

Tıp Fakültesi

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KONTRAST MADDE KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN AKUT BÖBREK HASARININ ERKEN TANISINDA mikroRNA 21'in YERİ

Dr. BÜŞRA YÜZKOLLAR SÜZÜLMÜŞ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. NURDAN YILDIZ



Tıp Fakültesi

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KONTRAST MADDE KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN AKUT BÖBREK HASARININ ERKEN TANISINDA

mikroRNA 21'in YERİ

Dr. BÜŞRA YÜZKOLLAR SÜZÜLMÜŞ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. NURDAN YILDIZ

İSTANBUL 2018

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez çalışmamın planlanması ve gerçekleşmesinde değerli bilgi ve katkılarını benimle paylaşan, her zaman bana yol gösterici olan tez danışmanım Doç. Dr. Nurdan Yıldız'a,

Çocuk Nefroloji Bilim Dalı başkanımız saygıdeğer hocam Prof. Dr. Harika Alpay'a

Uzmanlık eğitimi boyunca her zaman değerli bilgi ve tecrübeleriyle bize yol gösteren, eğitimimde çok büyük emeği olan değerli hocalarım Prof. Dr. Ayşe Gülnur Tokuç ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Perran Boran başta olmak üzere tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Çalışmanın yürütülmesinde büyük desteği olan Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Figen Akalın ve Doç. Dr. Berna Şaylan Çevik'e, Dr. Dilek Borakay'a, ve Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Betül Karademir'e, Öğr. Gör. Ayşe Mine Yılmaz'a, istatistik konusunda yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Esra Akdeniz'e teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım, bilgilerinden ve tecrübelerinden faydalandığım değerli abi ve ablalarıma, başta Dr. Sevgi Aslan ve Dr. Ömer Mert Kümbül olmak üzere tüm kıymetli asistan arkadaşlarıma, uzun yıllar beraber yaşadığım uzak da olsa varlığını yanımda hissettiğim Dr. Gökçe Cırdı'ya teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca sevgi ve destekleriyle yanımda olan, emeklerini ödeyemeyeceğim sevgili annem Nuray ve babam Hanifi'ye, her zaman yanımda olan canım ablam Esra'ya ve kardeşim Buse'ye, büyük bir aile olmamızı sağlayan ve desteklerini hissettiğim Hatice annem, Ramiz babam ve kardeşlerim Esra, Berkay ve Samet'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık hayatımın en zorlu günlerinde her zaman yanımda olup, gösterdiği özverileri nedeniyle hakkını ödemem mümkün olmayan sevgili eşim Ahmet İlke Süzülmüş' e sonsuz teşekkür ederim.

Büşra Yüzkollar Süzülmüş

Kasım 2018

İÇİNDEKİLER

ÖZET i
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT) iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ v
FİGÜRLER DİZİNİ vii
TABLOLAR DİZİNİ viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1 Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi 4
2.1.1 İnülin klirensi 5
2.1.2 İohexol klirensi 6
2.1.3 Nükleer GFH ölçüm yöntemleri 6
2.1.4 Kreatinin klirensi 6
2.1.5 Tahmini glomerül filtrasyon hızı hesaplamaları 7
2.2 Akut Böbrek Hasarı 7
2.2.1 Prerenal ABH 8
2.2.2 Renal (intrensek) ABH 9
2.2.3 Postrenal (Obstrüktif) ABH 10
2.3 Biyoimpedans Yöntemi İle Vücut Kitle Analizi 13
2.4 Nefrotoksik ABH 14
2.5 Kontrast Madde İlişkili Nefrotoksisite 16
2.5.1 Tanım 17
2.5.2 Patofizyoloji 17
2.5.3 Koruyucu tedavi 18
2.6 Akut Böbrek Hasarının Tanısında Biyokimyasal Belirteçler 19
2.6.1 ABH tanısında kullanılan yeni belirteçler 20
2.6.1.1 Sistatin C 20
2.6.1.2 Nötrofil gelatinase-associated lipcalin 21
2.6.2 Enzimatik aktivitesi olan üriner proteinler 22
2.6.2.1 N-Asetil beta glukozaminidaz 22
2.6.2.2 Diğer Enzimatik proteinler 22
2.6.3 Düşük molekül ağırlıklı proteinler 22

2.6.3.1 Beta-2 mikroglobulin 23
2.6.3.2 Alfa-1 mikroglobulin 23
2.6.3.3 Retinol bağlayıcı protein 23
2.6.3.4 Kidney injury molecule-1 23
2.6.3.5 Interlökin-18 24
2.6.3.6 Karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı protein 24
2.6.3.7 Mikro RNA 21 25
3. HASTALAR VE YÖNTEM 26
3.1 Çalışma Grupları 26
3.2 İzinler ve Onamlar 26
3.3 Hastaların Değerlendirilmesi ve Ölçümler 27
3.3.1 Hasta izlem formu doldurulması 27
3.3.2 Kan ve idrar örneklerinin alınması 29
3.3.3 Biyokimyasal analizler 30
3.4 İstatiksel Değerlendirme 33
4. BULGULAR 34
5. TARTIŞMA 47
6. SONUÇLAR 55
7. KAYNAKLAR 58
8. EKLER 65

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kontrast maddeye bağlı nefropati radyokontrast maddenin verilmesini takiben böbrek fonksiyonlarındaki akut bozulma olarak tanımlanır**.** Çalışmamızda konjenital kalp hastalığı olan ve tanısal amaçlı kardiyak anjiyografi yapılan hastalarda kontrast maddeye bağlı akut böbrek hasarı (ABH) gelişiminin erken göstergesi olarak mikroRNA-21 (miRNA-21)'in değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Konjenital kalp hastalığı nedeniyle izlenen ve tanısal amaçlı anjiyografi yapılması planlanan 0-18 yaş arası 44 hasta ile kronik bir hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan, benzer yaş ve cinsiyette 25 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı. Hastalardan 0, 12. saat, 24-48 saat ve 4-6 gün içinde serum sistatin-C (Sis-C), miRNA-21, BUN, kreatinin (Cr) bakılmak üzere 3 kez kan, 0. saat, 24-48 saat içinde ve 4-6 gün içinde spot idrarda beta2 mikroglobulin (B2-MG), mikroalbumin (MA), Cr düzeyleri bakılmak üzere 2 kez idrar örnekleri alındı. Kontrol olgularından ise bir kez kan ve idrar örneği alındı. Tüm olgulara vücut kompozisyon analizi (VKA) yapıldı. Hasta ve kontrol grubunun tahmini glomerüler filtrasyon hızları (tGFH)'ları orjinal Schwartz formülü (teGFH) ve düzenlenmiş Schwartz formülü (tyGFH) kullanılarak hesaplandı.

Bulgular: Hasta grubunun 22'si erkek (%50), 22'si kız (%50), kontrol olgularının 9'u erkek (%36), 16'sı kız (%64) idi. Hasta ve kontrollerin median yaşları (Çeyrekler arası aralık) sırasıyla 5.7 (8.7) ve 12.08 (7.26) yıl idi.

Hasta grubunun 0.saat, 12. saat, 24-48.saat ve 4-6.gün miRNA-21($2^{-\Delta Ct}$) ölçümlerinin kontrol grubu değerine göre anlamlı farkı olmadığı görüldü. Serum miRNA 21 düzeylerinin sıralı ölçümleri arasında da fark saptanmadı. Hastaların idrar B2-MG/Cr düzeylerinin sıralı ölçümleri de farklı bulunmadı ($p>0.05$). Hasta grubunda 24-48.saat ve 4-6.gün B2-MG/Cr değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p=0.001$, $p=0.017$).

İşlem sonrası altı günlük izlemde 44 hastanın 4'ünde (% 9.09) en az bir zaman diliminde ABH geliştiği gözlendi. Akut böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen grup arasında kontrast madde dozu ve ilaç kullanımı açısından anlamlı fark bulunamadı.

Sonuç olarak tanısal kardiyak anjiyografi yapılan hastalarda serum Sis-C değerlerinin GFH azalmadan yükselmesi, işlem sonrası böbrek fonksiyonlarının izleminde Cr'den daha yararlı olduğunu düşündürmüştür. İzlemde idrar B2-MG/Cr değerlerinin yüksek bulunması nedeniyle kontrast madde kullanımı sonrası glomerüler hasar gelişmese de tübüler hasarın gelişebileceği ve tübüler hasarı gösteren belirteçlerin de araştırılması gerektiği göz önünde bulundurulmalıdır. Mikro RNA-21 düzeyi, kontrast madde kullanımı sonrası anlamlı değişiklik göstermemiştir ancak bu konuda geniş hasta sayılarıyla ve daha uzun takip süresi olan çalışmalar yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Tübüler fonksiyonların etkilenmesi nedeniyle bu hastaların böbrek fonksiyonlarının uzun dönem takibi önerilir.

Anahtar kelimeler: Akut böbrek hasarı, kontrast madde nefropatisi, miRNA-21, Sistatin C, Beta 2 mikroglobulin

ABSTRACT

Introduction and Purpose: Contrast mediated nephropathy (CMN) is defined as an acute impairment of renal function following radiocontrast material is given. The aim of this study was to evaluate microRNA-21 (miRNA-21) as an early indicator of contrast induced acute kidney injury in children with congenital heart disease undergoing cardiac angiography.

Method: Fourty four patients with congenital heart disease undergoing cardiac angiography and 25 healthy children of similar age and gender with no chronic disease and drug use were included in the study.

Blood samples were obtained from patiens in 0, 12, 24-48 hours and 4-6 days, and in order to look for serum sistatin-C (Sis-C), miRNA-21, BUN, creatinine (Cr) levels were measured. Urine samples were obtained from patients in 0, 24-48 hours and 4-6 days, and beta2 microglobulin (B2-MG), microalbumin (MA), Cr excretion were measured. Blood and urine samples were obtained once from the controls. Body composition analysis (BCA) was performed in all patients and controls. The estimated glomerular filtration rates (eGFH) of the patient and control groups were calculated using the original Schwartz formula (eGFH) and revised Schwartz formula (erGFH).

Results: There were 22 male (%50) and 22 female (%50) with a median (interquarti range-IQR) age of 5.7 (8.7) years in patient group. Control group was consisted of 9 male (%36) and 16 female (%64) with a median (IQR) age of 12.08 (7.26) years.

There was no significant difference of 0, 12, 24-48. hours and 4-6 day miRNA-21 ($2^{-\Delta Ct}$) levels between patients and control group. There was no significant difference in serum miRNA 21 levels measured in different time periods during the follow-up. Beta 2 MG/Cr ratio at 24-48 hour and 4-6 day of the patients were significantly higher than the controls ($p=0.001$ and $p=0.017$ respectively). There were no significant difference in recurrent measurements of urine B2-MG/Cr ratio of the patients ($p>0.05$) .

Acute kidney injury is observed in 4 (9.09%) patients during 6-days follow-up period. No significant difference was found in patients with and without AKI in terms of contrast agent dose and drug use.

In conclusion, the increase in serum Sis-C levels with constant GFR in patients undergoing diagnostic cardiac angiography suggested that it was more beneficial than Cr in the follow-up of kidney function.

In the follow-up, because of the high levels of urinary B2-MG/Cr, it should be considered that although glomerular damage does not occur after contrast media use, tubular damage may develop and tubular markers should also be investigated.

Micro RNA-21 level did not show any significant change after contrast media use, hovewer, studies with larger number of patients and longer follow-up period should be performed. Long-term follow-up of the kidney function of these patients is recommended because of effected renal tubular function.

Keywors: Acute Kidney Injury, contrast induced nephropathy, miRNA-21, Sistatin C, Beta 2 microglobulin

KISALTMALAR VE SİMGELER

ABH: Akut böbrek hasarı

ACEİ: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

ARB: Anjiotensin reseptör blokeri

B2-MB: Beta2 mikroglobulin

Cr: Kreatinin

CCr: Kreatinin klirensi

ÇAA: Çeyrekler arası açıklık

DKB: Diyastolik kan basıncı

DKB-SDS: Diyastolik kan basıncı standart sapma skoru

ECW: Hücre dışı sıvı

Hb: Hemoglobin

hs-CRP: Sensitif C-reaktif protein

Htc: Hemotokrit

ICW: Hücre içi sıvı

IL-18: İnterlökin-18

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KF: Kısalma fraksiyonu

KMN: Kontrast madde nefropatisi

LTI: Yağsız doku

MA: Mikroalbumin

miRNA: mikro RNA

NGAL: Nötrofil Gelatinase-Associated Lipocalin

Plt: Trombosit

RRT: Renal replasman tedavisi

SD: Standart sapma

SDS: Standart sapma skoru

Sis-C: Sistatin C

SKB: Sistolik kan basıncı

SKB-SDS: Sistolik kan basıncı standart sapma skoru

TBilb: Total bilirubin

TBW: Total vücut sıvısı

$teGFH_{SCHW:}$ Eski schwartz formülü ile hesaplanmış glomerül filtrasyon hızı

TG: Trigliserid

tGFH: Tahmini glomerül filtrasyon hızı

TKol: Total kolesterol

$tyGFH_{SCHW:}$ Yeni schwartz formülü ile hesaplanmış glomerül filtrasyon hızı

ÜA: Ürik asit

VKA: Vücut kompozisyon analiz

VKİ: Vücut kitle indeksi

FİGÜRLER DİZİNİ

Figür 1. Prerenal ABH'ının fizyopatolojisi

Figür 2. İntrensek ABH'ının fizyopatolojisi

Figür 3. Vücut kompozisyon analizi ölçüm cihazı

Figür 4. Serum Cr düzeyi ile GFH arasındaki ilişki

Figür 5. Kontrast madde uygulaması sonrası akut böbrek hasarı gelişen hastalar

Figür 6. Hasta grubunun idrar B2MG/Cr tekrarlı ölçümleri

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı hesaplama formülleri

Tablo 2. Akut böbrek hasarının en sık görülen nedenleri

Tablo 3. Akut böbrek hasarı tanısında kullanılan ölçekler

Tablo 4. Nefrotoksik ajanlar ve böbrek üzerine etkileri

Tablo 5. Radyokontrast maddeler ve özellikleri

Tablo 6. Hasta ve Kontrol Grubunun Bazal Tetkikleri

Tablo 7. Hastaların İşlem Sonrasında Yapılan Tetkikleri

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının demogafik özellikleri

Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarının vücut kitle analizi parametreleri açısından karşılaştırılması

Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarının bazal biyokimya değerleri

Tablo 11. Hastaların sıralı kan ölçümlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

Tablo 12. Anlamlı fark bulunan sis-C sıralı ölçümlerinde yapılan ikili karşılaştırmalar

Tablo 13. Hastaların idrar B2MG/Cr ve MA/Cr sıralı ölçümlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

Tablo 14. Hasta grubunun değişkenlerle korelasyonları

Tablo 15. Hasta grubunun VKA değerleri ile korelasyonları

Tablo 16. Hasta grubunun hemogram parametreleri ile korelasyonları

Tablo 17. Hasta grubunun biyokimya parametreleri ile korelasyonları

Tablo 18. Hasta grubunun sıralı kan ölçümlerinin korelasyonları

Tablo 19. Hasta grubunun sıralı idrar ölçümlerinin kan ölçümleri ile korelasyonları

Tablo 20. Akut böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen grupların varyans analizi tablosu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut böbrek hasarı (ABH), böbrek fonksiyonlarının, ani ve kısa süre içinde bozulması nedeniyle birçok metabolizma son ürününün vücuttan uzaklaştırılamaması, su ve elektrolit dengesinin aksaması olarak tanımlanır. Akut böbrek hasarı, hasarın derecesine bağlı olarak tamamen ya da kısmen geri dönüşü olabilen bir durumdur. Altta yatan primer neden ortadan kaldırılmazsa, sürecin uzaması hasarın geri dönüşünü zorlaştırabilir. Akut böbrek hasarının erken fark edilmesi durumunda etkenin ortadan kaldırılması ve hasarı azaltabilen ya da önleyebilen tedbirlerin alınması mümkün olabilir. Birçok hastalıkta olduğu gibi, ABH patofizyolojisinin anlaşılması, tanının erken fark edilmesi ile hastalığın mortalite ve morbiditesinin azaltılması, araştırmacılar için ilgi odağı olmaya devam etmektedir. Renal hasarın oluşumunda farklı mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. Renal kan akımının azalması prerenal, böbrek hücrelerinin zedelenmesi intrensek renal ve glomerül sonrası herhangi bir yerde oluşan tıkanma nedeniyle üretilen idrarın akışının engellenmesi post renal ABH olarak sınıflandırılır (1).

Böbrek fonksiyon bozukluğunun tanımı, serum kreatinin düzeyinde artış ya da idrar çıkışının azalması prensiplerine göre yapılır. İntrensek akut böbrek hasarında, glomerüler ve tübüler fonksiyonlardaki bozukluk nedeniyle üre, Cr, fosfor, ürik asit (Üa), potasyum, sis-C gibi maddelerin kan düzeyleri sıklıkla artar (2).

Radyokontrast maddeler nefrotoksik ABH'nın önemli nedenleri arasındadır. Kontrast maddeye bağlı nefropati radyokontrast maddenin verilmesini takiben renal fonksiyonlardaki akut bozulma olarak tanımlanır ve erişkinlerde akut böbrek yetersizliğine bağlı hastaneye yatışlarının yaklaşık % 10-15'inden sorumludur. Kontrast madde nefropatisi (KMN), sepsis, kanama, solunum yetersizliği gibi hayatı tehdit eden komplikasyonları arttırır ve hastanede kalış süresini uzatır. Ayrıca bu hastalar uzun dönemde kronik böbrek hastalığı gelişme riski taşırlar. Bu nedenle kontrast madde nefopatisinin önlenmesi ve tedavisi büyük önem taşır (3).

Serum Cr düzeyi kontrast madde verilmesinin ardından yaklaşık 24-48 saat içinde yükselmeye başlayarak 3-5. günde tepe yapar. Çoğunlukla 1-3 haftada serum Cr düzeyi normale döner. Ancak bazen bu normale dönüş olmaz ve geri dönüşümsüz

böbrek işlev bozukluğuna ilerleyebilir. Her ne kadar çoğu olguda kalıcı hasar olmasa da çalışmalar KMN'nin hastanede yatış süresinde uzamaya neden olduğunu göstermiştir (1, 2, 3). Kontrast maddeye bağlı nefropatinin patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber böbrek damarlarında vazokonstrüksiyon, oksidatif stres, serbest radikal hasarı ve endotel fonksiyon bozukluğu gibi faktörlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Hastaların kontrast madde maruziyeti öncesinde GFH düşüklüğü, kalp yetmezliği, tromboembolik olay öyküsü, nefrotoksik ilaç kullanımı öyküsü olması ve hidrasyonunun iyi olmaması hastayla ilişkili risk faktörleridir (4).

Kontrast madde nefropatisini önleyebilmek için yapılan çalışmalarda, hidrasyon durumu ile ilgili anlamlı sonuçlar bulunmuştur, ancak normal böbrek fonksiyonları olan hastalarda hidrasyonun anlamlı bir etkisi kanıtlanamamıştır. Kontrast maddenin osmolaritesi ve miktarı akut böbrek hasarı gelişiminde en önemli risk faktörleridir (5).

Kontrast madde nefropatisine bağlı akut böbrek hasarı kronik böbrek hastalığına yol açabileceğinden, erken tanı ve tedavi önemlidir. Bu hastalarda akut böbrek hasarı, serum kreatinin değerleri daha yükselmeden başlamış olur. Bu nedenle KMN'nin erken tanısı için Cr'den daha önce yükselen ölçülebilir belirteçler üzerinde çalışılmaktadır (6).

MikroRNA (miRNA)'lar endogen, protein kodlaması yapmayan, 18-22 nukleotidli küçük RNA molekülleridir. Haberci RNA'ya (mRNA) bağlanarak gen expresyonunu suprese ederler. Hücre döngüsünde apopitoz, hücre proliferasyonu, diferansiyasyon ve hücrenin gelişmesinde yer alırlar (6). Hayvan deneylerinde ve az sayıda yapılan insan çalışmalarında bazı hastalıkların patogenezinde rol aldıkları bildirilmiştir. Özellikle böbrek hücreli karsinom, diyabetik nefropati, nefritik sendrom, renal fibrozis, lupus nefriti, akut pyelonefrit ile ilgili çalışılmalar mevcuttur (7-9). MikroRNA'ların etkileri organ ve doku spesifiktir. Özellikle miRNA 21'in böbrek üzerine olan etkileri böbrek hastalıklarında tanı, tedavi ve klinik izlemde önem kazanmaktadır. Yapılan hayvan çalışmalarında böbrek hasarında erken dönemde miRNA 21 düzeyinde artış olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca miRNA 21 sentezinin engellenmesi durumunda böbrek hasarında artış olduğu ve hayvanlarda görülen böbrek rejenerasyonunun olmadığı gözlemlenmiştir (10). MikroRNA 21'in erişkinlerde kardiyak cerrahi sonrası kontrast maddeye bağlı gelişen akut böbrek

hasarı ile ilişkisi az sayıda çalışmada bildirilmiştir, ancak literatürde görüldüğü kadarıyla miRNA-21'in çocuklarda KMN'nin erken tanısındaki rolü ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır (11). Erişkin çalışmalarındaki bulgulara dayanarak, kontrast maddeye bağlı gelişen akut böbrek hasarında miRNA-21'in çocuklarda da erken gösterge olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Çocuklarda yapılacak çalışmalarda miRNA düzeylerinin serum Cr değerleri henüz yükselmeden önce anlamlı olarak arttığı saptanırsa, kontrast maddeye bağlı gelişebilecek akut böbrek hasarının erken tanısı konularak uygun tedavi ile akut komplikasyonlar ve uzun dönemde kronik böbrek hasarı gelişmesi önlenebilir.

Bu projede konjenital kalp hastalığı olan ve tanısal amaçlı kardiyak anjiyografi yapılan hastalarda kontrast maddeye bağlı akut böbrek hasarı gelişiminin erken göstergesi olarak miRNA-21'in değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

Böbrekler, çift taraflı paravertebral ve retroperitoneal yerleşimli, uzunlukları doğumda 4-4.5 cm olup, erişkin dönemde 10-11.5 cm'ye erişen organlardır. Böbreğin fonsiyonel birimi nefronlardır ve bireysel olarak değişebilmekle birlikte her iki böbrekte yaklaşık bir milyon nefron bulunur. Kardiyak atım ile sistemik dolaşıma katılan kanın % 20-25'i böbrekler tarafından alınır. Metabolik atıkların temizlenmesi için gerekli olan bu dolaşım yolu, böbreğin kendi hücrelerinin de gereksinimlerinin temininde önemlidir. Böbrek perfüzyon basıncında değişiklik olduğunda bu durum çeşitli dengeleyici sistemlerle kompanse edilmeye çalışılır.

Normal durumlar altında, sistemik kandan böbreklere kan afferent arterioller ile gelir, glomeruler kapillerden geçerek efferent arterioller aracılığıyle tübüllere ulaşır. Sistemik kan volümü ve basıncındaki büyük değişimler karşısında böbrekler, GFH dengeli olarak tutabilecek hassas bir otoregülasyon yeteneğine sahiptir. Değişen hemodinamik şartlar altında bu denge, afferent ve efferent arteriollerin kasılması ya da gevşemesi yoluyla sağlanır. Örneğin hafif ya da orta derecede bir dehidratasyon varlığında katekolaminler ve anjiotensin II artışı sonucu vazokonstrüksiyona bağlı renal perfüzyon azalır. Bu durumda afferent arteriol dilatasyonuna yol açan vasodilatatör prostaglandinlerin salgılandığı ve bu yolla GFH'nın korunabildiği otoregülasyon mekanizması devreye girer. Dehidratasyonun devam etmesi durumunda ya da ağır dehidratasyonda bu otoregülasyon mekanizması çalışamaz ve intraglomerüler hemodinami bozulur, GFH düşmesine neden olan çok daha şiddetli bir vasokonstüksiyon meydana gelir. Volüm azalmasını engellemeye, su ve tuz kaybını azaltmaya yönelik bu koruyucu mekanizmanın aşırı işlemesi, renal iskemi ve takiben ABH oluşumu ile sonuçlanabilir (12).

2.1. Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en yararlı belirleyici GFH'dır. Her iki böbrekteki fonksiyon gören nefron sayısının, her nefron birimine ait GFH ile çarpımı total GFH'nı verir. Birim nefrona ait filtrasyon hızının düşmesi ya da fonksiyon gören nefronların hasarlanarak sayılarının azalması, GFH düşüşüne neden

olur. Glomeruler filtrasyon hızı böbreklerin bir dakika içerisinde herhangi bir A maddesini kaç ml plazmadan arındırdıklarını gösterir. Glomeruler filtrasyon hızı hesaplamak için kullanılacak olan ideal maddenin aşağıdaki özelliklere sahip olması gereklidir (13, 14) :

a- Stabil bir plazma konsantrasyonu olması
b- Toksik olmaması
c- Bireysel metabolizma değişkenliğinin az olması
d- Diğer endojen ya da ekzojen maddelerden etkilenmemesi
e- Glomerülden filtre edilmesi ancak tübülüslerden geri emilim ya da sekresyonunun olmaması
f- Böbreklerde sentezlenmemesi ve metabolize olmaması

Sonuç olarak, ölçülen değerin tam olarak glomerülden filtre edilen maddeyi yansıtması, ayrıca kolay erişebilir olması ve yaygın kullanımına imkan veren bir fiyata sahip olması da gereklidir.

2.1.1. İnülin klirensi

İnülin, yukarda belirtilen ideal belirteç olma özelliklerinin tümünü taşıması nedeniyle GFH ölçümünde altın standart olarak kullanılmaktadır. Eksojen bir polisakkarid olması nedeniyle sabit kan konsantrayonu sağlamak için damar içine devamlı infüzyon ya da tek seferlik bolus enjeksiyon yöntemleri ile uygulanır. Devamlı infüzyon metodunda, infüzyonun en az 3-4 saat uygulanması gereklidir. Sabit kan düzeyi sağlandıktan sonra her 30 dakikada plazma ve idrar örnekleri alınarak inülin düzeyleri bakılır. Bu ölçümler 4-5 kez tekrar edildikten sonra elde edilen ortalama değer, tahmini GFH olarak kabul edilir. Küçük çocuklarda idrar alınabilmesi için mesane kateterizasyonu gerekmesi ve infüzyon süresi nedeniyle hastane yatış süresini uzatması, çoklu kan örneği alınması gibi nedenlerle rutinde uygulanmamaktadır. İnülinin tek seferde enjeksiyonu yönteminin devamlı infüzyon yöntemine göre avantajları bulunur. Daha kısa sürede işlemin tamamlanması ve hastane yatışının uzamaması en önemli kolaylıklardır. Kan örneği alma periyotları iki yöntemde de benzerdir ancak, devamlı infüzyon yönteminde alınan kan örneklerinin miktarının daha fazla

olması tek sefer enjeksiyon yönteminin çocuklarda uygulanabilir olmasını sağlar (14).

2.1.2. İohexol klirensi

İnülin klirensine alternatif olarak kullanılan bu yöntemde noniyonik ve düşük ozmolariteli bir radyokontrast madde olan iohexol kullanılmaktadır. Iohexol, böbreklerden metabolize olmaksızın tümüyle süzülür. Radyolojik incelemelerde kullanılan dozun 10-50 kat daha azı kullanılması nedeniyle birçok klinik çalışmada kullanılabilirliği onaylanmıştır. Bu yöntemle hesaplanan GFH değerlerinin inülin klirensine çok yakın değerlerde olduğu ve yan etki gözlenmediği bildirilmektedir (13, 15).

2.1.3. Nükleer glomerül filtrasyon hızı ölçüm yöntemleri

Glomerüler filtrasyon hızının hesaplanmasında 51Krom-etilen diamintetraasetik asit (^{51}Cr-EDTA), 99mTeknesyum-dietilenetriamin pentaasetik asit (^{99m}Tc-DTPA) ve 125I-iyotalamat enjeksiyonlarını takiben radyoaktivite sayımı yapılarak GFH'nı ölçen sintigrafik yöntemler de kullanılabilir (16).

2.1.4. Kreatinin klirensi

Serum Cr ideal GFH ölçümü için istenen özellikleri taşımamasına rağmen, kreatinin klirensi (CCr) GFH'nın hesaplanmasında en yaygın kullanılan yöntemdir. Kanda ve 24 saatlik idrar örneğinde Cr atılımının ölçümü ile hesaplanır.

$$\textbf{CCr}\ (\text{ml/dakika/1.73m}^2): \frac{\text{İdrar kreatinin (mg/dl) X Günlük idrar hacmi (ml) X 1.73}}{\text{Serum kreatinin (mg/dl) X1440 X BSA}}$$

Kreatinin klirensi hafif ya da orta derece GFH azalmalarını saptamaya hassas değildir. Çocuklarda serum Cr düzeyi yaş, cinsiyet, malnutrisyon, beslenme ve kas kitlesine bağlı olarak değişir GFH'nı tam olarak yansıtamaz. Kreatinin kas hücrelerinden kaynaklanan bir aminoasit türevidir, serbest olarak filtre edilir,

inülinden farklı olarak idrarda bulunan miktarın yaklaşık %10'u proksimal tübülüslerden filtrasyon sıvısına atılır. Sekrete edilen miktar bireysel olarak değişkenlik gösterir ve GFH azaldıkça bu oran artar. Kreatinin avantajı ise endojen üretilen bir madde olması nedeniyle inülin gibi dışarıdan enjeksiyona ihtiyac duyulmaz. Çocuklarda idrar toplamanın zor olması formülün kullanımını zorlaştırmasına rağmen, uygulama kolaylığı nedeniyle klirens hesabı için pratikte en fazla kullanılan yöntem olma özelliğini korumaktadır (17).

2.1.5. Tahmini glomerül filtrasyon hızı hesaplamaları

Glomerüler filtrasyon hızının kolay ve çabuk hesaplanabilmesi için, birçok araştırmacı tahmini formüller aramaya yönelmiştir. En yaygın kullanılan t-GFH formülü Schwartz tarafından 1976 yılında tanımlanmıştır (13). Aynı yıl yayınlanan başka bir makalede de Counahan formülü bildirilmiştir (18). Her iki formülde de plazma Cr ve boy kullanılmaktadır. Böbrek fonksiyonlarının tespitinde büyük çoğunlukla Cr kullanılan formüller geçerli olmakla beraber, serum sis-C düzeyi kullanılarak GFH'nı hesaplayan formüller de geliştirilmiştir (17, 19).

Tablo 1. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı hesaplama formülleri

Formül Adı	Kullanılan parametre	Formül Hesaplanması
Schwartz (13)	Serum kreatinin	Boy (cm) x k^{*} /S-cr
Modifiye Schwartz (14)	Serum kreatinin	Boy (cm) x 0.413 /S-cr
Counahan-Barratt (18)	Serum kreatinin	0.43 x boy (cm) /S-cr
Filler-Lapage (17)	Serum sistatin C	$91.62 \times (1/\text{S-cysC})^{1.123}$
Zappitelli (19)	Serum sistatin C	$75.94 \times (\text{cysC})^{-1.17} \times 1.2^{(\text{tx**hastası ise})}$

*k: <1 yaş=0.45, 1-12 yaş ve adolesan kız (>12 yaş)= 0.55, adolesan erkek (>12 yaş)= 0.70, **tx: transplantasyon

2.2. Akut Böbrek Hasarı

Akut böbrek hasarı, böbreğin atık ürünleri vücuttan uzaklaştırma, sıvı ve elektrolit dengesini düzenleme gibi fonksiyonlarını kısa süre içinde kaybetmesi olarak tanımlanır. Bu durumun, tamamen ya da kısmen geri dönüşümlü olduğu

kabul edilir. Akut böbrek hasarı geçiren hastaların bir kısmında, uzun dönemde kalıcı hasar oluştuğu gösterilmiştir (1, 20, 21).

Akut böbrek hasarının görülme sıklığı çalışmalarda değerlendirilen hasta grubuna göre değişik oranlarda bildirilmektedir. Hastanede yatan hastalar arasında yaklaşık % 1-7 oranında görülmekte iken, yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda bu oranın % 1-25'e kadar arttığı görülmektedir. Bu oranın çocuk hastalarda % 50-70'e kadar arttığı bildirilmektedir (22). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, ABH sebeplerinin belirgin bir değişime uğradığı ve etiyolojide iskemi, sepsis ve özellikle de nefrotoksik ilaç kullanımının, primer böbrek hastalıklarının önüne geçtiği gösterilmiştir (23, 24).

Fizyopatolojilerine göre ABH prerenal, renal ve postrenal olarak üç farklı alt gruba ayrılır.

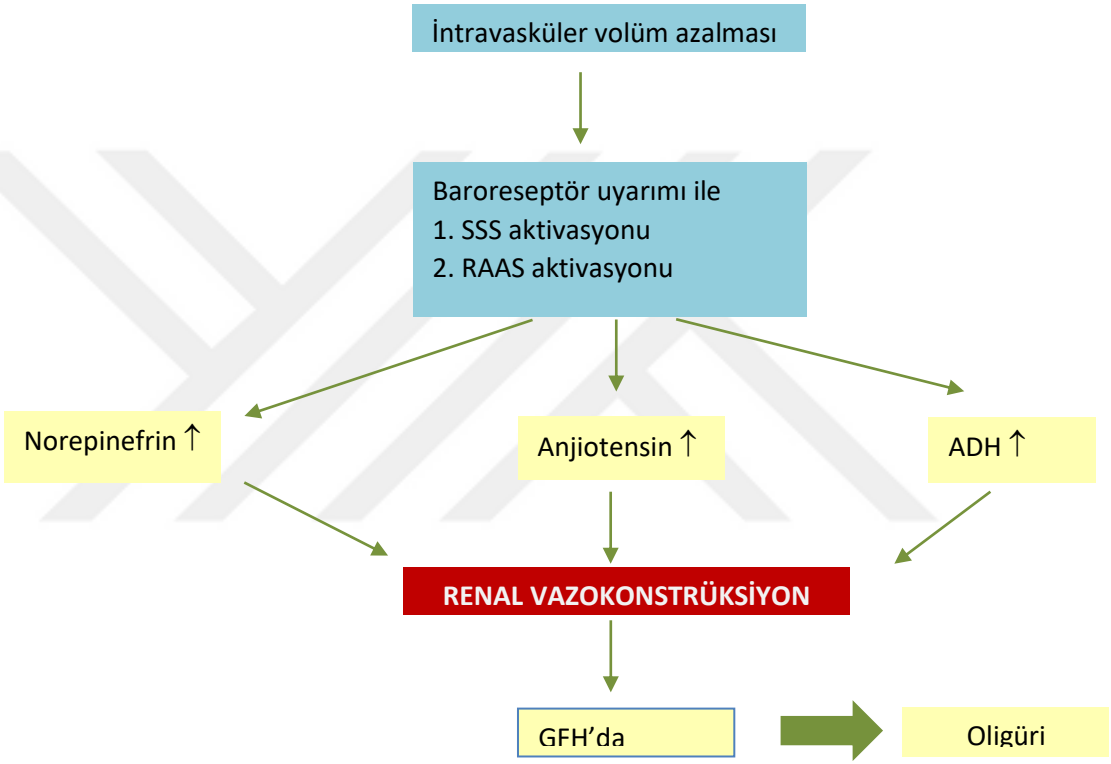
2.2.1. Prerenal akut böbrek hasarı

İntravasküler volümün ya da etkin kan volümünün azalması nedeniyle böbreklerin kanlanmasının bozulması sonucu ortaya çıkan tablodur. Gerçek bir böbrek hasarı olmayıp, kan volümü ve hemodinamik durumlar etkin kompansasyon mekanizmasıyla düzeltildiğinde hasar ortadan kalkabilir. Nedenler ortadan kaldırılmazsa renal ABH ile sonlanır.

İntravasküler volümün azalmasının en önemli sebepleri arasında kanama, dehidratasyon, renal veya adrenal hastalıklar, santral ya da nefrojenik diabetes insipidus, yanıklar, sepsis, nefrotik sendrom, travmatize dokudan kayıp ve kapiller kaçış sendromu bulunur. Etkin kan volümünün azalmasının sebepleri arasında konjestif kalp yetmezliği, kardiyak tamponad ve hepatorenal sendrom yer alır (Tablo 2).

İntravasküler volüm azalması ile böbrek kanlanması azaldığında baroreseptör aktivasyonu ile sempatik sinir sistemi ve renin anjiyotensin sistemi aktive olur. Sonuç olarak renal vazokonstrüksiyon ve GFH'da azalma olur (Figür 1). Renal hipoperfüzyona cevap olarak bazı kompansasyon mekanizmaları devreye girer ve GFH normal sınırlarda tutulmaya çalışılır. Renal miyositlerin uyarılması ile gelişen myojenik refleks, intrarenal vazodilatatör

prostoglandinlerin ve atrial natriüretik polipeptit salınması ile aferent arteriolde vazodilatasyon gelişir. Anjiyotensin II salınımının artması ile de aferent ve eferen arteriollerde vazokonstrüksiyon oluşur. Anjiyotensin II'nin eferent arterioldeki vazokonstrüksiyon yapıcı etkisi aferent arteriole göre daha fazladır ve glomerül içi filtrasyon basıncının normal sınırlarda tutulmasını sağlar. Renal perfüzyon bozukluğunun uzaması durumunda renal kompansasyon mekanizmaları yetersiz kalır ve intrensek böbrek hasarı gelişir (1, 24).

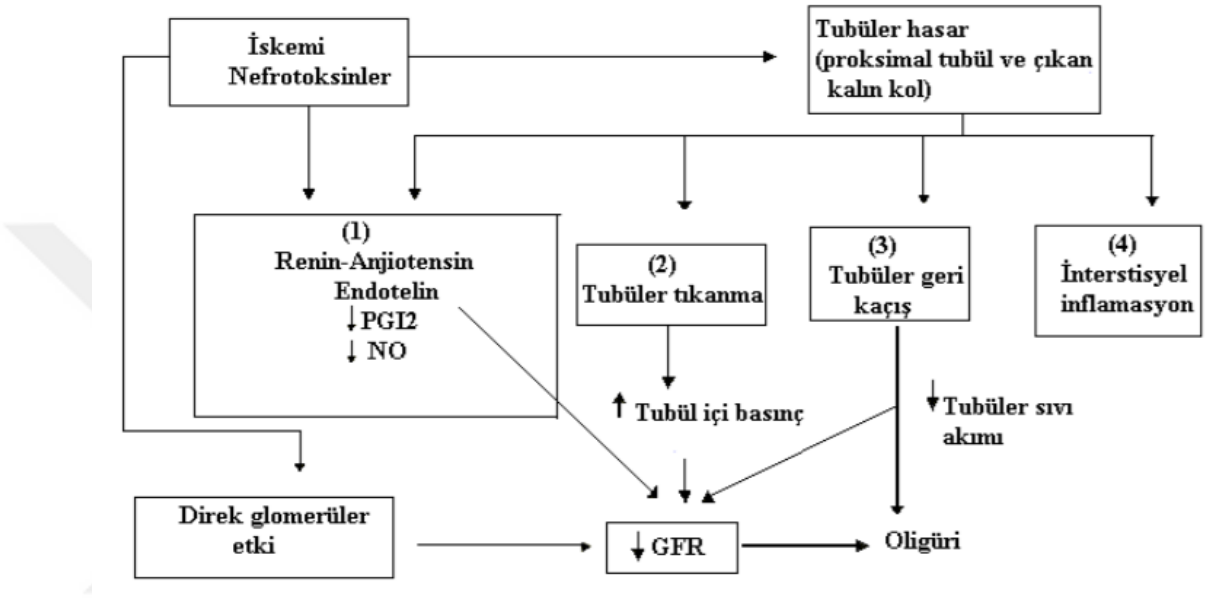


Figür 1. Prerenal ABH'ının fizyopatolojisi

2.2.2. Renal (intrensek) akut böbrek hasarı

Hipoksi, uzamış iskemi ve nefrotoksinler intrensek ABH'nın en önemli sebepleri arasında yer alır (Tablo 2). Patogenezi tam olarak bilinmese de intrensek ABH başlamasıyla tübülüs hücrelerinde intrasellüler ATP azalması

birçok metabolik reaksiyonun başlamasını tetikler (Figür 2). Hasarın oluşmasında hücre içi kalsiyum, nitrik oksit ve reaktif oksijen bileşikleri konsantrasyonlarındaki artışın etkili olduğu düşünülmektedir (1, 24).



Figür 2. İntrensek ABH'ının fizyopatolojisi

GFR: glomerül filtrasyon hızı, PGI2: prostoglandin I2, NO: nitrik oksit

2.2.3. Postrenal akut böbrek hasarı

Üretranın tıkanması veya iki taraflı üreterlerin tıkanması ile idrar akımının engellenmesi durumunda oluşur. En sık nedeni posterior üretral valve, çift taraflı üreteropelvik birleşke darlığı, çift taraflı tıkayıcı üreterosel gibi konjenital malformasyonlardır. Taşlar, pıhtılar, tümör yenidoğan dönemi sonrasındaki etiyolojide yer almaktadır (Tablo 2). Obstrüksiyonun giderilmesi sonucu böbrek hasarı genellikle iyileşir (1).

Tablo 2. Akut böbrek hasarının en sık görülen nedenleri

Tip:	Etyoloji:
Prerenal ABH	❖ İntravaskuler volümde azalma Dehidratasyon, kanama, kusma, diüretik kullanımı, yanıklar, şok ❖ Efektif intravasküler volümde azalma Konjestif kalp yetmezliği, aritmiler, sepsis, nefrotik sendrom
Renal ABH	❖ Akut tübüler nekroz(vasomotor nefropati) ▪ Uzamış iskemi-hipoksi ▪ Nefrotoksinler İlaçlar (NSAID, ACE i.) Endojen toksinler (hemoglobin, miyoglobin) Eksojen toksinler (etilen glikol, metanol) ❖ Ürik asit nefropatisi ve tümör lisis sendromu ❖ İnterstisyel hastalıklar ▪ İnterstisyel nefrit ▪ Enfeksiyonlar ▪ İnfiltartif hastalıklar ❖ Glomerülonefritler- ▪ Hızlı ilerleyen glomerülonefrit ▪ Postinfeksiyöz glomerülonefr ▪ Membranoproliferatif glomerülonefrit ❖ Vasküler lezyonlar ▪ Renal ven trombozu ▪ Renal arter trombozu ▪ Kortikal nekroz ▪ Hemolitik üremik sendrom ▪ Vaskülitler
Postrenal ABH	❖ Soliter böbrekte obstrüksiyon (taş, tümör, pıhtı) ❖ Bilateral üreteral obstrüksiyon (bilateral taş, bilateral üreteropelvik ya da üreterovesikal bileşke darlığı) ❖ Üretral obstrüksiyon (taş, posteroüretral valve) ❖ İdrar retansiyonuna neden olan ilaçlar ❖ Dışardan tümör basısı

Akut böbrek hasarının tanımı ile ilgili görüş birliğine varılamamıştır. Çocuklarda kullanılan standart bir tanım henüz bulunmamaktadır. Bu amaçla 2004 yılında ABH ile ilgili RIFLE (risk, injury, failure, loss ve end-stage) kriterleri tanımlanmıştır (Tablo 3) (24). Çocuk hastalara yönelik 2007 yılında pediatrik RIFLE (p-RIFLE) sınıflaması yapılmıştır (Tablo 3) (23). Akut Kidney Injury Network tarafından da 2007 yılında üç evreden oluşan AKIN sınıflaması yayınlanmıştır (Tablo 3) (25). Kidney Improving Global Outcomes ABH çalışma grubundan da (KDIGO) 2012 yılında AKIN evrelerine benzer üç evreden oluşan tanımlama bildirilmiştir (Tablo 3) (25). Bu tanımlamalar, hastaların tanısı ve takibinde kolaylık ve ABH'nın şiddetini belirlemede standardizasyon sağlamıştır.

Tablo 3. Akut böbrek hasarı tanısında kullanılan ölçekler

Ölçek Adı	Derecesi	Serum Kreatinin/ t-GFH	İdrar Çıkışı
RIFLE	R- Risk I – İnjury (hasar) F- Failure (fonksiyon kaybı) L- Loss (fonksiyon kaybı) E- End stage (son dönem)	x 1.5 artış ya da ≥ % 25 GFH azalması x 2 artış ya da ≥ % 50 GFH azalması x 3 artış ya da ≥ kreatinin 4mg/dl ya da % 75 GFH azalması > 4 hafta tüm böbrek fonksiyon kaybı > 3 ay tüm böbrek fonksiyon kaybı	<0.5ml/kg/sa, 6 saat <0.5ml/kg/sa, 12 saat <0.3ml/kg/sa, 24 saat ya da 12 saat anüri
p-RIFLE	R- Risk I – İnjury (hasar) F- Failure (fonksiyon kaybı) L- Loss (fonksiyon kaybı) E- End stage (son dönem)	>%25 t-GFH azalması >%50 t-GFH azalması >%75 t-GFH azalması ya da t-GFH<35 ml/dak/1.73m^2 > 4 hafta tüm böbrek fonksiyon kaybı >3 ay tüm böbrek fonksiyon kaybı	<0.5ml/kg/sa 8 saat <0.5ml/kg/sa 16 saat <0.3ml/kg/sa 24 saat ya da 12 saat anüri
AKIN	Evre 1 Evre 2 Evre 3	≥0.3mg/dl ya da 0.5-1 kat artış 1-2 kat artış ≥ 3 kat artış ya da akut 0.5mg/dl artışla ve 4mg/dl ya da renal replasman tedavisi başlanması	<0.5ml/kg/sa 6 saat <0.5ml/kg/sa 12 saat <0.3ml/kg/sa 24 saat ya da 12 saat anüri
KDIGO	Evre 1 Evre 2 Evre 3	x 1.5-1.9 artış 7 gün içinde ya da ≥0.3mg/dl 48 saat içinde x 2-2.9 artış x 3 artış ya da ≥4mg/dl ya da renal replasman tedavisi başlanması ya da hasta <18 yaş ise t-GFH<35 ml/dak/1.73m^2	<0.5ml/kg/sa 6-12 saat <0.5ml/kg/sa ≥12 saat <0.3ml/kg/sa ≥24 saat ya da 12 saat anüri

t-GFH: tahmini glomerül filtrasyon hızı

Akut böbrek hasarı tedavisinin hedefleri, hasara neden olan primer hastalığın ve komplikasyonların tedavisi, uygun sıvı ve yeterli kalorinin alımının sağlanmasıdır. Uygun ve yeterli beslenme destekleyici tedavinin ana prensiplerindendir (1). İyi ve dengeli beslenme, katabolizma ve malnutrisyonun önlenmesinin yanı sıra böbrek iyileşmesini de hızlandırır. Günlük kalori ihtiyacı, ortalama infantlarda 120 kcal/kg/gün ve daha büyük çocuklarda 40-50 kcal/kg/gün kabul edilir (24, 26). Prerenal ABH olan hastaların tedavisinde dehidratasyonun düzeltilmesi için erken ve yeterli sıvı tedavisi büyük önem taşır. Hipoproteinemi ya da kan kaybı söz konusu ise plazma ya da kolloid içeren solüsyonlar tercih edilir. Renal ABH olan hastalarda öncelikle böbrek yetmezliğine neden olan primer hastalık tedavi edilmelidir. Aldığı çıkardığı mayi miktarı ve günlük ağırlık takibi yakından izlenmelidir (24). Sıvı yükünü azaltmak için diuretikler kullanılabilir. Diuretiklerin ABH tedavisinde kullanılmasına rağmen, yapılan bazı çalışmalarda diyaliz ihtiyacını azaltmadığı, mortalite oranında değişiklik yapmadığı gösterilmiştir. Vazoaktif aminlerin ABH yönetiminde kullanılması ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Vazoaktif aminler vasodilatasyon yaparak renal perfüzyonu arttırır ve natriürezi uyararak idrar çıkışını sağlar. Dopamin, fenoldopam, dobutamin ve atrial natriüretik peptid ABH tedavisinde kullanımı denenen vazoaktif maddelerdir. Böbrek perfüzyonunu arttırmanın yanında ciddi yan etkilerinin bulunması nedeniyle daha çok klinik çalışmaya ihtiyaç vardır (1, 24, 27). Postrenal ABH olan hastalara yaklaşımda, obstruksiyon ortadan kaldırılmalıdır. ABH konservatif ve medikal tedaviye rağmen düzelmeyebilir ve renal replasman tedavisine (RRT) ihtiyaç olabilir. Renal replasman tedavisinin başlıca endikasyonları, eksojen ve endojen toksinlerin uzaklaştırılması, medikal tedaviye yanıtsız sıvı-elektrolit-asit-baz denge bozuklukları, tedaviye dirençli hipervolemi ve buna ikincil gelişen hipertansiyon, kalp yetmezliği gelişmesi, üremik ensefalopati ve sepsistir (1, 24, 26, 28).

2.3 Biyoimpedans Yöntemi İle Vücut Kitle Analizi

Biyoimpedans yöntemi ile VKA, belirli frekans ya da frekanslardaki elektrik akımı uygulamasına vücudun gösterdiği direnç yanıtlarının ölçülmesi prensibine dayanır. Vücut kompozisyon analizi ile vücudu oluşturan su, yağ dokusu ve yağ dışı doku miktarları belirlenebilir (29). Önceleri tek frekans (50 ya da 100 kHz)

kullanılarak biyoimpedans analizi, daha sonra çoklu frekanslar kullanılarak biyoimpedans sprektroskopisi olarak uygulanmıştır. Bu yöntemle sıvı dengesinin tayini, VKA ile yağ dokusu- yağsız doku dengesi normal kişilerde doğru şekilde yapılabilir. Vücut kitle indeksi artmış ya da azalmış olanlarda sonuçların güvenilir olmadığı görülmüştür. Bu yöntem Body Composition Monitor, Fresenius (BCM, Fresenius) cihazı kullanılarak uygulanmaktadır (Figür 3) (30). Ölçümler en küçüğü 5 kHz, en büyüğü 1000 kHz olmak üzere 50 farklı frekansta yapılır. Küçük frekanslarda, akım hücre zarını geçemediğinden hücre dışı vücut suyu belirlenirken, yüksek frekanslarda hücre tam bir iletken gibi davrandığından total vücut suyu ölçümü yapılmaktadır. Bunun yanında bireyin ölçülen ağırlığının vücut sıvısı, yağ dokusu ve yağ dışı doku olarak ayrımı yapılabildiği için beslenme durumu da değerlendirilebilir (31).



Figür 3. Vücut kompozisyon analizi ölçüm cihazı

Ölçüm yapılacak bireyler iletken olmayan bir yüzeyde sırtüstü yatırılır, aynı taraf el ve ayak dorsal yüzeylerine ikişer adet yapışkanlı elektrot yerleştirilir. Elektrotlar ve cihaz arasında sağlanan bağlantı ile ölçümler yapılır.

2.4. Nefrotoksik Akut Böbrek Hasarı

Nefrotoksisite, ABH'na yol açan en önemli nedenlerden biridir. Böbrekler glomerüler filtrasyon ve metabolik görevlerini yerine getirebilmek için sistemik dolaşımdan, organ boyutundan orantısız olarak büyük miktarda kan alırlar. Bu

nedenle böbrek damarları, tübüller, glomerül ve intertisyel dokulardaki hücreler kandaki toksinlerle karşılaşırlar. Nefron boyunca gerçekleşen su ve solüt madde emilimi ile, hasarlanmaya karşı çok hassas olan tübül epitel hücreleri, kan dolaşımından daha yoğun konsantrasyondaki toksinlere maruz kalır. Toksik maddeler ile hasar oluşumunda, böbrek hemodinamisinin değişmesine bağlı hasarlanma, tübül epitel hücresine direk toksik etki, toksin ya da metabolitlerinin çökmesine bağlı tübüler obstuksiyon ile idrar akımının engellenmesi, intertisyel inflamasyon ve trombotik mikroanjiyopati gibi farklı mekanizmalar etkili olabilir (22).

Nefrotoksik böbrek hasarına yatkınlığı arttıran faktörler arasında yaş, farmakogenetik, altta yatan temel hastalık, toksin maddenin dozu ve eş zamanlı kullandığı tedaviler sıralanabilir. Sorumlu toksinlerin başında ilaçlar gelmektedir. Vücuda dışarıdan alınan (etilen glikol, metilen) ve vücutta meydana gelen (hemoglobin, miyoglobin) maddeler de nefrotoksik ABH oluşmasında rol oynayabilir (32).

İlaç kullanımına bağlı ABH, günümüzde giderek artan bir morbidite ve mortalite nedenidir. Yapılan çalışmalardan birinde hastane kaynaklı nefrotoksik ABH'nın yaklaşık %20'sinden ilaçların sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bir başka çalışmada da hastane yatışı sırasında ABH gelişen olgularda nefrotoksik etkinin etiyolojideki katkısı %8-60 olarak belirtilmektedir. Antibiyotiklerin % 3-11, ACEİ'nin %0.5-7, nonsteroid antiinflamatuar ilaçların (NSAID) % 3-22 ve radyokontrast maddenin % 2-12 nefrotoksik ABH oluşturduğu bildirilmiştir (22, 32).

İlaçlar ve toksik etki mekanizmaları tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Nefrotoksik ajanlar ve böbrek üzerine etkileri

Patofizyoloji	İlaçlar
Prerenal yetmezlik	NSAID, ACE inhibitorleri, siklosporin A, norepinefrin, AT2-reseptör antagonisti, diüretik, interlökin, kokain, mitomisin C, takrolimus, estrojen, quinin
Akut tübüler nekroz	Antibiyotikler (aminoglikozidler, sefalosporinler, amfoterisin B, rifampisin, vankomisin, foskarnet, pentamidin), NSAID , glafenin, kontrast maddeler, asetaminofen, siklosporin A, sisplatin, intravenöz immunglobulin, dextran, maltoz, sukroz, mannitol, ağır metaller
Akut intertisyel nefrit	Antibiyotikler (Siprofloksasin, metisilin, penisilin G, ampisilin, sefalosporin, oxasilin, rifampisin), NSAID, glafenin, asetilsalisilik asit, fenoprofen, naproxen, fenilbutazone, piroksikam, tolmetin, zomepirak, kontrast madde, sulfonamid, tiyazidler, fenitoin, furosemid, allopurinol, simetidin, omeprazol, fenindion
Tübül obstrüksiyonu	Sulfonamid, metotreksat, methoxyfluran, glafenin, triamteren, asiklovir, etilen glikol, proteaz inhibitörü
Hipersensitivite	Penisilin G, ampisilin, sulfonamid
Trombotik mikroanjiyopati	Mitomisin C, siklosporin A, oral kontraseptifler

NSAID: nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar

2.5. Kontrast Madde İlişkili Nefrotoksisite

Radyokontrast maddeler nefrotoksik ABH'nın önemli nedenleri arasındadır. 1950 yıllarında multiple myelom hastasına çekilen intravenöz pyelografi sonrasında ilk kez KMN bildirilmiştir. Teknolojik gelişmelere rağmen

günümüzde genel popülasyonun % 1-2 , yüksek riskli grubun % 50'sinde KMN görülmektedir, çocuklarda insidansı tam olarak bilinmemektedir (32-34).

2.5.1. Tanım

Kontrast madde nefropatisi tanımı, altta yatan başka bir neden yokken, radyokontrast madde uygulamasından sonra 48 saat içinde, serum Cr konsantrasyonunun >0.5 mg/Dl (>44 mmol/L) ya da bazal değerinin % 25'i ve fazlası artması olarak tanımlanmıştır (33, 34).

2.5.2. Patofizyoloji

Kontrast maddeye bağlı nefropatinin patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber iki mekanizmanın etkin olduğu düşünülmektedir. İlk mekanizmaya göre, kontrast madde uygulanmasından sonra gerçekleşen vazoaktif maddelerin dengesiz salınması sonucu vasokonstrüksiyon oluşur. Endotelin, adenozin artışı ve prostaglandin, nitrik oksit azalmasının sorumlu olduğu bu uzamış vasokonstrüksiyona bağlı medüller iskemi ve akut tübüler nekroz meydana gelir. Diğer teoriye göre, kontrast maddenin direkt sitotoksik etkisi ile salınan serbest oksijen radikalleri hasar oluşturmaktadır (32, 34).

Hastaların kontrast madde maruziyeti öncesinde GFH düşüklüğü, kalp yetmezliği, diyabet, tromboembolik olay öyküsü, nefrotoksik ilaç kullanımı öyküsü olması ve hidrasyonunun iyi olmaması hastayla ilişkili risk faktörleridir (5, 35). Kontrast maddenin ozmolaritesi ve miktarı ABH gelişiminde etkilidir. Kontrast maddeler yüksek ozmolar, düşük ozmolar ve izo-ozmolar olarak üç gruba ayrılırlar. Kullanılan radyokontrast maddeler ve özellikleri tablo 5'te gösterilmiştir (36).

Tablo 5. Radyokontrast maddeler ve özellikleri

Etken madde adı	Piyasa adı	Ozmolarite tipi	Ozmolarite(mOsm/kg H_2O)*
Iodixanol	Visipaque	İzo-ozmolar	290
Iohexol	Omnipaque	Düşük ozmolar	322-844
Iopromide	Ultravist	Düşük ozmolar	328-774
Ioversol	Optiray	Düşük ozmolar	355-792
Iopamidol	Isovue	Düşük ozmolar	413-796
Ioxaglate	Hexabrix	Düşük ozmolar	580
Ioxilan	Oxilan	Düşük ozmolar	585-695
Iobitridol	Xenetix	Düşük ozmolar	585-915

* Kabul edilen aralıktaki en yüksek ve en düşük değerleri gösterir

2.5.3. Koruyucu tedavi

Düşük ozmolariteli kontast maddelerin kullanılmaya başlanmasıyla klinik çalışmalarda KMN görülmesinde azalma saptanmıştır. İzo-ozmolar ve düşük ozmolar kontast maddenin karşılaştırıldığı çalışmalarda, plazma ozmolaritesine yakın olan izo-ozmolar maddelerin nefrotoksik etkisinin daha az bulunduğu iddia edilmiştir (33). Kontrast madde nefropatisi sepsis, kanama, solunum yetersizliği gibi hayatı tehdit eden komplikasyonları arttırır ve hastanede kalış süresini uzatır. Ayrıca bu hastalar uzun dönemde kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişme riski taşırlar. Bu nedenle KMN'nin önlenmesi ve tedavisi büyük önem taşır (3). Kontrast madde uygulanan erişkin hastalarda, intravenöz hidrasyon, N-Asetil sistein, statin ve askorbik asit uygulamalarının koruyucu olduğu saptanmıştır. Kalsiyum antagonistleri, teofilin, atrial natriüretik peptid, mannitol, furosemid, dopamin ve hemofiltrasyon kullanımının etkisi ise gösterilememiştir. Bu önerilerin, çocuk hastalardaki geçerliliği doğrulanmamış olup hasar oluştuktan sonra kontrast nefropatisine yönelik, destek tedavisi dışında özgül bir tedavi bilinmemektedir (33-35). Yapılan çalışmalarda hidrasyon durumu ile ilgili anlamlı sonuçlar bulunmuştur, ancak normal böbrek fonksiyonları olan hastalarda hidrasyonun anlamlı bir etkisi kanıtlanamamıştır (5).

Kontrast madde uygulaması sonrasında oligüri ile seyreden olgular görülebilse de çoğu kez non-oligürik ABH meydana gelir (32). Serum Cr düzeyi kontrast madde verilmesinin ardından yaklaşık 24-48 saat içinde yükselmeye

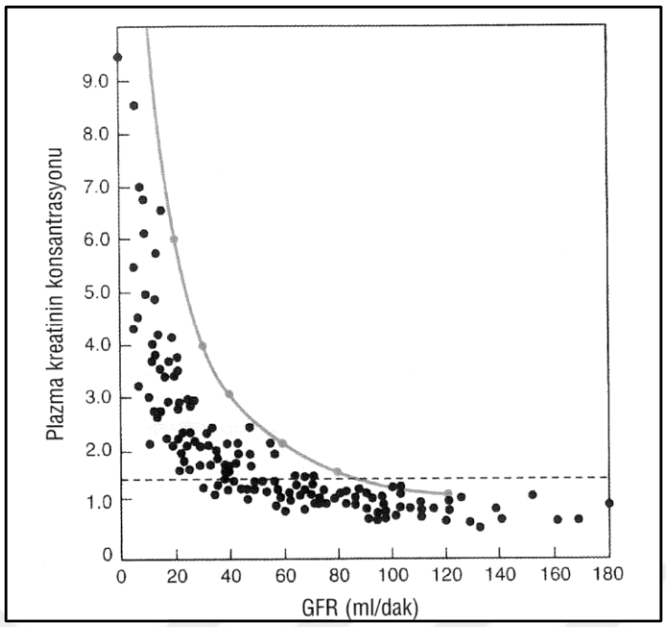
başlayarak 3-5. günde tepe yapar. Çoğunlukla 1-3 haftada serum Cr düzeyi normale döner. Ancak bazen bu normale dönüş olmaz ve geri dönüşümsüz böbrek işlev bozukluğuna ilerleyebilir (20). Kontrast madde nefropatisine bağlı ABH, KBH'na yol açabileceğinden, erken tanı ve tedavi önemlidir. Bu hastalarda ABH, serum Cr değerleri daha yükselmeden başlamış olur. Bu nedenle KMN'nin erken tanısı için Cr'den daha önce yükselen ölçülebilir belirteçler üzerinde çalışılmaktadır (6).

2.6. Akut Böbrek Hasarının Tanısında Biyokimyasal Belirteçler

Akut böbrek hasarının erken tanısı, riskli hastaların tanımlanması ve prognozun belirlenmesi için idrar ve kanda arttığı tespit edilen belirteçler ile ilgili araştırmalar önem kazanmıştır. Klinik olarak kabul görebilecek ABH belirteçlerinin özellikleri, kan ya da idrar gibi kolay yöntemlerle elde edilebilen örneklerde çalışılabilmesi, standart klinik laboratuvar yöntemleri ile hızlı ölçülebilmesi, intrinsik ABH'nı prerenal azotemi ve KBH'dan ayırt edebilmesi, hastalığın klinik sonuçları ve prognozu hakkında yönlendirme yapabilmesine olanak vererek tedavide yol gösterici olması, hasarın seyri ve tedavinin etkinliği konusunda bilgi verir olması şeklinde sıralanabilir (22,37). Bu özelliklerin tümünü karşılayabilecek belirtecin bulunabilmesi hedefi ile çalışmalar devam etmektedir.

Kreatinin

Serum Cr böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmasına rağmen, taşıdığı özelliklerden dolayı iyi bir belirteç değildir. Glomerüler filtrasyon hızında anlamlı bir düşüş olmadan ABH tanısını konulmasında sensitivitesi ve güvenilirliği düşüktür. Yaş, cinsiyet, kas kitlesi, kas metabolizması, beslenme ve hidrasyon durumu ile Cr değeri büyük değişkenlik gösterir. Serum Cr düzeyi, böbrek fonksiyonlarının yaklaşık % 50'si kaybedildikten sonra artmaya başlar (Figür 4).



Figür 4. Serum Cr düzeyi ile GFH arasındaki ilişki

Hasar sonrası artış düzeyi, tübüler sekresyon ve üretim hızı, dağılım hacmi gibi faktörlere bağlıdır. Akut böbrek hasarı başladığında, serum Cr değerinin bunu tam olarak yansıtması günler alabilir. Tanıdaki bu gecikme, zamanında müdahalenin ve uygun tedavinin yapılamamasına neden olarak geri dönüşümsüz böbrek hasarıyla sonuçlanabilir (22, 38). Bu nedenlerle ABH erken tanısı için Cr'den daha önce yükselen ölçülebilir belirteçler üzerinde çalışılmaktadır.

2.6.1. ABH tanısında kullanılan yeni belirteçler

2.6.1.1. Sistatin C

Sistatin C tüm çekirdekli hücrelerde sentezlenen, kan dolaşımına sabit hızda salınan, 13.3 kDa ağırlığında bir sistein proteaz inhibitörüdür. Glomerüllerden kolaylıkla filtre edilen, proksimal tübülüslerde tamamen geri emilen ve katabolize olan, fakat sekrete edilmeyen, düşük molekül ağırlıklı proteindir. Serumda ve idrarda uygun yöntemlerle ölçülebilir. Yaş, cinsiyet, ırk, kas kitlesi, steroid tedavisi, enfeksiyon, karaciğer hastalığı ya da inflamasyon kan sis-C düzeyinde anlamlı değişiklik oluşturmaz (22, 38). Kronik böbrek hastalarında glomerül fonksiyonlarını

Cr'e göre daha iyi yansıtır (19). Yapılan çok sayıda erişkin çalışmasında, GFH'daki küçük değişiklikleri saptamak için, serum Cr düzeyine göre daha iyi bir belirteç olduğunu göstermiştir. Serum Cr'deki artıştan bir iki gün önce, Sis-C düzeyinin yükselmeye başladığı görülmüştür (38, 39, 40).

2.6.1.2. Nötrofil gelatinase-associated lipocalin

İlk olarak insan nötrofil hücrelerindeki özel granüllerde gelatinaza bağlı olarak belirlenen bir proteindir. 1995 yılında, kemik iliğinde gerçekleşen granulosit maturasyonunda sentezlendiği bildirilmiştir (22). Tükürük bezi, uterus, prostat, trakea, akciğerler, mide, kolon ve böbrekler gibi insan dokularının epitel hücrelerinden salgılanır (38). Böbrekte, Henle kulpunun çıkan kolunda, distal tübülüslerde ve proksimal tübülüslerde sentezlenir. Molekül boyutu küçük olduğu için glomerüllerden kolaylıkla filtre edilir (41). Plasma düzeyi, point-of-care kiti ile, idrar düzeyi immunoassay özel yöntemi ile ölçülür (37). İnflamasyon ya da malinite oluşumlarında kan ya da idrar nötrofil gelatinase-associated lipokalin (NGAL) düzeyinin arttırdığı görülmüştür. İskemik böbrek hasarının erken döneminde artan duyarlı bir belirteç olduğunu gösteren hayvan çalışmaları bulunmaktadır (42). Pediatrik ve yetişkin çalışmalarında ABH'nın erken göstergesi olarak serum ve idrar NGAL artışının anlamlı olduğu bildirilmiştir (43, 44). Akut böbrek hasarı gelişen hastalarda yapılmış çalışmalarda, ikinci saatten sonra kan ve idrar düzeylerinde anlamlı yükselme saptandığı görülmüştür (37). Klinikte NGAL konsantrasyonları çok değişken bir aralığa sahiptir. Serum düzeyi, KBH, kronik hipertansiyonda, sistemik enfeksiyonlarda, inflamasyonda artabilir. İdrar düzeyi de, KBH , lupus nefriti, Ig A nefropatisi ve idrar yolu enfeksiyonlarında artış gösterebilir. İdrar ve serum NGAL artşının ABH'nın erken tanısında kullanımı ile ilgili ileri çalışmalar gerekmektedir (22).

2.6.2. Enzimatik aktivitesi olan üriner proteinler

2.6.2.1. N-Asetil beta glukozaminidaz

Renal proksimal tübülün fırçamsı kenarında bulunan lizozomal bir enzimdir (45). Artmış idrar N-asetil beta glukozaminidaz (NAG) atılımı, tübüler disfonksiyon ya da hasarın göstergesi olarak kabul edilir. Nefrotoksik madde maruziyetinde, gecikmiş renal allograft fonksiyonunda, kronik glomerüler hastalıklarda, diyabetik nefropatide ve kardiyopulmoner by-pass girişimleri sonrasında idrar NAG seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Serum Cr düzeyi artmadan, 12 saat ile 4 gün öncesinden idrar NAG düzeyinin artması, ABH erken tanısında duyarlılığını arttırır. Klinik kriterlere göre ABH tanısı almış olgularda, daha yüksek idrar NAG düzeyinin saptanması, diyaliz ya da ölüm insidansının daha fazla olmasıyla ilişkili bulunmuştur. Bunların yanında, romatoid artirit, bozulmuş glukoz toleransı ve hipertiroidizm gibi klinik olarak ABH bulunmayan durumlarda da idrar NAG düzeyinde artış olduğu bildirilmiştir (22). Sonuç olarak, ideal belirteç olarak kullanılabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.6.2.2. Diğer Enzimatik proteinler

N-asetil beta glukozaminidaz gibi proksimal tübül fırçamsı kenarında bulunan, glutatyon-S-transferaz, alanin aminopeptidaz, alkalen fosfataz, alfa glutatyon-S-transferaz, gamma glutamil transpeptidaz gibi enzimlerin idrar konsantrasyonları ABH'da artar. İdrar düzeylerinde stabilizasyon sağlanmadığı için henüz ABH tanısında ideal belirteç olarak kullanıma girmemiştir (22).

2.6.3. Düşük molekül ağırlıklı proteinler

Proksimal tübülüslarda hücresel hasar oluşması sonucunda, B_2-MG, alfa-1 mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein gibi düşük molekül ağırlıklı proteinlerin idrar düzeyi artar. Böbrek dışı yerlerde üretilen bu proteinler, glomerülden serbest olarak filtre edilir ve proksimal tübülüslerden geri emilir, sekrete edilmez. Proksimal tübülüs hasarı oluştuğu durumlarda, epitelyum hücrelerinin fırçamsı kenarları ve mikrovillus yüzey alanı azaldığı için reabsorbsiyon kapasitesi azalır. Sonuç olarak ortaya çıkan tübüler proteinüri, tübüler hasarın belirleyicisi olarak kabul edilir (22).

2.6.3.1. Beta-2 mikroglobulin

Bütün çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunan, 11.8 kDa büyüklüğünde bir proteindir. Hücreler yıkılırken monomer olarak dolaşıma salınır. Nefrotoksik maruziyetlerde, kardiyak cerrahide ve böbrek transplantasyonunda, tübül hasarının erken göstergesi olarak, Cr yükselmesinden önce artış gösterir. Ancak idrarda stabil kalmadığı için pratikte kullanımı yaygın değildir (22). Bunun yanında, renal replasman tedavisi gerektiren ciddi böbrek hasarının zayıf öngörücüsü olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (46).

2.6.3.2. Alfa-1 mikroglobulin

Karaciğerde sentezlenen, neredeyse yarısı IgA ile kompleks olarak dolaşımda bulunan, 27-33 kDa büyüklüğünde bir proteindir. Beta-2 mikroglobuline göre idrarda daha stabil olması nedeniyle, proksimal tübül hasarının erken göstergesi olarak kullanması amacıyla çalışmalar yapılmaktadır. Karaciğer hastalıklarında ve HIV enfeksiyonunda da serum düzeyinde değişiklikler olması nedeniyle, ABH duyarlılığı yetersizdir (22).

2.6.3.3. Retinol bağlayıcı protein

Karaciğerde sentezlenen, vitamin A'nın diğer dokulara taşınmasından sorumlu, 21 kDa büyüklüğünde bir proteindir. Antibiyotikler, toksik çevresel faktörler gibi etiyolojilerin olduğu tübül hasarının izleminde kullanılır. Beta-2 mikroglobuline göre idrarda daha stabildir. Vitamin A eksikliğinde, serum retinol bağlayıcı protein düzeyi baskılanır ve idrar düzeyi hasar döneminde yanlış negatif sonuçlar verebilir (22).

2.6.3.4. Kidney injury molecule-1

Proksimal renal tübüler hücrelerde bulunan, 104kDa büyüklüğünde, transmembran bir glikoproteindir. Normal böbrek hücrelerinde çok az miktarda eksprese edilmesine rağmen, nefrotoksik ya da iskemik hasar sonrası proteolitik enzimlerle parçalanarak idrara salınır (41). Hayvan çalışmalarında, iskemik böbrek hasarı sonrasında idrar kidney injury molecule-1 (KIM-1) düzeyinde anlamlı

yükselme olduğu bildirilmiştir. İdrarda ELISA veya microsphere-based Luminex Xmap Teknolojisi ile ölçülmektedir (38). Yetişkin ve az sayıda çocuk çalışmalarında ABH erken göstergesi olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (22, 37, 38, 41, 45). İdrar KIM-1 düzeyinde artış görülen KBH' da bildirilmiştir (37).

2.6.3.5. Interlökin-18

Renal hasarlanma sonrasında idrarda düzeyi artan, proinflamatuar sitokindir. Interferon gamma indükleyici faktör olarak da bilinen interlökin-18 (IL-18), 24 kDa büyüklüğünde bir proteindir (22). İskemik ABH'da daha yüksek bulunurken, KBH, idrar yolu enfeksiyonu, nefrotik sendrom, prerenal azotemide ise idrar konsantrasyonunda spesifik değişiklik görülmez (37,38). Koroner anjiyografi uygulanan bir grupta, KMN'e bağlı böbrek hasarı gelişen hastalarda anlamlı bir şekilde idrar IL-18 düzeyinin artmış olduğu gözlenmiştir. Bir başka çalışmada, sistemik inflamasyon gibi böbrek dışı faktörlerde idrar düzeyinde artış olduğu bulunmuştur (38).

2.6.3.6.Karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı protein (fatty acid-binding protein)

Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP), serbest yağ asitlerini plasma membranından okside olacakları bölgelere götüren, küçük sitoplazmik proteinlerdir. Böbrekte proksimal tübülusta karaciğer tipi (liver type) ve distal tübülusta kalp tipi (heart-type) olmak üzere iki tür FABP tanımlanmıştır. Hayvan çalışmalarında, böbrek hasarı için hassas bir belirteç olarak kalp tipi FABP saptanmıştır. Karaciğer tipi yağ asisi bağlayıcı proteinler (L-FABP) ile ilgili geniş preklinik ve klinik çalışmalar mevcuttur. Kronik böbrek hastalığı, diyabetik nefropati, IgA nefropatisi, KMN gibi patolojik durumlarda potansiyel belirteç olabileceği belirtilmektedir (22, 47-49). Karaciğer tipi FABP, 14 kDa büyüklüğünde, proksimal tübül hücrelerinde bulunan, hücre içi taşıyıcı bir proteindir. Hayvan çalışmalarında, iskemik ya da toksik böbrek hasarında dakikalar ya da saatler sonra idrar düzeyinin arttığı gözlenmiştir. Çocuklarda yapılan çalışmalarda, kontrasta bağlı böbrek hasarının erken göstergesi olabileceği gösterilmiştir (37, 41). Akut karaciğer hasarı ya da ABH dışındaki böbrek hastalıklarında da artabileceğinden, spesifik bir belirteç olarak henüz kullanılamamaktadır (22, 37).

2.6.3.7. Mikro RNA 21

Mikro RNA'lar endogen, protein kodlaması yapmayan, 18-22 nükleotidli küçük RNA molekülleridir. Nükleus içinde RNA polimeraz enzimi tarafından pre-miRNA oluştuktan sonra, RNase III Drosha enzimi ile parçalanarak sitoplazmaya taşınır. Sitoplazmada geçirdiği işlemler sonrasında, çift sarmalli RNA olan olgun miRNA sentezi tamamlanır. Haberci RNA'ya bağlanarak gen expresyonunu suprese eden post-transkripsiyonel regulatuar faktörlerdir. Hücre döngüsünde apopitoz, hücre proliferasyonu, diferansiyasyon ve hücrenin gelişmesinde yer alırlar (6, 50, 51). Hayvan deneylerinde ve az sayıda yapılan insan çalışmalarında bazı hastalıkların patogenezinde rol aldıkları bildirilmiştir. Özellikle böbrek hücreli karsinom, diyabetik nefropati, nefritik sendrom, renal fibrozis, lupus nefriti, akut pyelonefrit ile ilgili çalışılmalar mevcuttur (7-9, 52). MikroRNA'ların etkileri organ ve doku spesifiktir. Özellikle miRNA 21'in böbrek üzerine olan spesifik etkileri böbrek hastalıklarında tanı, tedavi ve klinik izlemde önem kazanmaktadır. Mikro RNA 21, 17q23.2 numaralı kromozoma yerleşen, PDCD4, VMP1, TMEM49, AP-1, Fos ve Jun ailesi proteinleri, NFI, SRF, p53, STAT3, caspase-9, caspase-3, Bcl-2 ve MKK3 gibi proteinlerle etkileşim halinde çalışan bir proteindir. Fizyolojik ortamda sıkı kontrolü olan miRNA 21, patolojik durumda fazla salınması, artmış hücre ölümü, ciddi inflamasyonu ve fibrosisi tetikler (50, 53). Yapılan hayvan çalışmalarında böbrek hasarında erken dönemde miRNA 21 düzeyinde artış olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca miRNA 21 sentezinin engellenmesi durumunda da böbrek hasarında artış olduğu ve hayvanlarda olan böbrek rejenerasyonunun olmadığı gözlemlenmiştir (6, 51). Mikro RNA 21'in erişkinlerde kardiyak cerrahi sonrası kontrast maddeye bağlı gelişen ABH ile ilişkisi az sayıda çalışmada bildirilmiştir (3, 5, 11, 54, 55). Bu konuda iki karşıt anlayış bulunmaktadır. Bir yaklaşıma göre, iskemi reperfüzyon hasarı sonucunda proinflamatuar ve proapoptotik etki ile böbrekte düzeyi artmaktadır. Diğer yaklaşım, akut hasarda hücreleri koruyucu rolü ile artan miRNA 21'in antiapoptotik etkisi olduğu yönündedir. Kronik hastalıklarda miRNA 21'in inflamasyon ve fibrozise neden olduğu bildirilmiştir (54). Erişkin çalışmalarındaki bulgulara dayanarak, kontrast maddeye bağlı gelişen ABH'ında miRNA 21'in çocuklarda da erken gösterge olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grupları

15 Aralık 2017- 05 Ekim 2018 tarihleri arasında konjenital kalp hastalığı nedeniyle izlenen ve tanısal amaçlı anjiyografi yapılması planlanan 0-18 yaş arası 44 hasta çalışmaya alındı.

Olguların Çalışmaya Alınma Kriterleri:

1. 0-18 yaş arası konjenital kalp hastalığı olan, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde yatışı yapılarak tanısal amaçlı anjiyografi uygulanacak hastalar olması,
2. Vücut ağırlığının 4 kg'dan fazla olması,
3. İşlem öncesinde yapılmış olan kan tahlillerinde serum Cr değerlerinin normal olması,
4. Hastanın biyoelektriksel impedans ve kan basıncı ölçümüne engel olacak ekstremite anomalisi içermemesi.

Olguların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

1. Hastaların 18 yaş üzerinde olması,
2. Geçirilmiş akut böbrek yetmezliği öyküsü olması,
3. Akut enfeksiyon varlığı,
4. Kronik enfeksiyon öyküsünün bulunması,
5. Böbrek fonksiyonlarında bozukluk saptanması,
6. Çalışmaya katılmak için rıza göstermemesi,
7. Son 4 hafta içinde nefrotoksik ilaç kullanılması.

Kontrol grubuna, Hasta Çocuk Polikliniğine genel sağlık kontrolü yapılmak üzere gelen ve tetkik için kan alınması planlanan, kronik bir hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan, benzer yaş ve cinsiyette 25 sağlıklı çocuk alındı.

3.2. İzinler ve Onamlar

Çalışma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda 05.05.2017 tarihinde, 09.2017.338 protokol koduyla onaylandı (Ek-1).

Etik kurul şartlarına uygun olarak hazırlanan "Bilgilendirilmiş Onam Formu" sözlü olarak anlatıldı, sonrasında hastaların velilerine okutularak yazılı onamları alındı (Ek-2).

3.3. Hastaların Değerlendirilmesi ve Ölçümler

3.3.1. Hasta izlem formu doldurulması

Anjiyografi işlemi planlanan ve işlemden 1 gün önce Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne yatırılan hastaların rutin bakılan hemogram ve biyokimya değerleri dosyalarından incelendi. Hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), trombosit (plt), kan üre azotu (BUN), Cr, albümin (alb), ürik asit (ÜA), total bilüribin (TBilb), ferritin, kan gazı, hs-CRP, Sis-C, total kolesterol (TKol), trigliserit (TG) ve kan şekeri hasta izlem formuna işlendi (Tablo 6).

Çalışma başlangıcında hasta ve kontrol grubundaki çocukların yaşı, cinsiyeti, tanısı, vücut ağırlığı, boyu kayıt edildi. Kan basıncı ölçümü hasta ve kontrol grubunda istirahatte sol koldan uygun manşon kullanılarak osilometrik yöntemle (Omron, Omron Health Care Europe, Hollanda) ölçüldü, ölçüm 3 kez tekrar edildi. Yapılan ölçümler aynı cins ve boydaki normal referanslarla karşılaştırıldı. Sistolik ve diyastolik kan basınçları ayrı ayrı değerlendirildi ve standart sapma skorlarına (SDS) dönüştürüldü (56). Tüm olgularda vücut kitle indeksleri:

VKİ= ağırlık (kg) /boy x boy (m^2) formülü ile hesaplandı.

Hasta ve kontrol grubunun tGFH hesaplandı. Glomerül filtrasyon hızının hesaplanmasında orjinal Schwartz formülü ve düzenlenmiş Schwartz formülü ($teGFH_{SCHW}$ ve $tyGFH_{SCHW}$) kullanıldı (13,14) :

$tGFH_{SCHW}$= k x boy (cm) / kreatinin (mg/dl)

K sabiti için eski formüle göre 0.55, yeni düzenlenmiş formüle göre 0.413 değerleri alınarak tGFH her çocuk için iki kez hesaplandı.

Hastaların poliklinik izlem dosyalarından EKO bulguları kayıt edildi ve raporların birer örneği alındı.

Tablo 6. Hasta ve Kontrol Grubunun Bazal Tetkikleri

	HASTA	NORMAL ARALIK	DÜŞÜK	NORMAL	YÜKSEK
Hemoglobin	+	12-17 g/dl			
Hematokrit	+	% 36-50			
Trombosit	+	150-440.000/ml			
Kan üre azotu	+	5-18 mg/dl			
Kreatinin	+	0-0.42 mg/dl			
Albumin	+	3.5-5.4 g/dl			
Ürik asit	+	3.4-7 mg/dl			
Total bilirubin	+	0-2 mg/dl			
Ferritin	+	7-282 ng/ml			
PH	+	7.35-7.45			
HCO3	+	21-28 mmol/L			
Laktat	+	0.5-1.6 mmol/L			
Sistatin C	+	0.47-1.09 mg/dl			
Kolesterol	+	80-200 mg/dl			
Trigliserid	+	30-200 mg/dl			
CRP	+	0-5 mg/L			

Hastaların öyküsünden son 1 ay içerisinde kullanılan ilaçlar öğrenildi. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ), anjiotensin reseptör blokeri (ARB), antitrombotik tedavi, heparin, diüretik ve antibiyotik kullanımı soruldu. Tromboembolik olaylar sorgulandı ve fizik muayeneleri yapılarak işlem öncesi hidrasyon durumu kayıt edildi. Hasta ve kontrol gruplarına alınan tüm bireylerde , BCM (Body Composition Monitor, Fresenius) cihazı ile ölçüm sonrasında, Fluid Management Tool version 3.2.11 yazılımı kullanılarak VKA yapıldı (29). Ölçüm yapılacak bireyler iletken olmayan bir yüzeye yatırıldı. Cihazın kullanma kılavuzunda tarif edildiği gibi aynı taraf el ve ayak dorsal yüzeylerine, ekstremite eksenine dik olacak şekilde, ikişer adet yapışkanlı elektrod yerleştirildi. İşlem sırasında üst ekstremitelerin gövdeyle, alt ekstremitelerin ise birbiriyle temas etmemesine dikkat edildi. Verilerin kalite yeterliliği sağlanmayan olgularda ölçümler

elektrod değişimi yapılarak tekrarlandı. Total vücut sıvısı (TBW), hücre dışı sıvı (ECW), hücre içi sıvı (ICW), hidrasyon farkının yüzdesi (% OH) ve kas kitlesi değerlendirildi, sonuçlar hasta izlem formlarına eklendi.

Tüm olgularda, pediatrik RIFLE ve KDIGO kriterleri kullanılarak kullanılarak ABH gelişimi araştırıldı . Pediatrik RIFLE ve KDIGO kriterleri Tablo 3'te belirtilmiştir.

3.3.2. Kan ve idrar örneklerinin alınması

Hastaların serviste yatışı sırasında anjiyografi işleminden önceki 4 saat içinde, Sis-C ve miRNA 21 çalışılmak üzere 3-5 ml kan örneği alındı.

Anjiyografi işlemi uygulanan hastalarda işlem sırasında kullanılan kontrast madde cinsi, dozu ve anjiyo işlem süresi kaydedildi. Tüm hastalarda iohexol içeren düşük osmolariteli kontrast madde (Omnipaque®, GE Healthcare) kullanıldı.

Hastalar yatış süreleri boyunca ve işlem sonrasında takip edilerek 12. saat, 24-48 saat içinde ve 4-6 gün içinde serum Sis-C, serum miRNA 21, BUN, Cr bakılmak üzere 3 kez kan, 24-48 saat içinde ve 4-6 gün içinde spot idrarda B2-MG, mikroalbumin (MA), Cr düzeyleri bakılmak üzere 2 kez idrar örnekleri alındı (Tablo 7).

Hasta Çocuk Polikliniğine genel sağlık kontrolü yapılmak üzere gelen ve başka tetkikler için kan alınması planlanan kontrol grubundaki bireylerden, bu sırada bir kez kan ve idrar örnekleri alındı (Tablo 7).

Alınan örnekler santrifüj edilmeden -80C'de donduruldu. Hastalardan ve kontrol olgularından miRNA 21 izolasyonu yapabilmek amacıyla alınan kan örnekleri RNA izolasyonu için DNA/RNA Shield ile ölçülü pipet kullanılarak birleştirilip, DNase/RNase free tüplerde -80 C 'de saklandı.

Hastalar ve kontrol olgularında yapılan tetkikler Tablo 6 ve 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların İşlem Sonrasında Yapılan Tetkikleri

	BASAL		12.SAAT		24-48.SAAT		4-6.GÜN	
	Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol
BUN	+	+	+	-	+	-	+	-
Kreatinin	+	+	+	-	+	-	+	-
Sistatin C	+	+	+	-	+	-	+	-
MiRNA 21	+	+	+	-	+	-	+	-
Spot idrar B2 mikroglobulin	+	+	-	-	+	-	+	-
Spot idrar mikroalbumin	+	+	-	-	+	-	+	-
Spot idrar kreatinin	+	+	-	-	+	-	+	-

3.3.3. Biyokimyasal analizler

Serum ve kan örnekleri Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Biyokimya Labaratuvarında çalışıldı. Mikro RNA ölçümü Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Genetik ve Metabolik Hastalıklar Araştırma Merkezinde (GEMHAM) yapıldı. Mikro RNA 21, serum örneklerinden real time PCR yöntemi kullanılarak elde edildi. Örnekler üretici firma tarafından sunulan verilerdeki ölçülerde DNA/RNA Shield (The Epigenetics company) eklenerek, nükleaz enzimi içermeyen plastik tüplerde toplu çalışılmak üzere -80 C'de saklandı. Quick-RNA MiniPrep Plus kit çalışma prensiplerine uygun olarak her örnek için ayrı ayrı tekrarlanmak üzere 400 mikrolitre kan örneği ile 8 mikrolitre "Proteinase K storage buffer" solüsyonu karıştırıldı, karışımlar 30 dakika süre ile oda havasında bekletildi. Eşit hacimde iso-propanol eklenerek karışımlar yeşil kolonlara aktarıldı. 14000 xG hızında 1 dakika süre ile santrifüj edildi. 48 ml "RNA wash buffer" solüsyonu ve 192 ml % 100 etanol oranı olacak şekilde karıştırılarak solüsyon hazırlandı. Bu karışımlardan her örnek içine 400 mikrolitre eklenerek 14000 xG hızında 1 dakika süre ile santrifüj edildi. 15 mikrolitre "DNA digestion buffer" ve 1 mikrolitre "DNAse I" oranında karışım yapıldı ve her numune kolonuna 80 mikrolitre eklendi. 15 dakika süre ile oda havasında bekletildi. Kolonlara 400 mikrolitre "RNA prep buffer" solüsyonu eklendi ve 14000 x g hızında 1 dakika süre ile santrifüj edildi, kolonların altından akan sıvılar atıldı. 700 mikrolitre "RNA wash buffer" solüsyonu eklendi ve tekrar 14000 x g hızında 1 dakika süre ile santrifüj edildi, kolonların altından akan sıvılar atıldı. 400 mikrolitre "RNA wash

buffer" solüsyonu eklenerek 14000 x g hızında 2 dakika süre ile santrifüj edildi, kolonların altından akan sıvılar atıldı. Her numue içine 100 mikrolitre "DNase/RNase-Free" su solüsyonundan konuldu ve 14000 x g hızında 1 dakika süre ile santrifüj edilerek RNA örnekleri elde edildi. Elde edilen RNA'lar ayrı ayrı ölçüldü ve c-DNA sentezi için her örnekten 50 nanogram RNA kullanıldı. "Reverse Transkriptaz (RT) buffer" 5 mikrolitre, "RT enzim" 1 mikrolitre, 2 adet primer "miRNA" 2 mikrolitre (U6 ve miRNA-21) ve su eklenerek her RNA numunesi 20 mikrolitreye tamamlandı. Örnekler B10-RAD c1000 Thermal Cycler cihazına konuldu. 42 C'de 30 dakika ve 95 C'de 5 dakika bekletilerek c-DNA'lar elde edildi. Real time PCR reaksiyonu için c-DNA lar 1:10 oranında nukleaz içermeyen su ile dilüye edildi. Toplam hacim 20 mikrolitre olacak şekilde, 5 mikrolitre dilüye c-DNA, 10 mikrolitre "ID3EAL q PCR Master Mix"solüsyonu, 3 mikrolitre Nükleaz içermeyen su ve 2 mikrolitre "ID3EAL q PCR assay" solüsyonu karıştırıldı. Rotor-Gene Q cihazı ile raw-Ct değerleri elde edildi. MikroRNA-21 Ct değerleri U6 kontrol geni ile normalize edildi. Hasta grubunun ve kontrol grubunun tüm örnekleri için miRNA-21 raw Ct değerinden U6 raw Ct değeri çıkarılması ile ΔCt (delta Ct) değerleri elde edildi. MikroRNA-21 değerleri $2^{-\Delta Ct}$ ($2^{-((Ct\ miR\text{-}21)-(Ct\ U6))}$) formülü ile hesaplandı.

Sistatin C düzeyleri Roche Cobas İntegra 400 plus otoanalizöründe immunoturbidimetrik yöntemle ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim). Üretici firma tarafında sunulan verilerde 0,983-4,18 mg/L konsantrasyon aralığı için test içi değişkenlik katsayıları % 0,7-1,1 ve testler arası değişkenlik katsayıları % 1.4-2.2 arasında değişmiştir. Testin ölçüm aralığı 0.47-1.09 mg/L olarak bildirilmiştir. En düşük ölçülebilir konsantrasyon 0.40 mg/L'dir.

Serum Cr düzeyleri separatör tüpe alınan tam kan örneğinin 7 dakika boyunca 4000 RPM'de santrifüje edilmesinin ardından elde edilen örneğin Beckman Coulter AU5800 otoanalizatöründe kinetik okuma ile spektrofotometrik yöntemle ölçüldü (Beckman Coulter, Inc. 250 S. Kraemer Blvd. Brea, CA 92821 U.S.A.). Üretici firma tarafında sunulan verilerde 105.06-1049.87 µmol/L konsantrasyon aralığı için test içi değişkenlik katsayıları % 0.86-1.19 ve testler arası değişkenlik katsayıları %1.61-

2.00 arasında değişmiştir. Testin ölçüm aralığı 0.06 -25.0 mg/dL olarak bildirilmiştir. En düşük ölçülebilir seviye 0,027mg/dL'dir.

Serum BUN düzeyleri separatör tüpe alınan tam kan örneğinin 7 dakika boyunca 4000 RPM'de santrifüje edilmesinin ardından elde edilen örneğin Beckman Coulter AU5800 otoanalizatöründe kinetik okuma ile spektrofotometrik olarak ölçüldü (Beckman Coulter, Inc. 250 S. Kraemer Blvd. Brea, CA 92821 U.S.A.). Serum üre miktarı ve bu değere göre hesaplanan BUN değerleri birbiriyle bağlantılıdır. Üretici firma tarafında sunulan verilerde 1.97-37.40 mmol/L konsantrasyon aralığı için test içi değişkenlik katsayıları %0.91-2.28 ve testler arası değişkenlik katsayıları %2.42-3.25 arasında değişmiştir. Üre değerini ölçen cihazın ölçüm aralığı 5-300 mg/dL olarak bildirilmiştir. En düşük ölçülebilir seviye 0.38 mmol/L'dir. En düşük BUN değeri cihazla ölçülmeyip üre değerinin 2.1 ile çarpılmasıyla elde edilir.

Spot idrarda B2-MG numune koruyucu madde içermeyen steril idrar kabında toplandıktan sonra idrar tüpüne alınıp Siemens Immulite 2000 xpi cihazı ile immunoassay yöntemi kullanılarak ölçülmüştür (Siemens Healthcare GmbH, Henkestr.127, 91052 Erlangen, Germany). Üretici firma tarafında sunulan verilerde 35-401 ng/mL konsantrasyon aralığı için test içi değişkenlik katsayıları % 3-4.2 ve testler arası değişkenlik katsayıları %6.3-10.8 arasında değişmiştir. Testin ölçüm aralığı 0-0.12 mg/gün olarak bildirilmiştir. En düşük ölçülebilir konsantrasyon 4 ng/mL'dir.

Spot idrarda MA numune koruyucu madde içermeyen steril idrar kabında toplandıktan sonra idrar tüpüne alınıp Beckman Coulter AU5800 otoanalizatöründe türbidimetrik yöntemle ölçülmüştür (Beckman Coulter, Inc. 250 S. Kraemer Blvd. Brea, CA 92821 U.S.A.). Üretici firma tarafında sunulan verilerde 0.85-5.08 mg/dL konsantrasyon aralığı için test içi değişkenlik katsayıları % 0.7-1.6 ve testler arası değişkenlik katsayıları % 0.9-2.0 arasında değişmiştir. En düşük ölçülebilir konsantrasyon 0.5 mg/dL'dir.

Spot idrarda Cr numune koruyucu madde içermeyen steril idrar kabında toplandıktan sonra idrar tüpüne alınıp Beckman Coulter AU5800 otoanalizatöründe kinetik okuma ile spektrofotometrik yöntemle ölçülmüştür (Beckman Coulter, Inc.

250 S. Kraemer Blvd. Brea, CA 92821 U.S.A.). Üretici firma tarafında sunulan verilerde 2.600-34.560 µmol/L konsantrasyon aralığı için test içi değişkenlik katsayıları % 0.62-0.96 ve testler arası değişkenlik katsayıları % 1.31-2.48 arasında değişmiştir. Testin ölçüm aralığı 1-400 mg/dL olarak bildirilmiştir. En düşük ölçülebilir seviye 0.001 mg/dL'dir.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS 21.0 programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiklerden normal dağılıma uygunluk gösteren sürekli değerler ortalama±standart sapma (SS) olarak; normal dağılıma uygunluk göstermeyenler ise ortanca (çeyrekler arası açıklık (ÇAA)) şeklinde verildi. Hasta ve kontrol grubunun sayısal verilerinin ortalama ya da ortanca değerlerinin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler için t testi, normal dağılmayanlar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kontrol grubu ile hasta grubunun sis-C, miRNA-21, tyGFH, Cr, B_2MG/Cr ve MA/Cr tekrarlı ölçümlerinin karşılaştırılması Dunett kontrol testi ile yapıldı. Hasta ve kontrol grubunun sürekli değişkenleri arasındaki ilişkinin ölçümü için Spearman korelasyon analizi yapıldı. Hasta grubunun sıralı ölçülen miRNA-21, sis-C, tyGFH, Cr, B_2MG/Cr ve MA/Cr değişkenlerinin zaman içindeki değişimine tekrarlı ölçümlü ANOVA testi ile bakıldı. Hasta grubunun sıralı ölçülen miRNA-21, sis-C, tyGFH, Cr, B_2MG/Cr ve MA/Cr değişkenlerinin zaman içindeki değişiminin ABH gelişen ve gelişmeyen grup ile ilişkisine bakmak için faktöriyel tekrarlı ölçümlü ANOVA testi yapıldı. Akut böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen grup üzerine başka bir değişkenin etkisi olup olmadığına lojistik regresyon analizi ile bakıldı. Akut böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen, ilaç kullanan ve kullanmayan gibi kategorik değişkenler arasında ilişki olup olmadığı ki kare testi ile değerlendirildi. Hesaplanan p değerlerinin < 0.05 olması istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Hasta ve Kontrol gruplarının karşılaştırmaları

Hasta grubunun 22' si erkek (%50), 22'si kız (%50), kontrol olgularının 9'u erkek (%36), 16'sı kız (%64) idi (Tablo 8).

Hastaların yaşları 0.33-17 yıl arasında olup ortancası (çeyrekler arası açıklığı) 5.7 (8.7) yıl idi. Kontrol grubunun yaşları 6-17 yıl arasında ve yaş ortancası 12.08 (7.26) yıl idi (Tablo 8).

Vücut kitle indeksi hastalarda ortalama 16.1±3.45 kg/m^2, kontrol grubunda 21.23 ±5.4 kg/m^2 olarak bulundu. Hasta grubunun VKI ortalaması kontrol grubuna göre daha düşük bulundu (p= 0.001).

Hastaların 27'si ilaç kullanmıyordu. Dokuz hasta trombolitik ve diüretik tedavisi, üç hasta ise ACEİ ve diüretik tedavisi kullanmaktaydı.

Hastalarda sistolik kan basıncı ortalaması 105.3±16.1 mmHg, kontrol grubunda 112.7±9.4 mmHg ve sistolik kan basıncı SDS ortalamaları hasta ve kontrol grubunda sırasıyla -0.54±2.4 ve 0.09±0.9 olarak bulundu. Diyastolik kan basıncı ortalamaları ise hastalarda 65.1±13.9 mmHg ve kontrol grubunda 72.8±10.3 mmHg, SDS ortalamaları hasta ve kontrol grubunda sırasıyla -1±2.7 ve 0.25±1.8 olarak hesaplandı. Hasta grubunun SKB, DKB, SKB-SDS ve DKA-SDS ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu (p 0.001, p=0.016, p=0.01, p=0.002) (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının demogafik özellikleri

	Hastalar n=44	Kontroller n=25	p
Yaş (yıl) (Ortanca (ÇAA))	5.7 (8.7)	12.08 (7.26)	**0.001**
Erkek/Kız (%)	22/22 (%50/%50)	9/16 (%36/%64)	0.26
Vücut kitle indeksi (kg/m^2) (Ortalama±SD)	16.1±3.45	21.3±5.4	**0.001**
Sistolik tansiyon (Ortalama±SD)	105.3±16.1	112.7±9.4	**0.001**
Sistolik tansiyon SDS (Ortalama±SD)	-0.54±2.4	0.09±0.9	**0.01**
Diyastolik tansiyon (Ortalama±SD)	65.1±13.9	72.8±10.3	**0.016**
Diyastolik tansiyon SDS (Ortalama±SD)	-1±2.7	0.25±1.8	**0.002**

ÇAA: çeyrekler arası açıklık, SD: standart sapma

Hasta ve kontrol gruplarının VKA verileri değerlendirildiğinde olguların hiçbirinde hipervolemi ya da hipovolemi bulguları mevcut değildi. Hasta ve kontrol grubunda sırasıyla TBW ortanca (ÇAA) değerleri 13.4 (15.5) ve 20.7 (10.1) L, ECW ortanca (ÇAA) değerleri 5.7 (6.2) ve 9.2 (3.9) L, ICW ortancaları (ÇAA) 8.1 (8.5) ve 12.1 (5.8) L, LTI (yağsız doku) ortancaları (ÇAA) 12 (1.5) ve 12.8 (4) kg/m^2, rölatif OH (%) ölçümü ortalama±SD değerleri % 2.1± 4.4 ve % 2.1± 3.9 bulundu. İki grup arasında TBW, ECW, ICW ve LTI ortancaları anlamlı olarak farklı bulundu (p=0.001, p=0.001, p=0.001, p=0.02). Rölatif % OH ölçümleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırmalı VKA verileri Tablo 9'da gösterildi.

Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarının vücut kitle analizi parametreleri açısından karşılaştırılması

	Hastalar n=44	Kontroller n=25	P
TBW(L) (Ortanca (ÇAA))	13.4 (15.5)	20.7 (10.1)	**0.001**
ECW(L) (Ortanca (ÇAA))	5.7 (6.2)	9.2 (3.9)	**0.001**
ICW(L) (Ortanca (ÇAA))	8.1 (8.5)	12.1(5.8)	**0.001**
LTI (kg/m^2) (Ortanca (ÇAA))	12 (1.5)	12.8 (4)	**0.02**
OH (%) (Ortalama±SD)	%2.1±4.4	%2.1±3.9	0.97

ÇAA: çeyrekler arası aralık, ECW: hücre dışı sıvı, ICW: hücre içi sıvı, L: litre, OH: hidrasyon farkı
TBW: total vücut sıvısı

Hastaların bazal Sis-C ortancası (ÇAA) 0.87 (0.24) mg/dl, Cr ortalama ±SD değeri 0.39±0.17 mg/dl, kontrol grubunun Sis-C ortancası (ÇAA) 0.78 (0.11) mg/dl ve Cr ortalama±SD değeri ise 0.48±0.09 mg/dl bulundu. Hasta grubu Sis-C değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (p=0.02). Kreatinin değerlerinin ise hasta grubunda anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (p=0.01) (Tablo 10).

Hasta ve kontrol grubunun kan gazı değerleri incelendiğinde; PH ortanca (ÇAA) değeri hasta ve kontrol grubunda sırasıyla 7.39 (0.05) ve 7.38 (0.04), HCO_3 ortanca (ÇAA) değeri hasta grubunda 23.9 (4.2) mmol/L ve kontrol grubunda 25 (2.9) mmol/L olarak bulundu. Hastalar ve kontroller karşılaştırıldığında PH ve HCO_3 değerlerinde anlamlı fark mevcuttu (p=0.01, p=0.001) (Tablo 10).

Hasta ve kontrollerin biyokimyasal parametreleri Tablo 10'da belirtildi. Hastaların ortanca (ÇAA) ferritin ve albümin değerleri sırasıyla 28 (31.6) ng/ml ve 4.3 (0.38) g/dl idi. Kontrol grubunun ortanca (ÇAA) ferritin ve albümin değerleri ise 17.6 (13.7) ng/ml ve 4.6 (0.4) g/dl idi. Serum ferritin değerleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.01). Serum albümin değerleri hasta ve kontrol grubundaki çocukların hepsinde normal sınırlarda ancak hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (p=0.001).

Hasta grubunun kan şekeri ortanca (ÇAA) değerleri 87 (11.5) mg/dl olup 56-147 mg/dl arsındaydı. Kontrol grubunun kan şekeri değerleri ise 81-115 mg/dl arasında, ortanca (ÇAA) değeri 94 (13.5) mg/dl idi. Hasta grubunun kan şekeri anlamlı olarak kontrol grubundan düşük bulundu (p=0.002). İki grup arasında kolesterol, trigliserid, hs-CRP, laktat, total bilirubin, ürik asit, BUN, Hb, Htc ve plt ölçümleri farklı bulunmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarının bazal biyokimya değerleri

	Hastalar n=44	Kontroller n=25	P
Hg (g/dl) (Ortanca (ÇAA))	13.7±2.1	13.3±0.79	0.32
Htc (%) (Ortanca (ÇAA))	38.5±6.6	39.1±1.9	0.2
Trombosit (/ml) (Ortanca (ÇAA))	258090±74300	286960±60634	0.08
BUN (mg/dl) (Ortanca (ÇAA))	11(5)	11(4.5)	0.56
Kreatinin (mg/dl) (Ortalama±SD)	0.39±0.17	0.48±0.09	**0.01**
Albumin (g/dl) (Ortanca (ÇAA))	4.3(0.38)	4.6(0.4)	**0.001**
Ürik asit (mg/dl) (Ortanca (ÇAA))	4(1.2)	3.9(1.6)	0.52
Total bilirubin (mg/dl) (Ortanca (ÇAA))	0.58(0.62)	0.52(0.32)	0.26
Ferritin (ng/ml) (Ortanca (ÇAA))	28(31.6)	17.6(13.7)	**0.01**
PH (Ortanca (ÇAA))	7.39(0.05)	7.38(0.04)	**0.01**
HCO3 (mmol/L) (Ortanca (ÇAA))	23.9(4.2)	25(2.9)	**0.001**
Laktat (mmol/L) (Ortanca (ÇAA))	1.1(1)	1.4(0.4)	0.06
Sistatin C (mg/dl) (Ortanca (ÇAA))	0.87(0.24)	0.78(0.11)	**0.02**
Total kolesterol (mg/dl) (Ortanca (ÇAA))	154(49.7)	174(28)	0.14
Trigliserid (mg/dl) (Ortanca (ÇAA))	72.5(76.2)	70(68.5)	0.81
hs-CRP (mg/L) (Ortanca (ÇAA))	3.23(0)	3.23(0)	0.12
Kan şekeri (mg/dl) (Ortanca (ÇAA))	87(11.5)	94(13.5)	**0.002**

hs-CRP: sensitif C-reaktif protein, ÇAA: çeyrekler arası aralık

Hasta grubunun sıralı ölçümleri ve kontrol grubuyla karşılaştırmaları

Hastaların BUN, Cr, Sis-C, teGFH, tyGFH ve miRNA-21'in 0.saat, 12.saat, 24-48.saat ve 4-6.gün sıralı ölçümleri Tablo 11'de gösterildi. Hasta grubunun kreatinin 0.saat, 12.saat, 24-48.saat ve 4-6.gün ortanca (ÇAA) değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (p=0.05, p=0.02, p=0.02, p=0.01). Hasta grubunun 0.saat, 12.saat, 24-48.saat ve 4-6.gün teGFH ve tyGFH değerleri kontrol grubuna göre farklı bulunmadı (p>0.05). Hasta grubunun 0, 12. Saat, 24-48. saat ve 4-6. gün Sis-C ölçümleri ile kontrol grubu Sis-C değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Serum Sis-C değerlerinin sıralı ölçümleri arasında anlamlı fark saptandı (p=0.01) (Tablo 11). Serum Sis-C ortalamalarının, istatiksel olarak anlamlı bulunmasa da, ilk 12.saatte arttığı, bazal değerine göre 24-48.saat ve

4-6. gün değerlerinde anlamlı bir fark olmadığı, 12.saat ve 4-6. gün değerleri arasında ise anlamlı artış olduğu görüldü (Tablo 12). Hasta grubunun 0.saat,12. saat, 24-48.saat ve 4-6.gün miRNA-21($2^{-\Delta Ct}$) ölçümlerinin ortanca (ÇAA) değerleri sırasıyla 0.55 (1.91), 0.30 (1.57), 0.41 (2.88) ve 0.63 (1.8), kontrol grubunun miRNA ortanca (ÇAA) değeri ise 0.08 (1) idi. Hasta grubunun miRNA-21($2^{-\Delta Ct}$) sıralı ölçüm değerlerinin kontrol grubu değerine göre anlamlı farkı olmadığı görüldü (Tablo 11). Hastaların teGFH ve tyGFH değerleri arasında fark olmaması nedeniyle sıralı ölçümlerde tyGFH incelendi. Farklı zaman periyotlarında yapılan ölçümlerde tyGFH, serum Cr ve serum miRNA 21 düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların sıralı kan ölçümlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

	Zaman	**Hastalar n=44**	**p***	**Kontroller n=25**	**p****
BUN (mg/dl)	0.saat	11(5)		11(4.5)	
	12.saat	9(5)			
	24-48.saat	9.5(5.7)			
	4-6.gün	11.5(5)			
Kreatinin (mg/dl)	0.saat	0.35(0.29)	0.18	0.47(0.14)	**0.05**
	12.saat	0.34(0.24)			**0.02**
	24-48.saat	0.34(0.25)			**0.02**
	4-6.gün	0.33(0.22)			**0.01**
te-GFH (ml/dak/1.73m^2)	0.saat	165.5(57.8)		166.4(37.8)	
	12.saat	171.4(66.5)			
	24-48.saat	172.2(63.8)			
	4-6.gün	177.9(61.9)			
ty-GFH (ml/dak/1.73m^2)	0.saat	123(42.9)	0.43	124(28.1)	0.99
	12.saat	127.7(49.5)			0.83
	24-48.saat	128.4(47.5)			0.77
	4-6.gün	132.6(46.1)			0.55
Sistatin C (mg/dl)	0.saat	0.87(0.24)	**0.01**	0.78(0.11)	0.18
	12.saat	0.85(0.18)			0.58
	24-48.saat	0.85(0.19)			0.31
	4-6.gün	0.89(0.22)			0.06
miRNA-21($2^{-\Delta Ct}$)	0.saat	0.55(1.91)	0.098	0.08(1)	0.22
	12.saat	0.30(1.57)			1
	24-48.saat	0.41(2.88)			1
	4-6.gün	0.63(1.8)			1

GFH: glomerül filtrasyon hızı, te-GFH: Eski Schwartz formülü ile hesaplanan tahmini GFH, ty-GFH: yeni Schwartz formülü ile hesaplanan tahmini GFH, miRNA: mikro RNA

p*: Hasta grubunun sıralı ölçümlerinin kendi içinde karşılaştırılması, p**: Hasta grubunun sıralı ölçümleri ve kontrol grubunun karşılaştırması

Tablo 12. Anlamlı fark bulunan Sis-C sıralı ölçümlerinde yapılan ikili karşılaştırmalar

Sistatin C (mg/dl)	0.saat	0.87(0.24)	0.052* 0.80**
	12.saat	0.85(0.18)	0.11[a] **0.001[b]**
	24-48.saat	0.85(0.19)	0.12[c]
	4-6.gün	0.89(0.22)	0.27***

*: Bazal ile 12.saat karşılaştırılması, **: Bazal ile 24-48.saat karşılaştırılması, ***: Bazal ile 4-6.günün karşılaştırılması, a: 12.saat ile 24-48.saatin karşılaştırılması, b:12.saat ile 4-6.günün karşılaştırılması, c: 24-48.saat ile 4-6.günün karşılaştırılması

Hasta grubunun spot idrar B2-MG/Cr oranı ortancaları (ÇAA) 0.saat 98 (122.7) mcg/g, 24-48.saat 122.8 (155.8) mcg/g ve 4-6.gün 117.1 (398) mcg/g, kontrol olgularında 76.9 (568.8) mcg/g olarak hesaplandı. Hasta grubunda 24-48.saat ve 4-6.gün B2-MG/Cr değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (p=0.001, p=0.017). Spot idrar MA/Cr oranına bakıldığında, hasta grubunun sıralı ölçümlerinin kontrol grubundan anlamlı farkı bulunamadı (p=0.65, p=0.70, p=0.43). Hastaların idrar B2-MG/Cr ve MA/Cr düzeylerinin sıralı ölçümlerinin kendi içinde yapılan analizlerinde istatiksel olarak fark saptanmadı (Tablo13).

Tablo 13. Hastaların İdrar B2MG/Cr ve MA/Cr sıralı ölçümlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

	Süre	**Hastalar n=44**	**p***	**Kontroller n=25**	**p****
İdrar B2MG/Cr (mcg/gr)	0.saat	98 (122.7)	0.57	76.9(568.8)	0.22
	24-48.saat	122.8 (155.8)			**0.001**
	4-6.gün	117.1 (398)			**0.017**
İdrar MA/Cr (mg /gr)	0.saat	9.06(28.27)	0.53	9.14(18.05)	0.65
	24-48.saat	10.28(19.44)			0.70
	4-6.gün	19(20.44)			0.43

p*: Hasta grubunun sıralı ölçümlerinin kendi içinde karşılaştırılması, p**: Hasta grubunun sıralı ölçümleri ve kontrol grubunun karşılaştırması

Hasta grubunun bazal değerlerinin değişkenlerle korelasyonları

Hasta grubunun bazal değerlerinin değişkenlerle bakılan korelasyon analizleri Tablo 14, 15, 16 ve 17'de belirtilmiştir. Hastaların teGFH ve tyGFH değerlerinin % kısalma fraksiyonu (KF) ve HCO3 değerleriyle anlamlı korelasyon olduğu, ürik asit ve VKA parametrelerinden TBW, ECW, ICW değerleri ile negatif yönde korelasyon gösterdiği bulundu. Hasta grubunun Cr değerlerinin SKB-SDS, DKB-SDS, VKA parametreleri, albümin ve ÜA değerleriyle pozitif korelasyon, plt ve TG değerleriyle de negatif korelasyon gösterdiği saptandı. Sis-C değerleri ile SKB-SDS, ICW ve albümin değerleri arasında ise negatif korelasyon olduğu görüldü. Hasta grubunun bazal miRNA-21 değerlerinin değişkenlerle yapılan korelasyon analizlerinde anlamlı sonuç bulunamadı.

Tablo 14. Hasta grubunun değişkenlerle korelasyonları

	teGFH (ml/dak/1.73m^2)	**tyGFH (ml/dak/1.73m)**	**Cr (mg/dl)**	**Sis-C (mg/dl)**	**MiRNA-21 ($2^{-\Delta Ct}$)**
EF (%)	r 0.24 p 0.11	r 0.24 p 0.12	r -0.21 p 0.18	r 0.08 p 0.61	r -0.24 p 0.12
KF (%)	r **0.30** p **0.04**	r **0.30** p **0.04**	r -0.23 p 0.13	r 0.15 p 0.34	r -0.25 p 0.10
SKB-SDS (mmHg)	r -0.14 p 0.38	r -0.14 p 0.37	r **0.31** p **0.04**	r **-0.32** p **0.036**	r -0.15 p 0.32
DKB-SDS (mmHg)	r -0.14 p 0.36	r -0.15 p 0.34	r **0.46** p **0.002**	r -0.24 p 0.11	r 0.12 p 0.45

r: Correlation coefficient

Tablo 15. Hasta grubunun VKA değerleri ile korelasyonları

	teGFH (ml/dak/1.73m^2)	**tyGFH (ml/dak/1.73m^2)**	**Cr (mg/dl)**	**Sis-C (mg/dl)**	**MiRNA-21 ($2^{-\Delta Ct}$)**
TBW (L)	r **-0.41** p **0.006**	r **-0.42** p **0.005**	r **0.86** p **<0.001**	r -0.28 p 0.06	r 0.18 p 0.26
ECW (L)	r **-0.41** p **0.005**	r **-0.42** p **0.004**	r **0.87** p **<0.001**	r -0.27 p 0.08	r 0.19 p 0.23
ICW (L)	r **-0.39** p **0.008**	r **-0.40** p **0.007**	r **0.83** p **<0.001**	r **-0.31** p **0.038**	r 0.18 p 0.24
LTI (kg/m^2)	r -0.29 p 0.06	r -0.30 p 0.05	r **0.65** p **<0.001**	r -0.24 p 0.11	r 0.24 p 0.12

r: Correlation coefficient

Tablo 16. Hasta grubunun hemogram parametreleri ile korelasyonları

	teGFH (ml/dak/1.73m^2)	tyGFH (ml/dak/1.73m)	Cr (mg/dl)	Sis-C (mg/dl)	MiRNA-21 ($2^{-\Delta Ct}$)
Hg (g/dl)	r -0.05 p 0.75	r -0.05 p 0.76	r 0.23 p 0.13	r 0.24 p 0.11	r 0.04 p 0.80
Htc (%)	r -0.03 p 0.83	r -0.03 p 0.83	r 0.19 p 0.22	r 0.23 p 0.13	r 0.12 p 0.42
Trombosit (/ml)	r 0.15 p 0.32	r 0.16 p 0.31	r **-0.32** p **0.035**	r 0.13 p 0.38	r 0.18 p 0.23

r: Correlation coefficient

Tablo 17. Hasta grubunun biyokimya parametreleri ile korelasyonları

	teGFH (ml/dak/1.73m^2)	tyGFH (ml/dak/1.73m)	Cr (mg/dl)	Sis-C (mg/dl)	MiRNA-21 ($2^{-\Delta Ct}$)
Kreatinin (mg/dl)	r **-0.73** p **0**	r **-0.74** p **0**	r - p -	r -0.15 p 0.32	r 0.11 p 0.48
Albumin (g/dl)	r -0.14 p 0.37	r -0.14 p 0.38	r **0.32** p **0.038**	r **-0.34** p **0.024**	r -0.25 p 0.10
Ürik asit (mg/dl)	r **-0.34** p **0.024**	r **-0.35** p **0.019**	r **0.37** p **0.012**	r 0.08 p 0.59	r 0.12 p 0.43
Total bilirubin (mg/dl)	r 0.12 p 0.42	r 0.11 p 0.48	r 0 p 1	r 0.05 p 0.75	r -0.007 p 0.96
Ferritin (ng/ml)	r -0.24 p 0.12	r -0.24 p 0.12	r 0.21 p 0.17	r 0.01 p 0.94	r -0.09 p 0.58
PH	r 0.007 p 0.96	r 0.011 p 0.95	r -0.09 p 0.54	r -0.09 p 0.58	r 0.28 p 0.07
HCO3 (mmol/L)	r **0.43** p **0.004**	r **0.42** p **0.004**	r -0.09 p 0.54	r -0.09 p 0.58	r 0.10 p 0.52
Laktat (mmol/L)	r 0.02 p 0.88	r 0.02 p 0.90	r -0.09 p 0.54	r -0.07 p 0.63	r 0.27 p 0.08
Sistatin C (mg/dl)	r -0.08 p 0.6	r -0.09 p 0.56	r -0.15 p 0.32	r - p -	r -0.03 p 0.87
Total kolesterol(mg/dl)	r 0.05 p 0.75	r 0.06 p 0.71	r 0.12 p 0.42	r 0.02 p 0.89	r 0.11 p 0.47
Trigliserid (mg/dl)	r 0.14 p 0.37	r 0.14 p 0.36	r **-0.36** p **0.016**	r 0.09 p 0.56	r -0.07 p 0.63

r: Correlation coefficient

Hasta grubunun sıralı ölçümlerinin korelasyonları

Hasta grubunun sıralı kan ölçümlerinin korelasyon analizleri yapıldığında miRNA-21'in 4-6.günde ölçülen değeri ile 24-48.saat ölçülen tyGFH arasında anlamlı korelasyon izlendi (p=0.02). Hastaların farklı zaman periyotlarında bulunan miRNA-21 düzeyi ile Cr ve Sis-C düzeyleri arasında istatiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamadı (Tablo 18).

Tablo 18. Hasta grubunun sıralı kan ölçümlerinin korelasyonları

	MiRNA-21($2^{-\Delta Ct}$) Bazal	**MiRNA-21($2^{-\Delta Ct}$) 12.saat**	**MiRNA-21($2^{-\Delta Ct}$) 24-48.saat**	**MiRNA-21($2^{-\Delta Ct}$) 4-6.gün**
Cr (mg/dl) Bazal	r 0.11 p 0.48	r -0.06 p 0.69	r 0.03 p 0.85	r -0.04 p 0.78
Cr (mg/dl) 12.saat	r 0.17 p 0.27	r -0.02 p 0.91	r 0.10 p 0.53	r -0.10 p 0.50
Cr (mg/dl) 24-48.saat	r 0.02 p 0.92	r -0.11 p 0.48	r -0.03 p 0.87	r -0.19 p 0.22
Cr (mg/dl) 4-6.gün	r 0.18 p 0.23	r -0.04 p 0.79	r 0.06 p 0.72	r -0.04 p 0.78
tyGFH(ml/dak/1.73m^2) Bazal	r -0.05 p 0.76	r 0.06 p 0.68	r -0.01 p 0.94	r 0.11 p 0.48
tyGFH(ml/dak/1.73m^2) 12.saat	r -0.06 p 0.72	r 0.02 p 0.89	r -0.03 p 0.85	r 0.22 p 0.15
tyGFH(ml/dak/1.73m^2) 24-48.saat	r 0.18 p 0.24	r 0.18 p 0.24	r 0.14 p 0.37	**r 0.35** **p 0.02**
tyGFH(ml/dak/1.73m^2) 4-6.gün	r -0.11 p 0.49	r 0.07 p 0.68	r -0.003 p 0.99	r 0.11 p 0.48
Sis-C (mg/dl) Bazal	r -0.03 p 0.87	r -0.04 p 0.82	r -0.05 p 0.76	r -0.20 p 0.20
Sis-C (mg/dl) 12.saat	r -0.05 p 0.77	r 0.13 p 0.40	r -0.01 p 0.93	r -0.10 p 0.53
Sis-C (mg/dl) 24-48.saat	r 0.08 p 0.59	r 0.04 p 0.79	r 0.04 p 0.81	r -0.13 p 0.40
Sis-C (mg/dl) 4-6.gün	r 0.03 p 0.86	r 0.11 p 0.46	r 0.007 p 0.97	r -0.11 p 0.46

Hasta grubunun sıralı idrar ölçümlerinin kan ölçümleriyle yapılan korelasyon analizlerinde idrar B2-MG/Cr bazal değerleri ile 12.saatte ölçülen Cr değerleri, idrar B2-MG/Cr 4-6.gün değerleri ile 12.saat ve 4-6.gün Cr değerleri negatif korelasyon gösterdi. İdrar B2-MG/Cr 24-48.saat düzeyinin de Cr bazal, 24-48.saat ve 4-6.gün düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu (Tablo 19).

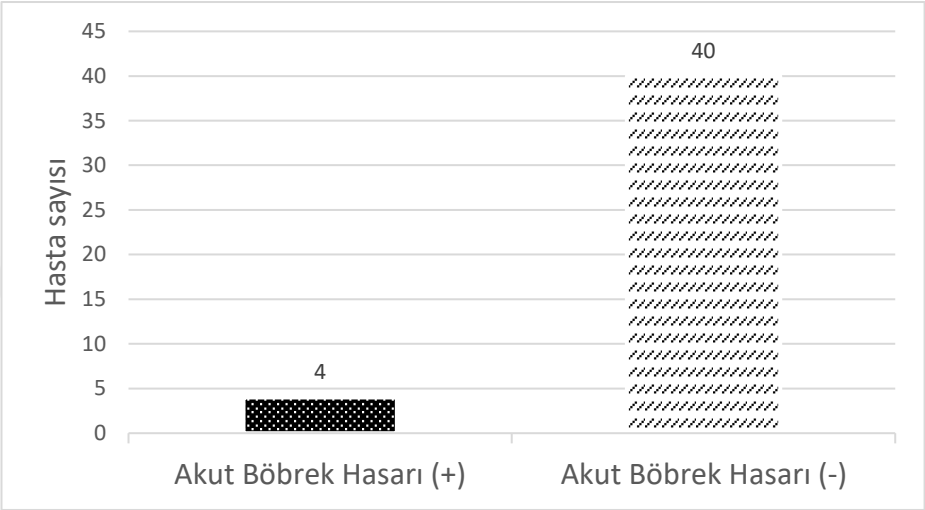
Tablo 19. Hasta grubunun sıralı idrar ölçümlerinin kan ölçümleri ile korelasyonları

	U-B2MG/Cr (mcg/gr) Bazal	**U-B2MG/Cr (mcg/gr) 24-48.saat**	**U-B2MG/Cr (mcg/gr) 4-6.gün**	**U-MA/Cr (mg /gr) bazal**	**U-MA/Cr (mg /gr) 24-48.saat**	**U-MA/Cr (mg /gr) 4-6.gün**
MiRNA-21($2^{-\Delta Ct}$) Bazal	r 0.01 p 0.94	r 0.05 p 0.73	r -0.002 p 0.99	r 0.04 p 0.77	r -0.03 p 0.86	r -0.03 p 0.85
MiRNA-21($2^{-\Delta Ct}$) 12.saat	r -0.16 p 0.30	r -0.09 p 0.56	r -0.11 p 0.48	r 0.08 p 0.63	r -0.04 p 0.78	r -0.04 p 0.80
MiRNA-21($2^{-\Delta Ct}$) 24-48.saat	r -0.06 p 0.68	r 0.12 p 0.43	r -0.13 p 0.40	r 0.14 p 0.38	r 0.20 p 0.88	r -0.05 p 0.77
MiRNA-21($2^{-\Delta Ct}$) 4-6.gün	r -0.15 p 0.32	r 0.10 p 0.52	r 0.08 p 0.61	r 0.12 p 0.44	r -0.13 p 0.42	r 0.03 p 0.83
Cr (mg/dl) Bazal	r -0.18 p 0.24	**r -0.31** **p 0.04**	r -0.24 p 0.13	r 0.004 p 0.98	r -0.20 p 0.19	r -0.07 p 0.66
Cr (mg/dl) 12.saat	**r -0.30** **p 0.04**	r -0.29 p 0.06	**r -0.42** **p 0.004**	r -0.06 p 0.72	r -0.15 p 0.35	r -0.18 p 0.26
Cr (mg/dl) 24-48.saat	r -0.18 p 0.25	**r -0.37** **p 0.01**	r -0.45 p 0.002	r 0.06 p 0.71	r -0.15 p 0.33	r -0.12 p 0.44
Cr (mg/dl) 4-6.gün	r -0.12 p 0.44	**r -0.32** **p 0.03**	**r -0.34** **p 0.03**	r 0.01 p 0.94	r -0.24 p 0.12	r -0.18 p 0.25
Sis-C (mg/dl) Bazal	r -0.15 p 0.33	r 0.22 p 0.16	r -0.13 p 0.40	r -0.04 p 0.78	r 0.02 p 0.90	r -0.007 p 0.96
Sis-C (mg/dl) 12.saat	r -0.22 p 0.16	r 0.24 p 0.11	r -0.01 p 0.93	r -0.12 p 0.43	r -0.02 p 0.92	r 0.01 p 0.94
Sis-C (mg/dl) 24-48.saat	r -0.26 p 0.10	r 0.17 p 0.27	r -0.09 p 0.56	r -0.10 p 0.52	r -0.009 p 0.96	r 0.03 p 0.87
Sis-C (mg/dl) 4-6.gün	r -0.12 p 0.43	r 0.23 p 0.13	r -0.08 p 0.61	r -0.09 p 0.56	r 0.02 p 0.92	r 0.05 p 0.75

U: idrar, B2-MG: beta 2 mikroglobulin, Cr: kreatinin, MA: mikroalbumin, miRNA-21: mikro RNA-21, sis-C: sistatin C

Kontrast madde sonrası akut böbrek hasarı gelişimi

Radyokontrast madde verilmesinden sonraki 6 günlük izlem süresinde ölçülen teGFH ve tyGFH değerlerine göre 44 hastanın 4'ünde (% 9.09) en az bir zaman diliminde ABH geliştiği gözlendi (Figür 5).



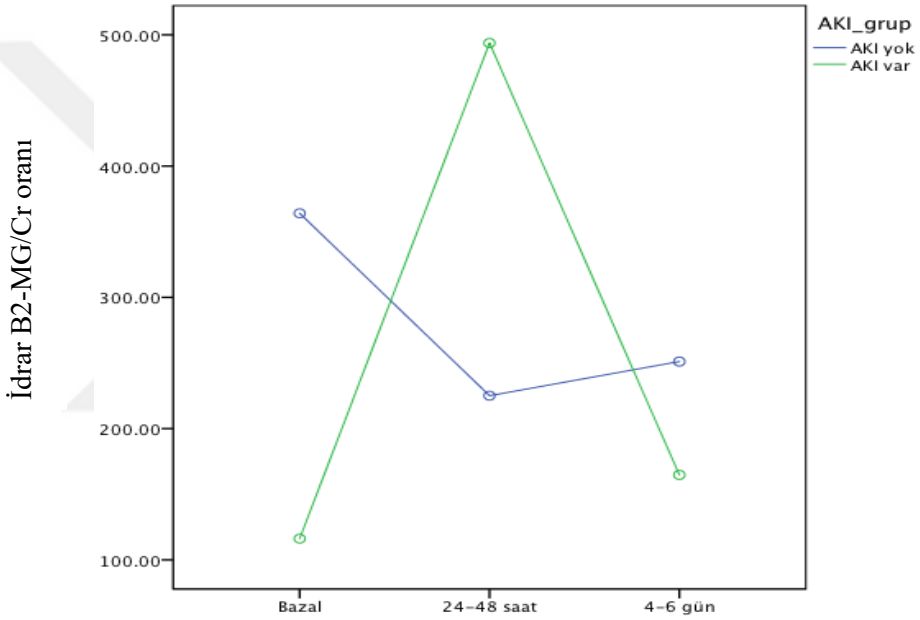
Figür 5. Kontrast madde uygulaması sonrası akut böbrek hasarı gelişen hastalar

Akut böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen grupların varyans analizleri sonucunda, ABH gelişen grupta miRNA-21 düzeyleri ve Sis-C düzeylerinin sıralı ölçümleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p= 0.29, p= 0.82). Akut böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında karşılaştırma yapıldığında miRNA-21 ve Sis-C düzeyleri farklı değildi (p= 0.52, p=0.16). Akut böbrek hasarı gelişen grupta idrar B2-MG/Cr düzeylerinin sıralı ölçümleri arasında fark tespit edilmezken, MA/Cr düzeylerinin anlamlı farklı olduğu görüldü (p=0.42, p<0.001) (figür 6). Akut böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen gruplar arası karşılaştırma yapıldığında ise hem B_2MG/Cr düzeyleri hem de MA/Cr düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (p=0.91, p=0.26) (Tablo 20).

Tablo 20. Akut böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen grupların varyans analizi tablosu

Değişken	**P**
gruplar içi	
miRNA	0.325
MiRNA - ABH	0.291
gruplar arası	
ABH	0.521
gruplar içi	
Sis-C	0.144
Sis-C - ABH	0.817
gruplar arası	
ABH	0.158
gruplar içi	
B_2MG/Cr	0.646
B_2MG/Cr - ABH	0.422
gruplar arası	
ABH	0.909
gruplar içi	
MA/Cr	**0.008**
MA/Cr - ABH	**<0.001**
gruplar arası	
ABH	0.262

Akut böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen grup arasında kontrast madde dozu açısından anlamlı fark bulunamadı (p=0.459). Lojistik regresyon analizi ile yapılan analizde kontrast madde dozunun ABH gelişimi üzerine etkisi gözlenmedi (p=0.839). Trombolitik tedavi ve ACEİ/ARB tedavisinin ABH gelişmi üzerine anlamlı etkisi saptanmadı (p= 0.91 ve p= 0.9). Anjiyo süresinin de ABH gelişimi üzerine etkisi bulunamadı (p= 0.23).



Figür 6. Hasta grubunun idrar B2MG/Cr tekrarlı ölçümleri

5. TARTIŞMA

Akut böbrek hasarı hastanede yatan hastalarda sık karşılaşılan, özellikle diğer organ sistemlerinde de yetersizlik olduğunda morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir tablodur.

Akut böbrek hasarının görülme sıklığı çalışmalarda değerlendirilen hasta grubuna göre değişik oranlarda bildirilmektedir. Hastanede yatan hastalar arasında yaklaşık % 1-7 oranında görülmekte iken, yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda bu oranın % 1-25'e kadar arttığı görülmektedir. Bu oranın çocuk hastalarda ise % 50-70'e kadar arttığı bildirilmektedir (22).

Akut böbrek hasarının etiyolojisi özellikle hastanede yatan çocuklarda multifaktöryeldir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, ABH sebeplerinin belirgin bir değişime uğradığı ve etiyolojide iskemi, sepsis ve özellikle de nefrotoksik ilaç kullanımının, primer böbrek hastalıklarının önüne geçtiği gösterilmiştir (23, 24).

Akut böbrek hasarı oluşması için çok çeşitli risk faktörleri bulunmasına rağmen, en önemli nedenlerden biri nefrotoksik hasardır. Radyokontrast maddeler nefrotoksik ABH'nın önemli nedenleri arasındadır. Hastaların kontrast madde maruziyeti öncesinde GFH düşüklüğü, kalp yetmezliği, tromboembolik olay öyküsü, nefrotoksik ilaç kullanımı olması ve hidrasyonunun iyi olmaması hastayla ilişkili risk faktörlerindendir (4). Kontrast maddenin osmolaritesi ve miktarı akut böbrek hasarı gelişiminde en önemli risk faktörleridir (5). Kontrast madde nefropatisinde serum Cr'i radyokontrast madde uygulamasından sonra 48 saat içinde artmaya başlamaktadır. Bazı yayınlarda 3-5. günlerde tepe yaptığı bildirilmiştir (32-34). Klinik uygulamalarda hastanın 48 saat sonra ABH gelişimi yönünden değerlendirilmesi zor olmaktadır. Erişkin hastalardaki anjiyografi işlemlerinde hastalar 6-8 saat izlem sonrası taburcu edilirken, çocuk hastalar ortalama 24 saat izlenmektedir. Kontrast madde nefropatisi için tanımlanmış süre olan 48 saat beklenemediği için çocuklarda insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte genel popülasyonun % 1-2, yüksek riskli grubun % 50'sinde KMN görülmektedir (33, 34). Kontrast madde nefropatisine bağlı ABH kronik böbrek hastalığına yol açabileceğinden, erken tanı ve tedavi önemlidir. Bu hastalarda

ABH, serum Cr değerleri daha yükselmeden başlamış olur. Bu nedenle KMN'nin erken tanısı için Cr'den daha önce yükselen ölçülebilir belirteçlerle ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bizim çalışmamızda konjenital kalp hastalığı olan ve tanısal amaçlı kardiyak anjiyografi yapılan hastalarda kontrast maddeye bağlı akut böbrek hasarı gelişiminin erken göstergesi olarak miRNA 21 değerlendirildi.

Hastada hidrasyon bozukluğu olması anjiyografi yapılacak çocuklarda kontrast madde nefropatisi riskini arttır. Bu hastalarda kardiyak anjiyografi genel anestezi altında yapılır ve işlemden bir süre önce oral alım kesilir. Su alımının uzun süreli kısıtlanması gerekli olmadığı halde, yiyecekle birlikte su alımının da aile tarafından kısıtlanmış olması sık karşılaşılan bir durumdur. Bu durum hastaların hidrasyon durumunu etkileyebilir. Bu nedenle çalışmamızda hastaların hidrasyon durumlarını işlemden hemen önce biyoimpedans yöntemi ile değerlendirdik. Hastalarımızın kan basıncı SDS değerleri hasta grubuna göre düşük idi. Benzer şekilde TBW, ECW ICW değerleri de düşük saptandı. Ancak hasta grubunun yaş ortalaması kontrol grubuna göre daha düşüktü. Kan basınçları tüm hastalarda yaşa göre normal olup hiç bir hastada hipotansiyon mevcut değildi. Hastaların fizik muayenelerinde hipervolemi ya da hipovolemi bulguları mevcut değildi. Yine vücut kitle analizinde hidrasyon farkını gösteren % OH açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark yoktu. Hastaların işlemden önce hastaneye yatırılarak intravenöz sıvı uygulanmasının ve damar yolunun en az 8 saat açık kalarak sıvı replasmanına devam edilmesinin hidrasyon bozukluğu gelişmesini önlediği düşünüldü. Bu sonuçlar ile hastalarda KMN'i arttıracak risk faktörlerinden hidrasyon bozukluğunun olmadığı görüldü. Hastaların kan gazı analizinde belirgin asidoz bulguları olmamakla birlikte PH ve HCO_3 değerleri kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulundu. Bu durum hastaların konjenital kalp hastalığına bağlandı. Akut böbrek hasarının tanısında klinik pratikte halen en sık kullanılan belirteç serum Cr değeridir. Ancak serum Cr yükselmesi için böbrek fonksiyonlarının % 50'sinden fazlasında kayıp olması gerekmekte ve anlamlı artışlar en az 24 saatten sonra oluşmaktadır (22, 38, 57). Bu nedenle çalışmamızda bazal, işlemden sonra 12. saat, 24-48 saat içinde ve 4-6 gün içinde BUN, Cr, Sis-C ve miRNA ölçümleri tekrarlandı. İzlem süresince dört hastada

ABH geliştiği saptandı. Hasta grubunun başlangıç, 12.saat, 24-48.saat ve 4-6 gün içinde alınan BUN ve Cr sıralı ölçümleri arasında anlamlı değişim gözlenmedi. Hasta grubunun Cr tekrarlı ölçümlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. Hasta grubunun Cr düzeyinin düşük bulunması, VKA ile ölçülen kas dokusunun kontrol grubuna göre düşük olması ile açıklanabilir.

Yaş, cinsiyet, ırk, kas kitlesi, steroid tedavisi, enfeksiyon, karaciğer hastalığı ya da inflamasyon kan sis-C düzeyinde anlamlı değişiklik oluşturmaz (22, 38). Hem akut hem de kronik GFH değişimlerini daha iyi yansıtır. Zappitelli ve ark. KBH'larda Sis-C'nin glomerül fonksiyonlarını Cr'e göre daha iyi yansıttığını göstermişlerdir (19). Serum Sis-C'nin ABH tanısında Cr'den önce yükseldiğini gösteren çalışmaların yanında Cr'den erken artış göstermediği için daha üstün olmadığını bildiren yayınlar da bulunmaktadır. Gaede ve ark. 115 tane elektif major kardiyak operasyon geçiren hastanın cerrahi sonrası 7 gün içinde 42 tanesinde ABH geliştiğini saptamışlardır. Operayon öncesinde, operasyon sonrası 4.saatte ve 4.günde baktıkları serum sis-C düzeylerinde anlamlı fark görülmediğini bildirmişlerdir (3). Herget-Rosenthal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yoğun bakım ünitesinde yattığı sürede ABH riski taşıyan 85 erişkin hastada serum Sis-C'nin ABH gelişen hastalarda bir ya da iki gün önce yükseldiği bildirilmiştir (39). Sistatin-C'nin yararlı bir belirteç olduğunu destekleyen bir başka çalışmada Zhu ve ark. 60 tane kalp kapağı replasmanı operasyonu geçiren hastada böbrek hasarının tanısında Sis-C'nin Cr'e üstün olduğunu göstermiştir (40). Bizim çalışmamızda hasta grubunun Sis-C sıralı ölçümlerinin kontrol grubundan farklı olmadığı görüldü. Tüm hastaların işlem öncesi GFH'ları ve Sis-C değerleri normal sınırlarda idi. Serum Sis-C ortalamalarının, istatiksel olarak anlamlı bulunmasa da, ilk 12.saatte arttığı, bazal değerine göre 24-48.saat ve 4-6. gün değerlerinde anlamlı bir fark olmadığı, 12.saat ve 4-6. gün değerleri arasında ise anlamlı artış olduğu görüldü. Bu sonuçlarla kontrast maddeye maruz kalan çocuklarda ABH gelişmese de GFH'nın azalmadığı ve serum Cr'in yükselmediği, Sis-C düzeyinin işlem öncesine göre artmasıyla saptanabilen hafif glomerüler etkilenme olduğunu söyleyebiliriz.

Akut böbrek hasarında araştırılan erken belirteçlerden biri de miRNA-21 dir. Mikro RNA'lar endogen, protein kodlaması yapmayan küçük RNA moleküleridir. MikroRNA'ların etkileri organ ve doku spesifik olup bazı hastalıkların patogenezinde rol aldıkları bildirilmiştir (7-9, 52). Özellikle miRNA-21'in böbrek üzerine olan spesifik etkileri böbrek hastalıklarında tanı, tedavi ve klinik izlemde önem kazanmaktadır. Kronik hastalıklarda miRNA-21'in inflamasyon ve fibrozise neden olduğu bildirilmiştir. Wang ve ark. diyabetik nefropatide miRNA-21 ekspresyonunun arttığını ve renal fibrozis gelişiminde rolü olabileceğini bildirmiştir (7). Hennino ve arkadaşları 56 tane IgA nefropati tanılı hastanın renal biyopsilerini retrospektif olarak incelemişler, miRNA-21-5p ve miRNA-214-3p'nin interstisyel fibrozis arttıkça arttığını, miRNA-199a-5p'nin sadece ciddi fibrozis olduğunda aşırı salındığını saptamışlardır. MiRNA-21-5p miktarı daha çok olanlarda prognozun ve sağ kalımın daha kötü olduğu sonucuna varılmıştır (9).

Hayvan çalışmalarında böbrek hasarında erken dönemde miRNA-21 düzeyinde artış olduğu kanıtlanmıştır. Hoppe ve ark. gentamisine bağlı böbrek hasarı oluşan balıklarda hasar oluşmayan balıklara göre miRNA-21 düzeyinin daha yüksek bulduğunu bildirmiştir. Anti miRNA-21 maddesi enjekte edilen balıklarda rejenerasyonun daha az olduğu, miRNA-21 düzeyinin artmasının balık böbreğinde rejenerasyonu ve proliferasyonu arttırdığı gözlenmiştir (6). Xu X ve ark. iskemi ve reperfüzyon hasarı olan farelerde miRNA-21 düzeyinde artış olduğunu göstermiştir (58). Jia ve arkadaşlarının fare böbreğinde mi-RNA 21 miktarını arttıran xenon isimli maddeye maruziyet sonrası ABH'na karşı koruyuculuğunu araştırmış, xenon uygulanmış farelerde Cr düzeyinin daha düşük olduğunu ve morfolojik hasarın daha az olduğunu, anti-miRNA-21 maddesi enjekte edildikten sonra bakılan 24. saat serum Cr düzeyinin daha yüksek düzeyde olduğunu bildirmişlerdir (51).

MikroRNA-21'in erişkinlerde kardiyak cerrahi sonrası kontrast maddeye bağlı gelişen akut böbrek hasarı ile ilişkisi az sayıda çalışmada bildirilmiştir. Akut böbrek hasarı gelişen hastalarda miRNA-21 seviyelerinin azaldığı yönünde çalışmalar mevcuttur. Gaede ve ark. kardiyak operasyon geçiren yetişkin

hastalarda operasyon sonrası bazalde ölçülen miRNA-21 düzeylerinin ABH gelişen grupta daha düşük olduğunu, ABH evresi ilerledikçe serum miRNA-21 düzeyinin daha da düştüğünü saptamıştır (3). Saikumar ve ark. ABH'ında serum miRNA-21 düzeyinde anlamlı düşüş bildirmiştir (59). Bu çalışmaların aksine ABH'da miRNA-21 düzeylerinin arttığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. İskemi reperfüzyon hasarı sonucunda proinflamatuar ve proapoptotik etki ile böbrekte miRNA-21 düzeyinin arttığı saptanmıştır (60-62). Du ve ark. 120 yetişkin hastanın kardiyak operasyon sonrası 39'unda progresif ABH ve 41'inde progresif olmayan ABH geliştiğini bildirmiştir. Bakılan idrar ve serum miRNA-21 düzeylerinin ABH progresyonuna paralel olarak arttığı görülmüş, klinik takipte idrar miRNA-21 düzeylerinin serum miRNA 21 düzeyine göre daha iyi bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır (5). Benzer şekilde Arvin ve ark. idrar miRNA-21 düzeyinin serum miRNA-21 düzeyine göre koroner cerrahi sonrası ABH gelişiminde daha güvenilir bir gösterge olduğunu bildirmiştir (54). Bizim çalışmamızda koroner anjiyografi sonrası 12, 24-48. saat ve 4-6. gün serum miRNA-21 düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı. İdrar miRNA-21 düzeyine bakamadığımızdan bu hastalarda ABH tanısında idrar miRNA-21 düzeyinin yeri değerlendirilememiştir. Çalışmamızda Sistatin C'nin aksine miRNA-21 düzeyleri hastaların sıralı ölçümlerinde de farklılık göstermiyordu. Bu nedenle yukarıda özetlenen çalışmaların aksine miRNA-21'in ABH'nın erken tanısında anlamlı bir belirteç olarak kullanılamayacağı düşünüldü.

Literatürde görüldüğü kadarıyla miRNA-21'in çocuklarda KMN'nin erken tanısındaki rolü ile ilgili sadece bir çalışmaya rastlanmıştır. Kang ve ark. konjenital kalp hastalığı olan ve koroner pulmoner by-pass geçiren çocuklarda bir gruba iskemik ortam hazırlarken diğer grubu kontrol olarak belirlemiştir. İskemik ortam hazırlanan grupta serum miRNA-21 düzeyinin arttığını, 6-24.saatlerde tepe noktasına ulaştığını ve 48.saatte azalmaya başladığını saptamışlardır. İdrar miRNA-21 düzeylerinin de cerrahi sonrası en hızlı artışını 6-24.saatlerde yapmış ve 5.günde bazal seviyesine gerilediği görülmüştür (53). Literatürde erişkin hastalarda da benzer sonuçlar bulunmaktadır (5, 54). Bu çalışmalarda bizim çalışmamızdan farklı olarak miRNA-21'de gözlenen anlamlı artışın, hastaların koroner pulmoner by-pass operasyonunda anjiyografi

işleminden çok daha uzun süre kontrast maddesine maruz kalmaları nedeniyle olabilir. Bunun yanında, by-pass operasyonlarında operasyon tekniğine bağlı olarak renal kan akımı değişebilmekte ve renal perfüyon bozulabilmektedir. Bu durumun, ABH'nın bizim hastalarımıza göre daha fazla gelişmesinin en önemli nedeni olduğu düşünüldü. Bizim çalışmamızda sadece dört hastada ABH gelişmişti. Serum miRNA-21 düzeyinde artış bulunamaması tanısal amaçlı anjiyografi işleminde ABH gelişiminin koroner by-pass operasyonlarına göre daha düşük olduğunu düşündürdü. Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı yanı 44 hasta ile yapılmış olmasıdır. ABH gelişen dört hasta ile istatistiksel analiz yapılması sonuçlarımızın anlamsız çıkmasına yol açmış olabilir. Bu nedenle çocuk hastalarda daha geniş serilerle araştırma yapılmasının gerekli olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda ABH tanımı, p-RIFLE ve KDIGO kriterlerine göre GFH düşüşü ve serum Cr düzeyinin artışı kullanılarak yapılmıştır. Dört-altı günlük izlem süresinin sonunda 44 hastanın 4'ünde (% 9.09) en az bir zaman diliminde ABH geliştiği gözlenmiştir. Hirsch ve ark. 0-18 yaş arası 91 hastanın 24 saatlik izlemi sonrasında KMN gelişme oranını % 12 olarak bulmuştur (63). Gaede ve ark. kardiyak operasyon geçiren erişkinlerde ABH sıklığının % 36.5 olduğunu bildirmiştir (3). Sandeep ve ark. ise 500 erişkin hastanın % 2.4'ünde KMN geliştiğini yayınlamıştır (10). Bu çalışmaların çoğu erişkin hastalarda yapılmış olup hastaların ABH gelişimi için farklı risk faktörlerine sahip olduğu çalışmalardır. Yine bu bulgular, yukarıda belirtildiği gibi koroner by-pass operasyonlarında ABH gelişim riskinin tanısal anjiyografi işlemine göre daha fazla olduğunu düşündürmektedir.

Tanısal kardiyak anjiyografi yapılan hastalarda KMN gelişiminde kullanılan kontrast maddenin ozmolaritesi büyük önem taşır (5). Düşük ozmolar kontrast maddelerin kullanıma girmesi ile bu risk azaltılmıştır. Çalışmamızda kilo başına kullanılan kontrast madde dozu ile ABH gelişimi arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ancak ABH gelişen hasta sayısının dört olması nedeniyle yapılan istatistiksel analizlerin gücünün düşük olduğu düşünülmektedir. Hirch ve ark'nın çalışmasında ABH gelişen hastalarda kilogram başına kullanılan kontrast volümü, yaş, cinsiyet, boy, ağırlık ve vücut yüzey alanının ABH gelişmeyen

hastalara göre farklı bulunmaması bizim sonuçlarımızı destekler yöndedir (63). Ancak bu çalışmada da hasta sayısı kısıtlıdır.

Çalışmamızda değerlendirilen diğer belirteçler de idrarda bakılan B2-MG/Cr ve MA/Cr oranlarıdır. Hastaların idrar B2-MG/Cr ve MA/Cr oranlarının sıralı ölçümlerinin kendi içinde yapılan analizlerinde istatistiksel olarak fark saptanmamasına rağmen, 24-48.saat ve 4-6.gün B2-MG/Cr değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Hasta grubunun spot idrar MA/Cr oranına bakıldığında ise sıralı ölçümlerin kontrol grubu değerlerine göre anlamlı farkının olmadığı bulunmuştur. İdrar MA atılımı akut ve kronik böbrek hasarının önemli bir belirtecidir. Henüz GFH bozulmadan erken dönemde glomerüler hasarın göstergesi olarak mikroalbuminüri gelişebilir. Viazzi ve arkadaşları hipertansiyon tanılı 917 yetişkin hastanın 11.8 yıl izlemi sonucunda, mikroalbüminürisi olan hastalarda KBH'nın daha çok geliştiğini gözlemlemiştir (64). Çalışmamızda kontrast madde kullanımına bağlı olarak kontrol grubuna göre GFH, Cr, Sis-C ve miRNA düzeyleri açısından fark bulunmamasının yanı sıra idrar MA/Cr değerlerinde de fark saptanmamış olması hastalarımızda glomerüler hasar gelişmediğini düşündürdü.

İdrar B2-MG atılımı tübüler hasarın bir göstergesidir. Rosenthal ve ark. idrar B2-MG düzeyinin akut tübüler nekrozda erken belirteç olabileceğini bildirmiştir (46). Joyce ve ark. glomerüler, tübüler ve diğer böbrek hastalığı olan çocukları değerlendirdiğinde tübülointerstisyel hastalığı olan çocukların daha yüksek idrar B2-MG düzeylerine sahip olduğunu göstermiştir (65). Çalışmamızda hasta grubunda idrar B2-MG/Cr oranının kontrol grubuna göre 24 saatten sonra daha yüksek düzeyde bulunması kontrast maddeye bağlı glomerüler hasar gelişmeden tübüler hasarın geliştiğini düşündürmektedir. Kontrast madde nefropatisi gelişiminin patogenezinde yer alan böbrek damarlarında oluşan hemodinamik değişiklikler ve renal iskemi hastalarda görülen tübüler etkilenmeden sorumlu olabilir.

Sonuç olarak tanısal kardiyak anjiyografi yapılan hastalarda KMN'ye bağlı ABH gelişebilir. ABH'nın erken tanısı için Cr ve Cr bazlı t-GFH hesaplamaları yeterli değildir. Serum Sis-C değerlerinin GFH azalmadan

yükselmesi, işlem sonrası böbrek fonksiyonlarının izleminde Cr'den daha yararlı olduğunu düşündürmüştür. Kardiyak anjiyografi sonrası izlemde idrar B2-MG/Cr değerlerinin yüksek bulunması nedeniyle kontrast madde kullanımı sonrası glomerüler hasar gelişmese de tübüler hasarın gelişebileceği ve tübüler hasarı gösteren belirteçlerin de araştırılması gerektiği göz önünde bulundurulmalıdır. Akut böbrek hasarında fonksiyonu henüz net olmayan miRNA-21 düzeyi, kontrast madde kullanımı sonrası anlamlı değişiklik göstermemiştir ancak bu konuda geniş hasta sayılarıyla ve daha uzun takip süresi olan çalışmalar yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Çalışmamızdaki hastalarda tübüler fonksiyonların etkilenmesi nedeniyle bu hastaların böbrek fonksiyonlarının uzun dönem takibi önerilir.

6. SONUÇLAR

- Hasta grubunun SKB, DKB, SKB-SDS ve DKA-SDS ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu.
- İki grup arasında TBW, ECW, ICW ve LTI ortancaları anlamlı olarak farklı bulundu. Rölatif % OH ölçümleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi.
- Hasta grubu Sis C değerlerinin kontrol grubuna göre farklı olmadığı, Cr değerlerinin ise hasta grubunda anlamlı olarak düşük olduğu görüldü.
- Hastalar ve kontroller karşılaştırıldığında PH ve HCO_3 değerlerinde anlamlı fark mevcuttu.
- Serum ferritin değerleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu.
- Serum albümin değerleri hasta ve kontrol grubundaki çocukların hepsinde normal sınırlarda ancak hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı.
- Hastaların kan şekeri değerleri 56-147 mg/dl, kontrollerin ise 81-115 mg/dl arasında idi. Hasta grubunun kan şekeri anlamlı olarak kontrol grubundan düşük bulundu.
- İki grup arasında kolesterol, trigliserid, hs-CRP, laktat, total bilirubin, ürik asit, BUN, Hgb, Htc ve plt ölçümleri farklı bulunmadı.
- Hasta grubunun kreatinin 0.saat, 12.saat, 24-48.saat ve 4-6.gün ortanca (ÇAA) değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü.
- Hasta grubunun 0.saat, 12.saat, 24-48.saat ve 4-6.gün BUN sıralı ölçümleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı.
- Hasta grubunun 0.saat, 12.saat, 24-48.saat ve 4-6.gün teGFH ve tyGFH değerleri kontrol grubuna göre farklı bulunmadı.
- Hasta ve kontrol grubunun 12.saat Sis-C değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı.
- Serum Sis-C ortalamalarının ilk 12.saatte arttığı, bazal değerine göre 24-48.saat ve 4-6. gün değerlerinde anlamlı bir fark olmadığı, 12.saat ve 4-6. gün değerleri arasında ise anlamlı artış olduğu görüldü.
- Hasta grubunun miRNA-21($2^{-\Delta Ct}$) sıralı ölçüm değerlerinin kontrol grubu değerine göre anlamlı farkı olmadığı görüldü.

- Farklı zaman periyotlarında yapılan ölçümlerde ty-GFH, serum Cr ve serum miRNA-21 düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı.
- Hasta grubunda 24-48.saat ve 4-6.gün idrar B2-MG/Cr değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü.
- Hasta grubunun spot idrar MA/Cr oranı 0.saat, 24-48.saat ve 4-6.gün değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı farkının olmadığı görüldü.
- Hastaların idrar B2-MG/Cr ve MA/Cr düzeylerinin sıralı ölçümlerinin kendi içinde yapılan analizlerinde istatiksel olarak fark saptanmadı.
- Hastaların teGFH ve tyGFH değerlerinin KF % ve HCO3 değerleriyle anlamlı korelasyon gösterdiği, ürik asit ve vücut kitle analizi parametrelerinden TBW, ECW, ICW değerleri ile negatif yönde korelasyon gösterdiği bulundu.
- Hasta grubunun Cr değerlerinin SKB-SDS, DKB-SDS, VKA parametreleri, albümin ve ÜA değerleriyle pozitif korelasyon, plt ve TG değerleriyle de negatif korelasyon gösterdiği saptandı.
- Sistatin-C değerleri ile yapılan korelasyon analizinde ise SKB-SDS, ICW ve albümin değerlerinin negatif korelasyon gösterdiği görüldü.
- Hasta grubunun bazal miRNA-21 değerlerinin değişkenlerle yapılan korelasyon analizlerinde anlamlı sonuç bulunamadı.
- Hasta grubunun sıralı ölçümlerinden miRNA-21'in 4-6.günde ölçülen değeri ile 24-48.saat ölçülen tyGFH arasında anlamlı korelasyon izlendi.
- Hasta grubunun idrar B2-MG/Cr bazal değerleri ile 12.saatte ölçülen Cr değerleri, idrar B2-MG/Cr 4-6.gün değerleri ile Cr 12.saat ve 4-6.gün değerleri negatif korelasyon gösterdi.
- Hasta grubunun idrar B2-MG/Cr 24-48.saat düzeyleri ile serum Cr bazal, 24-48.saat ve 4-6.gün düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu bulundu.
- Sıralı ölçülen tGFH değerlerine göre 44 hastanın 4'ünde (% 9.09) en az bir zaman diliminde ABH geliştiği gözlendi.
- Akut böbrek hasarı gelişen grupta miRNA-21 düzeyleri ve sis-C düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

- Akut böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen hastalarda idrar B2-MG/Cr ve MA/Cr oranlarının tekrarlı ölçümleri arasında fark tespit edilmedi.
- Akut böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında kontrast madde dozu açısından anlamlı fark bulunamadı, kontrast madde dozunun ABH gelişimi üzerine etkisi gözlenmedi.
- İlaç kullanımı (ACEİ, ARB, trombolitik tedavi) açısından ABH gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında fark görülmedi.
- İlaç kullanımının (ACEİ, ARB, trombolitik tedavi) ABH gelişimi üzerine etkisi saptanmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. Pediatr Nephrol 2009; 24: 253-263.

2. Ciccia E, Devarajan P. Pediatric acute kidney injury: prevalence, impact and management challenges. International Journal of Nephrology and Renovascular Disease 2017; 10: 77-84.

3. Gaede L, Liebetrau C, Blumenstein J, Troidl C, Dörr O, Kim WK, Goofried K, Voss S, Berkowitsch A, Walther T, Nef H, Hamm CW, Möllmann H. Plasma microRNA-21 for the early prediction of acute kidney injury in patients undergoing major cardiac surgery. Nephrol Dial Transplant 2016; 31: 760-766.

4. Bhandari S, Seth A, Sethi KK, Tyagi S, Gupta R, Tiwari SC, Mehrotra S, Guha S, Deb PK, Dasbiswas A, Mohanan PP, Vevugopal K, Sinha N, Pinto B, Banerjee A, Sengottuvelu G, Mehran R, Collough PM. Cardiological Society of India Practice Guidelines for Angiography in Patients with Renal Dysfunction. Indian Heart Journal 2012; 64: 18-43.

5. Du J, Cao X, Zou L, Chen Y, Guo J, Chen Z, Hu S, Zheng Z. MicroRNA-21 and Risk of Severe Acute Kidney Injury and Poor Outcomes after ADult Cardiac Surgery. PLoS one 2013; 8(5): e63390.

6. Hoppe B, Pietsch S, Franke M, Engel S, Groth M, Platzer M, Englert C. MiR-21 is required for efficient kidney regeneration in fish. BMC Developmental Biology 2015; 15: 43.

7. Wang JY, Gao YB, Zhang N, Zou DW, Wang P, Zhu ZY, Li JY, Zhou SN, Wang SC, Wang YY, Yang JK. MiR-21 overexpression enhances TGF-B1-induced epithelial-to-mesenchymal transition by target smad7 and aggravates renal damage in diabetic nephropathy. Molecular and Cellular Endocrinology 2014; 392: 163-172.

8. Cao J, Liu J, Xu R, Zhu X, Liu L, Zhao X. MicroRNA-21 stimulates epithelial-to-mesenchymal transition and tumorigenesis in clear sell renal cells. Molecular Medicine Reports 2016; 13: 75-82.

9. Hennino MF, Buob D, Hauwaert CV, Gnemmi V, Jomaa Z, Pottier N, Savary G, Drumez E, Noel C, Cauffiez C, Glowacki F. MiR-21-5p renal expression is

associated with fibrosis and renal survival in patients with IgA nephropathy. Scientific Reports 2016; 6: 27209.

10. Kumar S, Nair RK, Aggarwal N, Abbot AK, Muthukrishnan J, Kumar KVSH. Risk Factors for Contrast-induced Nephropathy after Coronary Angiography. Saudi J Kidney Dis Transpl 2017; 28(2): 318-324.

11. Bucholz EM, Whitlock RP, Zappitelli M, Devarajan P, Eikelboom J, Garg AX, Philbrook HT, Devereaux PJ, Krawczeski CD, Kavsak P, Shortt C, Parikh CR. Cardiac Biomarkers and Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. PEDIATRICS 2015; 135 :4.

12. Twombley K, Baum M, Gattineni J. Accidental and iatrogenic causes of acute kidney injury. Curr Opin Pediatr 2011; 23: 208-214.

13. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL. New equations to estimate GFR in children with CKD. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 629-637.

14. Van Rossum LK, Cransberg K, De Rijke YB, Zietse R, Lindemans J, Vulto AG. Determination of inulin clearance by single injection or infusion in children. Pediatr Nephrol 2005; 20: 777-781.

15. Erley CM, Bader BD, Berger ED, Vochazer A, Jorzik JJ, Dietz K, Risler T. Plasma clearance of iodine contrast media as a measure of glomerular filtration rate in critically ill patientns. Crit Care Med 2001; 29: 1544-1550.

16. Leger F, Bouissou F, Coulais Y, Tafani M, Chatelut E. Estimation of glomerular filtration rate in children. Pediatr Nephrol 2002; 17: 903-907.

17. Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? Pediatr Nephrol 2003; 18: 981-985.

18. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. Arch Dis Child 1976; 51: 875-878.

19. Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, Paradis G, Grev V, Lau S, Bell L. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. Am J Kidney Dis 2006; 48: 221-230.

20. Sigurjonsdottir VK, Chaturvedi S, Mammen C, Sutherland SM. Pediatric acute kidney injury and the subsequent risk for chronis kidney disease: is there cause for alarm? Pediatric Nephrology 2018; 33: 2047-2055.

21. Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM, Stickle SH, Goldstein SL. 3-5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. Kidney International 2006; 69: 184-189.

22. Ferguson AF, Vaidya VS, Bonventre JV. Biomarkers of nephrotoxic Acute Kidney Injury. Toxicology 2008; 245: 182-193.

23. Akcan-Arikan A, Zapitelli M, Loftis LL, Wasburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. Kidney Int 2007; 71: 1028-1035.

24. Basu RK, Devarajan P, Wong H, Wheeler DS. An update and review of acute kidney injury in pediatrics. Pediatr Crit Care Med 2011; 12: 339-347.

25. Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari M, Longhurst CA, Dutta S, Garcia P, Goldstein SL. AKI in hospitalized children: Comparing the p RIFLE, AKIN, nad KDIGO definitions. Clin J Am Soc Nephrol 2015; 10: 554-561.

26. Bunchman TE. Treatment of acute kidney injury in children: From conservative management to renal replacement therapy. Nat Clin Pract Nephrol 2008; 4: 510-514.

27. Basu RK, Wheeler DS. Approaches to the management of acute kidney injury in children. Recent Patents on Biomarkers 2011; 1: 49-59.

28. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P and the ADQI workgroup. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus sonference of the acuteb dialysis quality initiative (ADQI) group. Critical Care 2004; 8: R204-R212.

29. Baumgartner RN, Chumlea C, Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. Am J Clin Nutr 1988; 48: 16-23.

30. Moissl UM, Wabel P, Chamney PW, Bosaeus I, Levin NW, Bosy-Westphal A, Korth O, Müller MJ, Ellegard L, Malmros V, Kaitwatcharachai C, Kuhlmann MK, Zhu F, Fuller NJ. Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. Physiol Meas 2006; 27: 921-933.

31. 54. Chertow GM, Lowrie EG, Wilmore DW, Gonzales J, Lew NL, Ling J, Leboff MS, Gottlieb MN, Huang W, Zebrowski B, Collage J, Lazarus M. Nutritional assessment with bioelectrical impedance analysis in maintenance hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 1995; 6: 75-81.

32. Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. Pediatr Nephrol 2008; 23: 2159-2173.

33. Tepel M, Aspelin P, Lameire N. Contrast-induced nephropathy. Circulation 2006; 113: 1799-1806.

34. Rear R, Bell RM, Hausenloy DJ. Contrast-induced nephropathy following angiography and cardiac interventions. Heart 2016; 102: 638-48.

35. Jorgensen AL. Contrast-induced nephropathy: pathophysiology and preventive strategies. Critical Care Nurse 2013; 33: 37-47.

36. John M. Contrast-induced nephropathy (CIN): Current state of the evidence on contrast media and prevention of CIN. AHRQ 2016;15: EHC022-3-EF.

37. Devarajan P. Biomarkers fort he Early Detection of Acute Kidney Injury. Curr Opin Pediatr 2011; 23: 194-200.

38. Cruz DN, Goh CY, Palazzuoli A, Slavin L, Calabro A, Ronco C, Maisel A. Laboratory parameters of cardiac and kidney dysfunction in cardio-renal syndromes. Heart Fail Rev 2011; 16: 545-551.

39. Herget-Rosentha S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, Philipp T, Kribben A. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. Kidney Int 2004;66:1115-1122.

40. Zhu J, Yin R, Wu H, Yİ J, Luo L, Dong G, Jing H. Cystatin Cas a reliable marker of renal function following heart valve replacement surgery with cardiopulmonary bypass. Clin Chim Acta 2006; 374: 116-121.

41. Hwang YJ, Hyun MC, Choi BS, Chun SY, Cho MH. Acute kidney injury after using contrast during cardiac catheterization in children with heart disaese. J Korean Med Sci 2014; 29: 1102-1107.

42. Mıshra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, Barasch J, Devarajan P. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2534-2543.

43. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. Lancet 2005; 365: 1231.

44. Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, Lee HT. Association between increase in urinary neutrophil gelatinase-associated lipcalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. Anesthesiology 2006;105: 485-91.

45. Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam MC, Kolyada A, Han WK, Wald R, Bonventre JV, Jaber BL. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. Bipmarkers 2009; 14: 423-431.

46. Herget Rosenthal S, Poppen D, Hüsing J, Marggraf G, Pietruck F, Jakob HG, Philipp T, Kribben A. Prognostic value of tubular protinuria and enzymuria in nonoliguric acuye tubular necrosis. Clinical Chemistry 2004; 50: 552-558.

47. Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, Yamanouchi M, Hirata Y, Ishimitsu T, Numabe A, Takagi M, Hayakawa H, Tabei F, Sugimoto T, Mise N, Omata M, Kimura K. Urinary liver-type fatty acid binding protein as a useful biomarker in chronin kidney disease. Mol Cell Biochem 2006; 284: 175-182.

48. Nakamura T, Sugaya T, Ebihara I, Koide H. Urinary liver-type fatty acid-binding protein:Discrimination between IgA nephropathy and thin basement membrane nephropathy. Am J Nephrol 2005; 25: 447-450.

49. Nakamura T, Sugaya T, Node K, Ueda Y, Koide H. Urinary excretion liver-type fatty acid-binding protein in contrast medium-induced nephropathy. Am J Kidney Dis. 2006; 47: 4339-444.

50. Li YF, Jing Y, Hao J, Frankfort NC, Zhou X, Shen B, Liu X, Wang L, Li R. MicroRNA-21 in the pathogenesis of acute kidney injury. Protein Cell 2013; 4: 813-819.

51. Jia P, Teng J, Zou J, Fang Y, Wu X, Liang M, Ding X. Xenon protects against septic acute kidney injury via miR-21 target signaling pathway. Crit Care Med 2015; 43: e250-9.

52. Bera A, Das F, Chouhury NG, Kasinath BS, Abboud HE, Choudhury GG. MicroRNA-21-induced dissociation of PDCD4 from rictor contributes to Akt-IKKB-Mtorc1 axis to regulate renal cancer cell invasion. Experimental Cell Research 2014; 328: 99-117.

53. Kang Z, Li Z, Huang P, Luo J, Liu P, Wang Y, Xia T, Zhou Y. Remote ischemic preconditioning upregulates microRNA-21 to protect the kidney in children with congenital heart disease undergoing cardiopulmonary bypass. Pediatr Nephrol 2018; 33: 911-919.

54. Arvin P, Samimagham HR, Montazerghaem H, Khayatian M, Mahboobi H, Ghadiri SF. Early detection of cardiac surgery-associated acute kidney injury by microRNA-21. Bratisl Med J 2017; 118: 626-631.

55. Fujita S, Ito T, Mizutani T, Minoguchi S, Yamamichi N, Sakurai K, Iba H. MiRNA-21 gene expression triggered by AP-1 is sustained through a double-negative feedback mechanism. J Mol Biol 2008; 378: 492-504.

56. Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normolized reference values and role of body dimensions. Journal of Hypertension 2003; 21: 2205-6.

57. Cronin RE. Contrast-induced nephropathy: pathogenesis and prevention. Pediatr Nephrol 2010; 25: 191-2014.

58. Xu X, Kriegel AJ, Liu Y, Usa K, Mladinov D, Liu H, Fang Y, Ding X, Liang M. Delayed ischemic preconditioning contributes to renal protection by upregulation of miR-21. Kidney International 2012; 82: 1167-1175.

59. Saikumar J, Hoffmann D, Kim T-M, Gonzalez VR, Zhang Q, Goering PL, Brown RP, Bijol V, Park PJ, Waikar SS, Vaidya VS. Expression, circulation and excretion profile of microRNA-21, -155, and-18a following acute kidney injury.Toxicological Sciences 2012; 129: 256-267.

60. Godwin JG, Ge X, Stephan K, Jurisch A, Tullius SG, Iacomini J. Identification of a microRNA signature of renal ischemia reperfusion injury. Proc Natl Acad Sci USA 2010; 107: 14339-14344.

61. Liu X, Hong Q, Wang Z, Yu Y, Zou X, Xu L. MiR-21 inhibits autography by targeting Rab11a in renal ischemia/reperfusion. Exp Cell Res 2015; 338: 64-69.

62. Zanuni Vahed S, Omidi Y, Ardalan M, Samadi N. Dysregulation of urinary miR-21 and miR-200b associated with interstitial fibrosis and tubular atrophy (IFTA) in renal transplant recipients. Clin Biochem 2017; 50: 32-39.

63. Hirsch R, Dent C, Pfriem H, Allen J, Beekman RH, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes M, Devarajan P. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. Pediatr Nephrol 2007; 22: 2089-2095.

64. Viazzi F, Leoncini G, Conti N, Tomolillo C, Giachero G, Vercelli M, Deferrari G, Pontremoli R. Microalbuminuria is a predictor of chronic renal insufficiency in patients without diabetes and with hipertension: The magic study. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 1099-1106.

65. Joyce E, Glasner P, Ranganathan S, Urban AS. Tubulointerstitial nephritis: Diagnosis, Treatment and Monitoring. Pediatr Nephrol 2017; 32: 577-587.

8. EKLER

Ek 1



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	**PROTOKOL KODU**	**09.2017.338**
	PROJE ADI	Kontrast madde kullanımına bağlı gelişen akut böbrek hasarının erken tanısında mikroRNA 21'in yeri
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Doç. Dr. Nurdan YILDIZ

KARAR BİLGİLERİ	Tarih: 05.05.2017 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var Yok	Evet Hayır	
Prof. Dr. Sefa GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp FakültesiÜye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp FakültesiÜye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp FakültesiÜye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Atilla KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	EVET HAYIR	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Yrd.Doç.Dr. Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var Yok	Evet Hayır	
Yrd.Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Gözde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var Yok	Evet Hayır	

Ek 2

BİLGİLENDİRME VE GÖNÜLLÜ ONAM FORMU:

Proje Konusu: Kontrast madde kullanımına bağlı gelişen akut böbrek hasarının erken tanısında özel bir protein olan mikroRNA 21 bakılması.

Araştırmanın Konusu ve Amacı:

Sayın Anne ve Baba,

Çocuğunuzun hastalığının teşhisi ve gerekirse tedavisi ile ilgili olarak kalp ve damarların yerini ve şeklini tam olarak göstermek amacıyla damardan ilaç uygulamasının yapıldığı bir film çekilmesi planlanmıştır. Bu film için kullanılan ilaçların bazı zararlı etkileri olabildiği bilinmektedir. Bu ilaçların böbrekleri etkileyip etkilemediğini görmek, etki olduysa erken dönemde tespit edip, daha sonra gerekirse takibini yapabilmek için çocuğunuzu da dahil etmeyi istediğimiz bir çalışma yürütmekteyiz. Bu çalışmaya katılımınız zorunlu olmayıp katılmamanız çocuğunuzun takibini etkilemeyecektir.

Araştırmanın Süresi: 16 ay

Araştırmaya Katılan Gönüllü Sayısı: En fazla 100 hasta

Araştırmada İzlenecek Yöntem:

Bu çalışmada hastalar bir gün önceden Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne yatırılacaktır. Hastaların daha önce yapılmış olan kan tetkikleri dosyalarından kaydedilecektir. Çocuğunuzdan damar yolu açılırken ve film çekiminden sonra devam eden takiplerinde dört kez kan örneği ve bununla beraber idrar örneği alınacaktır. İşlem öncesi vücudun su oranını belirlemek amacıyla hastanın bir el ve bir ayağına yapışkanlı elektrotlar bağlandıktan sonra yaklaşık 2-3 dakikalık bir ölçüm yapılacak olup bu işlem yeni doğan bebeklerde bile uygulanabilen acısız ve zararsız bir işlemdir.

Alternatif Tedavi veya Girişimler: Hastaya alternatif bir tedavi uygulanmayacaktır.

Araştırma Sırasında Karşılaşılabilecek Riskler: Araştırmada sadece kan ve idrar örneği alınıp cilde yapışan elektrotlarla ölçüm yapılacağı için anlamlı bir ek risk bulunmaktadır.

Araştırma İlacının Olası Yan Etkileri: Araştırmada ek ilaç kullanılmayacaktır.

Bu çalışma kapsamında yapılacak tetkik için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Bu işlem çocuğunuza zarar vermeyecek ve herhangi bir risk oluşturmayacaktır. Çocuğunuzun çalışmaya katılıp katılmaması normal takip ve tedavisini kesinlikle etkilemeyecektir. Çalışmamıza toplam 100 hasta dahil edilecektir. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgileriniz özenle korunacaktır.

Sayın Dr. Büşra Yüzkollar tarafından Marmara Üniveristesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Nefroloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.
Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr.Büşra Yüzkollar, 05468731039, MÜPEAH'ten arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Velinin Adı/ Soyadı/ İmzası/ Tarih Hastanın Adı/ Soyadı

Açıklamaları Yapan Doktorun Adı/ Soyadı/ İmzası

Gerekiyorsa Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı/ Soyadı/ İmzası/ Tarih

Gerekiyorsa Yasal Temsilcinin Adı/ Soyadı/ İmzası/ Tarih