

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TEDAVİ ALAN HASTALARDA
KIDNEY INJURY MOLECULE-1'İN (KIM-1) ERKEN BÖBREK HASARINI
TESPİT ETMEDEKİ DEĞERİ**

DR. EZGİ YILIK KÖMÜR

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2025

KONYA, 2025

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TEDAVİ ALAN HASTALARDA
KIDNEY INJURY MOLECULE-1'İN (KIM-1) ERKEN BÖBREK HASARINI
TESPİT ETMEDEKİ DEĞERİ**

DR. EZGİ YILIK KÖMÜR

ORCID: 0009-0003-9033-4281

Danışman: PROF. DR. ABDULLAH YAZAR

KONYA, 2025

TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki asistanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve akademik desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen; hekimlik sanatının uygulamasını bizlere örnek olarak öğreten değerli Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hüseyin Çaksen ve Prof. Dr. Mehmet Burhan Oflaz hocalarım başta olmak üzere tüm öğretim üyesi hocalarıma,

Tüm asistanlık ve tez yazım sürecimde bilgi, birikim ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Abdullah Yazar'a; yalnızca bilimsel rehberliğiyle değil, aynı zamanda hastane ortamındaki her bir bireyle kurulan iletişimin ne kadar özen gerektirdiğini, her duruma sabırla yaklaşmanın ve kimsenin gönlünü kırmamanın ne denli değerli olduğunu öğrettiği için,

Çalışmamızı desteklemesinden dolayı Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne ve birlikte emek vermekten mutluluk duyduğum tüm uzman ve asistan hekim arkadaşlarıma, başta çocuk yoğun bakım ünitesi olmak üzere tüm hemşire, sekreter, teknisyen ve personelimize,

Asistanlık sürecimi daha kolay ve anlaşılır geçirmemle, verdikleri eğitimin ne denli nitelikli ve güncel olduğunu daha iyi fark ettiğim Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi'ndeki tüm hocalarıma,

Her daim tüm kararlarımı sualsiz ve koşulsuz destekleyen ve yanımda olan sevgili ailem, annem Müzeyyen ve babam Erol Yılık'a; gözlerine her baktığımda bana sonsuz sevgiyi hissettiren canım kedilerim Tabby ve Tofu'ya,

Tıp ve tüm hayatım boyunca yere düştüğümde, kalktığımda, güldüğümde ve en çok da ağladığımda bir saniye bile ara vermeden yol gösteren, şifa dağıtmada yalnızca bir aracı olduğumu unutmamı sağlayan bana olan inancıyla hep yanımda olan sevgili eşim Op. Dr. Mehmet Kömür'e,

Buradan sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Haziran 2025

Dr. Ezgi Yılık Kömür

ÖZET

**ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TEDAVİ ALAN HASTALARDA
KIDNEY INJURY MOLECULE-1'İN (KIM-1) ERKEN BÖBREK HASARINI
TESPİT ETMEDEKİ DEĞERİ**

DR. EZGİ YILIK KÖMÜR
UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2025

Akut böbrek hasarı, daha önceden akut böbrek yetmezliği olarak da isimlendirilen böbrek fonksiyonlarının ani bir şekilde kaybını tanımlayan klinik tablodur. Fonksiyon kaybının süresinin yedi gün veya daha kısa olması durumunda akut böbrek hasarı olarak adlandırılır. Erişkinlere göre çocuk hastalarda akut böbrek hasarı insidansı daha düşük olsa da, son yıllarda tanı olanaklarının artmasıyla birlikte insidansın yükselme eğiliminde olduğu bilinmektedir. Özellikle yoğun bakım ünitesine yatışlar; çoklu organ yetmezliği açısından önemli bir risk faktörüdür. Akut böbrek hasarında erken tanı ve müdahale için çeşitli skorlama sistemleri ve evreleme yöntemleri geliştirilmiştir. ABH tanısı için klasik belirteçler olan kan üre azotu, serum kreatinin, glomerül filtrasyon hızı, idrar çıkışı takibine ek olarak son yıllarda yeni biyobelirteçler üzerinde de çalışmalar yapılmaya başlanmıştır.

Kidney Injury Molecule-1 bu biyobelirteçlerden biridir. En çok proksimal tübül hücrelerinde eksprese olduğu bilinen bu transmembran glikoprotein, hipoksi, toksisite ve inflamasyon gibi durumlarda tübül lümenine salınarak serumda ve idrarda tespit edilebilir hale gelmektedir

Bu çalışma Mayıs 2024 ile Haziran 2024 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan 0-18 yaş aralığında 43 hasta ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran herhangi bir şikayeti veya hastalığı bulunmayan 44 sağlıklı çocuk dahil edilerek prospektif olarak yürütülmüştür. Hasta grubundan birinci ve yedinci günlerde, kontrol grubundan ise başvuru anında alınan idrar örneklerinde ELISA yöntem kullanılarak Kidney Injury Molecule-1 düzeyleri ölçülmüş ve spot idrar kreatinin düzeyine oranlanarak standardizasyon sağlanmıştır. Böbrek fonksiyonları, serum kreatinin, kan üre azotu ve Schwartz yöntemi ile hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı ile takip edilmiştir. İdrar Kidney Injury Molecule-1/kreatinin

oranının hastalığı öngörmedeki tanısal performansı, Receiver Operating Characteristics eğrisi analizi ile değerlendirilmiştir. Receiver Operating Characteristics eğrisi altında kalan alan; Area Under Curve hesaplanarak modelin ayırım gücü belirlenmiştir.

Birinci gün ölçümlerine ilişkin Receiver Operating Characteristics analizinde Area Under Curve, %95 güven aralığında 0,943 (0,892–0,993) olarak hesaplanmış ve $p < 0,001$ bulunmuştur. Bu ölçüm için belirlenen cut-off değeri 0,4050 olup bu eşik değerde duyarlılık %88,4; özgüllük %90,9; pozitif prediktif değer %90,5 ve negatif prediktif değer %88,9 olarak saptanmıştır. Yedinci gün ölçümlerine ait Receiver Operating Characteristics analizinde ise Area Under Curve, %95 güven aralığında 0,973 (0,938–0,999) olarak hesaplanmış, p değeri $< 0,001$ bulunmuştur. Belirlenen cut-off değeri 0,7050 olup, bu eşik değerde duyarlılık %86,0; özgüllük %100,0; pozitif prediktif değer %100,0 ve negatif prediktif değer %87,5 olarak belirlenmiştir.

Kontrol grubunun idrarda Kidney Injury Molecule-1/kreatinin oranı ortancası 0,18 pg/ μ g kreatinin (0,14-0,24), hasta grubun birinci gün ortancası 0,93 pg/ μ g kreatinin (0,60-1,51), yedinci gün ortancası 1,66 pg/ μ g kreatinin (1,14-2,56) olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunun ise Kidney Injury Molecule-1/kreatinin düzeyi, hasta grubunun hem birinci hem de yedinci gün değerlerinden anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p < 0,001$). Ayrıca hasta grubunun birinci gün ölçülen Kidney Injury Molecule-1/kreatinin düzeyi, yedinci güne kıyasla anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p < 0,001$).

Elde edilen bulgular doğrultusunda Kidney Injury Molecule-1'in akut böbrek hasarının erken tanısında klasik belirteçlere kıyasla daha duyarlı ve özgül bir biyobelirteç olduğu sonucuna varılmıştır. Özellikle klinik olarak henüz belirgin böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmemiş hastalarda Kidney Injury Molecule-1 düzeyindeki artışın; olası akut böbrek hasarı gelişimi açısından uyarıcı nitelikte olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, erken tanı ve tedavi planlamasında yol gösterici bir belirteç olabileceği kanaatindeyiz.

Literatürde Kidney Injury Molecule-1 ile ilgili çok sayıda pediatrik çalışma bulunmakla birlikte, bizim çalışmamızın çocuk yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen hastalarda farklı risk faktörleri ile Kidney Injury Molecule-1 düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmesi açısından özgün bir nitelik taşıdığı düşünülmektedir. Bu yönüyle Kidney Injury Molecule-1'in hangi klinik durumlarda öncelikli olarak değerlendirilmesi

gerektiğine ilişkin yol gösterici nitelikte olup literatüre anlamlı bir katkı sunacağını kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: akut böbrek hasarı, biyobelirteç, ocuk yoğun bakım nitesi, kidney injury molecule-1, nefrotoksitite

ABSTRACT

THE VALUE OF KIDNEY INJURY MOLECULE-1 (KIM-1) TO DETECT EARLY KIDNEY DAMAGE IN CHILDREN WHO ARE RECEIVING TREATMENT IN PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT

DR. EZGİ YILIK KÖMÜR

SPECIALIZATION THESIS, KONYA, 2025

Acute kidney injury, previously termed acute renal failure, is defined as a clinical condition characterized by a sudden loss of kidney function. It is referred to as acute kidney injury when the functional loss occurs within seven days. Although the incidence of acute kidney injury is lower in pediatric patients compared to adults, it is known to be increasing in recent years due to improved diagnostic capabilities. Pediatric intensive care unit admissions are major risk factors for multi-organ failure, and various staging and risk scoring systems have been developed for early diagnosis and intervention in acute kidney injury. In addition to traditional markers such as blood urea nitrogen, serum creatinine, glomerular filtration rate, and urine output, new biomarkers have begun to be studied. These biomarkers offer the potential to detect subclinical acute kidney injury, enabling early intervention and thereby reducing morbidity and mortality.

Kidney Injury Molecule-1 is one of these biomarkers. It is a transmembrane glycoprotein predominantly expressed in proximal tubular cells, which is released into the tubular lumen during conditions such as hypoxia, toxicity, and inflammation, becoming detectable in serum and urine.

This prospective study was conducted between May 2024 and June 2024, and included 43 patients aged 0–18 years who were admitted to the Pediatric intensive care unit of Necmettin Erbakan University Medical Faculty, and 44 healthy controls. Urine samples were collected from patients on the first and seventh days of hospitalization, and from the control group at admission. Kidney Injury Molecule-1 levels were measured using the ELISA method and standardized by correcting for urinary creatinine. Kidney functions were monitored using serum creatinine, blood urea nitrogen, and glomerular filtration rate calculated by the Schwartz formula. The diagnostic performance of urinary KIM-1/creatinine ratio for predicting disease was evaluated via Receiver Operating

Characteristic analysis, and the area under the curve was calculated to determine model discrimination.

On the first day, the area under the curve was calculated as 0.943 (95% CI: 0.892–0.993; $p < 0.001$) with a cut-off value of 0.4050, sensitivity of 88.4%, specificity of 90.9%, positive predictive value of 90.5%, and negative predictive value of 88.9%. On the seventh day, the area under the curve was 0.973 (95% CI: 0.938–0.999; $p < 0.001$), with a cut-off value of 0.7050, sensitivity of 86.0%, specificity of 100.0%, positive predictive value of 100.0%, and negative predictive value of 87.5%.

The median urinary Kidney Injury Molecule-1/creatinine ratio was 0.18 pg/ μ g creatinine (0.14–0.24) in the control group, 0.93 pg/ μ g creatinine (0.60–1.51) on the first day in the patient group, and 1.66 pg/ μ g creatinine (1.14–2.56) on the seventh day. The Kidney Injury Molecule-1/creatinine ratio in the control group was significantly lower than both first and seventh-day values in the patient group ($p < 0.001$). Furthermore, the first-day Kidney Injury Molecule-1/creatinine levels in the patient group were significantly lower than those on the seventh day ($p < 0.001$).

Based on these findings, it was concluded that Kidney Injury Molecule-1 is a more sensitive and specific biomarker for the early diagnosis of acute kidney injury compared to conventional markers. Notably, an increase in Kidney Injury Molecule-1 levels in patients without clinically evident kidney dysfunction may indicate early-stage acute kidney injury, thereby guiding early diagnosis and therapeutic planning.

Although numerous pediatric studies have been published on Kidney Injury Molecule-1, our study is unique in evaluating the relationship between different risk factors and Kidney Injury Molecule-1 levels in patients treated in the pediatric intensive care unit. In this respect, our findings may provide guidance on when Kidney Injury Molecule-1 measurement should be prioritized in clinical evaluation and offer a meaningful contribution to the literature.

Keywords: acute kidney injury, biomarkers, kidney injury molecule-1, nephrotoxicity, pediatric intensive care units,

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
TEŞEKKÜR	1
ÖZET	2
ABSTRACT.....	5
İÇİNDEKİLER.....	7
TABLolar.....	9
ŞEKİLLER.....	13
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	14
1. GİRİŞ VE AMAÇ	16
2. GENEL BİLGİLER.....	18
2.1. Böbrek.....	18
2.1.1. Böbreğin Embriyolojik Gelişimi	18
2.1.2 Böbrek Anatomisi	20
2.1.3. Böbrek Kan ve Lenfatik Dolaşımı.....	21
2.1.4. Böbrek Fizyolojisi	21
2.2. Böbrek Hasarı	23
2.2.1. Akut Böbrek Hasarı Epidemiyolojisi.....	23
2.2.2 Akut Böbrek Hasarının Etiyolojisi.....	24
2.2.3 Akut Böbrek Hasarının Patogenezi ve Sınıflaması.....	25
2.2.4. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi ve Akut Böbrek Hasarı.....	31

2.2.5. Akut Böbrek Hasarının Tanımı, Klinik Özellikleri ve Tanısal Yöntemler	33
2.2.6. Kidney Injury Molecule – 1	40
2.2.7. Akut Böbrek Hasarı Tedavisi	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	47
3.1. Çalışmanın Etik Boyutu ve Öncesinde Alınan Onamlar	47
3.2. Araştırmanın Tipi.....	47
3.3. Örneklem Seçme Kriterleri.....	47
3.4. Hastaların Klinik Değerlendirilmesi.....	48
3.4.1. Antropometrik Ölçümler	48
3.4.2. Hastaların Tansiyon Ölçümü.....	49
3.4.3. İdrar Örneklerinin Toplanması ve Kidney Injury Molecule-1 Çalışılması	49
3.4.4. Böbrek Fonksiyonlarının ve Hasarının Değerlendirilmesi.....	50
3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi	51
4. BULGULAR.....	52
5.TARTIŞMA.....	101
6.SONUÇLAR.....	133
7. KAYNAKLAR.....	138
8. EKLER	177

TABLolar

Sayfa no

Tablo 1. Çeşitli ilaçların nefrotoksisite riski ve oluşturdukları hasar mekanizmaları	30
Tablo 2. Akut böbrek hasarının anatomik ayrımı	35
Tablo 3. Renal ve Sepsis Renal Angina İndeksi.....	37
Tablo 4. pRIFLE Kriterleri.	38
Tablo 5. KDIGO Kriterleri.	38
Tablo 6. pAKIN Kriterleri.	38
Tablo 7. Akut Böbrek Hasarı Tespitindeki Yeni Biyobelirteçler.	39
Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi özelliklerinin karşılaştırılması.....	52
Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun geliş ve/veya yatış nedenleri.....	53
Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunda eşlik eden hastalıkların dağılımı	54
Tablo 11. Hasta grubuna uygulanan tedavi ve müdahaleler.....	55
Tablo 12. Hastaların beslenme, solunum desteği, kontrast madde maruziyeti ve üriner sistem kateterizasyon özellikleri.....	56
Tablo 13. Hastalara yedi gün içinde uygulanan diüretik tedavi özellikleri	57
Tablo 14. Hasta grubuna uygulanan sedoanaljezik tedavi özellikleri	57
Tablo 15. Hasta grubuna uygulanan antibiyotik tedavi özellikleri.....	58
Tablo 16. Nefrotoksisite potansiyeli yüksek ilaç alımı.....	59
Tablo 17. Kontrol grubu ile hasta grubunun 1 ve 7. gündeki kan basıncı ölçümlerinin karşılaştırılması.....	59

Tablo 18. Kontrol grubu ve hasta grubunun 1. ve 7. gündeki hemogram parametrelerinin karşılaştırılması.....	60
Tablo 19. Kontrol grubu ile hasta grubunun 1. ve 7. Gündeki serum biyokimya, akut faz reaktanı ve glomerül filtrasyon hızı değerlerinin karşılaştırılması	61
Tablo 20. Hasta grubunun 1. ve 7. gündeki idrar çıkışlarının karşılaştırılması.....	62
Tablo 21. Kontrol grubunu ile hasta grubunun 1. ve 7. gündeki spot idrar protein/ kreatinin ve albümin/ kreatinin değerlerinin karşılaştırılması	62
Tablo 22. Hasta grubunun akut böbrek hasarı kriter ve skorlarının değerlendirilmesi ..	63
Tablo 23. Hasta grubunun 1 ve 7. gün ile kontrol grubunun idrar direkt bakışı ve tam idrar tahlilindeki bulguların özellikleri	64
Tablo 24. Hasta grubunun 1. ve 7. gün ile kontrol grubunun spot idrardaki KIM-1/Kreatinin değerinin karşılaştırılması.....	65
Tablo 25. Spot idrarda KIM-1/kreatinin düzeyi için ROC analiz sonuçları.....	67
Tablo 26. Hastaların yatış nedenleri ile 1. ve 7. gündeki serum kreatinin, glomerül filtrasyon hızı ve KIM-1 düzeyinin karşılaştırılması.....	69
Tablo 27. Hastaların inotropik ilaç tedavi alma durumları ile 1. ve 7. gündeki serum kreatinin, glomerül filtrasyon hızı ve KIM-1 değerlerinin karşılaştırılması.....	71
Tablo 28. Hastaların kan ürünü alma durumları ile 1. ve 7. gündeki serum kreatinin, glomerül filtrasyon hızı ve KIM-1 düzeyinin karşılaştırılması	73
Tablo 29. Hastaların enteral beslenmeye başlama süresi ile 1. ve 7. gündeki serum kreatinin, GFR ve KIM-1 düzeyinin karşılaştırılması	75
Tablo 30. Hastaların mekanik ventilasyon alma durumu ile 1. ve 7. gündeki serum kreatinin, GFR ve KIM-1 değerinin karşılaştırılması.....	77

Tablo 31. Hastaların furosemid alma durumu ile 1. ve 7. gündeki kreatinin, GFR ve KIM-1 değerinin karşılaştırılması.....	79
Tablo 32. Hastaların furosemid dışı diüretik alma durumu ile 1. ve 7. gündeki serum kreatinin, glomerül filtrasyon hızı ve KIM-1 değerinin karşılaştırılması.....	81
Tablo 33. Hastalara sedasyon için verilen ilaç durumu ile 1. ve 7. Gündeki serum kreatinin, glomerül filtrasyon hızı ve KIM-1 düzeyinin karşılaştırılması	83
Tablo 34. Hastaların analjezik tedavi alma durumu ile 1. ve 7. gündeki serum kreatinin, glomerül filtrasyon hızı ve KIM-1 değerinin karşılaştırılması	85
Tablo 35. Hastaların kontrast madde alma durumu ile 1. ve 7. gündeki KIM-1 düzeyinin karşılaştırılması.....	87
Tablo 36. Hastalarda üriner sonda varlığı ile 1. ve 7. gündeki KIM-1 değerinin karşılaştırılması.....	88
Tablo 37. Hastaların böbrek hasarı risk skorları ile 1. ve 7. gündeki serum kreatinin, glomerül filtrasyon hızı ve KIM-1 değerinin karşılaştırılması	90
Tablo 38. Hastaların akut böbrek hasarı tanı kriter skorları ile 1. ve 7. gündeki serum kreatinin, glomerül filtrasyon hızı ve KIM-1 değerinin karşılaştırılması.....	92
Tablo 39. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre KIM-1 değerinin düzeyi ve değerlendirmesi.....	93
Tablo 40. Hasta grubunun 1. ve 7. gündeki akut böbrek hasarının anatomik ayrımının karşılaştırılması.....	94
Tablo 41. Hasta grubunun anatomik ayrıma göre 1. ve 7. gündeki KIM-1 değerinin karşılaştırılması.....	94
Tablo 42. Hastaların antibiyotik ve aldıkları tedavi durumu ile 1. ve 7. gündeki serum kreatinin, glomerül filtrasyon hızı ve KIM-1 düzeyinin karşılaştırılması	96

Tablo 43. Hastaların aldığı antiepileptik tedavi durumu ve 1. ve 7. gündeki serum kreatinin, glomerül filtrasyon hızı ve KIM-1 değerinin karşılaştırılması.....	98
Tablo 44. Hasta grubunun 1 ve 7. gündeki ve kontrol grubunun 1. gündeki KIM-1 değerinin serum üre, kreatinin ve GFR ile ilişkisi	99
Tablo 45. Hastaların nefrotoksik ilaç kullanımı ile 1. ve 7. gündeki kreatinin, GFR ve KIM-1 değerinin karşılaştırılması.....	100

ŞEKİLLER

Sayfa no

Şekil 1. KIM-1'in proksimal tübül hücresinin apikal yüzeyindeki yapısı	42
Şekil 2. Hasta grubunda 1. gün ve 7. günde bakılan KIM-1/ kreatinin oranının ROC eğrisi	66

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABH: Akut böbrek hasarı

AKIN: Acute Kidney Injury Network

AUC: Area under curve, eğri altında kalan alan

CRP: C Reaktif Protein

ES: Eritrosit Süspansiyonu

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

FENa: Fraksiyonel Sodyum Atılımı

FEÜre: Fraksiyonel Üre Atılımı

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

Ig: İmmünoglobulin

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

KIM-1: Kidney Injury Molecule-1

MV: Mekanik Ventilasyon

NAC: N-Asetil Sistein

NINJA: Nefrotoxic Injury Negated by Just in Time Action

NSAİİ: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç

pRIFLE: Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage

RAI: Renal Anjina İndeksi

ROC: Receiver Operating Characteristics

sCr: Serum Kreatinin

SDS: Standart Deviasyon Skoru

sRAI: Sepsis Renal Anjina İndeksi

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocuk yoğun bakım üniteleri (YBÜ) çok çeşitli etiyolojilere bağlı olarak gelişen organ disfonksiyonlarının izlendiği invaziv tedavi ve ileri destek uygulamalarının yürütüldüğü yüksek riskli hasta popülasyonunu içermektedir. Bu popülasyonda akut böbrek hasarı (ABH); hemodinamik instabilite, hipovolemi, sepsis, nefrotoksik ajan kullanımı ve sistemik inflamatuvar yanıt gibi çok sayıda faktörle tetiklenebilir (Kaddourah ve ark. 2017). ABH yoğun bakımda izlenen çocuklarda mortalite ve morbiditenin artmasına neden olan önemli bir komplikasyon olup tanısının zamanında ve doğru şekilde konulması böbrek hasarının ilerlemesini önlemek açısından kritik öneme sahiptir (Sutherland ve ark. 2013).

Günümüzde ABH tanısı klasik olarak serum kreatinin (sCr) düzeyindeki artış ve idrar çıkışındaki azalma gibi fonksiyonel belirteçlere dayandırılmaktadır. Ancak bu parametreler, glomerüler filtrasyon hızındaki (GFR) düşüşten günler sonra anlamlı düzeyde değişim gösterdiği için böbrek hasarını geç dönemde saptayabilmektedir (Devarajan 2011). Bu nedenle daha erken dönemde renal tübüler hasarı yansıtabilen invaziv olmayan ve özgül biyobelirteçlerin tanımlanması klinik açıdan büyük önem taşımaktadır.

Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), proksimal tübüler hücrelerde hasar sonrası artış gösteren idrarda tespit edilebilen transmembran bir glikoproteindir. Hayvan deneylerinde ve erişkinlerde yapılan çalışmalarda KIM-1'in renal tübüler hasarı erken evrede saptayabildiği ve klasik belirteçlere kıyasla daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (Han ve arkadaşları 2002; Ichimura ve ark. 2004). Pediatrik yaş grubunda ise bu biyobelirtecin kullanımıyla ilgili literatür henüz yeterince kapsamlı değildir. Bu biyobelirtecin çocuk hastalarda klinik kullanımı açısından değerlendirilebilmesi sadece akut böbrek hasarı tanısında değil aynı zamanda hastalığın evrenmesi ve seyrinin izlenmesinde de yol gösterici olabilir. Özellikle yoğun bakım gibi dinamik ve kompleks klinik ortamlarda erken tanı ile daha hedefe yönelik ve zamanında tedavi planlaması mümkün olabilir.

Bu çalışmada çocuk YBÜ'de tedavi gören hastalarda idrar KIM-1 düzeylerinin incelenmesi ve klasik parametreler olan serum kreatinin ve GFR ile karşılaştırılarak KIM-1'in akut böbrek hasarını erken tanılamadaki tanısal değerinin ortaya konulması

amaçlanmıştır. Çalışma bulgularının çocuk hasta grubunda ABH tanısında KIM-1'in klinik kullanım potansiyeline ışık tutması ve literatüre katkı sağlaması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

Pediyatrik YBÜ, ağır ancak iyileşme potansiyeli bulunan çocuk hastaların, genel servis ortamlarına kıyasla daha yoğun izlem ve tedavi aldığı birimlerdir. İlk pediyatrik YBÜ 1955 yılında İsveç'te Goran Haglung tarafından kurulmuş; zamanla bu alan önemli ölçüde gelişim göstermiştir. Türkiye'de ise ilk çocuk YBÜ, 1994 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi bünyesinde hizmete açılmıştır. 2022 yılında Tıpta Uzmanlık Tüzüğü ile çocuk yoğun bakım yan dalı bölümü oluşturulmuştur. Pediyatrik YBÜ, sıklıkla mekanik ventilatör (MV) desteği gereksinimi olan, solunum sıkıntısı, travma veya cerrahi girişimler sonrasında organ yetmezliği gelişen hastaların yakın takibi ve yoğun tedavi uygulamaları gerçekleştirilmektedir (Downes 1992; Randolph ve ark. 2004; Yeğin ve ark. 2017; Süleyman 2018; Yıldızdaş ve ark. 2021).

Böbrekler, vücutta sıvı-elektrolit dengesi ve kan pH regülasyonunun sağlanmasının yanı sıra, metabolik atıkların uzaklaştırılması ve çeşitli endokrin fonksiyonların yürütülmesinde görev alan, retroperitoneal yerleşimli bir çift organdır. Hücresel düzeyde meydana gelen herhangi bir hasar, geri dönüşü olmayan patolojik süreçleri tetikleyerek kronik böbrek hastalığının (KBH) gelişimine zemin hazırlayabilir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde izlenen yüksek riskli hasta popülasyonunda böbrek hasarının erken dönemde tanınması hastalığın evrelendirilmesi ve seyrinin belirlenebilmesi amacıyla çeşitli evrensel risk sınıflamaları ve tanı skorları geliştirilmiştir. KBH'ye progresyonun önlenmesi ve buna bağlı morbidite ile mortalitenin azaltılması büyük ölçüde erken tanıya bağlıdır. Bu gereksinim klasik hasar belirteçlerinin yetersiz kaldığı durumlarda yeni biyobelirteçlerin araştırılmasını gündeme getirmiş ve bu doğrultuda birçok yeni molekülün tanımlanmasına olanak sağlamıştır (Levin ve Stevens 2014; Guyton ve ark. 2016).

2.1. Böbrek

2.1.1. Böbreğin Embriyolojik Gelişimi

Genital ve üriner sistemler, embriyogenez sırasında ürogenital kabartı olarak adlandırılan ortak bir hücresel yapıdan gelişir. Öncelikli olarak üriner sistem oluşur bunu takiben genital sistemin gelişimi gerçekleşir (Sadler 2012).

İntrauterin dönemin üçüncü haftasında embriyoda üç temel germ tabakası olan endoderm, ektoderm ve mezoderm oluşur. Mezoderm bu süreçte paraksiyal, ara ve lateral olmak üzere üç bölüme ayrılır. Dördüncü haftanın başlarında ara mezoderm embriyonun dorsal bölgesinden ventrale doğru uzanarak ürogenital kabartıyı oluşturur. Bu yapı

ilerleyen gelişim sürecinde üriner ve genital sistemlerin temelini oluşturur (Sadler 2012; Moore ve ark. 2016).

Ürogenital kabartının oluşumunu takiben yapı ikiye ayrılarak nefrojenik kordon ve gonadal kordonu oluşturur. Böbrek gelişiminde primordial yapı nefrojenik kordon iken gonadal kordon kadın ve erkek genital sistem yapılarına farklılaşır. Böbrekler, nefrojenik kordondan türeyerek dördüncü haftadan onuncu haftaya kadar geçen altı haftalık süreçte üç ardışık primordiyal yapıdan gelişir. Dördüncü haftanın başlarında oluşan pronefroz; afonksiyonel bir böbrek primordiyumu olup, dördüncü haftanın sonunda kaybolarak yaklaşık kırk çift mezonefrozun yapısına katkıda bulunarak mezonefrik sistemi oluşturur (Sadler 2012; Rehman ve ark. 2020).

Mezonefrozlar, ilkel nefronların şekillendiği ve yalnızca L1–L3 segmentleri arasında bulunan dört hafta süreyle fonksiyonel boşaltım birimi olarak görev yapan geçici primordiyumlardır (Moore ve ark. 2016). Sekizinci haftada, mezonefrozların yerini kalıcı böbreğin ilk formu olan metanefroz alır. On birinci haftada metanefrotik böbrekler fonksiyonel boşaltım birimleri olarak çalışmaya başlasa da çok sayıda dikotomik dallanmanın gerçekleşmesiyle bir ila üç milyon toplayıcı tübül oluşumu otuz ikinci haftaya kadar devam eder ve bu süreçte nefrogenez tamamlanır (Ludwig ve ark. 2005; Rehman ve ark. 2020). İdrar üretimi fetal yaşam boyunca sürer ve amniotik boşluğa atılarak amniyon sıvısının bir bileşeni haline gelir (Sadler 2012).

Mezonefrozdan türeyen üreter tomurcuğu (metanefrojenik divertikül), toplayıcı ünitelerin birimlerini oluşturarak renal pelvis, minör ve majör kaliksler ile bir ila üç milyon arasında toplayıcı tübülün gelişimini sağlar. Bölgedeki mezenkimal dokulardan ise metanefrojenik blastem gelişir ve bu yapılar, boşaltım ünitelerinin temelini oluşturur. (Moore ve ark. 2016).

Üreter tomurcuğunun metanefrojenik blastemi indüklemesiyle, blastemdeki hücreler Wilms Tümör Gen-1'i eksprese etmeye başlar; bu ekspresyon, Glial Bağımlı Nörotrofik Faktör ve Hepatosit Büyüme Faktörü salgılanmasını tetikler (Sajithlal ve ark. 2005; Dressler 2006; Sadler 2012; Rehman ve ark. 2020). Salgılanan bu iki büyüme faktörü, üreter tomurcuğundaki RET, MET ve GDNF-alfa1 reseptörlerine bağlandığında, üreter tomurcuğunda Fibroblast Büyüme Faktörü-2, Kemik Morfogenik Protein-4, Kemik Morfogenik Protein-7 ve Gremlin'in ekspresyonu indüklenir. Bu moleküller, metanefrik gelişimde indüksiyon ve inhibisyon süreçlerinde kritik rol oynarlar (Kreidberg ve ark. 1993; Dressler 2006; Lu ve ark. 2025).

Böbreklerin doğru şekillenmesi için gerekli olan Lim-1, Pax2/8 ve Odd olarak isimlendirilen üç sinyal molekülünü ortaya koymuştur. Pax2/8 mutant embriyoların Lim-1 ekspres edemediği ve bunun böbrek agenezisi ile sonuçlandığı gösterilmiştir (Dressler ve ark. 2006). Üreter tomurcuğu ile metanefrojenik blastem arasındaki bu resiprokal indüksiyon sonucunda kalıcı böbrek şekillenir (Kreidberg ve ark. 1993; Moore ve ark. 2016).

On ile on sekizinci haftalar arasında glomerül sayısı kademeli olarak artar ve bu süreç otuz altıncı haftaya kadar devam eder. Prematüre bebekler dışında, nefron oluşumu doğumda tamamlanır, bu süreden sonra yeni nefron oluşumu gerçekleşmez. Glomerüller filtrasyon yaklaşık olarak dokuzuncu haftanın sonunda başlar. Doğum sonrası dönemde ise böbrek fonksiyonlarının olgunlaşması ve GFR artışı meydana gelirken böbreklerdeki büyüklük artışı esas olarak proksimal tübüllerin uzamasına ve interstisyel dokunun artmasına bağlıdır. Her bir böbrek yaklaşık iki milyon nefron içerir; ancak bu sayı, genetik faktörler, ırk, maternal beslenme durumu ve gebelik süresi gibi çeşitli değişkenlere bağlı olarak on milyona kadar çıkabilmektedir (Sadler ve ark. 2012; Denic ve ark. 2023).

Böbrekler hem multilobar hem multilobüler yapıdadır, fetal dönemde çok belirgin olan bu lobül yapısı yaşla beraber kaybolmaya başlar. Böbrekler pelvik bölgede iken dokuzuncu haftanın sonuna kadar böbrekler böbrek üstü bezine doğru yukarıya göç ederek mediale doksan derece rotasyon yaparak renal hilusun anteromediale bakması ile onuncu haftada aderenal bezle temas sonrasında normal pozisyonunu alarak konumu sabitlenir (Sadler 2012; Moore ve ark. 2016).

2.1.2 Böbrek Anatomisi

Böbrekler, T2–L3 vertebraları arasında retroperitoneal konumda yer alır, perinefrik yağ dokusu ile çevrilidir ve Gerota ile Zuckerkanndl fasyaları tarafından desteklenir. Böbrek, dıştan iki katmanlı fibröz bir kapsül ile sarılıdır. Bu kapsülün dış tabakası kolajen ve fibroblastlardan iç tabakası ise myofibroblastlardan zengindir. Kapsül, hilum bölgesinden böbreğin içine doğru uzanarak renal parankimi destekler (Tirkes ve ark. 2012; Coffin ve ark. 2015; Soriano ve ark. 2022).

Böbreğin üst yüzeyi perirenal yağ dokusu ile örtülüdür ve bu yağ doku içerisinde sürrenal bezler bulunur. Böbrek ile adrenal bezi birbirinden renal fasya ayırır (Megha ve ark. 2018). Sağ böbrek çıkan kolonun arkasında yer alır; medialde duodenumun ikinci kısmı ve karaciğerin hepatorenal girintisi ile komşuluk gösterir. Sol böbrek ise inen kolonun arkasında bulunur ve hilumu pankreas kuyruğunun lateralinde yer alır (Coffin ve ark. 2015). Böbreğin medial yüzü konkav olup renal hilumu oluşturur. Renal arterin

böbreğe girdiği damarların böbreği terk ettiği ve oluşan idrarın pelvis renalis aracılığıyla üretire aktarıldığı bölgedir (Zhang ve ark. 2013; Soriano ve ark. 2022).

Böbrek iki ana bölgeden oluşur: dışta, yoğun kanlanmaya sahip renal korpüsküller, kıvrımlı tübüller, toplama tübülleri ve kanalları içeren; glomerüler damar yapıları nedeniyle daha kırmızı renkte görülen korteks yer alır. İç kısımda ise vazorekta adı verilen özel bir damarlanma sistemine sahip, longitudinal yerleşimli düz tübül yapılarından oluşan ve bu yapısı nedeniyle çizgili bir görünüm sergileyen daha açık renkte bir medulla bulunur (McMahon ve ark. 2020; Soriano ve ark. 2022).

2.1.3. Böbrek Kan ve Lenfatik Dolaşımı

Böbrekler toplam kalp debisinin yaklaşık %20'sini alır. Bu yüksek vaskülarizasyon abdominal aortadan yaklaşık doksan derecelik bir açıyla L1 seviyesinde doğrudan ayrılan sağ ve sol renal arterler sayesinde sağlanır. Renal arterler, superior mezenterik arterin alt seviyesinden çıkarak L2 seviyesinde renal hiluma girerler. Sağ renal arter, sol renal artere göre daha uzundur ve inferior vena cava'nın arkasından geçer (Lung ve ark. 2018; Wright ve ark. 2019).

Arteria renalis, sekiz ila on dal arasında ayrılarak loblar arasında arteria interlobares olarak devam eder. Renal arter kortekse ulaştığında horizontal bir dal vererek arcuat arterleri oluşturur, bu arterler kapsüle doğru ilerleyerek arteria interlobularis dallarına ayrılır ve sonrasında afferent arteriollerini meydana getirir. Afferent arterioller glomerülleri oluşturur ve sonrasında efferent arterioller olarak devam eder. Arteriyolün arteriyol olarak devam etmesi vücutta nadir görülen damar devamlılığı örneklerinden biridir. Medullaya yakın efferent arterioller, arteria vasorekta olarak düz bir şekilde aşağı inerek arcuat venlere drene olurken, korteksteki efferent arterioller peritübüler kapiller ağı oluşturur ve bu kapillerler en sonunda birleşerek vena renalis aracılığıyla böbreği terk ederler (Edwards ve ark. 2022; Soriano ve ark. 2022; Dalal ve ark. 2023).

Böbreğin lenfatik drenajı ise bazen sol aortik lenf düğümlerine bazen de sağ lateral inferior kaval lenf nodlarına olur (Russell ve ark. 2019).

2.1.4. Böbrek Fizyolojisi

Nefron, böbreğin en küçük fonksiyonel ünitesidir (Soriano ve ark. 2022). Böbrekler günde yaklaşık 200 litre sıvıyı filtreleyerek kandaki metabolik atıkların fazla iyonların ve toksinlerin uzaklaştırılmasını gerekli maddelerin ise tutulmasını sağlar. Ayrıca elektrolit dengesini koruyarak plazma osmolaritesinin düzenlenmesinde ve asit-baz dengesinin sağlanmasında anahtar rol oynar (Ogobuiro ve ark. 2023).

İdrarın ilk hali glomerüler filtrasyon yoluyla oluşan ultrafiltrat ile meydana gelir. Hidrostatik basınç etkisiyle kan, fenestralı endotelle kaplı kapiller damarı, proteinlerin geçişini engelleyen negatif yüklü bazal membranı ve Bowman kapsülünün podositlerini geçerek glomerüler filtrasyonu tamamlar (Bhaskar ve ark. 2018; Ogobuiro ve ark. 2023).

GFR bir dakika içinde böbreklerde filtrelenen sıvı hacmini ifade eder ve net filtrasyon basıncına, filtrasyon için mevcut toplam yüzey alanına ve filtrasyon membranının geçirgenliğine bağlıdır. Normal GFR değeri 120 ila 125 ml/dk/1,73m² arasındadır. GFR; intrinsik ve ekstrinsik birçok mekanizma ile düzenlenir. İntrinsik mekanizma, kandaki sodyum düzeyi ve kan basıncına bağlı olarak miyojenik mekanizma üzerinden vasküler düz kasların kasılıp gevşemesiyle afferent arteriollere gelen kan miktarını ayarlar, böylece GFR ve sodyum düzeyi dengede tutulmaya çalışılır. Ekstrinsik olarak ise sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aracılığıyla kan basıncı düzenlenir ve böylece GFR sabit tutulur (Cupples 2007; Komlosi ve ark. 2009; Richfield ve ark. 2024).

Kanal sistemi reabsorpsiyon ve sekresyon mekanizmalarının gerçekleştiği proksimal tübül ile başlar. Proksimal tübülün kıvrımlı (pars convoluta) kısımları kortekste, düz (pars recta) kısımları ise medullada bulunur. Böbrekte reabsorpsiyonun en yoğun gerçekleştiği bölge proksimal tübüldür; pasif taşıma, primer aktif taşıma ve sekonder aktif taşıma mekanizmalarını kullanarak tüm glukoz ve amino asitleri, ayrıca sodyum ve suyun yaklaşık %65'ini geri emer (Agnoli ve ark. 1976; Ogobuiro ve ark. 2023).

Proksimal tübül; henle ansının inen kolu ile devam eder. Reabsorbe olmayan filtrat nefron döngüsüne geçer ve suyun bir kısmı aquaporin kanalları aracılığıyla geri emilirken çözülmüş moleküller reabsorbe edilmez. Özellikle Henle ansının inen ince kolu, suya yüksek geçirgenliği ancak sodyum ve klor iyonlarına düşük geçirgenliği nedeniyle idrar osmolaritesi açısından kritik öneme sahiptir. Henle ansının çıkan kolu ise suya geçirimsizdir ancak sodyum ve klor iyonlarına yüksek geçirgenlik gösterir, ayrıca magnezyum ve kalsiyum emilimi de gerçekleşir (Ogobuiro ve ark. 2023). Henle ansının çıkan kalın kısmından üromodulin (Tamm-Horsfall proteini) sentezlenir. Üromodulin, osmolarite dengesinin sağlanmasında, enfeksiyonların ve böbrek taşı oluşumunun önlenmesinde önemli bir rol oynar (Bachmann 2018; Schaeffer ve ark. 2021).

Henle ansı, yapısal ve fonksiyonel devamlılığını distal tübül ile sürdürür. Distal tübüllerde de sodyum, potasyum, klor taşıyıcı transport sistemi, kalsiyum ve magnezyum geri emilimine ek olarak hidrojen bikarbonat değişimiyle kan gazının dengesinde çok

önemli yer tutar (Ogobuiro ve ark. 2023). Amonyumun idrara atılması gibi sekresyon görevleri de mevcuttur (Escobar ve ark. 2013). Distal tübül bir bağlayıcı tübül ile toplayıcı tübüllere bağlanır. Toplayıcı tübüllerde aldosteron etkisi ile aquaporin-2 kanalları üzerinden ve antidiüretik hormon ile su, elektrolit, kan basıncı, damar içi volüm dengesi sağlar. Toplayıcı tübüller böbrek medullasına doğru giderek birleşir. Önce minör kaliks sonrasında major kaliks oluşarak pelvis renalis aracılığıyla hilumdan böbreği terk eder. İdrar ureterden geçerek mesanede depolanır ve uretradan atılır (Guyton ve ark. 2016)

Böbrek, atıkların uzaklaştırılması ve homeostazın sağlanmasının yanı sıra, otokrin, parakrin ve endokrin salgıların üretiminde de görev alır. Hipoksi sırasında salınımı artan ve eritrosit serisinin üretimini uyaran eritropoetini; homeostaz ve kan basıncının düzenlenmesinde rol alan renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini başlatan, proteolitik bir enzim olan renini salgılar. Ayrıca D vitamininin aktif formu olan kalsitriolün sentezlenmesi de böbreğin temel görevleri arasındadır. Bununla birlikte, aldosteron, anjiyotensin ve natriüretik peptitler gibi çeşitli hormonların da birincil hedef organıdır (Sahay ve ark. 2012; Acharya ve ark. 2018).

2.2. Böbrek Hasarı

ABH daha önceden akut böbrek yetmezliği olarak da isimlendirilen böbrek fonksiyonlarının ani bir şekilde bozulması durumudur (Andreoli 2009; Cho 2020). Böbrekler hasar sonucunda sıvı ve elektrolit homeostazını uygun bir şekilde sağlayamaz ve idrarla atık moleküller etkin şekilde uzaklaştırılmaz. Ve bu durum yedi güne kadar sCr ve azotlu üremik atık ürünlerinin kan konsantrasyonunda geri dönüşümlü artışı, 6 ile 24 saat aralığında idrar çıkışında azalma, GFR'de ani bir değişiklik olması ile karakterize tablonun meydana gelmesine neden olur (Abernethy ve ark. 2002; Andreoli 2009; Roy ve ark. 2020). ABH genellikle ilk 7 günlük süreyi kapsarken, 7 ile 90 gün arası akut böbrek hastalığı, 90 günü aşan sürelerde ise KBH olarak adlandırılır (Patel ve ark. 2022).

2.2.1. Akut Böbrek Hasarı Epidemiyolojisi

Pediyatrik hastalarda ABH kesin insidansı ve nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte, hastanede yatan çocuk hastalarda %0,49–1,4 oranında tespit edilmiştir (Sutherland ve ark. 2013; Wang ve ark. 2017). Son yıllarda ABH epidemiyolojisini araştıran çalışmaların artması ve tanı kriterlerinin güncellenmesi sayesinde, YBÜ'ye yatırılan ve çoklu sistemik hastalığı bulunan yenidoğan, çocuk ve genç erişkin hastalarda ABH insidansının arttığı gözlenmiştir (Fernández ve ark. 2005, Andreoli 2009; Sethi ve ark. 2021). Üçüncü basamak bir hastanede ciddi ve çoklu organ hastalığı bulunmayan

hastalarda ABH görülme oranı %5 olarak tespit edilirken, çoklu organ yetmezliği bulunan ve YBÜ'de yatan çocuklarda bu oran %59 olarak bulunmuştur (Wang ve ark. 2017). Yenidoğan YBÜ'de ve gelişmiş ülkelerde ABH daha iyi tanımlanmış olup, ayaktan ve diğer sağlık hizmeti alanları için ise daha fazla çalışma yapılması gerektiği konusunda fikir birliği oluşmuştur (Harada ve ark. 2022; Sutherland ve ark. 2024).

2.2.2 Akut Böbrek Hasarının Etiyolojisi

ABH sıklıkla çok faktörlü bir etiyolojiye sahiptir. Hastanede yatan çocuk hastalarda; iskemik ve hipoksik durumlar ile nefrotoksik ilaç ve maddeler böbrekte hasarın başlıca nedenleri arasında yer almaktadır. Özellikle kalp cerrahisi geçirmiş veya kök hücre nakli öyküsü bulunan hastalarda ABH gelişim riski belirgin şekilde artmaktadır (Andreoli 2009). ABH'nin bu ana nedenlerin dışında birçok farklı etiyolojisi bulunmaktadır. Bunlar arasında; intravasküler sıvı kaybı (hipovolemi), dehidratasyon, vazomotor nefropati olarak da adlandırılan akut tübüler nekroz, hemoglobin ve myoglobin gibi endojen toksinler ile metanol ve etilen glikol gibi ekzojen toksinler yer almaktadır. Ayrıca tümör lizis sendromu, glomerülonefritler, renal ven trombozu, hemolitik üremik sendrom ve kitle baskısına sekonder gelişen üreter veya üretra tıkanıklığı da ABH gelişimine katkıda bulunan faktörler arasındadır (Patzer 2008; Howell ve ark. 2016; Marzuillo ve ark. 2021; Misurac ve ark. 2023).

Son dönem genom çapında yapılan çalışmalar ABH gelişiminde genetik varyasyonların önemli rol oynadığını ve belirli genetik lokusların hastalığa yakınlıkta etkili olabileceğini ortaya koymuştur (Siew ve ark. 2024). Ayrıca çok düşük minör alel frekansına sahip nadir polimorfizmler dahi ABH'ye genetik yakınlığın araştırılmasında değerli bilgiler ve potansiyel katkılar sağlayabilir (Vásárhelyi ve ark. 2005; Tabangin ve ark. 2009; Ortega ve ark. 2021). Bu bağlamda yapılan çalışmalarda anjiyotensin reseptör geni polimorfizmi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivitesinde meydana gelen değişikliklerin doğrudan ABH gelişiminde risk oluşturmadığı; buna karşın ACE geninde gözlenen insersiyon/delesyon polimorfizminin ABH için predispozan bir faktör olduğu gösterilmiştir (Vásárhelyi ve ark. 2005; Isbir ve ark. 2007).

ABH gelişiminde inflamatuvar süreçlerin rolü göz önünde bulundurulduğunda inflamasyonla ilişkili genlerdeki polimorfizmlerin bireylerin ABH'ye yakınlığını etkileyebileceği öne sürülmektedir (He ve ark. 2018). Bu doğrultuda inflamatuvar yanıtın yoğunluğuna bağlı olarak ABH gelişiminde etkili olabilecek çeşitli genetik varyasyonlar incelenmiştir. Söz konusu varyasyonlar arasında interlökin-6, interlökin-10, nükleer faktör kappa beta-1, interlökin-18, tümör nekroz faktör-alfa, lenfotoksin-alfa,

transforming growth faktör-beta, interferon-gama ve HLA-DRB1 kompleksi genlerinde tanımlanan polimorfizmler bulunmaktadır (Nobilis ve ark. 2001; Ortega ve ark. 2021).

Bu genetik değişimlerin yanı sıra inflamasyon sürecinde etkili olan bazı sitokinlerin serum düzeylerinin de ABH'nin tanısında biyobelirteç olarak değerlendirildiği bildirilmektedir. Özellikle serum interlökin-6 düzeyindeki artışın ABH tanısında önemli bir biyobelirteç işlevi gördüğü belirlenmiştir. Bununla birlikte interlökin-6 gen polimorfizmleri ile ABH'ye yatkınlık arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları birbirinden farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalar anlamlı bir ilişki bulmuşken bazı çalışmalarda ilişki tespit edilememiştir (Nechemia-Arbely ve ark. 2008; Dalboni ve ark. 2013; Gu ve ark. 2015). Kafkas ırkında ise interlökin-6 ve anjiyotensinojen gen alel kombinasyonlarının ABH gelişimi ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir (Ortega ve ark. 2021).

Benzer şekilde interlökin-10'nun serum düzeyi de ABH ile ilişkili bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır. Yapılan araştırmalar interlökin-10'nun proinflamatuvar süreci artırarak renal iyileşme mekanizmalarını kesintiye uğrattığını ve dolayısıyla hasar sürecini uzattığını ortaya koymuştur. Buna ek olarak interlökin-10 (-1082 G/A) polimorfizmine sahip düşük üretimli genotiplerin ABH gelişimi açısından predispozan bir risk faktörü oluşturduğu belirlenmiştir (Dalboni ve ark. 2013; Hashad ve ark. 2017). Bunun yanında tümör nekroz faktör-alfa gen polimorfizmlerinin de ABH gelişimi üzerinde önemli bir etkisi olduğu bildirilmiştir (Hashad ve ark. 2017). Tümör nekroz faktör-alfa üretimindeki artışın, sCr düzeylerinde ve idrarda KIM-1 düzeylerinde yükselmeye neden olduğu ve bu durumun çoklu organ yetmezliği gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Jaber 2004; Susantitaphong ve ark. 2013). Son olarak vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeyinde gözlenen artışın özellikle YBÜ'de şiddetli sepsis nedeniyle takip edilen hastalarda ABH gelişim riskini artırdığı bildirilmektedir (Fernández ve ark. 2013).

2.2.3 Akut Böbrek Hasarının Patogenezi ve Sınıflaması

Pediyatrik ABH'nin nedenleri ve mekanizmaları, hasarlanma nedeninin anatomik konumuna göre sınıflandırılabilir.

2.2.3.1 Prerenal Akut Böbrek Hasarı

Böbrek perfüzyonunun azalması ve buna bağlı olarak glomerüler kan volümünde meydana gelen düşüş sonucunda gelişen vasküler kaynaklı hasar prerenal ABH olarak tanımlanmaktadır. Prerenal ABH, dört ana başlık altında sınıflandırılmaktadır:

intravasküler volüm azalması, kalp yetmezliği, periferik vazodilatasyon ve periferik vazokonstriksiyon (Rivetti ve ark. 2024).

İntravasküler volüm azalması ve arteriyel kan basıncında düşüş dehidratasyon, kanamalar, yanıklar, şok, aşırı idrar kaybı, gastroenteritler, nefrotik sendrom, travmatize doku hasarı ve üçüncü boşluklara sıvı kaybıyla ilişkili hastalıklarda sıklıkla görülür. Kalp fonksiyonlarındaki bozulmalar ve aritmiler ise kalp yetmezliğine bağlı olarak gelişen prerenal ABH nedenleri arasında yer almaktadır. Böbrekler prerenal ABH'de yapısal olarak minimal düzeyde hasar aldığından, intravasküler volüm ve hemodinamik durumların normale dönmesiyle birlikte bu hasar genellikle geri dönüşümlüdür. Arteriyel kan hacminde azalma olduğunda, noradrenalin ve anjiyotensin II gibi vazoaktif ajanların salınımı artar. Bu ajanlar intravasküler volüm ve kan basıncını normale getirerek kalp ve beyin gibi hayati organlara kan akışını sürdürmeye çalışır ancak bu süreçte böbreğe gelen kan akımı azalır. Glomerüldeki kan akımının azalmasına bağlı olarak GFR düşer. Azalan GFR'yi telafi edebilmek amacıyla böbrekten vazodilatör prostaglandinler salgılanır. Ancak asetilsalisilik asit, ibuprofen ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) bu prostaglandinlerin salgılanmasını inhibe ederek ABH gelişim riskini artırabilir veya doğrudan neden olabilir. Buna ek olarak, periferik vazokonstriksiyonu artıran ve hem afferent hem de efferent arterioller üzerinde etkili olan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, siklosporin ve takrolimus gibi kalsinörin inhibitörleri de myojenik reaksiyonu bozarak prerenal ABH riskini artırabilecek ilaçlar arasında yer almaktadır (Tack ve ark. 1988; van Bel ve ark.1991; Gouyon ve ark. 2000; Andreoli, 2009; Misurac ve ark. 2013; Balestracci ve ark. 2015; Hursh ve ark. 2017; Marzuillo ve ark. 2021; Su ve ark. 2021; Turgut ve ark.2023; Rivetti ve ark. 2024).

2.2.3.2. Renal Akut Böbrek Hasarı

Böbrek damarları, glomerülleri, tübüler yapıları ve interstisyumunda meydana gelen hasarlanmayı içeren intrinsik hasarlanma, renal ABH olarak adlandırılır (Levin ve ark. 2017; Goyal ve ark. 2023).

Damarsal hasarlanma; arteriyel veya venöz tromboz, tipik ya da atipik hemolitik üremik sendrom, trombotik mikroanjiyopatiler ve vaskülitleri içermektedir (Ozen ve ark. 2006; Song ve ark. 2013; Goodship ve ark. 2017; Rovin ve ark.2024). Vasküler hasar sonucunda oluşan kortikal nekroz özellikle küçük çocuklarda ve yenidoğan YBÜ hastalarında daha yaygındır (Sharon Phillips Andreoli, 2004, 2009). Henoch-Schönlein purpurası, immünglobulin A birikimiyle glomerüler hasara neden olan, vasküler kökenli

bir hastalık olup renal ABH'nin başlıca nedenlerinden biridir (Pohl 2014; Yıldız ve ark. 2016; Delbet ve ark. 2021).

Glomerüler hasarın yer aldığı renal ABH nedenleri arasında, pediatrik popülasyonda en sık karşılaşılan etken poststreptokokal akut glomerülonefrittir. Bu tablo, özellikle gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak görülmektedir (Sanjad ve ark.1977; Shiva ve ark. 1994; Rodríguez-Iturbe 2000; Brant Pinheiro ve ark. 2022).

Glomerüler hasarın en ciddi ve hızlı seyirli formu olan rapid progresif glomerülonefrit glomerül yapısında hilal benzeri patolojik bir oluşum meydana getirmesi nedeniyle "kresenterik glomerülonefrit" olarak da adlandırılmaktadır. Glomerüler hasara sekonder gelişen inflamatuvar süreç parietal epitel hücre proliferasyonu, fibrin polimerizasyonu, monosit, makrofaj ve T lenfosit infiltrasyonu ile interstisyum kaynaklı miyofibroblast istilasına neden olur. Bu inflamatuvar süreç sonucunda kresenterik glomerülonefrit gelişir. Ayrıca interlökin-1, tümör nekroz faktörü alfa, makrofaj kemotaktik protein-1 ve makrofaj inflamatuvar faktör üretimi de bu inflamatuvar sürecin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Postenfeksiyöz glomerülonefritin neden olduğu rapid progresif glomerülonefrit, genellikle KBH'ye ilerlemez. Ancak antinötrofil sitoplazmik antikor pozitif glomerülonefritler ve antiglomerüler bazal membran antikorlarına bağlı hastalıklar (örneğin Goodpasture sendromu ve idiopatik rapid progresif glomerülonefrit, ABH tablosuyla prezente olabilir ve hızla KBH'ye dönüşebilir (Rodríguez-Iturbe ve ark. 2000; Anguiano ve ark. 2020; Rout ve ark. 2024).

Uzun süreli prerenal hasar, renal hipoperfüzyona, hipoksik ve iskemik akut tübüler nekroza yol açarak renal ABH'nin en yaygın nedenlerinden birini oluşturur. Prerenal hasarın renal yapısal hasara dönüşmesi ani değildir; bu sürecin oluşması için zaman gerekir ve YBÜ yatışı, sepsis, nefrotoksik madde maruziyeti gibi ek risk faktörleriyle süreç hızlanabilir (Patzner 2008; Andreoli 2009; Turgut ve ark. 2023).

Hipoksi ve iskemi, hem endotelyumda hem de peritübüler kapiller yapılar da morfolojik ve fonksiyonel hasara yol açar. Bu patofizyolojik süreç, endotelial disfonksiyonla birlikte endotelial nitrik oksit üretiminin azalması ve indüklenbilir nitrik oksit ile Endotelin-1'in gen ekspresyonu ve düzeylerinde artış ile karakterizedir. Bunun sonucunda, vazodilatasyon azalırken vazokonstriksiyon artar; aynı zamanda serbest oksijen radikalleri (SOR) ve azotlu son ürünlerin birikimi gözlemlenir. Sonuç olarak, vazodilatasyonun azalması, vazokonstriksiyonun artması ve serbest oksijen radikalleri ile azotlu son ürünlerin birikmesi gibi değişiklikler meydana gelir. Tüm bu olaylar, peritübüler mikrosirkülasyonda bozulmaya ve böbrek parankiminde hasarın ilerlemesine

katkı sağlar. YBÜ'de yatış sırasında gelişen sepsis ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu gibi durumlarda sitokin salınımı artar ve SOR üretimi belirginleşir. Bu gibi klinik tablolar, ABH gelişme riskini ve şiddetini artırmaktadır. Ayrıca, SOR oluşumu yalnızca hipoksi sırasında değil, reperfüzyon sürecinde de devam edebilir; bu durum, hasarlanma sürecinin uzamasına ve mevcut doku hasarının derinleşmesine neden olur (Haller ve ark. 1998; Luster 1998; Heinzelmann ve ark. 1999; Wilhelm ve ark. 1999; Forbes ve ark. 2001; Goligorsky ve ark. 2002; Himmelfarb ve ark. 2004; Andreoli 2009; Carlström 2021; Oliveira ve ark. 2022; Banecki ve ark. 2023). Buna ek olarak hipoksi ile enerji üretimi sekteye uğrar, adenozintrifosfat tükenir sodyum potasyum ATPaz kanalı çalışmaz ve hücre iskeleti yapısında bozulmalar ve ısı şok protein değişiklikleri meydana gelir. Bu bozulmalara reabsorbisyonda görevli apikal yüzdeki fırçamsı kenar kaybı eşlik eder (Kwon ve ark. 1999; Sutton ve ark. 2002; Basile 2007)

Uzun süreli iskemi dışında nefrotoksinler, sepsis ve hipotansiyon durumları da akut tübüler ve akut interstisyel hasara neden olarak renal ABH nedenleri arasında yer alır (Howell ve ark. 2016). Söz konusu renal hasara en sık neden olan ajanlar arasında ise aminoglikozid türevi antibiyotikler, NSAİİ, asetaminofen, amfoterisin B, asiklovir, intravenöz kontrast maddeler, ifosfamid, kalsinörin inhibitörleri ve sisplatin gibi kemoterapötikler sayılabilir. Bununla birlikte, penisilin grubu antibiyotiklerin ve proton pompa inhibitörlerinin dahi ABH'ye neden olabileceği bildirilmiştir. Aminoglikozid türevi antibiyotikler (örneğin amikasin) ile intravenöz kontrast maddelerin nefrotoksisiteleri; uygulanan doz, tedavi süresi ve tedavi öncesi böbrek fonksiyon düzeyiyle yakından ilişkilidir. Amikasinin, proksimal tübüllerde lizozomal işlev bozukluğu oluşturarak bu hasara neden olduğu, antibiyotik kesildikten sonra bu işlevin geri kazanılmasıyla hasarın çoğunlukla reversibl olabildiği düşünülmektedir. Ancak yüksek parankimal ilaç düzeyi nedeniyle tübüler disfonksiyon birkaç gün daha sürebilir ve bu da sCr düzeyinde geçici artışa yol açabilir (Patzner 2008; Andreoli 2009; Lopez-Nova ve ark. 2011; Gilligan ve ark. 2020; McMahon ve ark. 2020; Sabatino ve ark. 2020; Misurac ve ark. 2023; Han ve ark. 2023; Campbell ve ark. 2023).

İlaçlara bağlı nedenlerin yanı sıra, renal ABH gelişiminde önemli bir diğer etiyolojik faktör de hemoliz ve rabdomiyolizdir. Özellikle crush sendromu sonrası ortaya çıkan hemoglobinüri ve miyoglobinüri, tübüler hücrelerde doğrudan toksisiteye neden olarak ABH gelişimini tetikleyebilir. Bu pigment proteinlerinin neden olduğu hasar mekanizmaları tam olarak netlik kazanmamış olmakla birlikte; vazokonstriksiyon eğilimi, tübül lümeninde pigmentlerin birikerek çökmesi ve hemoprotein kaynaklı

serbest oksijen radikallerinin artışı gibi faktörlerin bir arada rol oynadığı düşünülmektedir (Zager 1996; Elsayed ve ark. 2010; Kuok ve ark. 2021; Long ve ark. 2023).

Renal ABH gelişiminde rol oynayan bir diğer önemli neden, hematolojik malignitelerle ilişkili tümör lizis sendromudur. Özellikle akut lenfoblastik lösemi ve B hücreli lenfoma tanılı hastalarda, tümör lizisi sırasında gelişen hiperfosfatemi, ürik asit artışı ve kalsiyum fosfat kristallerinin tübüllerde çökmesi ABH riskini belirgin şekilde artırmaktadır. Ürik asit kristallerinin hem tübüler yapılarda hem de renal vasküler yatakta birikerek obstrüksiyon ve iskemik hasara yol açtığı bilinmektedir (Andreoli ve ark. 1986; Stapleton ve ark. 1988; Jones ve ark. 1995; LaRosa ve ark. 2007; Arnaud ve ark. 2022; Howard ve ark. 2024). Bununla birlikte, tümör lizis sürecinde kullanılan bazı tedavi yaklaşımlarının da renal hasar açısından dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir. Bunlardan allopürinol, idrarda ksantin atılımını artırarak ksantin nefropatisine yol açabilir (Andreoli ve ark. 1986; Rampello ve ark. 2006; LaRosa ve ark. 2007).

Renal ABH'nin farklı etiyolojik alt tipleri arasında yer alan bir diğer önemli mekanizma ise interstisyel doku hasarıdır. Özellikle akut interstisyel nefrit böbrek interstisyumunun inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile hasarlanması sonucu gelişen ve ABH'ye yol açabilen klinik tablolardan biridir. Akut interstisyel nefritin bazı olgularda idiopatik seyredilebilmeye birlikte en sık karşılaşılan nedeni ilaçlara bağlı gelişimdir. Penisilin ve makrolid grubu antibiyotikler, rifampin, NSAİİ, proton pompa inhibitörleri, lityum, antiepileptikler ve antiviral ajanlar akut interstisyel nefrit ile ilişkili en bilinen farmakolojik ajanlardandır (Perazella ve ark. 2022; Sanchez-Alamo ve ark. 2023). Çeşitli ilaçların nefrotoksisite riski ve bu etkiyi hangi mekanizmalarla oluşturdukları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Çeşitli ilaçların nefrotoksisite riski ve oluşturdukları hasar mekanizmaları (Tune 1997; Visweswaran ve ark. 1997; Fraser ve ark. 2012; Hajji ve ark. 2018; Nation ve ark. 2019; Subedi ve ark. 2019; Mody ve ark. 2020; Clifford ve ark. 2022; Hirai ve ark. 2022; Garnier ve ark. 2023; Campbell ve ark. 2023; Rahman ve ark. 2024; Muhammad ve ark. 2024; Patel ve ark. 2025)

İlaç Grubu	İlaç Etken Madde	Risk	Hasar Mekanizması
Antibakteriyel	Polimiksin -B	Yüksek	Apoptoz uyarımı, akut tübüler nekroz*
	Polimiksin -E (kolistin)	Yüksek	Apoptoz uyarımı, ATN
	Aminoglikozit	Yüksek	ATN
	Vankomisin	Yüksek	Akut interstisyel nefrit**
	Sülfonamidler	Yüksek	ATN, AIN ve kristal nefropatisi
	Sefalosporin	Yüksek	ATN ve kristal nefropatisi
	Teikoplanin	Düşük	Hipoalbuminemi ile AIN
	Ampisilin sülbaktam	Düşük	ATN, AIN
	Amoksisilin Klavulanat	Düşük	ATN, AIN
	Tetrasiklin	Düşük	Akut tübüler nekroz
	Klindamisin	Düşük	ATN, AIN
	Makrolid	Düşük	AIN ve ilaç etkileşimi
	Metronidazol	Düşük	Mekanizma bilinmiyor
	Karbapenem	Düşük	ATN
	Kinolon	Düşük	AIN ve kristal nefropatisi
Siprofloksasin	Düşük	AIN, ATN, kristal nefropatisi	
Antiviral	Asiklovir	Yüksek	AIN ve kristal nefropatisi
	Gansiklovir	Yüksek	ATN ve kristal nefropatisi
Antifungal	Amfoterisin-B	Yüksek	ATN, distal tübül fonksiyon bozukluğu
Diüretik	Furosemid	Yüksek	AIN
	Asetazolamid	Düşük	Tübüler disfonksiyon
	Mannitol	Yüksek	ATN
Aneljezik	Parasetamol	Düşük	ATN
	Nonsteroid Antiinflamatuvar	Yüksek	ATN, AIN ve glomerülonefrit
	Opioid	Düşük	Rabdomiyoliz ve üriner retansiyon
Sedatif	Benzodiazepinler	Düşük	Rabdomiyoliz
	Ketamin	Düşük	Kronik kullanımda fibrozis
Kontrast Madde	İyot, gadolinyum	Yüksek	ATN
Proton Pompa İnhibitörü	Pantoprazol, omeprazol	Düşük	AIN, ilaç etkileşimi
Antiepileptikler	Levıtirasetam	Düşük	Rabdomiyoliz
Hipoürisemik Ajan	Allopürinol	Düşük	Akut interstisyel nefrit

* ATN: akut tübüler nekroz, ** AIN: akut interstisyel nefrit

2.2.3.3. Post Renal Akut Böbrek Hasarı

Postrenal ABH, böbrekten sonraki üriner sistemin herhangi bir seviyesinde gelişen tek ya da çift taraflı obstrüksiyon sonucu ortaya çıkar. Her iki böbreğin etkilendiği durumlar genellikle mesane veya üretra düzeyindeki tıkanıklıklarla ilişkilidir. Bu tıkanıklıklara; böbrek taşları, travma, kan pıhtıları, nörojenik mesane, konjenital obstrüktif üropatiler ve tümöral kitleler neden olabilir. Reflü ya da obstrüksiyon sonucu oluşan basınç artışı, zamanla tüm böbrek yapılarında hasara yol açabilir (Engel ve ark. 2011; Thakkar ve ark. 2014; Van Der Ven ve ark. 2018; Turgut ve ark.2023).

2.2.4. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi ve Akut Böbrek Hasarı

ABH, çocuk YBÜ'ye kabul edilen hastalarda sık görülen ve ciddi sonuçlara yol açabilen bir komplikasyondur. Yapılan çalışmalarda, pediatrik YBÜ'ye kabul edilen her 100 çocuktan 15 ila 30'unda ABH geliştiği, şok nedeniyle yatırılan hastaların ise yaklaşık yarısında bu durumun ortaya çıktığı bildirilmektedir. Komorbiditelerden bağımsız olarak ABH'nin, mortalite oranını yaklaşık 15 kat artırdığı da bazı kaynaklarda ifade edilmektedir (Kaddourah ve ark. 2017; Wang ve ark. 2017; Akcan Arıkan ve Devarajan 2018; Mauroner ve ark. 2025).

ABH, çocuk YBÜ hastalarında klinik yönetimi zorlaştıran önemli bir durumdur. Bu hasta grubunda ABH'nin en sık nedenleri sepsis, hipovolemi, hemodinamik instabilite ve nefrotoksik ajan kullanımımıdır (Hoste ve ark. 2015). Erişkinlere göre daha düşük prevalansa sahip olsa da YBÜ süresince mevcut olan komorbid hastalıklar da ABH gelişme riskini anlamlı ölçüde artırabilmektedir (Bell ve ark. 2015; Kaddourah ve ark. 2017).

Güncel veriler, YBÜ'ye kabul edilen pediatrik hastaların yaklaşık %25'inin ilk 7 gün içinde ABH geliştirdiğini göstermektedir. Ayrıca, şiddetli ABH'nin 28 güne kadar uzanan bir süre boyunca artmış mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. ABH, YBÜ kalış sürelerini, MV ihtiyacını, renal replasman tedavisi gereksinimini, morbiditeyi ve mortaliteyi artırmaktadır (Gupta ve ark. 2016; Kaddourah ve ark. 2017). Bu nedenle, yoğun bakım hastalarının fizyolojik durumunu değerlendirmeye yönelik kullanılan Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III (APACHE III) ve Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) gibi skorlama sistemlerinde de böbrek fonksiyon bozukluğu önemli bir parametre olarak değerlendirilmektedir (Knaus ve ark. 1991; Vincent ve ark. 1996).

ABH'nin bu denli sık görülmesi ve YBÜ yatışının erken dönemlerinde ortaya çıkması, bu komplikasyonun önlenmesine yönelik stratejilerin belirlenmesini gerekli kılmaktadır. Bu kapsamda, nefrotoksik, vazoaaktif ve diüretik ajanların dikkatli kullanılması; aşırı sıvı yükü oluşturulmaması, kalp yetmezliği ve multi organ yetmezliğinin yakından izlenmesi gibi önlemlerle birlikte standardize tanı kriterlerinin uygulanması ve erken tanının sağlanması, çocuk YBÜ'de ABH'nin önlenmesine yönelik temel hedefler arasında yer almaktadır (Arikan ve ark. 2012; Menon ve ark. 2014; Medar ve ark. 2015; Slater ve ark. 2016; Villacrés ve ark. 2018). Ayrıca, çocuk YBÜ'ye yatış nedenleri arasında sık görülen akut solunum sıkıntısı sendromu, sepsis ve status epileptikus gibi durumlar da ABH gelişme riskini artırmaktadır.

2.2.4.1 Akut Solunum Sıkıntısı ve Akut Böbrek Hasarı

Akut solunum yetmezliği bulunan çocuklarda ABH gelişiminde; hipoksemi, invaziv MV gereksinimi, pozitif son ekspiratuar basınç düzeyi, solunum distressinin şiddeti, mevcut komorbid hastalıklar, nefrotoksik ilaç kullanımı ve aşırı sıvı yükü gibi birçok faktör etkili olmaktadır. Solunum sıkıntısı bulunan pediatrik hastalarda ABH'nin yaklaşık %35 oranında geliştiği bildirilmiştir (Liu ve ark 2008; Liu 2011; Malhotra ve ark. 2017; Wang ve ark. 2019; Kaushik ve ark. 2021).

2.2.4.2. Sepsis ve Akut Böbrek Hasarı

Pediatrik YBÜ'de yatan hastalarda herhangi bir dönemde ABH gelişme sıklığının arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu artışın, sepsisin neden olduğu sitokin fırtınası ve bunun sonucunda ortaya çıkan sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna bağlı inflamatuvar hasarlanmanın yanı sıra, tedavi sürecinde kullanılan çeşitli ilaçlara da bağlı olabileceği düşünülmektedir. Pediatrik sepsis hastalarında ABH, hem mortalite hem de kalıcı böbrek disfonksiyonu açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Literatürde, sepsisin 3. ile 7. günleri arasında ABH gelişiminin en sık gözlemlendiği ve sepsisli her beş pediatrik hastadan birinde ABH ile karşılaşıldığı bildirilmektedir (Fitzgerald ve ark. 2016; Nimmer ve ark. 2022; Zarboe ve ark. 2023).

Sepsis tanısı almış çocuklarda, hem sistolik hem de diyastolik hipotansiyonun ABH gelişiminde anlamlı rol oynadığı gösterilmiştir (Kaddourah ve ark. 2017; Fitzgerald ve ark. 2018, 2021).

2.2.4.3. Status Epilepticus ve Akut Böbrek Hasarı

Status epileptikus tanısıyla takip edilen hastalarda, rabdomiyoliz gelişimine bağlı olarak ya da kullanılan antiepileptik ilaçların yan etkilerine sekonder ABH gelişebileceği gösterilmiştir (Pandey ve ark. 2021; Özaydın ve Ateş 2022).

2.2.5. Akut Böbrek Hasarının Tanımı, Klinik Özellikleri ve Tanısal Yöntemler

ABH; sCr düzeyinde 0,3 mg/dL'den fazla mutlak bir artış, başlangıç sCr düzeyine göre %50'den fazla bir yükselme veya idrar çıkışının en az 6 saat boyunca 0,5 ml/kg/saatin altında olması ile tanımlanan, böbrek fonksiyonlarında ani ve genellikle 48 saat içinde gelişen bir bozulma durumudur. Bu tanım, GFR'de ani ve hızlı bir düşüş ile kan üre azotu ve kreatinin gibi azotlu atıkların serumda birikimiyle tanımlanan klasik akut böbrek yetmezliği kavramının yerini almıştır (Akcan Arikan ve Devarajan 2018). sCr düzeyindeki küçük artışların dahi mortalite riskini artırabileceği gösterilmiş, bu nedenle ABH tanısı subklinik hasarı da kapsayacak şekilde genişletilmiştir (Devarajan 2013; Akcan Arikan ve ark. 2015; Akcan Arikan ve Devarajan 2018).

Tanı sürecinde hasta tamamen normal fizik muayene bulgularına sahip olabileceği gibi; cilt turgorunda değişiklik, ödem, hipertansiyon, altta yatan renal hastalığa ait bulgular, ateş, döküntü, artrit, glob vezikale, palpe edilebilen böbrek varlığı gibi bulgular da ABH açısından dikkat çekici ipuçlar olabilir (Akcan Arikan ve Devarajan 2018).

Klinikte tanı amacıyla en sık kullanılan idrara bağlı belirteç, 0,5 mL/kg/saat düzeyinde idrar çıkışı ile tanımlanan oligüridir. Yatak başında böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde pratik bir araç olsa da oligüri olguların yalnızca yaklaşık yarısında gözlenmektedir. ABH, idrar üretim miktarına göre oligoanürik ve oligürik olmayan olarak sınıflandırılmaktadır. Oligürinin tanısal değeri tartışmalı olup, kullanılan kriterlere bağlı olarak 6 ila 24 saat arasında değişen sürelerle tanımlanabilmektedir. Oligüri tamamen fizyolojik bir durum olabileceği gibi; diüretik tedavi, kateterizasyon veya başka müdahalelere bağlı olarak da gelişebilir ve bu durumlar, idrar çıkışına dayalı değerlendirmenin güvenilirliğini azaltabilir (Akcan Arikan ve Devarajan 2018; Ostermann ve ark. 2024; Malbrain ve ark. 2024; Patten ve ark. 2025).

Tanıda en sık başvuru alan biyokimyasal belirteçler olan sCr ve belirteci olduğu GFR ve kan üre azotu düzeylerinin, erken tanı açısından güvenilirliği düşüktür. Bu belirteçler birçok böbrek dışı faktörden etkilenir. sCr'nin böbrek hasarından sonra zirveye ulaşması zaman alabilir. Yaş, cinsiyet, ırk, kas kütlesi, beslenme, enfeksiyon, ekzojen kreatinin alımı gibi pek çok faktörden etkilenir. Ayrıca trimetoprim, simetidin ve salisilat

gibi ilaçlar sCr düzeyini GFR'den bağımsız olarak tübüler sekresyon üzerinden değiştirebilir. Tüm bu faktörlere ek olarak, sCr düzeyindeki artış her zaman intrinsik böbrek hasarını yansıtmayabilir. Örneğin; intravasküler volüm azlığı ya da kardiyak fonksiyonlarda bozulma gibi hipoperfüzyon durumlarında sCr düzeyi yükselebilir, ancak bu tabloya gerçek bir parankimal hasar eşlik etmeyebilir. Bu nedenle, sCr intrinsik renal hasar için spesifik bir belirteç değildir. Ayrıca, böbrek nakli yapılmış bireylerde de sCr düzeyindeki değişiklikler renal rezerv kaybını yeterince yansıtmayabilir. Kan üre azotu da benzer şekilde, böbrek dışı birçok faktörden etkilenebilir; üretim hızı, renal tübül fonksiyonu, protein alımı, katabolik durum, gastrointestinal kanama, yüksek doz kortikosteroid kullanımı ve intravasküler hacim gibi etmenler bu belirteci değiştiren kılımlardır (Luke 1981; Herget-Rosenthal ve ark. 2005; Waikar ve ark. 2006; Edelstein 2008; Sandokji ve ark. 2020; Bazargani ve ark. 2022).

ABH, elektrolit ve asit-baz dengesi bozukluklarıyla da kendini gösterebilir. Hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipermagnezemi, hiperkloremi ve hipokalsemi en sık görülen elektrolit bozuklukları arasında yer alırken, en yaygın asit-baz bozukluğu ise normal anyon gapli metabolik asidozdur. Bu durum, bikarbonat reabsorpsiyonunun azalması, amonyum iyonlarının atılamaması ve özellikle erken evrede gelişen hiperkloremi ile ilişkilendirilir. Gelişen asidozun kompanse edilebilmesi için respiratuar destek mekanizmaları devreye girer. Ayrıca serum albümin ve klorür düzeylerindeki değişimlerin de bu alkalileştirici sürece katkı sağladığı bildirilmektedir (Andreoli 2009; Claire ve Bouchard 2012).

ABH'de tam kan sayımı ve koagülasyon parametrelerinde, altta yatan nedene bağlı olarak çeşitli değişiklikler gözlenebilir. Koagülasyon bozuklukları, trombositopeni ve eozinofili gibi bulgular saptanabileceği gibi; nötrofil/lenfosit oranlarının da ABH riskini belirlemede yararlı olabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (Andreoli 2009; Akcan Arıkan ve Devarajan 2018; Gameiro ve Lopes 2019).

ABH'de dikkat çeken idrar bulguları proteinüri, makroskobik ya da mikroskobik hematüri olabilir. Özellikle NSAİİ'lere bağlı akut interstisyel nefritte nefrotik düzeyde proteinüri izlenebilir (Andreoli 2009). Önceden mevcut proteinürisi olan hastalarda ABH gelişme riski daha yüksektir. Ayrıca, hastanede edinilmiş ABH tablosunda önceden var olan proteinürinin diyaliz ihtiyacı açısından bir risk faktörü oluşturduğu bildirilmiştir (Hsu ve ark. 2008; Grams ve ark. 2010; Zappitelli ve ark. 2012; Su ve ark. 2023).

Prerenal ve intrinsik renal ABH ayırımında, fraksiyonel sodyum atılımı (FENA), spot idrarda sodyum konsantrasyonu, idrar dansitesi, idrar osmolalitesi, fraksiyonel üre

atılımı (FEÜre), renal hasar indeksi ve idrar kreatinin/sCr oranı gibi birçok parametre kullanılmaktadır. Özellikle diüretik tedavi alan hastalarda FENa'nın yorumlanması zor olduğundan FEÜre daha güvenilir bir parametre olarak değerlendirilmektedir (Akcan Arikan ve Devarajan 2018). Tablo 2'de prerenal ve renal ABH ayırımında kullanılan parametreler özetlenmiştir.

Tablo 2. Akut böbrek hasarının anatomik ayırımı (Kaplan ve ark. 1992; Andreoli 2009; Darmon ve ark. 2011; Alsaad ve ark. 2016; Akcan Arikan ve Devarajan 2018; Seethapathy ve ark. 2022)

Bulgular	Prerenal	Renal
İdrar dansitesi	>1.020	<1.010
İdrar Osmolalitesi (mOsm/l)	>500	<400
İdrar sodyum (mmol/l)	>40	<20
Fraksiyonel sodyum atılımı (%)	<1	>%2
İdrar kreatinin / plazma kreatinin	>40	<20
Serum üre / serum kreatinin	>20	<20
Renal Hasarlanma İndeksi	<1	>1
İdrar kreatinin / serum kreatinin	>40	<20
Serum hematokrit (%)	Artmış	Normal /Azalmış
Fraksiyonel Üre atılımı (%)	<35	>50

Rutin biyokimyasal testlere ek olarak yapılan böbrek ultrasonografisi, ABH tanısında yapısal değerlendirme açısından önem taşır. Bu görüntüleme ile böbrek boyutu, kortikal kalınlık, ekojenite gibi parametreler izlenebilir ABH ile KBH arasında fark saptanabilir. Artmış ekojenite akut tübüler nekroz lehine yorumlanırken; kortikal kalınlığın GFR ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İntrarenal arterlerin direnç indeksi, ABH'nin kalıcı olma riski ve YBÜ'deki mortalite oranı ile ilişkilendirilmiştir (Beland ve ark. 2010; Boddi ve ark. 2016; Moses ve ark. 2022).

sCr ve kan üre azotu düzeylerinin tanı açısından sınırlı duyarlılığı nedeniyle, ABH erken tespiti ve subklinik dönemde yakalanması amacıyla yeni kriterler ve biyobelirteçler kullanılmaya başlanmıştır. Bu yenilikler sayesinde, sCr düzeyinde yükselme başlamadan ve diğer renal olmayan komplikasyonlar ortaya çıkmadan çok önce ABH'nin daha erken tespiti ve tedavisi mümkün olmaktadır. ABH tanısında kullanılan

yeni biyobelirteçler ile, ABH geliştirme riski en yüksek olan çocuklarda böbrek hasarı oluşmadan önce önleyici önlemler alınması ve böylece morbidite ile mortalite oranlarının azaltılması yeni çalışmaların temel hedefleri arasında yer almaktadır (Edelstein 2008; Akcan Arıkan ve Devarajan 2018; Abdul Hadi ve ark. 2025).

2.2.5.1. Akut Böbrek Hasarı Tanısında Kullanılan Risk Belirteçleri ve Kriterler

Risk belirleme ve tanı koyma amacıyla birçok kriter geliştirilmiştir. Bu belirteçler arasında, YBÜ yatışı sırasında klinik olarak renal hasar belirteci amacıyla sıkça kullanılan Renal Anjina İndeksi (RAI) ve Sepsis Renal Anjina İndeksi (sRAI) bulunmaktadır. RAI ve sRAI, ABH geliştirme riski bulunan hastaların erken dönemde belirlenmesi açısından yol gösterici rol oynamaktadır. Bu sistemde, hastanın risk faktörleri ile mevcut renal hasar göstergeleri skorlama yöntemiyle değerlendirilir ve bu skorların çarpımı sonucunda elde edilen değer, hastanın yüksek veya düşük risk grubuna dahil edilmesini sağlar. Sepsisli hastalarda ise, platelet değerinin de skorlama sistemine eklenmesiyle sRAI belirlenmekte ve risk sınıflaması yapılmaktadır (Goldstein ve ark. 2010; Menon ve ark. 2016; Sethi ve ark. 2021; Stanski ve ark. 2021; Soliman ve ark. 2023). Tablo 3'te RAI ve sRAI kriterleri gösterilmiştir.

ABH risk faktörlerinin belirlenmesinde kullanılan bir diğer skorlama sistemi, Nefrotoksik Hasarın Zamanında Müdahale ile Önlenmesi (Nefrotoxic Injury Negated by Just in Time Action, NINJA) programıdır. Bu değerlendirme sisteminde, aynı gün içerisinde üç farklı nefrotoksik ilacın kullanılması veya aminoglikozid grubu ilaçlardan birinin tedavi planında üç günden uzun süreyle yer alması, hastanın ABH açısından yüksek risk taşıdığını göstermektedir (Ciccia ve ark. 2017; Akcan Arıkan ve Devarajan 2018).

Tablo 3. Renal ve Sepsis Renal Angina İndeksi (Stanski ve ark. 2023)

	Kriterler	Skor
Risk	Yoğun bakım ünitesine yatış	1
	Transplantasyon öyküsü	3
	Mekanik ventilasyon ya da vazoaktif ilaç desteği alma	5
Hasar	Bazal serum keratinin* değerine göre kontrol sCr değerinde azalma olması ya da değişiklik olmaması	1
	Bazal sCr değerine göre kontrol sCr değerinde 1 ile 1,49 kat arası artış olması	2
	Bazal sCr değerine göre kontrol sCr değerinde 1,5 ile 1,99 kat arası artış olması	3
	Bazal sCr değerine göre kontrol sCr değerinde 2 veya daha fazla kat artış olması	8
		Risk Derecesi
Skor Sonucu	Risk ve hasar skorlarının çarpımı <8	Düşük Risk
	Risk ve hasar skorlarının çarpımı ≥8	Yüksek Risk
Platelet Sayısı**	Risk ve hasar skorlarının çarpımı <8	Düşük Risk
	Risk ve hasar skorlarının çarpımı 8-19 arasında ve platelet sayısı ≥ 150,000/mm ³	Düşük Risk
	Risk ve hasar skorlarının çarpımı 8-19 arasında ve platelet sayısı <150,000/mm ³	Yüksek Risk
	Risk ve hasar skorlarının çarpımı ≥ 20	Yüksek Risk

*sCr: serum kreatinin.

**Platelet Sayısı: sepsis renal angina indeksi kriterleri içindedir.

Risk faktörlerinin dışında, pediatrik hastalarda zaman içerisinde değiştirilmiş ve onaylanmış ABH için üç standart tanı kriteri kullanılmaktadır. Bu kriterler, geliştirilme tarihine göre kronolojik sıralamada; Pediatrik Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage (pRIFLE), Pediatrik Acute Kidney Injury Network (AKIN) ve Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kriterleridir (Tablo 4, Tablo 5, Tablo 6).

Tablo 4. pRIFLE Kriterleri (Akcan Arikan ve ark. 2007; Akcan Arikan ve Devarajan 2018)

	Glomerül Filtrasyon Hızı	İdrar Çıkışı
Risk (Evre 1)	%25 azalma	8 saat <0,5 ml/kg/saat
Injury (Evre 2)	%50 azalma	16 saat <0,5 ml/kg/saat
Failure (Evre 3)	%75 azalma ya da <35 mL/dk/1.73 m ²	24 saat <0,3 ml/kg/saat ya da 12 saat boyunca anüri
Loss (Evre 4)	Böbrekte fonksiyon kaybının 4 haftadan uzun sürmesi	
End Stage (Evre 5)	Böbrekte fonksiyon kaybının 3 aydan uzun sürmesi	

Tablo 5. KDIGO Kriterleri (Kellum ve ark. 2012; Akcan Arikan ve Devarajan 2018)

	Serum Kreatinin	İdrar Çıkışı
Evre 1	1,5-1,9 kat* ya da 0,3 mg/dL artış**	6 -12 saat <0,5 ml/kg/saat
Evre 2	2-2,9 kat artış	≥ 12 saat <0,5 ml/kg/saat
Evre 3	3 kat ve üzeri ya da 4 mg/dL üzerinde olması ya da böbrek replasman tedavisi gerekliliği ya da glomerül filtrasyon hızının <35 mL/dk/1.73 m ²	≥24 saat <0,3 ml/kg/saat ya da ≥12 saat anüri

* 7 gün içinde artış, **48 saat içinde artış

Tablo 6. pAKIN Kriterleri (Akcan Arikan ve Devarajan 2018)

	Serum Kreatinin	İdrar Çıkışı
Evre 1	≥ % 125-200 ya da 0,3 mg/dL artış	6 saat <0,5 ml/kg/saat
Evre 2	≥ % 200-300	≥ 12 saat <0,5 ml/kg/saat
Evre 3	≥ %300 ya da 4 mg/dL'nin üstünde olması ya da böbrek replasman tedavisi alması	≥24 saat <0,5 ml/kg/saat ya da ≥12 saat anüri

2.2.5.2. Akut Böbrek Hasarı Tanısında Kullanılan Yeni Biyobelirteçler

ABH'nin erken dönemde tanınması, hastalık seyrinin iyileştirilmesi ve morbidite ile mortalite oranlarının azaltılması açısından büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla, klasik tanı kriterlerinin yanı sıra, serum ve idrar örneklerinde erken tanıyı sağlayabilecek yeni biyobelirteçler keşfedilmiştir. KDIGO kılavuzları, ABH'nin organ fonksiyon kaybı gerçekleşmeden önceki en erken aşamada tanımlanabilmesi için bu biyobelirteçlerin kullanımını önermektedir. Biyobelirteçler, hasar öncesinde veya hasar sırasında ortaya

çıkan; glomerüler filtrasyondan geçen düşük moleküler ağırlıklı proteinler ya da tübüler hücreler veya inflamatuvar hücreler tarafından salınan enzim ve molekülleri içermektedir (Levin ve Stevens 2014; Lieske ve ark. 2014; Bhosale 2020). (Tablo 7).

Tablo 7. Akut Böbrek Hasarı Tespitindeki Yeni Biyobelirteçler (Lieske ve ark. 2014; Bhosale 2020; Huffstater ve ark. 2020; Ostermann ve ark. 2024)

	Özellik	Tespit Edilme	Salgılanma Bölgesi
Sistatin C	Fonksiyon göstergesi	Plazma	Glomerül ve tübül
Proenkefalin	Fonksiyon göstergesi	Plazma	Glomerül
Insulin like growth factor binding protein 7	Hasar öncesi, stres	İdrar	Glomerül ve tübül
Tissue inhibitor of metalloproteinases 2	Hasar öncesi, stres	İdrar	Glomerül ve tübül
Dickkopf ilişkili protein 1 ve 4	Hasar öncesi	İdrar, plazma	Glomerül ve tübül
Albumin	Hasarlanma	İdrar	Glomerül, proksimal tübül
İnterlökin-18	Hasarlanma	İdrar	Tübül ve interstisyum
Neutrophil gelatinase-associated lipocalin	Hasarlanma	İdrar, plazma	Glomerül, tübül, akciğer, gastrointestinal sistem
Hepatosit Büyüme Faktörü	Hasarlanma	İdrar	Tübül
Liver Fatty Acid Binding Protein	Hasarlanma	İdrar, plazma	Tübül
Osteopontin	Hasarlanma	İdrar	Tübül
Kalbindin D28	Hasarlanma	İdrar	Distal tübül, toplayıcı tübül
Wnt/β katenin	Hasar öncesi	İdrar, plazma	Tübül
Kidney Injury Molecule-1	Hasarlanma	İdrar, plazma	Proksimal tübül

ABH patofizyolojisinin yanı sıra biyobelirteçlerin hasar bölgesi, şiddeti ve ortaya çıkış zamanına ilişkin özelliklerini bilmek, tanı ve yönetim açısından kritik öneme sahiptir.

Düşük moleküler ağırlığa sahip ve glomerülden filtre olabilen biyobelirteçler arasında β 2-mikroglobulin, lizozim, α 1-mikroglobulin, hafif zincirler ve sistatin C bulunmaktadır. Normal koşullarda bu moleküller proksimal tübül hücreleri tarafından tamamen geri emilir. Dolayısıyla proksimal tübül hasarı geliştiğinde, bu biyobelirteçler idrarda tespit edilerek ABH tanısına katkı sağlayabilir (Ostermann ve ark. 2024).

Böbrek hasarında, hem distal hem de proksimal tübül epitel hücrelerinden salınan Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, Dickkopf-3 ve KIM-1 gibi moleküller, hücresel yanıtın önemli göstergeleridir. Ayrıca, hepatosit büyüme faktörü de böbrek hasarına yanıt olarak interstisyum hücrelerinden regüle edilerek salgılanır ve idrara atılır. Hücre stresine yanıt olarak ise Insulin like growth factor binding protein 7 ve Tissue inhibitor of metalloproteinases 2 biyobelirteçleri hasarın erken saatlerinde hızla salınır; bu moleküllerin artan ekspresyonu, hasarın ciddiyetini değerlendirmede faydalı bulunmuştur. İnflamatuvar yanıtın bir göstergesi olarak salgılanan çeşitli kemokin ve sitokinler de ABH tanısında yol gösterici olabilir. Özellikle İnterlökin-18 ve akut interstisyel nefritli hastalarda artan İnterlökin-19 bu duruma örnek teşkil etmektedir. Ayrıca, üriner İnterlökin-19, akut tübüler hasar, glomerüler hastalıklar ve diyabetik böbrek hastalığına bağlı olarak gelişen akut interstisyel nefrit tanısında potansiyel bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır (Emlet ve ark. 2017; McCullough ve ark. 2019; Moledina ve ark. 2019; Törnblom ve ark. 2020; Ostermann ve ark. 2024).

Öte yandan, biyobelirteçler yalnızca hasarın varlığını göstermekle kalmayıp, sCr düzeyindeki artışın renal kaynaklı olup olmadığını ayırt etmede de yardımcı olmaktadır. Özellikle diüretik tedavi alan hastalarda artan sCr düzeyine eşlik etmeyen Neutrophil gelatinase-associated lipocalin ve KIM-1 artışı, bu artışın diürece bağlı olduğunu desteklemektedir. Benzer şekilde, hepatorenal sendromda ise sCr ve sistatin C gibi fonksiyonel belirteçlerle birlikte üriner Neutrophil gelatinase-associated lipocalin düzeylerinin değerlendirilmesi, ABH tanısının doğrulanması ve diğer nedenlerden ayırım yapılması açısından önem taşımaktadır (Ahmad ve ark. 2018; Fudim ve ark. 2018; Nadim ve ark. 2024)

2.2.6. Kidney Injury Molecule – 1

KIM-1 ilk kez 1996 yılında tanımlanan Hepatit A Virüsü hücresel reseptörü-1 ile homolog bir molekül olarak tanımlanmış, 1998 yılında ise hasarlı böbrek proksimal tübül hücrelerinde ifade edildiği gösterilmiştir (Kaplan ve ark. 1996; Ichimura ve ark. 1998). 2001 yılında, astıma dirençli farelerde bulunan ve T hücre immünglobulin müsin ailesine ait olan TIM-1'in de KIM-1 ile homolog olduğu belirlenmiştir (Younan ve ark. 2017). Bu ailede KIM-1, özellikle epitel hücrelerinden sentezlenmesi ile diğer üyelerden ayrılmaktadır (McIntire ve ark. 2001; Karmakova ve ark. 2021).

Proksimal tübül epitel hücrelerinde KIM-1 sentezinden sorumlu gen bölgesi insan genomunda 5q33.3 lokusunda yer almaktadır (Han ve ark. 2002). Bu gen 14 ekzondan oluşur ve gen ürünleri çoğunlukla sitoplazmada lokalizedir. Hücresel aktivasyonun arttığı

ve hasarın meydana geldiği durumlarda, KIM-1 ekspresyonu artmakta ve hücre yüzeyine lokalizasyon gerçekleşmektedir (Balasubramanian ve ark. 2012; Echbarthi ve ark. 2015). Hücrel aktivasyon veya hasar oluşumunun ardından ERK1/2, sinyal dönüştürücü ve STAT3 fosforilasyonları meydana gelir. Fosforile olan nükleer STAT3, KIM-1 promotörüne bağlanarak KIM-1 mesajcı ribonükleik asit seviyelerini ve protein düzeylerini artırır, böylece KIM-1 sentezini tetikler (Zhang ve ark. 2007; Guo ve ark. 2012; Lim ve ark. 2012; Ajay ve ark. 2014; Sabbisetti ve ark. 2014; Schweigert ve ark. 2014; Collier ve ark. 2017; Shahbaz ve ark. 2017).

Yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar, sentezlenen KIM-1'in proksimal tübül epitel hücrelerinin hem akut hem de kronik hasarı sırasında genişlemiş apikal yüzeylerinde monosilyum yapısında lokalize olduğunu göstermiştir (Ichimura ve ark. 1998; Kotsis ve ark. 2007; Kuehn ve ark. 2007; van Timmeren ve ark. 2007; Waanders ve ark. 2010).

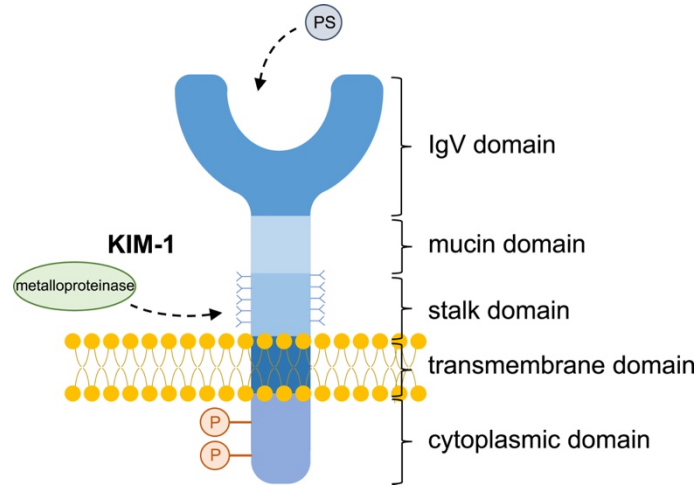
Hasar sonrası sentezlenen KIM-1'in hücre dışı bileşenleri, mitojen aktive protein kinaz sinyal yollarının, tip I ve III membran matriks metalloproteinazların ve disintegrinlerin aktivasyonu aracılığıyla nefron tübülüne dökülmektedir. Bu dökülen yapılar, KIM-1'in hem kan hem idrar örneklerinde tespit edilmesine olanak sağlamaktadır (Zhang ve ark. 2007; Guo ve ark. 2012; Lim ve ark. 2012; Ajay ve ark. 2014; Sabbisetti ve ark. 2014; Schweigert ve ark. 2014; Collier ve ark. 2017; Shahbaz ve ark. 2017).

Proksimal tübül dışında testis, karaciğer, kolon, rektum, periferik kan lökositleri gibi diğer dokularda da KIM-1 ekspresyonu gösterilmiştir. Ancak bu organlardaki ekspresyon düzeyleri oldukça düşük olduğundan, tespit edilmeleri güçtür. Vücutta en yüksek düzeyde KIM-1 ekspresyonu, proksimal tübül hasarı sırasında böbreklerde meydana gelmekte olup, diğer dokulara kıyasla böbreklerde yaklaşık 10 kat daha fazla sentezlenmektedir. Böbrekler dışındaki organlarda, üriner KIM-1 atılımını artıracak düzeyde anlamlı bir ekspresyon olmadığı bilinmektedir (Hubank ve ark.1994; Bonventre 2009, 2010).

2.2.6.1 Kidney Injury Molecule-1'in Yapısı

KIM-1; bir tip I transmembran glikoproteini olup, sentezlendikten sonra tübül lümenine salınır. Bu transmembran proteinin hücre içi daha kısadır ve tirozin kalıntısı ile fosforilasyona uğramıştır. Hücre dışı bölgesi ise daha uzun olup, immünglobulin yapısına benzer reseptör benzeri bağlanma alanları, müsin bölgesi ve N-glikozilasyonlu bir parçası bulunmaktadır (Kobayashi ve ark. 2007; Karmakova ve ark. 2021).

KIM-1'in hücre dışı kısmında yer alan immünoglobulin (Ig) yapısı Ig V olarak adlandırılır. Ig V; normalde hücre zarının iç kısmında bulunan ancak hasarlanma sonrasında hücre dışına çıkarak sinyal görevi gören fosfatidilserin molekülünü bağlayan hidrofobik bir cebe sahiptir (Kobayashi ve ark. 2007; Karmakova ve ark. 2021; Gong ve ark. 2025). Bu yapı şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. KIM-1'in proksimal tübül hücresinin apikal yüzeyindeki yapısı (Gong ve ark. 2025).

KIM-1'in hücre dışındaki Ig V yapısı, sinyal molekülü olan fosfatidilserin için bir reseptör görevi görür. Bu etkileşim, hücre içi yüzeydeki müsin bölgesi aracılığıyla hücre içi kalsiyum düzeyinin artmasına yol açar ve doğal öldürücü (natural killer) hücre aktivasyonu ile apoptoz ve fagositoz süreçlerini başlatır (Kobayashi ve ark. 2007; Lee ve ark. 2010; Song ve ark. 2019; Karmakova ve ark. 2021).

KIM-1'in insanda 2 homolog formu bulunur. Sitoplazmik C-terminal kısmında tirozin kinaz fosforilasyonundan yoksun formu KIM-1a, karaciğerde eksprese edilir. KIM-1b fosforilasyona uğramış formudur ve böbreklerden eksprese olur (Bailly ve ark. 2002; Nie ve ark. 2016).

Proksimal tübül eksprese edilen KIM-1 90 kDa moleküler ağırlığındadır ve tübül lümenine dökülür. Dökülen KIM-1 miktarı, eksprese edilen miktar ile doğru orantılıdır. Moleküler yapı olarak proksimal tübül aquaporin-1 kanalları ile eşleyerek KIM-1 tespiti yapılabilmektedir (Bailly ve ark. 2002; van Timmeren ve ark. 2006, 2007; Kramer ve ark. 2009; Waanders ve ark. 2010).

2.2.6.2 Kidney Injury Molecule-1 ve Hücre Düzeyinde Etkileri

Proksimal tübül hücreleri, uygun koşullarda yarı profesyonel fagositlere dönüşebilecek profagositer kapasiteye sahiptir. Hasar veya stres koşullarında, KIM-1, tirozin kinaz fosforilasyonu ile sinyalizasyon süreçlerinde görev alarak bu dönüşümünü başlatan ilk molekül olarak tanımlanmıştır (Han ve ark. 2002; Zhang ve ark. 2007).

Fagositer özellik kazanmış proksimal tübül hücresinde, parçalanacak hücre veya nekrotik fragmanlar, KIM-1 fosforilasyonu ve p85 etkileşimi ile otofaji aktive edici kinaz 1 ile iş birliği yaparak lizozomlara yönlendirilir. Böylece fagozom oluşumu sağlanır ve otofaji süreci aktive edilir. Ayrıca, KIM-1, hasarsız proksimal tübül hücrelerinin antijen sunumunu destekleyerek self-toleransın korunmasında katkıda bulunur. Bu mekanizma sağlıklı hücrelerin korunmasını sağlarken, ölü ve hasarlı hücrelerin temizlenmesine de aracılık eder. Buna ek olarak KIM-1 böbrek dokusunda myeloid seri hücreleri ile etkileşime girerek akut inflamasyon sonrasında hasarı artırabileceği gibi, B lenfosit düzenlenmesinde de rol oynar. Bu süreçte KIM-1, Nükleer Faktör kappa-B yolu ve İnterlökin-10 aracılığıyla antiinflamatuvar mekanizmaları aktive eder. Ayrıca hücrelerin yeniden şekillenmesi ve onarımında da rol oynar. (Savill ve ark. 2000; Hoffmann ve ark. 2001; Ichimura ve ark. 2008; Yamanishi ve ark. 2010; Brooks ve ark. 2015; Yang ve ark. 2015; Zhao ve ark. 2016; Mauri ve ark.2017; Zhu ve ark. 2018; Albukhari ve ark. 2025).

KIM-1'in inflamatuvar süreçlerdeki rolü ise; özellikle glomerüler filtratta protein ve albümin varlığında epitel, stromal ve makrofaj hücreleri ile etkileşimi sonucunda sitokin ve kemokinlerin salınımını indüklemesi ile ilişkilidir. Bu süreçte oluşan SOR, lokal inflamasyon artışına neden olur ve özellikle hipoksik durumlarda tübülointerstisyel fibrozise yol açar. Bu fibrotik süreç, pozitif geri bildirim mekanizması ile inflamasyonu sürekli bir hale getirirerek uzun dönemde KBH'ye zemin hazırlar (Humphreys ve ark. 2013; Lim ve ark. 2013; Tian ve ark. 2017; Yang ve ark. 2015). KIM-1, hem akut hem de kronik böbrek hasarlanmasında rol oynar ve bu süreçlerde belirteç olarak kullanılabilir (Humphreys ve ark. 2013; Lim ve ark. 2013; Yang ve ark. 2015; Tian ve ark. 2017).

İnflamasyonun ardından KIM-1'in aşırı ekspresyonu, onarım sürecini destekleyerek Extracellular Signal-Regulated Kinase ve Mitogen-Activated Protein Kinase sinyal yolları üzerinden proksimal tübül hücrelerinin göçünü ve çoğalmasını teşvik eder. İn vitro çalışmalarda KIM-1'in ABH sonrası onarım sürecine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca fare modellerinde iskemik böbrek hasarında KIM-1'in G protein alfa 12 ile doğrudan etkileşim kurarak guanozin trifosfat yükünü azalttığı ve böylelikle hasarı sınırladığı saptanmıştır. Böbrek hasarının erken evrelerinde KIM-1'in

renal tübüler koruma mekanizmalarının yararlı etkilerini gösteren çalışma sayısı artmaktadır (Ismail ve ark. 2015, 2016; Zhang ve ark. 2016). Örneğin tübül lümenine dökülen KIM-1 proksimal tübül hücreleri üzerinde koruyucu bir tabaka oluşturarak, proteinin lümen içinde indüklediği inflamasyonu ve bununla ilişkili hasarı minimize eder (Waanders ve ark. 2010).

2.2.6.3. Kidney Injury Molecule-1 ve Klinik Önemi

Normal sağlıklı böbrek dokusunda, iskemi, hipoksi, toksisite, proteinüri, bazı renal tübüler interstisyel hastalıklar ve polikistik böbrek hastalıklarına bağlı akut hasarlanmalar haricinde KIM-1 ekspresyonu nadiren görülür. KIM-1 ekspresyonun düzeyinde hasta ve sağlıklı popülasyon arasında anlamlı bir farklılık olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (Ajay ve ark. 2014; Collier ve ark. 2017).

KIM-1 ekspresyonunun lokalizasyonu hasar nedenine bağlı olarak değişmektedir. İskemi, hipoksi ve toksisiteye en duyarlı böbrek bölgesi proksimal tübülün kortikomedüller S3 olarak adlandırılan dış medulla bölgesidir. Bu bölgede yer alan hücreler, hasar sonrasında onarım ve yeniden farklılaşma yeteneğine sahiptir. Eğer KIM-1'in sentez nedeni proteinüri veya polikistik böbrek hastalıklarında ise orta kortikal ve yüzeyel tübüllerde KIM-1 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. ABH koşullarında renal ve üriner KIM-1 düzeylerinin kısa sürede ve anlamlı bir şekilde yükseldiği bildirilmektedir. Deneysel çalışmalarda, renal iskemi ve reperfüzyon sonucunda hasarlanma sürecinin erken fazında, genellikle ilk 3 saat içinde KIM-1 ekspresyonunda ciddi artış gözlenmiş ve bu artışın klinik seyirle korele olduğu saptanmıştır. Renal doku ve üriner KIM-1 düzeylerinin birbirine yakın seyretmesi, hasar varlığı ve şiddeti hakkında güvenilir bilgi sağlamaktadır (Ichimura ve ark. 2004; Han ve ark. 2005; van Timmeren ve ark. 2006; Bonventre 2009; Kramer ve ark. 2009; Wu ve ark. 2018; Song ve ark. 2019).

Proksimal tübüle atılan KIM-1, sCr göre çok daha erken safhada yükselir ve ABH tanısında yüksek prediktif değere sahiptir. Erken safhada yükselişin tespit edilmesi tedaviye erken başlanması morbidite ve mortalite oranlarının azalmasında önemli rol oynar. Bu nedenlerden ötürü KIM-1'in ABH tanısında prelinik ve erişkin hastalarda faz 1 çalışma olarak kullanımına Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onay verilmiştir, klinik kullanım onayı henüz bulunmamaktadır (Dieterle ve ark. 2010; Waanders ve ark. 2010; Kashani ve ark. 2017; Chen ve ark. 2018). Ayrıca, KIM-1 düzeyindeki artışın, sCr yükselişi ve GFR düşüşünden daha değerli bir gösterge olduğu olduğu ortaya konmuştur. Artan KIM-1 düzeyi ile ABH'ye bağlı olan mortalite ve

morbidite oranlarının artışı arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (Liangos ve ark. 2007).

Bunun yanı sıra KIM-1 seviyesinin farklı böbrek patolojileri ile ilişkisi de araştırılmıştır. Örneğin, akut tübüler nekrozda KIM-1 düzeyinin 12 kata kadar artabileceği gösterilmiştir (Han ve ark. 2002). Fokal glomerüloskleroz, proliferatif membranöz glomerülo nefrit, Ig A nefropatisi ve sistemik lupus eritematozus nefritinde, hastalık şiddetinin ve böbrek hasarının tespitinde anlamlı olduğu gösterilmiştir (Karmakova ve ark. 2021). Ayrıca renal hücreli karsinomda da KIM-1 artışının meydana geldiği bildirilmiştir (Han ve ark. 2005). Konjenital üriner sistem obstrüksiyonu olan hastalarda üriner KIM-1 ve Neutrophil gelatinase-associated lipocalin takibinin böbrek fonksiyonlarının izlemi ve cerrahi zamanlamasının belirlenmesinde faydalı olduğu gösterilmiştir (Kostic ve ark. 2019).

Sistemik hastalıklar ve enfeksiyonlara yönelik yapılan çalışmalarda da KIM-1'in rolü vurgulanmıştır. Sepsis ve hipoksili hastalarda üriner KIM-1 artışının ABH tanısında, idrar yolu enfeksiyonlarında ise serum KIM-1 yüksekliğinin tanısal değer taşıdığı belirlenmiştir (Tu ve ark. 2014; Krzemiń ve ark. 2019). TIM ailesi üyelerinin genetik polimorfizmleri ile KIM-1 düzeyinin, akut solunum sıkıntısı sendromu prognozu, sitokin fırtınası gibi immünolojik süreçler, otoimmün hastalıklar, atopi, astım, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, KIM-1'in enfeksiyonlara yanıtı modüle ettiği ve hepatit A virüsünün reseptör düzeyinde hücre girişinde rol oynadığı bildirilmiştir (Silberstein ve ark. 2001; Gao ve ark. 2005; Tami ve ark. 2007; Xu ve ark. 2014; Shao ve ark. 2014; He ve ark. 2018; Yu ve ark. 2018; Song ve ark. 2019; Guo ve ark. 2020; Liu ve ark. 2020).

Farmakolojik ajanlar ile ilişkili tübülointerstisyel hasar durumlarında da KIM-1'in rolü araştırılmıştır. Doksorubisin, sisplatin, antiretroviral tedaviler, yüksek doz parasetamol alımı, vankomisin ve kontrast madde kullanımı gibi durumlarda KIM-1 düzeyinin böbrek hasarını ve fonksiyon kaybını izleme açısından sCr ve kan üre azotuna göre daha duyarlı bir belirteç olduğu bulunmuştur (Sahni ve ark. 2009; Pang ve ark. 2017; Wybraniec ve ark. 2017; Chazot ve ark. 2017; George ve ark. 2018; Griffin ve ark. 2019). Bütün bunlara ek olarak beyin ölümü ardından böbrek hasarını belirlemede KIM-1'in önemi tespit edilmiştir. Beyin ölümünden yaklaşık 6 saat sonra KIM-1 düzeyinde artış başladığı ve diğer belirteçlere kıyasla daha yüksek duyarlılık sağladığı, böbrek nakli açısından erken farkındalık oluşturduğu bildirilmiştir (Nijboer ve ark. 2009).

İdrarda KIM-1'in seviyesinin ölçülmesi, ABH erken teşhisinde ve KBH'nin takibinde duyarlı bir yöntemdir. Ayrıca renal patolojik hasarın ve hastalık progresyonunun değerlendirilmesinde de etkin bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (Jin ve ark. 2017; Zhang ve ark. 2017).

2.2.7. Akut Böbrek Hasarı Tedavisi

ABH'de tedavinin temel hedefi, sıvı ve elektrolit düzensizliklerinin düzeltilmesidir. Bu amaçla, uygun hidrasyon sağlanmalı ve elektrolit replasmanı yapılmalıdır. İdrar çıkışı 4 saat boyunca gözlenmiyorsa, mutlaka anüri ekarte edilmeli ve üriner kateterizasyon ile durum teyit edilmelidir. İdrar çıkışı, furosemid gibi diüretiklerle indüklenebilir; ancak bu ajanların nefrotoksik etkileri göz önünde bulundurulmalı ve dozaj doğru ayarlanmalıdır. ABH'ye neden olan altta yatan hastalığa yönelik tedavi planlaması yapılmalıdır. Antibiyotikler, oksijen desteği, immünsüpresif tedaviler, metilprednizolon uygulaması veya plazmaferez gibi girişimler hastanın klinik durumuna göre değerlendirilir. Antioksidan tedavi açısından, N-asetil sistein (NAC) kullanımının koruyuculuğu üzerine daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmektedir. Beslenme yönetimi de tedavinin önemli bir parçasıdır. Uygun diyet düzenlenmeli; enteral beslenmenin mümkün olmadığı durumlarda mutlaka parenteral destek sağlanmalıdır. ABH'nin katabolik doğası göz önüne alındığında, protein kısıtlamasından kaçınılmalıdır. Nefrotoksik ilaçlardan uzak durulmalı ve tüm koruyucu önlemlere rağmen böbrek fonksiyonlarında düzelme sağlanamazsa renal replasman tedavilerine başlanmalıdır. Bu kapsamda, hemodiyaliz, periton diyalizi veya devamlı venden vena hemodiyaliz gibi yöntemler tercih edilebilir. Diyaliz alan hastalarda mutlaka suda çözünen vitaminlerin ve mikroelementlerin replasmanı yapılmalıdır (Akcan Arıkan ve ark. 2018; Claire-Del Prado ve ark. 2021; Sethi ve ark. 2021).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Mayıs 2024 ve Haziran 2024 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk YBÜ'ye yatırılan 46 hasta ve aynı dönemde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran herhangi bir şikayeti veya hastalığı bulunmayan 44 çocuğu içeren kontrol grubu değerlendirilmiştir. Kontrol grubu saat 10.00 ile 12.00 arasında polikliniğe başvuran hastalardan, ikili gruplar halinde randomize seçilmiştir. Hasta grubunda bir kişide üriner sistem taşı, iki kişide idrar yolu enfeksiyonu tespit edilmesi üzerine bu bireyler çalışmadan çıkarılmıştır. Sonuç olarak hasta grubundan 43, kontrol grubundan 44 kişi çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1. Çalışmanın Etik Boyutu ve Öncesinde Alınan Onamlar

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı tarafından 15 Eylül 2023 tarihinde, 2023/4528 sayılı karar ile onaylanmıştır. Etik kurul onayı Ek-1 ile sunulmuştur. Çalışma Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Yönergesi'ne uygun olarak yürütülmüştür.

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki tüm bireyler ve/veya ebeveynlerine, çalışma hakkında bilgi verilmiş, aydınlatılmış onam formu imzalandıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca katılımcılara istedikleri herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılacakları bilgisi verilmiştir. Aydınlatılmış onam formları Ek-2'de sunulmuştur.

3.2. Araştırmanın Tipi

Bu araştırmanın tipi ileriye dönük (prospektif) kohort çalışmasıdır.

3.3. Örneklem Seçme Kriterleri

Hasta grubu 0-18 yaş aralığında olup Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk YBÜ'de yatan ve rutin olarak planlanan kan ve idrar tetkikleri alınan hastalardan seçilmiştir. Bu hastalarda dışlama kriterlerinin bulunmaması şartı aranmıştır. Kontrol grubu 0-18 yaş aralığında olup Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine rutin sağlık kontrolleri amacıyla başvuran ve bu başvuruları sırasında kan ve idrar tetkikleri alınması planlanan sağlıklı çocuklardan oluşmuştur.

Her iki grup için dışlama kriterleri şunlardır:

- Üriner sistemi etkileyebilecek herhangi bir hastalığa sahip olmak (KBH, nefrotik sendrom, böbrek taşı, üriner sistem anomalisi, üriner sistem enfeksiyonu),
- Hasta ve/veya ailesinden aydınlatılmış onam alınamaması

3.4. Hastaların Klinik Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, yatış ve/veya geliş nedeni kaydedildi. Ayrıca anamnezleri, bilinen hastalıkları, kullandıkları ilaçlar ve fizik muayene bulguları değerlendirilerek kayıt altına alındı.

Hasta grubuna verilen tüm tedaviler, nefrotoksisite potansiyeli olan ve olmayan ajanlar şeklinde kategorizasyon yapılarak kaydedilmiştir. Furosemid kullanım dozu değerlendirilirken; 0-3 mg/kg/7gün alanlar düşük doz, >4mg/kg/7gün alan hastalar yüksek doz olarak kabul edilmiştir.

Tüm hastaların birinci ve yedinci gün rutin kan gazı, tam kan tetkiki, elektrolit ve biyokimya parametreleri, C-Reaktif Protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), tam idrar ve spot idrar tahlilleri, spot KİM-1 tahlili, idrar direkt mikroskopik bakı sonuçları kaydedildi. Çalışmada birinci gün elde edilen veriler bazal değerler olarak kabul edilmiştir.

3.4.1. Antropometrik Ölçümler

Tüm bireylerde, ayakkabı, kıyafetler ve varsa bez çıkarılmıştır. Ölçümler ayakta durabilen ve duramayan bireyler için farklı teknikler kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

İki yaş üzeri ve ayakta durabilen çocuklarda, Densi marka tartı ile vücut ağırlığı; stadiometre kullanılarak boy uzunluğu ölçülmüştür. Ayakta duramayan çocuklarda, Densi marka tartı ile önce bakıcının ağırlığı ölçülmüş, ardından bakıcı kucağında hastayla birlikte tekrar tartılmış ve hastanın vücut ağırlığı bu iki ölçüm arasındaki fark alınarak hesaplanmıştır. Ayakta duramayan hastalarda boy ölçümü ise başın horizontal Frankfurt düzlemi sağlanarak mezura ile yapılmıştır.

İki yaş altı çocuklarda ise Densi EBS marka bebek terazisi ile vücut ağırlığı, infantometre kullanılarak boy uzunluğu ölçülmüştür.

Vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığının boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplanmıştır. VKİ değerleri, 0–5 yaş ve 5–19 yaş aralığında Dünya Sağlık Örgütü'nün büyüme standart eğrilerine göre değerlendirilerek percentil aralıkları ve standart deviasyon skoru (SDS) belirlenmiştir (WHO Child Growth Standards Based on Length/Height, Weight and Age 2006).

3.4.2. Hastaların Tansiyon Ölçümü

Tansiyon ölçümleri, tüm gruplarda uygun manşon seçimi sonrasında, tansiyon ölçüm kılavuzların önerdiği şekilde gerçekleştirilmiştir (Whelton ve ark. 2018; Saad Rehman ve Muhammad F. Hashmi, 2025). Kontrol grubunda, tansiyon ölçümleri ambulatuvar manuel oskültasyon yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Hasta popülasyonunda ise ölçümler GE Healthcare Carescape Monitor B650 otomatik cihazı ve ambulatuvar manuel oskültasyon ölçüm yöntemi ile elde edilmiştir. Tansiyon ölçümlerinin boya göre değerlendirilmesi ve SDS tespitinde Amerikan Pediatri Akademisi'nin pediatrik kan basıncı çalışmaları ve ilgili kılavuzlarından yararlanılmıştır (Flynn ve ark. 2017; De Simone ve ark. 2022).

3.4.3. İdrar Örneklerinin Toplanması ve Kidney Injury Molecule-1 Çalışılması

Hasta popülasyonunda tetkik edilecek idrar örnekleri, üriner kateterizasyon yöntemiyle, kontrol grubunda ise steril koşullarda doğrudan miksiyon yöntemiyle alınmıştır.

Belirtilen iki aylık süre içerisinde tüm örnekler toplanmıştır.

Devamlı üriner kateterizasyon sağlanan hastalarda, idrar çıkışı ml cinsinden saatlik kaydedilmiştir. Devamlı üriner kateterizasyonu bulunmayan hastalarda ise, idrar çıkışı doğrudan miksiyonla sağlanmış ve ml cinsinden ölçekli kap kullanılarak saatlik takip edilmiştir. Ölçülen toplam idrar hacmi, vücut ağırlığına bölünerek ml/kg/saat birimiyle hesaplanmıştır. İdrar çıkışları altıncı, sekizinci, on ikinci ve yirmi dördüncü saatlerde toplam idrar miktarı üzerinden tekrar değerlendirilmiştir.

Birinci gün ve yedinci günde alınan steril idrar örnekleri, 3000 devir/dakikada 20 dakika boyunca santrifüj edilerek süpernatantlar ayrılmıştır. Süpernatant kısımlar steril mikrosantrifüj tüplere alınmış ve NÜVE marka, DF 590 model, -86 °C buzdolabında saklanmıştır.

İdrar KIM-1 düzeyinin ölçümü için, CK-bio-12197 katalog numaralı ve 88 çalışma ürünü içeren, Coon Koon Biotech firmasının İnsan KIM-1 (Shanghai Coon Koon Biotech Co., Ltd., 1687 Chang Yang Rd, Shanghai, Çin) kiti kullanılmıştır. Kitler, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projesi Koordinatörlüğü'nün finansal desteğiyle temin edilmiştir (Proje No: 23TU18038). Kit prospektüsüne uygun şekilde, ELISA yöntemi kullanılmıştır. ELISA kitlerinin yıkanmasında HUMAN marka COMBI WASH model cihaz, sonuçların okunmasında ise

NEXT LEVEL marka ALISEI model cihaz kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan dilüsyon oranı 1/5 olup, sonuçlar pg/ml cinsinden elde edilmiştir. İdrar KİM-1 düzeyleri idrar kreatinin düzeyine bölünerek standardizasyonu sağlanmış ve sonuçlar pg/μg kreatinin birimiyle verilmiştir.

3.4.4. Böbrek Fonksiyonlarının ve Hasarının Değerlendirilmesi

GFR hem hasta hem kontrol grubunda Schwartz formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Hasta grubunda birinci ve yedinci gün düzeyleri hesaplandı.

- Schwartz Formülü = $GFR (mL/min/1.73 m^2) = (k \times Boy (cm)) / Serum \text{ Kreatinin (mg/dL)}$

“k” sabiti prematür bebekler için 0,33; term bebekler için 0,45; çocuklar ve adölesan kızlar için 0,55; adölesan erkekler için ise 0,70 olarak kabul edilmiştir (Schwartz ve ark. 1987).

SCr ölçümünde Roche Cobas c702 otoanalizatörü ile Jaffe tekniğine dayalı spektrofotometrik sistem kullanılmıştır. Serum üre ölçümü ise spektrofotometrik yöntemle gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada, serum üre konsantrasyonları Roche Cobas c702 otoanalizatörü kullanılarak spektrofotometrik yöntemle ölçülmüş; ardından elde edilen üre değerleri, standart biyokimyasal dönüşüm katsayısı olan 0,467 ile çarpılarak kan üre azotu düzeyleri hesaplanmıştır.

Böbrek hasarı öngörüsü için RAI, sRAI ve NINJA risk skorlamaları kullanılmıştır. RAI ve sRAI skor özellikleri Tablo 3'te gösterilmiştir (Akcan Arıkan ve Devarajan 2018; Ciccia ve Devarajan 2017; Stanski ve ark. 2023).

ABH tanısında ise, Tablo 4 ve 5'te verilen pRIFLE ve KDIGO kriterleri ile evrelemeleri kullanılmıştır (Akcan Arıkan ve Devarajan 2018).

ABH'nin anatomik ayrımında; FENa, FEÜre, spot idrarda sodyum atılımı, idrar dansitesi, idrar osmolalitesi, kan üre azotunun SCr'ye oranı ve renal hasarlanma indeksi kullanılmıştır. Renal ve prerenal ayrımında kullanılan sınır değerler Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu değerlerin hesaplanması ise aşağıdaki şekilde yapılmıştır:

- $FENa (\%) = (Spot \text{ İdrar Sodyum} \times Serum \text{ Kreatinin}) / (Serum \text{ Sodyum} \times Spot \text{ idrar Kreatinin}) \times 100$
- $FEÜre (\%) = (Spot \text{ İdrar Üre} \times Serum \text{ Kreatinin}) / (Serum \text{ Üre} \times Spot \text{ İdrar Kreatinin}) \times 100$

- Renal Hasarlanma İndeksi = (Spot İdrar Sodyum × Serum Kreatinin) / Spot İdrar Kreatinin

3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi

Verilerin istatistiksel analizi, SPSS for Windows sürüm 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD; 2009) paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel yöntemler (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk testi) kullanılarak değerlendirilmiştir. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde ortanca (1.–3. çeyreklik) değerleri; kategorik verilerin özetlenmesinde ise frekans dağılımları ve yüzdeler kullanılmıştır.

Normal dağılım göstermeyen sayısal veriler ile kategorik verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Birinci ve yedinci günlerde elde edilen verilerin karşılaştırılmasında Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılmıştır.

Kategorik verilerin karşılaştırılması için ki-kare (χ^2) testi, hastaların böbrek hasarının anatomik ayrımının 1. ve 7. günlerdeki değişiminin değerlendirilmesi için ise McNemar ki-kare testi kullanılmıştır.

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler arasındaki korelasyonlar Spearman korelasyon katsayısı ile analiz edilmiştir. Spearman korelasyon katsayılarının değerlendirilmesinde; 0,19'un altında ilişki yok, 0,20–0,39 arası düşük ilişki, 0,40–0,69 arası orta ilişki, 0,70–0,89 arası yüksek ilişki, 0,90'ın üzerinde ise çok yüksek ilişki olarak kabul edilmiştir.

İdrar KIM-1/kreatinin oranının hastalığı öngörmedeki tanısallık performansı, ROC eğrisi analizi ile değerlendirilmiştir. ROC eğrisi altında kalan alan; AUC hesaplanarak modelin ayırım gücü belirlenmiştir.

Anlamlı sınır değerler Youden indeksi [maksimum (duyarlılık + özgüllük – 1)] kullanılarak belirlenmiştir. Belirlenen sınır değerler için duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifite), pozitif prediktif değer (PPV) ve negatif prediktif değer (NPV) hesaplanmıştır. Tanısallık performansı ölçütü olarak eğri altında kalan alan değerinin 0,5'e yakın olması ayırıcı gücün olmadığını; 0,7–0,8 arası kabul edilebilir, 0,8–0,9 arası iyi ve 0,9 üzerinde mükemmel ayırıcı güce sahip olduğunu göstermektedir.

Tüm istatistiksel analizlerde $p < 0,05$ değeri anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların %51,2'si, kontrol grubunun ise %54,5'i kız cinsiyetteydi. Grupların cinsiyet dağılımları benzerdi ($p=0,752$). Hasta grubunun yaş ortalaması $70,53\pm 69,11$ ay, yaş ortancası 33,00 ay, kontrol grubunun yaş ortalaması $68,97\pm 68,04$ ay, yaş ortancası 34,00 ay olarak belirlenmiştir. Hasta ve kontrol gruplarının yaş dağılımları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,929$). Hasta ve kontrol grupları arasında VKİ ve VKİ SDS'si açısından da anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	Hasta Grubu (n=43)	Kontrol Grubu (n=44)	p
	n (%)	n (%)	
Cinsiyet			
Erkek	21 (48,8)	20 (45,5)	0,752*
Kız	22 (51,2)	24 (54,5)	
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Yaş (Ay)	33,00 (14,00-139,00)	34,00 (14,25-138,75)	0,929**
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	16,05 (12,65-18,37)	16,57 (14,85-19,37)	0,133**
Vücut kitle indeksi (standart deviasyon skoru)	-1,22 (-2,70-0,52)	-0,38 (-0,79-0,65)	0,071**

*Ki-kare testi; **Mann-Whitney U testi

Kontrol grubundaki tüm bireylerin, genel sağlık kontrolleri amacıyla hastaneye başvurduğu; hasta grubunda ise en sık %62,8 oranında hipoksi ve solunum sıkıntısı, %34,9 oranında solunum yolu enfeksiyonu ve %18,6 oranında ise cerrahi sonrası bakım ihtiyacı nedeniyle YBÜ'ye yatırıldığı belirlenmiştir (Tablo 9). Cerrahi sonrası bakım amacıyla yatırılan hastaların tamamının beyin ve sinir cerrahisi operasyonu ardından YBÜ'ye kabul edildiği kaydedilmiştir.

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun geliş ve/veya yatış nedenleri

Geliş ve/veya Yatış nedenleri*	Hasta Grubu	Kontrol Grubu
	(n=43)	(n=44)
	n (%)	n (%)
Genel kontrol	-	44 (100,0)
Hipoksi ve solunum sıkıntısı	27 (62,8)	-
Solunum yolu enfeksiyonu	15 (34,9)	-
Status epilepticus	8 (18,6)	-
Cerrahi sonrası takip	8 (18,6)	-
İntrakraniyal kanama	6 (14,0)	-
Beyin ödemi	2 (4,7)	-
Kardiyopulmoner arrest	1 (2,3)	-
Resüsitasyon sonrası bakım	2 (4,7)	-
Sepsis	4 (9,3)	-
Şok	4 (9,3)	-
Akut böbrek hasarı	4 (9,3)	-
İntoksikasyon	5 (11,6)	-
Bilinç değişikliği	10 (23,8)	-
Miyokardit	3 (7,0)	-
Dehidratasyon, beslenememe	10 (23,3)	-
Akut kanama	2 (4,7)	-
Hiperglisemi	2 (4,7)	-
Travma	5 (11,6)	-
Ürtiker, toksik epidermal nekroliz ve Stevens-Johnson sendromu	3 (7,0)	-

*Bazı hastalarda birden fazla neden bulunmaktadır.

Hasta grubundaki olguların %20,9'unda, kontrol grubundaki bireylerin ise %100'ünde eşlik eden hastalık bulunmadığı belirlenmiştir. Hasta grubunda süregelen en sık üç komorbidite; %40,0 oranıyla nöromotor gelişim geriliği, %33,2 oranıyla epilepsi, %25,6 ile protein enerji malnütrisyonu olarak saptanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunda eşlik eden hastalıkların dağılımı.

Eşlik eden hastalıklar*	Hasta Grubu	Kontrol Grubu
	(n=43)	(n=44)
	n (%)	n (%)
Yok	9 (20,9)	44 (100)
Hipotiroidi	5 (11,6)	-
Protein enerji malnütrisyonu	11 (25,6)	-
Karaciğer transaminaz yüksekliği	6 (14,0)	-
İntrakraniyal kitle	2 (4,7)	-
Hemofili A	1 (2,3)	-
Konjenital kalp hastalığı	10 (20,3)	-
Pnömotoraks	2 (4,7)	-
Down sendromu	2 (4,7)	-
Nöromotor Gelişim Geriliği	20 (40,0)	-
Serebral Palsi	6 (14,0)	-
Epilepsi	14 (33,2)	-
Anemi	8 (18,6)	-
Obezite	1 (2,3)	-
Hidrocefali, ventriküloperitoneal şant	4 (9,3)	-
Lösemi	1 (2,3)	-
Skolyoz	3 (7,0)	-
Akut gastroenterit	3 (7,0)	-
İmmün yetmezlik	4 (9,3)	-

*Bazı hastalarda birden fazla eşlik eden hastalık bulunmaktadır.

Hastaların %53,5'ine günlük 1500-2000 ml/m² sıvı tedavisi uygulandığı, %45'inde hipopotasemi olduğu ve %69,8'ine potasyum klorür desteği verildiği saptanmıştır. Hastaların %16,3'ünde hipofosfatemi, %18,6'sında hipokalsemi ve %37,2'sinde hipomagnezemi saptanmış olup, bu elektrolit bozukları uygun replasman tedavileri ile yönetilmiştir. Hastaların %72,1'inin inotropik ilaç desteği, %53,5'inin ise kan ürünü transfüzyonu almadığı belirlenmiştir (Tablo11).

Tablo 11. Hasta grubuna uygulanan tedavi ve müdahaleler

Özellik*	Hasta grubu (n=43)
	n (%)
Verilen mayi miktarı (ml/m²/gün)	
750-1500	4 (9,3)
1500-2000	23 (53,5)
2000-2500	13 (30,2)
>2500	3 (7,0)
Elektrolit desteği	
Almamış	12 (27,9)
Potasyum klorür	30 (69,8)
Fosforik asit	7 (16,3)
Kalsiyum glukonat	8 (18,6)
Magnezyum sülfat	16 (37,2)
İnotrop desteği	
Almamış	31 (72,1)
Adrenalin	10 (23,3)
Noradrenalin	2 (4,7)
Dobutamin	1 (2,3)
Dopamin	3 (7,0)
Milrinon	1 (2,3)
Kan ürünü	
Almamış	23 (53,5)
Eritrosit süspansiyonu	19 (44,2)
Trombosit süspansiyonu	5 (11,6)
Taze donmuş plazma	7 (16,3)

*Birden fazla destek alan hastalar mevcuttur.

Hastaların izlem sürecinde, %69,8'inin 3. günde enteral beslenmeye başlandığı; %44,2'sinin entübe olarak takip edildiği, %9,3'ünün trakeostomili olduğu ve %81,4'ünde kontrast madde maruziyetinin bulunmadığı tespit edilmiştir. Hastaların beslenme durumu, solunum desteği, kontrast madde maruziyetleri ve üriner sistem kateterizasyon özellikleri Tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12. Hastaların beslenme, solunum desteği, kontrast madde maruziyeti ve üriner sistem kateterizasyon özellikleri

Özellik	Hasta grubu (n=43)
	n (%)
Enteral beslenmeye başlanma süresi	
1.günde başlanmış	4 (9,3)
3.günde başlanmış	30 (69,8)
7.günde hala başlanmamış	9 (20,9)
Solunum desteği	
Almamış	6 (14,0)
Maske ile oksijen	5 (11,6)
İnvaziv olmayan ventilasyon	9 (20,9)
Entübasyon	19 (44,2)
Trakeostomi	4 (9,3)
Kontrast madde*	
Almamış	35 (81,4)
1. gün idrar öncesi gadolinyum	2 (4,7)
7. gün idrar öncesi gadolinyum	3 (7,0)
1. gün idrar öncesi iyotlu kontrast madde	3 (7,0)
7. gün idrar öncesi iyotlu kontrast madde	1 (2,3)
Üriner Sonda	
Yok	15 (34,9)
Var	28 (65,1)

Hastaların %37,2'sine furosemid uygulanmadığı, %23,3'ünün ise yedi gün içinde ≥ 7 mg/kg dozda furosemid aldığı belirlenmiştir. Diüretik ilaçlar arasında furosemid dışındaki ajanlar içinde en sık kullanılan grup %16,3 ile osmotik diüretikler olmuştur. Hastaların %69,8'inin furosemid dışı farklı bir diüretik almadığı tespit edilmiştir. Uygulanan diüretik tedavilere ilişkin detaylar Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Hastalara yedi gün içinde uygulanan diüretik tedavi özellikleri

Özellik*	Hasta grubu (n=43)
	n (%)
Furosemid	
Hiç almamış	16 (37,2)
1-3 mg/kg/7 gün	13 (30,2)
4-7 mg/kg/7 gün	4 (9,3)
>7 mg/kg/7 gün	10 (23,3)
Diğer diüretikler	
Almamış	30 (69,8)
Aldosteron antagonisti	5 (11,6)
Osmotik diüretik	7 (16,3)
Karbonikhidraz inhibitörü	1 (2,3)
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ve aldosteron reseptör blokörü	3 (7,0)

*Birden fazla ilaç ile tedavi alan hastalar mevcuttur.

Hastaların %58,1'ine benzodiazepin türevi, %9,3'üne deksmedetomidin, %23,3'üne ketamin ve %2,3'üne barbitürat grubu sedatif ilaç uygulandığı; ayrıca %37,2'sine parasetamol, %9,3'üne NSAİİ, %58,1'ine opioid grubu analjezik verildiği saptanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Hasta grubuna uygulanan sedoanaljezik tedavi özellikleri

Özellik*	Hasta grubu (n=43)
	n (%)
Sedatif ilaç	
Almamış	9 (20,9)
Benzodiazepin grubu	25 (58,1)
Deksmedetomidin	4 (9,3)
Ketamin	10 (23,3)
Barbitürat grubu	1 (2,3)
Analjezik ilaç	
Almamış	8 (18,6)
Parasetamol	16 (37,2)
Nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar	4 (9,3)
Opioidler	25 (58,1)

*Birden fazla ilaç ile tedavi alan hastalar mevcuttur.

Hastaların %7,0'ının antibiyotik tedavisi almadığı; %48,8'inin üçüncü kuşak sefalosporin grubu, %30,3'ünün ampisilin sülbaktam, %9.3'ünün vankomisin, %7'sinin asiklovir, %4,7'sinin amikasin tedavisi aldığı belirlenmiştir (Tablo15).

Tablo 15. Hasta grubuna uygulanan antibiyotik tedavi özellikleri

Özellik*	Hasta grubu (n=43)
	n (%)
Antibiyotik kullanımı	
Almamış	3 (7,0)
Ampisilin sulbaktam	11 (25,6)
2. kuşak sefalosporin	1 (2,3)
3. kuşak sefalosporin	21 (48,8)
Oseltamivir	3 (7,0)
Vankomisin	4 (9,3)
Teikoplanin	7 (16,3)
Piperasilin tazobaktam	2 (4,7)
Amikasin	2 (4,7)
Klindamisin	3 (7,0)
Meropenem	14 (32,6)
Makrolid	2 (4,7)
Trimetoprim sulfametoksazol	3 (7,0)
Kaspofungin	1 (2,3)
Vorikonazol	1 (2,3)
Linezolid	1 (2,3)
Metronidazol	2 (4,7)
Asiklovir	3 (7,0)
Siprofloksasin	4 (9,3)
Flukonazol	2 (4,7)

*Birden fazla ilaç ile tedavi alan hastalar mevcuttur.

Hastaların nefrotoksik potansiyeli yüksek ilaçlara maruziyeti incelendiğinde, %55,8'inin en az bir nefrotoksik ilaç kullandığı belirlenmiştir (Tablo 16).

Tablo 16. Nefrotoksisite potansiyeli yüksek ilaç alımı

Özellik	Hasta grubu (n=43)
	n (%)
Nefrotoksisite potansiyeli yüksek ilaç	
Yok	19 (44,2)
Var	24 (55,8)

Hiçbir hastaya renal replasman tedavisi uygulanmamıştır.

Kontrol grubunun sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinin, hasta grubunun birinci gün ölçümlerine kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p < 0,001$, $p = 0,003$). Ayrıca hasta grubunun yedinci gün sistolik kan basıncı, birinci güne göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş, diastolik kan basıncı SDS değeri de anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p = 0,003$, $p = 0,008$) (Tablo 17).

Tablo 17. Kontrol grubu ile hasta grubunun 1 ve 7. gündeki kan basıncı ölçümlerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu	Hasta Grubu 1.	Hasta Grubu 7.	p ¹	p ²
		Gün	Gün		
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)		
Sistolik kan basıncı (mmHg)	100,00 (90,00-108,75)	90,00 (80,00-96,00)	90,00 (85,00-105,00)	<0,001	0,003
Sistolik kan basıncı standart deviasyon skoru*	0,11 (-0,13 (0,52)	-0,10 (-0,99-0,74)	0,13 (-0,20-0,77)	0,094	0,002
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	60,00 (55,00-70,00)	53,00 (40,00-65,00)	55,00 (45,00-70,00)	0,003	0,082
Diyastolik kan basıncı SDS	0,40 (0,06-0,84)	0,55 (-0,60-1,23)	0,71 (0,03-1,40)	0,628	0,008

p¹ Kontrol grubu ve Hasta grubunun 1. gün ölçümlerinin karşılaştırılması; Mann-Whitney U testi

p² Hasta grubunun 1. ve 7. gün ölçümlerinin karşılaştırılması; Wilcoxon işaretli sıralar testi

*SDS: standart deviasyon skoru

Kontrol grubunun birinci günde ölçülen lökosit, ortalama eritrosit hacmi ve ortalama trombosit hacmi değerleri, hasta grubunun aynı güne ait ölçümlerine kıyasla

anlamli düzeyde daha düşük; hemoglobin ve trombosit değerleri ise anlamli olarak daha yu>sek bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca hasta grubunda lökosit düzeyinin birinci gün ölçümü, yedinci gün ölçümüne göre anlamli şekilde yu>sek saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 18).

Tablo 18. Kontrol grubu ve hasta grubunun 1. ve 7. gündeki hemogram parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Kontrol Grubu 1.	Hasta Grubu 1.	Hasta Grubu 7.	p ¹	p ²
	Gün				
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)		
Lökosit (mm ³)	7320,00 (6200,00-8312,50)	11520,00 (8590,00-15990,00)	9520,00 (7260,00-11420,00)	<0,001	<0,001
Hemoglobin (g/dl)	12,90 (12,40-13,00)	10,70 (9,30-12,10)	10,80 (10,00-12,00)	<0,001	0,646
Ortalama eritrosit volümü(fl)	79,10 (77,00-81,00)	83,30 (78,80-87,00)	82,50 (78,30-87,80)	0,003	0,664
Ortalama platelet volümü (fl)	9,10 (8,47-9,77)	10,30 (9,40-10,60)	10,10 (9,50-11,00)	<0,001	0,512
Platelet (mm ³)	342,00 (300,00-415,00)	264,00 (188,00-415,00)	275,00 (185,00-358,00)	0,013	0,690

p¹ Kontrol grubu ve Hasta grubunun 1. gün ölçümlerinin karşılaştırılması; Mann-Whitney U testi

p² Hasta grubunun 1. ve 7. gün ölçümlerinin karşılaştırılması; Wilcoxon işaretli sıralar testi

Kontrol grubunun sCr, CRP ve ESH değerlerinin, hasta grubunun hem birinci hem yedinci gün ölçümüne kıyasla anlamli düzeyde daha düşük, albümin, kalsiyum, GFR değerlerinin ise anlamli olarak daha yu>sek olduğu belirlenmiştir ($p=0,05$). Ayrıca hasta grubunda birinci gün ESH ve GFR değerleri, yedinci güne göre anlamli düzeyde daha düşük; bikarbonat düzeyi ise anlamli şekilde daha yu>sek saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19. Kontrol grubu ile hasta grubunun 1. ve 7. Gündeki serum biyokimya, akut faz reaktanı ve glomerül filtrasyon hızı değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	Kontrol Grubu 1. Gün	Hasta Grubu 1. Gün	Hasta Grubu 7. Gün	p ¹	p ²	p ³
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)			
Üre (mg/dl)	21,50 (15,00-28,00)	24,10 (14,70-36,30)	19,90 (14,20-30,40)	0,389	0,986	0,190
Kreatinin (mg/dl)	0,30 (0,26-0,38)	0,46 (0,34-0,70)	0,40 (0,27-0,64)	<0,001	0,009	0,085
GFR (ml/dk/1.73m ²)	215,00 (182,00-263,50)	106,00 (75,40-148,00)	128,00 (85,00-183,00)	<0,001	<0,001	0,031
C Reaktif Protein (mg/l)	1,88 (0,67-3,00)	4,49 (2,00-33,50)	10,00 (2,50-32,00)	<0,001	<0,001	0,740
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	5,50 (3,00-8,00)	7,00 (4,00-11,00)	12,00 (5,00-22,00)	0,010	<0,001	0,007
Albümin (g/dl)	4,00 (3,90-4,10)	3,80 (3,20-4,20)	3,80 (3,30-4,00)	0,017	0,002	0,308
Sodyum (mmol/l)	139,00 (137,00-141,00)	138,00 (135,00-140,00)	138,00 (135,00-140,00)	0,316	0,205	0,538
Potasyum (mmol/l)	4,15 (3,90-4,68)	4,10 (3,80-4,50)	4,20 (3,71-4,81)	0,284	0,653	0,138
Kalsiyum (mg/dl)	9,43 (9,10-9,88)	8,90 (8,37-9,52)	9,01 (8,59-9,46)	<0,001	0,001	0,438
Magnezyum (mg/dl)	2,00 (1,90-2,14)	2,05 (1,80-2,36)	2,10 (1,85-2,30)	0,693	0,488	0,484
Fosfor /mg/dl)	4,03 (3,93-4,39)	4,42 (3,60-5,10)	4,25 (3,80-5,10)	0,329	0,499	0,842
Bikarbonat (mmol/l)	24,00 (24,00-25,00)	27,00 (24,00-30,00)	24,00 (23,00-25,00)	0,004	0,708	0,001

p¹ Kontrol grubu ve Hasta grubunun 1. gün ölçümlerinin karşılaştırılması; Mann-Whitney U testi

p² Kontrol grubu ve Hasta grubunun 7. gün ölçümlerinin karşılaştırılması; Mann-Whitney U testi

p³ Hasta grubunun 1. ve 7. gün ölçümlerinin karşılaştırılması; Wilcoxon işaretli sıralar testi

Hastaların birinci gün idrar çıkışı ortancası (1,50 ml/kg/saat), yedinci gün idrar çıkışı ortancasına (2,50 ml/kg/saat) kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 20).

Tablo 20. Hasta grubunun 1. ve 7. gündeki idrar çıkışlarının karşılaştırılması

	Hasta Grubu 1. Gün	Hasta Grubu 7. Gün	p^1
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
İdrar Çıkışı (ml/kg/saat)	1,50 (1,00-2,00)	2,50 (2,00-3,00)	<0,001

p^1 Wilcoxon işaretli sıralar testi

Kontrol grubunun spot idrarda protein/kreatinin oranı ile spot idrarda albümin/kreatinin oranı, hasta grubunun hem birinci hem yedinci gündeki değerlerine kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Hastaların hem birinci hem yedinci gün ölçümleri arasında ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,418$; $p=0,436$) (Tablo 21).

Tablo 21. Kontrol grubunu ile hasta grubunun 1. ve 7. gündeki spot idrar protein/ kreatinin ve albümin/ kreatinin değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu	Hasta Grubu 1. Gün	Hasta Grubu 7. Gün	p^1	p^2	p^3
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)			
Protein/ kreatinin (mg/g)	200 (150-290)	580 (330-1160)	660 (370-1600)	<0,001	<0,001	0,418
Albümin/ kreatinin (mg/g)	20(10-30)	70 (30-210)	80 (30-40)	<0,001	<0,001	0,436

p^1 Kontrol grubu ve Hasta grubunun 1. gün ölçümlerinin karşılaştırılması; Mann-Whitney U testi

p^2 Kontrol grubu ve Hasta grubunun 7. gün ölçümlerinin karşılaştırılması; Mann-Whitney U testi

p^3 Hasta grubunun 1. ve 7. gün ölçümlerinin karşılaştırılması; Wilcoxon işaretli sıralar testi

Hastaların %32,6'sında RAI, %18,6'sında ise sRAI yüksek bulunmuştur. NINJA risk değerlendirmesi, hastaların %60,5'inde pozitif olarak saptanmıştır. pRIFLE kriterlerine göre hastaların %37,2'si "risk", %4,7'si "hasar", %9,3'ü ise "yetmezlik"

evresinde saptanmıştır. KDIGO evrelemesine göre ise hastaların %34,9'unda Evre 1, %2,3'ünde Evre 2, %9,3'ünde Evre 3 ABH tespit edilmiştir (Tablo 22).

Tablo 22. Hasta grubunun akut böbrek hasarı kriter ve skorlarının değerlendirilmesi

	Hasta grubu
	n (%)
Renal angina indeksi	
Düşük risk	29 (67,4)
Yüksek risk	14 (32,6)
Sepsis renal angina indeksi	
Düşük risk	29 (57,4)
Platelet sayısına göre düşük risk	6 (14,0)
Platelet sayısına göre yüksek risk	5 (11,6)
Yüksek risk	3 (7,0)
NINJA riski	
Yok	17 (39,5)
Var	26 (60,5)
pRIFLE	
Risk yok	21 (48,8)
Risk	16 (37,2)
Hasar	2 (4,7)
Yetmezlik	4 (9,3)
KDIGO	
Akut böbrek hasarı yok	23 (53,5)
Evre 1 hasar	15 (34,9)
Evre 2 hasar	1 (2,3)
Evre 3 hasar	4 (9,3)

Hastaların birinci gün idrar direkt mikroskopik incelemesinde %23,3'ünde lökosit, %4,7'sinde eritrosit ve %7,0'ında epitel hücresi saptanmıştır, yedinci günde ise bu oranlar %2,3 lökosit, %9,3 eritrosit ve %9,3 epitel hücresi olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ise %4,5'inde lökosit, %5,9'unda ise epitel hücresi olduğu görülmüştür. Tam idrar tetkikinde, hasta grubunun birinci gün örneklerinde %41,9 oranında lökosit pozitifliği, %32,6 oranında bakteri varlığı ve %16,3 oranında eritrosit pozitifliği tespit

edilmiştir. Yedinci gün örneklerinde, %30,2 lökosit, %23,3 bakteri ve %18,6 eritrosit saptanmıştır (Tablo 23).

Tablo 23. Hasta grubunun 1 ve 7. gün ile kontrol grubunun idrar direkt bakışı ve tam idrar tahlilindeki bulguların özellikleri

	Hasta Grubu		Kontrol Grubu
	1. Gün	7. Gün	1. Gün
	n (%)	n (%)	n (%)
İdrar direkt bakışı			
Bulgu yok	30 (69,8)	35 (81,4)	37 (84,1)
Lökosit	10 (23,3)	1 (2,3)	2 (4,5)
Eritrosit	2 (4,7)	4 (9,3)	-
Epitel	3 (7,0)	4 (9,3)	7 (15,9)
Tam idrar tetkiki			
pH artmış	2 (4,7)	1 (2,3)	-
Protein varlığı	2 (4,7)	1 (2,3)	-
Eritrosit varlığı	7 (16,3)	8 (18,6)	-
Lökosit varlığı	18 (41,9)	13 (30,2)	6 (13,6)
Keton pozitifliği	4 (9,3)	1 (2,3)	-
Bakteri hücresi	14 (32,6)	10 (23,3)	7 (15,9)
Maya hücresi	4 (9,3)	3 (7,0)	-
Amorf kristal	4 (9,3)	1 (2,3)	-

Kontrol grubunun spot idrarda KIM-1/kreatinin oranı ortancası 0,18 pg/ μ g kreatinin (0,14-0,24), hasta grubun birinci gün ortancası 0,93 pg/ μ g kreatinin (0,60-1,51), yedinci gün ortancası 1,66 pg/ μ g kreatinin (1,14-2,56) olarak hesaplanmıştır. Hasta grubunun hem birinci hem yedinci gün KIM-1/kreatinin düzeyi, kontrol grubu değerinden anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p < 0,001$). Ayrıca hasta grubunda birinci gün KIM-1/kreatinin düzeyi, yedinci güne kıyasla anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p < 0,001$) (Tablo 24).

Tablo 24. Hasta grubunun 1. ve 7. gün ile kontrol grubunun spot idrardaki KIM-1/Kreatinin değerinin karşılaştırılması

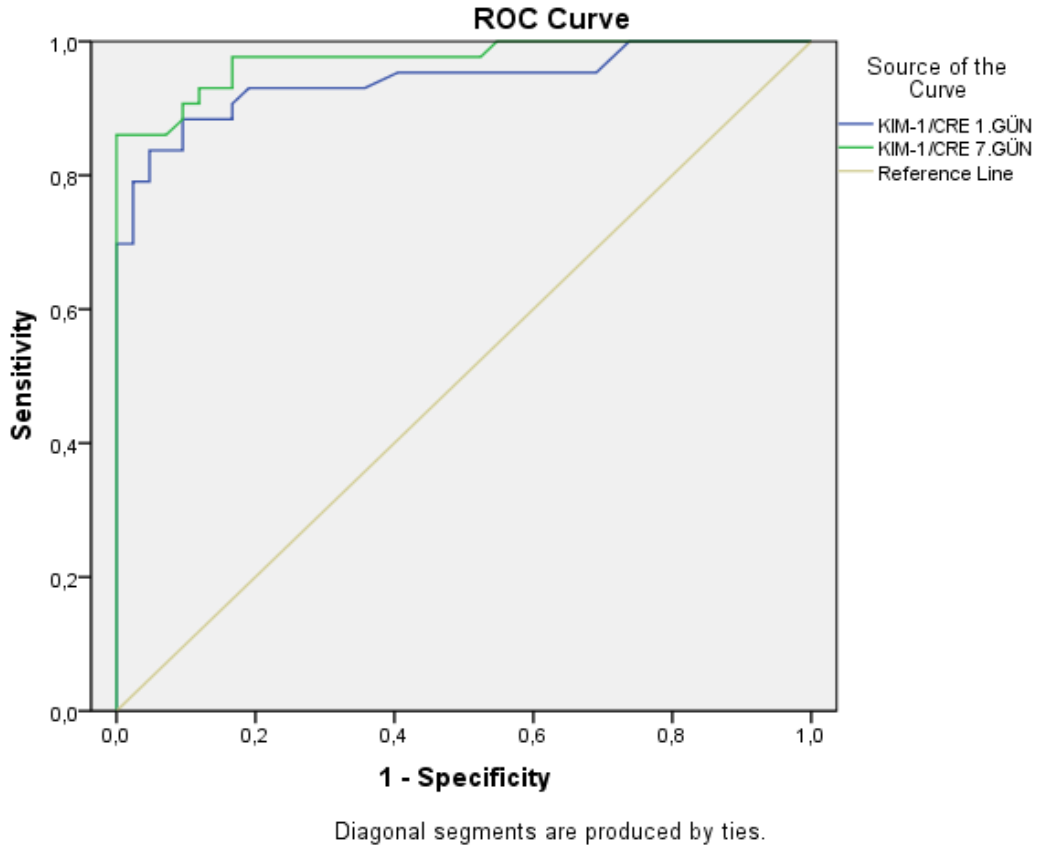
	Kontrol Grubu	Hasta Grubu 1. Gün	Hasta Grubu 7. Gün	p¹	p²	p³
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)			
KIM-1/Kreatinin (pg/µg kreatinin)	0,18 (0,14-0,24)	0,93 (0,60-1,51)	1,66 (1,14-2,56)	<0,001	<0,001	<0,001

p¹ Kontrol grubu ve Hasta grubunun 1. gün ölçümlerinin karşılaştırılması; Mann-Whitney U testi

p² Kontrol grubu ve Hasta grubunun 7. gün ölçümlerinin karşılaştırılması; Mann-Whitney U testi

p³ Hasta grubunun 1. ve 7. gün ölçümlerinin karşılaştırılması; Wilcoxon işaretli sıralar testi

Çalışmada ölçülen KIM1/Kreatinin düzeyinin hastalığı öngörmedeki tanısal karar verdirici özellikleri ROC analizi ile değerlendirilmiştir (Şekil 2). ROC eğrisinde hesaplanan AUC değerleri ve öngörücü etkisi bulunan KIM-1/kreatinin düzeyi için belirlenen eşik (cut-off) değerleri Tablo 25’te sunulmuştur. Birinci gün ölçümlerine ilişkin ROC analizinde AUC, %95 güven aralığında 0,943 (0,892–0,993) olarak hesaplanmış ve $p < 0,001$ bulunmuştur. Bu ölçüm için belirlenen cut-off değeri 0,4050 olup, bu eşik değerinde duyarlılık %88,4; özgüllük %90,9; pozitif prediktif değer %90,5 ve negatif prediktif değer %88,9 olarak saptanmıştır. Yedinci gün ölçümlerine ait ROC analizinde ise AUC, %95 güven aralığında 0,973 (0,938–0,999) olarak hesaplanmış, p değeri $< 0,001$ bulunmuştur. Belirlenen cut-off değeri 0,7050 olup, bu eşik değerinde duyarlılık %86,0; özgüllük %100,0; pozitif prediktif değer %100,0 ve negatif prediktif değer %87,5 olarak belirlenmiştir.



Şekil 2. Hasta grubunda 1. gün ve 7. günde bakılan KIM-1/ kreatinin oranının ROC eğrisi (Artan değerler hasta grubu için tanısal)

Tablo 25. Spot idrarda KIM-1/kreatinin düzeyi için ROC analiz sonuçları

Parametreler	Eğri Altında Kalan		Cut-off*	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Negatif Prediktif Değer (%)
	Alan (%95 Güven Aralığı)	p					
KIM-1/Kreatinin 1. Gün	0,943 (0,892-0,993)	<0,001	0,4050	88,4	90,9	90,5	88,9
KIM-1/Kreatinin 7. Gün	0,973 (0,938-0,999)	<0,001	0,7050	86,0	100,0	100,0	87,5

*Youden indeksi ($J = \text{sensitivite} + \text{spesifite} - 1$) kullanılarak, ROC eğrisi üzerindeki maksimum J değerine karşılık gelen cut-off değeri belirlenmiştir.

Hipoksi, solunum sıkıntısı ve solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle yatırılan hastalarda birinci gün sCr değeri 0,46 mg/dl (0,36-0,73), yedinci gün 0,36 mg/dl (0,27-0,64 mg/dl) olarak belirlenmiş olup, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,249$). Aynı hasta grubunda GFR düzeyi birinci günde 103,00 ml/dk/1.73 m² (65,30-148,00), yedinci gün 115,00 ml/dk/1.73 m² (65,30-148,00) olarak ölçülmüş, değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,057$). Buna karşın KIM-1 düzeyi birinci günde 0,70 pg/μg kreatinin (0,50-1,49), yedinci günde 1,50 pg/μg kreatinin (1,14-2,70) olarak ölçülmüş ve yedinci gün değerinin birinci günden anlamlı daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). Hastaların yatış nedenleri ile birinci ve yedinci gündeki sCr, GFR ve KIM-1 düzeyinin karşılaştırılması Tablo 26'da sunulmuştur.

Kardiyopulmoner arrest, şok, resüsitasyon sonrası bakım ve sepsis nedeniyle yatırılan hastalarda birinci gün ve yedinci gün hem sCr hem GFR düzeyleri arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (sırasıyla $p=0,463$; $p=0,600$). Aynı hasta grubunda KIM-1 düzeyi birinci günde 0,67 pg/μg kreatinin iken, yedinci günde 1,75 pg/μg kreatinin olarak saptanmıştır. Bu artış istatistiksel anlamda anlamlı bulunmuş olup, birinci gündeki KIM-1 değeri yedinci günden anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,028$).

İntoksikasyon nedeniyle yatırılıp takip edilen hastalarda, birinci gün ve yedinci gün sCr, GFR ve KIM-1 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Dehidratasyon ve beslenememe nedeniyle yatırılan hastalarda birinci ve yedinci gün SCr ve KIM-1 düzeyleri benzer bulunmuş (sırasıyla $p=0,169$; $p=0,333$), buna karşın yedinci gün GFR değeri birinci güne kıyasla anlamlı yüksek tespit edilmiştir ($p=0,047$).

Akut kanama, cerrahi sonrası bakım ve akut böbrek yetmezliği nedenleriyle yatırılan hastalarda birinci gün ve yedinci gün ölçülen sCr, GFR ve KIM-1 değerleri benzer bulunmuştur ($p>0,05$).

Status epilepticus nedeniyle yatırılan hastalarda birinci ve 7. gün sCr ve GFR düzeyleri benzerken (sırasıyla $p=0,123$; $p=0,123$), yedinci gün KIM-1 düzeyi birinci güne göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,012$).

Tablo 26. Hastaların yatış nedenleri ile 1. ve 7. gündeki serum kreatinin, glomerül filtrasyon hızı ve KIM-1 düzeyinin karşılaştırılması

Geliş/Yatış nedenleri*	1. Gün Kreatinin (mg/dl)	7. Gün Kreatinin (mg/dl)	p*	1. Gün Glomerül Filtrasyon Hızı (ml/dk/1.73 m ²)	7. Gün Glomerül Filtrasyon Hızı (ml/dk/1.73 m ²)	p*	1. Gün KIM-1 (pg/µg kreatinin)	7. Gün KIM-1 (pg/µg kreatinin)	p*
Hipoksi, solunum sıkıntısı ve solunum yolu enfeksiyonu	0,46 (0,36-0,73)	0,36 (0,27-0,64)	0,249	103,00 (65,30-148,00)	115,00 (65,30-148,00)	0,057	0,70 (0,50-1,49)	1,50 (1,14-2,70)	<0,001
Kardiyopulmoner arrest, şok, resüsitasyon sonrası bakım, sepsis	0,72 (0,33-1,69)	0,98 (0,33-1,66)	0,463	62,00 (50,00-209,00)	73,50 (34,05-179,75)	0,600	0,67 (0,48-1,35)	1,75 (0,78-3,67)	0,028
Status epilepticus	0,47 (0,41-0,73)	0,35 (0,24-0,42)	0,123	105,00 (88,25-127,50)	156,00 (92,75-190,50)	0,123	0,94 (0,65-1,39)	1,65 (1,25-4,47)	0,012
İntoksikasyon	1,02 (0,37-1,57)	0,70 (0,35-0,89)	0,080	81,00 (36,50-182,00)	126,00 (72,00-196,00)	0,138	0,76 (0,37-0,94)	1,76 (0,82-2,07)	0,080
Dehidratasyon ve beslenememe	0,53 (0,38-1,05)	0,49 (0,25-0,77)	0,169	124,00 (50,00-177,50)	131,50 (66,15-262,75)	0,047	0,81 (0,56-1,58)	1,41 (0,84-2,00)	0,333
Akut kanama ve cerrahi sonrası bakım	0,34 (0,25-0,48)	0,25 (0,20-0,36)	0,126	100,00 (74,87-135,50)	152,00 (101,25-192,25)	0,169	0,86 (0,59-1,92)	1,70 (1,39-2,10)	0,114
Akut böbrek yetmezliği	1,13 (0,72-1,97)	0,87 (0,49-1,23)	0,465	44,00 (26,00-62,97)	69,50 (32,25-103,00)	0,273	0,79 (0,61-6,33)	1,72 (1,08-2,10)	0,715

*Wilcoxon işaretli sıralar testi; Değişkenlerin Ortanca (1-3. Çeyreklik) değerleri verilmiş

İnotropik ilaç desteği almayan hastalarda, birinci gün sCr düzeyi yedinci güne kıyasla anlamlı düzeyde yüksek; GFR ve KIM-1 düzeyleri ise anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0,018$; $p=0,013$; $p=0,017$). Adrenalin alan hastalarda, birinci ve yedinci gün sCr ve GFR değerleri benzer bulunmuş (sırasıyla $p=0,594$; $p=0,767$), ancak KIM-1 düzeyinin yedinci gündeki ortancası birinci günden anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,005$). Diğer inotropik ajanların kullanıldığı hastalarda ise sCr, GFR ve KIM-1 düzeylerinin birinci ve yedinci gün ölçümleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$). Ayrıca, inotropik ilaç desteği almayan hastalar ile adrenalin alan hastaların hem birinci hem yedinci gün sCr, GFR, KIM-1 düzeyleri benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Aynı şekilde, inotropik ilaç desteği almayan hastalar ile diğer inotropik ajanları kullanan hastaların birinci ve yedinci gün ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu bulgulara ilişkin karşılaştırmalı değerler Tablo 27’de sunulmuştur.

Tablo 27. Hastaların inotropik ilaç tedavi alma durumları ile 1. ve 7. gündeki serum kreatinin, glomerül filtrasyon hızı ve KIM-1 değerlerinin karşılaştırılması

İnotrop desteği	1. Gün Kreatinin (mg/dl)	7. Gün Kreatinin (mg/dl)	p*	1. Gün Glomerül Filtrasyon Hızı (ml/dk/1.73 m ²)	7. Gün Glomerül Filtrasyon Hızı (ml/dk/1.73 m ²)	p*	1. Gün KIM-1 (pg/µg kreatinin)	7. Gün KIM-1 (pg/µg kreatinin)	p*
İnotropik Almayanlar	0,46 (0,34-0,68)	0,40 (0,26-0,56)	0,018	106,00 (78,20-147,50)	129,00 (94,00-186,50)	0,013	0,95 (0,60-1,65)	1,60 (1,06-1,06-2,12)	0,017
Adrenalin alanlar	0,45 (0,27-0,90)	0,45 (0,33-0,86)	0,594	115,00 (63,50-209,00)	116,00 (65,10-185,75)	0,767	0,70 (0,56-1,95)	2,18 (1,25-5,02)	0,005
p¹	0,966	0,356		0,832	0,419		0,561	0,261	
Adrenalin dışındaki inotropik alanlar	0,32 (0,23-1,23)	0,34 (0,31-1,85)	0,141	166,50 (76,75-221,00)	120,00 (47,30-207,25)	0,144	2,00 (0,70-3,75)	4,65 (1,68-13,95)	0,068
p²	0,406	0,984		0,299	0,614		0,383	0,061	

p¹ İnotrop destek almayanlar ile adrenalin alanların karşılaştırılması; Mann-Whitney U testi

p² İnotrop destek almayanlar ile diğer inotropik alanların karşılaştırılması; Mann-Whitney U testi

*Wilcoxon işaretli sıralar testi; Değişkenlerin Ortanca (1-3. Çeyreklik) değerleri verilmiştir.

Eritrosit süspansiyonu (ES) alan hastalarda, birinci ve yedinci gün sCr ve GFR düzeyleri benzer bulunmuştur (sırasıyla $p=0,601$; $p=0,879$). Buna karşılık, KIM-1 düzeyinin yedinci günde, birinci güne kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,011$).

ES almayan hastalarda, birinci gün sCr düzeyinin yedinci güne göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu ($p=0,005$); buna karşın GFR ve KIM-1 düzeylerinin birinci günde yedinci güne göre anlamlı düşük bulunduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,005$; $p=0,014$).

ES alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında, hem birinci hem yedinci gün ölçülen sCr, GFR ve KIM-1 düzeyleri benzer bulunmuş, arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$).

ES dışındaki diğer kan ürünlerini (trombosit süspansiyonu, taze donmuş plazma, granülosit süspansiyonu) alan hastalarda, birinci ve yedinci gün sCr ve GFR düzeyleri benzer bulunmuştur ($p=0,779$; $p=0,779$). Buna karşılık KIM-1 düzeyinin yedinci günde, birinci güne göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,012$).

Diğer kan ürünlerini almayan hastalarda, birinci gün sCr düzeyinin yedinci güne göre anlamlı yüksek; GFR ve KIM-1 düzeylerinin ise anlamlı düşük olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0,017$; $p=0,009$; $p=0,007$).

Diğer kan ürünlerini alan ve almayan hastaların hem 1 hem 7. günde bakılan sCr ve KIM-1 değerleri benzerdi ($p>0,05$). GFR'nin hem 1 hem 7. Günde bakılan değerleri diğer kan ürünlerini alan hastalarda almayanlardan anlamlı düşüktü (sırasıyla $p=0,010$; $p=0,002$) (Tablo 28).

Ayrıca, diğer kan ürünlerini alan ve almayan hastaların karşılaştırılmasında, hem birinci hem yedinci gün sCr ve KIM-1 düzeyleri benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Ancak GFR düzeylerinin hem birinci hem de yedinci günde, diğer kan ürünü alan hastalarda anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir (sırasıyla $p=0,010$; $p=0,002$).

Hataların kan ürünü transfüzyonuna ilişkin 1. ve 7. Gündeki sCr, GFR ve KIM-1 düzeyinin karşılaştırılması Tablo 28'de verilmiştir.

Tablo 28. Hastaların kan ürünü alma durumları ile 1. ve 7. gündeki serum kreatinin, glomerül filtrasyon hızı ve KIM-1 düzeyinin karşılaştırılması

Kan ürünleri	1. Gün Kreatinin (mg/dl)	7. Gün Kreatinin (mg/dl)	p*	1. Gün Glomerül Filtrasyon Hızı (ml/dk/1.73 m ²)	7. Gün Glomerül Filtrasyon Hızı (ml/dk/1.73 m ²)	p*	1. Gün KIM-1 (pg/µg kreatinin)	7. Gün KIM-1 (pg/µg kreatinin)	p*
Eritrosit Süspansiyonu									
Alan	0,45 (0,22- 0,70)	0,35 (0,27- 0,64)	0,601	110,00 (65,00- 180,00)	110,00 (74,00- 181,00)	0,879	0,93 (0,62- 3,30)	1,95 (1,48- 2,70)	0,011
Almayan	0,46 (0,37- 0,70)	0,42 (0,28- 0,61)	0,006	103,00 (83,75- 147,75)	139,50 (95,50- 194,50)	0,005	0,87 (0,52- 1,50)	1,42 (0,91- 2,17)	0,014
p**	0,240	0,778		0,903	0,226		0,493	0,058	
Diğer kan ürünleri									
Alan	0,98 (0,31- 1,46)	0,87 (0,31- 1,39)	0,779	57,50 (28,62- 113,75)	58,00 (31,35- 122,25)	0,779	0,81 (0,61- 2,70)	2,05 (1,08- 5,62)	0,012
Almayan	0,44 (0,34- 0,59)	0,36 (0,27- 0,55)	0,017	120,00 (92,00- 159,00)	141,00 (97,00- 196,00)	0,009	0,96 (,60-1,51)	1,60 (1,14- 2,20)	0,007
p**	0,089	0,058		0,010	0,002		0,725	0,317	

*Wilcoxon işaretli sıralar testi; **Mann-Whitney U testi; Değişkenlerin Ortanca (1-3. Çeyreklik) değerleri verilmiş

Enteral beslemeye 1. günde başlanan hastaların hem 1 hem 7. gündeki sCr, GFR, KIM-1 değerleri benzer bulunmuştur ($p>0,05$).

Üçüncü günde enteral beslenmeye başlanan hastalarda, birinci ve yedinci gün sCr ve GFR düzeyleri benzer bulunmuştur (sırasıyla $p=0,202$; $p=0,150$). Buna karşılık, KIM-1 düzeyinin yedinci günde anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0,003$).

Yedinci günde hâlâ enteral beslenmeye başlanmamış olan hastalarda ise, birinci gün ve yedinci gün sCr ve GFR düzeyleri açısından anlamlı fark gözlenmemiş (sırasıyla $p=0,594$; $p=0,374$), ancak KIM-1 düzeyi yedinci günde birinci güne göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,021$).

Ayrıca, enteral beslenmeye başlama süresine göre gruplar karşılaştırıldığında, birinci ve yedinci gün sCr, GFR ve KIM-1 düzeylerinin bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır ($p>0,05$).

Bu bulgulara ilişkin karşılaştırmalı analizler Tablo 29'da sunulmuştur.

Tablo 29. Hastaların enteral beslenmeye başlama süresi ile 1. ve 7. gündeki serum kreatinin, GFR ve KIM-1 düzeyinin karşılaştırılması

Enteral Beslenmeye Başlama	1. Gün Kreatinin (mg/dl)	7. Gün Kreatinin (mg/dl)	p*	1. Gün Glomerül Filtrasyon Hızı (ml/dk/1.73 m ²)	7. Gün Glomerül Filtrasyon Hızı (ml/dk/1.73 m ²)	p*	1. Gün KIM-1 (pg/µg kreatinin)	7. Gün KIM-1 (pg/µg kreatinin)	p*
1.günde başlanmış	0,66 (0,35-0,93)	0,44 (0,24-0,64)	0,068	120,50 (92,50-212,25)	177,00 (143,00-274,75)	0,068	1,23 (0,38-1,73)	0,95 (0,42-3,72)	0,715
3.günde başlanmış	0,42 (0,34-0,60)	0,38 (0,27-0,56)	0,202	123,00 (85,50-161,00)	127,50 (84,00-181,50)	0,150	0,94 (0,57-1,62)	1,68 (1,31-2,29)	0,003
7.günde hala başlanmamış	0,51 (0,28-1,40)	0,55 (0,27-1,25)	0,594	74,40 (45,50-120,50)	105,00 (33,70-184,00)	0,374	0,76 (0,61-1,98)	1,76 (0,74-3,15)	0,021
p**	0,414	0,341		0,083	0,301		0,764	0,894	

*Wilcoxon işaretli sıralar testi; **Kruskall-Wallis H testi; Değişkenlerin Ortanca (1-3. Çeyreklik) değerleri verilmiştir.

MV uygulanmayan hastaların 1. gün sCr değeri 7. günden anlamlı yüksek, GFR ve KIM-1 düzeyi benzer saptanmıştır (sırasıyla $p=0,045$; $p=0,062$; $p=0,450$). MV uygulanan hastalarda, birinci ve yedinci gün sCr ve GFR düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir (sırasıyla $p=0,468$; $p=0,136$).

KIM-1 düzeyinin ise yedinci günde, birinci güne göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$). Gruplar arası karşılaştırmada, MV uygulanmayan hastaların birinci gün sCr düzeyinin, MV uygulanan hastalardan anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,019$) (Tablo 30).

Tablo 30. Hastaların mekanik ventilasyon alma durumu ile 1. ve 7. gündeki serum kreatinin, GFR ve KIM-1 değerinin karşılaştırılması

Mekanik ventilasyon	1. Gün Kreatinin (mg/dl)	7. Gün Kreatinin (mg/dl)	p*	1. Gün Glomerül Filtrasyon Hızı (ml/dk/1.73 m ²)	7. Gün Glomerül Filtrasyon Hızı (ml/dk/1.73 m ²)	p*	1. Gün KIM-1 (pg/µg kreatinin)	7. Gün KIM-1 (pg/µg kreatinin)	p*
Almayanlar	0,59 (0,47-1,00)	0,52 (0,40-0,68)	0,045	100,00 (81,00-145,00)	138,00 (97,00-190,00)	0,062	0,96 (0,60-1,81)	1,45 (0,51-2,20)	0,450
Alanlar	0,40 (0,29-0,56)	0,35 (0,24-0,62)	0,468	113,00 (73,82-165,00)	127,50 (81,25-182,50)	0,136	0,86 (0,60-1,50)	1,75 (1,15-2,66)	<0,001
p**	0,019	0,104		0,773	0,711		0,794	0,276	

*Wilcoxon işaretli sıralar testi; **Mann-Whitney U testi; Değişkenlerin Ortanca (1-3. Çeyreklik) değerleri verilmiştir.

Düşük doz furosemid alan hastalarda, birinci gün sCr düzeyi yedinci günden anlamlı düzeyde yüksek; GFR ve KIM-1 düzeyleri ise anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0,036$; $p=0,017$; $p=0,009$).

Yüksek doz furosemid alan hastalarda, birinci ve yedinci gün sCr ve GFR düzeyleri benzer saptanmış ($p>0,05$); ancak KIM-1 düzeyinin yedinci günde, birinci güne kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0,013$).

Gruplar karşılaştırıldığında, hem birinci hem de yedinci gün sCr düzeyleri yüksek doz furosemid alanlarda, düşük doz furosemid alanlara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,047$; $p=0,008$). Hem birinci hem yedinci günde ölçülen GFR düzeyi, yüksek doz furosemid alanlarda düşük doz alanlardan anlamlı düşük saptanmıştır (sırasıyla $p=0,003$; $p<0,001$). Buna karşılık, birinci ve yedinci gün KIM-1 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (sırasıyla $p=0,866$; $p=0,460$).

Bu bulgulara ilişkin veriler Tablo 31’de sunulmuştur.

Tablo 31. Hastaların furosemid alma durumu ile 1. ve 7. gündeki kreatinin, GFR ve KIM-1 değerinin karşılaştırılması

Furosemid	1. Gün	7. Gün	p*	1. Gün	7. Gün	p*	1. Gün KIM-1	7. Gün KIM-1	p*
	Kreatinin (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)		Glomerül Filtrasyon Hızı (ml/dk/1.73 m ²)	Glomerül Filtrasyon Hızı (ml/dk/1.73 m ²)		(pg/µg kreatinin)	(pg/µg kreatinin)	
Düşük Doz	0,41 (0,32- 0,57)	0,35 (0,22- 0,53)	0,036	135,00 (95,50- 168,00)	163,00 (112,50- 211,00)	0,017	0,95 (0,60-1,50)	1,60 (1,06-2,38)	0,009
Yüksek Doz	0,60 (0,43- 1,05)	0,59 (0,35- 1,12)	0,826	70,35 (56,37- 108,75)	84,60 (41,10- 114,75)	0,925	0,81 (0,56-2,92)	1,75 (1,33-2,92)	0,013
p**	0,047	0,008		0,003	<0,001		0,866	0,460	

*Wilcoxon işaretli sıralar testi; **Mann-Whitney U testi; Değişkenlerin Ortanca (1-3. Çeyreklik) değerleri verilmiştir.

Osmotik diüretik alan hastaların 1. günde bakılan sCr, GFR, KIM-1 değeri 7. gün ile benzer saptanmıştır ($p>0,05$).

Osmotik diüretik almayan hastalarda ise, birinci gün sCr düzeyi ile yedinci gün değeri benzer bulunmuş ($p=0,099$); ancak GFR ve KIM-1 düzeylerinin birinci günde, yedinci güne göre anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0,040$; $p<0,001$).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ve aldosteron reseptör blokörü alan hastaların birinci günde bakılan sCr, GFR, KIM-1 düzeyleri yedinci gün ile benzer saptanmıştır ($p>0,05$).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ve aldosteron reseptör blokörü almayan hastaların ise 1. gündeki sCr değeri 7. gün ile benzer, 1. gündeki GFR ve KIM-1 değeri 7. günden anlamlı düşük olduğu belirlenmiştir (sırasıyla $p=0,125$; $p=0,042$; $p=0,001$) (Tablo 32).

Tablo 32. Hastaların furosemid dışı diüretik alma durumu ile 1. ve 7. gündeki serum kreatinin, glomerül filtrasyon hızı ve KIM-1 değerinin karşılaştırılması

Diüretikler	1. Gün Kreatinin (mg/dl)	7. Gün Kreatinin (mg/dl)	p*	1. Gün Glomerül Filtrasyon Hızı (ml/dk/1.73 m ²)	7. Gün Glomerül Filtrasyon Hızı (ml/dk/1.73 m ²)	p*	1. Gün KIM-1 (pg/µg kreatinin)	7. Gün KIM-1 (pg/µg kreatinin)	p*
Osmotik diüretik									
Alan	0,27 (0,20-0,56)	0,35 (0,17-0,40)	0,599	130,00 (88,00-220,00)	174,00 (110,00-258,00)	0,600	1,17 (0,60-3,90)	1,81 (1,60-2,56)	0,612
Almayan	0,46 (0,37-0,73)	0,42 (0,31-0,66)	0,099	101,50 (67,30-147,75)	127,00 (82,00-181,25)	0,040	0,86 (0,60-1,49)	1,50 (1,02-2,57)	<0,001
p**	0,029	0,097		0,263	0,277		0,236	0,392	
Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü									
Alan	0,51 (0,37)	0,36 (0,35)	0,102	93,00 (75,40)	110,00 (95,00)	0,109	0,62 (0,30)	1,46 (0,90)	0,109
Almayan	0,46 (0,33-0,72)	0,40 (0,27-0,64)	0,125	108,00 (75,22-156,25)	133,00 (82,00-188,25)	0,042	0,94 (0,60-1,50)	1,68 (1,15-2,47)	0,001
p**	0,875	0,911		0,540	0,571		0,635	0,840	

*Wilcoxon işaretli sıralar testi; **Mann-Whitney U testi; Değişkenlerin Ortanca (1-3. Çeyreklik) değerleri verilmiştir.

Benzodiazepin alan hastalarda, birinci ve yedinci gün sCr ve GFR düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir (sırasıyla $p=0,313$; $p=0,074$). Buna karşılık, KIM-1 düzeyinin yedinci günde, birinci güne göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Benzodiazepin verilmeyen hastalarda, birinci ve yedinci günlerde ölçülen sCr, GFR, KIM-1 değerleri benzer saptanmıştır ($p>0,05$).

Ketamin verilen hastalarda, sCr ve GFR düzeyleri açısından iki zaman noktası arasında fark izlenmemiş (sırasıyla $p=0,812$; $p=0,859$); ancak KIM-1 düzeyi yedinci günde anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,007$).

Ketamin almayan hastalarda, birinci gün sCr değerinin yedinci güne göre anlamlı yüksek, GFR ve KIM-1 düzeylerinin ise anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir (sırasıyla $p=0,040$; $p=0,021$; $p=0,009$).

Diğer sedatif ilaçları alan hastaların birinci gündeki sCr, GFR, KIM-1 değerleri yedinci günde ölçülen değerler ile benzer bulunmuştur ($p>0,05$).

Diğer sedatif ilaçları almayan hastalarda, sCr düzeyi açısından anlamlı fark izlenmezken ($p=0,080$), GFR ve KIM-1 düzeylerinin birinci güne göre yedinci günde anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,020$; $p<0,001$) (Tablo 33).

Tablo 33. Hastalara sedasyon için verilen ilaç durumu ile 1. ve 7. Gündeki serum kreatinin, glomerül filtrasyon hızı ve KIM-1 düzeyinin karşılaştırılması

Sedatifler	1. Gün Kreatinin (mg/dl)	7. Gün Kreatinin (mg/dl)	p*	1. Gün Glomerül Filtrasyon Hızı (ml/dk/1.73 m ²)	7. Gün Glomerül Filtrasyon Hızı (ml/dk/1.73 m ²)	p*	1. Gün KIM-1 (pg/µg kreatinin)	7. Gün KIM-1 (pg/µg kreatinin)	p*
Benzodiazepin									
Alanlar	0,41 (0,30-0,73)	0,35 (0,23-0,65)	0,313	120,00 (62,00-168,00)	141,00 (77,50-211,00)	0,074	0,80 (0,55-1,35)	1,70 (0,97-3,40)	<0,001
Almayanlar	0,49 (0,34-0,60)	0,44 (0,35-0,58)	0,092	101,50 (79,60-144,25)	120,50 (92,50-166,25)	0,149	1,04 (0,60-2,20)	1,58 (1,29-2,29)	0,206
p**	0,460	0,247		0,834	0,538		0,369	0,883	
Ketamin									
Alanlar	0,50 (0,36-0,99)	0,60 (0,40-0,80)	0,812	100,00 (74,75-129,50)	94,00 (66,15-127,50)	0,859	0,62 (0,29-1,34)	1,71 (1,08-2,25)	0,007
Almayanlar	0,46 (0,30-0,67)	0,35 (0,26-0,53)	0,040	110,00 (74,35-168,00)	158,00 (101,00-199,00)	0,021	0,96 (0,61-1,90)	1,66 (1,10-2,88)	0,009
p**	0,470	0,013		0,356	0,031		0,105	0,921	
Diğer sedatifler									
Alanlar	0,35 (0,27-0,57)	0,35 (0,35-0,42)	0,684	97,00 (70,35-118,00)	85,00 (77,00-103,50)	0,893	3,90 (1,05-6,04)	1,50 (1,30-10,70)	0,500
Almayanlar	0,46 (0,35-0,73)	0,40 (0,26-0,64)	0,080	115,00 (79,07-161,00)	139,50 (94,50-191,50)	0,020	0,86 (0,57-1,35)	1,68 (0,98-2,29)	<0,001
p**	0,364	0,811		0,405	0,044		0,029	0,449	

*Wilcoxon işaretli sıralar testi; **Mann-Whitney U testi; Değişkenlerin Ortanca (1-3. Çeyreklik) değerleri verilmiştir.

Parasetamol alan hastalarda, birinci ve yedinci gün sCr ve GFR düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir (sırasıyla $p=0,836$; $p=0,569$); KIM-1 düzeyi birinci güne kıyasla yedinci günde anlamlı yüksek bulunmuştur 7. günden anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,008$).

Parasetamol almayan hastalarda, birinci ve yedinci gün sCr düzeyleri benzer saptanmış ($p=0,071$); GFR ve KIM-1 düzeylerinin ise birinci günde yedinci güne göre anlamlı düşük olduğu belirlenmiştir (sırasıyla $p=0,021$; $p=0,022$).

NSAİİ alan hastalarda hem birinci hem yedinci gündeki sCr, GFR, KIM-1 düzeylerinin benzer olduğu görülmüştür ($p>0,05$).

NSAİİ almayan hastalarda, birinci ve yedinci gün sCr düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmezken ($p=0,112$); GFR ve KIM-1 düzeylerinin birinci günde yedinci güne göre anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,033$; $p<0,001$).

Opioid tedavisi uygulanan hastalarda, hem birinci hem yedinci gündeki sCr değerleri benzer bulunmuştur ($p>0,05$); birinci gün GFR ve KIM-1 düzeylerinin yedinci güne göre anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir. (sırasıyla $p=0,034$; $p=0,001$).

Opioid almayan hastalarda, birinci ve yedinci gündeki sCr, GFR, KIM-1 düzeylerinin ölçümleri benzer bulunmuştur ($p>0,05$).

Hastaların analjezik tedavilerine ilişkin sCr, GFR, KIM-1 düzeylerinin değerlendirilmesi Tablo 34'te sunulmuştur.

Tablo 34. Hastaların analjezik tedavi alma durumu ile 1. ve 7. gündeki serum kreatinin, glomerül filtrasyon hızı ve KIM-1 değerinin karşılaştırılması

Analjezikler	1. Gün Kreatinin (mg/dl)	7. Gün Gün Kreatinin (mg/dl)	p*	1. Gün Glomerül Filtrasyon Hızı (ml/dk/1.73 m ²)	7. Gün Glomerül Filtrasyon Hızı (ml/dk/1.73 m ²)	p*	1. Gün KIM-1 (pg/µg kreatinin)	7. Gün KIM-1 (pg/µg kreatinin)	p*
Parasetamol									
Alanlar	0,36 (0,27-0,46)	0,35 (0,24-0,40)	0,836	125,00 (97,75-177,25)	110,00 (81,25-211,50)	0,569	1,21 (0,64-3,55)	2,05 (1,37-4,40)	0,008
Almayanlar	0,59 (0,40-0,98)	0,52 (0,30-0,70)	0,071	94,00 (59,00-147,00)	129,00 (93,00-181,00)	0,021	0,80 (0,60-1,21)	1,50 (0,90-2,15)	0,022
p**	0,002	0,030		0,072	0,930		0,135	0,092	
Nonsteroid Antiinflatuar									
Alanlar	0,54 (0,39-0,70)	0,53 (0,37-0,64)	0,465	84,15 (58,70-120,25)	85,60 (66,55-121,00)	0,465	0,83 (0,34-6,40)	1,49 (1,04-1,65)	0,715
Almayanlar	0,46 (0,33-0,70)	0,35 (0,27-0,57)	0,112	110,00 (81,00-159,00)	138,00 (93,00-190,00)	0,033	0,93 (0,60-1,51)	1,75 (1,14-2,70)	<0,001
p**	0,586	0,319		0,280	0,109		0,888	0,430	
Opioidler									
Alanlar	0,44 (0,33-0,71)	0,35 (0,21-0,65)	0,208	100,00 (62,00-163,00)	129,00 (74,50-211,00)	0,034	0,70 (0,55-1,06)	1,66 (0,97-2,12)	0,001
Almayanlar	0,48 (0,34-0,66)	0,44 (0,34-0,58)	0,214	108,00 (92,75-145,50)	120,50 (92,50-168,00)	0,372	1,39 (0,86-3,05)	1,75 (1,29-3,72)	0,177
p**	0,596	0,218		0,555	0,676		0,029	0,546	

*Wilcoxon işaretli sıralar testi; **Mann-Whitney U testi; Değişkenlerin Ortanca (1-3. Çeyreklik) değerleri verilmiştir.

Birinci gün idrar numunesi alınmadan önce kontrast madde alan hastalarda, birinci ve yedinci gün KIM-1 düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,465$). Buna karşılık, birinci gün kontrast madde almayan hastalarda, birinci gün KIM-1 düzeyinin yedinci güne kıyasla anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$).

Birinci gün kontrast madde alan ve almayan hastaların hem birinci hem yedinci günde ölçülen KIM-1 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,999$; $p=0,227$).

Yedinci gün idrar numunesi toplanmadan önce kontrast madde alan hastalarda da KIM-1 düzeyi birinci ve yedinci gün ölçümlerinde benzer bulunmuştur ($p=0,068$). Yedinci gün kontrast madde almayan hastalarda, birinci gün KIM-1 düzeyinin yedinci güne kıyasla anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,002$).

Yedinci gün kontrast madde alan ve almayan hastaların birinci ve yedinci her iki günde de ölçülen KIM-1 düzeyleri benzer bulunmuştur (sırasıyla $p=0,888$; $p=0,952$) (Tablo 35).

Tablo 35. Hastaların kontrast madde alma durumu ile 1. ve 7. gündeki KIM-1 düzeyinin karşılaştırılması

Kontrast madde	1. Gün KIM-1 (pg/µg kreatinin)	7. Gün KIM-1 (pg/µg kreatinin)	p*
1. gün kontrast madde			
Alanlar	0,83 (0,55-3,09)	2,10 (1,81-2,57)	0,465
Almayanlar	0,93 (0,60-1,51)	1,50 (0,99-2,56)	<0,001
p**	0,999	0,227	
7. gün kontrast madde			
Alanlar	0,83 (0,39-3,16)	1,58 (0,93-12,75)	0,068
Almayanlar	0,93 (0,60-1,51)	1,66 (1,14-2,56)	0,002
p**	0,888	0,952	

*Wilcoxon işaretli sıralar testi; **Mann-Whitney U testi; Değişkenlerin Ortanca (1-3. Çeyreklik) değerleri verilmiştir

Üriner sonda uygulanmayan hastalarda, birinci ve yedinci gün KIM-1 düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,173). Buna karşılık üriner sonda uygulanan hastalarda, birinci gün KIM-1 düzeyinin yedinci güne kıyasla anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir (p=0,001).

Üriner sonda uygulanan ve uygulanmayan hastaların gruplar arası karşılaştırmasında birinci ve yedinci gün KIM-1 düzeyleri benzer bulunmuştur (sırasıyla p=0,150; p=0,683). Tablo 36'da bu verilere ilişkin karşılaştırmalar gösterilmiştir.

Tablo 36. Hastalarda üriner sonda varlığı ile 1. ve 7. gündeki KIM-1 değerinin karşılaştırılması

	1. Gün KIM-1 (pg/µg kreatinin)	7. Gün KIM-1 (pg/µg kreatinin)	p*
Üriner sonda			
Yok	1,17 (0,70-1,81)	1,60 (0,53-3,07)	0,173
Var	0,73 (0,52-1,43)	1,72 (1,24-2,18)	0,001
p**	0,150	0,683	

*Wilcoxon işaretli sıralar testi; **Mann-Whitney U testi; Değişkenlerin Ortanca (1-3. Çeyreklik) değerleri verilmiştir.

RAI düşük olan hastalarda, birinci gün ölçülen sCr düzeyi yedinci günden anlamlı düzeyde yüksek; birinci gün GFR ve KIM-1 düzeyleri ise yedinci güne göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p<0,05$). RAI yüksek olan hastalarda da birinci gün ölçülen sCr düzeyi yedinci günden anlamlı düzeyde düşük; birinci gün GFR ve KIM-1 düzeyleri ise yedinci güne göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Ayrıca RAI düşük riskli hastalar ile yüksek riskli hastalar karşılaştırıldığında, yedinci gün sCr düzeyinin düşük riskli hastalarda anlamlı düzeyde daha düşük; GFR düzeyinin ise anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (sırasıyla $p=0,026$; $p<0,001$) (Tablo 37).

sRAI düşük olan hastalarda, birinci gün sCr düzeyinin yedinci güne göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu; birinci gün GFR ve KIM-1 düzeylerinin yedinci güne göre anlamlı düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). sRAI yüksek olan hastalarda da birinci gün sCr düzeyi yedinci güne göre anlamlı yüksek; birinci gün GFR ve KIM-1 düzeyleri yedinci günden anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0,05$). sRAI düşük riskli hastalar ile yüksek riskli hastalar karşılaştırıldığında, yedinci gün sCr düzeyinin düşük risk grubunda anlamlı düzeyde daha düşük; GFR düzeyinin ise anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,026$; $p<0,001$).

NINJA risk skoru açısından, risk taşımayan hastalarda, birinci günde ölçülen sCr değeri yedinci günden anlamlı yüksek; birinci gün GFR ve KIM-1 düzeyleri yedinci günden anlamlı düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Buna karşın, NINJA riskli olan hastalarda, birinci ve yedinci gün sCr ile GFR düzeyleri benzer bulunmuş (sırasıyla $p=0,628$; $p=0,319$); ancak KIM-1 düzeyinin yedinci günde anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0,018$). RAI, sRAI, NINJA böbrek hasarı risk skorlarına ilişkin karşılaştırmalar Tablo 37’de verilmiştir.

Tablo 37. Hastaların böbrek hasarı risk skorları ile 1. ve 7. gündeki serum kreatinin, glomerül filtrasyon hızı ve KIM-1 değerinin karşılaştırılması

	1. Gün Gün Kreatinin (mg/dl)	7. Gün Gün Kreatinin (mg/dl)	p*	1. Gün Glomerül Filtrasyon Hızı (ml/dk/1.73 m ²)	7. Gün Glomerül Filtrasyon Hızı (ml/dk/1.73 m ²)	p*	1. Gün KIM-1 (pg/µg kreatinin)	7. Gün KIM-1 (pg/µg kreatinin)	p*
Renal anjina indeksi									
<8 düşük risk	0,49 (0,36-0,71)	0,35 (0,22-0,55)	<0,001	100,00 (78,20-146,00)	163,00 (112,50-211,00)	<0,001	0,92 (0,60-1,40)	1,50 (1,10-2,10)	0,011
≥8 yüksek risk	0,38 (0,25-0,59)	0,44 (0,35-1,12)	0,009	116,00 (63,50-189,00)	82,50 (41,10-114,75)	0,002	0,94 (0,42-3,82)	2,07 (1,08-5,31)	0,013
p**	0,117	0,026		0,622	<0,001		0,697	0,140	
Sepsis renal anjina indeksi									
Düşük risk	0,49 (0,36-0,71)	0,35 (0,22-0,55)	<0,001	100,00 (78,20-146,00)	163,00 (112,50-211,00)	<0,001	0,92 (0,60-1,40)	1,50 (1,10-2,10)	0,011
Yüksek risk	0,38 (0,25-0,59)	0,44 (0,35-1,12)	0,009	116,00 (63,50-189,00)	82,50 (41,10-114,75)	0,002	0,94 (0,42-3,82)	2,07 (1,08-5,31)	0,013
p**	0,117	0,026		0,622	<0,001		0,697	0,140	
Nefrotoxic Injury Negated by Just in Time Action (NINJA)									
Yok	0,46 (0,34-0,66)	0,40 (0,26-0,56)	0,012	126,00 (94,50-147,50)	158,00 (83,00-199,00)	0,015	1,08 (0,60-1,49)	1,66 (0,97-2,58)	0,006
Var	0,45 (0,27-0,77)	0,37 (0,29-0,68)	0,628	97,00 (71,30-164,25)	120,50 (89,75-177,25)	0,319	0,86 (0,57-3,42)	1,67 (1,31-2,59)	0,018
p**	0,823	0,784		0,464	0,378		0,960	0,535	

*Wilcoxon işaretli sıralar testi; **Mann-Whitney U testi; Değişkenlerin Ortanca (1-3. Çeyreklik) değerleri verilmiştir.

pRIFLE kriterlerine göre ABH bulunmayan hastalarda, birinci gün sCr düzeyinin yedinci güne göre anlamlı düzeyde yüksek; GFR ve KIM-1 düzeylerinin ise anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Buna karşılık, pRIFLE kriterlerine göre risk ve daha ileri evre hasar olan hastalarda, birinci ve yedinci gün ölçülen sCr, GFR ve KIM-1 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

KDIGO evrelemesine göre ABH tanısı almayan hastalarda, birinci gün sCr düzeyi yedinci güne göre anlamlı düzeyde yüksek; GFR ve KIM-1 düzeyleri ise anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,05$). KDIGO evre 1, 2 ve 3 olarak sınıflandırılan hastalarda ise birinci ve yedinci gün ölçülen sCr, GFR ve KIM-1 düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$).

Bu verilerin karşılaştırmalı analizleri Tablo 38'de sunulmuştur.

Tablo 38. Hastaların akut böbrek hasarı tanı kriter skorları ile 1. ve 7. gündeki serum kreatinin, glomerül filtrasyon hızı ve KIM-1 değerinin karşılaştırılması

	1. Gün Gün Kreatinin (mg/dl)	7. Gün Gün Kreatinin (mg/dl)	p*	1. Gün Glomerül Filtrasyon Hızı (ml/dk/1.73 m ²)	7. Gün Glomerül Filtrasyon Hızı (ml/dk/1.73 m ²)	p*	1. Gün KIM-1 (pg/μg kreatinin)	7. Gün KIM-1 (pg/μg kreatinin)	p*
pRIFLE									
Risk yok	0,47 (0,36-0,59)	0,36 (0,27-0,55)	0,004	126,00 (90,00-146,00)	158,00 (112,50-186,50)	0,007	0,96 (0,61-1,39)	1,75 (1,28-2,15)	0,011
Risk ve ilerisi	0,39 (0,25-0,66)	0,37 (0,27-0,64)	0,948	108,00 (82,32-171,75)	105,00 (78,75-211,50)	0,349	0,93 (0,56-3,91)	1,55 (0,91-4,70)	0,053
p**	0,308	0,900		0,900	0,245		0,646	0,835	
KDIGO									
Akut böbrek hasarı yok	0,44 (0,35-0,59)	0,35 (0,27-0,55)	0,015	126,00 (93,00-147,00)	141,00 (110,00-183,00)	0,036	0,96 (0,62-1,81)	1,76 (1,35-2,56)	0,005
Evre 1 ve ilerisi	0,45 (0,27-0,74)	0,43 (0,30-0,67)	0,776	110,00 (65,30-169,00)	105,00 (75,00-196,00)	0,281	0,70 (0,46-3,30)	1,50 (0,95-4,50)	0,078
p**	0,930	0,442		0,999	0,344		0,555	0,658	

*Wilcoxon işaretli sıralar testi; **Mann-Whitney U testi; Değişkenlerin Ortanca (1-3. Çeyreklik) değerleri verilmiştir.

Hasta grubunda erkek bireylerde, birinci gün ortalama KIM-1 düzeyi 0,96; yedinci gün ise 1,66 olarak saptanmıştır. KIM-1 düzeyinin birinci güne kıyasla yedinci günde anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0,016). Hasta grubunda kız bireylerde de benzer şekilde, birinci gün KIM-1 düzeyinin yedinci güne göre anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edilmiştir (p=0,011). Cinsiyetler arası karşılaştırmada ise hasta grubunda hem birinci hem de yedinci gün KIM-1 düzeyleri açısından erkek ve kızlar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (sırasıyla p=0,402; p=0,913). Kontrol grubunda da cinsiyete göre KIM-1 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,321). Bu verilere ilişkin karşılaştırmalar Tablo 39’da sunulmuştur.

Tablo 39. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre KIM-1 değerinin düzeyi ve değerlendirilmesi

		1. Gün KIM-1 (pg/μg kreatinin)	7. Gün KIM-1 (pg/μg kreatinin)	p*
Hasta grubu	Erkek	0,96 (0,62-2,65)	1,66 (1,17-2,12)	0,016
	Kız	0,92 (0,57-1,50)	1,60 (0,84-2,92)	0,011
	p**	0,402	0,913	
Kontrol grubu	Erkek	0,19 (0,14-0,36)		
	Kız	0,17 (0,14-0,21)		
	p**	0,321		

*Wilcoxon işaretli sıralar testi; **Mann-Whitney U testi; Değişkenlerin Ortanca (1-3. Çeyreklik) değerleri verilmiştir.

Birinci gün prerenal ABH kriterlerine uyan hastaların %11,5’inin yedinci günde de prerenal olarak kaldığı, %88,5’inin ise renal ABH kriterlerine geçtiği belirlenmiştir. Birinci günde renal ABH olarak sınıflandırılan hastaların ise %11,8’inin yedinci günde prerenal ABH kriterlerine geçtiği, %88,2’sinin renal ABH olarak kalmaya devam ettiği saptanmıştır. Prerenal ABH tanısı alan hastaların yedinci günde anlamlı bir oranla renal ABH’ye ilerlediği istatistiksel olarak gösterilmiştir (p<0,001). Bu karşılaştırmaya ilişkin bulgular Tablo 40’ta sunulmuştur.

Tablo 40. Hasta grubunun 1. ve 7. gündeki akut böbrek hasarının anatomik ayrımının karşılaştırılması

		7. Gün		p*
		Prerenal	Renal	
		n (%)	n (%)	
1. Gün	Prerenal	3 (11,5)	23 (88,5)	<0,001
	Renal	2 (11,8)	15 (88,2)	

*Mc-Namer ki-kare testi

Birinci gün prerenal ABH kriterlerine uyan hastalarda, KIM-1 düzeyinin yedinci güne kıyasla anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Birinci gün renal ABH kriterlerine uyan hastalarda ise birinci ve yedinci gün KIM-1 düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,193$). Yedinci gün prerenal ABH kriterlerine uyan hastalarda, birinci gün KIM-1 düzeyleri ile yedinci gün değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,225$). Yedinci gün renal ABH kriterleriyle uyumlu olan hastalarda, birinci gün KIM-1 düzeyinin yedinci güne göre anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$). İlgili karşılaştırmalı veriler Tablo 41’de verilmiştir.

Tablo 41. Hasta grubunun anatomik ayrıma göre 1. ve 7. gündeki KIM-1 değerinin karşılaştırılması

		1. Gün KIM-1 (pg/ μ g kreatinin)	7. Gün KIM-1 (pg/ μ g kreatinin)	p*
1. Gün	Prerenal	0,67 (0,45-1,09)	1,54 (1,19-2,10)	<0,001
	Renal	1,51 (0,92-3,55)	2,00 (0,76-4,55)	0,193
	p**	0,001	0,205	
7. Gün	Prerenal	0,95 (0,32-6,12)	1,40 (0,34-1,55)	0,225
	Renal	0,92 (0,60-1,50)	1,75 (1,19-2,79)	<0,001
	p**	0,840	0,065	

*Wilcoxon işaretli sıralar testi; **Mann-Whitney U testi; Değişkenlerin Ortanca (1-3. Çeyreklik) değerleri verilmiştir.

Yüksek nefrotoksisite potansiyeline sahip antibiyotik kullanan hastalarda, birinci ve yedinci gün sCr düzeyleri benzer bulunmuş; birinci gün GFR ve KIM-1 düzeylerinin ise yedinci güne kıyasla anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir (sırasıyla $p=0,082$; $p=0,036$; $p<0,001$). Düşük nefrotoksik antibiyotik alan hastalarda ise birinci ve yedinci gün sCr, GFR ve KIM-1 düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$).

NAC infüzyonu alan hastalarda, birinci ve yedinci gün sCr, GFR ve KIM-1 düzeyleri benzer saptanmıştır ($p>0,05$). NAC infüzyonu almayan hastalarda ise birinci gün KIM-1 düzeyi yedinci güne göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuş; sCr ve GFR düzeyleri açısından anlamlı fark izlenmemiştir (sırasıyla $p=0,179$; $p=0,095$; $p=0,002$). Ayrıca, NAC alan grupta birinci gün GFR ve KIM-1 düzeylerinin de anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,038$). Yedinci gün GFR ve KIM-1 düzeyleri ise her iki grup arasında benzer bulunmuştur ($p>0,05$).

Kortikosteroid tedavisi alan hastalarda, birinci ve yedinci gün sCr ve GFR düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmemiş; ancak birinci gün KIM-1 düzeyinin yedinci güne göre anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,808$; $p=0,354$; $p=0,009$). Kortikosteroid kullanmayan hastalarda ise birinci gün sCr düzeyinin yedinci güne kıyasla anlamlı düzeyde yüksek, GFR ve KIM-1 düzeylerinin ise anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir (sırasıyla $p=0,025$; $p=0,033$; $p=0,015$) (Tablo 42).

Tablo 42. Hastaların antibiyotik ve aldıkları tedavi durumu ile 1. ve 7. gündeki serum kreatinin, glomerül filtrasyon hızı ve KIM-1 düzeyinin karşılaştırılması

	1. Gün Gün Kreatinin (mg/dl)	7. Gün Gün Kreatinin (mg/dl)	p*	1. Gün Glomerül Filtrasyon Hızı (ml/dk/1.73 m ²)	7. Gün Glomerül Filtrasyon Hızı (ml/dk/1.73 m ²)	p*	1. Gün KIM-1 (pg/µg kreatinin)	7. Gün KIM-1 (pg/µg kreatinin)	p*
Antibiyotik									
Yüksek nefrotoksik	0,44 (0,33-0,70)	0,35 (0,27-0,57)	0,082	106,00 (81,00-159,00)	128,00 (85,00-190,00)	0,036	0,93 (0,60-1,50)	1,70 (1,35-2,56)	<0,001
Düşük nefrotoksik	0,59 (0,49-1,53)	0,62 (0,52-1,24)	0,465	104,50 (53,00-146,25)	142,00 (47,25-161,75)	0,465	1,20 (0,26-1,95)	0,40 (0,22-2,43)	0,715
p**	0,120	0,039		0,586	0,586		0,825	0,068	
N-Asetil Sistein İnfüzyonu									
Alanlar	1,29 (0,70-1,85)	0,70 (0,35-1,43)	0,398	59,00 (32,00-87,00)	105,00 (29,00-174,00)	0,128	0,60 (0,20-0,93)	1,40 (0,30-1,95)	0,063
Almayanlar	0,41 (0,32-0,56)	0,35 (0,25-0,55)	0,179	126,50 (93,25-165,00)	133,50 (93,50-188,25)	0,095	1,02 (0,60-1,95)	1,68 (1,24-2,94)	0,002
p**	<0,001	0,011		<0,001	0,120		0,038	0,210	
Kortikosteroid									
Alanlar	0,44 (0,34-0,68)	0,41 (0,34-0,67)	0,808	98,50 (67,82-133,75)	103,50 (74,05-179,25)	0,354	0,86 (0,60-1,50)	1,72 (1,15-2,45)	0,009
Almayanlar	0,47 (0,33-0,74)	0,35 (0,24-0,55)	0,025	137,00 (81,00-169,00)	163,00 (115,00-190,00)	0,033	0,96 (0,60-1,81)	1,60 (0,99-3,07)	0,015
p**	0,660	0,240		0,266	0,045		0,961	0,980	

*Wilcoxon işaretli sıralar testi; **Mann-Whitney U testi; Değişkenlerin Ortanca (1-3. Çeyreklik) değerleri verilmiştir.

Antiepileptik ilaç kullanan hastalarda, birinci ve yedinci gün sCr ile GFR düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmemiş; ancak birinci gün KIM-1 düzeyinin yedinci güne kıyasla anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir (sırasıyla $p=0,223$; $p=0,055$; $p=0,002$). Antiepileptik ilaç kullanmayan hastalarda ise birinci ve yedinci gün sCr, GFR ve KIM-1 düzeyleri benzer bulunmuştur ($p>0,05$) (Tablo 43).

Tablo 43. Hastaların aldığı antiepileptik tedavi durumu ve 1. ve 7. gündeki serum kreatinin, glomerül filtrasyon hızı ve KIM-1 değerinin karşılaştırılması

	1. Gün Gün Kreatinin (mg/dl)	7. Gün Gün Kreatinin (mg/dl)	p*	1. Gün Glomerül Filtrasyon Hızı (ml/dk/1.73 m ²)	7. Gün Glomerül Filtrasyon Hızı (ml/dk/1.73 m ²)	p*	1. Gün KIM-1 (pg/μg kreatinin)	7. Gün KIM-1 (pg/μg kreatinin)	p*
Antiepileptik									
Alanlar	0,44 (0,28-0,66)	0,34 (0,21- 0,53)	0,223	123,00 (87,25- 161,50)	168,50 (88,25- 214,00)	0,055	0,92 (0,60-1,45)	1,88 (1,36-2,66)	0,002
Almayanlar	0,51 (0,35-0,73)	0,52 (0,35- 0,68)	0,171	97,00 (65,30- 148,00)	105,00 (85,00- 158,00)	0,305	0,95 (0,60-2,00)	1,46 (0,51-2,20)	0,095
p**	0,282	0,023		0,441	0,099		0,893	0,089	

*Wilcoxon işaretli sıralar testi; **Mann-Whitney U testi; Değişkenlerin Ortanca (1-3. Çeyreklik) değerleri verilmiştir.

Hasta grubunda bakılan birinci gün KIM-1 düzeyi ile birinci gün serum üre, sCr değeri arasında negatif, birinci gün GFR düzeyi ile arasında pozitif yönlü orta düzeyde anlamlı ilişki tespit edilmiştir (sırasıyla $r=-0,304$, $p=0,047$; $r=-0,374$, $p=0,014$; $r=0,304$, $p=0,047$).

Hasta grubunun birinci günde bakılan KIM-1 düzeyi ile yedinci günde bakılan üre düzeyi arasında negatif yönlü orta düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,386$; $p=0,011$).

Hasta grubunun birinci gündeki KIM-1 düzeyi ile yedinci günde bakılan sCr ve GFR düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Hasta grubunun yedinci günde bakılan KIM-1 düzeyi ile hem birinci gün hem yedinci günde bakılan üre, sCr, GFR değeri arasında anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Kontrol grubunun birinci günde bakılan KIM-1 düzeyi ile birinci günde bakılan üre, sCr ve GFR değerleri arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 44).

Tablo 44. Hasta grubunun 1 ve 7. gündeki ve kontrol grubunun 1. gündeki KIM-1 değerinin serum üre, kreatinin ve GFR ile ilişkisi

		KIM-1 düzeyi (pg/ μ g kreatinin)					
		Hasta grubu 1. gün		Hasta grubu 7. gün		Kontrol grubu	
		r	p	r	p	r	p
1. Gün	Üre	-0,304	0,047	-0,161	0,296	-0,161	0,296
	Kreatinin	-0,374	0,014	0,260	0,180	0,260	0,180
	GFR	0,304	0,047	0,152	0,326	0,152	0,326
7. Gün	Üre	-0,386	0,011	0,016	0,918		
	Kreatinin	-0,255	0,099	-0,111	0,478		
	GFR	0,117	0,455	-0,124	0,427		

r: Spearman korelasyon katsayısı

Tüm tedaviler incelendiğinde, nefrotoksik ilaç kullanmayan hastalarda birinci ve yedinci gün sCr ve GFR düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmemiş; buna karşılık birinci gün KIM-1 düzeyinin yedinci güne kıyasla anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir (sırasıyla $p=0,111$; $p=0,077$; $p=0,007$). Nefrotoksik ilaç kullanan hastalarda da birinci ve yedinci gün sCr ve GFR düzeyleri benzer saptanmış, ancak birinci gün KIM-1 düzeyi yedinci günden anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0,021$) (Tablo 45).

Tablo 45. Hastaların nefrotoksik ilaç kullanımını ile 1. ve 7. gündeki kreatinin, GFR ve KIM-1 değerinin karşılaştırılması

Nefrotoksik ilaç Alımı	1. Gün	7. Gün	p*	1. Gün	7. Gün	p*	1.gün KIM-1	7. gün KIM-1	p*
	Gün Kreatinin (mg/dl)	Gün Kreatinin (mg/dl)		Glomerül Filtrasyon Hızı (ml/dk/1.73 m ²)	Glomerül Filtrasyon Hızı (ml/dk/1.73 m ²)		(pg/µg kreatinin)	(pg/µg kreatinin)	
Almayan	0,46 (0,33-0,59)	0,36 (0,34-0,55)	0,111	110,00 (92,00-147,00)	129,00 (85,00-196,00)	0,077	1,17 (0,62-1,81)	1,66 (0,99-4,10)	0,007
Alan	0,45 (0,36-0,98)	0,41 (0,27-0,69)	0,353	101,50 (65,07-166,50)	127,50 (78,90-182,50)	0,176	0,75 (0,50-1,21)	1,67 (1,24-2,13)	0,021
p**	0,426	0,532		0,616	0,732		0,171	0,912	

*Wilcoxon işaretli sıralar testi; **Mann-Whitney U testi; Değişkenlerin Ortanca (1-3. Çeyreklik) değerleri verilmiştir.

5.TARTIŞMA

ABH, pediatrik YBÜ hastalarında en az %15 oranında görülen ve artmış morbidite, mortalite ile sağlık harcamalarında önemli artışa neden olan ciddi bir klinik sorundur. Hipoksi, MV ihtiyacı, sepsis, şok ve çeşitli ilaçların kullanımı gibi faktörler nedeniyle YBÜ'ye yatırılan çocuklar ABH açısından yüksek risk altındadır ve bu hastalarda erken tanı ile müdahale hayati önem taşımaktadır olup erken tanı ve tedavi önem arz etmektedir (Robinson ve ark. 2022). Bu bilgiler doğrultusunda, çalışmamızda çocuk YBÜ'de tedavi gören hastaların demografik bilgileri, başvuru ve takip süreçlerindeki klinik özellikleri, rutin laboratuvar parametreleri ile üriner KIM-1 düzeyleri değerlendirilmiş ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda kaydedilen demografik verilere göre, hasta grubunun %51,2'sinin kız, %48,8'inin ise erkek olduğu belirlenmiştir. Literatürde yapılan bazı çalışmalarda ise kız ve erkek hasta oranlarının sırasıyla %44,2 kız - %55,8 erkek; %45,3 kız - %54,7 erkek şeklinde dağıldığı bildirilmiştir (Killien ve ark. 2023; Misirlioglu ve ark. 2023). Literatürde bildirilen oranlar, erkek hastaların daha baskın olduğu bir dağılım göstermekteyken, çalışmamızda kız hasta oranı bir miktar daha yüksek bulunmuştur. Bu farklılığın hasta seçimi, örneklem özellikleri veya bölgesel farklılıklar gibi etkenlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda yaş ortalaması 5,87 yıl olarak belirlenmiş olup, benzer çalışmalarda bu değer sırasıyla 4,6 yıl ve 6,43 yıl olduğu bildirilmiştir (Havan ve ark. 2021; Killien ve ark. 2023). Çalışmamızda, hastaların VKİ için median değer 16,05 kg/m² olarak hesaplanmıştır. Literatürde benzer hasta gruplarında bildirilen median VKİ değeri ise 14,87 kg/m²'dir (Nagpal ve ark. 2025).

Çalışmamızda YBÜ'ye yatış nedenleri arasında en sık görülen durum %62,8 oranıyla solunum sıkıntısı ve hipoksi olarak belirlenmiştir. Benzer çalışmalarda ise yatış nedenlerinin en sık %17,7 oranında kardiyak hastalıklar ve %23,6 oranında cerrahi sonrası bakım olduğu bildirilmektedir (Havan ve ark. 2021; Misirlioglu ve ark. 2023).

Literatürde çocuk YBÜ'ye yatış nedenleri arasında solunum sıkıntısı (%23,3), şok (%18,6), intoksikasyon (%10,1), status epilepticus (%9), travma (%3,6), diyabetik ketoasidoz (%2,9) ve resüsitasyon sonrası bakım (%2,1) ön plandadır (Misirlioglu ve ark. 2023). Çalışmamızda ise hastaların %18,6'sı status epilepticus, %18,6'sı cerrahi sonrası bakım, %11,6'sı intoksikasyon ve %4,7'si resüsitasyon sonrası bakım nedeniyle YBÜ'ye yatırılmıştır. Çalışmamızda cerrahi sonrası bakım amacıyla yatırılan olguların tamamının beyin ve sinir cerrahisi tarafından opere edildiği belirlenmiş olup, literatürde ise bu grupta

en sık kalp damar cerrahisi ve ardından çocuk cerrahisi hastalarının yer aldığı bildirilmektedir (Havan ve ark. 2021).

Çalışmamızda hastaların komorbid hastalıkları arasında en sık görülen üç tanının; %40 oranıyla nöromotor gelişim geriliği, %33,2 oranıyla epilepsi ve %25,6 oranıyla protein-enerji malnütrisyonu olduğu belirlenmiştir. Mevcut literatürde ise süregelen hastalıklar açısından iki çalışmada nörolojik hastalıkların, bir çalışmada kardiyak nedenlerin öne çıktığı; kardiyak hastalıkların en sık olduğu çalışmada da ikinci en sık süregelen hastalık grubunun nörolojik temelli olduğu bildirilmiştir (Havan ve ark. 2021; Killien ve ark. 2023; Misirlioglu ve ark. 2023).

Çalışmamızda hastaların %53,5'ine günlük 1500–2000 ml/m², %30,2'sine ise 2000–2500 ml/m² olacak şekilde %0,9'luk sodyum klorür içeren izotonik özellikte ve %5 dekstroz eklenmiş intravenöz sıvı tedavisi uygulanmıştır. Benzer şekilde, Boreta ve arkadaşları (2024) tarafından yayımlanan Belçika uzlaşısı önerisinde, 10 kg üzeri pediatrik hastalarda sıvı ihtiyacının 1500–1600 ml/m²/gün olarak hesaplanması ve elektrolit içeriği açısından izotonik sıvıların tercih edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bu öneriler, sıvı tedavisinin hasta bazlı ve günlük izleme ayarlanmasının önemini ortaya koymaktadır. Ayrıca benzer alanda yapılan Morice ve arkadaşlarının (2022), intravenöz sıvı miktarının en sık Holliday-Segar yöntemi ile belirlendiği ve 2020 sonrası dönemde izotonik özellikteki mayilerin tercih edildiği bildirilmiştir. Vivek ve arkadaşları (2023) pediatrik YBÜ'de yatan hastaların mayi miktarlarını Holliday-Segar yöntemi ile verdiklerini hastaların %80'ininde izotonik ya da izotonik salin içinde %5 dekstrozlu mayi verdiğini bildirmiştir. Klinikten kliniğe uygulama pratikleri değişiklik gösterse de bizim kliniğimizde de olduğu gibi hastanın mevcut durumuna, serum elektrolit düzeylerine en uygun mayi seçilmesi çoğunlukla da izotonik sıvı verilmesi konusunda literatürde ortak görüş mevcuttur.

Çalışmamızda hastaların %27,9'una herhangi bir elektrolit desteği uygulanmazken, %45'inde hipopotasemi saptanmış ve bu hastaların %69,8'ine replasman ve idame amaçlı potasyum klorür tedavisi verilmiştir. Ayrıca %37,2'sinde eşlik eden hipomagnezemi nedeniyle magnezyum sülfat, %18,6'sında hipokalsemi nedeniyle kalsiyum glukonat ve %16,3'ünde hipofosfatemiye bağlı olarak fosforik asit desteği uygulanmıştır. Bu bulgular, yoğun bakımda izlenen çocuk hastalarda elektrolit dengesizliklerinin oldukça yaygın olduğunu ve klinik müdahale gerektirecek düzeyde sık

karşılaştığını göstermektedir. Literatür incelendiğinde, Sahu ve arkadaşlarının (2025) Hindistan'da gerçekleştirdiği çalışmada, pediatrik YBÜ'ye yatırılan 110 hastanın %25,5'inde hiponatremi, %23,6'sında hipokalsemi, %16,3'ünde hipomagnezemi ve %9,1'inde hipopotasemi saptandığı bildirilmiştir. Bu oranlar, bizim çalışmamızda hipopotaseminin ve buna bağlı replasman ihtiyacının daha ön planda olduğunu göstermektedir. Ishaque ve Hassan'ın (2020) çalışmasında ise hipopotasemi %37,4 ile en sık gözlenen elektrolit bozukluğu olup, onu %29,4 ile hiponatremi izlemiştir. Bu bulgu, bizim çalışmamızdaki hipopotasemi oranıyla paralellik göstermektedir. Öte yandan, Lin ve arkadaşlarının (2021) Çin'de yaptığı geniş çaplı çalışmada, elektrolit düzeylerindeki yüksek değişkenliğin hastane içi mortalite ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Söz konusu çalışmada, potasyum, sodyum ve klorür düzeylerindeki düzensizliklerin mortalite riskini artırdığı gösterilmiştir. Bu bağlamda, elektrolit bozukluklarının yalnızca tespit edilip replase edilmesi değil, aynı zamanda dinamik olarak izlenmesi ve bireyselleştirilmiş elektrolit yönetimi yaklaşımlarının uygulanması gerektiği anlaşılmaktadır. Sonuç olarak, elde ettiğimiz bulgular pediatrik yoğun bakım hastalarında elektrolit dengesinin korunmasının kritik öneme sahip olduğunu ve özellikle hipopotasemi başta olmak üzere sıklıkla karşılaşılan bozuklukların klinik seyir üzerine belirleyici etkiler yaratabileceğini ortaya koymaktadır. Elektrolit yönetiminin rutin izlem protokollerine entegre edilmesi ve rehberler doğrultusunda bireyselleştirilmesi, hasta sonuçlarını iyileştirmeye katkı sağlayabilir.

Çalışmamızda hastaların %72,1'ine inotropik ilaç desteği uygulanmazken; %23,3'üne adrenalin, %7'sine dopamin, %4,7'sine noradrenalin, %2,3'üne dobutamin ve %2,3'üne milrinon tedavisi verildiği saptanmıştır. Bu dağılım, inotropik ilaç kullanımının yalnızca hemodinamik instabilitenin varlığına değil, aynı zamanda hasta bazlı klinik yaklaşımlara ve uygulama alışkanlıklarına göre değişebileceğini ortaya koymaktadır. Literatürde Miranda ve Nadel'in (2023) yaptığı bir çalışmada, özellikle pediatrik sepsis gibi ağır tabloların yönetiminde adrenalin ve noradrenalinin öncelikli ajanlar arasında yer aldığı, dopaminin ise güncel kılavuzlara rağmen halen bazı merkezlerde tercih edildiği, ancak kullanım oranının giderek azaldığı bildirilmektedir. Bu durum, inotropik tedavi tercihlerinin yalnızca hastalık şiddeti ile değil, aynı zamanda merkezler arası protokoller, klinik deneyim ve tedavi alışkanlıklarıyla şekillendiğini göstermektedir. Benzer şekilde, King ve arkadaşlarının (2020) pediatrik kalp cerrahisi sonrası yoğun bakım hastalarında yaptıkları sistematik derlemede, hastaların %90'ında inotropik ya da vazopressör

ajanların kullanıldığı ve en sık tercih edilen ajanların noradrenalin ile dobutamin olduğu bildirilmiştir. Bu yüksek oran, kardiyak cerrahi sonrası dönemin hemodinamik olarak daha yoğun destek gerektiren bir süreç olduğunu düşündürmektedir.

İnotropik ajanların yalnızca uygulanıp uygulanmadığı değil, uygulanan toplam dozun da hasta prognozu üzerinde belirleyici olduğu bilinmektedir. Kallekkattu ve ark. (2022) tarafından yapılan retrospektif bir kohort çalışmada, septik şok tanılı pediatrik hastalarda vasoaktif inotropik skor değerinin 42,5'in üzerinde olmasının mortalite ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, inotropik destek gereksiniminin yalnızca varlığıyla değil, yoğunluğu ile de hasta sağkalımını etkileyebileceğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, Ebrahim ve arkadaşlarının (2025) Etiyopya'da gerçekleştirdiği retrospektif çalışmada, pediatrik YBÜ'ye yatırılan hastaların %20,6'sının mortal seyir gösterdiği ve inotropik destek ihtiyacının mortaliteyle anlamlı ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçlar, düşük ve orta gelirli ülkelerde inotropik tedaviye erişim, izlem sıklığı ve müdahale zamanlaması gibi faktörlerin klinik sonuçlar üzerinde daha belirgin etkiler yaratabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, elde ettiğimiz bulgular, pediatrik yoğun bakım pratiğinde inotropik ajanların gerek seçimi gerekse kullanım yoğunluğunun hastane içi mortalite üzerinde önemli bir belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle, hastalığa özgü protokollerin yanı sıra, hasta başı doz titrasyonuna dayalı bireyselleştirilmiş inotropik yönetim stratejileri geliştirilmelidir.

Çalışmamızda takip edilen hastaların %53,5'ine kan ürünü transfüzyonu uygulanmamışken; %44,2'sine ES, %16,3'üne taze donmuş plazma ve %11,6'sına trombosit süspansiyonu verildiği saptanmıştır. Bu oranlar, transfüzyon kararlarının klinik tabloya ve organ fonksiyon parametrelerine göre bireyselleştirildiğini göstermektedir. Rafique ve arkadaşlarının (2023) benzer pediatrik yoğun bakım hasta grubunda gerçekleştirdiği çalışmada ise en sık uygulanan transfüzyon türünün %44,4 oranıyla taze donmuş plazma olduğu, bunu %33,3 ile ES ve %22,2 ile trombosit süspansiyonunun izlediği bildirilmiştir. Her iki çalışmada da kan ürünü transfüzyonu uygulama sıklığı yüksek olmakla birlikte, komponent tercihlerinde belirgin farklılıklar gözlenmektedir. Bizim çalışmamızda ES uygulamasının ön planda olması, hastaların daha çok anemik tabloyla başvurması ya da kan kaybı eşlik eden durumların daha sık olmasıyla açıklanabilir. Buna karşılık, Rafique ve arkadaşlarının (2023) çalışmasında taze donmuş plazmanın öncelikli tercih edilmesi, koagülopati prevalansının yüksek olduğu bir hasta

profilini düşündürmektedir. Bu farklılıklar, hasta popülasyonundaki klinik özelliklerin yanı sıra, kurumlar arası transfüzyon eşik değerleri ve protokol uygulamalarındaki değişkenliği de yansıtabilir. Elde edilen bulgular, yoğun bakım hastalarında transfüzyon kararlarının yalnızca laboratuvar değerlerine değil, klinik gerekliliklere ve hasta toleransına göre şekillenmesi gerektiğini bir kez daha ortaya koymaktadır. Ayrıca, kan ürünü kullanımının standartlaştırılması ve gereksiz transfüzyonun önlenmesi açısından merkezlere özgü uygulamaların düzenli olarak gözden geçirilmesi önem taşımaktadır.

Çalışmamızda hastaların yalnızca %9,3'üne ilk 24 saat içinde erken enteral beslenme başlandığı saptanmıştır. Bu oran, önerilen klinik rehberlerle karşılaştırıldığında oldukça düşüktür. Erken enteral nütrisyonun, MV süresini kısaltmak, enfeksiyon oranlarını azaltmak ve renal replasman tedavisi gereksinimini düşürmek gibi olumlu etkileri olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir (Fivez ve ark. 2016; Fell ve ark. 2023). Mevcut kılavuzlarda da enteral beslenmenin ideal olarak ilk 6–24 saat içerisinde başlatılması gerektiği vurgulanmaktadır (Mehta ve ark. 2017). Ancak, bizim hasta grubumuzda bu sürenin çoğu zaman aşıldığı ve beslenmeye genellikle 24 saatten sonra geçildiği görülmektedir. Bu durum, klinik pratiğimizde enteral beslenme kararlarının büyük ölçüde hastaların solunum durumu ve gastrointestinal toleransına bağlı olarak şekillendiğini göstermektedir, nitekim erken enteral nütrisyona başlanan hastalarda MV ihtiyacı olmadığı ve oral alımı engelleyen belirgin bir intoleransın eşlik etmediği gözlenmiştir. Buna karşın, MV desteği alan ve solunum sıkıntısı yaşayan hastalarda akciğer aspirasyonunu önleme ve tolere edilebilirliği değerlendirme amacıyla enteral beslenmenin ertelendiği anlaşılmaktadır. Öte yandan, renal replasman tedavisi uygulanan hastalarda yetersiz beslenme oranının %30–55 gibi yüksek düzeylerde olduğu ve bu hastalarda enerji gereksinimlerinin karşılanmasının kritik öneme sahip olduğu da bilinmektedir (Vega ve ark. 2023; Raina ve ark. 2024). Bu nedenle enteral beslenmenin gecikmesi sadece akut klinik durumlara değil aynı zamanda yetersiz enerji alımına bağlı sekonder morbidite gelişiminin de nedeni olabilir. Dolayısıyla elde ettiğimiz bulgular, erken enteral nütrisyon oranlarımızın artırılması gerektiğini ve özellikle ventilatör desteği alan hastalarda enteral beslenmenin güvenli sınırlar içinde erken başlatılabilmesi için ünitemizde mevcut uygulama protokollerinin gözden geçirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Ayrıca ABH gelişen hastalarda enteral beslenmenin zamanlamasına ilişkin karar süreçlerinin daha objektif ölçütlerle belirlenmesine ihtiyaç vardır. Literatürde

bu konuya dair çalışmalar sınırlı sayıda olduğundan, ABH ve enteral nütrisyon ilişkisini daha net ortaya koyacak ileri araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

Çalışmamızda entübasyon gereksinimi %44,2 gibi oldukça yüksek bir oranda izlenmiştir. Bu oran, Pelletier ve arkadaşlarının (2024) Amerika Birleşik Devletleri'nde 27 farklı merkezde gerçekleştirdiği geniş çaplı çalışmada bildirilen %5,3'lük invaziv MV oranının yaklaşık dokuz katıdır. Aynı çalışmada, hastaların %44,5'ine noninvaziv solunum desteği uygulandığı belirtilmiştir. Buna karşılık, çalışmamızda noninvaziv ventilasyon oranı %20,9'da kalmıştır. Bu belirgin farkın, kliniğimizde izlenen hasta profilinin daha ciddi ve komplike olması, hastaların daha geç dönemde başvurması ve invaziv solunum desteğine daha erken başvurma eğiliminden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, yoğun bakım ünitemizde noninvaziv tekniklerin etkinliğini artırmaya yönelik eğitim programlarının yaygınlaştırılması, ekipman olanaklarının geliştirilmesi ve güncel protokoller doğrultusunda klinik uygulamaların gözden geçirilmesi fayda sağlayabilir. Özellikle yüksek akımlı nazal kanül uygulamalarının kullanım sıklığının artırılması, entübasyon gereksinimini azaltarak daha koruyucu bir solunum desteği stratejisi oluşturabilir.

Çalışmamızda, görüntüleme amacıyla kontrast madde uygulanan hastaların %11,7'sine gadolinyum ve %9,3'üne iyot içerikli kontrast madde verildiği saptanmıştır. Literatürde YBÜ'ye yatırılan pediatrik hastalarda kontrast madde kullanım oranlarını doğrudan raporlayan çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bununla birlikte kontrast madde maruziyeti ile ABH gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Son yıllarda yayınlanan araştırmalar kontrast ilişkili ABH'nin daha nadir görülmesine rağmen klinik olarak ağır seyredebileceğini ortaya koymuştur (McDonald 2023). Hem yatan hem ayaktan pediatrik hastaları kapsayan, on yıllık veriye dayanan Calle-Toro ve arkadaşlarının (2023) çalışmasında bilgisayarlı tomografi çekilen hastaların %45,6'sına iyotlu kontrast madde uygulandığı, bu grupta ABH insidansının %1,4 iken kontrastsız çekim yapılan grupta ise %1,6 olduğu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı rapor edilmiştir. Öte yandan Wang ve arkadaşları (2024) tarafından Çin'de hastanede yatan pediatrik hastalarda yürütülen beş yıllık retrospektif çalışmada hastaların %19'unda görüntüleme yöntemine başvurulduğu, %21,5 oranında hem iyotlu hem de gadolinyum bazlı kontrast madde maruziyeti bildirilmiş. Yine aynı çalışmada pediatrik YBÜ'de yatan hastalarda %10,2 oranında bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans

görüntülemeye başvurulduğunu iyotlu kontrast madde maruziyetinin kontrol grubuna göre ABH riskini artırdığı, gadolinyum maruziyetinin ise kontrol grubuna göre ABH riskini artırmadığı istatistiksel olarak bulunmuştur bütün bu sonuçlara ek olarak kontrast maruziyeti olan iki yaş altı hastaların ABH riski iki yaş üzeri hastalardan daha yüksek bulunmuş ve iki yaş üzeri popülasyonun hem gadolinyum hem iyotlu kontrast madde maruziyeti sonrası kontrol grubuna göre ABH riski belirgin artmış olarak tespit edilmiştir. Elde ettiğimiz bulgular ve güncel literatür birlikte değerlendirildiğinde kontrast madde kullanımının ABH gelişimi açısından taşıdığı potansiyel riskin hasta bazlı olarak değerlendirilmesi gerektiği anlaşılmaktadır, kliniğimize yatan hastaların nörolojik hastalıklarının olması, tedaviye dirençli solunum sıkıntılarının eşlik etmesi başta nedenler olmak üzere görüntüleme oranlarının daha yüksek saptanmış olduğunu, ayrıca pediatrik yoğun bakım ünitelerinde kontrast madde kullanım oranları, tercihi ve ABH ile olan ilişkisi üzerine yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

ABH risk skor değerlendirmesi yüksek olan, idrar çıkışı azalan, akut idrar retansiyonu gelişen, cerrahi operasyon sonrası izlem gerektiren ve genel klinik durumu kötü seyreden hastalar ünitemizde üriner kateterizasyon ile takip edilmiştir. Bu grup, çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların %65,1'ini oluşturmaktadır. Jin ve arkadaşlarının (2023) dokuz farklı ülkede erişkin ve çocuklardan oluşan toplam 212 cerrahi ve dahili YBÜ'yü kapsayan çok merkezli çalışmasında tüm üriner kateterizasyon uygulamalarının %8,9'unun pediatrik yoğun bakım ünitelerinde gerçekleştirildiği bildirilmiştir.

ABH'ye neden olma potansiyeli bulunmasına rağmen tedavi sürecinde sıklıkla tercih edilen diüretik ajanlardan biri olan furosemid çalışmamızda hastaların %37,2'sine uygulanmamıştır. Buna karşılık, yedi gün boyunca toplamda 4 mg/kg'dan fazla furosemid kullanan hastaların oranı %32,6 olarak belirlenmiştir. Furosemid uygulama yöntemi incelendiğinde hastalarımızda tercihin intravenöz bolus enjeksiyon şeklinde olduğu gözlenmiştir. Bu tedavi yönteminin tercih edilme nedeni olarak sıvı aşırı yüklenme yüzdesinin günlük olarak hesaplanmasının ardından acil müdahale gerekliliği öne çıkmaktadır. Vivek ve arkadaşlarının (2023) çocuk YBÜ'de gerçekleştirdikleri retrospektif çalışmada ise furosemidin bolus uygulamaya bağlı komplikasyonlarını önlemek amacıyla sürekli infüzyon şeklinde uygulandığı ve kullanılan doz aralığı 0,05–0,4 mg/kg/saat tercih edildiği bildirilmiştir. Çalışmamızda furosemid dışı en sık

kullanılan diüretik ajan olarak osmotik etkili mannitol tespit edilmiştir. Bu durumun kliniğimizde özellikle beyin ödemi tedavisinde mannitolün yaygın olarak tercih edilmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Rodrigues ve arkadaşlarının (2023) çalışmasında mannitolün uzun süreli ve yüksek doz kullanımının paradoksal olarak rebound intrakraniyal hipertansiyon ve renal komplikasyonlara yol açabileceği bildirilmektedir. Bu nedenle mannitol uygulamalarının klinik endikasyonlara dayalı, dikkatli sıvı ve elektrolit takibi ile sürdürülmesi önem arz etmektedir.

Çalışmamızda sedoanaljezi amacıyla en sık tercih edilen ilaç grubunun benzodiazepinler olduğu görülmüş bu grup içinde de en yaygın tercih edilen ajan midazolam olmuştur. Bu tercihin hasta grubumuzun kritik düzeyde kötü klinik seyir gösteren çocuklardan oluşması, invaziv MV ihtiyacının yüksekliği ve ventilasyon güvenliğinin sağlanmasında midazolamın diğer ajanlara kıyasla daha etkili olmasının etkili olduğu düşünülmektedir. Noninvaziv MV uygulanan ya da girişimsel işlem planlanmayan hastalarda ise yan etki profili de göz önünde bulundurularak birinci tercih olarak deksmedetomidin kullanılmıştır. Öte yandan septik şok tanısıyla izlenen hastalarda sedatif ajan olarak ketamin birincil olarak uygulanmış, hastanın sedasyon ve klinik ihtiyacına göre ikincil ajan kullanımı değerlendirilmiştir. Yang ve arkadaşlarının (2022) on yılı kapsayan on üç çalışmanın analiz edildiği araştırmalarında pediatrik YBÜ'lerde kullanılan sedoanaljezi uygulamalarında karşılaşılan güçlüklerin; hasta heterojenliği, kullanılan ilaçların uzun dönem nörobilişsel etkileri, hedeflenen sedasyon derinliği ve planlanmamış ekstübasyon gibi istenmeyen durumların dengelenmesiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Kliniğimizde de benzer parametreler göz önünde bulundurularak ilaç tercihleri yapılmış ve ilaç seçimi açısından zorlanılan noktalarında benzer olduğu görülmüştür. Pediatrik YBÜ'lerde sedoanaljezi uygulamaları için kanıta dayalı önerilerle rehberlik edebilecek yeterli sayıda çalışma bulunmamakla beraber bazı ajanların mortalite ve morbidite ile yakından ilişkisi olması nedeniyle kullanım sıklıklarında azalma olmuştur. Yang ve arkadaşlarının (2022) da çalışmasında belirttiği üzere bu ajanlardan biri olan propofolün son on yılda kullanım oranı azalmış olup, çalışmamızda da yan etki profili ve olası olumsuz sonuçları nedeniyle hiçbir hastada propofol kullanılmamıştır.

Daverio ve arkadaşlarının (2022) Avrupa'daki yirmi yedi ülkenin verilerini kapsayan çalışmasında sedoanaljezi uygulamaları açısından en sık tercih edilen

kombinasyonun benzodiazepin grubundan midazolam ve opioid türevi ajanlardan fentanil olduğu bildirilmiştir. Fentanilin %51 oranında midazolamın %71 oranında tercih edildiği saptanmıştır. Aynı çalışmada, ikinci en sık tercih edilen ilacın %56 oranıyla ketamin, üçüncü sırada ise %54 oranıyla deksmedetomidin olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu yirmi yedi Avrupa ülkesinde analjezik olarak opioid türevi tercih edilmediğinde %82,3 oranında parasetamolün tercih edildiği ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda da en sık kullanılan ikili sedoanaljezi kombinasyonunun midazolam ve fentanil olduğu tespit edilmiştir. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda ketamin %23,3 oranıyla ikinci en sık tespit edilen ajan olmuştur. Opioid kullanımının uygun görülmediği hastalarda ise yine literatürle paralel şekilde, %37,2 oranında parasetamol kullanıldığı saptanmıştır. Parasetamolün NSAİİ'lere göre daha sık tercih edilmesinin gastrointestinal ve renal sistem üzerine yan etkilerinin daha az olması ve güvenilirliğinin iyi bilinmesiyle ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Pediyatrik YBÜ'ler, hastaların klinik durumlarının kritik olması, invaziv girişim sıklığının fazlalığı ve nazokomial enfeksiyonların yaygınlığı antibiyotik kullanımının oldukça yoğun olduğu birimlerdir. Simó Nebot ve arkadaşlarının (2022) yirmi sekiz yataklı pediyatrik YBÜ'de gerçekleştikleri çalışmada daha çok cerrahi hasta takibi yapıldığı ve hastanenin diğer bölümlerine kıyasla 1,5 kat fazla antibiyotik kullanıldığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada en sık kullanılan antibiyotiğin amoksisilin- klavulanik asit olduğu, bunu ikinci sırada ikinci kuşak sefalosporinlerden sefazolin, üçüncü sırada glikopeptit grubundan vankomisin ve dördüncü sırada ise üçüncü kuşak sefalosporinlerden seftriaksonun izlediği bildirilmiştir. Sefazolinin bu çalışmada literatürdeki diğer çalışmalara göre daha fazla kullanılması cerrahi hastalarının preoperatif ve postoperatif takibinin yapılmasına bağlanmıştır. Antiviral ajanlar arasında en sık asiklovir ve antifungal ajanlar arasında ise amfoterisin B'nin kullanıldığı tespit edilmiştir. Fenner ve arkadaşlarının (2024) İsviçre'de iki yıllık verileri kapsayan çalışmada ise %32,8 penisilin grubu ilaçlarının ilk sırada, %22 oranıyla sefalosporinler ise ikinci sırada kullanıldığı gösterilmiştir. Singh ve arkadaşlarının (2024) Hindistan'da yürüttüğü çalışmada en sık kullanılan antibiyotiğin seftriakson olduğu bunu sırasıyla vankomisin, meropenem ve kolistinin izlediği bildirilmiştir. Sharma ve arkadaşlarının (2020) yaptığı çalışmada ise birinci sırada seftriakson, ikinci sırada penisilin grubundan amoksisilin klavulanik asit üçüncü sırada vankomisin ve dördüncü sırada meropenem yer almıştı. Çalışmamızda elde edilen bulgular, genel olarak literatürle uyumludur. En sık

kullanılan antibiyotik %48,8 oranıyla üçüncü kuşak sefalosporinler olup bunu %32,6 meropenem ve %30,3 ile penisilin grubu antibiyotikler takip etmiştir. Glikopeptit grubu antibiyotiklerden teikoplanin %16,3 kullanılırken vankomisin %9,3 oranında tercih edilmiştir. Vankomisine kıyasla teikoplaninin kullanım oranının daha yüksek olmasının doz sayısının daha az olması kaynaklı kullanım kolaylığı ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda en sık kullanılan antiviral ilaçlar %7 oranlarıyla asiklovir ve oseltamivir olurken en sık kullanılan antifungal ajanın %4,7 oranı ile flukonazol olmuştur. Literatür ile karşılaştırıldığında çalışmamızda saptanan farklılıkların YBÜ'deki antibiyotik direnç durumu, hastaların yatış nedenleri ve yatış döneminde gelişen enfeksiyon etkenlerine bağlı olarak şekillenmiş olabileceği düşünülmektedir.

Başta antibiyotikler olmak üzere kullanılan tüm nefrotoksik ilaçlar açısından değerlendirildiğinde Hu ve arkadaşlarının (2022) Çin'de yaptığı dokuz yılı kapsayan çalışmasında furosemid, albümin, fentanil, vankomisin ve milrinon alan hastalarda ilaç ilişkili ABH geliştiği bildirilmiştir. Gowa ve arkadaşlarının (2021) çalışmasında ABH olmayan hastalarda %96,2 oranında nefrotoksik ilaç kullanımı, %3,2 oranında ise nefrotoksik ilaç kullanımı saptanmıştır. Aynı çalışmada ABH gelişen tüm hastalarda nefrotoksik ilaç kullanımı olduğu bildirilmiştir. Mohamed ve arkadaşlarının (2022) yenidoğan YBÜ'de yaptığı bir çalışmada ise hastaların %74'üne nefrotoksik ilaç verildiği gözlenmiştir. Çalışmamızda hastaların %55,8'inde nefrotoksik potansiyeli yüksek ilaç kullanımı saptanmıştır. Yenidoğan ve yenidoğan dönemi dışındaki hastalar arasındaki klinik farklılıkların tercih edilen ilaçlardaki değişkenliğe yol açtığı ve bu durumun gözlenen oran farkına etki ettiği düşünülmektedir.

Pediyatrik yoğun bakım hastalarında klinik tabloyu değerlendirmede tam kan parametrelerinin tanısal ve prognostik değeri önemlidir. Bu bağlamda çalışmamızda yoğun bakımda izlenen hastalar ile sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubunun hematolojik parametreleri ve akut faz reaktanları karşılaştırılarak incelenmiştir. Sepsis tanısı açısından değerlendirilen başlıca parametreler arasında yer alan lökosit sayısı, ortalama trombosit hacmi, CRP ve ESH düzeyi hasta grubunda hem birinci gün hem yedinci gün ölçümlerinde kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Buna karşılık trombosit sayısı ve hemoglobin düzeyleri hasta grubunda anlamlı düşük bulunmuştur. Aygün ve arkadaşlarının (2020) beş yılı kapsayan çalışmasında sepsis durumu incelenmiş benzer şekilde hastaların lökosit sayısı, CRP, ESH düzeylerinin

sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek ve trombosit sayısı ile hemoglobin düzeylerinin ise anlamlı olarak düşük olduğu bildirilmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar bu çalışma ile paralellik göstermektedir. Tam kan tetkiki parametrelerindeki bu anlamlı farkın enfeksiyon ve sepsis durumu ile eşlik eden kronik hastalıklar ve kullanılan ilaçlardan kaynaklandığı düşünmekteyiz. Ayrıca, hasta grubumuzda yedinci gün lökosit sayısı ve ESH düzeylerinde birinci güne kıyasla belirgin bir azalma saptanmıştır. Bu bulguların, enfeksiyon tedavisinin etkisiyle inflamatuvar yanıtın azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak CRP düzeylerinde benzer şekilde anlamlı bir değişim izlenmemiştir. Bu durumun, CRP'nin sepsis sürecindeki dinamik seyrine, hastaların eşlik eden klinik durumlarına ya da bireysel yanıt farklılıklarına bağlı olabileceği değerlendirilmektedir.

Böbrek fonksiyonlarının durumunu değerlendirmede en sık ve klasik olarak başvuru parametre olan sCr düzeyi kontrol grubunda hem hasta grubunun birinci günü ve hem de yedinci günüyle karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır. Benzer şekilde GFR düzeyi de kontrol grubunda hasta grubuna göre belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. Bu bulgular organ yetmezliği riski yüksek, çoklu ilaç kullanımı olan ve YBÜ'de tedavi gören hasta grubunun klinik özellikleri dikkate alındığında beklenen bir sonuç olarak değerlendirilmektedir. Öte yandan serum üre düzeyleri açısından kontrol grubu ile hasta grubu arasında farklılık saptanmamıştır. Serum üre düzeyinin diğer böbrek fonksiyon parametreleriyle uyumsuzluk göstermesi bu değerlerin renal fonksiyonu doğrudan ve güvenilir şekilde yansıtamadığını düşündürmektedir. Üre düzeylerinin bu biçimde etkilenmesinde bazı hastalarda uygulanan yoğun hidrasyon tedavisi, protein enerji malnütrisyonu, solunum sıkıntısına bağlı yetersiz beslenme ve proteinden fakir diyet gibi klinik durumların yanı sıra hastaların önemli bir kısmında kortikosteroid kullanım oranının yüksek olması gibi faktörlerin rol oynamış olabileceği, çalışmamız kapsamında elde edilen veriler doğrultusunda gündeme gelmektedir.

Hastaların yedinci gün idrar çıkış miktarının birinci güne kıyasla daha yüksek bulunmasının tedavi sürecinde uygulanan furosemid ve diğer diüretik tedaviler, hidrasyon uygulamaları ve kan ürünü transfüzyonları ile yakından ilişkili olduğu değerlendirilmektedir. Bu nedenle idrar çıkışı parametresinin ABH tespitinde böbrek fonksiyonunu yansıtmada faydalı olmakla birlikte tedavi sürecine bağlı olarak çeşitli faktörlerden etkilenebileceği ve bu nedenle tek başına değerlendirildiğinde sınırlılıklar

içerebileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda idrar çıkışının doğru ve güvenilir biçimde izlenmesi kritik öneme sahiptir. Literatürde, pediatrik ve erişkin yoğun bakım ünitelerinde otomatik ürinometre ile manuel ölçüm yöntemlerini karşılaştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur. Slettengren ve arkadaşlarının (2019) pediatrik YBÜ’de gerçekleştirdiği çalışmada manuel ve otomatik yöntemler arasında ölçüm doğruluğu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Öte yandan Minor ve arkadaşlarının (2021) erişkin YBÜ’de gerçekleştirdiği çalışmada ise manuel idrar çıkışı ölçümlerinin otomatik sistemlere göre daha hatalı olabileceği ve bunun da ABH tespitini zorlaştırabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda idrar çıkışı dikkatli bir şekilde manuel olarak izlenmiş olsa da, mevcut literatür doğrultusunda ilerleyen süreçte otomatik ölçüm yöntemlerinin değerlendirilmesi gerektiği bu ölçümlerin manuel verilerle karşılaştırılarak en güvenilir yöntemin belirlenmesinin önemli olduğu kanaatine varılmıştır.

Yedi günlük hasta takibimizde spot idrarda protein ve albumin atılımının ABH tanısında yol gösterebileceği öngörüsü ile kontrol grubunda elde edilen değerlerin hasta grubunun hem birinci hem yedinci gün düzeylerine göre daha düşük tespit edilmesi, hastalarda ateş, enfeksiyon, sepsis ve inflamasyon, kontrast madde maruziyeti ve nefrotoksik ilaç kullanımı gibi ABH gelişimine zemin hazırlayan birçok faktörün varlığı ile ilişkilendirilmiştir. Hastaların birinci ve yedinci gün düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamış olması ise uygulanan antiinflamatuvar tedaviler, beslenme problemleri ve buna bağlı proteinden fakir diyet, karaciğer hasarına sekonder albümin sentezinde azalma ve bazı hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ve aldosteron reseptör blokörü tedavisinin kullanımı ile açıklanabilir niteliktedir. Saygili ve arkadaşlarının(2023) çalışmasında da koronavirüs hastalığı-19 geçiren çocuk hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun değerlendirilmesinde ABH gelişip gelişmemesine bakılmaksızın hasta grubunda albümin atılımının anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Ancak, ateşi olan ve olmayan hastalar arasında albümin atılım düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Hastaların tam idrar tahlilinde steril piyüri saptanmış olup, bütün lökosit görülen hastalarda idrar kültürleri negatif sonuçlanmıştır.

Hastaların ABH öngörmede kullanılan RAI, sRAI ve NINJA risk skorlamalarını değerlendirmeye yönelik çalışmalar literatürde mevcuttur. Ribeiro-Mourão ve arkadaşlarının (2021) Avrupa’da pediatrik YBÜ’lerde yürüttüğü üç yıllık retrospektif

çalışmada hastaların %17'sinde RAI pozitif olarak saptanmıştır. RAI pozitifliği saptanan hastalarda sCr düzeyine ve KDIGO kriterlerine dayalı ABH evrelemesine kıyasla daha yüksek öngörü gücüne sahip olduğu bildirilmiştir; ayrıca MV'de kalış süresi, mortalite ve renal replasman tedavi ihtiyacının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Soliman ve arkadaşlarının (2023) Orta Doğu'da iki üçüncü basamak hastanede yürüttüğü bir yıllık prospektif çalışmada ise %19,9'unda RAI yüksek riskli bulunmuştur. RAI'nın ABH tanısını öngörmede ve gelişebilecek komplikasyonlar ile morbidite açısından anlamlı ölçüde başarılı olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ise hastaların %32,6'sında RAI skoru pozitif olarak saptanmıştır. Çalışmamızda elde edilen RAI pozitiflik oranı bildirilen oranlardan belirgin şekilde yüksektir. Bu durum, hasta grubumuzun klinik özellikleri, başvuru anındaki hastalık şiddeti ve yoğun bakım uygulamalarındaki farklılıklar gibi çeşitli faktörlerle ilişkili olabilir. sRAI ile ilgili çok merkezli ve prospektif olarak yürütülen Stanski ve arkadaşlarının (2023) çalışmasında hastaların %39'unda sRAI pozitif bulunmuştur. Çalışmamızda ise sRAI pozitiflik oranı %18,6 olarak saptanmıştır. Sepsis tanısıyla izlenen hasta oranımız %9,3 olup bu sonuçlar doğrultusunda yalnızca sepsisin ABH için bir risk faktörü olduğuna odaklanmaktansa objektif bir skorlama sistemi aracılığıyla riskli hastaların belirlenmesinin daha etkili önlem alma ve etken müdahale açısından önemli bir avantaj sağladığı kanaatindeyiz. Hastaların yatış nedenleri ve klinik özellikleri ile YBÜ'de MV ve vazoaktif ilaç tedavisinin başlama zamanı, trombosit sayısını etkileyebilecek ilaçların kullanımı gibi değişkenler dikkate alındığında; literatür ve çalışmamızda bildirilen sRAI pozitiflik oran farklılığının bu faktörlerden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. NINJA skor analizinde ise Goldstein ve arkadaşlarının (2020) dokuz merkezde prospektif yürüttüğü çalışmada skor pozitifliği ile tedavi planı çizilen tek bir merkezde %62 oranında ABH'de azalma görülürken tüm çalışmada %23,8 oranına azalma saptanmıştır. Çalışmamızda %60,5 hastada NINJA risk pozitifliği saptanmış ve bu durumun amikasin kullanımı nedeni değil çoklu nefrotoksik ilaç tedavisi nedeniyle olduğu görülmüştür. ABH gelişme riski taşıyan hastaların erken dönemde belirlenebilmesi ve zamanında müdahale edilebilmesi için bu skorlama sistemlerinin klinik uygulamalarda daha yaygın şekilde kullanılması gerektiği ve bu konuda daha fazla sayıda çok merkezli, prospektif çalışma yapılmasının önem arz ettiği kanaatindeyiz.

ABH'yi öngörmede ve hasarın evrelemesinde KDIGO, pRIFLE, AKIN, pROCK gibi kriterlerden üçünün karşılaştırıldığı Gao ve arkadaşlarının (2023) kalp cerrahisi

geçiren hastalarda yürüttüğü bir yıllık ve prospektif çalışmada, KDIGO kriterlerine göre %38,7'sinde ABH geliştiği bunların %26,1'inin evre 1, %10,2'sinin evre 2 ve %2,4'ünün evre 3 olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada pRIFLE kriterlerine göre ABH sıklığı %44,8 olarak saptanmış olup; %33,9'unda risk, %10,9'unda ise hasar düzeyinde bozulma tespit edilmiştir. pRIFLE kriterleriyle ABH tanısı alan hastaların KDIGO ve pROCK kriterleri ile ABH tanısı alan tüm hastaları kapsadığı belirlenmiştir. Benzer şekilde Tai ve arkadaşlarının (2021) otuz altı pediatrik YBÜ'de yürüttüğü üç yıllık retrospektif çalışmada pRIFLE kriterlerini karşılayan tüm hastaların KDIGO kriterlerine de uyduğu bildirilmiştir. Shah ve Dave'in (2025) pediatrik YBÜ'ye yönelik çalışmasında; pRIFLE ve KDIGO kriterlerine göre ABH oranları sırasıyla risk/evre 1 %29,1 ve %29,63; hasar/evre 2 oranları %12,61 ve %11,11; yetmezlik/evre 3 oranları ise %57,66 ve %59,26 olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada, pRIFLE ve KDIGO kriterlerinin ABH'yi teşhis etmede ve evrelemede AKIN kriterlerine göre daha güvenilir olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda da pRIFLE ve KDIGO kriterlerine göre ABH oranları sırasıyla risk/evre 1 %37,2 ve %34,9; hasar/evre 2 oranları %4,7 ve %2,3; yetmezlik/evre 3 oranları ise %9,3 ve %9,3 olarak tespit ettiğimiz bu sonuçlarda risk/evre 1 hastalar literatür ile paralellik göstermekteyken, hasar/evre 2 ve yetmezlik/evre 3 olan hastaları daha düşük oranda saptanmıştır. Bu farklılığın hastaların klinik durumuna bağlı olarak gelişebileceği, kalp cerrahisi geçiren hastalarda ABH riskinin daha yüksek olabileceği, idrar çıkışı ile yapılan evrelemelerde ölçüm hataları nedeniyle tanının daha iyi ya da kötü evrelerde konulabileceği gibi etkenlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Pediatrik YBÜ'de yatan hastalarda ABH gelişmesine neden olabilecek birçok etken bulunmaktadır. Sepsis, hipoksi, şok ve nefrotoksik ilaç maruziyeti bu nedenlerin başında gelmektedir. Çalışmamızda hastaların birinci ve yedinci günlerdeki üriner KIM-1/kreatinin düzeyleri ölçülerek bu tür maruziyetler ve risk faktörleri doğrultusunda proksimal tübül başta olmak üzere tübüler hasara bağlı idrarda ekspresyonu artan KIM-1'in seyrinin değerlendirilmesi yapıldı. Kontrol grubunu oluşturan herhangi bir hastalığı ya da risk faktörü bulunmayan bireylerde saptanan üriner KIM-1/kreatinin düzeyi hasta grubunun hem birinci hem de yedinci gün değerlerinden anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Hasta grubunda ise birinci gün KIM-1/kreatinin düzeyi yedinci gün düzeyine kıyasla anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Bu durum başvuru anında ve takibinde hastaların yaşadığı solunum ve dolaşım problemleri sonucunda gelişen hipoksiye sekonder olarak uygulanan MV ihtiyacı ve kullanılan ilaçlar da dâhil olmak

üzere tüm risk faktörleri göz önünde bulundurulduğunda artan KIM-1 seviyelerinin klinik açıdan anlamlı olduğunu göstermektedir. Ayrıca yatış süresince idrar KIM-1 düzeyinin aralıklı takibinin böbrek hasarının ilerleyişi açısından değerli bilgiler sağlayabileceği kanaatine varılmıştır. Bu sonuçlar Saygılı ve arkadaşlarının (2023) Türkiye'de üç merkezi kapsayan prospektif özellikteki çalışması ile de örtüşmektedir. Söz konusu çalışmada koronavirüs hastalığı-19 tanısı ile izlenen hasta grubunun üriner KIM-1/kreatinin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu ve bu durumun subklinik ABH tanısının konulmasında biyobelirteç olarak KIM-1'in kullanılmasının faydalı olacağını belirtmektedir.

Bu bağlamda çalışmamızda idrar KIM-1/kreatinin oranının ABH'yi öngörmedeki tanısal gücü oldukça yüksek bulunmuştur. ROC analizine göre birinci gün için AUC 0,943, yedinci gün için ise AUC 0,973 olarak hesaplanmıştır. Özellikle yedinci gündeki ölçümde özgüllüğün %100,0, pozitif prediktif değer ise %100,0 olarak saptanması, bu biyobelirtecini klinik karar verme sürecinde son derece değerli olduğunu göstermektedir. Sisplatin ve ifosfomid kemoterapi tedavisi alan çocuk hastalarda KIM-1 biyobelirtecini değerlendiren Miloševski-Lomić ve arkadaşlarının (2025) çalışmasında KIM-1/kreatinin oranı için bildirilen AUC değeri 0,85; duyarlılık %80 ve özgüllük %90 olarak raporlanmıştır. Bizim çalışmamızda gözlenen AUC değerleri, bu çalışmadaki verilere kıyasla daha yüksektir, bu da KIM-1'in ABH tanısında daha güçlü bir ayırt edici özellik gösterdiğini düşündürmektedir. Söz konusu farkın hasta popülasyonlarındaki farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Zira bizim çalışmamızda değerlendirilen popülasyon, çoklu organ disfonksiyonu, sepsis, ventilatör desteği gibi çok faktörlü risklerin bulunduğu YBÜ hastalarından oluşurken; karşılaştırılan çalışmada ise nefrotoksik kemoterapi alan ancak hemodinamik olarak daha stabil bir grup olan onkoloji hastaları değerlendirilmiştir. Bu durum KIM-1'in farklı klinik senaryolarda benzer şekilde yüksek prediktif değer gösterebildiğini ancak ROC performansının popülasyonun klinik yüküne bağlı olarak değişebileceğini ortaya koymaktadır. Her iki çalışma birlikte değerlendirildiğinde, KIM-1 biyobelirtecini ABH'nin erken tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip klinik kullanımı kolay ve değerli bir gösterge olduğu teyit edilmektedir.

Çalışmamızda hasta grubunun birinci gününde ölçülen üriner KIM-1 düzeyleri ile aynı gün serum üre ve sCr düzeyleri arasında anlamlı negatif, GFR düzeyi ile ise anlamlı

pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu KIM-1'in glomerüler fonksiyon parametrelerinden farklı olarak özellikle proksimal tübüler hasarı yansıtan bir biyobelirteç olduğunu desteklemektedir. Aynı şekilde birinci gün KIM-1 düzeyi ile yedinci gün üre düzeyi arasında da anlamlı negatif korelasyon izlenmiş olup bu durum KIM-1'in akut fazda klinik gidişatı öngörebilecek potansiyel bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir. Ancak birinci gün KIM-1 düzeyi ile yedinci gün sCr ve GFR düzeyleri arasında ve benzer şekilde yedinci gün KIM-1 düzeyi ile herhangi bir günün klasik böbrek fonksiyon parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu sonuçlar KIM-1'in özellikle erken evre tübüler hasar tespiti açısından duyarlı olduğunu ancak geç dönemdeki glomerüler fonksiyonları yansıtmakta sınırlı kaldığını göstermektedir. Kontrol grubunda ise KIM-1 ile klasik biyokimyasal parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olması bu biyobelirtecin fizyolojik sınırlar içinde stabil seyrettiğini ve patolojik durumlarda artış gösterdiğini desteklemektedir. Peng ve arkadaşlarının (2022) sağlıklı bireylerde yürüttükleri çalışmada KIM-1'in yaşla birlikte artış gösterdiği, GFR ile ise negatif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Bu durum KIM-1'in yalnızca patolojik değil, fizyolojik yaşlanma sürecinde de renal tübüler fonksiyonlar ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Benzer şekilde erişkin YBÜ'de Brozat ve arkadaşlarının (2024) gerçekleştirdiği çalışmada ABH gelişen hasta grubunda KIM-1 seviyeleri ile sCr düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon, GFR ile ise anlamlı negatif korelasyon saptanmış olup, bu bulgular KIM-1'in erken dönemde tübüler hasarı yansıtarak klasik böbrek fonksiyon belirteçlerinden bağımsız bilgi sunabileceğini desteklemektedir.

ABH risk skorları ve evrelemelerine bakıldığında Ostermann ve arkadaşları (2024) RAI kullanılarak sınıflandırılan hastalarda böbrek hasarı biyobelirteçlerinin dinamik takibinin hastalığın gidişatını tahmin etmede önemli bir rol oynayabileceği vurgulanmıştır. Bu çalışmada RAI yüksek olan hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğunun biyobelirteçlerle daha erken ve daha belirgin şekilde ortaya konabildiği belirtilmiştir. Çalışmamızda hastalarda ABH riskinin öngörülmesi amacıyla uygulanan RAI, sRAI ve NINJA skorlama sistemlerine göre KIM-1, sCr ve GFR değişimleri karşılaştırılmıştır. RAI düşük riskli hastalarda birinci günden yedinci güne sCr düzeyinde anlamlı bir azalma; buna paralel olarak GFR ve idrar KIM-1/kreatinin düzeylerinde ise anlamlı bir artış gözlenmiştir. Bu durum, hastalığın erken döneminde oluşan fonksiyonel bozulmanın klinik stabilizasyon ve tedavi yanıtıyla birlikte düzeldiğini ya da hasar devam etse bile klasik belirteçlerin tanı için yeterli olmadığı düşündürmekle beraber tübüler

hasarın ise KIM-1 aracılığıyla izlenebilir olduğunu göstermektedir. RAI yüksek riskli hastalarda ise yedinci gün sCr düzeyinin artması ve GFR'nin düşmesi, böbrek fonksiyonlarının kötüleştiğini göstermektedir. Aynı zamanda KIM-1 düzeylerinde gözlenen anlamlı artış artan tübüler hasarın yansıması olarak değerlendirilmiştir. RAI'ye göre yapılan iki grup karşılaştırmasında yedinci gün sCr düzeyinin düşük riskli hastalarda anlamlı düzeyde daha düşük, GFR düzeyinin ise anlamlı düzeyde daha yüksek saptanması bu skora sisteminin ABH riskini öngörmeye etkili bir araç olduğunu desteklemektedir. KIM-1 düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da yüksek riskli hastalarda gözlenen artış eğilimi klinik açıdan dikkat çekicidir. sRAI gruplamasında elde edilen bulgular RAI sınıflaması ile paralellik göstermektedir. Bu durum sepsis gibi yüksek riskli hasta alt gruplarının RAI üzerinden yapılan değerlendirmeyle benzer şekilde öngörülebildiğini düşündürmektedir. YBÜ'ye yatan hastalar için her iki skora analizin de yapılmasının gerekli olduğunu ve bu iki skora sisteminin karşılaştırmaya dayalı güvenilirlik ve kullanılabilirlik açısından daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. NINJA risk değerlendirmesinde ise nefrotoksik ilaç maruziyeti olan hastalarda sCr ve GFR düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmamış olması, ancak KIM-1 düzeyinin yedinci günde birinci güne göre yüksek seyretmesi subklinik tübüler hasarın biyobelirteç düzeyinde izlenebileceğini göstermektedir. NINJA değerlendirmesinde riski olmayan hastalarda sCr düşüşü ve GFR artışı risk olmaması ile uyumlu olup, KIM-1 düzeylerinde yedinci günde birinci güne göre anlamlı artış olması ise hasar tespitinde KIM-1'in mutlaka diğer parametrelerin yanına eklenerek değerlendirilmesinin gerekliliğini göstermektedir. Elde edilen tüm bu veriler, RAI, sRAI ve NINJA skora sistemlerinin hem fonksiyonel hem de yapısal böbrek hasarını öngörmeye ve hastalık sürecini izleme açısından klinik pratikte yol gösterici olduğunu, KIM-1'in ise bu sistemlerle birlikte kullanıldığında ABH tanısında değerli bir tamamlayıcı biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir. Son yıllarda, risk skorlamaları ile KIM-1 düzeyi arasındaki doğrudan ilişkiyi ortaya koyan güncel çalışmalara literatürde sınırlı düzeyde rastlanmaktadır. Bu açıdan çalışmamızın söz konusu biyobelirteç ile klinik risk sınıflamaları arasındaki bağlantıyı değerlendirmesi bakımından literatüre katkı sağlayacağını düşünülmektedir.

Çalışmamızda böbrek fonksiyonlarının hem klasik hem de biyobelirteç temelli parametre ile değerlendirilmesi amacıyla hastalar pRIFLE ve KDIGO kriterlerine göre ABH riski açısından sınıflandırılmış ve takip süresince sCr, GFR ve idrar KIM-

1/kreatinin düzeylerindeki değişimler karşılaştırılmıştır. pRIFLE'ye ve KDIGO'ya göre ABH olmayan hastalarda yedinci güne göre birinci gün sCr daha yüksek, GFR düzeyi ise daha düşük saptandı. Bu sonuçların YBÜ yatışı sırasında mevcut olan hipoksi, sepsis ve şok gibi klinik tabloların takip sürecinde düzeltilmesiyle ilişkilendirilmiştir. Bu durum, klasik fonksiyonel belirteçler olan sCr ve GFR'nin hastalığın seyrine ve genel iyileşmeye paralel olarak değişkenlik gösterebildiğini düşündürmektedir. Buna karşın, aynı hasta grubunda idrar KIM-1/kreatinin düzeylerinde takip sürecinde anlamlı bir artış saptanmış olması hastaların kliniğinde düzelme izlenmesine rağmen tübüler düzeyde hasarın sürdüğünü göstermektedir. Bu artışın yatış süresince kullanılan nefrotoksik ajanlara bağlı devam eden hücresel hasarın bir göstergesi olabileceği gibi, saptanamayan ancak süregiden subklinik ABH varlığına da işaret edebileceği düşünülmektedir. Bu bulgular, klasik fonksiyonel testlerin böbrek fonksiyonlarındaki değişimleri yansıtmakta yetersiz kalabildiğini buna karşılık KIM-1 gibi hasar temelli biyobelirteçlerin subklinik düzeyde devam eden böbrek hasarını daha hassas biçimde yansıtabileceğini ortaya koymaktadır. Özellikle GFR ve sCr düzeylerinde iyileşme eğilimi olmasına rağmen KIM-1 düzeyinde devam eden artışın varlığı biyobelirteç tabanlı izlemin çocuk yoğun bakım hastalarında tanı ve tedavi takibine önemli katkılar sağlayabileceğini desteklemektedir. Çalışmamızda pRIFLE ve KDIGO kriterlerine göre hasar olmayan grup dışındaki hastaların takip süresince sCr, GFR ve KIM-1/kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bu bulgu klasik parametreler ve KIM-1 gibi biyobelirteçler açısından klinik seyrin durağan olduğuna işaret edebilir. Ancak bu durum, böbrek hasarının tamamen düzelmiş olduğu şeklinde yorumlanmamalıdır. Hastaların bu kategorilere girmesi, halihazırda belirgin bir böbrek hasarı bulunduğunu göstermektedir. Bu nedenle takip süresinde KIM-1 düzeylerinde anlamlı bir artış gözlenmemesi var olan hasarın devam eden ama ilerlemeyen bir formda seyrettiğini başka bir ifadeyle KIM-1'in zaten artmış olduğu bir düzeyde plato yaptığı bir süreci yansıtabilir. Aynı şekilde GFR'de anlamlı bir artış izlenmemesi iyileşme sürecinin henüz fonksiyonel düzeyde başlamamış ya da yetersiz olduğunu gösterebilir. Bu bulgular KIM-1'in yalnızca hasarın varlığını göstermekle kalmayıp hasarın dinamik seyrini ve tedaviye yanıtı da yansıtabileceği yönündeki hipotezi desteklemektedir. Ayrıca ABH tanısı almış hastalarda biyobelirteçlerin değişim göstermemesi KIM-1 düzeyinin belirli bir eşik üzerine çıktığında stabilize olabileceğini ve bu düzeyin klinik olarak devam eden tübüler hasarı yansıttığını düşündürmektedir. Literatürde KIM-1'in ABH'yi erken dönemde saptamada klasik belirteçlere kıyasla daha duyarlı bir biyobelirteç olduğuna ilişkin güçlü kanıtlar

mevcuttur. ElSadek ve arkadaşlarının (2020) yenidoğan YBÜ hastalarında yürüttüğü prospektif çalışmada ABH gelişen hastalarda birinci gün ölçülen idrar KIM-1/kreatinin oranlarının klasik belirteçlere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu ve bu artışın üçüncü gün ölçümlerinde istatistiksel olarak daha da belirgin hale geldiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada KIM-1/kreatinin düzeyleri ile KDIGO evreleri arasında anlamlı pozitif korelasyon gösterilmiş, bu bulgular KIM-1'in ABH'nin evresel ilerleyişini yansıtan, erken dönemde pozitifleşebilen ve klinik kullanımı açısından değerli bir biyobelirteç olduğunu ortaya koymuştur. Benzer şekilde Nisansala ve arkadaşlarının (2021) erişkin leptospiroz hastalarında gerçekleştirdiği çalışmada da idrar KIM-1 düzeylerinin KDIGO kriterlerine göre evrelendirilen ABH ile doğrusal biçimde arttığı ve hastalık şiddetini yansıtmakta etkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada KIM-1 düzeyinin hem iskemik hem de nefrotoksik böbrek hasarı durumlarında anlamlı şekilde yükseldiği, ancak nefrotoksik hasarda bu artışın daha belirgin olduğu ve biyobelirtecin özgüllüğünün daha yüksek seyrettiği ifade edilmiştir. Söz konusu bulgular çalışmamızda KIM-1 düzeyleri ile KDIGO veya pRIFLE evreleri arasında gözlenen bulgularla değerlendirildiğinde KIM-1'in yalnızca hasarın varlığını değil aynı zamanda etiyojisine ve seyrine göre değişen bir duyarlılıkla yanıt verdiğini düşündürmektedir. Bu bağlamda, KIM-1'in ABH tanısında yalnızca klasik evreleme sistemlerine bağlı kalmaksızın özellikle subklinik hasarın veya tedaviye yanıtın izlenmesinde tamamlayıcı rol oynayabileceği görüşünü desteklemektedir.

KIM-1 düzeylerinin ABH etiyojisine ve anatomik lokalizasyonuna göre değişip değişmediğini değerlendirmek amacıyla hasta grubunda prerenal ve renal ABH kriterlerini inceledik. Birinci gün klinik özellikleri prerenal kriterler ile uyumlu olan hastaların %85,5'inin takip sürecinde renal kriterlere evrildiği, birinci gün renal kriterleri karşılayan hastaların %88,2'sinin klinik tablosunun renal devam ettiğini gözlendi. Hastaların başvuru anında dehidratasyon, şok, hipovolemi, iskemi ve beslenme yetersizliği gibi klinik durumların yaygın olması başlangıçta prerenal kriterlere sahip hasta grubunun daha fazla bulunmasının temel nedeni olarak değerlendirilmektedir. Takip sürecinde uygulanan uygun sıvı replasmanı ile etkin solunum ve dolaşım desteği sayesinde birçok hastada ilerleyici hasarın önüne geçtiğimizi düşünmekteyiz. Bununla birlikte bu hastalarda radyolojik görüntüleme gerekliliği nedeniyle kullanılan kontrast maddeler, mevcut enfeksiyon tablosu ve tedavi süresince uygulanan nefrotoksik ilaçlara maruz kalınması intrinsik böbrek hasarının artmasına neden olmuş bu da hastaların

takiplerinde renal ABH kriterlerini karşılamalarına yol açmış olabileceği kanaatindeyiz. Benzer şekilde Chisavu ve arkadaşlarının (2023) çalışmasında pediatrik grupta gastrointestinal sistem kayıpları, dehidratasyon ve sepsis kaynaklı prerenal ABH'nin fazla görüldüğü ve bu oranın %85,6 olduğu, %12,6'sının ise renal kaynaklı olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda hasta grubunda yapılan anatomik ayırım doğrultusunda takip sürecindeki seyir ile KIM-1 düzeyleri karşılaştırılmış birinci gün prerenal özellik gösteren hastalarda KIM-1 düzeyinin yedinci güne göre anlamlı düzeyde düşük saptanması bu hastaların %88,5'inin takipte renal hasarlanma ile uyumlu bulunması ile ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde yedinci gün renal kriterleri karşılayan hastalarda KIM-1 düzeylerinin birinci güne kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunması gelişen hasarlanma sürecinin KIM-1 düzeylerinde artışa neden olduğunu düşündürmektedir. Bazargani ve Moghtaderi'nin (2022) çocuklarda ABH tanısında yeni biyobelirteçler üzerine yaptıkları çalışmada KIM-1 molekülünün proksimal tübül hasarı açısından yüksek hassasiyet ve özgüllüğe sahip olduğu ayrıca prerenal ve renal ABH ayırımında klinik olarak oldukça faydalı bir belirteç olduğu literatüre bildirilmiştir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubundaki KIM-1/kreatinin düzeyleri cinsiyet değişkenine göre incelendiğinde; hasta grubunda hem birinci hem de yedinci gün ölçümlerinde kız ve erkek hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmamış benzer şekilde kontrol grubunda da cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bu bulgu, KIM-1'in cinsiyetten bağımsız olarak ABH'yi yansıtan bir biyobelirteç olduğunu düşündürmektedir. Benzer şekilde Sri Lanka'da sağlıklı çocuklarda yapılan De Silva ve arkadaşlarının (2021) çalışmasında da cinsiyetler arasında üriner KIM-1 atılımı açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Aynı şekilde Peng ve arkadaşlarının (2022) çalışmasında da KIM-1 düzeylerinin cinsiyete göre anlamlı bir farklılık göstermediği bildirilmiştir. Gunasekara ve arkadaşlarının (2022) KBH bulunan bireyleri içeren endemik bir bölgeyi ve diğer endemik olmayan bölgeleri kapsayan sağlıklı pediatrik popülasyonla yürüttükleri çalışmada ise endemik olmayan bölgelerde cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmazken endemik bölgelerde kız cinsiyet grubunda KIM-1 düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu rapor edilmiştir. Her üç çalışmada da sağlıklı gruplardan elde edilen bu sonuçlar çalışmamızın bulgularıyla paralellik göstermektedir. Bununla birlikte ABH ya da KBH gelişimine zemin hazırlayabilecek risk faktörlerini

taşıyan gruplarda yapılacak yeni çalışmaların KIM-1 düzeyleri ile cinsiyet arasındaki ilişkiyi daha net ortaya koyarak mevcut bilgi eksikliklerini aydınlatılabileceğini düşünmekteyiz. Elde ettiğimiz veriler doğrultusunda KIM-1 düzeylerinin hem hasta hem de kontrol grubunda cinsiyetten bağımsız olarak benzer seyir göstermesi bu biyobelirtecın ABH tanısında demografik değişkenlerden ziyade mevcut böbrek hasarının düzeyine duyarlı olduğunu desteklemektedir. Bu durum KIM-1'in tanısıl süreçlerde evrensel bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini güçlendirmektedir.

Farklı klinik yatış nedenleri ile KIM-1 düzeyi arasındaki ilişki değerlendirmesinde özellikle hipoksi, solunum sıkıntısı ve solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle yatırılan hastalarda KIM-1 düzeylerinde gözlenen anlamlı artış klasik böbrek fonksiyon belirteçleri olan sCr ve GFR'de anlamlı bir değişiklik olmamasına rağmen tubülointerstisyel düzeyde hasarlanmanın başladığını düşündürmektedir. Bu durum KIM-1'in klasik parametrelerden bağımsız olarak erken dönemde tubüler hasarı yansıtabilen bir biyobelirteç olduğunu desteklemektedir. Benzer şekilde kardiyopulmoner arrest, şok, resüsitasyon sonrası bakım ve sepsis gibi yoğun doku hipoperfüzyonu ve sistemik inflamasyona neden olan durumlarda da KIM-1 düzeyinde anlamlı artış izlenmiş ancak sCr ve GFR değişmemiştir. Bu bulgu, KIM-1'in bu hasta grubunda da subklinik hasarı erken yansıtabildiğini göstermektedir. Status epilepticus tanısıyla yatırılan olgularda, glomerüler fonksiyon belirteçleri anlamlı değişim göstermemekle birlikte KIM-1 düzeyinde saptanan belirgin artış sistemik nöroinflamasyonun böbrek üzerindeki etkileri ile ilişkili olabileceğini ve KIM-1'in bu etkiyi ortaya koyan hassas bir belirteç olduğunu düşündürmektedir. Öte yandan intoksikasyon nedeniyle yatırılan hastalarda hem klasik belirteçlerde hem de KIM-1 seviyelerinde anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Bu durum bu hastalarda önceden mevcut ilaç maruziyetine bağlı olarak zaten belirli düzeyde tubüler hasar gelişmiş olabileceği ve KIM-1 düzeyinin bu nedenle başlangıçta yüksek olmasına rağmen takipte anlamlı artış göstermediğini düşündürmektedir. Dehidratasyon ve beslenememe nedeniyle takip edilen olgularda ise GFR düzeyinde anlamlı bir artış gözlenirken sCr ve KIM-1 düzeyleri stabil kalmıştır. Bu durum, hidrasyon tedavisi ile glomerüler filtrasyonun düzeldiğini ancak olası eşlik eden komorbiditeler ya da nefrotoksik ajan kullanımı nedeniyle tubüler düzeyde hasarın devam ettiğini ve bu hasarın klasik belirteçler ile izlenemediğini ancak KIM-1'in bu subklinik süreci yansıttığını düşündürmektedir. Sonuç olarak farklı klinik senaryolarda klasik belirteçlerle korelasyon göstermeyen KIM-1 artışı bu biyobelirtecın özellikle akut dönemde tubüler hasarı

yansıtan özgül ve duyarlı bir gösterge olarak kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. Literatürde Fazel ve arkadaşlarının(2020) çocuk hastaları içeren sistematik derleme ve meta-analizinde idrar KIM-1 düzeylerinin özellikle sepsis, nefrotoksik ajan maruziyeti ve cerrahi sonrası ABH gibi belirgin tübüler hasar içeren etiyolojilerde daha yüksek saptandığı bildirilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde bu tür risk faktörlerinin bulunduğu hastalarda klasik belirteçler normal seyir izlese bile KIM-1 düzeylerinin anlamlı artış göstermesi KIM-1'in mevcut hasarın şiddetine duyarlı bir biyobelirteç olduğunu desteklemektedir. Yine aynı çalışmada KIM-1 düzeylerinin özellikle evre 2-3 ABH tanısı alan çocuklarda anlamlı şekilde yüksek bulunduğu, evre 1 olgularında ise bu artışın yalnızca ilk 12 saat içinde gözlenebildiği bildirilmiştir. Bu durum çalışmamızda klasik belirteçlerin normalleşmesine rağmen KIM-1 düzeylerinde devam eden artışın altta yatan subklinik veya devam eden tübüler hasarı yansıttığı yönündeki çıkarımımızla örtüşmektedir. Tüm bu bulgular ışığında sistemik enflamasyon, hipoksi ve sıvı kaybı gibi durumların eşlik ettiği hastalıklarda KIM-1 düzeylerinin yalnızca böbrek hasarının değil sistemik durumun şiddetini de yansıtabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda üriner sonda uygulanan hastalarda, birinci gün ölçülen KIM-1 düzeylerinin yedinci güne kıyasla anlamlı derecede düşük bulunması bu grupta hastalık sürecinin ilerlemesine paralel olarak tübüler hasarın arttığını düşündürmektedir. Buna karşın üriner sonda uygulanmayan hastalarda KIM-1 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Gruplar arası değerlendirmede ise birinci ve yedinci gün KIM-1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgular eşliğinde KIM-1 düzeylerindeki artışın doğrudan üriner sonda uygulamasına bağlı olmadığı daha çok sonda takılmasını gerektiren klinik durumun ağırlığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Özellikle idrar çıkışı azalan, yoğun destek tedavisi gereken hastalarda üriner sonda uygulamasının daha yaygın olması bu hasta grubunun yakın takip edilen ve daha ağır klinik profile sahip bireylerden oluştuğunu göstermektedir. Dolayısıyla KIM-1 düzeylerindeki artışın üriner sonda varlığından çok altta yatan hastalık şiddeti, tübüler hasarın düzeyi ve nefrotoksik maruziyet gibi etkenlere bağlı olduğu kanaatine varılmıştır.

Çalışmamızda enteral beslenmeye geç başlanmasının KIM-1 düzeyleri üzerindeki etkisi değerlendirilmiş, özellikle enteral beslenmeye üçüncü gün ve sonrasında başlanan hastalarda yedinci gün KIM-1 düzeylerinin birinci güne göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Buna karşılık enteral beslenmeye ilk gün başlanan hastalarda KIM-

1 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Bu bulgular enteral beslenme başlanamayan veya geç başlanan hastaların klinik durumlarının daha ağır olduğunu dolayısıyla tübüler hasarın daha belirgin seyrettiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte gruplar arası karşılaştırmalarda KIM-1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olması bu ilişkinin doğrudan beslenme süresiyle değil, beslenemeyen hastalarda eşlik eden ağır klinik tablo, hipoperfüzyon, enfeksiyon ve nefrotoksik ilaç maruziyeti gibi durumlarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu açıdan değerlendirildiğinde KIM-1 düzeylerinin hastalık ciddiyetini yansıttığı ve beslenme gecikmesinin bu ciddiyetin bir yansıması olabileceği söylenebilir. Vega ve arkadaşlarının (2023) çok merkezli prospektif gözlemsel çalışmasında enteral beslenmeye geç başlanmasının, çocuk yoğun bakım hastalarında ABH gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir. Özellikle beslenmeye ilk 48 saat içinde başlanmayan hastalarda ABH insidansının anlamlı şekilde yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu bulgu çalışmamızda enteral beslenmeye üçüncü gün veya daha geç başlanan hastalarda yedinci gün KIM-1 düzeylerinin birinci güne göre anlamlı olarak yüksek bulunması ile uyumlu olup beslenme gecikmesinin böbrek hasarının ilerlemesiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca aynı çalışmada beslenemeyen hastaların daha ciddi klinik tabloya sahip oldukları ve bunun da renal perfüzyon bozukluğu, hipovolemi ve proinflatuar yanıt gibi mekanizmalarla ABH riskini artırabileceği belirtilmiştir. Bu veriler ışığında değerlendirildiğinde enteral beslenmeye geç başlanması sadece metabolik destek açısından değil aynı zamanda böbrek fonksiyonlarının korunması açısından da kritik öneme sahiptir.

Çalışmamızda MV desteği alan hastalarda KIM-1 düzeyinin zamanla artış göstermesi klasik belirteçlerde anlamlı bir değişiklik gözlenmemesine rağmen alta yatan tübüler hasarın sürdüğüne işaret edebilir. Bu durum ventilasyon ihtiyacının yalnızca solunumsal yetersizlikle değil aynı zamanda daha ağır sistemik disfonksiyon ve potansiyel nefrotoksik maruziyetlerle birlikte seyrettiğini düşündürmektedir. Diğer yandan MV uygulanmayan hastalarda sCr düzeyindeki düşüş renal fonksiyonların toparlandığını düşündürse de, KIM-1 düzeylerinin sabit kalması bu grupta daha sınırlı düzeyde hasar varlığı ile uyumlu olabilir. Bu karşıt tablo KIM-1'in hastalığın klinik ciddiyetini ve böbrek üzerindeki etkilerini klasik belirteçlerden bağımsız olarak yansıtmaya potansiyelini vurgulamaktadır. Literatürde Ganda ve arkadaşlarının (2022) sepsisli pediatrik hastalarda yürüttüğü çalışmada %31,6 ile primer enfeksiyon odağı pnömoni

olarak saptanmış ve hastaların önemli bir bölümünde MV uygulanmıştır. Bu hasta grubunda KIM-1 düzeyleri ABH gelişen olgularda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş %82,5 duyarlılık ve %82,2 özgüllük ile ABH öngörüsünde anlamlı bulunmuştur. MV uygulaması hipoksemiye yol açan solunum yolu enfeksiyonlarının şiddetini gösteren önemli bir klinik göstergedir. Solunum yetmezliği ve hipoksi varlığı, sistemik inflamatuvar yanıtı tetikleyerek renal perfüzyonun bozulmasına ve dolayısıyla iskemik tübüler hasara neden olabilir. Bu bağlamda bizim çalışmamızda da solunum sıkıntısı nedeniyle yatırılan ve MV'de takip edilen olgularda izlenen ABH gelişimi ile erken dönemde artan KIM-1 düzeyleri arasında benzer bir ilişki gözlenmiş bu bulgu, literatürde KIM-1'in hipoksiye bağlı gelişen renal hasarın erken tanısında kullanılabileceğini bildiren çalışmalarla uyumlu görülmüştür. KIM-1'in özellikle solunum yolu enfeksiyonu, hipoksi ve ventilatör desteği gibi risk faktörleri bulunan pediatrik olgularda erken ABH tanısı için noninvaziv bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği klinik pratiğinde değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda nefrotoksik ilaç kullanımının KIM-1 düzeyleri üzerindeki etkisi incelendiğinde her iki grupta da klasik parametreler olan sCr ve GFR değerlerinde anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Ancak KIM-1 düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, hem nefrotoksik ilaç kullanan hem de kullanmayan hastalarda yedinci gün ölçümlerinin birinci güne göre belirgin şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0,021$ ve $p=0,007$). Bu bulgu sCr düzeyinde henüz fark yaratmayan minimal düzeydeki böbrek hasarının KIM-1 ile saptanabileceğini göstermektedir. Özellikle nefrotoksik ajanlara maruz kalan grupta KIM-1 seviyelerindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olması bu biyobelirtecin hasarın başlamasını izleyen ilk günlerde bile hassasiyetini koruduğunu ortaya koymaktadır. Bu yönüyle KIM-1 böbrek fonksiyon testleri normal sınırlarda seyretse bile hücresel düzeydeki stres yanıtını yansıtarak tanısal değerini ortaya koymaktadır. McMahon ve arkadaşları (2022) tarafından sisplatin alan pediatrik hastalarda yürütülen prospektif kohort çalışmada KIM-1'in özellikle tübüler düzeyde hasara neden olan nefrotoksik ajanlara maruziyet sonrası sCr düzeyindeki artıştan önce yükseldiği gösterilmiş bu sayede subklinik böbrek hasarını tanılabildiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada sCr gibi klasik parametrelerde belirgin bir değişiklik saptanmaksızın idrar KIM-1 düzeylerinde gözlenen artış bu biyobelirtecin nefrotoksisiteye bağlı gelişen sessiz tübüler hasar için özgül bir gösterge olabileceğini desteklemektedir. Bu bağlamda bizim çalışmamızda da nefrotoksik ilaç kullanımı olsun ya da olmasın sCr ve GFR değerleri anlamlı düzeyde

değişmezken KIM-1 düzeylerinde belirgin bir artış saptanmıştır. Bu bulgu KIM-1'in klasik biyobelirteçlerin yanı sıra daha erken dönemde böbrek hasarını yansıtmaya potansiyelini ortaya koymakta ve literatürdeki verilerle örtüşmektedir.

Çalışmamızda antibiyotikleri özelliklerine göre incelediğimizde yüksek nefrotoksisite potansiyeline sahip antibiyotik kullanan hastalarda, birinci ve yedinci gün sCr düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olmasına rağmen KIM-1 düzeylerinde belirgin bir artış izlenmiştir ($p < 0,001$). Bu durum klasik biyokimyasal parametrelerde henüz gözle görülür bir bozulma olmadan, renal hasarın başlamasının kanıtı olabileceğini düşündürmektedir. Aynı hasta grubunda GFR değerlerindeki artış ($p = 0,036$) renal perfüzyonun klinik olarak düzeldiğine işaret ederken, KIM-1'deki anlamlı yükseliş bu iyileşmenin hücresel düzeyde gecikmeli yansıdığına veya hala devam eden subklinik hasarın sürdüğüne işaret edebilir. Buna karşılık düşük nefrotoksisiteye sahip antibiyotiklerle tedavi edilen hastalarda KIM-1 dahil hiçbir parametrede anlamlı bir değişiklik gözlenmemesi bu hastalarda böbrek üzerine belirgin bir toksik yük oluşmadığını desteklemektedir. Bulgularımız KIM-1'in yalnızca etiyolojiye yönelik hasarı tanımada değil aynı zamanda tedavi sürecinde böbrek dokusunda devam eden stresin erken dönemde izlenmesinde de değerli bir biyobelirteç olabileceğini ortaya koymaktadır. sCr gibi geç yanıt veren klasik parametrelerin ötesinde KIM-1'in dinamik değişkenliği, renal hücre düzeyinde meydana gelen minimal hasarı saptamada güçlü bir avantaj sunmaktadır. Yüksek nefrotoksisite potansiyeline sahip ajanlarla tedavi edilen hastalarda kan örneklerine göre daha az invaziv bir yöntem olan idrar KIM-1 düzeyinin izlenmesinin ABH gelişimi için risk tanımlaması, erken tanısı ve olası ilerleyişinin değerlendirilmesinde klinik açıdan faydalı olabileceği kanaatindeyiz. Campbell ve arkadaşları (2023) tarafından yapılan kapsamlı derlemede, aminoglikozid sınıfından gentamisin ile tedavi edilen pediatrik hastalarda idrar KIM-1 düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı; bu artışın sCr düzeyindeki yükselişten önce gerçekleştiği bildirilmiştir. Preklinik modellerde de vankomisin ve kolistin uygulanan ratlarda idrarda KIM-1, NGAL, clusterin ve osteopontin gibi biyobelirteçlerin zamanla artış gösterdiği, KIM-1'in ise vankomisine bağlı oluşan hasarda bu biyobelirteçler arasında NGAL ve Sistatin-C'den daha duyarlı ve özgül olduğu bildirilmiştir. Çalışmada belirtilen bir diğer önemli nokta ise yenidoğanlarda gentamisin ve kistik fibrozisli çocuklarda tobramisin tedavisine bağlı olarak idrarda KIM-1 artışı gözlemlenmiş, ancak sCr düzeylerinde anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Benzer bulgular Spyhalsky ve arkadaşları (2024)

tarafından yapılan çalışmada da bildirilmiştir. Bu çalışmada vankomisin tedavisi alan pediatrik yoğun bakım hastalarında ilacın uygulandığı ilk 48 ila 72 saat içerisinde ABH gelişen olgularda gelişmeyenlere kıyasla idrar KIM-1 düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek saptandığı bildirilmiştir. Literatürdeki bir başka bulgu ise George ve arkadaşları (2024) tarafından aminoglikozid tedavisi uygulanan YBÜ yatışı olmayan çocuk hastaların takibinin yapıldığı çalışmadır. Bu çalışmada hastaların %45,3'ünde idrar KIM-1 düzeyleri yüksek saptanmış bu artışın %30,2'si belirgin düzeyde olup tübüler nekrozu işaret edecek seviyelere ulaşmıştır. Buna karşın aynı hasta grubunda sCr düzeyinde yalnızca %20,8 oranında yükseliş GFR'de %17 oranında bozulma ve sadece %5,7'sinde oligüri gelişmiştir. Bulgular klasik fonksiyonel belirteçlerde belirgin değişiklik olmaksızın KIM-1 düzeylerinde anlamlı artış izlenebildiğini ortaya koyarak bu biyobelirtecin aminoglikozid ilişkili subklinik tübüler hasarın erken tanınmasında duyarlı ve özgül bir gösterge olabileceğini desteklemektedir. Bu bulgular doğrultusunda KIM-1'in; ABH tanısında sCr değişikliklerin GFR'nin birkaç gün gerisinden gelmesi, KIM-1'in klasik belirteçlerden çok önce tespit ediliyor oluşu ve idrar çıkışı gibi geç yanıt veren göstergelere dayanan yaklaşımların ötesine geçen bir klinik değer sunduğu söylenebilir.

İlaçların yanı sıra kontrast madde maruziyetinin de çalışmamızda idrar KIM-1 düzeyleri üzerine etkisi değerlendirildiğinde kontrast madde kullanmayan hastalarda birinci gün KIM-1 düzeylerinin yedinci güne göre anlamlı düzeyde düşük olduğu ($p<0,001$), buna karşılık yedinci gün ölçülen düzeylerin birinci güne kıyasla anlamlı şekilde arttığı ($p=0,002$) saptanmıştır. Bu artış kontrast uygulanmamış hastalarda dahi klinik seyir boyunca subklinik düzeyde tübüler hasar gelişebileceğini ve KIM-1'in bu süreci erken dönemde yansıtabilecek duyarlı bir biyobelirteç olduğunu düşündürmektedir. Öte yandan kontrast madde uygulanan hastalarda birinci ve yedinci gün KIM-1 düzeyleri arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,465$ ve $p=0,068$). Bu bulgu iki yönlü bir yorumla değerlendirilebilir; kontrast maddeye maruz kalma sonrası hasarın akut fazda başlamış olması nedeniyle KIM-1 düzeylerinin ilk günden itibaren yüksek seyretmesi ve bu yüksekliğin zamanla devam etmesi muhtemeldir. Aynı zamanda bu hastalarda klinik izlem süresince gelişen enfeksiyonlar, hemodinamik değişiklikler veya nefrotoksik ilaç kullanımı gibi ek stres faktörlerinin iyileşme sürecini engellemiş ya da yavaşlatmış olması da KIM-1 düzeylerinin düşmemesini açıklayabilir. Dolayısıyla KIM-1'in bu hasta grubunda hem erken hasarı hem de hasarın devamlılığını yansıttığı düşünülmektedir. Ayrıca kontrast madde kullanan ve kullanmayan gruplar arasında her

iki günde de KIM-1 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamış olması (1. gün: $p=0,999$; 7. gün: $p=0,227$), uygulanan kontrast maddelerin dozu, uygulama protokolü, yeterli hidrasyon ve uygun hasta seçiminin koruyucu etkilerini yansıtıyor olabilir. Bununla birlikte kontrast maddeye bağlı böbrek etkileniminin yalnızca sCr gibi geç belirteçlerle değil KIM-1 gibi hücresel düzeyde yanıtı erken dönemde yansıtan biyobelirteçlerle izlenmesi klinik olarak daha hassas ve anlamlı bilgiler sağlayabilir. Bargielska ve arkadaşları (2025) tarafından yayımlanan derlemede de KIM-1'in özellikle kontrast maddeye bağlı gelişen subklinik tübüler hasarın erken dönemde tanınmasında duyarlı bir biyobelirteç olduğu vurgulanmıştır. Derlemede yer verilen çalışmalarda kontrast nefropatisi riski taşıyan pediatrik hastalarda idrar KIM-1 düzeylerinin klinik belirti ve klasik biyokimyasal parametrelerde anlamlı bir değişiklik gözlenmeden önce yükselmeye başladığı bildirilmiştir. Bu yönüyle KIM-1'in, sCr gibi geç yanıt veren belirteçlerin ötesinde böbrek hücre düzeyinde gelişen hasarı erken dönemde saptayabilme potansiyeline sahip olduğu ifade edilmiştir. Aynı derlemede NGAL düzeylerinin de akut tübüler hasar sonrası erken dönemde artış gösterdiği ancak inflamatuvar süreçlerden etkilenme eğilimi nedeniyle KIM-1'e kıyasla daha düşük özgüllüğe sahip olabileceği; NGAL ve KIM-1'in birlikte kullanılmasının duyarlılığı artıracağı belirtilmiştir.

Özellikle sistemik dolaşım problemi bulunan hastalarda, hipoksiye sekonder olarak gelişebilecek subklinik böbrek hasarı dikkate alındığında çalışmamızda inotropik ajan kullanımının KIM-1 düzeyleri üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. İnotropik ajan almayan hastaların yedinci güne göre birinci gün sCr düzeyi anlamlı yüksek saptanmış GFR ise bu sonuçla korele şekilde yükselmiş, KIM-1 ise tam tersi şekilde anlamlı yüksek bulunmuştur. Alt zeminde devam eden hasarlanma sürecinin üstüne eklenen yeni nefrotoksik risk faktörleri de düşünüldüğünde klasik belirteçler ile iyi böbrek fonksiyonuna gidişat varmış gibi algılamamıza yol açan bu tablo aslında hasarın devam ettiğini gözler önüne sermektedir. Mikrosirkülasyon problemleri ve buna bağlı hasar nedeniyle KIM-1 artışının olup olmadığını anlamak için inotrop alan ve almayan hastalar arasında hem birinci hem yedinci gün KIM-1 düzeylerini karşılaştırdığımızda anlamlı farklılık saptamamış olup mevcut literatürün kısıtlılığı ile beraber değerlendirildiğinde Bischoff ve arkadaşlarının (2021) yenidoğanlarda yürüttüğü çalışmada literatür incelemesinde Gist ve arkadaşlarının (2018) kalp damar cerrahisi olan hastaların %33'ünde ABH geliştiği ve bu hastalarda KIM-1 düzeyinin milrinon aşırı aktivitesi ile

korele olduğu inotropik ilaçların dolaşımı destekleyip dolayısıyla hipoksiyi düzeltmesinin yanında renal hasarlanma gibi negatif etkiler yaratabileceği bildirilmiştir.

Sistemik dolaşım probleminde inotropik ajanların kullanımının yanında anemi ve kanama bozukluğu olan hasta grubunun olası renal iskemi risk faktörleri göz önüne alınarak kan ürünü transfüzyonu açısından incelendiğinde çalışmamızda ES alan hastalarda sCr ve GFR değerlerinde birinci ve yedinci günler arasında anlamlı fark saptanmamışken (sCr: $p=0,601$; GFR: $p=0,879$), KIM-1 düzeylerinin yedinci günde anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0,011$). Bu durum klasik belirteçlerle renal fonksiyon stabil görünmesine rağmen, hücresel düzeyde devam eden subklinik tübüler hasarın KIM-1 ile izlenebilir olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde ES almayan hastalarda da sCr ve GFR değerlerinde iyileşme izlenmesine rağmen KIM-1 düzeyleri yedinci günde anlamlı şekilde artmış ($p=0,014$) ve bu durum klinik olarak gözden kaçabilecek renal etkilenimlerin KIM-1 gibi biyobelirteçlerle daha erken saptanabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca diğer kan ürünlerini alan hastalarda da klasik belirteçlerde anlamlı değişiklik saptanmamışken KIM-1 düzeylerinin anlamlı şekilde yükselmesi ($p=0,012$), KIM-1'in transfüzyona bağlı gelişebilecek subklinik renal hasarı yansıtmaya kapasitesini destekleyebileceği gibi, transfüzyon ihtiyacı olan hastaların genel durum bozukluğu göz önüne alındığında kullanılan diğer ilaçlar, intravasküler volümdeki instabilite gibi pek çok faktör kaynaklı renal hasarın devamından da kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Turner ve arkadaşları (2021) tarafından yapılan prospektif çalışmada prematüre bebeklerde uygulanan ES transfüzyonlarının ardından idrar KIM-1 düzeylerinin anlamlı düzeyde arttığı bu artışın transfüzyondan sonraki 6–12 saat içinde zirveye ulaştığı ve 24. saatte bazal seviyelere geri döndüğü bildirilmiştir. Bu geçici ancak anlamlı yükselişin ES transfüzyonuna sekonder gelişen böbrek mikrosirkülasyonundaki enflamatuvar yanıtı ve potansiyel subklinik tübüler hasarı yansıttığı belirtilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde ES ve diğer kan ürünleri uygulanan hastalarda klasik belirteçlerde anlamlı değişiklik gözlenmemesine rağmen KIM-1 düzeylerinin anlamlı şekilde artması bu biyobelirtecin, transfüzyona bağlı gelişebilecek renal etkilenimleri erken dönemde saptamada değerli bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda literatürde daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızda furosemid alan hastalarda klasik böbrek fonksiyon belirteçleri ile KIM-1 arasındaki uyumsuzluk dikkate değer bulunmuştur. Düşük doz furosemid alan

hastalarda birinci gün sCr düzeyinin yedinci güne göre anlamlı yüksek olması ve GFR'nin anlamlı artış göstermesi ($p=0,036$; $p=0,017$), klinik olarak böbrek fonksiyonlarında iyileşmeye işaret ederken aynı grupta KIM-1 düzeyinin yedinci günde anlamlı artış göstermesi ($p=0,009$), subklinik düzeyde hasarın halen sürdüğünü düşündürmektedir. Bu bulgu KIM-1'in klasik belirteçlere göre böbrek hasarını daha erken ve duyarlı biçimde yansıttığını desteklemektedir. Yüksek doz furosemid alan hastalarda ise klasik belirteçlerde anlamlı değişiklik izlenmemesi (sCr: $p=0,826$; GFR: $p=0,925$) fonksiyonel iyileşme olmadığını gösterirken buna karşın KIM-1 düzeyindeki anlamlı artış ($p=0,013$) bu doz grubunda furosemide sekonder gelişebilecek tübüler hasarın sürdüğüne işaret etmektedir. Ayrıca yüksek doz furosemid alanlarda her iki günde de sCr düzeylerinin düşük doz alanlara göre daha yüksek, GFR düzeylerinin ise daha düşük saptanması (1. gün sCr: $p=0,047$; GFR: $p=0,003$; 7. gün sCr: $p=0,008$; GFR: $p<0,001$), yüksek dozun böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkileyebileceğini düşündürmektedir. KIM-1 düzeylerinin her iki doz grubunda da benzer olması (1. gün: $p=0,866$; 7. gün: $p=0,460$) dozla direkt bir KIM-1 korelasyonunun olmadığını göstermektedir. Bu durum KIM-1'in hasarın varlığını ve devamlılığını göstermek açısından duyarlı olduğunu fakat hasarın şiddetiyle doz ilişkisini yansıtmak konusunda sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla KIM-1; furosemid tedavisine bağlı gelişen subklinik tübüler hasarı belirlemede klasik belirteçlere göre daha erken ve hassas bir gösterge olabilirken hasarın doz yanıt ilişkisini ortaya koymada tek başına yeterli olmayabilir. Sridharan ve arkadaşları (Sridharan ve diğerleri, 2021) tarafından yürütülen çalışmada furosemid de dahil olmak üzere potansiyel nefrotoksik ajanlarla tedavi edilen yenidoğanlarda idrar KIM-1 düzeylerinin klasik belirteçlere kıyasla böbrek hasarını daha erken ve duyarlı bir şekilde gösterebildiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada KIM-1 ile değerlendirilen NGAL ve Sistatin-C gibi biyobelirteçlerin özellikle preterm bebeklerde daha yüksek düzeylerde saptandığı bu belirteçlerin idrarda izlenebilir olmasının invaziv olmayan bir yöntemle renal etkilenimin erken tanımlanmasına olanak sağlayabileceği vurgulanmıştır.

Hem yatan hastalarda hem de ayaktan takip edilen hastalarda sıklıkla kullanılan ve çok güçlü nefrotoksik özellikleri bilinen NSAİİ başta olmak üzere analjezik tedavi alan hastalar çalışmamızda incelendiğinde; NSAİİ kullanan hastalarda birinci ve yedinci gün ölçümlerine göre sCr, GFR ve KIM-1 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik izlenmemesi bu ajanların çalışmamızdaki örnekleme belirgin renal etkilenime yol açmadığını düşündürmektedir. NSAİİ kullanmayan hastalarda KIM-1 düzeylerinde anlamlı bir artış

izlenmiş olması ($p<0,001$) bu grubun daha farklı stres faktörlerine maruz kalmış olabileceğine işaret etmektedir. Bu artışın NSAİİ'nin koruyucu etkisinden ziyade ilaç kullanmayan grubun daha komplike klinik seyir göstermesiyle açıklanabileceği düşünülmelidir. NSAİİ kullanan ve kullanmayan gruplar arasında her iki günde de KIM-1 düzeylerinin benzer seyretmesi bu biyobelirtecin NSAİİ'ye bağlı spesifik etkilenimi ayırt etmedeki gücünün sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. KIM-1'in temel olarak iskemik ve nefrotoksik tübüler hasarı yansıttığı göz önünde bulundurulduğunda NSAİİ'nin bu mekanizmaları her zaman doğrudan tetiklememesi KIM-1'de anlamlı bir değişim gözlenmemesinin temel nedeni olabilir. Öte yandan literatürde NSAİİ kullanımının özellikle intravasküler volüm azalması olan pediatrik hastalarda glomerüler hipoperfüzyona yol açarak akut tübüler nekroz gelişimini kolaylaştırabileceği bildirilmiştir (Bensman 2020). Ancak çalışmamızdaki hasta popülasyonunda bu etkiyi belirginleştirecek hipovolemi gibi durumların yakın takip edilerek sıvı dengesinin iyi takip edilmesi sayesinde KIM-1 seviyelerinde anlamlı bir değişimle karşılaşmamamızın bir diğer açıklaması olabilir. Dolayısıyla bulgularımız KIM-1'in NSAİİ'ye bağlı böbrek hasarını yansıtmadaki duyarlılığının tek başına yeterli olmayabileceğini ancak diğer klinik parametrelerle birlikte yorumlandığında olası subklinik etkilenimlerin izlenmesine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Sedanaljezi açısından da benzodiazepin kullanan hastalarda klasik belirteçler olan sCr ve GFR düzeylerinde birinci ve yedinci günler arasında anlamlı bir değişiklik izlenmemesine rağmen (sCr: $p=0,313$; GFR: $p=0,074$) KIM-1 düzeyinde anlamlı bir artış saptanmıştır ($p<0,001$). Benzodiazepin kullanmayan hastalarda ise tüm parametrelerde zaman içinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir ($p>0,05$). Her iki grup arasında KIM-1 düzeyleri açısından karşılaştırma yapıldığında da anlamlı fark bulunmaması (1. gün $p=0,369$; 7. gün $p=0,883$) bu artışın benzodiazepin kullanımına özgü olmayabileceğini düşündürmektedir. Benzodiazepin alan hastalarda KIM-1 düzeylerinde gözlenen belirgin artışın bu ilaçların çoğunlukla MV desteği gerektiren klinik olarak daha ağır hastalarda tercih edilmesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca bu hasta grubunda enteral beslenmenin gecikmesi, hemodinamik dalgalanmalar ve eşlik eden nefrotoksik ajan maruziyetleri gibi ek stresörler de tübüler hasarın artışına katkıda bulunmuş olabilir. Dolayısıyla benzodiazepin almayan grupta da KIM-1 düzeyinde artış eğilimi izlenmiş olsa da klinik korelasyonlar ve tedavi dinamikleri dikkate alındığında bu biyobelirteç hasarın varlığına dair klasik belirteçlerle maskelenebilecek sinyalleri erken dönemde

ortaya koyma açısından duyarlı bir gösterge olma potansiyelini sürdürmektedir. Hastalarımızın %9,3'ünde kullanılan deksmedetomidin diğer sedatif ajanlar içinde en çok kullanılan ajan olup alan hastalarda KIM-1 düzeyinde yedinci gün ile birinci gün arasında anlamlı farklılık gözlenmemiş olup almayan hastalarda yedinci gün düzeyleri birinci gün düzeylerine göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Literatürde de Wang ve arkadaşları (2022) tarafından yürütülen güncel sistematik derleme ve meta-analizde pediatrik kardiyak cerrahi uygulanan hastalarda intraoperatif ve postoperatif dönemde kombine deksmedetomidin infüzyonunun ABH insidansını anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir (OR = 0.27; %95 GA: 0.09–0.77; p=0.01). Sedoanaljezi amacıyla kullanılan bu ajanın α 2-adrenerjik reseptör agonist etkisi ile sistemik inflamasyonu azaltarak ve hemodinamik stabiliteyi destekleyerek böbrek üzerinde koruyucu rol üstlenebileceği öne sürülmektedir. Çalışmamızda da MV ve yoğun sedasyon ihtiyacı olan hastalarda böbrek fonksiyonlarında klasik parametrelerle anlamlı değişiklik saptanmamış olmasına karşın KIM-1 düzeylerindeki yükseklik bu hasta grubunda subklinik tübüler hasarın devam ettiğini ve deksmedetomidin benzeri ajanların ABH'ye karşı potansiyel bir koruyucu etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda diğer renal protektif olabilecek ajanlar; NAC ve kortikosteroid alan hastaların KIM-1 düzeyleri ile standart ABH belirteçleri incelenmiştir. NAC infüzyonu alan hastalarda birinci ve yedinci gün sCr, GFR ve KIM-1 düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmemesi ($p>0,05$), bu tedavinin renal fonksiyonların korunmasında etkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca grup karşılaştırmalarında NAC alan hastaların sCr düzeylerinin NAC almayanlara göre her iki günde de anlamlı düzeyde düşük, KIM-1 ve GFR düzeylerinin ise ilk günde anlamlı düzeyde yüksek olması NAC'ın hem fonksiyonel hem de yapısal düzeyde koruyucu etki oluşturabileceğini desteklemektedir. Bu bulgular NAC'ın antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri ile renal mikrosirkülasyonu destekleyerek tübüler hasarı sınırlayabileceği yönündeki literatürle uyumludur. Mirfendereski ve arkadaşları (2023) tarafından yayımlanan derleme çalışmasında NAC'ın kontrast maddeye bağlı ABH'nin önlenmesinde oksidatif stres ve inflamasyonu baskılayarak etkili olabileceği vurgulanmıştır. Benzer şekilde Javaherforooshzadeh ve arkadaşları (2021) tarafından yapılan randomize kontrollü klinik çalışmada da koroner arter bypass greftleme ameliyatı geçiren erişkin hastalarda NAC infüzyonunun renal fonksiyon parametrelerini iyileştirdiği ve ABH insidansını anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Bu veriler ışığında çalışmamızda NAC uygulanan hastalarda klasik

belirteçler ve KIM-1 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamış olması bu ajanın olası koruyucu etkisine bağlı olarak böbrek hasarının önlenmiş olabileceğini düşündürmektedir. NAC almayan grupta birinci ve yedinci gün KIM-1 düzeylerinde izlenen anlamlı artış bu hastalarda subklinik tübüler etkilenimin devam ettiğini göstermekte ve bu bulgu NAC'ın hem fonksiyonel hem de yapısal düzeyde renal koruma sağlayabileceği yönündeki literatürle uyumludur. Kortikosteroid tedavisi alan hastalarda ise klasik belirteçlerde anlamlı bir değişiklik saptanmamış olmasına rağmen, KIM-1 düzeylerinde yedinci günde anlamlı artış izlenmiştir ($p=0,009$). Bu durum, özellikle solunum sıkıntısı, MV ihtiyacı ve sistemik enfeksiyon gibi daha komplike klinik durumlara bağlı olarak bu ajanların daha ciddi tablolarla birlikte kullanıldığını düşündürmektedir. Bu klinik stresörlerin KIM-1 düzeylerini baskın şekilde etkilemesi, kortikosteroidin olası koruyucu etkisini gölgelemiş olabilir. Ayrıca, kortikosteroid almayan hastalarda ise KIM-1 düzeylerinin anlamlı şekilde artmış olması ($p=0,015$), kortikosteroidlerin inflamatuvar yanıtı sınırlayarak subklinik tübüler hasarı baskılayıcı potansiyeli olabileceğine de işaret etmektedir. Ancak iki grup arasında hem başlangıç hem de takip KIM-1 düzeylerinin benzer seyretmesi, bu etkinin sınırlı ya da hasta grubuna göre değişken olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın pediatrik yoğun bakım hastalarında çok çeşitli klinik ve tedavi parametreleriyle birlikte KIM-1 düzeylerini kapsamlı şekilde değerlendirmesi ABH'nin erken tanı ve izlemi açısından literatüre anlamlı katkılar sağlayacağı kanaatini oluşturmaktadır.

6.SONUÇLAR

1. Çalışmamıza Mayıs 2024 ve Haziran 2024 tarihleri arasında on sekiz yaş altı pediatrik YBÜ'ye yatan 43 hasta ile başvuru anında herhangi bir şikayeti ya da hastalığı bulunmayan 44 çocuktan oluşan içeren kontrol grubu dahil edildi. Hastaların YBÜ'deki yedi günlük yatış süreçlerinde izlemleri yapıldı.
2. Çalışmaya dahil edilen hastaların %51,2'si, kontrol grubunun ise %54,5'i kız cinsiyetteydi. Grupların cinsiyet, yaş dağılımları ve VKİ açısından benzer olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,752$, $p=0,929$, $p>0,05$).
3. Hasta grubunun ve kontrol grubunun kendi içlerinde, kız ve erkek cinsiyetler arasında KIM-1/kreatinin düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
4. YBÜ'ye yatış nedenleri arasında en sık karşılaşılan durumun %62,8 oranıyla hipoksi ve solunum sıkıntısı olduğu saptandı. Yatış esnasında hastaların %9,3'ünde ABH saptandı.
5. Hastaların %20,9'unun invaziv olmayan MV ile %53,5'inin ise invaziv MV desteği ile takip edildiği saptandı.
6. Hipoksi, solunum sıkıntısı, solunum yolu enfeksiyonu, şok, sepsis, kardiyopulmoner arrest sonrası bakım ve status epilepticus ile yatan hastalarda birinci ve yedinci gün sCr ve GFR düzeyinde anlamlı değişiklik izlenmedi ($p>0,05$); KIM-1/kreatinin düzeylerinde anlamlı bir artış saptandı (sırasıyla $p<0,01$, $p=0,028$, $p=0,012$). Bu durumun erken böbrek hasarı açısından uyarıcı nitelik taşıdığı değerlendirildi.
7. MV desteği alan hastalarda KIM-1/kreatinin düzeyinde anlamlı bir artış izlendi ($p<0,01$), buna karşın sCr ve GFR düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi (sırasıyla $p=0,468$, $p=0,136$).
8. Hastalarda en sık eden eşlik eden süregelen hastalığın %40 oran ile nöromotor gelişim geriliği olduğu tespit edildi.
9. Kontrol grubunun lökosit sayısı ($p<0,001$), ortalama trombosit hacmi ($p<0,01$), CRP ($p<0,001$) ve ESH ($p=0,010$) hasta grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük, trombosit sayısı ($p=0,013$) ve hemoglobin düzeyi ($p=0,001$) ise anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı.

10. İntoksikasyon ile YBÜ’de takip edilen hastalarda birinci gün ile yedinci gün sCr, GFR, KIM-1/kreatinin düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,080$, $p=0,138$, $p=0,080$). Hastalarda başvuru anındaki intoksikasyon etkenlerine bağlı olarak tübüler hasarın başlamış olabileceği göz önüne alındığında, birinci gün KIM-1 düzeylerinin daha yüksek saptanması tedavi sürecinde nefrotoksik ajan maruziyeti ve yoğun bakım yatışı gibi risk faktörlerinin etkisiyle hasarın devam etmesi nedeniyle düzeyin sabit kaldığı, bu yüzden iki zaman noktası arasında anlamlı fark izlenmediği düşünüldü. Bu bulgu doğrultusunda KIM-1’in erken hasar belirteci olarak da kullanımının klinik açıdan fayda sağlayabileceği kanaatine varıldı.
11. Yatış esnasında ABH saptanan hastalarda da birinci gün ile yedinci gün sCr, GFR ve KIM-1/kreatinin düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,465$, $p=0,273$, $p=0,715$).
12. Hastaların yedinci gün idrar çıkış miktarı birinci güne göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,001$).
13. Hastaların %32,6’sında RAI, %18,6’sında sRAI yüksek risk olarak değerlendirilirken, NINJA risk skoru değerlendirmesinde hastaların %60,5’inde pozitif risk saptandı.
14. KDIGO evrelemesine göre evre 1 ve üzeri böbrek hasarı saptanan hasta oranı %45,8 iken, pRIFLE sınıflamasına göre hasar ve üzeri düzeyde böbrek hasarı saptanan hasta oranı %51,2 olarak bulundu.
15. RAI ve sRAI yüksek risk olan hastaların yedinci gün sCr ve KIM-1/kreatinin düzeyi birinci güne göre anlamlı yüksek, GFR düzeyi ise anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0,009$, $p=0,002$, $p=0,013$).
16. KDIGO ve pRIFLE evrelemelerinde hasar olmayan hastalarda yedinci gün sCr (sırasıyla $p=0,015$, $p=0,004$) düzeyi birinci güne göre anlamlı düşük, GFR (sırasıyla $p=0,036$, $p=0,007$) ve KIM-1/kreatinin (sırasıyla $p=0,005$, $p=0,011$) ise anlamlı yüksek saptandı.
17. Hastalarda spot idrarda albümin/kreatinin ve protein/kreatinin düzeyinde birinci gün ile yedinci gün arasında anlamlı farklılık görülmedi (sırasıyla $p=0,436$, $p=0,418$). Kontrol grubunun spot idrarda albümin ve protein atılımı ise hasta grubuna göre anlamlı düşük saptandı ($p<0,001$).
18. Anatomik ayırında renal hasar kriterlerine uyan hastaların birinci gün KIM-1/kreatinin düzeyleri prerenal tablo ile uyumlu hastalara göre anlamlı derecede

yüksek saptandı ($p=0,001$). Ayrıca yedinci gün renal hasar ile uyumlu hastaların birinci gün KIM-1/kreatinin düzeyine göre yedinci gün düzeyi anlamlı daha yüksek saptandı ($p<0,001$).

19. Hasta grubunun hem birinci hem yedinci gün KIM-1/kreatinin düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0,01$, $p<0,01$). Hasta grubunun yedinci gün KIM-1/kreatinin düzeyi birinci güne göre anlamlı yüksekti ($p<0,01$).
20. KIM-1/Kreatinin birinci gün ölçümlerine ilişkin ROC analizinde AUC, %95 güven aralığında 0,943 (0,892–0,993) olarak hesaplandı ($p<0,001$). Bu ölçüm için belirlenen cut-off değeri 0,4050 olup, bu eşik değerinde duyarlılık %88,4; özgüllük %90,9; pozitif prediktif değer %90,5 ve negatif prediktif değer %88,9 olarak saptandı. Yedinci gün ölçümlerine ait ROC analizinde ise AUC, %95 güven aralığında 0,973 (0,938–0,999) olarak hesaplandı ($p<0,001$). Belirlenen cut-off değeri 0,7050 olup, bu eşik değerinde duyarlılık %86,0; özgüllük %100,0; PPV %100,0 ve NPV %87,5 olarak belirlendi.
21. Hasta grubunun birinci gününde ölçülen KIM-1 düzeyleri ile aynı gün serum üre ve sCr düzeyleri arasında anlamlı negatif ($r = -0,374$; $p = 0,014$), GFR düzeyi ile ise anlamlı pozitif korelasyon ($r=0,304$; $p = 0,047$) saptandı.
22. Kontrol grubunun, hasta grubunun birinci gününe göre serum üre düzeyi açısından anlamlı fark göstermediği, sCr düzeyi anlamlı düşük, GFR'nin ise anlamlı yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,389$ $p<0,001$, $p<0,001$).
23. Hasta grubunun yedinci gün ile birinci gün serum üre düzeyi arasında fark saptanmadı ($p=0,190$). Kontrol grubunun GFR düzeyi hasta grubunun yedinci gün GFR düzeyine göre anlamlı daha yüksek ($p<0,001$), sCr düzeyi ise anlamlı daha düşük saptandı ($p=0,009$).
24. Klasik ABH belirteçleri ile KIM-1 arasındaki korelasyon Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirildi; KIM-1 ile klasik biyokimyasal parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olması bu biyobelirtecin fizyolojik sınırlar içinde stabil seyrettiğini ve patolojik durumlarda artış gösterdiği teorisini destekledi.
25. Hastaların %72,1'sinde inotropik ilaç kullanılmadığı tespit edildi, en sık kullanılan ajanın %23,3 oranıyla adrenalin olduğu görüldü.
26. İnotropik ajan kullanılan ve kullanılmayan hastalarda KIM-1/kreatini, sCr ve GFR düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,005$).
27. Hastaların %37,2'sine furosemid verilmediği görüldü, furosemid dışında en çok kullanılan diüretik %16,3 oranıyla osmotik diüretik grubundan mannitoldü.

28. Yüksek doz furosemid alan hastalarda yedinci gün KIM-1/kreatinin düzeyinde birinci güne göre anlamlı bir yükseliş görüldü ($p=0,013$), sCr ve GFR düzeyinde anlamlı istatistik fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,829$, $p=0,925$). Yüksek doz ile düşük doz furosemid alan hastalar kendi içlerinde değerlendirildiğinde hem birinci hem yedinci gün KIM-1/kreatinin düzeyi arasında anlamlı fark görülmedi (sırasıyla $p=0,866$, $p=0,460$).
29. Osmotik diüretik verilen ve verilmeyen hasta gruplarının birinci ve yedinci gün kendi içlerinde değerlendirilen KIM-1/kreatinin düzeyi arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,236$, $p=0,392$). Osmotik diüretik tedavisi almayan hastaların yedinci gün KIM-1/kreatinin düzeyi birinci güne göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$).
30. Hastaların %55,8'inin en az bir nefrotoksik ilaç tedavisi aldığı görüldü. Nefrotoksik ilaç alan hastaların yedinci gün KIM-1/kreatinin düzeyi birinci güne göre anlamlı yüksek saptandı ($p=0,021$).
31. En çok kullanılan antibiyotik grubu %48,8 oranı ile üçüncü kuşak sefalosporinler olup bunu ikinci sırada %32,6 ile meropenem izledi.
32. Yüksek nefrotoksik antibiyotik alan hastalarda yedinci gün birinci güne göre sCr'de artış gözlenmedi ve anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,082$); GFR'de düşüş gözlenmedi ve GFR düzeyi anlamlı yüksek saptandı ($p=0,036$). Yüksek nefrotoksik antibiyotik alan hastaların yedinci gün KIM-1/kreatinin düzeyinin birinci güne göre anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p<0,01$).
33. ES alan hastalar ile almayan hastalar arasında birinci ve yedinci gün kendi aralarında KIM-1/kreatinin düzeyi arasında farklılık gözlenmedi (sırasıyla $p = 0,493$, $p=0,58$). ES alan hastalarda yedinci gün KIM-1/kreatinin düzeyi birinci güne göre anlamlı yüksek saptandı ($p=0,011$), sCr ve GFR düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (sırasıyla $p = 0,601$, $p=0,879$).
34. Enteral beslenmeye geç başlanan hastalarda yedinci gün KIM-1/kreatinin düzeyi birinci güne göre anlamlı yüksek saptandı ($p=0,003$, $p=0,021$).
35. Sedoanaljezik alan hastalarda benzodiazepin grubu kullanılan hastalarda süreçte sCr ve GFR düzeyinde değişiklik saptanmadı (sırasıyla $p=0,313$, $p=0,074$) ancak KIM-1/kreatinin düzeyinin ise anlamlı olarak artış gösterdiği görüldü ($p<0,01$). Deksmetomidin almayan hastaların yedinci gün KIM-1/kreatinin düzeyi birinci güne göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$), buna karşın GFR ve sCr düzeyinde anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla $p=0,893$, $p=0,684$).

36. NAC almayan hastaların yedinci gün KIM-1/kreatinin düzeyi birinci güne göre anlamlı yüksek ($p=0,002$), alan hastaların birinci gün KIM-1/kreatinin düzeyi almayanların birinci gün KIM-1/kreatinin düzeyine göre anlamlı düşük saptandı ($p=0,038$).
37. Çalışmamız klasik renal fonksiyon göstergeleri olan sCr ve GFR'deki değişikliklerin çoğu klinik tabloda anlamlı bir farklılık göstermediği, klinik iyileşme lehine bulgular vererek klinisyeni yanıltabilecek nitelik taşıdığını gösterirken, KIM-1 düzeyinin takip sırasında anlamlı düzeyde artışını ortaya koymuştur. Özellikle yüksek doz furosemid ve nefrotoksik antibiyotik tedavisi alan hastalarda, invaziv MV desteği uygulananlarda ve hipoksik nedenlerle yatırılanlarda KIM-1 düzeyinin anlamlı artış göstermesi bu biyobelirtecin subklinik renal hasarı belirlemede avantaj sağladığını desteklemektedir.
38. Bütün bu sonuçlar varlığında KIM-1 seyrinin izlenmesi; subklinik böbrek hasarının erken tanısında güvenilir bir biyobelirteç olma potansiyeli taşımaktadır.

7. KAYNAKLAR

Abernethy VE, Lieberthal W. Acute renal failure in the critically ill patient. *Crit Care Clin.* 2002;18(2):251-67.

Acharya V, Olivero J. The kidney as an endocrine organ. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2018;14(4):305-7.

Agnoli GC, Garutti C. [Renal water-electrolyte excretion and its control mechanisms. Current status of knowledge]. *Minerva Med.* 1976;67(56):3673-702.

Ahmad T, Jackson K, Rao VS, Tang WHW, Brisco-Bacik MA, Chen HH, ve ark. Worsening renal function in patients with acute heart failure undergoing aggressive diuresis is not associated with tubular injury. *Circulation.* 2018;137(19):2016-28.

Ajay AK, Kim TM, Ramirez-Gonzalez V, Park PJ, Frank DA, Vaidya VS. A bioinformatics approach identifies signal transducer and activator of transcription-3 and checkpoint kinase 1 as upstream regulators of kidney injury molecule-1 after kidney injury. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2014;25(1):105-18.

Akcan Arikan A, Devarajan P. Acute kidney injury. İçinde: Blaney SG, Allen OJPD, Stanley GSL, editörler. *Rudolph's Pediatrics.* 23. baskı. McGraw Hill Education; 2018. s. 467-8.

Akcan Arikan A, Williams EA, Graf JM, Kennedy CE, Patel B, Cruz AT. Resuscitation Bundle in Pediatric Shock Decreases Acute Kidney Injury and Improves Outcomes. *J Pediatr.* 2015;167(6):1301-5.

Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2007;71(10):1028-35.

Albukhari TA, Bagadood RM, Bokhari BT, Filimban WA, Sembawa H, Nasreldin N, ve ark. Chrysin attenuates gentamicin-induced renal injury in rats through modulation of oxidative damage and inflammation via regulation of Nrf2/AKT and NF-kB/KIM-1 pathways. *Biomedicines*. 2025;13(2):271.

Alsaad AA, Wadei HM. Fractional excretion of sodium in hepatorenal syndrome: Clinical and pathological correlation. *World J Hepatol*. 2016;8(34):1497-501.

Andreoli SP, Clark JH, McGuire WA, Bergstein JM. Purine excretion during tumor lysis in children with acute lymphocytic leukemia receiving allopurinol: Relationship to acute renal failure. *J Pediatr*. 1986;109(2):292-8.

Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:253-63.

Andreoli SP. Acute Renal Failure in the Newborn. *Semin Perinatol*. 2004;28(2):112-23.

Anguiano L, Kain R, Anders HJ. The glomerular crescent: Triggers, evolution, resolution, and implications for therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2020;29(3):302-9.

Arikan AA, Zappitelli M, Goldstein SL, Naipaul A, Jefferson LS, Loftis LL. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2012;13(3):253-8.

Arnaud M, Loisel M, Vaganay C, Pons S, Letavernier E, Demonchy J, ve ark. Tumor lysis syndrome and AKI: Beyond crystal mechanisms. *J Am Soc Nephrol*. 2022;33(6):1154-71.

Aygün F, Durak C, Varol F, Çokuğraş H, Camcıoğlu Y, Çam H. Evaluation of complete blood count parameters for diagnosis in children with sepsis in the pediatric intensive care unit. *J Pediatr Infect*. 2020;14(2):55-62.

Bachmann S. A novel role for Tamm-Horsfall protein (uromodulin) in the renal tubule. *Kidney Int*. 2018;94:652-5.

Bailly V, Zhang Z, Meier W, Cate R, Sanicola M, Bonventre J V. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277-42.

Balasubramanian S, Kota SK, Kuchroo VK, Humphreys BD, Strom TB. TIM family proteins promote the lysosomal degradation of the nuclear receptor NUR77. *Sci Signal*. 2012;5(254)-90.

Balestracci A, Ezquer M, Elmo ME, Molini A, Thorel C, Torrents M, ve ark. Ibuprofen-associated acute kidney injury in dehydrated children with acute gastroenteritis. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(10):1875-82.

Banecki KMRM, Dora KA. Endothelin-1 in health and disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):11295.

Bargielska A, Wasilewska A, Rybi-Szumińska A. Novel acute kidney injury biomarkers and their utility in children and adolescents – overview. *Ital J Pediatr*. 2025;51(1):158.

Basile DP. The endothelial cell in ischemic acute kidney injury: Implications for acute and chronic function. *Kidney Int*. 2007;72:151-6.

Bazargani B, Moghtaderi M. New biomarkers in early diagnosis of acute kidney injury in children. *Avicenna J Med Biotechnol*. 2022;14(4):264-9.

Beland MD, Walle NL, Machan JT, Cronan JJ. Renal cortical thickness measured at ultrasound: Is it better than renal length as an indicator of renal function in chronic kidney disease? *Am J Roentgenol*. 2010;195(2):146-9.

Bell S, Dekker FW, Vadiveloo T, Marwick C, Deshmukh H, Donnan PT, ve ark. Risk of postoperative acute kidney injury in patients undergoing orthopaedic surgery-development and validation of a risk score and effect of acute kidney injury on survival: Observational cohort study. *BMJ (Online)*. 2015;351.

Bensman A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) systemic use: the risk of renal failure. *Front Pediatr*. 2020;7:517.

Bhaskar A, Oommen V. A simple model for demonstrating the factors affecting glomerular filtration rate. *Adv Physiol Educ.* 2018;42(2):380-2.

Bhosale SJ. Biomarkers in acute kidney injury. *Indian J Crit Care Med.* 2020;24(S3):90-3.

Bischoff AR, Habib S, McNamara PJ, Giesinger RE. Hemodynamic response to milrinone for refractory hypoxemia during therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Perinatol.* 2021;41(9):2345-54.

Boddi M, Bonizzoli M, Chiostri M, Begliomini D, Molinaro A, Tadini Buoninsegni L, vd. Renal Resistive Index and mortality in critical patients with acute kidney injury. *Eur J Clin Invest.* 2016;46(3):242-51.

Bonventre J V, Yang L. Kidney injury molecule-1. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16(6):556-61.

Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): A urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:3265-8.

Boreta A, Blits M, Raes A, Debulpaep S, Duval E. A consensus recommendation for pediatric intravenous maintenance fluid in Belgium. *Belg J Paediatr.* 2024;26(3):219-25.

Brant Pinheiro SV, de Freitas VB, de Castro GV, Rufino Madeiro BC, de Araújo SA, Silva Ribeiro TF, ve ark. Acute Post-Streptococcal Glomerulonephritis in Children: A Comprehensive Review. *Curr Med Chem.* 2022;29(34):5543-59.

Brooks CR, Yeung MY, Brooks YS, Chen H, Ichimura T, Henderson JM, ve ark. KIM-1/TIM-1-mediated phagocytosis links ATG5-/ULK1-dependent clearance of apoptotic cells to antigen presentation. *EMBO J.* 2015;34(19):2441-64.

Brozat JF, Harbalioğlu N, Hohlstein P, Abu Jhaisha S, Pollmanns MR, Adams JK, ve ark.. Elevated serum KIM-1 in sepsis correlates with kidney dysfunction and the severity of multi-organ critical illness. *Int J Mol Sci.* 2024;25(11):5819.

Calle-Toro J, Viteri B, Ballester L, García-Perdomo HA, White A, Pradhan M, ve ark.. Risk of acute kidney injury following contrast-enhanced CT in a cohort of 10 407 children and adolescents. *Radiology*. 2023;307(1):e210816.

Campbell RE, Chen CH, Edelstein CL. Overview of antibiotic-induced nephrotoxicity. *Kidney Int Rep*. 2023;8(11):2211-25.

Cardinal-Fernández P, Ferruelo A, El-Assar M, Santiago C, Gómez-Gallego F, Martín-Pellicer A, ve ark. Genetic predisposition to acute kidney injury induced by severe sepsis. *J Crit Care*. 2013;28(4):365-70.

Cardinal-Fernández P, Ferruelo A, El-Assar M, Santiago C, Gómez-Gallego F, Martín-Pellicer A, vd. Genetic predisposition to acute kidney injury induced by severe sepsis. *J Crit Care*. 2013;28(4):365-70.

Carlström M. Nitric oxide signalling in kidney regulation and cardiometabolic health. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(9):575-90.

Chazot R, Botelho-Nevers E, Frésard A, Maillard N, Mariat C, Lucht F, ve ark. Diagnostic challenges of kidney diseases in HIV-infected patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(10):903-15.

Chen R, Sanyal S, Thompson A, Ix JH, Haskins K, Muldowney L, Amur S. Evaluating the Use of KIM-1 in Drug Development and Research Following FDA Qualification. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;104(6):1175-1181.

Chisavu F, Gafencu M, Stroescu R, Motofelea A, Chisavu L, Schiller A. Acute kidney injury in children: incidence, awareness and outcome—a retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2023;13(1):15778.

Cho MH. Pediatric acute kidney injury: focusing on diagnosis and management. *Child Kidney Dis*. 2020;24:19-26.

Ciccia E, Devarajan P. Pediatric acute kidney injury: Prevalence, impact and management challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2017;10:77-84.

Claire R, Bouchard J. Acid-base and electrolyte abnormalities during renal support for acute kidney injury: Recognition and management. *Blood Purif.* 2012;34(3-4):186-93.

Claire-Del Granado R, Clark WR. Continuous renal replacement therapy principles. *Semin Dial.* 2021;34(6):398-405.

Clifford KM, Selby AR, Reveles KR, Teng C, Hall RG, McCarrell J, ve ark. The risk and clinical implications of antibiotic-associated acute kidney injury: A review of the clinical data for agents with signals from the Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS) database. *Antibiotics.* 2022;11:1367.

Coffin A, Boulay-Coletta I, Sebbag-Sfez D, Zins M. Radioanatomy of the retroperitoneal space. *Diagnostic and Interventional Imaging.* 2015;96:171-86.

Collier JB, Schnellmann RG. Extracellular signal-regulated kinase 1/2 regulates mouse kidney injury molecule-1 expression physiologically and following ischemic and septic renal injury. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2017;363(3):316-25.

Cupples WA. Interactions contributing to kidney blood flow autoregulation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2007;16:39-45.

Dalal R, Bruss ZS, Sehdev JS. Physiology, renal blood flow and filtration. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

Dalboni MA, Quinto BMR, Grabulosa CC, Narciso R, Monte JC, Durão M, ve ark.. Tumour necrosis factor- α plus interleukin-10 low producer phenotype predicts acute kidney injury and death in intensive care unit patients. *Clin Exp Immunol.* 2013;173(2): 242-9.

Darmon M, Vincent F, Dellamonica J, Schortgen F, Gonzalez F, Das V, ve ark. Diagnostic performance of fractional excretion of urea in the evaluation of critically ill patients with acute kidney injury: A multicenter cohort study. *Crit Care.* 2011;15(4):R178.

Daverio M, von Borell F, Ramelet AS, Sperotto F, Pokorna P, Brenner S, ve ark.. Pain and sedation management and monitoring in pediatric intensive care units across Europe: an ESPNIC survey. *Crit Care*. 2022;26(1):88.

De Silva P, Gunasekara T, Gunarathna S, Sandamini P, Pinipa R, Ekanayake E, ve ark.. Urinary biomarkers of renal injury KIM-1 and NGAL: Reference intervals for healthy pediatric population in Sri Lanka. *Children*. 2021;8(8):684.

De Simone G, Mancusi C, Hanssen H, Genovesi S, Lurbe E, Parati G, ve ark. Hypertension in children and adolescents. *Eur Heart J*. 2022;43(35):3294-306.

Delbet JD, Parmentier C, Herbez Rea C, Mouche A, Ulinski T. Management of IgA Vasculitis with Nephritis. *Pediatr Drugs*. 2021;23(5):425-35.

Denic A, Mullan AF, Alexander MP, Wilson LD, Augustine J, Luehrs AC, ve ark.. An Improved Method for Estimating Nephron Number and the Association of Resulting Nephron Number Estimates with Chronic Kidney Disease Outcomes. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2023;34(7):1264-78.

Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(2):194-200.

Devarajan P. Pediatric Acute Kidney Injury: Different From Acute Renal Failure, But How And Why? *Curr Pediatr Rep*. 2013;1:34-40.

Dieterle F, Sistare F, Goodsaid F, Papaluca M, Ozer JS, Webb CP, ve ark. Renal biomarker qualification submission: A dialog between the FDA-EMEA and Predictive Safety Testing Consortium. *Nat Biotechnol*. 2010;28(5):455-62.

Downes JJ. The historical evolution, current status, and prospective development of pediatric critical care. *Crit Care Clin*. 1992;8(1):1-22.

Dressler GR. The cellular basis of kidney development. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 2006;22:509-29.

Ebrahim MM, Mohamed AA, Mohammedamin MM. Predictors of survival in pediatric intensive care unit in a low-income country: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2025;20(2):e0315863.

Echbarthi M, Zonca M, Mellwig R, Schwab Y, Kaplan G, Dekruyff RH, ve ark. Distinct Trafficking of Cell Surface and Endosomal TIM-1 to the Immune Synapse. *Traffic*. 2015;16(11):1193-207.

Edelstein CL. Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2008;15(3):222-34.

Edwards A, Kurtcuoglu V. Renal blood flow and oxygenation. *Pflugers Arch*. 2022;474:759-70.

ElSadek AE, El Gafar EA, Behiry EG, Nazem SA, Abdel Haie OM. Kidney injury molecule-1/creatinine as a urinary biomarker of acute kidney injury in critically ill neonates. *J Pediatr Urol*. 2020;16(5):688.e1-688.e9.

Elsayed EF, Reilly RF. Rhabdomyolysis: A review, with emphasis on the pediatric population. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:7-18.

Emler DR, Pastor-Soler N, Marciszyn A, Wen X, Gomez H, Humphries WH, ve ark. Insulin-like growth factor binding protein 7 and tissue inhibitor of metalloproteinases-2: Differential expression and secretion in human kidney tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017;312(2):284-96.

Engel DL, Pope JC 4th, Adams MC, Brock JW, Thomas JC, Tanaka ST. Risk factors associated with chronic kidney disease in patients with posterior urethral valves without prenatal hydronephrosis. *J Urol*. 2011;186(6 Suppl):2502-6.

Escobar L, Mejía N, Gil H, Santos F. Distal renal tubular acidosis: a hereditary disease with an inadequate urinary H⁺ excretion. *Nefrologia*. 2013;33(3):289-96.

Fazel M, Sarveazad A, Ali KM, Yousefifard M, Hosseini M. Accuracy of urine kidney injury molecule-1 in predicting acute kidney injury in children: A systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8(1).

Fell DM, Bitetto EA, Skillman HE. Timing of enteral nutrition and parenteral nutrition in the PICU. *Nutr Clin Pract*. 2023;38(S2):174-212.

Fenner A, Huber M, Gotta V, Jaeggi V, Schlapbach LJ, Baumann P. Antibiotic exposure of critically ill children at a tertiary care paediatric intensive care unit in Switzerland. *Children*. 2024;11(6):731.

Fernández C, López-Herce J, Flores JC, Galaviz D, Rupérez M, Brandstrup KB, ve ark.. Prognosis in critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(10):1473-7.

Fitzgerald JC, Basu RK, Akcan-Arikan A, Izquierdo LM, Piñeres Olave BE, Hassinger AB, ve ark. Acute Kidney Injury in Pediatric Severe Sepsis: An Independent Risk Factor for Death and New Disability. *Crit Care Med*. 2016;44(12):2241-50.

Fitzgerald JC, Ross ME, Thomas NJ, Weiss SL, Balamuth F, Anderson AH. Risk factors and inpatient outcomes associated with acute kidney injury at pediatric severe sepsis presentation. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(10):1781-90.

Fitzgerald JC, Ross ME, Thomas NJ, Weiss SL, Balamuth F, Chilutti M, ve ark. Association of early hypotension in pediatric sepsis with development of new or persistent acute kidney injury. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(2):451-61.

Fivez T, Kerklaan D, Mesotten D, Verbruggen S, Wouters PJ, Vanhorebeek I, ve ark.. Early versus late parenteral nutrition in critically ill children. *N Engl J Med*. 2016;374(12):1111-22.

Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, ve ark. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904.

Forbes JM, Hewitson TD, Becker GJ, Jones CL. Simultaneous blockade of endothelin A and B receptors in ischemic acute renal failure is detrimental to long-term kidney function. *Kidney Int*. 2001;59(4):1333-41.

Fraser TN, Avellaneda AA, Graviss EA, Musher DM. Acute kidney injury associated with trimethoprim/sulfamethoxazole. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(5):1271-7.

Fudim M, Loungani R, Doerfler SM, Coles A, Greene SJ, Cooper LB, ve ark. Worsening renal function during decongestion among patients hospitalized for heart failure: Findings from the Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) trial. *Am Heart J.* 2018;204:163-73.

Gameiro J, Lopes JA. Complete blood count in acute kidney injury prediction: a narrative review. *Ann Intensive Care.* 2019;9(1):87.

Ganda IJ, Kasri Y, Susanti M, Hamzah F, Rauf S, Albar H, ve ark.. Kidney injury molecule type-1, interleukin-18, and insulin-like growth factor binding protein 7 levels in urine to predict acute kidney injury in pediatric sepsis. *Front Pediatr.* 2022;10:1024713.

Gao P, He W, Jin Y, Zhou C, Zhang P, Wang W, ve ark.. Acute kidney injury after infant cardiac surgery: a comparison of pRIFLE, KDIGO, and pROCK definitions. *BMC Nephrol.* 2023;24(1):251.

Gao PS, Mathias RA, Plunkett B, Togias A, Barnes KC, Beaty TH, Huang SK. Genetic variants of the T-cell immunoglobulin mucin 1 but not the T-cell immunoglobulin mucin 3 gene are associated with asthma in an African American population. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(5):982-8.

Garnier AS, Drablier G, Briet M, Augusto JF. Nephrotoxicity of amoxicillin and third-generation cephalosporins: An updated review. *Drug Saf.* 2023;46(8):715-24.

George B, Joy MS, Aleksunes LM. Urinary protein biomarkers of kidney injury in patients receiving cisplatin chemotherapy. *Exp Biol Med (Maywood).* 2018;243(3):272-82.

George M, Pillai K, Suseela KV. Kidney injury molecule-1 as a urinary biomarker for aminoglycoside induced acute kidney injury among non-critically ill children. *Indian J Pediatr.* 2024;91(7):742.

Gilligan LA, Davenport MS, Trout AT, Su W, Zhang B, Goldstein SL, ve ark. Risk of acute kidney injury following contrast-enhanced CT in hospitalized pediatric patients: A propensity score analysis. *Radiology.* 2020;294(3):548-56.

Gist KM, Cooper DS, Wrona J, Faubel S, Altmann C, Gao Z, ve ark.. Acute kidney injury biomarkers predict an increase in serum bilirubin concentration earlier than serum creatinine-defined acute kidney injury in infants after cardiac surgery. *Ther Drug Monit.* 2018;40(2):186-94.

Goldstein SL, Chawla LS. Renal Angina. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* May 2010;5(5):943-9.

Goldstein SL, Dahale D, Kirkendall ES, Mottes T, Kaplan H, Muething S, ve ark.. A prospective multi-center quality improvement initiative (NINJA) indicates a reduction in nephrotoxic acute kidney injury in hospitalized children. *Kidney Int.* 2020;97(3):580-8.

Goldstein SL, Dahale D, Kirkendall ES, Mottes T, Kaplan H, Muething S, vd. A prospective multi-center quality improvement initiative (NINJA) indicates a reduction in nephrotoxic acute kidney injury in hospitalized children. *Kidney Int.* 2020;97(3):580-8.

Goligorsky MS, Brodsky SV, Noiri E. Nitric oxide in acute renal failure: NOS versus NOS. *Kidney Int.* 2002;61(3):855-61.

Gong N, Wang Q, Cong Z, Xu L, Yang W, Du Y. The Potential of Blood KIM-1 as a Biomarker in Early Diagnosis of Diabetic Kidney Disease. *iLABMED [Internet].* 14 2025;3(1):29-32.

Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, ve ark. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions

from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017;91(3):539-51.

Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, vd. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. İçinde: *Kidney International*. 2017. s. 539-51.

Gouyon JB, Guignard JP. Management of acute renal failure in newborns. *Pediatr Nephrol.* 2000;14(10-11):240-5.

Gowa MA, Yamin R, Murtaza H, Nawaz H, Jamal G, Lohano PD. Frequency of drug induced acute kidney injury in pediatric intensive care unit. *Cureus.* 2021;13(11):e19689.

Goyal A, Daneshpajouhnejad P, Hashmi MF. Acute Kidney Injury. İçinde: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

Grams ME, Astor BC, Bash LD, Matsushita K, Wang Y, Coresh J. Albuminuria and estimated glomerular filtration rate independently associate with acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(10):1757-64.

Griffin BR, Faubel S, Edelstein CL. Biomarkers of drug-induced kidney toxicity. *Ther Drug Monit.* 2019;41(2):213-26.

Gu W, Gurguis CI, Zhou JJ, Zhu Y, Ko EA, Ko JH, ve ark.. Functional and structural consequence of rare exonic single nucleotide polymorphisms: One story, two tales. *Genome Biol Evol.* 2015;7(10): 2929-40.

Gunasekara TDKSC, De Silva PMCS, Ekanayake EMDV, Thakshila WAKG, Pinipa RAI, Sandamini PMMA, ve ark.. Urinary biomarkers indicate pediatric renal injury among rural farming communities in Sri Lanka. *Sci Rep.* 2022;12(1):8040.

Guo L, Takino T, Endo Y, Domoto T, Sato H. Shedding of kidney injury molecule-1 by membrane-type 1 matrix metalloproteinase. *J Biochem.* 2012;152(5):425-32.

Gupta S, Sengar GS, Meti PK, Lahoti A, Beniwal M, Kumawat M. Acute kidney injury in Pediatric Intensive Care Unit: Incidence, risk factors, and outcome. *Indian J Crit Care Med.* 2016;20(9):526-9.

Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology.* 13. bs. Philadelphia: Elsevier; 2016. s. 308-393.

Hadi MA, Maruf-Ul-Quader M, Hossain M, Shorab Hossain M, Fakhrul Amin M, Toufiqul Islam M. Early detection of severe acute kidney injury by urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin in critically ill children. *Chattagram Maa-O-Shishu Hosp Med Coll J.* 2025;23(1):29-33.

Hajji M, Jebali H, Mrad A, Blel Y, Brahmi N, Kheder R, ve ark. Nephrotoxicity of Ciprofloxacin: Five cases and a review of the literature. *Drug Saf Case Rep.* 2018;5(1):17-9.

Haller C, Meyer M, Scheele T, Koch A, Forssmann WG, Kübler W. Radiocontrast-induced natriuresis associated with increased urinary urodilatin excretion. *J Intern Med.* 1998;243(2):163-8.

Han CT, Islam MM, Poly TN, Lu YC, Lin MC. A meta-analysis of proton pump inhibitor use and the risk of acute kidney injury: Geographical differences and associated factors. *J Clin Med.* 2023;12(7):2467.

Han WK, Alinani A, Wu CL, Michaelson D, Loda M, McGovern FJ, ve ark. Human kidney injury molecule-1 is a tissue and urinary tumor marker of renal cell carcinoma. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(4):1126-34.

Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.* 2002;62(1):237-244.

Harada R, Hamasaki Y, Okuda Y, Hamada R, Ishikura K. Epidemiology of pediatric chronic kidney disease/kidney failure: learning from registries and cohort studies. *Pediatr Nephrol.* 2022;37:1215-29.

Hashad DI, Elsayed ET, Helmy TA, Elawady SM. Study of the role of tumor necrosis factor- α (-308G/A) and interleukin-10 (-1082 G/A) polymorphisms as potential risk factors to acute kidney injury in patients with severe sepsis using high-resolution melting curve analysis. *Ren Fail.* 2017;39(1):77-82.

Havan M, Özcan S, Perk O, Gün E, Kendirli T. Evaluation of pediatric intensive care patients and factors affecting mortality. *Turk J Pediatr Emerg Intensive Care Med.* 2021;8(2):93-100.

He J, Xie G, Wu H, Xu S, Xie J, Chen Y, Zhao X. Association between inflammatory-response gene polymorphisms and risk of acute kidney injury in children. *Biosci Rep.* 2018;38(6):BSR20180537.

Heinzelmann M, Mercer-Jones MA, Passmore JC. Neutrophils and renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(2):384-99.

Herget-Rosenthal S, Pietruck F, Volbracht L, Philipp T, Kribben A. Serum cystatin C – A superior marker of rapidly reduced glomerular filtration after uninephrectomy in kidney donors compared to creatinine. *Clin Nephrol.* 2005;64(1):41-6.

Himmelfarb J, McMonagle E, Freedman S, Klenzak J, McMenamin E, Le P, ve ark. Oxidative stress is increased in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(9):2249-56.

Hirai T, Hosohata K, Ogawa Y, Iwamoto T. Clinical predictors of nephrotoxicity associated with teicoplanin: Meta-analysis and meta-regression. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2022;130(1):110-21.

Hoffmann PR, DeCathelineau AM, Ogden CA, Leverrier Y, Bratton DL, Daleke DL, ve ark. Phosphatidylserine (PS) induces PS receptor-mediated macropinocytosis and promotes clearance of apoptotic cells. *J Cell Biol.* 2001;155(4):649-59.

Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, ve ark. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41(8):1411-23.

Howard SC, Avagyan A, Workeneh B, Pui CH. Tumour lysis syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2024;10(1):58.

Howell M, Sebire NJ, Marks SD, Tullus K. Biopsy-proven paediatric tubulointerstitial nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(10):1625-30.

Hsu CY, Ordóñez JD, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Go AS. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;74(1):101-7.

Hu B, Ye L, Li T, Feng Z, Huang L, Guo C, ve ark. Drug-induced kidney injury in Chinese critically ill pediatric patients. *Front Pharmacol*. 2022;13:993923.

Hubank M, Schatz DG. Identifying differences in mRNA expression by representational difference analysis of cDNA. *Nucleic Acids Res*. 1994;22(25):5640-8.

Huffstater T, Merryman WD, Gewin LS. Wnt/ β -Catenin in acute kidney injury and progression to chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2020;40(2):126-37.

Humphreys BD, Xu F, Sabbisetti V, Grgic I, Naini SM, Wang N, ve ark. Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis. *J Clin Invest*. 2013;123(9):4023-35.

Hursh BE, Ronsley R, Islam N, Mammen C, Panagiotopoulos C. Acute kidney injury in children with type 1 diabetes hospitalized for diabetic ketoacidosis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(5):e170020.

Ichimura T, Asseldonk EJPV, Humphreys BD, Gunaratnam L, Duffield JS, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest*. 2008;118(5):1657-68.

Ichimura T, Bonventre J V., Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, ve ark. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem*. 1998;273(7):4135-42.

Ichimura T, Hung CC, Yang SA, Stevens JL, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1: A tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004;286(3):F552-F563.

Isbir SC, Tekeli A, Ergen A, Yilmaz H, Ak K, Civelek A, ve ark. Genetic polymorphisms contribute to acute kidney injury after coronary artery bypass grafting. *Heart Surgery Forum*. 2007;10(6):439-44.

Ishaque S, Hassan R. 1443: Electrolyte abnormalities in critically ill children: review from a low-middle-income country. *Crit Care Med*. 2020;48(1 Suppl):698.

Ismail OZ, Zhang X, Bonventre JV, Gunaratnam L. G protein α_{12} ($G\alpha_{12}$) is a negative regulator of kidney injury molecule-1-mediated efferocytosis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;310(7):F579-87.

Ismail OZ, Zhang X, Wei J, Haig A, Denker BM, Suri RS, ve ark. Kidney injury molecule-1 protects against $G\alpha_{12}$ activation and tissue damage in renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Pathol*. 2015;185(5):1207-15.

Jaber BL, Liangos O, Pereira BJB, Balakrishnan VS. Polymorphism of immunomodulatory cytokine genes: Implications in acute renal failure. *C. 22, Blood Purification*. 2004.

Javaherforooshzadeh F, Shaker Z, Rashidi M, Akhondzadeh R, Hayati F. The effect of N-acetyl cysteine injection on renal function after coronary artery bypass graft surgery: a randomized double blind clinical trial. *J Cardiothorac Surg*. 2021;16(1):161.

Jin Y, Shao X, Sun B, Miao C, Li Z, Shi Y. Urinary kidney injury molecule-1 as an early diagnostic biomarker of obstructive acute kidney injury and development of a rapid detection method. *Mol Med Rep*. 2017;15(3):1229-35.

Jin Z, Yin R, Brown EC, Shukla B, Lee BH, Abdulaziz-Alkhwaja S, ve ark. Prospective cohort study of incidence and risk factors for catheter-associated urinary tract infections in 212 intensive care units of nine Middle Eastern countries. *Oman Med J*. 2023;38(6):e571-e571.

Jing Lu, Zhang X, Liu H, Liu Y. Exploring the Multifaceted Role of WT1 in Kidney Development and Disease. *Kidney Blood Press Res.* 2025;50(1):176-88.

Jones DP, Mahmoud H, Chesney RW. Tumor lysis syndrome: pathogenesis and management. *Pediatr Nephrol.* 1995;9(2):206-12.

Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults. *N Engl J Med.* 2017;376(1):11-20.

Kallekkattu D, Rameshkumar R, Chidambaram M, Krishnamurthy K, Selvan T, Mahadevan S. Threshold of inotropic score and vasoactive–inotropic score for predicting mortality in pediatric septic shock. *Indian J Pediatr.* 2022;89(5):432-7.

Kaplan AA, Kohn OF. Fractional excretion of urea as a guide to renal dysfunction. *Am J Nephrol.* 1992;12(1-2):49-54.

Kaplan G, Totsuka A, Thompson P, Akatsuka T, Moritsugu Y, Feinstone SM. Identification of a surface glycoprotein on African green monkey kidney cells as a receptor for hepatitis A virus. *EMBO J.* 1996;15(16):4282-96.

Karmakova TA, Sergeeva NS, Kanukoev KY, Alekseev BY, Kaprin AD. Kidney injury molecule 1 (KIM-1): A multifunctional glycoprotein and biological marker (review). *Sovrem Tehnol Med.* 2021;13(3):64-78.

Kashani K, Cheungpasitporn W, Ronco C. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(8):1074-89.

Kaushik S, Villacres S, Eisenberg R, Medar SS. Acute Kidney Injury in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *J Intensive Care Med.* 2021;36(9):1084-90.

Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1-138.

Killien EY, Keller MR, Watson RS, Hartman ME. Epidemiology of intensive care admissions for children in the US from 2001 to 2019. *JAMA Pediatr.* 2023;177(5):506-15.

King CE, Thompson EJ, Foote HP, Zimmerman KO, Hill KD, Chamberlain R ve ark. An evidence-based review of the use of vasoactive and inotropic medications in post-operative paediatric patients after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass from 2000 to 2020. *Cardiol Young.* 2020;30(12):1757-71.

Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, ve ark. The APACHE III Prognostic System. *Chest.* 1991;100(6):1619-36.

Kobayashi N, Karisola P, Peña-Cruz V, Dorfman DM, Jinushi M, Umetsu SE, vd. TIM-1 and TIM-4 Glycoproteins Bind Phosphatidylserine and Mediate Uptake of Apoptotic Cells. *Immunity.* 2007;27(6).

Komlosi P, Bell PD, Zhang ZR. Tubuloglomerular feedback mechanisms in nephron segments beyond the macula densa. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009;18:39-45.

Kostic D, Beozzo GPNS, do Couto SB, Kato AHT, Lima L, Palmeira P, ve ark. The role of renal biomarkers to predict the need of surgery in congenital urinary tract obstruction in infants. *J Pediatr Urol.* 2019;15(3):242.e1-242.e9.

Kotsis F, Nitschke R, Boehlke C, Bashkurov M, Walz G, Kuehn EW. Ciliary calcium signaling is modulated by kidney injury molecule-1 (Kim1). *Pflugers Arch.* 2007;453(6):819-29.

Kramer AB, van Timmeren MM, Schuurs TA, Vaidya VS, Bonventre JV, Van Goor H, ve ark. Reduction of proteinuria in adriamycin-induced nephropathy is associated with reduction of renal kidney injury molecule (Kim-1) over time. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;296(5):F1131-7.

Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM, Maeda M, Pelletier J, Housman D ve ark. WT-1 is required for early kidney development. *Cell.* 1993;74(4):679-91.

Krzemień G, Turczyn A, Pańczyk-Tomaszewska M, Kotuła I, Demkow U, Szmigielska A. Prognostic value of serum and urine kidney injury molecule-1 in infants with urinary tract infection. *Cent Eur J Immunol.* 2019;44(3):262-8.

Kuehn EW, Hirt MN, John AK, Muehlenhardt P, Boehlke C, Pütz M, ve ark. Kidney injury molecule 1 (Kim1) is a novel ciliary molecule and interactor of polycystin 2. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;364(4):861-6.

Kuok CI, Chan WKY. Acute kidney injury in pediatric non-traumatic rhabdomyolysis. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(10):3251-7.

Kwon O, Corrigan G, Myers BD, Sibley R, Scandling JD, Dafoe D, ve ark. Sodium reabsorption and distribution of Na⁺/K⁺-ATPase during postischemic injury to the renal allograft. *Kidney Int.* 1999;55(3):963-75.

LaRosa C, McMullen L, Bakdash S, Ellis D, Krishnamurti L, Wu HY, ve ark. Acute renal failure from xanthine nephropathy during management of acute leukemia. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(1):132-5.

Lee HH, Meyer EH, Goya S, Pichavant M, Kim HY, Bu X, vd. Apoptotic Cells Activate NKT Cells through T Cell Ig-Like Mucin-Like-1 Resulting in Airway Hyperreactivity. *The Journal of Immunology.* 2010;185(9).

Levin A, Eckardt KU, Tonelli M. The Global Kidney Health Summit Outputs: details to guide the nephrology community along the road to global kidney health. *Kidney Int Suppl (2011).* 2017;7(2):61-2.

Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: Behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int.* 2014;85:22-28.

Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, Han WK, Wald R, Tighiouart H, ve ark. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(3):904-12.

Lieske JC, Chawla L, Kashani K, Kellum JA, Koyner JL, Mehta RL. Biomarkers for acute kidney injury: where are we today? Where should we go? *Clin Chem*. 2014;60(2):294-300.

Lim AI, Chan LYY, Lai KN, Tang SCW, Chow CW, Lam MF, ve ark. Distinct role of matrix metalloproteinase-3 in kidney injury molecule-1 shedding by kidney proximal tubular epithelial cells. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2012;44(6):1040-50.

Lim AI, Tang SCW, Lai KN, Leung JCK. Kidney injury molecule-1: More than just an injury marker of tubular epithelial cells? *J Cell Physiol*. 2013;228(5):917-24.

Lin J, Zhang Y, Chen M, Dai J, Song A, Chen J, ve ark. The association between variability in electrolytes and the in-hospital mortality in critically ill children in pediatric intensive care units. *Front Pediatr*. 2021;9:692894.

Liu KD, Matthay MA. Advances in critical care for the nephrologist: Acute lung injury/ARDS. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(2):578-86.

Liu KD, Thompson BT, Ancukiewicz M, Steingrub JS, Douglas IS, Matthay MA, ve ark. Acute kidney injury in patients with acute lung injury: Impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes. *Crit Care Med*. 2011;39(12):2665-71.

Liu Y, Xu HB. Genetic polymorphisms of rs9313422 G>C and rs41297579 G>A at the promoter of TIM-1 gene contribute to the risk of community-acquired pneumonia in children. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(3):e23095.

Long B, Liang SY, Gottlieb M. Crush injury and syndrome: A review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med*. 2023;69:180-7.

Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, Lopez-Hernandez FJ. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: An integrative point of view. *Kidney Int*. 2011;79(1):33-45.

Ludwig KS, Landmann L. Early development of the human mesonephros. *Anat Embryol (Berl)*. 2005;209(6):439-47.

Luke RG. Uremia and the BUN. *N Engl J Med.* 1981;305(20):1213-20.

Lung K, Lui F. Anatomy, abdomen and pelvis, arteries. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018.

Luster AD. Chemokines — Chemotactic Cytokines That Mediate Inflammation. *N Engl J Med.* 1998;338(7):436-45.

Malbrain MLNG, Tantakoun K, Zara AT, Ferko NC, Kelly T, Dabrowski W. Urine output is an early and strong predictor of acute kidney injury and associated mortality: a systematic literature review of 50 clinical studies. *Ann Intensive Care.* 2024;14(1):110.

Malhotra R, Kashani KB, Macedo E, Kim J, Bouchard J, Wynn S, ve ark. A risk prediction score for acute kidney injury in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(5):814-22.

Marzuillo P, Baldascino M, Guarino S, Perrotta S, Miraglia del Giudice E, Nunziata F. Acute kidney injury in children hospitalized for acute gastroenteritis: prevalence and risk factors. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(6):1627-35.

Mauri C, Menon M. Human regulatory B cells in health and disease: Therapeutic potential. *J Clin Invest.* 2017;127(3):772-9.

Mauroner L, Kellum JA, Levey AS, Formeck C, Fuhrman DY. The incidence and outcomes of acute kidney disease in critically ill children. *Kidney360.* 2025;6(1):693.

McCullough PA, Ostermann M, Forni LG, Bihorac A, Koyner JL, Chawla LS, ve ark. Serial Urinary Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 and Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 7 and the Prognosis for Acute Kidney Injury over the Course of Critical Illness. *Cardiorenal Med.* 2019;9(6):358-69.

McDonald JS. Is contrast-induced acute kidney injury still a risk in pediatric patients? *Radiology.* 2023;307(1):e222775.

McIntire JJ, Umetsu SE, Akbari O, Potter M, Kuchroo VK, Barsh GS, ve ark. Identification of Tapr (an airway hyperreactivity regulatory locus) and the linked Tim gene family. *Nat Immunol.* 2001;2(12):1109-16.

McMahon KR, Chui H, Rassekh SR, Schultz KR, Blydt-Hansen TD, Mammen C, ve ark.. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 to detect pediatric cisplatin-associated acute kidney injury. *Kidney360.* 2022;3(1):37-50.

McMahon KR, Rassekh SR, Schultz KR, Blydt-Hansen T, Cuvelier GDE, Mammen C, ve ark. Epidemiologic characteristics of acute kidney injury during cisplatin infusions in children treated for cancer. *JAMA Netw Open.* 2020;3(5):203639.

McMahon RS, Penfold D, Bashir K. Anatomy, abdomen and pelvis, kidney collecting ducts. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

Medar SS, Hsu DT, Lamour JM, Aydin SI. Acute kidney injury in pediatric acute decompensated heart failure. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2015;16(6):535-41.

Megha R, Leslie SW. Anatomy, abdomen and pelvis, adrenal glands (suprarenal glands). İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018.

Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, Coss-Bu JA, Vermilyea S, Farrington EA, ve ark.. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the pediatric critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017;41(5):706-42.

Menon S, Goldstein SL, Mottes T, Fei L, Kaddourah A, Terrell T, vd. Urinary biomarker incorporation into the renal angina index early in intensive care unit admission optimizes acute kidney injury prediction in critically ill children: A prospective cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2016;31(4):586-94.

Miloševski-Lomić G, Kotur-Stevuljević J, Paripović D, Nikolovski S, Lazić J, Rodić P, et, al Urinary biomarkers in prediction of subclinical acute kidney injury in pediatric oncology patients treated with nephrotoxic agents. *BMC Nephrol.* 2025;26(1):159.

Minor J, Smith A, Deutsch F, Kellum JA. Automated versus manual urine output monitoring in the intensive care unit. *Sci Rep.* 2021;11(1):17429.

Mirfendereski S, Taghipour M, Yadollahi F, Taghavinejad H, Ahmadnia M. Administration of N-acetylcysteine for contrast-induced acute kidney injury; an updated mini-review. *J Nephropharmacol.* 2023;13(1):e11658.

Misirlioglu M, Yildizdas D, Ekinçi F, Horoz OO, Tungor G, Yontem A, ve ark. Evaluation of nutritional status in pediatric intensive care unit patients: a multicenter, prospective study in Turkey. *Front Pediatr.* 2023;11:1179721.

Misurac JM, Grinsell MM, Narus JAH, Mason S, Kallash M, Andreoli SP. NSAID-associated acute kidney injury in hospitalized children – a prospective Pediatric Nephrology Research Consortium study. *Pediatric Nephrology.* 2023;38(9):3109-16.

Misurac JM, Knoderer CA, Leiser JD, Nailescu C, Wilson AC, Andreoli SP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are an important cause of acute kidney injury in children. *J Pediatr.* 2013;162(6):120-5.

Mody H, Ramakrishnan V, Chaar M, Lezeau J, Rump A, Taha K, ve ark. A review on drug-induced nephrotoxicity: Pathophysiological mechanisms, drug classes, clinical management, and recent advances in mathematical modeling and simulation approaches. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020;9:896-909.

Mohamed TH, Abdi HH, Magers J, Prusakov P, Slaughter JL. Nephrotoxic medications and associated acute kidney injury in hospitalized neonates. *J Nephrol.* 2022;35(6):1679-87.

Moledina DG, Perry Wilson F, Pober JS, Perazella MA, Singh N, Luciano RL, ve ark. Urine TNF- α and IL-9 for clinical diagnosis of acute interstitial nephritis. *JCI Insight*. 2019;4:127456.

Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Urogenital System. İçinde: *The Developing Human Clinically Oriented Embryology*. 10. bs. Elsevier; 2016. s. 241-282.

Morice C, Alshime F, Mayberry H, Tume LN, Brossier DV, Valla FV, ve ark. Intravenous maintenance fluid therapy practice in the pediatric acute and critical care settings: a European and Middle Eastern survey. *Eur J Pediatr*. 2022;181(8):3163-72.

Moses AA, Fernandez HE. Ultrasonography in Acute Kidney Injury. *POCUS Journal*. 2022;7(Kidney):35-44.

Muhammad A, Zhang Y, Huang L, Yuan Q, Wang W, Pu J, ve ark. The diagnosis of acute interstitial nephritis caused by infection versus antibiotic-induced interstitial nephritis: A narrative review. *Clin Kidney J*. 2024;17(4):sfac054.

Nadim MK, Kellum JA, Forni L, Francoz C, Asrani SK, Ostermann M, ve ark. Acute kidney injury in patients with cirrhosis: Acute Disease Quality Initiative (ADQI) and International Club of Ascites (ICA) joint multidisciplinary consensus meeting. *J Hepatol*. 2024;81(1):163-83.

Nagpal D, Shah GS, Kafle S, Lamsal M. Electrolyte disturbances in children admitted at pediatric intensive care unit in BP Koirala Institute of Health Sciences: A cross-sectional observational study. *J Pediatr Neonatal Care*. 2025;15(1):1-5.

Nation RL, Maria MH, Falci DR, Zavascki AP. Polymyxin acute kidney injury: Dosing and other strategies to reduce toxicity. *Antibiotics*. 2019;8(1):24.

Nechemia-Arbely Y, Barkan D, Pizov G, Shriki A, Rose-John S, Galun E, ve ark. IL-6/IL-6R axis plays a critical role in acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(6):1106-15.

Nie M, Bal MS, Yang Z, Liu J, Rivera C, Wenzel A, vd. Mucin-1 increases renal TRPV5 activity in vitro, and urinary level associates with calcium nephrolithiasis in patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;27(11).

Nijboer WN, Schuurs TA, Damman J, van Goor H, Vaidya VS, van der Heide JJ, ve ark. Kidney injury molecule-1 is an early noninvasive indicator for donor brain death-induced injury prior to kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2009;9(8):1752-9.

Nimmer EK, Charlton JR, Spaeder MC. Risk Factors for Sepsis-Associated Acute Kidney Injury in the PICU: A Retrospective Cohort Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2022;23(7):366-70.

Nisansala T, Weerasekera M, Ranasinghe N, Marasinghe C, Gamage C, Fernando N, ve ark.. Importance of KIM-1 and MCP-1 in determining the leptospirosis-associated AKI: A Sri Lankan study. *Biomed Res Int*. 2021;2021:1752904.

Nobilis A, Kocsis I, Tóth-Hejn P, Treszl A, Schuler A, Tulassay T, ve ark.. Variance of ACE and AT1 receptor gene does not influence the risk of neonatal acute renal failure. *Pediatric Nephrology*. 2001;16(12).

Ogobuiro I, Tuma F, Sharma S. Physiology, renal. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

Oliveira FRMB, Assreuy J, Sordi R. The role of nitric oxide in sepsis-associated kidney injury. *Biosci Rep*. 29 Temmuz 2022;42(7):1BSR20220093.

Ortega-Loubon C, Martínez-Paz P, García-Morán E, Tamayo-Velasco Á, López-Hernández FJ, Jorge-Monjas P, ve ark. Genetic susceptibility to acute kidney injury. *J Clin Med*. 2021;10:3039.

Ostermann M, Legrand M, Meersch M, Srisawat N, Zarbock A, Kellum JA. Biomarkers in acute kidney injury. *Ann Intensive Care*. 2024;14(1):145.

Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, ve ark. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:936-41.

Özaydın E, Ateş S. Acute rhabdomyolysis associated with levetiracetam in a two-year-old girl. *Turk J Pediatr Dis.* 2023;17(4):320-3.

Pandey SK, Avasthi R. Rhabdomyolysis and myopericarditis with renal failure in a patient of status epilepticus. *Int J Res Med Sci.* 2021;9(3):885-6.

Pang HM, Qin XL, Liu TT, Wei WX, Cheng DH, Lu H, ve ark. Urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as early biomarkers for predicting vancomycin-associated acute kidney injury: a prospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(18):4203-13.

Patel JB, Sapra A. Nephrotoxic medications. İçinde: *StatPearls* [İnternet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.

Patel M, Gbadegesin RA. Update on prognosis driven classification of pediatric AKI. *Front Pediatr.* 2022;10:1039024.

Patten C, Rosenzweig TE, Sona C, Castro A, Schmid K, Walsh M, ve ark. Decreasing Urinary Catheterization in Kidney Injury (DUCKI): an effectiveness and deimplementation study in the Intensive Care Unit. *Ann Intensive Care.* 2025;Epub

Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(12):2159-73.

Pelletier JH, Maholtz DE, Hanson CM, Nofziger RA, Forbes ML, Besunder JB, ve ark.. Respiratory support practices for bronchiolitis in the pediatric intensive care unit. *JAMA Netw Open.* 2024;7(5):e2410746.

Peng S, Liu N, Wei K, Li G, Zou Z, Liu T, ve ark.. The predicted value of kidney injury molecule-1 (KIM-1) in healthy people. *Int J Gen Med.* 2022;15:4495-503.

Perazella MA, Rosner MH. Drug-induced acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17(8):1220-33.

Pohl M. Henoch–Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2014;30:245-58.

Preeti Rout, Naik RH, Leslie SW. Rapidly Progressive Glomerulonephritis. İçinde: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.

Rafique M, Nasir S, Kamran A, Jamal A. Blood product transfusion practices in pediatric critically ill patients at a tertiary care hospital, Pakistan. Pak J Med Sci. 2023;39(4):999-1002.

Rahman S, Saher S, Raje A, Shanmugar S, Gupta I. Ketamine impact on kidney health. Cureus. 2024;16(10):e70804.

Raina R, Suchan A, Sethi SK, Soundararajan A, Vitale VS, Keller GL, ve ark.. Nutrition in critically ill children with AKI on continuous RRT: Consensus recommendations. Kidney360. 2024;5(2):285-309.

Rampello E, Fricia T, Malaguarnera M. The management of tumor lysis syndrome. Nat Clin Pract Oncol. 2006;3(8):438-47.

Randolph AG, Gonzales CA, Cortellini L, Yeh TS. Growth of pediatric intensive care units in the United States from 1995 to 2001. J Pediatr. 2004;144(6):792-798.

Rehman S, Ahmed D. Embryology, Kidney, Bladder, and Ureter. İçinde: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

Rehman S, Hashmi MF. Blood Pressure Measurement. İçinde: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.

Ribeiro-Mourão F, Vaz AC, Azevedo A, Pinto H, Silva MJ, Jardim J, ve ark.. Assessment of the renal angina index for the prediction of acute kidney injury in patients admitted to a European pediatric intensive care unit. Pediatr Nephrol. 2021;36(12):3993-4001.

Richfield O, Cortez R, Navar LG. Modeling the interaction between tubuloglomerular feedback and myogenic mechanisms in the control of glomerular mechanics. Front Physiol. 2024;15:1410764.

Rivetti G, Gizzone P, Petrone D, Di Sessa A, Miraglia del Giudice E, Guarino S, ve ark. Acute kidney injury in children: A focus for the general pediatrician. *Children (Basel)*. 2024;11(8):1004.

Robinson C, Hessey E, Nunes S, Dorais M, Chanchlani R, Lacroix J, ve ark. Acute kidney injury in the pediatric intensive care unit: outpatient follow-up. *Pediatr Res*. 2022;91(1):209-17.

Rodrigues M, Grilo M, Baptista MJ. Hyperosmolar therapy in pediatric traumatic brain injury: a systematic review. *J Pediatr Neonatal Individ Med*. 2023;12:e120206.

Rodríguez-Iturbe B. Postinfectious glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(1):XLVI-XLVIII.

Rovin BH, Ayoub IM, Chan TM, Liu ZH, Mejía-Vilet JM, Floege J. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int*. 2024;105(1):S1-69.

Roy JP, Devarajan P. Acute kidney injury: diagnosis and management. *Indian J Pediatr*. 2020;87:600-7.

Russell PS, Hong J, Windsor JA, Itkin M, Phillips ARJ. Renal lymphatics: anatomy, physiology, and clinical implications. *Front Physiol*. 2019;10:251.

Sabatino D, Tillman M, Pawasauskas J, Brothers T. Nonsteroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury: A review and case study. *J Renal Inj Prev*. 2020;9(4):30.

Sabbiseti VS, Waikar SS, Antoine DJ, Smiles A, Wang C, Ravisankar A, ve ark. Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type I diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;25(10):2177-86.

Sadler TW. Urogenital System. İçinde: *Langman's Medical Embryology*. 12. bs. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. s. 232-259.

Sahay M, Kalra S, Bandgar T. Renal endocrinology: the new frontier. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(2):154-5.

Sahni V, Choudhury D, Ahmed Z. Chemotherapy-associated renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5(8):450-62.

Sahu UP, Farooquee MR, Hasan O, Ehtesham S, Hasan R. A cross-sectional study on the observation of clinical profiles and associated electrolyte disturbances in patients admitted to the pediatric intensive care unit (PICU) at a tertiary care center. *Cureus.* 2025;17(1):e77698.

Sajithlal G, Zou D, Silvius D, Xu PX. Eya1 acts as a critical regulator for specifying the metanephric mesenchyme. *Dev Biol.* 2005;284(2):323-36.

Sanchez-Alamo B, Cases-Corona C, Fernandez-Juarez G. Facing the challenge of drug-induced acute interstitial nephritis. *Nephron.* 2023;147(2):78-90.

Sandokji I, Greenberg JH. Novel biomarkers of acute kidney injury in children: an update on recent findings. *Curr Opin Pediatr.* 2020;32(3):354-9.

Sanjad S, Tolaymat A, Whitworth J, Levin S. Acute glomerulonephritis in children: A review of 153 cases. *South Med J.* 1977;70(10):1202-6.

Savill J, Fadok V. Corpse clearance defines the meaning of cell death. *Nature.* 2000;407(6805):784-8.

Saygili S, Canpolat N, Cicek RY, Agbas A, Yilmaz EK, Sakalli AAK, ve ark.. Clinical and subclinical acute kidney injury in children with mild-to-moderate COVID-19. *Pediatr Res.* 2023;93(3):654-60.

Schaeffer C, Devuyst O, Rampoldi L. Uromodulin: roles in health and disease. *Annu Rev Physiol.* 2021;83:477-501.

Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 1987;34(3):571-90.

Schweigert O, Dewitz C, Möller-Hackbarth K, Trad A, Garbers C, Rose-John S, ve ark. Soluble T cell immunoglobulin and mucin domain (TIM)-1 and -4 generated by A Disintegrin And Metalloprotease (ADAM)-10 and -17 bind to phosphatidylserine. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2014;1843(2):514-24.

Seethapathy H, Fenves AZ. Fractional excretion of sodium (FENa). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17(6):777-8.

Sethi SK, Bunchman T, Chakraborty R, Raina R. Pediatric acute kidney injury: new advances in the last decade. *Kidney Res Clin Pract.* 2021;41(1):40-51.

Shah MK, Dave D. A study of incidence, clinical and biochemical profile of acute kidney injury and comparison of p-RIFLE, AKIN and KDIGO classification of acute kidney injury in paediatric intensive care unit of a tertiary care hospital. *Int J Contemp Pediatr.* 2025;12(5):800-4.

Shahbaz SK, Pourrezagholi F, Barabadi M, Foroughi F, Hosseinzadeh M, Ahmadpoor P, ve ark. High expression of TIM-3 and KIM-1 in blood and urine of renal allograft rejection patients. *Transpl Immunol.* 2017;43-44:52-7.

Shao X, Tian L, Xu W, Zhang Z, Wang C, Qi C, ve ark. Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(1):e84131.

Sharma P, Kumar M, Sahani A, Goyal R, Aggarwal G, Kumar V, ve ark.. Evaluation of antibiotics use in a tertiary care pediatric intensive care and high-dependency unit. *J Pediatr Crit Care.* 2020;7(3):131-5.

Shiva F, Far RR, Behjati MR. Acute glomerulonephritis in children. *J Pak Med Assoc.* 1994;44(5):116-8.

Siew ED, Hellwege JN, Hung AM, Birkelo BC, Vincz AJ, Parr SK, ve ark. Genome-wide association study of hospitalized patients and acute kidney injury. *Kidney Int.* 2024;106(2):291-301.

Silberstein E, Dveksler G, Kaplan GG. Neutralization of hepatitis A virus (HAV) by an immunoadhesin containing the cysteine-rich region of HAV cellular receptor-1. *J Virol*. 2001;75(2):717-25.

Simó Nebot S, López-Ramos MG, Velasco-Arnaiz E, Jordan I, Fortuny C, Noguera-Julian A. Impact and quality of antimicrobial use in a referral pediatric intensive care unit. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2022;40(2):78-81.

Singh MP, Gaikwad NR, Keche YN, Jindal A, Dhaneria S, Gurunthalingam MP. Antimicrobial utilization in a paediatric intensive care unit in India: a step towards strengthening antimicrobial stewardship practices. *PLoS One*. 2024;19(9):e0310515.

Slater MB, Gruneir A, Rochon PA, Howard AW, Koren G, Parshuram CS. Risk Factors of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2016;17(9):391-8.

Slettengren M, Wetterfall H, Eklund A, van der Linden J. A pilot evaluation of a capacitance-based automatic urinometer in a pediatric intensive care setting. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(8):769-72.

Soliman ASA, Al-Ghamdi HS, Abukhatwah MW, Kamal NM, Dabour SA, Elgendy SA, ve ark. Renal angina index in critically ill children as an applicable and reliable tool in the prediction of severe acute kidney injury: Two tertiary centers' prospective observational study from the Middle East. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(51):36713.

Song D, Wu L hua, Wang F mei, Yang X wei, Zhu D, Chen M, vd. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):R12.

Song D, Wu LH, Wang FM, Yang XW, Zhu D, Chen M, ve ark. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):R12.

Soriano RM, Penfold D, Leslie SW. Anatomy, abdomen and pelvis: kidneys. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

Spyhalsky AM, Kim SJ, Meaney CJ, Smith NM, Shah DK, Hassinger AB, ve ark.. Urinary biomarkers as indicators of acute kidney injury in critically ill children exposed to vancomycin. *Pharmacotherapy*. 2024;44(2):163-70.

Sridharan K, Al Jufairi M, Al Segai O, Al Ansari E, Hashem Ahmed H, Husain Shaban G, ve ark.. Biomarkers in neonates receiving potential nephrotoxic drugs. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(22):7078-88.

Stanski NL, Basu RK, Cvijanovich NZ, Fitzgerald JC, Bigham MT, Jain PN, ve ark. External validation of the modified sepsis renal angina index for prediction of severe acute kidney injury in children with septic shock. *Crit Care*. 2023;27(1):463.

Stanski NL, Wong HR, Basu RK, Cvijanovich NZ, Fitzgerald JC, Weiss SL, vd. Recalibration of the Renal Angina Index for Pediatric Septic Shock. *Kidney Int Rep*. 2021;6(7):1858-67.

Stapleton FB, Strother DR, Roy S, Wyatt RJ, McKay CP, Murphy SB. Acute renal failure at onset of therapy for advanced stage Burkitt lymphoma and B cell acute lymphoblastic lymphoma. *Pediatrics*. 1988;82(6):863-9.

Su L, Li Y, Chen R, Zhang X, Cao Y, Luo F, ve ark. Epidemiology and outcomes of post-AKI proteinuria. *Clin Kidney J*. 2023;16(11):2262-70.

Su L, Li Y, Xu R, Luo F, Gao Q, Chen R, ve ark. Association of Ibuprofen Prescription with Acute Kidney Injury among Hospitalized Children in China. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e210775.

Subedi P, Chowdhury A, Tanovic K, Dumic I. Clindamycin: An unusual cause of acute kidney injury. *Am J Case Rep*. 2019;20:248-521.

Susantitaphong P, Perianayagam MC, Tighiouart H, Liangos O, Bonventre J V., Jaber BL. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphism and severity of acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2013;123(1-2).

Sutherland SM, Alobaidi R, Gorga SM, Iyengar A, Morgan C, Heydari E, ve ark.. Epidemiology of acute kidney injury in children: a report from the 26th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) consensus conference. *Pediatr Nephrol.* 2024;39(3):919-28.

Sutherland SM, Ji J, Sheikhi FH, Widen E, Tian L, Alexander SR, ve ark.. AKI in hospitalized children: Epidemiology and clinical associations in a national cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(10):1661-1669.

Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 2002;62(5):1539-49.

Süleyman B. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi ve Ekibi. İçinde: Yıldızdaş D, Yılmaz HL, editörler. Çocuk Yoğun Bakımı. 2. bs. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2018. s. 1-3.

Tabangin ME, Woo JG, Martin LJ. The effect of minor allele frequency on the likelihood of obtaining false positives. *BMC Proc.* 2009;3(S7):S41.

Tack ED, Perlman JM. Renal failure in sick hypertensive premature infants receiving captopril therapy. *J Pediatr.* 1988;112(5):805-10.

Tai CW, Gibbons K, Schibler A, Schlapbach L, Raman S. Comparisons of definitions of acute kidney injury on admission to paediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med.* 2021;22(Suppl 1 3S):76.

Tami C, Silberstein E, Manangeeswaran M, Freeman GJ, Umetsu SE, DeKruyff RH, ve ark. Immunoglobulin A (IgA) is a natural ligand of hepatitis A virus cellular receptor 1 (HAVCR1), and the association of IgA with HAVCR1 enhances virus-receptor interactions. *J Virol.* 2007;81(7):3437-46.

Thakkar D, Deshpande AV, Kennedy SE. Epidemiology and demography of recently diagnosed cases of posterior urethral valves. *Pediatr Res.* 2014;76(6):560-3.

Tian L, Shao X, Xie Y, Wang Q, Che X, Zhang M, vd. Kidney Injury Molecule-1 is Elevated in Nephropathy and Mediates Macrophage Activation via the Mapk Signalling Pathway. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2017;41(2).

Tian L, Shao X, Xie Y, Wang Q, Che X, Zhang M, ve ark. Kidney injury molecule-1 is elevated in nephropathy and mediates macrophage activation via the MAPK signalling pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2017;41(2):769-83.

Tirkes T, Sandrasegaran K, Patel AA, Hollar MA, Tejada JG, Tann M, ve ark. Peritoneal and retroperitoneal anatomy and its relevance for cross-sectional imaging. *Radiographics*. 2012;32(2):437-51.

Törnblom S, Nisula S, Petäjä L, Vaara ST, Haapio M, Pesonen E, Pettilä V. Urine NGAL as a biomarker for septic AKI: a critical appraisal of clinical utility—data from the observational FINNAKI study. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):51.

Tu Y, Wang H, Sun R, Ni Y, Ma L, Xv F, ve ark. Urinary netrin-1 and KIM-1 as early biomarkers for septic acute kidney injury. *Ren Fail*. 2014;36(10):1559-63.

Tune BM. Nephrotoxicity of beta-lactam antibiotics: Mechanisms and strategies for prevention. *Pediatr Nephrol*. 1997;11(6):768-72.

Turgut F, Awad A, Abdel-Rahman E. Acute Kidney Injury: Medical Causes and Pathogenesis. *J Clin Med*. 2023;12(1):375.

Turner SS, Davidson JM, Elabiad MT. Changes in urinary kidney injury molecule-1 levels after blood transfusions in preterm infants. *Sci Rep*. 2021;11(1):11690. doi: 10.1038/s41598-021-91209-z.

van Bel F, Guit GL, Schipper J, van de Bor M, Baan J. Indomethacin-induced changes in renal blood flow velocity waveform in premature infants investigated with color Doppler imaging. *J Pediatr*. 1991;118(4):621-6.

Van Der Ven AT, Vivante A, Hildebrandt F. Novel insights into the pathogenesis of monogenic congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(1):36-50.

van Timmeren MM, Bakker SJL, Vaidya VS, Bailly V, Schuurs TA, Damman J, ve ark. Tubular kidney injury molecule-1 in protein-overload nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;291(2):F456-64.

van Timmeren MM, van den Heuvel MC, Bailly V, Bakker SJL, van Goor H, Stegeman CA. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J Pathol*. 2007;212(2):209-17.

Vásárhelyi B, Tóth-Heyn P, Treszl A, Tulassay T. Genetic polymorphisms and risk for acute renal failure in preterm neonates. *Pediatric Nephrology*. 2005;20(1):132-5.

Vega MRW, Cerminara D, Desloovere A, Paglialonga F, Renken-Terhaerd J, Vande Walle J, ve ark.. Nutritional management of children with acute kidney injury—clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(11):3559-80.

Villacrés SM, Medar SS, Aydın SI. Acute Kidney Injury in Children With Acute Respiratory Failure. *Clin Pediatr (Phila)*. 2018;57(11):1340-8.

Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, ve ark. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10.

Visweswaran P, Massin EK, DuBose TD. Mannitol-induced acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8(6):1028-33.

Vivek S, Rameshkumar R, Muthu M, Karunakar P, Chidambaram M, Kumar CGD, ve ark. Furosemide in the management of acute kidney injury in the pediatric intensive care unit—retrospective cohort study. *Intensive Care Med Pediatr Neonatal*. 2023;1(1):6.

Waanders F, van Timmeren MM, Stegeman CA, Bakker SJ, van Goor H. Kidney injury molecule-1 in renal disease. *J Pathol*. 2010;220(1):7-16.

Waikar SS, Bonventre J V. Can we rely on blood urea nitrogen as a biomarker to determine when to initiate dialysis? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(5):903-4.

Wang C, Zhang C, Sun J, Yan R, Liu X, Jia L, ve ark.. Risk of acute kidney injury following contrast-enhanced CT or MRI in a cohort of 3061 hospitalized children in China. *BMC Pediatr.* 2024;24(1):400.

Wang H, Zhang C, Li Y, Jia Y, Yuan S, Wang J, ve ark.. Dexmedetomidine and acute kidney injury following cardiac surgery in pediatric patients—an updated systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:938790.

Wang L, McGregor TL, Jones DP, Bridges BC, Fleming GM, Shirey-Rice J, ve ark. Electronic health record-based predictive models for acute kidney injury screening in pediatric inpatients. *Pediatr Res.* 2017;82(3):465-73.

Wang Q, Tang Y, Zhou J, Qin W. A prospective study of acute kidney injury in the intensive care unit: Development and validation of a risk prediction model. *J Transl Med.* 2019;17(1):359.

Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, ve ark. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary. *Hypertension.* 2018;71(6):1269-324.

Wilhelm SM, Simonson MS, Robinson AV, Stowe NT, Schulak JA. Endothelin up-regulation and localization following renal ischemia and reperfusion. *Kidney Int.* 1999;55(3):1011-8.

World Health Organisation. WHO child growth standards: length/height for age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age, methods and development. Geneva: World Health Organization; 2006.

Wright N, Burns B. Anatomy, abdomen and pelvis, posterior abdominal wall arteries. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.

Wu M, Chen W, Yu X, Ding D, Zhang W, Hua H, ve ark. Celastrol aggravates LPS-induced inflammation and injuries of liver and kidney in mice. *Am J Transl Res.* 2018;10(7):2067-78.

Wybraniec MT, Chudek J, Bożentowicz-Wikarek M, Mizia-Stec K. Prediction of contrast-induced acute kidney injury by early post-procedural analysis of urinary biomarkers and intra-renal Doppler flow indices in patients undergoing coronary angiography. *J Interv Cardiol.* 2017;30(5):465-72.

Xu J, Jiang P, Liu J. Pooled-analysis of the association between TIM-1 5383_5397 insertion/deletion polymorphism and asthma susceptibility. *Mol Biol Rep.* 2014;41(12):7825-31.

Yamanishi Y, Kitaura J, Izawa K, Kaitani A, Komeno Y, Nakamura M, ve ark. TIM1 is an endogenous ligand for LMIR5/CD300b: LMIR5 deficiency ameliorates mouse kidney ischemia/reperfusion injury. *J Exp Med.*2010;207(7):1501-11.

Yang L, Brooks CR, Xiao S, Sabbisetti V, Yeung MY, Hsiao LL, ve ark. KIM-1-mediated phagocytosis reduces acute injury to the kidney. *J Clin Invest.* 2015;125(4):1620-36.

Yang Y, Geva A, Madden K, Mehta NM. Implementation science in pediatric critical care – sedation and analgesia practices as a case study. *Front Pediatr.* 2022;10:864029.

Yeğın LN, Sancak Y, Aşut Ç, Özdel ZGE. Evaluation of the patients admitted to the pediatric intensive care unit. *Güncel Pediatri.* 2017;15(2):81-85.

Yıldız S, Bozkaya E, Ünlü M, Çavdar C, Sifil A, Çelik A, ve ark. Crescentic Henoch-Schonlein Purpura Nephritis and p-ANCA Positivity in a Case with Advanced Age. *Turk Neph Dial Transpl.* 2016;25(3):324-8.

Yıldızdaş D, Aslan N. Current situation of pediatric intensive care specialty and pediatric intensive care units in Turkey: Results of a national survey. *Turk Arch Pediatr.* 2021;56(2):123-130.

Younan P, Iampietro M, Nishida A, Ramanathan P, Santos RI, Dutta M, ve ark. Ebola virus binding to Tim-1 on T lymphocytes induces a cytokine storm. *mBio*. 2017;8(5):e00845-17.

Yu Y, Zhu C, Zhou S, Chi S. Association between C1q, TRAIL, and Tim-1 gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2018;22(9):546-53.

Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int*. 1996;49(2):314-26.

Zappitelli M, Coca SG, Garg AX, Krawczeski CD, Philbrook HT, Sint K, ve ark. The association of albumin/creatinine ratio with postoperative AKI in children undergoing cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(11):1761-9.

Zarbock A, Nadim MK, Pickkers P, Gomez H, Bell S, Joannidis M, ve ark. Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19(6):401-17.

Zhang JL, Rusinek H, Chandarana H, Lee VS. Functional MRI of the kidneys. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2013;37:282-93.

Zhang Y, Li A, Wen J, Zhen J, Hao Q, Zhang Y, Hu Z, Xiao X. Kidney Injury Molecule-1 Level is Associated with the Severity of Renal Interstitial Injury and Prognosis in Adult Henoch-Schönlein Purpura Nephritis. *Arch Med Res*. 2017;48(5):449-58.

Zhang Z, Cai CX. Kidney injury molecule-1 (KIM-1) mediates renal epithelial cell repair via ERK MAPK signaling pathway. *Mol Cell Biochem*. 2016;416(1-2):121-32.

Zhang Z, Humphreys BD, Bonventre JV. Shedding of the urinary biomarker kidney injury molecule-1 (KIM-1) is regulated by MAP kinases and juxtamembrane region. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(10):2704-14.

Zhao X, Jiang C, Olufade R, Liu D, Emmett N. Kidney injury molecule-1 enhances endocytosis of albumin in renal proximal tubular cells. *J Cell Physiol.* 2016;231(4):896-907.

Zhu G, Liu Y, Zhang W, Huang Y, Li K. CD27⁺TIM-1⁺ memory B cells promoted the development of Foxp3⁺ Tregs and were associated with better survival in acute respiratory distress syndrome. *Immunol Res.* 2018;66(2):129-36.

8. EKLER

Ek-1

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı:182

Toplantı Tarihi: 15 Eylül 2023

Karar Sayısı:2023/4528:(Başvuru ID: 15677) N.E.Ü. Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Abdullah YAZAR'ın "Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Tedavi Alan Hastalarda KIM-1 (Kidney injury molecule-1)'in Erken Böbrek Hasarını Tespit Etmedeki Değeri" başlıklı uzmanlık tez çalışması ile dilekçesi ve ekleri görüşüldü. Arş. Gör. Dr. Ezgi YILIK'ın uzmanlık tez çalışması N.E.Ü. Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Abdullah YAZAR'ın sorumluluğunda yürütülmesinin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Not: Çalışma ile ilgili gerekli izinlerin alınması ve yasal sorumluluk araştırmacılara aittir.

Sorumlu Araştırmacı: Doç. Dr. Abdullah YAZAR

Yardımcı Araştırmacılar: Arş. Gör. Dr. Ezgi YILIK

ASLI GIBİDİR
15.09.2023

Prof. Dr. Saim AÇIKGÖZOĞLU
İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanı



ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

0-3 yaş arası hasta için Ebeveyn onam formu;

Çocuklarda yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın adı "**Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Tedavi Alan Hastalarda Kidney Injury Molecule-1'in (KİM-1) Erken Böbrek Hasarını tespit etmedeki Değeri**" dir.

Çocuğunuzun bu araştırmaya katılmasını öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra çocuğunuzun araştırmaya katılmasını isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin sebebi çocuk yoğun bakım ünitesinde tedavi alan hastalarda Kidney İnjury Molekül-1 (KİM-1) düzeylerinin akut böbrek yetmeliğinde böbrek tutulumunun erken göstergesi olarak kullanılıp kullanılmayacağıının araştırılmasıdır. Çıkacak sonuç neticesinde uygulanabilecek tedavilere katkıda bulunabilecek yeni bir bulgu elde etmek. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi tarafından gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer çocuğunuzun araştırmaya katılmasını kabul ederseniz çocuğunuz Dr. Abdullah Yazar veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edilecek ve bulguları kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse çocuğunuz bu çalışmaya alınacaktır. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için mevcut hastalığı nedeniyle çocuğunuzdan rutin olarak alınacak idrar örneğinden artan numuneden 'KİM-1, düzeyleri çalışacak ve sonuçları kayıt altına alacağız.

Çocuğunuzun bu çalışmaya katılması için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Yine çocuğunuz çalışmaya katıldığı için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Çocuğunuzla ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Çocuğunuzun bu çalışmaya katılmasını reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde çocuğunuza uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. tarafından Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra çocuğum böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildi ve velisi olarak benden onam istendi.

Eğer çocuğum bu araştırmaya katılırsa hekim ile aramızda kalması gereken çocuğuma ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında çocuğumun kişisel bilgilerinin ihtimalla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

3-8 yaş arası hasta için Ebeveyn onam formu;

Çocuklarda yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın adı **“Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Tedavi Alan Hastalarda Kidney Injury Molecule-1’in (KIM-1) Erken Böbrek Hasarını tespit etmedeki Değeri ”** dir.

Çocuğunuzun bu araştırmaya katılmasını öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra çocuğunuzun araştırmaya katılmasını isterseniz formu imzalayınız.

Çocuğunuza çalışma hakkında anlayacağı şekilde sözlü bilgilendirme yapılacaktır.

Bu araştırmayı yapmak istememizin sebebi çocuk yoğun bakım ünitesinde tedavi alan Kidney İnjury Molekül-1 (KİM-1) düzeylerinin akut böbrek hasarının erken göstergesi olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırılmasıdır. Çıkacak sonuç neticesinde uygulanabilecek tedavilere katkıda bulunabilecek yeni bir bulgu elde etmek. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi tarafından gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer çocuğunuzun araştırmaya katılmasını kabul ederseniz çocuğunuz Dr. Abdullah Yazar veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edilecek ve bulguları kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse çocuğunuz bu çalışmaya alınacaktır. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için mevcut hastalığı nedeniyle çocuğunuzdan rutin olarak alınacak idrar örneğinden artan numuneden ‘KİM-1,düzeyleri çalışacak ve sonuçları kayıt altına alacağız.

Çocuğunuzun bu çalışmaya katılması için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Yine çocuğunuz çalışmaya katıldığı için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Çocuğunuzla ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Çocuğunuzun bu çalışmaya katılmasını reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde çocuğunuza uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. tarafından Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra çocuğum böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildi ve velisi olarak benden onam istendi.

Eğer çocuğum bu araştırmaya katılırsa hekim ile aramızda kalması gereken çocuğuma ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

9-18 yaş arası hasta için Ebeveyn onam formu;

Çocuklarda yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın adı “**Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Tedavi Alan Hastalarda Kidney Injury Molecule-1’in (KIM-1) Erken Böbrek Hasarını tespit etmedeki Değeri**” dir.

Çocuğunuzun bu araştırmaya katılmasını öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra çocuğunuzun araştırmaya katılmasını isterseniz formu imzalayınız.

Çocuğunuza çalışma hakkında anlayacağı şekilde bilgilendirme yapılarak rıza formu alınacaktır.

Bu araştırmayı yapmak istememizin sebebi çocuk yoğun bakım ünitesinde tedavi alan hastalarda Kidney Injury Molekül-1 (KİM-1) düzeylerinin erken böbrek hasarının erken göstergesi olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırılmasıdır. Çıkacak sonuç neticesinde uygulanabilecek tedavilere katkıda bulunabilecek yeni bir bulgu elde etmek. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi tarafından gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer çocuğunuzun araştırmaya katılmasını kabul ederseniz çocuğunuz Dr. Abdullah Yazar veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edilecek ve bulguları kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse çocuğunuz bu çalışmaya alınacaktır. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için mevcut hastalığı nedeniyle çocuğunuzdan rutin olarak alınacak idrar örneğinden artan numuneden “KİM-1” düzeyleri çalışacak ve sonuçları kayıt altına alacağız.

Çocuğunuzun bu çalışmaya katılması için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Yine çocuğunuz çalışmaya katıldığı için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Çocuğunuzla ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Çocuğunuzun bu çalışmaya katılmasını reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde çocuğunuza uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. tarafından Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra çocuğum böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildi ve velisi olarak benden onam istendi.

Eğer çocuğum bu araştırmaya katılırsa hekim ile aramızda kalması gereken çocuğuma ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Hasta için ;

Çocuklarda yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın adı “**Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Tedavi Alan Hastalarda Kidney Injury Molecule-1’in (KİM-1) Erken Böbrek Hasarını tespit etmedeki Değeri**” dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin sebebi çocuk yoğun bakım ünitesinde tedavi alan hastalarda Kidney Injury Molekül-1(KİM-1) düzeylerinin hastalığın böbrek tutulumunun erken göstergesi olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırılmasıdır. Çıkacak sonuç neticesinde uygulanabilecek tedavilere katkıda bulunabilecek yeni bir bulgu elde etmek. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi tarafından gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmayı katılmayı kabul ederseniz Dr. Abdullah Yazar veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edilip ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için mevcut hastalığınız nedeniyle rutin olarak alınacak idrar örneğinden artan numuneden ‘KİM-1’ düzeyleri çalışacak ve sonuçları kayıt altına alacağız.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. tarafından Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” 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.