Pediatr.* 2020;32(3):360-6. doi:10.1097/mOP.000000000000089
54. Vasudevan A, Phadke K, Yap HK. Peritoneal dialysis for the management of pediatric patients with acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(7):1145-56. doi: 10.1007/s00467-016-3482-6.
55. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol.* 1992;38 Suppl 1:S20-7
56. Westhoff jH, Fichtner A, Waldherr S, Pagonas N, Seibert FS, Babel N, et al. Urinary biomarkers for the differentiation of prerenal and intrinsic pediatric acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(12):2353-63. doi:10.1007/s00467-016-3418-1
57. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol.* 1992;38 Suppl 1:S20-7
58. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am j Kidney Dis.* 2002;40(2):221-6. doi: 10.1053/ajkd.2002.34487
59. 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(3):1115-22. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00861.x.
60. Yildiz N, Caliskan S, Kabasakal L, Sever L, Arisoy N. Sistatin C: böbrek islevleri azalmakta olan cocuklarda glomeruler filtrasyon hizi olcumunde daha yararli bir degisken olabilir mi? *Turkish Pediatrics Archive.* 2011:118-24. DOI:10.4274/tpa.46.57

61. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(9):1748-1757. doi:10.1681/ASN.2010121302
62. Singer E, Markó L, Paragas N, Barasch J, Dragun D, Müller DN, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiol (Oxf).* 2013;207(4):663-72. doi: 10.1111/apha.12054.
63. Dent, Catherine L et al. "Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study." *Critical care (London, England)* vol. 11,6 (2007): R127. doi:10.1186/cc6192
64. Bennett M, Dent CL, Ma Q, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(3):665-673. doi:10.2215/CJN.04010907
65. Niemann CU, Walia A, Waldman J, et al. Acute kidney injury during liver transplantation as determined by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Liver Transpl.* 2009;15(12):1852-1860 doi:10.1002/lt.21938
66. 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(6):1012-1024. doi:10.1053/j.ajkd.2009.07.020
67. Meena, Jitendra et al. "Diagnostic accuracy of renal angina index alone or in combination with biomarkers for predicting acute kidney injury in children." *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* vol. 37,6 (2022): 1263-1275. doi:10.1007/s00467-021-05368-2
68. Menon, Shina et al. "Urinary biomarker incorporation into the renal angina index early in intensive care unit admission optimizes acute kidney injury prediction in critically ill children: a prospective cohort study." *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* vol. 31,4 (2016): 586-94. doi:10.1093/ndt/gfv457
69. Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, Westhoff T, Schmidt-Ott KM. Biomarkers in acute kidney injury - pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf).* 2017;219(3):554-572. doi:10.1111/apha.12764
70. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet.* 2005;365(9466):1231-1238. doi:10.1016/S0140-6736(05)74811-X

71. Goldstein SL. The Renal Angina Index to Predict Acute Kidney Injury: Are Adults Just Large Children? *Kidney international reports*. 2018;3(3):516-8. Epub 2018/06/02. doi: 10.1016/j.ekir.2018.03.004. PubMed PMID: 29854959; PubMed Central PMCID: PMC5976853
72. Fuhrman D. The use of diagnostic tools for pediatric AKI: applying the current evidence to the bedside. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(11):3529-37. doi: 10.1007/s00467-021-04940-0
73. Fazel M, Sarveazad A, Mohamed Ali K, Yousefifard M, Hosseini M. Accuracy of urine kidney injury molecule-1 in predicting acute kidney injury in children; a systematic review and meta-analysis. *Archives of Academic Emergency Medicine*. 2020;8(1):e44. <https://doi.org/10.22037/aaem.v8i1.584>
74. Meersch M, Schmidt C, Van Aken H, Rossaint j, Görlich D, Stege D, et al. Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury after pediatric cardiac surgery. *PLoS One*. 2014;9(10):e110865. doi:10.1371/journal.pone.0110865
75. Schrezenmeier EV, Barasch j, Budde K, Westhoff T, Schmidt-Ott KM. Biomarkers in acute kidney injury - pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017;219(3):554-72. doi: 10.1111/apha.12764
76. Doi K, Negishi K, Ishizu T, Katagiri D, Fujita T, Matsubara T, et al. Evaluation of new acute kidney injury biomarkers in a mixed intensive care unit. *Crit Care Med*. 2011;39(11):2464-9. doi: 10.1097/CCM.0b013e318225761a
77. Heller F, Frischmann S, Grünbaum M, Zidek W, Westhoff TH. Urinary calprotectin and the distinction between prerenal and intrinsic acute kidney injury. *Clin j Am Soc Nephrol*. 2011;6(10):2347-55. doi: 10.2215/Cjn.02490311
78. Meena j, Bagga A. Acute kidney injury: principles of management. In: Sethi SK, Raina R, McCulloch M, Bunchman TE, eds. *Critical Care Pediatric Nephrology and Dialysis: A Practical Handbook*. 1st ed. Singapore: Springer; 2019. p.21-33
79. Noiri E, Addabbo F, and Goligorsky M. Reactive oxygen and nitrogen species, oxidative and nitrosative stress, and their role in the pathogenesis of acute kidney injury. In: *STUDIES ON RENAL DISORDERS*, edited by Miyata T, Eckardt K, and Nangaku M. New York: Humana Press, 2011, pp. 161–177
80. Yadav A, Vallabu S, Arora S, Tandon P, Slahan D, Teichberg S, and Singhal PC. ANG II promotes autophagy in podocytes. *AM J PHYSIOL CELL PHYSIOL* 299: C488–C496, 2010.
81. Kim KH, Son JM, Benayoun BA, Lee C. The mitochondrial-encoded peptide MOTS-c translocates to the nucleus to regulate nuclear gene expression in

- response to metabolic stress. *Cell Metab* (2018) 28:516–524e7. doi: 10.1016/j.cmet.2018.06.008
82. Lee C, Zeng J, Drew BG, Sallam T, Martin-Montalvo A, Wan J, et al. The mitochondrial-derived peptide MOTS-c promotes metabolic homeostasis and reduces obesity and insulin resistance. *Cell Metab* (2015) 21:443–54. doi: 10.1016/j.cmet.2015.02.009
 83. Benayoun BA, Lee C. MOTS-c: A mitochondrial-encoded regulator of the nucleus. *Bioessays* (2019) 41:e1900046. doi: 10.1002/bies.201900046
 84. Kim SJ, Miller B, Kumagai H, Silverstein AR, Flores M, Yen K. Mitochondrial-derived peptides in aging and age-related diseases. *Geroscience*. 2021;43(3):1113-1121. doi:10.1007/s11357-020-00262-5
 85. Kim SJ, Mehta HH, Wan J, et al. Mitochondrial peptides modulate mitochondrial function during cellular senescence. *Aging (Albany NY)*. 2018;10(6):1239-1256. doi:10.18632/aging.101463
 86. Yuan J, Wang M, Pan Y, Liang M, Fu Y, Duan Y, et al. The mitochondrial signaling peptide MOTS-c improves myocardial performance during exercise training in rats. *Sci Rep* (2021) 11:20077. doi: 10.1038/s41598-021-99568-3
 87. Zhong P, Peng J, Hu Y, Zhang J, Shen C. Mitochondrial derived peptide MOTS-c prevents the development of heart failure under pressure overload conditions in mice. *J Cell Mol Med* (2022) 26:5369–78. doi: 10.1111/jcmm.17551
 88. Du C, Zhang C, Wu W, Liang Y, Wang A, Wu S, et al. Circulating MOTS-c levels are decreased in obese male children and adolescents and associated with insulin resistance. *Pediatr Diabetes* (2018) 19:1058–64. doi: 10.1111/pedi.12685
 89. Wu Y, Sun L, Zhuang Z, Hu X, Dong D. Mitochondrial-derived peptides in diabetes and its complications. *Front Endocrinol (Lausanne)* (2021) 12:808120. doi: 10.3389/fendo.2021.808120
 90. Lee C, Zeng J, Drew BG, et al. The mitochondrial-derived peptide MOTS-c promotes metabolic homeostasis and reduces obesity and insulin resistance. *Cell Metab*. 2015;21(3):443-454. doi:10.1016/j.cmet.2015.02.009
 91. Che N, Qiu W, Wang JK, et al. MOTS-c improves osteoporosis by promoting the synthesis of type I collagen in osteoblasts via TGF- β /SMAD signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(8):3183-3189. doi:10.26355/eurev_201904_17676
 92. Weng, F. B., Zhu, L. F., Zhou, J. X., Shan, Y., Tian, Z. G., and Yang, L. W. (2019). MOTS-c accelerates bone fracture healing by stimulating osteogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells via positively regulating FOXF1 to

- activate the TGF- β pathway. *EUR. REV. MED. PHARMACOL.* 23 (24), 10623–10630. doi:10.26355/eurrev_201912_1975
93. Ming, W., Lu, G., Xin, S., Huanyu, L., Yinghao, J., Xiaoying, L., et al. (2016). Mitochondria related peptide MOTS-c suppresses ovariectomy-induced bone loss via AMPK activation. *BIOCHEM. BIOPHYS. RES. COMMUN.* 476, 412–419. doi:10.1016/j.bbrc.2016.05.135
 94. Liu, Chang et al. “Reduced skeletal muscle expression of mitochondrial-derived peptides humanin and MOTS-C and Nrf2 in chronic kidney disease.” *American journal of physiology. Renal physiology* vol. 317,5 (2019): F1122-F1131. doi:10.1152/ajprenal.00202.2019
 95. Meena J, Kumar J, Thomas CC, Dawman L, Tiewsoh K, Yadav M, Mathew G. Diagnostic accuracy of renal angina index alone or in combination with biomarkers for predicting acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2022 Jun;37(6):1263-1275. doi: 10.1007/s00467-021-05368-2. Epub 2022 Jan 3. PMID: 34977984.
 96. Koulouridis I, Price LL, Madias NE, Jaber BL (2015) Hospital-acquired acute kidney injury and hospital readmission: a cohort study. *Am J Kidney Dis* 65:275–Chawla LS, Amdur RL, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE (2011) The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int* 79:1361–1369.
 97. Basu RK, Zappitelli M, Brunner L, Wang Y, Wong HR, Chawla LS, Wheeler DS, Goldstein SL (2014) Derivation and validation of the renal angina index to improve the prediction of acute kidney injury in critically ill children. *Kidney Int* 85:659–667.
 98. Basu RK, Kaddourah A, Goldstein SL, AWARE Study Investigators (2018) Assessment of a renal angina index for prediction of severe acute kidney injury in critically ill children: a multicentre, multinational, prospective observational study. *Lancet Child Adolesc Health* 2:112–120.
 99. Duann P, Lin PH. Mitochondria Damage and Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2017;982:529-551. doi: 10.1007/978-3-319-55330-6_27. PMID: 28551805; PMCID: PMC804911.
 100. Dröse S, Brandt U. Molecular mechanisms of superoxide production by the mitochondrial respiratory chain. *Adv Exp Med Biol* 748: 145–169, 2012. doi:10.1007/978-1-4614-3573-0_6.
 101. Ralto KM, Rhee EP, Parikh SM. NAD⁺ homeostasis in renal health and disease. *Nat Rev Nephrol.* 2020 Feb;16(2):99-111. doi: 10.1038/s41581-019-0216-6. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31673160; PMCID: PMC7223841.

102. Che R, Yuan Y, Huang S, Zhang A. Mitochondrial dysfunction in the pathophysiology of renal diseases. *Am J Physiol Renal Physiol* 306: F367–F378, 2014. doi:10.1152/ajprenal.00571.2013.
103. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis.
104. Lan R, Geng H, Singha PK, Saikumar P, Bottinger EP, Weinberg JM, Venkatachalam MA. Mitochondrial pathology and glycolytic shift during proximal tubule atrophy after ischemic AKI. *J Am Soc Nephrol* 27: 3356–3367, 2016. doi:10.1681/ASN.2015020177.
105. Basile DP, Bonventre JV, Mehta R, Nangaku M, Unwin R, Rosner MH, Kellum JA, Ronco C; ADQI XIII Work Group. Progression after AKI: understanding maladaptive repair processes to predict and identify therapeutic treatments. *J Am Soc Nephrol* 27: 687–697, 2016. doi:10.1681/ASN.2015030309.
106. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem.* 1993;268(14):10425-10432.
107. Koyner JL, Zarbock A, Basu RK, Ronco C (2020) The impact of biomarkers of acute kidney injury on individual patient care. *Nephrol Dial Transplant* 35:1295–1305.
108. Zappitelli M, Washburn KK, Arian AA, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2007;11(4):R84. doi:10.1186/cc6089
109. Parikh, Chirag R.*; Devarajan, Prasad[†]; Zappitelli, Michael[‡]; Sint, Kyaw*[‡]; Thiessen-Philbrook, Heather[§]; Li, Simon[‡]; Kim, Richard W.[¶]; Koyner, Jay L.*[‡]; Coca, Steven G.*; Edelstein, Charles L.^{††}; Shlipak, Michael G.^{‡‡}; Garg, Amit X.[§]; Krawczeski, Catherine D.[†] for the TRIBE-AKI Consortium. Postoperative Biomarkers Predict Acute Kidney Injury and Poor Outcomes after Pediatric Cardiac Surgery. *Journal of the American Society of Nephrology* 22(9):p 1737-1747, September 2011. | DOI: 10.1681/ASN.2010111163
110. Meena J, Thomas CC, Kumar J, Mathew G, Bagga A. Biomarkers for prediction of acute kidney injury in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(10):3241-3251. doi:10.1007/s00467-023-05891-4
111. Krawczeski CD, Goldstein SL, Woo JG, et al. Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(22):2301-2309. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.017

112. Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P, et al. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(3):246-255. doi:10.1016/j.jacc.2011.10.85
113. Stanski N, Menon S, Goldstein SL, Basu RK. Integration of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin with serum creatinine delineates acute kidney injury phenotypes in critically ill children. *J Crit Care.* 2019;53:1-7. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.05.017.
114. Singer E, Elger A, Elitok S, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin distinguishes pre-renal from intrinsic renal failure and predicts outcomes. *Kidney Int.* 2011;80(4):405-414. doi:10.1038/ki.2011.41.
115. Cystatin C in acute kidney injury Sean M. Bagshawa and Rinaldo Bellomob.
116. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004; 66:1115–1122.).
117. Lambert M, White-Koning M, Alonso M, et al. Plasma cystatin C is a marker of renal glomerular injury in children treated with cisplatin or ifosfamide. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68(1):e28747. doi:10.1002/pbc.28747
118. Basu RK, Wang Y, Wong HR, Chawla LS, Wheeler DS, Goldstein SL. Incorporation of biomarkers with the renal angina index for prediction of severe AKI in critically ill children. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(4):654-662. doi:10.2215/CJN.09720913.
119. Alves MTB, Iglesias SBO, Koch Nogueira PC. Renal angina index for early identification of risk of acute kidney injury in critically ill children. *Pediatr Nephrol.* 2024;39(4):1245-1251. doi:10.1007/s00467-023-06170-y
120. Soliman ASA, Al-Ghamdi HS, Abukhatwah MW, et al. Renal angina index in critically ill children as an applicable and reliable tool in the prediction of severe acute kidney injury: Two tertiary centers' prospective observational study from the Middle East. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(51):e36713. doi:10.1097/MD.00000000000036713
121. Gehad M, Youssef D, Mansour S, Shal AE, Osman A, Yousif Y, Arab F (2019) Renal angina validation of acute kidney injury in critically ill children. *GEGET* 14:47–53. <https://doi.org/10.21608/geget.2019.67041>