

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

SİROTİK VE NONSİROTİK PORTAL HİPERTANSİYONLU
ÇOCUKLARDA BÖBREK FONKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ YANDAL UZMANLIK TEZİ
Dr. ZEREN BARIŞ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. BUKET DALGIÇ

ANKARA
NİSAN 2012

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

SİROTİK VE NONSİROTİK PORTAL HİPERTANSİYONLU
ÇOCUKLARDA BÖBREK FONKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ YANDAL UZMANLIK TEZİ
Dr. ZEREN BARIŞ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. BUKET DALGIÇ

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2011-53
proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
NİSAN 2012

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No.</u>
İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	iii
ŞEKİLLER.....	v
TABLolar	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Böbrek yetmezliğinin sınıflama ve tanımlanması	5
2.2. Hepatorenal Sendrom	8
2.1.1. Patofizyoloji	8
2.3. Enfeksiyona İkincil Gelişen Böbrek Yetmezliği.....	13
2.4. Hipovolemiye İkincil Gelişen Böbrek Yetmezliği	13
2.5. İlaça Bağlı Böbrek Yetmezliği	14
2.6. Renal Tübüler Asidoz	15
2.7. Parankimal Böbrek Hasarı	16
2.8. Kronik karaciğer hastalığında böbrek yetmezliğinin tanımlanması	16
2.8.1. Kronik karaciğer hastalığında akut böbrek yetmezliğinin Tanımlanması	17
2.8.2. Kronik karaciğer hastalığında kronik böbrek yetmezliğinin Tanımlanması	17
2.9. Kronik Karaciğer Hastalarında Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	18
2.9.1. Böbrek fonksiyonlarının kreatinin ile değerlendirilmesi.....	18
2.9.2. Serum kreatininini esas alan matematiksel formüller	21
2.9.3. Vücut dışı belirteçlerin klirensinin hesaplanması	24
2.10. Böbrek Hasarını Tanımlamak İçin Geliştirilmiş Yeni Belirteçler	25
2.10.1. Sistatin C	25
2.10.2. Nötrofil jeletinaza bağlı lipokalin.....	26
2.10.3. İnterlökin-18.....	28
2.10.4. Böbrek hasarı molekülü-1	29

3. HASTALAR VE YÖNTEMLER.....	32
3.1. Öykü ve fizik inceleme	33
3.2. Karaciğer Hastalığı ve Portal Hipertansiyonun Evrenmesi.....	33
3.3. Laboratuvar değerlendirme	34
3.4. İstatistiksel analiz	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA.....	63
5.1. Etiyoloji.....	63
5.2. Hematolojik bozukluklar	64
5.3. Böbrek fonksiyon testleri	65
6. SONUÇLAR	80
7. KAYNAKLAR.....	87
8. ÖZET	109
9. SUMMARY	111
10. ÖZGEÇMİŞ.....	113

KISALTMALAR

ABY	Akut böbrek yetmezliği
ADQI	Akut Diyaliz Kalitesi Girişimcileri /Acute Dialysis Quality Initiatives
AT	Antitripsin
BUN	Kan üre nitrojen
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CMV	Sitomegalovirüs
EBV	Epstein Barr virüs
ELISA	Enzyme-linked immuno sorbent assay
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
HPF	Büyük büyütme alanı
IL 18	İnterlökin-18
INR	International normalized ratio
KIM 1	Böbrek hasarı molekülü-1 (kidney injury molecule-1)
L-FABP	Karaciğer-tipi yağ asit bağlayıcı protein
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MELD	Model for End-Stage Liver Disease

NGAL	Nötrofil jeletinaza bağı lipokalin (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin)
NO	Nitrik oksit
PFIC	Progresif familiyal intrahepatik kolestaz
RAAS	Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi
RIFLE	R: renal risk, I: injury-hasar, F: failure-yetmezlik, L: loss of function- fonksiyonlarda kayıp, E: end stage renal disease-son dönem böbrek yetmezliği
ROC	Receiver operating characteristic
RTA	Renal tübüler asidoz
SSS	Sempatik sinir sistemi
TORCH	Toxoplasma, Rubella, Sitomegalovirus, Herpes virus
VD	Vazodilatasyon
VK	Vazokonstriksiyon

ŞEKİL VE GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No.

Şekil 1. HRS patofizyolojisinde rol oynayan mekanizmalar.....	9
Grafik 1. Serum kreatinin ve sistatin C'nin yaşa göre değişimi.....	49
Grafik 2. İdrar β 2 mikroglobulin düzeylerinin yaşa göre değişimi.....	51
Grafik 3. İdrar KIM 1 düzeylerinin, idrar β 2 mikroglobulin değerlerine göre ROC eğrisi ile değerlendirilmesi.....	56
Grafik 4. Serum IL 18 düzeylerinin yaşa göre değişimi.....	57
Grafik 5. Siroz grubunun, MELD değerine göre serum sodyum (a), idrar dansitesi (b) ve serum IL 18 (c) düzeylerindeki değişiklik.....	61

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No.

Tablo 1. Çocuklarda siroz ve nonsirotik portal hipertansiyon nedenleri.....	4
Tablo 2. Son dönem karaciğer hastalarında akut böbrek yetmezliği nedenleri...	6
Tablo 3. Son dönem karaciğer hastalığında böbrek yetmezliğinin tanımlanması.....	7
Tablo 4. Tip 1 ve tip 2 HRS arasındaki farklar	11
Tablo 5. Alkole bağlı kronik karaciğer hastalığı ve asiti olan 52 yaşındaki hastanın ölçülen ve hesaplanan glomerüler filtrasyon hızları.....	23
Tablo 6. Böbrek hasarını tanımlamak için geliştirilmiş yeni belirteçler, kullanım alanları ve etkileşimleri.....	31
Tablo 7. Child Pugh Turcotte sınıflaması.....	34
Tablo 8. Çalışma grupları	38
Tablo 9. Grupların demografik özellikleri ve takip süreleri.....	39
Tablo 10. Çalışma grubunun tanı dağılımı.....	40
Tablo 11. Hastaların tam kan sayımı ve MELD sınıflamasına esas olacak laboratuvar değerleri.....	42
Tablo 12. Hasta gruplarında MELD değerleri ve MELD parametreleri.....	43
Tablo 13. Sirotik ve nonsirotik hastaların Baveno IV sınıflaması.....	44
Tablo 14. Hastalara uygulanan tedaviler ve uygulanan hasta sayısı.....	45
Tablo 15. Çalışma grubunun böbrek fonksiyonlarını	

değerlendirmeye yönelik incelemeler.....	47
Tablo 16. Çalışma gruplarının böbrek hasarını gösteren yeni belirteçler açısından değerlendirilmesi.....	48
Tablo 17. İdrar β 2 mikroglobulin düzeyleri yüksek olan hastaların gruplara göre dağılımı.....	52
Tablo 18. Hastaların kolestatik durumları ile idrar β 2 mikroglobulin düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	53

1. GİRİŞ

Son dönem kronik karaciğer hastalığı ve portal hipertansiyonlu olgularda görülen en önemli komplikasyonlardan biri böbrek işlev bozukluğudur. Böbrek yetmezliği, özellikle karaciğer nakli bekleyen kronik karaciğer hastalarında prognozu etkileyen önemli bir risk faktörüdür (1). Bu hastalarda böbrek yetmezliğinin esas nedeni hiperdinamik dolaşım ve renal perfüzyondaki azalma olmakla birlikte, gastrointestinal kanama veya yanlış diüretik kullanımı sonucu oluşan sıvı kaybına ikincil hipovolemi, nefrotoksik ilaçlar ve bakteriyel enfeksiyonlar da böbrek yetmezliğine yol açabilmektedir (2). Bunlara ek olarak kronik karaciğer hastalarında akut tübüler nekroz ve parankimal renal hasar da görülmektedir (2). Kreatinin son dönem karaciğer hastalarının prognostik skorlamalarında kullanılan bir belirteç olsa da, kas kütlesi, protein alımı, yaş, cinsiyet ve ırktan etkilendiğinden ve bilirubin ile etkileşime girdiğinden, kronik karaciğer hastalarında böbrek fonksiyonlarını göstermede yetersiz kalmaktadır (3). Kreatinin ve kreatinini kullanan formüller glomerüler filtrasyonu olduğundan daha yüksek göstermektedirler (4). Bu nedenle böbrek hasarının ve bu hasarın tipinin belirlenmesini sağlayacak farklı belirteçlere ihtiyaç vardır. Son zamanlarda cystatin C, serum ve idrar Nötrofil jeletinaza bağlı lipokalin (NGAL /Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin), İnterlökin-18 (IL 18), Böbrek hasarı molekülü-1 (KIM 1/kidney injury molecule-1) ve lipid peroksidasyon ürünlerinin böbrek hasarının çeşitli tiplerinde arttığı saptanmış, bu konuya yönelik çalışmalar artmıştır (5).

Bu çalışmanın amacı merkezimizde izlenen siroz ve non-sirotik portal hipertansiyonlu hastalarda böbrek fonksiyonlarını gösteren klasik ve yeni belirteçleri kullanarak böbrek fonksiyonlarını incelemek, bu belirteçler arasındaki korelasyonları belirlemek ve karaciğer hastalığı - portal hipertansiyon evreleri ile bu belirteçlerin ilişkilerini değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

Çocukluk çağında portal hipertansiyon sirotik ve nonsirotik nedenlerle gelişebilir (Tablo 1) (6, 7). Son dönem karaciğer hastalarında gelişen önemli komplikasyonlardan biri böbrek hasarıdır (1). Ancak nonsirotik portal hipertansiyonlarda böbrek etkilenmesi konusunda yapılmış çalışma azdır (7, 8). Nonsirotik portal hipertansiyonlu hastalarda karaciğer fonksiyonları korunduğundan, böbrek hasarı gelişme sıklığı veya fizyopatolojisi farklılık gösterebilir. Karaciğer nakli bekleyen son dönem karaciğer hastalarında, böbrek yetmezliği olanların ölüm riski, komplikasyon sıklığı daha yüksek ve nakil sonrası yaşam oranları daha düşüktür (9, 10). Nakil öncesi böbrek fonksiyonlarını da değerlendirebilecek serum kreatinin değerini de içeren “Model for End-Stage Liver Disease” (MELD) skorlaması 2002 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Bu skarlama sistemi ile böbrek yetmezliği olan kronik karaciğer hastalarının karaciğer nakli olma şansı artmış, nakil bekleyen hasta mortalitesi azalmıştır (2,11).

Tablo 1. Çocuklarda siroz ve nonsirotik portal hipertansiyon nedenleri

Çocuklarda siroz nedenleri	Çocuklarda nonsirotik portal hipertansiyon nedenleri
•Biliyer •Ekstrahepatik biliyer atrezi •Koledok kisti, tümör, taş •Alagille sendromu, biliyer hipoplazi •Ailevi intrahepatik kolestaz, ilaçlar •Sklerozan kolanjit •Graft versus host hastalığı •Histiositozis X •Hepatik •Neonatal hepatit •Hepatit B, C, D •Otoimmün hepatit •İlaçlar/toksinler •Genetik/Metabolik •Karbohidrat bozuklukları (galaktozemi, fruktozemi, glikojen depo III-IV) •Aminoasit bozuklukları (tirozinemi, üre siklus bozukluğu) •Metal depolanması bozukluğu (neonatal hemokromatozis, Wilson hastalığı) •Lipid depo hastalığı (Gaucher, Nieman Pick tip C, yağ asidi oksidasyon defektleri) •Peroksizomal hastalıklar (Zellweger sendromu) •Mitokondriyal hastalıklar •Solunum zinciri bozuklukları •Kistik fibrozis •Vasküler •Hepatik ven trombozu •Budd-Chiari sendromu •Venookluzif hastalık •Kardiyak •İdiyopatik	•Prehepatik nedenler •Portal ven trombozu/kavernomatöz malformasyon •Portal ven agenezis veya stenozu •Portal ven trombozu/kavernomatöz malformasyon •Splenik ven trombozu •Artmış portal akım •Arteriovenöz fistül •Hepatik nedenler •Presinusoidal •Hepatoportal skleroz •Konjenital hepatik fibrozis •İdiyopatik portal hipertansiyon •Şistozomiazis •Peliozis hepatis •Sinüzoidal •Hipervitaminoz A •Metotreksat hepatotoksitesi •Postsinüzoidal •Venookluzif hastalık •Budd Chiari sendromu •Posthepatik nedenler •Inferior vena kavada web •Restriktif kardiyomiopati •Kronik konstriktif perikardit •Konjestif kalp yetmezliği

2.1. Böbrek yetmezliğinin sınıflama ve tanımlanması:

Son dönem karaciğer hastalığında, böbrek yetmezliğinin tipini tanımlamak, hem prognozu belirlemek, hem de tedavi açısından önemlidir. Tablo 2’de kronik karaciğer hastalarında akut böbrek yetmezliğine neden olabilecek etkenler verilmiştir (12). Böbrek yetmezliğinin tipini tanımlayacak çok özgün tanı testleri yoktur ancak bazı tanı kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 3) (2, 13, 14).

Tablo 2. Son dönem karaciğer hastalarında akut böbrek yetmezliği nedenleri

Tip	Klinik durum
Fonksiyonel renal yetmezlik (sıvı tedavisine yanıt var)	Prerenal yetmezlik: • Aşırı diürez • Gastrointestinal kanama • Kusma/ ishal • Enfeksiyon
Fonksiyonel renal yetmezlik (sıvı tedavisine yanıt yok)	Akut/ Tip 1 hepatorenal sendrom
İntrinsik nedenler	• Akut glomerulonefrit • Akut tübüler nekroz: • Tip 1 hepatorenal sendromu takiben • Prerenal yetmezliği takiben • Aminoglikozid veya nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlara bağlı toksisite • Radyokontrast ajanlara bağlı ozmotik tübülopati
Postrenal yetmezlik	Obstrüktif nedenler

Tablo 3. Son dönem karaciğer hastalığında böbrek yetmezliğinin tanımlanması

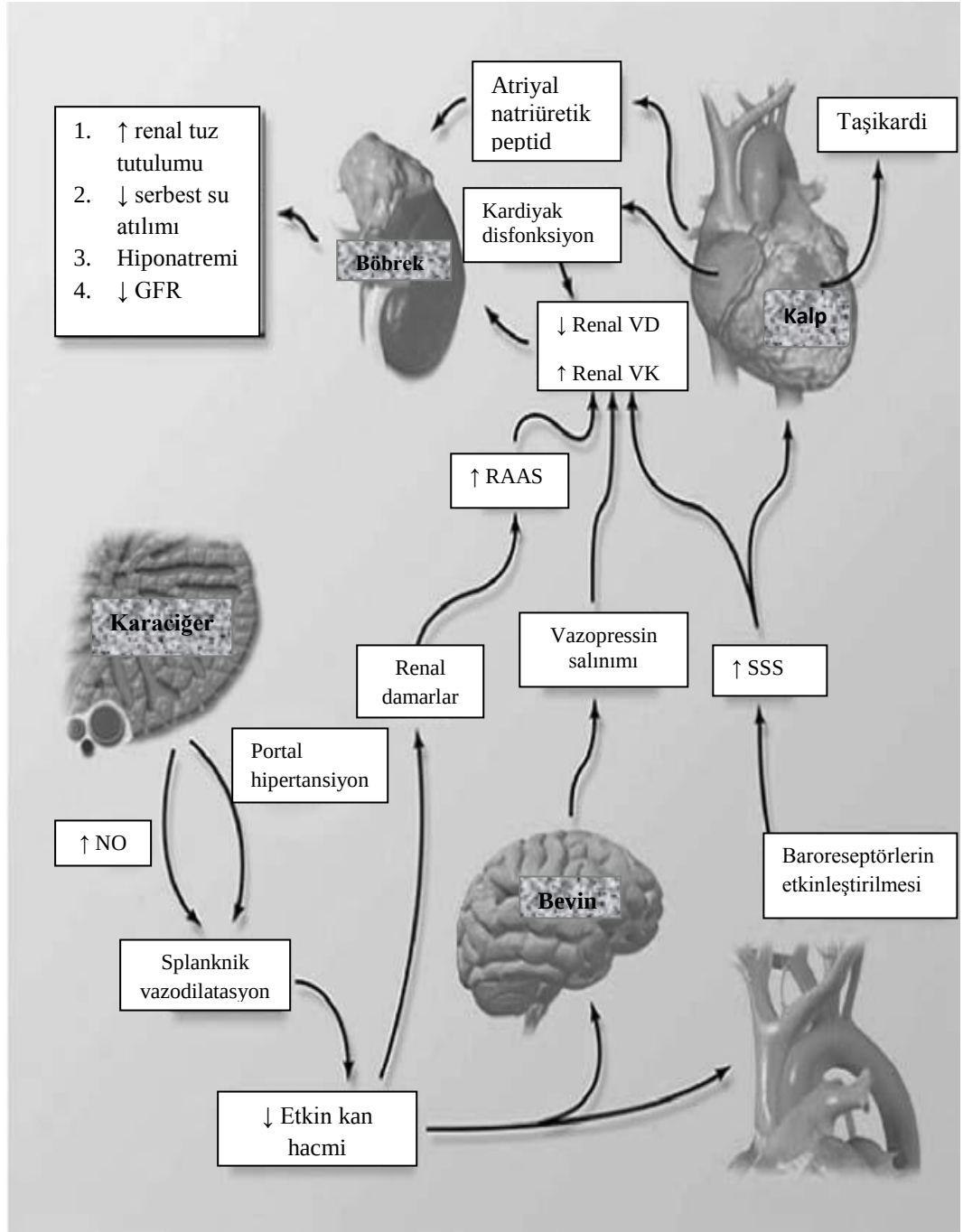
Renal hasar	Açıklama
Hepatorenal sendrom	- Serum kreatinin düzeyinin 1,5mg/dl'nin üzerine çıkması - Albumin infüzyonundan (1g/kg) veya 2 gün süre ile diüretiklerin kesilmesinden fayda görmemesi - Yakın zamanda nefrotoksik ilaç kullanmamış olması - Şok tablosunun olmaması - Parankimal böbrek hasarı bulgularının olmaması (>500mg/gün protein atılımı, >50 kırmızı küre/yüksek çözünürlüklü alan veya anormal renal ultrason bulguları) İkiye ayrılır: Tip 1, serum kreatinin düzeyinin 2 haftadan kısa süre içinde iki katına çıkması; Tip 2, stabil veya daha yavaş seyirli seyreden tip.
Bakteriyel enfeksiyona ikincil gelişen böbrek yetmezliği	Bakteriyel enfeksiyonlar, sirozlu hastalarda en sık böbrek yetmezliğine yol açan nedendir. Çoğu hastada septik şok olmadan böbrek yetmezliği görülebilir. Bazı hastalarda böbrek yetmezliği geçicidir ve enfeksiyon düzelince renal fonksiyonlar normale döner, diğerlerinde enfeksiyonun düzelmesine rağmen kalıcı veya ilerleyici olur. Enfeksiyon varlığında, septik şok olmadan gelişen böbrek yetmezliği, son dönemde hepatorenal sendromun bir formu olarak kabul edilmektedir.
Hipovolemiye ikincil böbrek yetmezliği	Genellikle kanamaya (çoğunlukla gastrointestinal) veya sıvı kaybına (yüksek dozda diüretik kullanımı sonucu böbreklerden veya gereksiz laktuloz tedavisi ya da enfektif ishale bağlı gastrointestinal kayba) bağlıdır. Renal yetmezlik, hipovolemiden hemen sonra oluşur.
Parankimal renal hasar	Proteinüri (>500mg/gün protein atılımı), hematüri (>50 kırmızı küre/yüksek çözünürlüklü alan) veya ikisinin birden bulunması. Kontrendikasyon yok ise, böbrek biyopsisi ile doğrulanmalıdır. Akut tübüler nekroz ve hepatorenal sendrom arasındaki ayırım zordur; idrar sedimentinde renal tübül epitel hücrelerinin bulunması akut tübüler nekroz lehinedir.
İlaça bağlı böbrek yetmezliği	Halen veya yakın zamanda nonsteroid antiinflamatuar ilaç veya aminoglikozid kullanmış olmak.

2.2. Hepatorenal Sendrom:

Hepatorenal sendrom (HRS), renal perfüzyonda ileri derecede azalmaya bağlı olarak gelişen fonksiyonel bir böbrek yetmezliğidir (15,16). Bu durumun fonksiyonel bir bozukluk olduğunu gösteren önemli bulgular vardır: Birincisi, böbrekler histolojik olarak normaldir (17). İkinci olarak, hepatorenal sendromu olan sirotik hastaların böbrekleri, kronik böbrek yetmezliği olan hastalara takıldığında, normal fonksiyonlarını göstermektedirler (18).

2.2.1. Patofizyoloji:

Kronik karaciğer hastalığı ve portal hipertansiyon nedeni ile portal kan akımına karşı artmış direnç splanknik damarlar üzerinde gerilime neden olur ve nitrik oksit gibi bazı vazodilatörlerin yapımını artırarak, splanknik vazodilatasyona yol açar (19, 20). Porto-sistemik şantların oluşması ile splanknik dolaşımdaki artmış vazodilatörler sistemik dolaşıma geçer ve sistemik vazodilatasyona neden olur (21). Sonuç olarak, sistemik dolaşımda “etkin kan hacminde azalma” olarak bilinen kısmi bir yetmezlik gelişir ve hiperdinamik dolaşıma sebep olur (22) HRS patofizyolojisinde rol oynayan mekanizmalar Şekil 1’de verilmiştir (23).



Şekil 1. HRS patofizyolojisinde rol oynayan mekanizmalar

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, NO: Nitrik oksit, SSS: Sempatik sinir sistemi, RAAS: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, VD: Vazodilatasyon, VK: Vazokonstriksiyon

Kronik karaciğer hastalığının ileri evrelerinde renin-anjiotensin sistemi, sempatik sistem ve daha geç evrede antidiüretik hormonun ozmotik olmayan aşırı salınımı gibi vazokonstriktif sistemler tarafından, arteriyel basınç normal sınırlarda tutulmaya çalışılır. Bu dengeleyici mekanizmalar, etkin arteriyel kan hacmini ve arteriyel kan basıncını normal sınırlarda tutmaya çalışırken, bir yandan da sodyum ve su tutulumu ile asit ve ödeme yol açarak, böbrek arterlerinde daralma ve renal perfüzyonda azalmaya neden olurlar (13, 24, 25).

Dolaşım bozukluğu, artmış endojen vazokonstriktör cevabı ve artmış sistemik inflamatuvar cevabı olan son dönem karaciğer hastaları, renal yetmezliğe özellikle yatkındırlar. Bu hastalarda, böbrek yetmezliği kendiliğinden oluşabildiği gibi, hipovolemi veya bakteriyel enfeksiyonlar nedeniyle de gelişebilir (26, 27). Gastrointestinal kanama, ishal veya diüretiklerin aşırı kullanımına bağlı gelişebilen hipovolemi, son dönem karaciğer hastalarında böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olan başlıca nedenlerden biridir (2, 28, 29). Kronik karaciğer hastalarının böbrek fonksiyonları renal prostaglandin sentezine bağlı olduğundan, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar da, böbrek yetmezliğine neden olabilmektedir (30).

Hepatorenal sendrom klinik ve prognostik özellikleri bakımından ikiye ayrılır: tip 1, serum kreatinin değerinin iki haftadan kısa bir süre içerisinde 2,5mg/dL'nin üzerine çıkması; tip 2, böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın tip 1'e göre daha yavaş seyirli ve daha hafif şiddette olmasıdır (2). Tip 1 ve tip 2 HRS arasındaki farklar Tablo 4'te gösterilmiştir (2, 23).

Tablo 4. Tip 1 ve tip 2 HRS arasındaki farklar

Özellik	Tip 1 HRS	Tip 2 HRS
Klinik özellik	Ağır multiorgan yetmezliği	Refrakter asit
Tetikleyen olay	>%50 vakada (+) (Genellikle spontan bakteriyel peritonit gibi enfeksiyonlar, gastrointestinal kanama, nefrotoksik ilaçlar, vs)	(-)
Diüretiğe dirençli asit varlığı	(±)	Her zaman (+)
Seyir	Hızlı seyirli	Yavaş seyirli
Prognoz	Tedavisiz yaşam süresi yaklaşık 2-3 hafta	Yaşam süresi yaklaşık 6-8 ay

Hastalarda HRS tipini belirleyen ana etken, olayı başlatan durumlar değil, dolaşım bozukluğunun ilerleyici olup olmaması ile ilişkilidir (31). Yavaş ilerleyen dolaşım bozukluğunun en son noktası olan tip 2 HRS'dan farklı olarak, tip 1 HRS'de dolaşım fonksiyonları çok hızlı bir şekilde bozulmaktadır (31).

Tip 1 HRS'un, çoğu hastada, kronik karaciğer yetmezliğinin üzerinde akut problemlerin bir parçası olduğunu gösteren kanıtlar bulunmakta, tip 1 HRS'u olan hastalarda, böbrek yetmezliğine ek olarak, hepatik, serebral, kardiyovasküler ve adrenal yetmezlik bulgularının eşlik ettiği gözlenmektedir (31, 32, 33).

Hepatorenal sendromun akut tübüler nekrozdan ayırımı zordur. Tedavilerinin acil ve birbirinden farklı olması nedeniyle ayırıcı tanıları yapmak

önemlidir. Asiti ve kronik karaciğer hastalığı olanlarda bu iki durumu birbirinden ayırmada kullanılan geleneksel yöntemler (idrarda sodyum atılımı ile idrar ve plazma ozmolalitesinin birbirine oranı) geçersizdir (34). Ayrıca, her iki durumda da idrar sedimentinde granüller silindirler görülebilir, fakat renal tübül epitel hücrelerinin görülmesi akut tübül nekroz lehinedir (2).

İdrar β -2 mikroglobulinin, kronik karaciğer hastalarında aminoglikozide bağlı tübül hasarı belirlemede oldukça yararlı olduğu gösterilmiştir (31, 35). β -2 mikroglobulin, glomerüller tarafından süzülmemekte ve proksimal tübüllerden tama yakını geri emilmektedir. Akut tübül nekrozda, idrardaki β -2 mikroglobulin konsantrasyonu belirgin olarak artar. Literatürde β -2 mikroglobulin düzeylerinin yaş, cinsiyet veya kas kütlesinden etkilenmediği ancak düzeylerinin enfeksiyon veya inflamasyonda, proliferatif, hepatik veya otoimmün hastalıklarda artabileceği belirtilmektedir (36, 37, 38). Gama-glutamil transpeptidaz, transaminazlar, nötrofil jelatinaza bağlı lipokalin (NGAL), karaciğer-tipi yağ asit bağlayıcı protein (L-FABP), interleukin-18 (IL-18) ve böbrek hasarı molekülü (KIM-1) gibi belirteçler de ya β -2 mikroglobulin gibi işlev gösterir ya da tübül nekrozu takiben tübül epitel hücrelerinden salınırlar (39). Fakat bu belirteçler ile ilgili, HRS ve akut tübül nekroz ayırıcı tanısına yönelik henüz yeteri kadar veri yoktur (31).

Diüretik kullanımının olmadığı dönemde idrarda fraksiyonel sodyum atılımının %1'in altında olması hepatorenal sendromu destekler. Böbrek yetmezliğinden hemen önce hipovolemik veya septik şokun görülmesi ise akut tübül nekroz tanısını düşündürmelidir (1).

2.3. Enfeksiyona İkincil Gelişen Böbrek Yetmezliği:

Spontan bakteriyel peritoniti olan son dönem karaciğer hastalarının %30'unda antibiyotiklerle enfeksiyonun uygun bir şekilde tedavi edilmesine rağmen, böbrek yetmezliği gelişir (40). Spontan bakteriyel peritonitli hastalarda böbrek yetmezliği sıktır ve ağır şiddette seyretmektedir, bu hastalarda enfeksiyon genellikle bakteriyel translokasyona bağlıdır ve sıklıkla gram negatif bakteriler etkindir (41, 42). Bakteriyel translokasyon, özellikle tümör nekrozis faktör α , interlökin-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve nitrik oksit gibi vazodilatörlerin yapımını artırarak splanknik alanda bir inflamatuvar yanıt başlatmakta, bu da splanknik arterlerde vazodilatasyona neden olmaktadır (2, 43, 44).

Diğer bakteriyel enfeksiyonlar da son dönem karaciğer hastalarında böbrek yetmezliğine neden olabilmekle birlikte, inflamatuvar yanıtın ve renal zedelenmenin şiddeti spontan bakteriyel peritonitteki kadar olmamaktadır (2, 45).

2.4. Hipovolemiye İkincil Gelişen Böbrek Yetmezliği:

Üst gastrointestinal sistem kanaması olan kronik karaciğer hastalarının %11'inde böbrek yetmezliğinin geliştiği gösterilmiştir (28). Kanamanın şiddeti ve kronik karaciğer hastalığının ağırlığı yüksek risk faktörleridir (28, 31). Hastaların büyük çoğunluğunda, volüm replasmanı ile böbrek fonksiyonlarında düzelme

görülmekte, bu durum böbrek hasarı nedeni olarak prerenal azotemiye düşündürmektedir. Fakat bazı vakalarda, kanama düzeldikten sonra da böbrek yetmezliği devam etmektedir, bu vakalarda böbrek yetmezliğinin nedeninin tübüler nekroz veya HRS'a bağlı olabileceği düşünülmelidir (31).

Diüretik tedavisi altındaki kronik karaciğer hastalarının böbrek fonksiyonlarında bozulma sık görülen bir durumdur. Bu hastalarda iki tip böbrek yetmezliği tanımlanmıştır (31, 46, 47). Birincisine, asiti düzeldikten sonra da diüretik tedavisine devam eden hastalarda rastlanır. Diüretik dozu ayarlanmadığından, hastalarda dehidratasyon, hipovolemi ve sonuç olarak böbrek yetmezliği gelişmektedir. İkinci tipte, diüretiklerin neden olduğu idrar volümündeki artış, asit emilim kapasitesini aştığında, hastada hipovolemi gelişmekte, böbrek perfüzyonunda bozulmaya neden olmaktadır (31).

2.5. İlaça Bağlı Böbrek Yetmezliği:

Son dönem karaciğer hastalarında böbrek fonksiyonları (renal perfüzyon, glomerüler filtrasyon hızı ve serbest su klirensi), böbreklerde vazodilatör prostoglandin sentezinin artırılması ile sağlanır. Bu maddeler, anjiyotensin II, vazopressin ve katekolaminlerin vazokonstriktif etkilerini ve vazopressinin antidiüretik etkisini engeller. Siklooksigenaz 1 ve prostoglandin yapımını baskılayan nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar, böbrek yetmezliğini tetikleyerek kronik karaciğer hastalarında serbest su atılımını bozabilirler (48, 49).

Asiti olan son dönem karaciğer hastalarında, aminoglikozid kullanımı ile de böbrek yetmezliği gelişebilmektedir (akut tübüler nekroz prevalansı: %30) (31). Büyük hasta serileri ile yapılan çalışmalarda, bakteriyel enfeksiyonun tedavisi için aminoglikozid kullanan ve böbrek yetmezliği gelişen kronik karaciğer hastalarının %60'ında β_2 mikroglobulin ölçümü ile tübülopati geliştiği saptanmıştır (31, 35).

Kronik karaciğer hastalarında başka ilaçlara bağlı nefrotoksisite gelişip gelişmediği bilinmemekle birlikte, yapılan bir çalışmada, radyokontrast maddeler ile düşük oranda nefrotoksisite bildirilmiştir (50).

2.6. Renal Tübüler Asidoz:

Renal tübüler asidoz (RTA), glomeruler filtrasyon hızı normal olan bir böbreğin idrarı asidifiye edememesidir. Özellikle kolestaz varlığında, hem akut hem de kronik karaciğer hastalarında görülebilir (51). Sıklıkla neoplastik hastalıklar veya sepsise bağlı kolestatik hastalıklarda görülmektedir (52). RTA'nın klinikte görülen etkileri genellikle hafif şiddettedir, çok az sayıdaki hastada asidemi, hipokalemi, kemik ağrıları, osteomalazi, kas güçsüzlüğü, nefrokalsinozis veya nefrolitiazis görülmektedir (51). Kronik karaciğer hastalıklarında görülen RTA'nın nedeninin, artmış bilirubin, safra asitleri ve dolaşımdaki artmış endotoksin düzeylerine bağlı olduğu düşünülmektedir (51, 53).

2.7. Parankimal Böbrek Hasarı:

Bazı kronik karaciğer hastalarında, sistemik dolaşımdaki değişimden bağımsız olarak, intrinsik böbrek hasarı bulunabilir. Bu, karaciğer ve böbreği birlikte etkileyen bir sistemik hastalığa bağlı olabilse de, daha çok altta yatan karaciğer hastalığına ikincil gelişir; örneğin IgA nefropatisi, kryoglobulinemi ve hepatit B veya C enfeksiyonuna ya da alkolik siroza ikincil gelişen glomerulonefrit gibi (24, 54).

2.8. Kronik karaciğer hastalığında böbrek yetmezliğinin tanımlanması:

Son dönem karaciğer hastalarında serum kreatininin renal fonksiyonları belirlemede yetersiz olması, böbrek fonksiyonlarında hafif düzeyde bozulma olan hastaların ileri evrelere kadar tanı alamaması nedeniyle, Akut Diyaliz Kalitesi Girişimcileri (Acute Dialysis Quality Initiatives-ADQI) ve Uluslararası Asit Kulübü (International Ascites Club-IAC) Çalışma Grubu (ADQI-IAC Working Group), hafif düzeyde renal yetmezliği olan hastaları tanımlamak ve gerekli tedaviyi verebilmek amacı ile bazı tanımlamalar geliştirmiştir (24).

2.8.1. Kronik karaciğer hastalığında akut böbrek yetmezliğinin tanımlanması:

2004 yılında, ADQI Çalışma Grubu, akut böbrek hasarı tanımlaması ve sınıflandırması için RIFLE kriterlerini geliştirdi (R: renal risk, I: injury-hasar, F: failure-yetmezlik, L: loss of function- fonksiyonlarda kayıp, E: end stage renal disease- son dönem böbrek yetmezliği) (55). Bu tanımlama, böbrek fonksiyonlarındaki ani bozulmayı, serum kreatinin düzeyi ve/veya idrar çıkımındaki değişime göre artan şiddette derecelere ayırmıştır. Tip 1 hepatorenal sendrom, akut böbrek hasarının özgün bir şekli olarak tanımlanabilir (24).

2.8.2. Kronik karaciğer hastalığında kronik böbrek yetmezliğinin tanımlanması:

Kronik karaciğer hastalarında glomeruler filtrasyon hızının çeşitli formüllerle tanımlanması güç olduğundan, serum kreatinin değerinin 1.5mg/dl'nin üzerine çıktığı durumlarda Tip 2 hepatorenal sendromun varlığından söz edilebilir (24, 56). ADQI Çalışma Grubu, kronik böbrek yetmezliği tanısı için kreatininin bağımlı tanımlama yerine, MDRD6 (Modification of Diet in Renal Disease) formülü ile hesaplanan glomeruler filtrasyon hızının 3 aydan uzun süre ile 60ml/dk'nın altında olmasının kabul edilmesini önermiştir (24, 57). Tip 2

hepatorenal sendrom, kronik böbrek hasarının özgün bir şekli olarak tanımlanabilir (24).

Son dönem karaciğer hastalarında karaciğer nakli sonrası gelişen akut böbrek yetmezliği, hafif şiddette ve geri dönüşümlü olsa bile, hastanede kalma süresini, akut doku reddini, enfeksiyon riskini ve mortaliteyi arttırmaktadır (58). Bu nedenle, renal fonksiyon bozukluğunu erken dönemde tanımlamak ve tedavisine başlamak oldukça önemlidir.

2.9. Kronik Karaciğer Hastalarında Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi:

2.9.1. Böbrek fonksiyonlarının kreatinin ile değerlendirilmesi:

Otuz yıldan uzun bir süredir, kronik karaciğer hastalarında prognozu değerlendirmek için asit, ensefalopati, serum bilirubin, albumin ve protrombin zamanı gibi beş değişkeni içeren Child-Pugh skorlaması kullanılmaktaydı. Bu skarlama sisteminin, asit ve ensefalopatiyi subjektif olarak değerlendirmesi, böbrek fonksiyonlarını değerlendirmeye almaması gibi bazı eksiklikleri olduğundan, 2000li yıllarda, bilirubin, kreatinin ve INR (International Normalized Ratio) gibi üç değişkeni içeren, daha basit, objektif bir sistem olan MELD skorlaması oluşturuldu (59).

MELD skorlamasında kreatinin değeri oldukça önemlidir; örneğin, bilirubin değeri 2,9 mg/dl, INR değeri 1 olan sirozlu hastanın, kreatinin düzeyinin 1'den 1,5 mg/dl'ye çıkması durumunda, MELD skoru %40 artmaktadır (3, 60). Buna rağmen, son dönem karaciğer hastalarının büyük çoğunluğunun kreatinin değeri 1mg/dl'nin altındadır ve bu hastaların bir kısmının böbrek fonksiyonları önemli ölçüde bozuktur. Bu durumda kreatinin değeri 1mg/dl'nin altında olan hastalarda mortalitenin değişmeyeceğini söylemek yanlış olacaktır.

Serum kreatinin, böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede yaygın olarak kullanılan bir testtir. Fakat sirozda önemli bir prognostik belirteç olarak kullanılsa da, çoğu kronik karaciğer hastasında, kreatininin böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede yetersiz kalması ilginç bir paradokstur (3).

Kreatin, karaciğerde sentezlenir ve kasta enzimatik olmayan bir reaksiyon ile fosforile edilerek, kreatinine çevrilir (4). Kreatinin yapımı genellikle günden güne değişkenlik göstermez. Böbreklerden serbestçe süzülür ve proksimal tübüllerden salgılanabilir. Tübüllerden salgılanan kreatininin, glomerüllerden süzülen kreatinine oranı, glomerüler filtrasyon hızı azaldıkça artar. Kreatinin düzeyleri, kas kütlesi ve protein alımına ek olarak, yaş, cinsiyet ve ırktan etkilenmektedir (3). Kadınların kreatinin düzeyleri benzer böbrek fonksiyonlarına sahip erkeklere kıyasla daha düşüktür (61). Yaşlı insanların böbrek fonksiyonları, kreatinin ile değerlendirildiğinde, yanlışlıkla olduğundan daha iyi gibi değerlendirilebilir (4). Benzer kreatinin düzeylerine sahip Afrika kökenli hastaların, Güney Asya kökenli hastalara kıyasla, glomerüler filtrasyon hızı daha fazladır (62).

Son dönem karaciğer hastalarında, böbrek fonksiyonlarını, kreatinin ile sağlıklı değerlendirmek zordur. Kronik karaciğer hastalarında, kreatin yapımı azalmıştır, bu hastalarda düşük protein alımına bağlı protein enerji malnutrisyonu ve kas kütlesi kaybı mevcuttur (63). Böylece, kronik karaciğer hastalarının, sağlıklı insanlara kıyasla bazal serum kreatinin değerleri daha düşüktür (64, 65). Buna göre, normal düzeylerdeki serum kreatinin seviyeleri böbrek hasarını dışlamamaktadır (66, 67). Ek olarak, serum kreatinin düzeyi, diüretik tedavisinden ve tübüler fonksiyonları etkileyebilen sefalosporinler ve vitamin D tedavisinden etkilenmektedir (68).

Ayrıca, akut böbrek hasarı gibi glomeruler filtrasyon hızını ani değiştiren durumlarda, anlık vücut dengesi sağlanıncaya kadar kreatinin düzeyleri böbrek fonksiyonlarını güvenilir şekilde göstermekte yetersiz kalmaktadır (69).

Genellikle kreatinin, bilirubin ile etkileşime girdiğinden, kreatinin düzeylerinde laboratuvarlar arası belirgin farklılık görülmektedir. Spektrofotometrik ölçümlerde yüksek bilirubin değerleri kreatinin ölçümünde hatalara yol açar (70, 71). Bilirubin düzeyleri arttıkça, bu etkileşim artmaktadır (3). Enzimatik yöntemlerin spektrofotometriye göre daha doğru sonuçlar verdiği bilinmekle birlikte, bu yöntemler genellikle daha pahalıdır (72).

Yeterli idrarın toplanamaması, idrar hacminin ölçülmesinden kaynaklanan hatalar veya tübüler salınım ya da reabsorpsiyondaki farklılıklar, tübüler sekresyonu artıran proteinüri, protein yüklü diyet ve mikroorganizmalar tarafından kreatininin böbrek dışı eliminasyonu gibi nedenlerle, kreatinin

klirensine dayanan glomerüler filtrasyon ölçümünde %25'e varan farklılıklar saptanabilmektedir (3, 73). Kreatinin klirensi kullanımını sınırlayan bu nedenlerle, kreatinin klirensi ile glomerüler filtrasyonun hesaplanmasının, sadece kreatinin ölçümüne üstün olmadığı düşünülmektedir.

2.9.2. Serum kreatinini esas alan matematiksel formüller:

Glomerüler filtrasyon hızını değerlendirebilmek için serum kreatinini esas alan bazı matematiksel formüller geliştirilmiştir. Bunlar arasında, Schwartz, Cockcroft-Gault ve MDRD formülleri sayılabilir. Çocuklarda en sık kullanılan formül olan Schwartz formülü, boy uzunluğu, serum kreatinin ile, kreatininin ölçüm yöntemi, vücut yapısı, yaş ve cinsiyetten etkilenen bir k sabitini değişkenler olarak kullanmaktadır (74). Özellikle kas kitlesi az olan malnütre hastalarda, k sabiti ve dolayısıyla hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı değişebilmektedir (75). Ayrıca, düşük glomerüler filtrasyon hızlarında, Schwartz formülü glomerüler filtrasyon hızını olduğundan daha yüksek gösterebilmektedir (76).

Cockcroft-Gault formülü serum kreatinin, vücut ağırlığı, cinsiyet ve yaşı, MDRD formülü ise ya serum kreatinin, ırk, cinsiyet ve yaşı (MDRD-4) ya da serum kreatinin, ırk, cinsiyet ve yaşa ek olarak albümin ve üreyi (MDRD-6) değişkenler olarak kullanmaktadır (64, 65). Belirtmek gerekir ki, MDRD formülü,

kronik böbrek yetmezliği olan stabil hastalar üzerinde geliştirilmiş olup, akut veya kronik karaciğer hastalığı olan populasyon değerlendirilmemiştir (4).

Kronik karaciğer hastalarında, MDRD-6 formülü, Cockcroft-Gault formülü ile karşılaştırıldığında, muhtemelen üre ve albumini içerdiiğinden, ve malnutre ve asitli hastalarda değerlendirilmesi güç olan vücut ağırlığını kullanmadığından, daha güçlü bir formül gibi görünmektedir (4). Fakat özellikle 50 yaş altı veya asiti olan son dönem karaciğer hastalarında hem MDRD hem de Cockcroft-Gault formülü, glomeruler filtrasyon hızını olduğundan daha yüksek olarak hesaplamaktadır (77). Son yıllarda MDRD-4 ile aynı değerşkenleri kullanan CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) olarak bilinen yeni bir formül geliştirilmiştir fakat kronik karaciğer hastalarında bu formülün diğerlerine üstünlüğü henüz kanıtlanmamıştır (78). Tablo 5'te bir son dönem karaciğer hastasında değerşik yöntemlerle hesaplanan glomeruler filtrasyon hızları görölmektedir (4).

Tablo 5. Alkole bağı kronik karaciğer hastalığı ve asiti olan 52 yaşındaki hastanın ölçülen ve hesaplanan glomerüler filtrasyon hızları

Metot/ formül	Glomerüler filtrasyon hızı (ml/dk/1.73m²)
Cockcroft-Gault	111.2
MDRD-4	69.9
MDRD-6	70
CKD-EPI	72
Hoek formülü (Sistatin C kullanarak)	43.7
⁵¹cr EDTA klirensi (bolus)	47
Inulin klirensi (infüzyon)	54

Vücut ağırlığı 105.8kg, boy 1.79m, enzimatik serum kreatinin 1.17mg/dl, serum üre 28.1mg/dl, plazma sistatin C 1.67mg/dl, albumin 3.3g/dl, bilirubin 9.4mg/dl, INR 1.4

Sonuç olarak, glomerüler filtrasyon hızını olduğundan daha yüksek gösterdiklerinden, serum kreatinini esas alan matematiksel formüllerin, kronik karaciğer hastalarında kullanılması önerilmemektedir (3).

2.9.3. Vücut dışı belirteçlerin klirensinin hesaplanması:

Son dönem karaciğer hastalarında bazı belirteçler ile glomerüler filtrasyonun doğrudan ölçümü, halen böbrek fonksiyonlarını en iyi değerlendiren yöntem olarak kabul edilmektedir (3).

İnülin klirensi altın standart olarak kabul edilmektedir. İnülin glomerüllerden serbestçe süzülür, salgılanmaz veya tekrar reabsorbe edilmez, böbreklerde sentezlenmez veya metabolize edilmez (79). Fakat inülin klirensinin ölçülebilmesi için, inülinin sürekli intravenöz infüzyonu ve aralıklı olarak idrar düzeyinin bakılması gerekir; bu nedenlerle zaman alıcı, maliyetli ve invazif bir işlemdir (3).

Sentetik inülin benzeri polifruktozanlar, radyoaktif işaretli belirteçler ($^{51}\text{Cr-EDTA}$, $^{99\text{m}}\text{Tc-DPTA}$, $^{125}\text{I-iotalamat}$) veya radyoaktif olmayan belirteçler (ioheksol ya da iotalamat) gibi diğer yöntemlerin de kullanımı önerilmiştir (80). Bu belirteçleri en önemli avantajı tek enjeksiyonun yeterli olması ve belirtecin plazma konsatrasyonu hesaplandığından idrar örneği gerektirmemesidir. Fakat tüm bu yöntemler teknik olarak görece zor ve maliyetlidir (3).

2.10. Böbrek Hasarını Tanımlamak İçin Geliştirilmiş Yeni Belirteçler:

2.10.1. Sistatin C:

Sistatin C, vücutta tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit üretim hızında sentezlenen ve kana salınan bir sistein proteaz inhibitörüdür. Glomerüllerden serbestçe filtre edilir ve proksimal tübül tarafından sekrete edilmeden, tamamen reabsorbe edilir (81). Serum kreatininden farklı olarak; cystatin C'nin kan seviyesi yaş, cinsiyet, ırk ve kas kitlesinden etkilenmez (82). Yoğun bakım hastalarında yapılan bir çalışmada; serum sistatin C düzeyindeki %50 artış ile, serum kreatininindeki artıştan 1-2 gün önce ABY tanısı konulmuştur (83). Sistatin C, böbrek hasarından çok, glomeruler filtrasyondaki azalmayı gösteren bir belirteçtir (69).

Son yıllarda, glomeruler filtrasyon hızını belirlemeye yönelik sistatin C'yi esas alan bazı formüller geliştirilmiştir, fakat bunun için genellikle kronik karaciğer hastalığı olmayan hasta grupları kullanılmıştır (84, 85, 86). Kreatinini esas alan formüllere kıyasla daha doğru sonuçlar verse de, yine de glomeruler filtrasyonu doğrudan ölçen methodlar kadar anlamlı sonuçlar verememektedirler (87). Sistatin C'nin kreatinine göre daha fazla diürenal farklılık gösterdiği fakat yemeklerden etkilenmediği saptanmıştır (88). İnflamasyon, enfeksiyon, tiroid fonksiyon bozukluğu, malignite ve kortikosteroid, kotrimoksazol, anjiyotensin

dönüştürücü enzim inhibitörleri ve kalsinörin inhibitörleri gibi ilaçlardan etkilenebildiği rapor edilmiştir (4).

Bilirubin, albumin, INR, trombosit sayısı ile uyumlu olduğundan ve Child-Pugh Turcotte puanlaması arttıkça sistatin C düzeyleri arttığından, Sistatin C'nin, kronik karaciğer hastalığı evrelemesinde yeni bir belirteç olabileceği düşünülmüştür (89, 90). Kronik karaciğer hastalığı evresi ilerledikçe, artmış yapıma, inflamatuvar veya fibrotik olaylara ikincil veya böbrek fonksiyonlarındaki azalmaya bağlı olarak klirensinde azalma nedeniyle sistatin C düzeyleri artabilmektedir (90, 91). Aslında bu, sirozlu hastalarda böbrek fonksiyonlarını sistatin C ile izlemenin uygun olmadığını düşündürebilirse de, kronik karaciğer hastalarındaki sistatin C artışının böbrek fonksiyonlarındaki değişiklikten kaynaklanmadığını kanıtlayan bir çalışma yoktur (3, 92).

2.10.2. Nötrofil jeletinaza bağlı lipokalin (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin-NGAL):

NGAL, nötrofillerde bulunan ve idrarda kolayca saptanabilen, 25 kDa ağırlığında bir proteindir. Nefrotoksik ve iskemik böbrek hasarlanması sonrası, idrar ve kanda yüksek oranda arttığı gösterilmiştir (93, 94).

Son yıllarda, akut böbrek hasarını erken dönemde tanımlayabilen, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir belirteç olarak değerlendirilmeye başlanmıştır (69). Kardiyopulmoner cerrahi uygulanan çocuklarda yapılan prospektif bir

Çalışmada, akut böbrek yetmezliği (ABY) tanısı alan hastalarda serum kreatininindeki artıştan 34 saat önce, idrar ve kan NGAL düzeyinde belirgin artış olmuştur (95).

Son dönemde, kardiyopulmoner cerrahi geçiren 374 ocuk üzerinde yapılan çalışmada, akut böbrek hasarı gelişen hastalarda, ameliyatın 2. Saatinde serum ve idrar NGAL düzeylerinin anlamlı olarak arttığı ve 48 saat süreyle yüksek seyrettiği saptanmıştır. Ameliyat sonrası 2. saatte saptanan yüksek NGAL düzeyinin akut böbrek hasarını erken dönemde tanımlayan en güçlü bağımsız risk faktörü olduğu görülmüştür (96).

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmakla birlikte, testin güvenirliği daha düşük bulunmuştur (5). Bunun nedeninin, ileri yaş grubu, öncesinde altta yatan böbrek hasarı, uzun süren cerrahi, kronik hastalık veya diabete bağlı olabileceği düşünülmektedir (97). NGAL, altta yatan böbrek hasarı, sistemik veya idrar yolu enfeksiyonlarından etkilenebilmektedir (69).

Kronik karaciğer hastalarının böbrek fonksiyonlarını NGAL ile değerlendiren yeterli çalışma olmamakla birlikte, 22 kronik karaciğerli hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, serum NGAL'ın, kreatinine göre, glomerüler filtrasyon hızını değerlendirmede daha duyarlı olduğu saptanmıştır (98).

2.10.3. İnterlökin-18 (IL-18):

IL-18, bağışıklık sisteminde rol oynayan 18kDa ağırlığında proinflamatuvar bir sitokindir. Kalp, beyin, böbrekte iskemik hasarı düzenleyen bir sitokin olarak tanımlanmıştır (99). İlk olarak, farelerdeki iskemik böbrek hasarında, IL-18'in inhibe edilmesinin, böbrek hasarını azalttığı gösterilmiştir (100). Daha sonraki hayvan deneylerinde, farelerden izole edilen böbrek proksimal tübüllerinde, hipoksi sırasında IL-18 düzeylerinin arttığı saptanmış, iskemik akut böbrek hasarı olan farelerin idrar IL-18 seviyelerinin arttığı görülmüştür (101).

İlk olarak, 2004 yılında yapılan bir çalışmada, 22 akut böbrek hasarı (14 akut tübüler nekroz, 8 prerenal yetmezlik), 5 idrar yolu enfeksiyonu, 8 kronik böbrek yetmezliği, 4 nefrotik sendrom, 22 böbrek nakli olan hasta ve 11 sağlıklı kontrol alınarak, idrar IL-18 düzeylerine bakılmış; akut tübüler nekrozu olan hastalarda böbrek nakli dışındaki hastalara göre IL-18 seviyeleri belirgin olarak yüksek bulunmuştur (102). Başka bir çalışmada, yoğun bakım hastalarında, kreatinin ile tanı konulan akut böbrek hasarından 48 saat önce IL-18 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (103).

İdrarda IL-18 düzeyleri çocuklarda da çalışılmış, böbrek hasarı olan 103 pediatrik hastada, kontrol grubuna göre IL-18 düzeyleri 3 kat yüksek saptanmıştır. İdrar IL-18 düzeylerinin kreatininden önce yükseldiği, artmış değerlerin mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür (104). Benzer şekilde, kardiyak cerrahi sonrası akut

böbrek hasarı gelişen 20 çocuk hastada, IL-18 düzeylerinin ameliyat sonrası 4. saatte arttığı gözlenmiştir (105). Yakın dönemde yapılan bir çalışmada ise, konjenital kalp hastalığı nedeniyle opere olan 311 çocukta, ameliyat öncesi ve sonrasında idrar IL-18 ve NGAL ile serum NGAL değerleri ölçülmüş, değerleri yüksek saptanan hastaların hastanede ve mekanik ventilatörde kalış süreleri ile akut böbrek hasarı riski daha yüksek bulunmuştur (106).

IL-18, özellikle iskemik böbrek hasarı ve akut tübüler nekrozun diğer formlarını tanımlamaya özgül bir belirteçtir. Prerenal azotemi, kronik böbrek hastalığı, idrar yolu enfeksiyonlarından etkilenmemektedir (69).

2.10.4. Böbrek hasarı molekülü-1 (kidney injury molecule-1, KIM-1):

Böbrek hasarı molekülü-1 (kidney injury molecule-1, KIM-1), bir transmembran proteinidir, ilk kez 1998'de tanımlanmıştır (107). Normal böbrek dokusunda çok düşük düzeyde bulunur, fakat iskemik hasar sonrası proksimal tübül hücrelerinde yapımı artar (99). Hayvan çalışmalarında, iskemik akut tübüler nekroz modellerinde, idrar KIM-1 düzeylerinde artış saptanmıştır (108, 109). KIM-1 düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçülmektedir (99).

İlk kez 2002 yılında KIM-1 düzeyleri insanlarda bakılmış, iskemik akut tübüler nekrozu olan 7 hastanın idrar KIM-1 düzeyleri, başka nedenlere bağlı akut tübüler nekrozu olan 16 hasta ile kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek

bulunmuştur (110). 2009 yılında, kardiyak cerrahi geçiren 36 erişkin hastada, KIM-1'in NGAL'a göre akut tübüler nekrozu daha iyi tanımlayabildiği saptanmıştır. Bu çalışma aynı zamanda, akut böbrek hasarı belirteçlerinin, birlikte kullanıldığında, tanımlayıcı değerlerinin daha yüksek olabileceğini göstermiştir (111).

Acile başvuran 252 pediatrik hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, idrar KIM-1 düzeylerinin, akut böbrek hasarını tanımlamada, serum kreatinine göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (112).

Böbrek nakli yapılmış hastaların takibinde ise, böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın, idrar KIM-1 düzeyleri ile uyumlu olduğu saptanmış, NGAL veya IL-18 düzeyleri ile ilişkili bulunmamıştır (113).

Preklinik çalışmalar KIM-1'in nefrotoksisiteyi tanımlamada da çok iyi bir belirteç olabileceğini göstermektedir (114). Ayrıca, bazı kronik böbrek hastalıklarında da KIM-1 düzeylerinin yükseldiği saptanmakla birlikte, genellikle prerenal ve kronik böbrek hasarından etkilenmediği, iskemik böbrek hasarını belirleyebildiği gösterilmiştir (69, 110, 115).

Böbrek hasarını tanımlamak için geliştirilmiş yeni belirteçler, kullanım alanları ve etkileşimleri Tablo 6'da gösterilmiştir (116).

Akut böbrek hasarı tanısında duyarlılık ve özgüllüğü artırmak, aynı zamanda akut böbrek hasarının tipini belirlemek ve erken dönemde uygun tedaviye başlayabilmek için plazmada NGAL ve sistatin C düzeyi ile idrarda

NGAL, IL-18 ve KIM-1 düzeylerinin eşzamanlı değerlendirilmesi önerilmektedir (117, 118).

Tablo 6. Böbrek hasarını tanımlamak için geliştirilmiş yeni belirteçler, kullanım alanları ve etkileşimleri

Böbrek hasarı belirteci	Etkin olduğu böbrek hasarı tipi	Etkileşim
Sistatin C	Glomerüler filtrasyondaki azalmayı gösterir	İnflamasyon, tiroid fonksiyon bozukluğu, malignite ve kortikosteroid, kotrimoksazol, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve kalsinörin inhibitörleri gibi ilaçlar
NGAL	Kardiyopulmoner bypass sonrası, kontrast maddeye ikincil gelişen veya acile başvuran hastalarda akut böbrek hasarını erken dönemde tanımlamaktadır	Altta yatan böbrek hasarı, sistemik veya idrar yolu enfeksiyonları
KIM-1	Akut tübüler nekroz, nefrotoksik hasar ve iskemik böbrek hasarında iyi bir belirteçtir	Renal fibrosis ve inflamasyonda da böbrekte sentezi artar
IL-18	İskemik böbrek hasarını göstermede, tübüler hasarı ve akut böbrek hasarını (NGAL ile birlikte) erken dönemde tanımlamakta iyi bir belirteçtir	(-)

3. HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışma Ocak 2010- Aralık 2011 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD, Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan alınan onay (24.06.2009, Karar No: 382) ve Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Birimi tarafından (Proje No:01/2011-53) verilen destek ile yürütüldü.

Çalışma gruplarını siroz tanısı ile izlenen 25, non sirotik portal hipertansiyon tanısı ile izlenen 9 ve 20 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 54 hasta oluşturdu. Olgulardan çalışmaya katılım için bilgilendirilmiş onam alındı.

Grupların çalışmaya alınma kriterleri aşağıda tanımlanmıştır:

1. Siroz grubu:

- a. Klinik, laboratuvar bulgular, abdominal doppler ultrasonografi ve karaciğer biopsisi ile siroz tanısı alan
- b. Daha önceden bilinen böbrek hastalığı olmayan hastalar

2. Nonsirotik grup:

- a. Klinik, laboratuvar bulgular, üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve abdominal doppler ultrasonografi ve/veya karaciğer biyopsisi ile nonsirotik portal hipertansiyon tanısı alan
- b. Daha önceden bilinen böbrek hastalığı olmayan hastalar

3. Kontrol grubu:

- a. Karın ağrısı veya kabızlık şikayeti ile başvuran
- b. Bilinen karaciğer ve böbrek hastalığı veya enfeksiyonu olmayıp, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal olan çocuklar

3.1. Öykü ve fizik inceleme:

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, hasta grubunun tanı aldıktan itibaren takip süreleri ve gastrointestinal sistem kanaması geçirip geçirmediği kaydedildi. Hasta grubunun asit varlığı, ensefalopati bulgusu ve derecesi, dehidratasyon bulgusu, ishal veya enfeksiyon varlığı değerlendirildi. Son dönem kronik karaciğer hastalığı komplikasyonlarına veya nonsirotik hastalarda portal hipertansiyona yönelik uygulanan tedaviler kaydedildi.

3.2. Karaciğer Hastalığı ve Portal Hipertansiyonun Evrenmesi:

MELD değeri: sirotik ve nonsirotik hastalarda değerlendirilmiş olup, “ $3.8 \times \log(e) (\text{bilirubin mg/dL}) + 11.2 \times \log(e) (\text{INR}) + 9.6 \log(e) (\text{creatinine mg/dL}) + 6,43$ ” formülüne göre hesaplandı (119).

Child Pugh Turcotte sınıflaması: siroz grubunda değerlendirilmiş olup, sınıflandırma Tablo 7’de verilmiştir (120, 121). Buna göre toplam puanı 5-6 arasında olan hastalar sınıf A, 7-9 arasında olanlar sınıf B, 10-15 arasında olanlar ise sınıf C kabul edildi.

Tablo 7. Child Pugh Turcotte sınıflaması

Puan	1	2	3
Asit	Yok	Kontrol edilebilir	Ağır
Ensefalopati	Yok	Evre I-II	Evre 3-4
Bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumin (g/dl)	>3,5	3,5-2,8	<2,8
INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3

Baveno IV sınıflaması, portal hipertansiyonu derecelendirmek için yapılmış olup, sirotik ve nonsirotik hastalarda değerlendirilmiş ve buna göre hastalar; *evre 1:* varisi ve asiti olmayan hastalar, *evre 2:* varisi olup asiti olmayanlar, *evre 3:* asiti ve/veya varisi olanlar, *evre 4:* varis kanaması ve/veya asiti olanlar şeklinde sınıflandırıldı (122).

3.3. Laboratuvar değerlendirme:

Siroz etyolojisini belirlemek amacı ile olgularda yaş grubuna uygun ön tanılara göre TORCH ve hepatit B, C, D, EBV, CMV serolojisi, ter testi, α -1 antitripsin düzeyi, idrarda reduktan madde, serum-idrar amino asit kağıt kromatografisi, ardışık kütle spektrometresi, idrar organik asit analizi, lizozomal enzim düzeyleri, serum safra asit düzeyleri, seruloplazmin düzeyi, göz muayenesi, 24 saatlik idrar bakır düzeyi, karaciğer kuru doku bakır ağırlığı, otoimmün belirteçler ve karaciğer histopatolojisine bakıldı.

Tam kan sayımı ile siroz ve portal hipertansiyon evrelemesinde kullanılan laboratuvar testleri: Hastaların hemoglobin (normal: 12-18 g/dL), beyaz küre (normal: 4500-13500/mm³) ve trombosit sayımları (normal: 150-400 x 10³/mm³) ile serum albumin (normal: 3,2-4,8 g/dL), total bilirubin (normal: 0,1-1,2mg/dL) ve direk bilirubin (normal: 0-0,3 mg/dL), protrombin zamanı (normal: 11-15 sn), INR (normal: 0,75-1,5) değerleri kaydedildi. Koagulasyon testleri Behring (Maarburg, Almanya) firmasının otomatik koagulometre cihazı (CA 7000) ve kitleri ile çalışıldı.

Böbrek fonksiyon testleri: Serum kreatinin, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında Abbott-Architect marka otoanalizörde hazır kitler kullanılarak “geliştirilmiş Jaffe” yöntemiyle ölçüldü (normal: infantlar için:0,2-0,4 mg/dL, 1-13 yaş için: 0,3-0,7 mg/dL, >13yaş: 0,5-1 mg/dL). Buna ek olarak hastaların serum sodyum (normal: 138-145 mmol/L) ve BUN (kan üre nitrojen) (normal: 4,6-23 mg/dL) değerleri kaydedildi. Spot alınan idrar tetkikinde dipstick ile idrar pH (normal: 5-7), idrar dansitesi (normal: 1015-1025), protein atılımı ve mikroskobi değerlendirildi. İdrarda >4 eritrosit/HPF bulunması hematüri, >4-5 lökosit/HPF bulunması lökositüri olarak değerlendirildi. Lökositürisi olan hastalar, idrar kültürü ile idrar yolu enfeksiyonu açısından değerlendirildi. Yine spot idrarda fraksiyone sodyum atılımı hesaplandı (normal: %1).

Böbrek hasarını gösteren yeni belirteçler için alınan kan numuneleri, alındıktan hemen sonra serumları ayrıştırılarak, çalışılincaya kadar -80°C’de

bekletildi. Ölçümler, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nefroloji Laboratuvarı'nda yapıldı.

Serum sistatin C düzeyi Biovendor (Biovendor Research and Diagnostic Products) firmasının RD191009100 katalog numaralı Human Cystatin C ELISA kiti ile *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) yöntemi ile ELX800 One Lamda ELISA Reader marka cihazda analiz edildi. Mevcut kit için sağlıklı kişilerde laboratuvarca belirlenen referans aralığı: 0,2-0,9 ng/ml idi.

Serum ve idrar NGAL düzeyleri, Biovendor (Biovendor Research and Diagnostic Products) firmasının RD191102200R katalog numaralı Human Lipocalin-2/NGAL ELISA kiti ile *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) yöntemi ile ELX800 One Lamda ELISA Reader marka cihazda analiz edildi. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

İdrar KIM 1 düzeyleri, Cusabio (Cusabio Biotech Co, Ltd, China) firmasının CSB-E08807h katalog numaralı Human Kidney Injury Molecule 1(Kim-1) ELISA kiti ile *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) yöntemi ile ELX800 One Lamda ELISA Reader marka cihazda analiz edildi. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

Serum ve idrar IL 18 düzeyleri, MBL (Medical & Biological Laboratories Co., Ltd., Japan) firmasının 7620 katalog numaralı Human IL-18 ELISA kiti ile *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) yöntemi ile ELX800 One Lamda ELISA Reader marka cihazda analiz edildi. Sonuçlar pg/ml olarak ifade edildi.

İdrar β 2 mikroglobulin düzeyleri, nefelometrik yöntem ile çalışıldı (normal: 0-0,3 mg/g kreatinin).

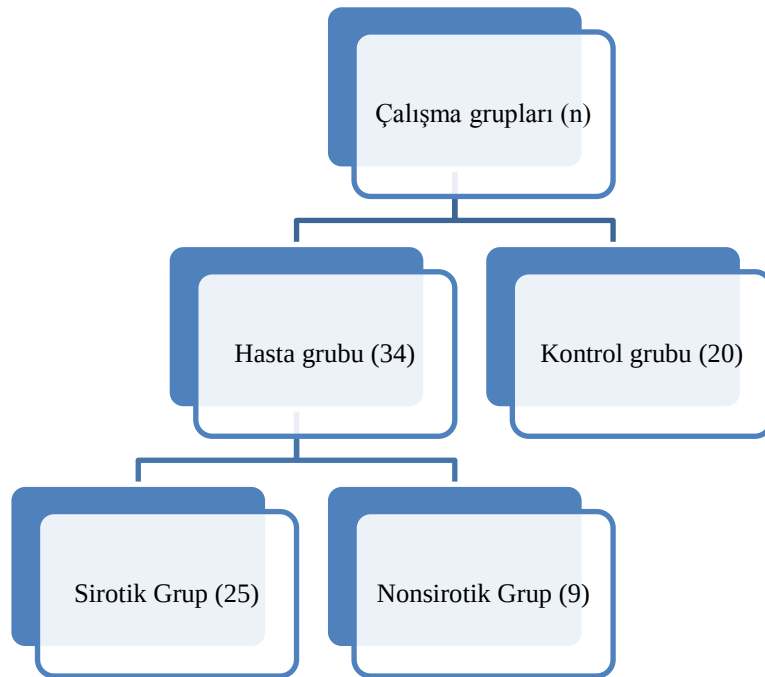
3.4. İstatistiksel analiz:

Verilerin, SPSS (*Statistical Package for the Social Science*) 15.0 paket programı kullanılarak istatistiksel analizleri yapıldı. Ölçüm ile belirtilen değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, sayım ile belirtilen değişkenler yüzde ile gösterildi. Gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testiyle, ikiden fazla olduğunda ise Kruskal Wallis testiyle değerlendirildi. Tek yönlü varyans analizi veya Kruskal Wallis test istatistiği sonucunda istatistiksel olarak anlamlı farkın görülmesi halinde farka neden olan durumları tespit etmek amacıyla Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyon Spearman'ın korelasyon testiyle araştırıldı. Böbrek fonksiyon testleri içerisinde serum kreatinin, serum sodyum, idrar dansitesi, idrar sodyum ve kreatinin düzeyleri, serum sistatin C düzeyi, idrar β 2 mikroglobulin ve serum IL-18 düzeylerinin yaşla değişiklik gösterdiği saptandığından, bu değerler ile ilgili korelasyonlar yaşa göre düzeltilerek yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 54 olgunun, 34'ü hasta, 20'si kontrol grubunu oluşturmaktaydı. Hasta grubunun 25'i sirotik, 9'u nonsirotik hastalardı. Çalışma grupları Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Çalışma grupları



Hasta grubunun 13'ü kız (%38,2), 21'i erkek (%61,8), kontrol grubunun 10'u kız (%50), 10'u erkekti (%50). Hasta grubunda hastaların yaşları bir -225 ay arasında olup, yaş ortalaması $103,8 \pm 75,3$ ay, kontrol grubunda yedi - 204 ay

olup, yaş ortalaması $102,7 \pm 70,1$ ay olarak değişmekteydi. Gruplar arası istatistiksel fark yoktu. Siroz grubundaki hastaların bir ile 150 ay arası, nonsirotik gruptakilerin ise bir ile 144 ay süre ile takipte oldukları görülmüştür. Grupların demografik özellikleri ve hasta grubunun bölümümüze başvurudan itibaren ortalama takip süreleri Tablo 9’da, tanı dağılımı ise Tablo 10’da verilmiştir.

Tablo 9. Grupların demografik özellikleri ve takip süreleri

	Siroz grubu (n=25)	Nonsirotik grup (n=9)	Kontrol grubu (n=20)	p değeri
Yaş (ay)	102,04 ± 79,47	108,89 ± 66,81	102,7 ± 70,12	>0,05
Cinsiyet (%)	10 kız (%40) 15 erkek (%60)	3 kız (%33,3) 6 erkek (%66,7)	10 kız (%50) 10 erkek (%50)	>0,05
Takip süresi (ay)	40,24 ± 40,50	32,56 ± 46,05	-	>0,05

Tablo 10. Çalışma grubunun tanı dağılımı

Gruplar	Tanılar	n(%)
Sirotik grup	Wilson	7 (28)
	Biliyer atrezi	5 (20)
	İdiyopatik siroz	5 (20)
	PFIC	3 (12)
	α -1 AT eksikliği	2 (8)
	Galaktozemi	1 (4)
	Budd-Chiari	1 (4)
	Otoimmün	1 (4)
Toplam		25 (100)
Nonsirotik grup	Portal ven trombozu	6 (66,7)
	Hepatoportal skleroz	3 (33,3)
Toplam		9 (100)
Kontrol	Dispepsi	9 (45)
	Kabızlık	5 (25)
	Boy kısalığı	1 (5)
	Diğer	5 (25)
Toplam		20 (100)

PFIC: Progresif familial intrahepatik kolestaz, AT: Antitripsin

Olgular öykü ve fizik bakı ile değerlendirildiğinde; sirozu olan hastaların 11/25'inde (%44) asit mevcuttu, nonsirotik hastalarda asit saptanmadı. Biri

sirozlu, diğeri nonsirotik gruptan olmak üzere toplam iki hasta, son bir hafta içerisinde üst gastrointestinal sistem kanaması geçirmişti, hastaların hiçbirinde dehidratasyon bulgusu veya ishal yoktu.

Toplam 5 hastanın enfeksiyonu vardı. Bu hastaların tümü siroz grubundaydı: Bunlardan birinde spontan bakteriyel peritonit, birinde sepsis, birinde bruselloz (kan kültüründe üreme saptandı), birinde sellülit mevcuttu, bir hastada ateş odağı belirlenemedi.

Siroz grubundaki 25 hastanın 7'si (% 28) nefrotoksik ilaç kullanmaktaydı. Bu ilaçlar, 2 hastada amikasin, 3 hastada d-penisilamin, 2 hastada trientine olarak değişmekteydi.

Grupların tam kan sayımı ve MELD sınıflamasına esas olacak laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında, siroz grubunda hemoglobin değeri kontrol grubundan anlamlı olarak düşük, bilirubin değeri ise her iki gruptan anlamlı olarak yüksek bulundu. Beyaz küre, trombosit ve albümin değerleri, kontrol grubunda diğer iki gruba göre anlamlı oranda yükseklik gösterdi (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların tam kan sayımı ve MELD sınıflamasına esas olacak laboratuvar değerleri

Test	Siroz grubu (n=16)	Nonsirozik grup (n=9)	Kontrol grubu (n=20)	p değeri
Hemoglobin	10,76 ± 1,66 α (7,6-13,1)	11,25 ± 1,39 (8,8-13,1)	12,35 ± 1,73 α (9,2-16,3)	p=0,022
Beyaz küre	6970 ± 4018 (2000-15600)	5812 ± 3394 (1600-10900)	9100 ± 3135 β (4800-15600)	p=0,031
Trombosit	134 200 ± 90 880 (36 800- 405 000)	147 600 ± 107 000 (71 500- 393 000)	310 360 ± 72 463 (202 000- 475 000) #	p<0,0001
Protrombin zamanı	17,84 ± 8,67 (11,4-52,1)	14,17 ± 3,25 (11,7-21)	12,23 ± 1,1 (11,2-13,4)	p>0,05
INR	1,57 ± 0,85 (0,98-5)	1,19 ± 0,23 (1,01-1,69)	1,05 ± 0,09 (0,97-1,15)	p>0,05
Total Bilirubin	9,7 ± 11,42 (0,1-30) $\yen$	0,8 ± 0,67 (0,25-2,5)	0,42 ± 0,18 (0,21-0,7)	p=0,001
Direk Bilirubin	5,7 ± 6,38 (0,1-15) $\S$	0,27 ± 0,14 (0,11-0,5)	0,16 ± 0,1 (0,03-0,27)	p=0,004
Albumin	3,49 ± 0,73 (2,3-4,7)	4,23 ± 0,12 (4,1-4,5)	4,67 ± 0,27 (4,3-5,3) ¶	p<0,0001
BUN	11,9 ± 8,7 (2-49)	10,9 ± 8 (6,2-32)	10,7 ± 3,4 (4,3-17)	p>0,05
Kreatinin	0,48 ± 0,3 (0,2-1,44)	0,45 ± 0,15 (0,24-0,73)	0,44 ± 0,16 (0,16-0,77)	p>0,05

Sonuçlar, ortalama ± 2SD (Dağılım) olarak verilmiştir.

α Siroz ve kontrol grubu arasında fark vardır

β Kontrol grubu diğer gruplardan farklıdır

Kontrol grubu diğer gruplardan farklıdır

$\yen$ Siroz grubu diğer gruplardan farklıdır

$\S$ Siroz grubu diğer gruplardan farklıdır

¶ Kontrol grubu diğer gruplardan farklıdır

Hastaların MELD değerleri gruplara göre bakıldığında, siroz grubunda $16 \pm 8,9$ (dağılım: 6-37), nonsirotik grupta $8,3 \pm 2,5$ (dağılım: 6-12) saptanmış olup, bu fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplara göre hastaların MELD değerleri ve MELD parametreleri Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Hasta gruplarında MELD değerleri ve MELD parametreleri

Test	Siroz grubu ortalama $\pm$ 2SD	Nonsirotik grup ortalama $\pm$ 2SD	p değeri
INR	$1,57 \pm 0,85$	$1,19 \pm 0,23$	$>0,05$
Total Bilirubin	$9,7 \pm 11,42$	$0,8 \pm 0,67$	$=0,015$
Kreatinin	$0,48 \pm 0,3$	$0,45 \pm 0,15$	$>0,05$
MELD	$16 \pm 8,9$	$8,3 \pm 2,5$	$=0,011$

Sonuçlar, ortalama $\pm$ 2SD (Dağılım) olarak verilmiştir.

Sirozlu hastalar, Child Pugh Turcotte sınıflamasına göre değerlendirildiğinde, hastaların 10/25’inin (%40) evre A, 6/25’inin (%24) evre B, 9/25’inin (%36) evre C’de yer aldığı grlmektedir.

Hasta grubunda sirotik ve nonsirotik hastalar arasında Baveno IV evrelemesi açısından fark yoktur. Hasta grubunun Baveno IV sınıflaması Tablo 13’te verilmiştir.

Tablo 13. Sirotik ve nonsirotik hastaların Baveno IV sınıflaması

Sınıflama		Siroz grubu (n) (%)	Nonsirotik grup (n) (%)
BAVENO IV	Evre 1	2 (8)	0
	Evre 2	13 (52)	7 (77,8)
	Evre 3	9 (36)	0
	Evre 4	1 (4)	2 (22,2)
Toplam		25 (100)	9 (100)

p>0,05

Hastalara son dönem kronik karaciğer hastalığı komplikasyonlarına yönelik uygulanan tedaviler ve tedavi uygulanan hasta sayısı Tablo 14’te verilmiştir. En sık uygulanan tedavi, portal hipertansiyona yönelik β bloker tedavisidir.

Tablo 14. Hastalara uygulanan tedaviler ve uygulanan hasta sayısı

Tedaviler	Hasta grupları (n)(%)	
	Siroz grubu (n=25)	Nonsirotik grup (n=9)
Sıvı-tuz kısıtlaması	1 (4)	0
Propranolol	8 (32)	8 (88,9)
Spirolakton	10 (40)	0
Furosemid	3 (12)	0
Albumin	7 (28)	0
Terlipressin	1 (4)	0

Böbrek Fonksiyonlarının değerlendirilmesi

Hasta grubunda, iki olgu dışında kreatinin değerleri yaşlarına göre normal aralıkta bulundu.

Kontrol grubunda 5 hastanın idrar tetkikinde lökositüri görülürken, hasta grubu içerisinde sadece bir sirozlu hastanın lökositürisi ve idrar kültüründe üremesi saptandı. Kontrol grubundaki hastaların idrar kültürlerinde üreme olmadı.

Hastaların üçünde hematüri saptandı. Bunların tümü siroz grubunda olup, biri Wilson hastalığı, diğerleri idiyopatik siroz tanısı ile izlenmekteydi. Hastaların hiçbirinde proteinüri saptanmadı.

İdiyopatik sirozu olan bir hastada ve Wilson hastalığı tanısı alan bir hastada ultrasonografide böbrek ekojenitelerinin arttığı görüldü. Bu hastalarda proteinüri veya hematüri saptanmadı. Her iki hastanın da kreatinin değerleri yaşa göre normalin üzerindeydi (Wilson hastası: 1,44mg/dl, idiyopatik siroz: 1,35mg/dl). Wilson hastasının idrar β 2 mikroglobulin düzeyi normalin üzerinde (0,85 mg/g kreatinin), diğer hastanın normal sınırlar içerisindeydi.

Çalışma grubunun böbrek fonksiyonlarını değerlendirmeye yönelik yapılan rutin incelemelerde gruplar arası anlamlı fark bulunmadı. Değerler Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15. Çalışma grubunun böbrek fonksiyonlarını değerlendirmeye yönelik incelemeler

Test (normal değer)	Siroz grubu ortalama $\pm$ 2SD (Dağılım)	Nonsirotik ortalama $\pm$ 2SD (Dağılım)	Kontrol ortalama $\pm$ 2SD (Dağılım)	p değeri
BUN (4,6-23 mg/dL)	11,9 $\pm$ 8,7 (2-49)	10,9 $\pm$ 8 (6,2-32)	10,7 $\pm$ 3,4 (4,3-17)	>0,05
Kreatinin (0,6-1,2 mg/dL)	0,48 $\pm$ 0,3 (0,2-1,44)	0,45 $\pm$ 0,15 (0,24-0,73)	0,44 $\pm$ 0,16 (0,16-0,77)	>0,05
Serum sodyum (138-145 mmol/L)	136 $\pm$ 3,6 (127-141)	137 $\pm$ 2,3 (134-140)	137,8 $\pm$ 1,42 (135-140)	>0,05
İdrar dansitesi (1015-1025)	1013,4 $\pm$ 8,3 (1001-1029)	1016,3 $\pm$ 9,47 (1002-1031)	1016,3 $\pm$ 9,1 (1004-1030)	>0,05
İdrar pH (5-7)	6,1 $\pm$ 0,8 (5-7,5)	6,6 $\pm$ 1,1 (5-9)	5,8 $\pm$ 0,9 (5-7,5)	>0,05
Fe Na (%1)	0,60 $\pm$ 0,70 (0,05-3,3)	0,53 $\pm$ 0,41 (0,02-1,42)	0,49 $\pm$ 0,3 (0,11-1,14)	>0,05

Çalışma gruplarında böbrek hasarını tanımlamak için geliştirilmiş yeni belirteçler bakıldı. Sistatin C her iki hasta grubunda sağlıklı kontrolden yüksek bulundu. Serum NGAL değeri gruplar arasında farklı değilken, idrar NGAL değeri sadece siroz hastaları ve kontrol grubu arasında fark gösterdi. İdrar KIM 1 değeri nonsirotik grupta, siroz ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (Tablo 16).

Tablo 16. Çalışma gruplarının böbrek hasarını gösteren yeni belirteçler açısından değerlendirilmesi

Test (Normal)	Siroz grubu ortalama $\pm$ 2SD (Dağılım)	Nonsirotik grup ortalama $\pm$ 2SD (Dağılım)	Kontrol ortalama $\pm$ 2SD (Dağılım)	p değeri
Sistatin C (0,2-0,9ng/ml)	0,40 $\pm$ 0,17 (0,14-0,85)	0,39 $\pm$ 0,12 (0,27-0,66)	0,29 $\pm$ 0,09 (0,11-0,47) ¥	p=0,031
İdrar β2 mikroglobulin (0-0,3 mg/g kreatinin)	2,75 $\pm$ 11,73 (0,02-59,02)	2,86 $\pm$ 7,72 (0,04 - 21,99)	0,18 $\pm$ 0,15 (0,02 - 0,65)	p>0,05
Serum NGAL (ng/ml)	23,87 $\pm$ 32,69 (0-114)	31,92 $\pm$ 37,18 (5,8-107)	23,9 $\pm$ 17,73 (0-55,9)	p>0,05
İdrar NGAL (ng/ml)	25,78 $\pm$ 27,82 (0-97) §	30,37 $\pm$ 66,26 (0-193)	11,35 $\pm$ 24,27 (0-90) §	p=0,043
İdrar KIM-1 (ng/ml)	4,41 $\pm$ 3,10 (0-7,6)	7,77 $\pm$ 0,47 (6,79-8,3) ¶	4,16 $\pm$ 1,23 (1,2-6,2)	p<0,0001
Serum IL-18 (pg/mL)	617,5 $\pm$ 489,6 (172-1751)	521,7 $\pm$ 587,7 (130-1967)	312,9 $\pm$ 111,3 (133-595)	p>0,05
İdrar IL-18 (pg/mL)	130,3 $\pm$ 202,4 (0-611) (14 hasta)	–	22,1 $\pm$ 30,91 (0-82) (10 hasta)	p>0,05

¥ Kontrol grubu diğer gruplardan farklıdır.

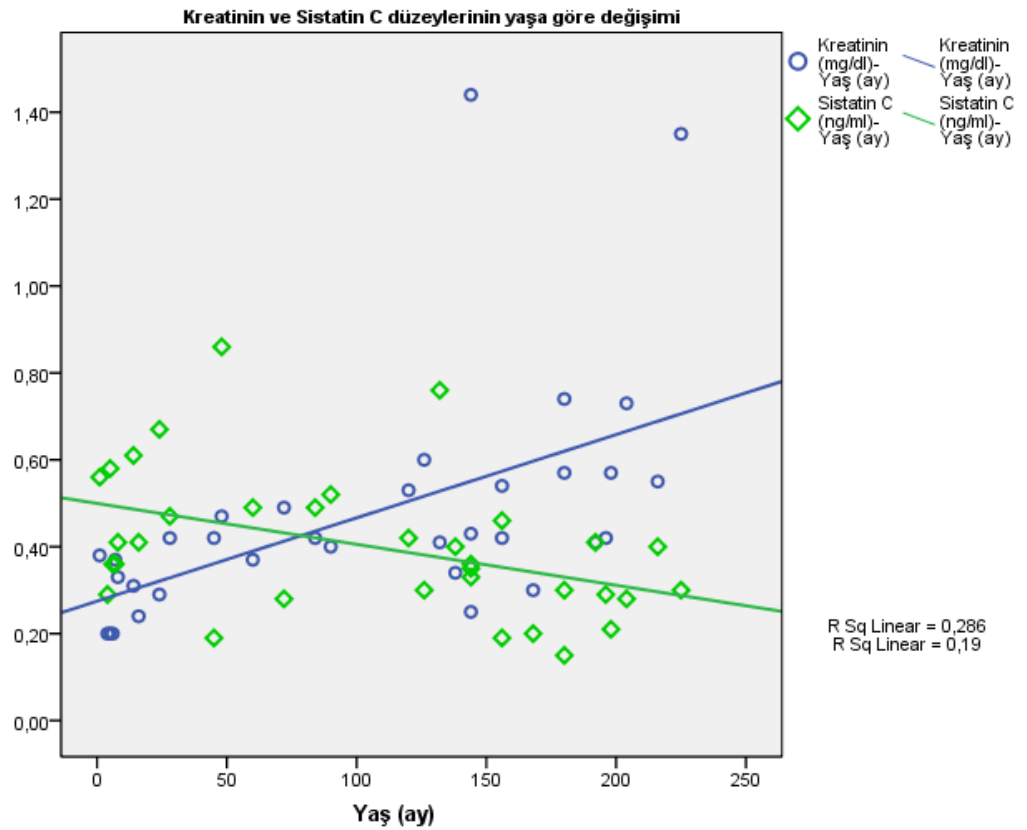
§ Siroz ve kontrol grubu arasında fark vardır.

¶ Nonsirotik grup diğer gruplardan farklıdır.

Sistatin C:

Tüm gruplar içerisinde yaş arttıkça sistatin C düzeylerinin azaldığı gözlenmiştir. Hastalar bir yaş ve altı (n=9) ve bir yaş üstü (n=45) olarak ayrıldığında, sistatin C değerlerinin sadece bir yaş üstü hastalarda yaş ile korele olduğu saptanmıştır (p=0,008, r= -0,39). Cinsiyet ile farklılık gözlenmemiştir.

Serum kreatinin ve sistatin C düzeylerinin yaşla korelasyonu Grafik 1’de gösterilmiştir.



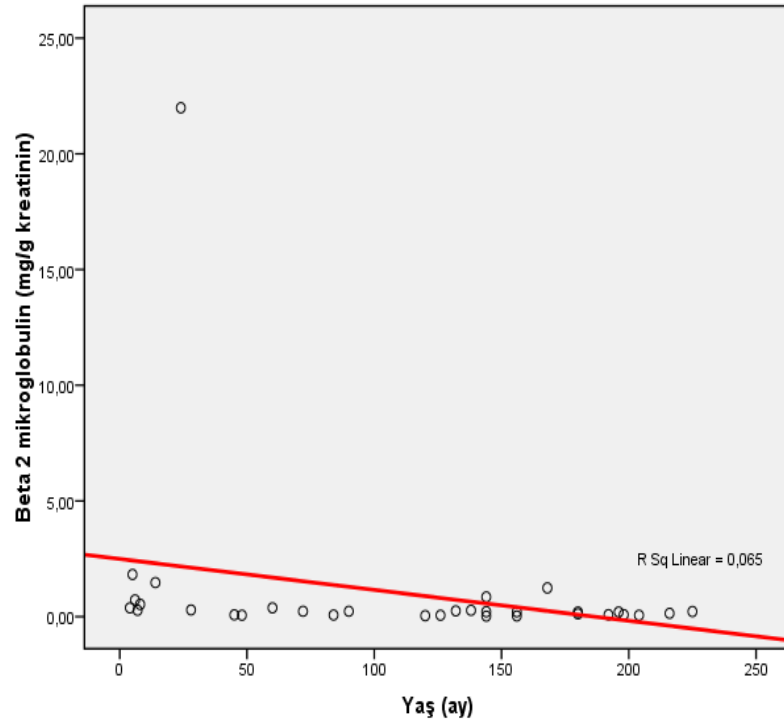
Grafik 1. Serum kreatinin ve sistatin C’nin yaşa göre değişimi

Vakaların tümünün sistatin C değerleri normal aralıkta olmakla birlikte, hem sirotik hem de nonsirotik hastalar, kontrol grubundan düşük sistatin C düzeylerine sahipti, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,031$). *Sirotik grupta*, sistatin C ile serum BUN, kreatinin, sodyum ile idrar dansitesi, fraksiyone sodyum atılımı, idrar $\beta 2$ mikroglobulin, serum ve idrar NGAL, idrar KIM 1, serum ve idrar IL 18 değerleri arasında korelasyon saptanmazken; *nonsirotik grup* içerisinde, aynı belirteçler karşılaştırıldığında, sistatin C ile fraksiyone sodyum atılımı arasında negatif yönlü, çok güçlü ($r=0,97$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0001$) bir ilişki saptanmıştır. Nonsirotik grupta sistatin C ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

İdrar $\beta 2$ mikroglobulin:

Tüm gruplar içerisinde yaş arttıkça idrar $\beta 2$ mikroglobulin düzeylerinin azaldığı gözlenmiştir. Cinsiyet ile farklılık gözlenmemiştir.

İdrar $\beta 2$ mikroglobulin düzeylerinin yaşla korelasyonu Grafik 2’de gösterilmiştir.



Grafik 2. İdrar $\beta 2$ mikroglobulin düzeylerinin yaşa göre değişimi

Tüm gruplar içerisinde toplam 12/52 (%23) hastada idrar $\beta 2$ mikroglobulin düzeyleri yüksek saptanmıştır. Siroz grubunda 9/25 (%36) hastada, nonsirotik grupta 1/8 (%12,5) hastada, kontrol grubunda ise 2/19 (%10,5) hastada idrar $\beta 2$ mikroglobulin düzeyleri yüksektir. Ancak gruplar arasında idrar $\beta 2$ mikroglobulin düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Özellikle kolestaz varlığında ve Wilson hastalığında tübülopati görülebileceğinden, siroz grubundaki hastalar, kolestatik grup, Wilson hastaları ve diğer kronik karaciğer hastaları olarak ayrılmış ve idrar $\beta 2$ mikroglobulin düzeylerinin gruplara göre dağılımı incelenmiştir (Tablo 17). Kolestatik hastalarda idrar $\beta 2$ mikroglobulin düzeyleri yüksek olan hasta sayısı, diğer sirotik

gruplarla karşılaştırıldığında yüksek olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 17. İdrar β 2 mikroglobulin düzeyleri yüksek olan hastaların gruplara göre dağılımı

Gruplar	İdrar β 2 mikroglobulin düzeyleri		Toplam n(%)
	Normal ($\leq 0,3$ mg/g kreatinin)n (%)	Yüksek ($>0,3$ mg/g kreatinin) n(%)	
Wilson hastaları	6 (85,7)	1 (14,3)	7 (100)
Kolestatik hastalar	3 (33,3)	6 (66,7)	9 (100)
Diğer kronik karaciğer hastaları	7 (77,8)	2 (22,2)	9 (100)
Nonsirotik grup	7 (87,5)	1 (12,5)	8 (100)
Kontrol grubu	17 (89,5)	2 (10,5)	19 (100)
Toplam	40 (77)	12 (23)	52 (100)

p= 0,064

Siroz grubu içerisindeki hastaların tanılarından bağımsız olarak, kolestatik durumları ile idrar β 2 mikroglobulin düzeylerinin incelenmesi planlanmıştır. Buna göre, bilirubin düzeyleri <3 mg/dl ve ≥ 3 mg/dl olarak ayrılarak (Child Pugh Turcotte sınıflaması), idrar β 2 mikroglobulin düzeylerine bakıldığında, bilirubin düzeyleri <3 mg/dl olan hastaların % 14,3'ünde yüksek idrar β 2 mikroglobulin düzeyleri saptanırken, bu oran bilirubin düzeyleri ≥ 3 mg/dl olan hastalarda % 63,6'dır (p=0,017) (Tablo 18).

Tablo 18. Hastaların kolestatik durumları ile idrar $\beta 2$ mikroglobulin düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

Kolestatik durum	İdrar $\beta 2$ mikroglobulin düzeyleri		Toplam N(%)
	Normal ($\leq 0,3$ mg/g kreatinin) n(%)	Yüksek ($>0,3$ mg/g kreatinin) n(%)	
Bilirubin <3 mg/dl	12 (85,7)	2 (14,3)	14 (100)
Bilirubin ≥ 3 mg/dl	4 (36,4)	7 (63,6)	11 (100)
Toplam	16 (64)	9 (36)	25 (100)

p=0,017

İdrar $\beta 2$ mikroglobulin ile serum BUN, kreatinin, sodyum, idrar dansitesi, fraksiyone sodyum atılımı, serum ve idrar NGAL, idrar KIM 1, serum ve idrar IL 18 değerleri arasında korelasyon olup olmadığı değerlendirilmiş;

1. Siroz grubunda, idrar $\beta 2$ mikroglobulin düzeyleri ile,
 - Serum sodyum arasında, negatif yönlü, güçlü ($r=0,56$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,006$) bir ilişki saptanmıştır.
 - İdrar dansitesi arasında, negatif yönlü, güçlü ($r=0,51$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,012$) bir ilişki saptanmıştır.
 - İdrar KIM 1 arasında, pozitif yönlü, orta düzeyde ($r=0,47$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,025$) bir ilişki saptanmıştır. Diğer parametreler ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
2. Nonsirotik grupta, idrar $\beta 2$ mikroglobulin düzeyleri ile, bakılan parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Serum ve idrar NGAL:

Tüm gruplar içerisinde serum ve idrar NGAL değerlerinin yaş ve cinsiyetten etkilenmediği görülmüştür.

Serum NGAL düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sirotik ve nonsirotik gruplar içinde serum NGAL düzeyleri ile, serum BUN, kreatinin, sodyum ve idrar dansitesi, fraksiyone sodyum atılımı, serum sistatin C düzeyleri, idrar $\beta 2$ mikroglobulin, idrar KIM 1, serum ve idrar IL 18 değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

İdrar NGAL değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, siroz grubunda yüksek olup, sadece siroz ve kontrol grubu arasında fark bulunmuştur ($p=0,043$) (Tablo 15). Siroz grubu içinde idrar NGAL düzeyleri ile, serum BUN, kreatinin, sodyum ve idrar dansitesi, fraksiyone sodyum atılımı, serum sistatin C düzeyleri, idrar $\beta 2$ mikroglobulin, idrar KIM 1, serum ve idrar IL 18 değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Nonsirotik grup içerisinde, idrar NGAL düzeyi ile sadece idrar KIM 1 değerleri arasında negatif yönlü, çok güçlü ($r=0,84$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,009$) bir ilişki saptanmıştır. Nonsirotik grup içinde idrar NGAL düzeyleri ile diğer belirteçler arasında korelasyon saptanmamıştır.

İdrar KIM 1:

Tüm gruplar içerisinde idrar KIM 1 değerlerinin yaş ve cinsiyetten etkilenmediği görülmüştür.

Tüm gruplar karşılaştırıldığında, nonsirotik grupta idrar KIM 1 değeri daha yüksek saptanmıştır ($p<0,0001$) (Tablo 15).

Hasta gruplarında serum ve idrar NGAL düzeyleri ile, serum BUN, kreatinin ve sodyum, idrar dansitesi, fraksiyone sodyum atılımı, serum sistatin C düzeyleri, idrar $\beta 2$ mikroglobulin, serum ve idrar NGAL değerleri, serum ve idrar IL 18 değerleri arasında korelasyon bakılmış,

1. Siroz grubu içerisinde,

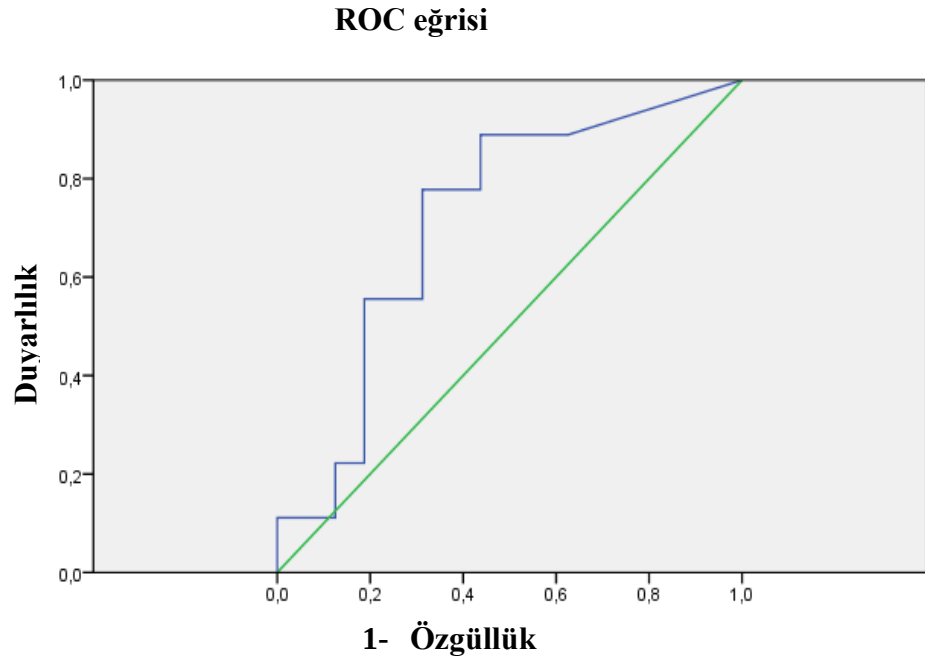
- İdrar KIM 1 düzeyleri ile idrar $\beta 2$ mikroglobulin düzeyleri arasında pozitif yönlü orta düzeyde ($r=0,47$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,025$) bir ilişki saptanmıştır.

2. Nonsirotik grup içerisinde,

- İdrar KIM 1 düzeyleri ile idrar NGAL değerleri arasında negatif yönlü, çok güçlü ($r=0,84$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,009$) bir ilişki saptanmıştır.

Hasta grupları içerisinde yukarıda bahsedilen diğer değerler ile idrar KIM 1 düzeyleri arasında anlamlı ilişki yoktur.

İdrar KIM 1 ile idrar $\beta 2$ mikroglobulin deęerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olması nedeniyle bu belirteęlerin “Receiver operating characteristic” (ROC) analizi ile deęerlendirilmesi dūşūnūlmūş (Grafik 3) ve idrar KIM 1 deęerlerinin (AUC=0,715) 6,12 pg/ml üzerinde olmasının, %78 sensitivite ve %69 spesifite ile tūbulopatiyi gōsterebileceęi saptanmıřtır.

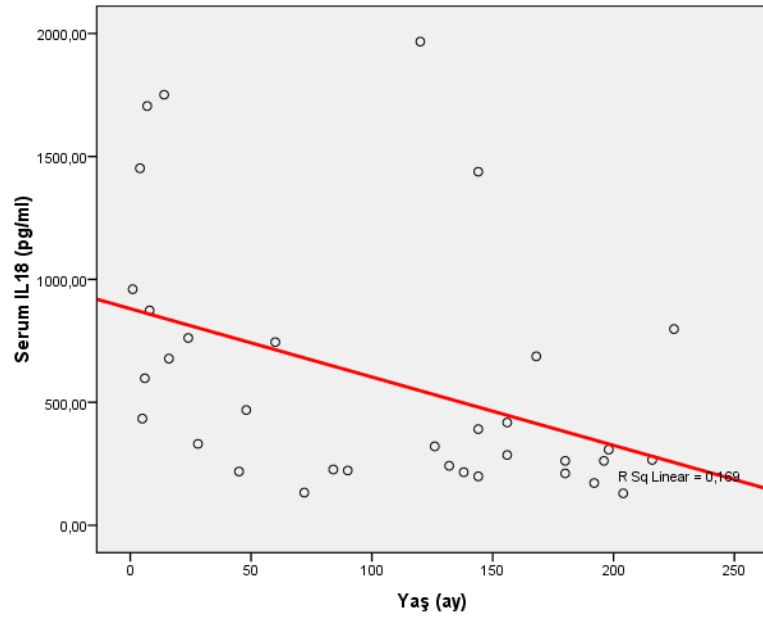


Grafik 3. İdrar KIM 1 düzeylerinin, idrar $\beta 2$ mikroglobulin değerlerine göre ROC eğrisi ile değerlendirilmesi

Serum ve idrar IL 18:

Tüm gruplar içerisinde yaş arttıkça serum IL 18 düzeylerinin azaldığı, cinsiyetten etkilenmediği gözlenmiştir. Sadece siroz ve kontrol grubunda bakılan idrar IL 18'in ise yaştan ve cinsiyetten etkilenmediği görüldü.

Serum IL 18 düzeylerinin yaşla korelasyonu Grafik 4'te gösterilmiştir.



Grafik 4. Serum IL 18 düzeylerinin yaşa göre değişimi

Serum ve idrar IL 18 gruplar arası farklılık göstermemektedir.

Siroz grubunda, serum IL 18 düzeyleri ile serum BUN, kreatinin, sodyum ile idrar dansitesi, fraksiyone sodyum atılımı, serum sistatin C düzeyleri, idrar β 2

mikroglobulin, serum ve idrar NGAL, idrar KIM 1 ve idrar IL 18 değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde,

- Serum kreatinin düzeyleri arasında pozitif yönlü, orta düzeyde ($r=0,49$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,014$) bir ilişki saptanmıştır.
- Serum sodyum değerleri arasında negatif yönlü, orta düzeyde ($r=0,44$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,030$) bir ilişki saptanmıştır.
- İdrar dansitesi arasında negatif yönlü, güçlü ($r=0,51$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,012$) bir ilişki saptanmıştır.
- Fraksiyone sodyum atılımı arasında pozitif yönlü, orta düzeyde ($r=0,49$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,015$) bir ilişki saptanmıştır.
- İdrar IL 18 arasında pozitif yönlü, güçlü ($r=0,59$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,007$) bir ilişki saptanmıştır. Diğer parametreler ile serum IL 18 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir.

Nonsirotik grup içerisinde *serum IL 18* düzeyleri ile serum BUN, kreatinin, sodyum ile idrar dansitesi, fraksiyone sodyum atılımı, serum sistatin C düzeyleri, idrar $\beta 2$ mikroglobulin, serum ve idrar NGAL ve idrar KIM 1 değerleri arasında ilişki bulunmamıştır.

Siroz grubu içinde *idr r IL 18* düzeyleri ile serum BUN, kreatinin, sodyum ile idrar dansitesi, fraksiyone sodyum atılımı, serum sistatin C düzeyleri, idrar $\beta 2$ mikroglobulin, serum ve idrar NGAL, idrar KIM 1 ve serum IL 18 düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde;

- Fraksiyone sodyum atılımı arasında pozitif yönlü, orta düzeyde ($r=0,46$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,035$) bir ilişki saptanmıştır.
- Serum IL 18 düzeyi arasında pozitif yönlü, güçlü ($r=0,59$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,007$) bir ilişki saptanmıştır. Diğer parametreler ile idrar IL 18 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir.

Bunlara ek olarak, akut faz reaktanı olması nedeniyle serum IL 18 ile enfeksiyon arasındaki ilişki incelenmiştir. Siroz grubu içerisinde enfeksiyonu olan hastaların serum IL 18 düzeyleri $1319,8 \pm 449,5$ pg/ml (dağılım: 745-1751) iken, enfeksiyonu olmayanların serum IL 18 düzeyi $442 \pm 313,1$ pg/ml (dağılım: 172-1452) olarak değişmekteydi ($p=0,002$). Benzer şekilde idrar IL 18 düzeylerine bakıldığında, enfeksiyonu olan sirozlu hastaların idrar IL 18 düzeyleri $317 \pm 222,8$ pg/ml (dağılım: 61-604) iken, enfeksiyonu olmayanların idrar IL 18 düzeyi $86,4 \pm 176,5$ (dağılım: 0-611) pg/ml olarak değişmekteydi ($p=0,018$). Siroz grubu içerisinde enfeksiyon varlığı ile IL 18 düzeyleri arasında pozitif yönlü, güçlü ($r=0,68$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0001$) bir ilişki saptanmıştır. Enfeksiyon varlığı ile benzer ilişki idrar IL 18 düzeyleri ile de saptanmıştır (pozitif yönlü, orta düzeyde ($r=0,46$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,037$)).

Hasta gruplarında rutin böbrek testleri ve böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan yeni belirteçlerin MELD, Child Pugh Turcotte ve Baveno IV evreleri ile ilişkilerini tanımlamak için korelasyon analizleri yapılmıştır.

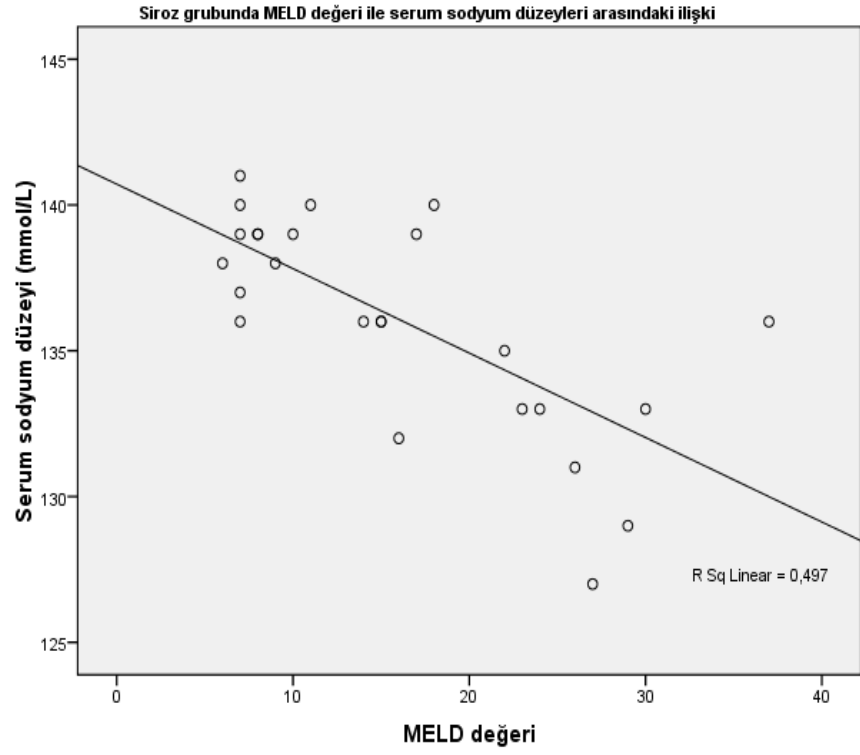
Sirotik grupta

1) Child Pugh Turcotte evresi arttıkça, serum sodyum düzeylerinin ve idrar dansitesinin azaldığı, serum IL 18 düzeylerinin arttığı gözlenmiştir. Serum sodyum için $p<0,0001$, $r= -0,80$; idrar dansitesi için $p<0,0001$, $r= -0,68$; serum IL 18 için $p=0,029$, $r= +0,45$ bulunmuştur.

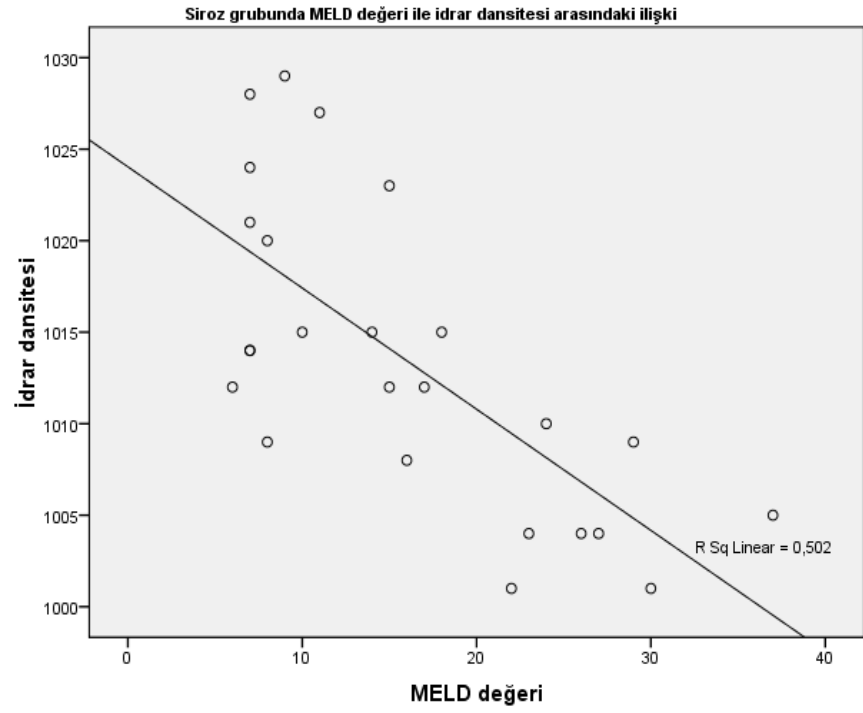
2) MELD değeri arttıkça, serum sodyum düzeylerinin ve idrar dansitesinin azaldığı, serum IL 18 düzeylerinin arttığı gözlenmiştir. Serum sodyum için $p<0,0001$, $r= -0,67$; idrar dansitesi için $p<0,0001$, $r= -0,68$; serum IL 18 için $p=0,001$, $r= +0,65$ bulunmuştur.

3) Baveno IV sınıflaması arttıkça, serum sodyum düzeylerinin ve idrar dansitesinin azaldığı, serum IL 18 düzeylerinin arttığı gözlenmiştir. Serum sodyum için $p<0,0001$, $r= -0,77$; idrar dansitesi için $p<0,0001$, $r= -0,61$; serum IL 18 için $p=0,011$, $r= +0,51$ bulunmuştur. Diğer belirteçlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

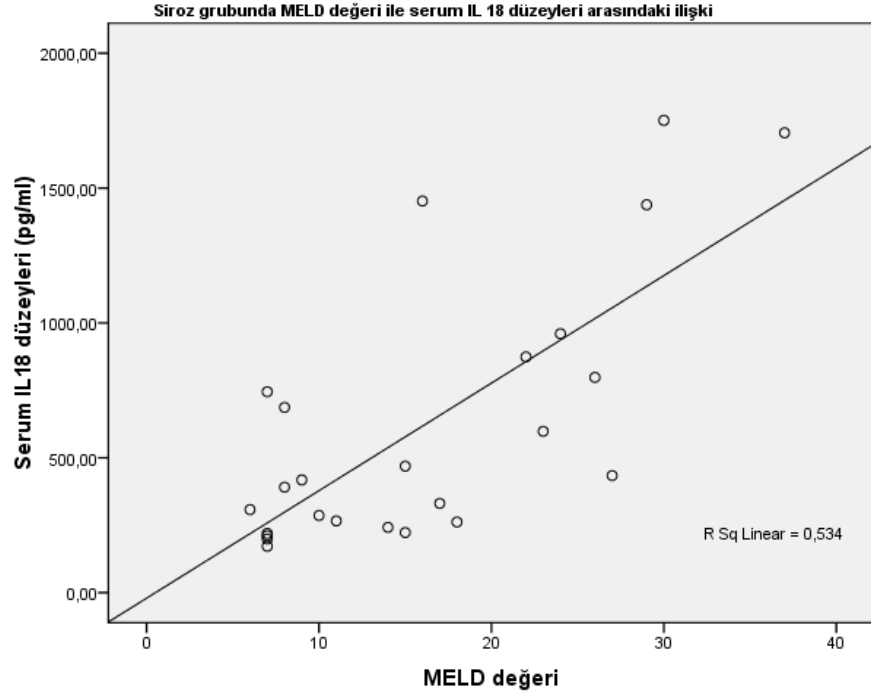
Siroz grubunun, MELD değerine göre serum sodyum, idrar dansitesi ve serum IL 18 düzeylerindeki değişiklik Grafik 5 (a, b, c)'te verilmiştir.



(a)



(b)



(c)

Grafik 5. Siroz grubunun, MELD değerine göre serum sodyum (a), idrar dansitesi (b) ve serum IL 18 (c) düzeylerindeki değişiklik

Nonsirotik grup içerisinde, serum BUN, kreatinin, sodyum ile idrar dansitesi, fraksiyone sodyum atılımı (Fe Na), serum sistatin C, idrar $\beta 2$ mikroglobulin, serum ve idrar NGAL, idrar KIM 1 ve serum IL 18 düzeyleri; MELD ve Baveno IV sınıflamasına göre değerlendirildiğinde;

1) Baveno IV evresi arttıkça, idrar dansitesinin azaldığı gözlenmiştir. İdrar dansitesi için $p=0,03$, $r= -0,76$ bulunmuştur. Diğer değerler ile korelasyon saptanmamıştır.

2) MELD değeri ile yukarıda sayılan böbrek fonksiyon testleri arasında korelasyon bulunmamıştır.

5. TARTIŞMA

Siroz ve komplikasyonları, her yaş çocukta görülebilen, tedavisi güç bir durumdur. Son 20 yıldır karaciğer naklinin hayat kurtarıcı olmaya başlaması ile, tedavi yeni bir perspektif kazanarak, palyatif olmaktan çıkmış, hastaları en iyi durumda karaciğer nakline verebilmek amaçlanmıştır. Non sirotik portal hipertansiyon ise karaciğer fonksiyonlarının korunduğu bir durumdur. Nonsirotik portal hipertansiyonun en sık nedenlerinden ekstrahepatik portal ven tıkanıklığı ve hepatportal sklerozda, hastalar, karaciğer parankim hasarı olmaksızın portal hipertansiyon bulguları ile başvururlar (7). Çocuklarda, ekstrahepatik portal ven tıkanıklığı, kronik karaciğer hastalığından sonra portal hipertansiyonun en önemli nedenidir (123).

5.1. Etiyoloji

Kronik karaciğer hastalığının etiyolojisi, yaşlara göre değişmektedir. Bebeklerde en sık nedenler biliyer atrezi, progresif familiyal intrahepatik kolestaz sendromları, parenteral beslenmeye bağlı kolestaz, metabolik hastalıklar ve idiyopatik neonatal hepatit iken, daha büyük çocuklarda ve ergenlerde otoimmün hepatit, Wilson hastalığı, idiyopatik siroz, α -1 antitripsin eksikliği, cerrahi tedaviden fayda görmeyen biliyer atreziler ve primer sklerozan kolanjit son dönem karaciğer hastalığına yol açmaktadır (124). Çalışmamızda da buna uygun şekilde, siroza yol açan nedenler arasında bebeklik döneminde çoğunlukla biliyer atrezi ve ailevi kolestazlar yer almakta iken daha büyük çocuklarda Wilson

hastalığı ve idiyopatik nedenler sıklıkla. Nonsirotik grup içerisinde 7 hasta portal ven trombozu, 2 hasta da hepatoportal skleroz tanısı ile izlenmekteydi.

5.2. Hematolojik bozukluklar

Sirotik ve nonsirotik portal hipertansiyon hastalarında trombositopeni, anemi ve lökopeni gibi hematolojik bozukluklar sık görülmektedir. Bu bozuklukların patogeneğinde portal hipertansiyona bağlı hipersplenizm, eritropoietin veya trombopoietin gibi kemik iliğini tetikleyen faktörlerin yapımının azalması, viral veya toksik nedenlerle kemik iliğinin baskılanması ve tüketim veya kanamaya bağlı kayıp rol oynamaktadır (125). Hematolojik bozukluklar, kanama ve enfeksiyon riskini artırmaktadır (125). Özellikle trombositopeni ve lökopeninin birlikte bulunması mortalite için risk faktörüdür (126). Çalışmamızda hematolojik bulgular bu bilgilerle örtüşecek biçimdedir. Siroz grubunda hemoglobin, beyazküre ve trombosit, nonsirotik grupta ise beyazküre ve trombosit değerleri sağlıklı gruptan düşük bulunmuştur. Hemoglobin düzeyinin sirotik grupta düşük olması, koagülasyon faktörlerinin sentezindeki yetersizliğe bağlı olarak kanamaların daha sık olmasına bağlı olabilir. Siroz grubunda direk bilirubin düzeyleri, diğer gruplara göre anlamlı oranda yüksek iken, protrombin zamanı ve INR nin fark göstermemesi serimizdeki siroz olgularının % 40'ının erken evrede olmasına bağlanmıştır. Hem sirotik hem de nonsirotik hastaların albümin düzeyinin sağlıklı çocuklardan düşük olması ise

kronik hastalığı olan bu çocuklarda sadece sentez sorununun değil nütrisyonel eksikliğin de söz konusu olabileceğini düşündürmüştür.

5.3. Böbrek fonksiyon testleri

Çalışma gruplarının rutin böbrek fonksiyon testleri değerlendirildiğinde, serum BUN, kreatinin, serum sodyum düzeyleri, idrar dansitesi ve fraksiyone sodyum atılımında gruplar arası anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

Kreatinin:

Çalışma grubunun kreatinin düzeyleri spektrofotometri yöntemi ile ölçülmüştür. Kreatinin düzeyleri, kas kütlesi ve protein alımına ek olarak, yaş, cinsiyet ve ırktan etkilenmektedir (3). Buna uygun olarak hastalarımızda yaş arttıkça kreatinin seviyelerinin arttığını gördük. Farklı olarak bizim çalışmamızda kreatinin seviyeleri cinsiyetten etkilenmemektedir. Bunun nedeni, hasta sayısının azlığı olabileceği gibi,  ocuk hastalarda kas kütlesinin kadın erkek arasında fazla fark göstermemesi de olabilir. Çalışmamızda gruplar arası ortalama boy ve vücut ağırlıkları farklılık göstermese de, hastalar, protein enerji malnutrisyonu açısından değerlendirilmediğinden grupların beslenme durumlarını kıyaslamak g  tt r.

Bazı çalışmalarda, kronik karaciğer hastalığının henüz portal hipertansiyonun gelişmediği erken dönemlerinde dahi, böbrek fonksiyonlarında önemli bozuklukların olabileceği saptanmıştır (51). Bir çalışmada kronik hepatitli hastaların %20'sinde renal kan akımında azalma olduğu görülmüştür (127). Fakat  alışmamızda kreatinin değerleri gruplar arası farklılık göstermemiştir. Kronik karaciğer hastalarında, kreatinin yapımı azalmıştır, bu hastalarda düşük protein

alımına bağı protein enerji malnutrisyonu ve kas kütlesi kaybı mevcuttur (63). Böylece, kronik karaciğer hastalarının, sağlıklı insanlara kıyasla bazal serum kreatinin değerleri daha düşüktür (64, 65). Ayrıca, rutin kreatinin ölçümünde spektrofotometri yöntemi kullanıldığından, bir kromojen olan bilirubin, sarılığı olan hastalarda, yanlışlıkla düşük kreatinin seviyelerinin ölçülmesine neden olmaktadır (70, 71). Bilirubin düzeyleri arttıkça, bu etkileşim artmaktadır (3). Bu nedenle, literatüre benzer biçimde biz de normal düzeylerdeki serum kreatinin seviyelerinin hastalarımızda böbrek hasarı varlığını dışlamadığını düşündük (66, 67).

BUN:

Kreatinin gibi BUN de karaciğerde sentezlenip, %90'dan fazlası böbrekler ile atılmaktadır (128). Fakat düzeyleri, protein alımı, dehidratasyon, karaciğer fonksiyonları, gastrointestinal kanama ve steroid kullanımından etkilendiği için, özellikle sirozlu hastalarda glomerüler filtrasyonu doğru yansıtmamaktadır (129). Çalışmamızda, bunu destekler şekilde hastalarımızın BUN düzeyleri, gruplar arası farklılık göstermemektedir ve MELD, Child Pugh Turcotte, Baveno IV evreleri ile veya sistatin C ile korelasyonu gözlenmemiştir.

Glomerüler filtrasyonun değerlendirilmesi:

Kreatinin klirensine dayanan glomerüler filtrasyon ölçümünde yeterli idrarın toplanamaması, idrar hacminin ölçülmesinden kaynaklanan hatalar veya tübüler salınım ya da reabzorpsiyondaki farklılıklar nedeniyle, %25'e varan

farklılıklar saptanabilmektedir. Bu nedenle, kreatinin klirensi ile glomerüler filtrasyonun hesaplanmasının, kreatinin ölçümüne üstün olmadığı düşünülmektedir (3, 73). Çalışmamızda bu nedenle glomerüler filtrasyonu değerlendirirken kreatinin klirensini kullanmadık.

Glomerüler filtrasyon hızını değerlendirebilmek için Cockcroft-Gault, MDRD-4 ve MDRD-6 ve CKD-EPI gibi, serum kreatinini esas alan bazı matematiksel formüller geliştirilmiştir. Fakat asitli ve malnutre kronik karaciğer hastalarında bu formüller glomerüler filtrasyon hızını olduğundan daha yüksek gösterdiklerinden, serum kreatinini esas alan matematiksel formüllerin, kronik karaciğer hastalarında kullanılması önerilmemektedir (3). Yukarıda sayılan nedenlerle glomerüler filtrasyonu değerlendiren bu formüller çalışmamızda kullanılmamıştır.

Kronik karaciğer hastalarında bazı belirteçler ile glomerüler filtrasyonun doğrudan ölçümü, halen böbrek fonksiyonlarını en iyi değerlendiren yöntem olarak kabul edilmektedir (3). Bu belirteçler içinde inülin, altın standart olarak kabul edilse de klirensinin ölçülmesi zaman alıcı, maliyetli ve invazif bir işlemdir(3, 79). Sentetik inülin benzeri polifruktozanlar, radyoaktif işaretli belirteçler ($^{51}\text{Cr-EDTA}$, $^{99\text{m}}\text{Tc-DPTA}$, $^{125}\text{I-iotalamat}$) veya radyoaktif olmayan belirteçlerin (ioheksol ya da iotalamat) kullanılması da teknik olarak görece zor ve maliyetlidir (3, 80).

Özellikle nakil öncesi veya sonrası kronik karaciğer hastalarında, glomerüler filtrasyon hızını değerlendirmede, sistatin C ve sistatin C'yi kullanan

formüllerin invazif olmaması ve çocuklarda sıklıkla kullanılan Schwartz formülü kadar iyi sonuç vermesi nedeniyle, çalışmamızda da glomerüler filtrasyonu değerlendirmek için sistatin C düzeylerinin kullanılması düşünülmüştür (82, 86, 130, 131, 132).

Serum sodyum:

Serum sodyum konsantrasyonu, nörohumoral sistemlerin etkinleşmesi ve su tutulumunun bir belirteci olarak, son yıllarda kronik karaciğer hastalarında önemli bir prognostik etken olarak değerlendirilmektedir (133, 134). Normalde 135 mmol/L'nin altındaki değerler hiponatremi olarak kabul edilirken, kronik karaciğer hastalığında hiponatremi, serum sodyum düzeyinin 130 mmol/L'nin altına düşmesi olarak tanımlanmaktadır (135). Hiponatremi prevalansı, serum sodyumu için sınır değeri 130 mmol/L kabul edildiğinde %21,6 iken, sınır değeri 135 mmol/L olduğunda, sirozlu hastaların %49,4'ünde hiponatremi görülmektedir (136). Çalışmamızda siroz grubunun ortalama sodyum düzeyleri normal aralıkta ($136 \pm 3,6$ mmol/L) olup, gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamasına rağmen, siroz grubunda 7/25 (%28) hastanın sodyum değerleri <135 mmol/L, 2/25 (%8) hastanın ise < 130 mmol/L idi. Nonsirozik grupta ise 2/9 (%22,2) hastanın sodyum değerleri 130-135 mmol/L arasında olup, diğerleri normal aralıktaydı. Bu rakamlar literatürde belirtilenlere göre daha düşüktü.

Kronik karaciğer hastalarında hiponatreminin iki ana nedeni bulunmaktadır. Birincisi yanlış diüretik kullanımı veya gastrointesitinal kanamalardaki kayıplara bağlı olarak gelişen hipovolemik hiponatremidir. Bu hastalarda dehidratasyon bulguları vardır, asit veya ödem görülmez. Prerenal

yetmezlik sık görülmekle birlikte geri dönüşümlüdür (1, 135). Hiponatreminin ikinci ve aslında en sık görülen nedeni, hipervolemik hiponatremidir. Buradaki esas patofizyoloji antidiüretik hormonun aşırı salgınımına bağlı olarak böbreklerdeki sodyum atılımının azalması ve orantısız su tutulumudur. İntravasküler alandaki kan hacminin artmasına rağmen, sirozda gelişen sistemik vazodilatasyondan dolayı, etkin arteriyel hacim azalmıştır, hücre dışı sıvı hacmi artmıştır, yani hastalarda asit ve ödem vardır (1, 135). Çalışmamızda sodyum düzeyi <130 mmol/L olan iki hastanın da asiti olup, biri spironolakton, diğeri spironolakton ve furosemid kullanmaktaydı. Ayrıca, siroz grubu içerisinde son bir hafta içinde gastrointestinal kanama geçiren bir hasta olmakla birlikte, hastalarımızın hiçbirinde dehidratasyon bulgusu yoktu, bu nedenle hiponatremi nedenlerinin hipervolemik tipte olduğunu düşünmekteyiz. Nonsirotik gruptaki hastaların sadece ikisinin serum sodyum düzeyi 134 mmol/L’ydi, diğerleri 135mmol/L’nin üzerindeydi. Portal hipertansiyon evrelemesinde nonsirotik gruptaki hastaların % 22,2’sinin evre 4 olduğu fakat hiçbir hastada <130 mmol/L serum sodyum düzeyi olmadığı göz önüne alındığında, kronik karaciğer hastalarında serum sodyum düşüklüğüne yol açan tek nedenin portal hipertansiyon olmadığını düşünmekteyiz. Literatürde de bunu destekler nitelikte çalışmalar bulunmaktadır. Bir çalışmada portal ven trombozlu hastaların serum fizyolojik infüzyonu sonrası renin ve aldosteron seviyelerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı değişiklik olmadığı (137), bir diğer çalışmada ise portal ven trombozu olan hastalarda, sirozdaki gibi otonomik disfonksiyon ve bozuk

katekolamin cevabı olsa da, bunun sirozdaki gibi hemodinamik bozukluğa yol açmadığı görülmüştür (138).

Kronik karaciğer hastalarında hiponatremi, nörolojik bozukluk, refrakter asit, hepatorenal sendrom ve karaciğer hastalığına bağlı mortalite ile ilişkilendirilmiştir (2, 139). Karaciğer nakli bekleyen hastalarda serum sodyum düzeyi düştükçe, prognozun kötüleştiği, serum sodyum düzeylerinin 3. ve 12. aylarda mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu görülmüştür (140, 141). Son yıllarda, prognostik önemi nedeniyle, serum sodyum düzeyi, MELD skoru ile birlikte mortaliteyi değerlendirmek için kullanılmaya başlanmıştır. Bir çalışmada, 125-140 mmol/L arasındaki sodyum değerlerinde, her 1 mmol/L azalışın mortaliteyi %5 artırdığı ve bu etkinin düşük MELD skorlu hastalarda daha büyük olduğu saptanmıştır (140). Nakil listesindeki ölümlerin %7'sinin MELD yerine MELD-sodyum ile değerlendirildiğinde önlenebildiği görülmüştür (142). Hiponatremik kronik karaciğer hastalarında, mortaliteyi artıran nedenin bozulan böbrek fonksiyonları olduğu düşünülmektedir (143). Hiponatreminin, böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesi veya dolaşım bozukluğunda kreatinine göre daha erken ve duyarlı bir belirteç olabileceği saptanmıştır (143). Hastalarımızda, sodyumun mortalite üzerindeki önemli etkisini destekler nitelikte, MELD değerleri ile serum sodyum düzeylerinin güçlü korelasyonunu görmekteyiz.

İdrar dansitesi:

İdrar dansitesi, hastaların hidrasyon durumunu ve böbreklerin konsantrasyon kapasitesini yansıtmaktadır. Artmış idrar dansitesi, glikozüri veya uygunsuz antidiüretik hormon salınımında görülebileceği gibi, diüretik kullanımı,

diabetes insipidus, adrenal yetmezlik ve renal tübüler fonksiyonlarda bozukluk idrar dansitesinde azalmaya neden olur (144). Kronik karaciğer hastalığının ileri evrelerinde renin-anjiyotensin sistemi, sempatik sistem ve daha geç evrede antidiüretik hormonun osmotik olmayan aşırı salınımı gibi vazokonstrüktif sistemler tarafından, arteriyel basınç normal sınırlarda tutulmaya çalışılır. Bu dengeleyici mekanizmalar, bir yandan da sodyum ve su tutulumu ile asit ve ödeme yol açarak, böbrek arterlerinde daralma ve renal perfüzyonda azalmaya neden olurlar (13, 24, 25). Sirotik hastalarımızın idrar dansiteleri, MELD puanları, Child Pugh Turcotte ve Baveno IV evreleri ile güçlü korelasyon göstermiştir. MELD puanları, Child Pugh Turcotte ve Baveno IV evrelerinin artması ile idrar dansitesinin düşmesinin, bu hastalardaki diüretik kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Diüretik kullanmayan nonsirotik grupta, portal hipertansiyon tedavisinde sıklıkla kullanılan propranolol, glomerüler filtrasyonda azalmaya yol açarak idrar sodyum atılımında düşüşe neden olabilmektedir (145). Fakat nonsirotik gruptaki hastalarda, bunun aksi yönde portal hipertansiyon evresi ile idrar dansitesi arasında negatif yönlü bir korelasyon bulundu.

İdrarda fraksiyonel sodyum atılımı:

Diüretik kullanmayan hastalarda idrarda fraksiyonel sodyum atılımının %1'in altında olması hepatorenal sendromu destekler. Ancak, ileri evre kronik karaciğer hastalarının büyük çoğunluğunun diüretik kullanıyor olması nedeniyle bu test böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede yetersiz kalır (1). Çalışmamızda, bunu destekler şekilde, siroz grubundaki hastalarımızın idrar fraksiyonel sodyum atılımının MELD, Child Pugh Turcotte, Baveno IV evreleri ile veya sistatin C ile

korelasyonu saptanmazken, diüretik kullanmayan nonsirotik grupta idrar fraksiyonel sodyum atılımı ile sistatin C arasında negatif yönlü çok güçlü bir korelasyon bulunmuştur.

Sistatin C:

Çocuklarda serum kreatinin ile kıyaslandığında, serum sistatin C düzeylerinin, yarı ömrünün daha kısa olması ve vücuttaki dağılım hacminin düşük olması nedeniyle, glomerüler filtrasyondaki küçük değişiklikleri daha iyi yansıtabildiği saptanmıştır (146, 147). Bir metaanalizde, glomerüler filtrasyon hızının 60 ml/dk'nın altına düştüğü durumlarda, sistatin C'nin, böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı tanımlamada, serum kreatinine göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (148). Bazı çalışmalarda, kronik karaciğer hastalığının henüz portal hipertansiyonun gelişmediği erken dönemlerinde dahi, böbrek fonksiyonlarında önemli bozuklukların olabileceği saptanmıştır (51). Bir çalışmada kronik hepatitli hastaların %20'sinde renal kan akımında azalma olduğu görülmüştür (127). Çalışmamızda hasta grubundaki tüm hastaların sistatin C düzeyleri kullanılan yöntemin verilerine göre normal olmasına rağmen, hem sirotik hem nonsirotik hastaların sistatin C düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir.

Serum kreatinininden farklı olarak kan seviyesi yaş, cinsiyet, ırk ve kas kitlesinden etkilenmediği belirtilen cystatin C'nin çalışmamızda yaş ile korele olduğunu gördük (82). Sistatin C'nin referans değerlerini belirlemek için yapılan

çalışmalarda, bir yaş altı altı hastaların sistatin C seviyelerinin yaşla azaldığı, daha büyük çocuklarda yaştan etkilenmediğini belirtilmekle birlikte, biz, çalışmamızda, sistatin C değerlerinin bir yaş üstü hastalarda yaş ile korele olduğunu gözlemledik (149, 150, 151).

Sistatin C'nin kronik karaciğeri olan hastalarda hepatorenal sendrom gelişimi ve mortalite için iyi bir prognostik belirteç olduğunu belirten çalışmalar olmakla birlikte (152, 153), çalışmamızda hastaların MELD, Child Pugh Turcotte, Baveno IV evreleri ile sistatin C düzeyleri arasında korelasyon saptamadık.

Bu sonuçlar bize özellikle siroz ve nonsirotik portal hipertansiyonlu hastalarda daha geniş gruplarda sistatin C çalışılarak referans değerlerinin gözden geçirilmesi gerektiğini düşündürmüştür.

β -2 mikroglobulin:

Literatürde β -2 mikroglobulin düzeylerinin yaş, cinsiyet veya kas kütlesinden etkilenmediği ancak düzeylerinin enfeksiyon veya inflamasyonda, proliferatif, hepatik veya otoimmün hastalıklarda artabileceği belirtilmektedir (36, 37, 38). çalışmamızda, farklı olarak idrar β -2 mikroglobulin düzeylerinin yaşla azaldığı saptandı.

İdrar β -2 mikroglobulinin, kronik karaciğer hastalarında aminoglikozide bağlı tübüler hasarı belirlemede oldukça yararlı olduğu gösterilmiştir (31, 35). Gama-glutamil transpeptidaz, transaminazlar, NGAL, L-FABP, IL 18 ve KIM-1 gibi belirteçler de ya β -2 mikroglobulin gibi işlev gösterir ya da tübüler nekrozu takiben tübül epitel hücrelerinden salınırlar (39). Böbrek hasarını tanımlamaya

yönelik olarak değerlendirilen yeni belirteçler içerisinde, sadece idrar KIM 1 düzeylerinin siroz grubunda β -2 mikroglobulin ile korele olduğu gözlemlendi. Hasta gruplarının ortalama idrar β -2 mikroglobulin düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte gruplar arası anlamlı farklılık saptanmadı.

Kronik karaciğer hastalıklarında görülen tübüler hasar nedeninin, artmış bilirubin, safra asitleri ve dolaşımdaki artmış endotoksin düzeylerine bağlı olduğu düşünülmektedir (51, 53). Özellikle kolestaz varlığında, hem akut hem de kronik karaciğer hastalarında renal tübüler hasar görülebilmektedir (51). Bununla uyumlu olarak, çalışmamızda siroz grubunda bilirubin düzeyi yüksek olan hastaların, olmayanlara göre idrar β -2 mikroglobulin değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Siroz grubu içerisinde idrar β -2 mikroglobulin düzeyleri arttıkça, serum sodyum düzeyleri ve idrar dansitesi azalmaktaydı. Kronik karaciğer hastalığının ileri evrelerinde serum sodyum düzeylerinin düşmesi ile birlikte, artan idrar β -2 mikroglobulin seviyelerinin, renal hipoperfüzyona bağlı olarak tübüler fonksiyonların bozulmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

NGAL:

Lipokalin 2 olarak da bilinen NGAL, nötrofillerde bulunan, normal böbrekte tübüllerden tamamen geri emilen demir taşıyıcı bir proteindir (154). Nefrotoksik ve iskemik böbrek hasarlanması sonrası, idrar ve kanda yüksek oranda arttığı gösterilmiştir (93, 94). Fakat akut böbrek hasarının özellikle erken döneminde arttığı ve 48 saat süre ile yüksek seyrettiği saptanmıştır (96).

Çalışmamızda, serum NGAL değerlerinin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemesinin nedeni, hastalarımızın böbrek fonksiyonlarındaki ani değişiklikten çok, renal fonksiyonların genel değerlendirilmesinin yapılmış olmasından kaynaklanması olabilir.

İdrar NGAL değerleri siroz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir. NGAL'ın ayrıca β -2 mikroglobulin gibi tübüler nekrozu takiben tübül epitel hücrelerinden salındığı bilindiğinden, yukarıda tartışılan renal hipoperfüzyona bağlı oluşan tübüler hasar mekanizmasının burada da geçerli olabileceğini düşünmekteyiz (39). Tübüler hasarı gösteren idrar KIM 1 düzeyleri ile idrar NGAL değerlerinin nonsirotik grupta negatif yönlü, çok güçlü bir korelasyon göstermesi iyi açıklanamamıştır. Bu nedenle daha geniş seriler ile tekrar değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KIM 1:

KIM-1, normal böbrek dokusunda çok düşük düzeyde bulunan, fakat iskemik hasar sonrası proksimal tübül hücrelerinde yapımı artan bir transmembran proteinidir (99, 107). Tüm gruplar karşılaştırıldığında, nonsirotik grupta idrar KIM 1 değeri daha yüksek saptanmıştır ($p<0,0001$).

Nonsirotik hastalarda, portal ven basıncını yansıtan hepatik ven basınç gradienti, kronik karaciğer hastalarının aksine normal sınırlardadır (7). Sirozdaki gibi sistemik vasküler direnç azalmış olsa da, otonomik disfonksiyon ve renin-anjiotensin aldosteron sistemindeki artış hemodinamik bozukluğa nadiren eşlik etmektedir (137, 138, 155, 156). Bu nedenlerle, bu hastalarda sirozun aksine,

erken dönemde oluşan koruyucu mekanizmaların yeterince oluşmayabileceğini ve böbreklerde hipoperfüzyon bulgularının daha belirgin olarak saptanabileceğini düşünmekteyiz.

Bir başka açıdan değerlendirildiğinde, preklinik çalışmalarda KIM-1'in nefrotoksisiteyi tanımlamada da çok iyi bir belirteç olabileceğini görülmektedir (114). Ekstrahepatik portal ven tıkanıklığı olan çocuklarda, etiolojide enfeksiyonlara ikincil inflamasyonun önemli bir yer tuttuğu belirtilmektedir (7). Omfalit, portal filebit gibi enfeksiyonlarda salınan inflamatuvar sitokinlerin ve splenik venden gelen toksik maddelerin, portal hipertansiyonda sıklıkla karşılaşılabilen splenorenal şantlar aracılığı ile böbreklere gelerek toksik hasar yaratmalarının da mümkün olabileceğini düşünmekteyiz (7, 157, 158). Fakat nonsirotik hastalarda KIM 1 yüksekliğinin nedenini belirlemek ve bunun klinikte kullanımını değerlendirmek için daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

IL 18:

IL 18, proinflamatuvar bir sitokin olup, lökositler, damarlar ve böbrek tübüllerinde sentezlenen bir proteindir. Böbreklerdeki inflamatuvar yanıtı değerlendirmeye yönelik bir belirteç olan IL 18'in, özellikle akut tübüler nekroz ve iskemik böbrek hasarı sonrası salınımı artar (69, 154). Hastalarımızda, serum IL 18 düzeylerinin yaş arttıkça azaldığını saptadık; literatürde bu veriyi destekleyen daha geniş serili bir çalışma mevcuttur (159). Çalışmamızda, IL 18 düzeylerinde gruplar arası farklılık gözlenmemekle birlikte, hasta grubunun IL 18

düzeyleri kontrol grubuna göre yüksekti. Böbrek hasarını tanımlayan yeni belirteçler içerisinde sirozlu hastaların klinik evreleri ile ilişkili olan tek belirtecin IL 18 olduğunu gözlemledik. Bunun nedeninin aşağıda bahsedilen patofizyolojik mekanizmalardan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Son yıllarda insan ve hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda IL-18'in interferon gama aracılığı ile nitrik oksit salınımına neden olduğu gösterilmiştir (160, 161, 162, 163). Kronik karaciğer hastalığı patofizyolojisinde, splanknik ve sistemik vazodilatasyonda nitrik oksitin önemli rolünün olduğu düşünülmektedir (51). Yapılan klinik çalışmalarda, sirozda hastalığın ilerlemesi ve böbrek fonksiyonlarının bozulması ile, hastaların nitrik oksit metabolitlerinin arttığının gösterilmesi, bu belirtecin önemini artırmıştır (164, 165). Kronik karaciğer hastalığının ileri evrelerinde vazodilatasyona bağlı etkin arteriyel kan hacmi düştükçe, renin-anjiyotensin sistemi, sempatik sistem ve daha geç evrede antidiüretik hormonun osmotik olmayan aşırı salınımı etkin arteriyel kan hacmini ve arteriyel kan basıncını normal sınırlarda tutmaya çalışırken, bir yandan da sodyum ve su tutulumu ile asit ve ödeme yol açarak, böbrek arterlerinde daralma ve renal perfüzyonda azalmaya neden olurlar (13, 24, 25). Bu mekanizmalarla ilişkili olarak, siroz grubu içerisinde IL 18 düzeyleri arttıkça, serum sodyum düzeylerinin düştüğünü ve serum kreatinin değerlerinin arttığını görmekteyiz. Yine bu patofizyolojiye uygun şekilde, hastalarımızın artan MELD, Child Pugh Turcotte ve Baveno IV evreleri ile serum ve idrar IL 18 seviyeleri de artmaktaydı. Bunu destekler şekilde, kronik karaciğer hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, serum IL 18 düzeylerinin minimal hepatik ensefalopatisi olan hastalarda, kontrol

grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüş ve hastaların ensefalopati skorları ile IL 18 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (166). Nonsirotik grupta IL 18 ile hastaların klinik ve laboratuvar değeri arasında ilişki bulunmamış olması, sirozlu hastalardaki IL 18 yüksekliğinin tek başına portal hipertansiyona bağlanamayacağını düşündürmüştür.

Artan IL 18 düzeyleri ile idrar dansitesinin azalması ve fraksiyone sodyum atılımının artmasının, diüretik kullanımından etkilenebileceğı düşünöldü. Serum ve idrar IL 18 düzeyleri birbirleri ile korele bulunmakla birlikte, MELD, Child Pugh Turcotte ve Baveno IV evreleri ile klinik korelasyon çalışmamızda sadece serum IL 18 ile saptandı. Bu veriler ışığında, serum IL 18'in, kronik karaciğer hastalığının evrelemesinde ve muhtemelen morbidite ve mortaliteyi belirlemede bir belirteç olabileceğini, fakat daha geniş çalışmalar ile değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

IL 18'in bağışıklık sistemi içerisinde farklı inflamatuvar rolleri vardır: natural killer hücre aracılıklı sitotoksiste, Fas ligand indüksiyonu ve T-helper 1 hücre gelişimi bilinen ana görevleridir (167, 168, 169). Bunu destekleyecek şekilde enfeksiyonu olan hastaların serum ve idrar IL 18 düzeyleri, olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı.

Sonuç olarak çalışmanın en göze çarpan bulgusu, sirotik çocuklarda MELD, Child Pugh Turcotte ve Baveno IV evrelerinin artması ile klasik göstergelerden serum sodyum ve idrar dansitesinin düşmesi, yeni belirteçlerden ise serum IL 18 artışı olmuştur. İdrar KIM 1 ise non sirotik portal hipertansiyonlu

hastalarda yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda idrar KIM 1 yüksekliğinin böbrek etkilenmesinin erken belirteci olabileceği düşünülmüştür. Ancak veri ve yorumlarımızın daha sağlıklı olabilmesi daha geniş hasta gruplarının çalışılmasını gerektirmektedir .

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya katılan 54 vakanın 25'i sirotik, 9'u nonsirotik hastalardı, 20'si kontrol grubunu oluşturmaktaydı.
2. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından fark bulunmadı.
3. Siroz grubunda en sık görülen tanılar Wilson hastalığı (%28), biliyer atrezi (%20) ve idiyopatik siroz (%20) iken, nonsirotik gruptaki hastalar, portal ven trombozu (%66,7) ve hepatportal skleroz (%33,3) tanıları ile izlenmekteydi. Kontrol grubunu ise çoğunlukla dispepsi (%45) ve kabızlık (%25) nedeniyle polikliniğe başvuran hastalar oluşturmaktaydı.
4. Çalışma gruplarının tam kan sayımı parametreleri karşılaştırıldığında, hemoglobin düzeyleri siroz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük ($p=0,022$), beyaz küre ve trombosit sayımları ise, kontrol grubunda sirotik ve nonsirotik hastalara kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,031$ ve $p<0,0001$).
5. Çalışma gruplarının protrombin zamanı ve INR değerleri gruplar arası fark göstermezken, total ve direk bilirubin düzeyleri siroz grubunda, nonsirotik ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek ($p=0,001$ ve $p=0,004$), serum albumin düzeyi ise kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,0001$).

6. Hastaların MELD değerleri gruplara göre bakıldığında, siroz grubunda $16 \pm 8,9$ (dağılım: 6-37), nonsirotik grupta $8,3 \pm 2,5$ (dağılım: 6-12) saptanmış olup, bu fark anlamlı bulundu ($p<0,05$).
7. Sirozlu hastalar, Child Pugh Turcotte sınıflamasına göre değerlendirildiğinde, hastaların %40'ının evre A, %24'ünün evre B, %36'sının evre C'de yer aldığı görülmektedir.
8. Baveno IV sınıflamasına göre, siroz grubunun %60'ı evre 1-2, %40'ı evre 3-4 içerisinde yer almakta iken, nonsirotik grubun %77,8'i evre 2, %22,2'si evre 4'tü. Gruplar arasında Baveno IV evrelemesi açısından fark yoktu.
9. Çalışma grubunun böbrek fonksiyonlarını değerlendirmeye yönelik yapılan rutin incelemelerde serum BUN, kreatinin, sodyum düzeyi, idrar dansitesi, idrar pH ve fraksiyone sodyum atılımı bakılmış olup, bakılan değerlerde gruplar arası anlamlı fark bulunmadı. Bu parametrelerin hastalarda böbrek işlev bozukluğunu erken dönemde göstermede yetersiz olabileceği düşünüldü.
10. Çalışma gruplarında böbrek hasarını tanımlamak için geliştirilmiş yeni belirteçler olan sistatin C, idrar ve serum NGAL düzeyi, idrar KIM 1, serum ve idrar IL 18 ile idrar $\beta 2$ mikroglobulin düzeyi bakıldı (idrar IL 18 sadece siroz ve kontrol gruplarında bakıldı). Sistatin C her iki hasta grubunda sağlıklı kontrolden yüksek bulundu. Serum NGAL değeri gruplar arasında farklı değilken, idrar NGAL değeri sirozlu hastalarda kontrol

grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. İdrar KIM 1 değeri nonsirotik grupta, siroz ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu sonuçlarla sistatin C nin sirotik ve nonsirotik hastalarda böbrek işlev bozukluğunun (erken) bir göstergesi olarak kullanılabileceği, idrar KIM-1 değerinin ise nonsirotik grupta (erken) bir belirteç olabileceği düşünüldü.

Hasta grupları içerisinde, serum sistatin C, idrar $\beta 2$ mikroglobulin, serum ve idrar NGAL, idrar KIM 1, serum ve idrar IL 18 düzeylerinin birbirleri ile ve yaş, cinsiyet, serum BUN, kreatinin, sodyum ile idrar dansitesi, fraksiyone sodyum atılımı arasındaki korelasyonları incelendi. Sonuçlar aşağıda belirtilmiştir:

- 11.** Sistatin C değerlerinin, bir yaş üstü hastalarda yaş ile korele olduğu saptandı ($p=0,008$). Cinsiyet ile farklılık gözlenmedi. Bu nedenle referans değerlerin geniş hasta gruplarında test edilmesi gerektiği düşünüldü
- 12.** Nonsirotik grup içerisinde, sistatin C ile fraksiyone sodyum atılımı arasında negatif yönlü, çok güçlü ($r=0,97$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0001$) bir ilişki saptandı. Sirotik ve nonsirotik gruplarda, sistatin C ile yukarıda belirtilen diğer parametreler arasında korelasyon izlenmedi.
- 13.** Yaş arttıkça idrar $\beta 2$ mikroglobulin düzeylerinin azaldığı gözlemlendi. Cinsiyet ile farklılık gözlenmedi. Siroz grubunda, idrar $\beta 2$ mikroglobulin düzeyleri arttıkça, serum sodyum ve idrar dansitesinin azaldığı, idrar KIM 1 düzeylerinin ise arttığı saptandı (r değerleri sırasıyla, $=0,56$; $r=0,51$; $r=0,47$; p değerleri sırasıyla $=0,006$; $=0,012$; $=0,025$). Sirotik ve nonsirotik

gruplarda, idrar $\beta 2$ mikroglobulin düzeyleri ile yukarıda belirtilen diğer parametreler arasında korelasyon izlenmedi. Bilirubin düzeyleri <3 mg/dl olan (Child Pugh Turcotte sınıflaması) hastaların % 14,3'ünde yüksek idrar $\beta 2$ mikroglobulin düzeyleri saptanırken, bu oran bilirubin düzeyleri ≥ 3 mg/dl olan hastalarda % 63,6'dı ($p=0,017$). Bu sonuçlarla özellikle sirotik hastalarda idrar $\beta 2$ mikroglobulin değerinin, yüksek bilirubin düzeyleri varlığında, böbrek işlevleri için iyi bir gösterge olabileceği düşünüldü.

14. Serum ve idrar NGAL değerlerinin yaş ve cinsiyetten etkilenmediği görüldü. Serum NGAL düzeyleri sirotik ve nonsirotik hasta grupları içerisinde, hastaların klinik evrelemeleri veya bakılan böbrek fonksiyon testleri ile korelasyon göstermedi. Nonsirotik grup içerisinde, idrar NGAL düzeyi ile sadece idrar KIM 1 değerleri arasında negatif yönlü, çok güçlü ($r=0,84$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,009$) bir ilişki saptandı. Sirotik ve nonsirotik gruplarda, idrar NGAL düzeyleri ile yukarıda belirtilen diğer parametreler arasında korelasyon izlenmedi.

15. İdrar KIM 1 değerlerinin yaş ve cinsiyetten etkilenmediği görüldü. Tüm gruplar karşılaştırıldığında, nonsirotik grupta idrar KIM 1 değeri daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Sirozlu hastalarda, idrar KIM 1 düzeyleri ile idrar $\beta 2$ mikroglobulin düzeyleri arasında pozitif yönlü orta düzeyde ($r=0,47$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,025$) bir ilişki saptandı. Nonsirotik grupta, idrar KIM 1 düzeyleri ile idrar NGAL değerleri arasında negatif yönlü, çok güçlü ($r=0,84$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,009$) bir ilişki saptandı. Sirotik ve nonsirotik gruplarda, idrar KIM 1 düzeyleri

ile yukarıda belirtilen diğer parametreler arasında korelasyon izlenmedi. Bu verilerle idrar KIM 1 değerinin nonsirotik portal hipertansiyonlu hastalarda böbrek işlev bozukluğu için bir gösterge olabileceği düşünüldü.

16. İdrar KIM 1 ile idrar $\beta 2$ mikroglobulin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olması nedeniyle bu belirteçler “Receiver operating characteristic” (ROC) analizi ile değerlendirildi ve sirozlu hastalarda, idrar KIM 1 değerlerinin (AUC=0,715) 6,12 pg/ml üzerinde olmasının, %78 sensitivite ve %69 spesifite ile tübulopatiyi gösterebileceği saptandı.

17. Yaş arttıkça serum IL 18 düzeylerinin azaldığı, cinsiyetten etkilenmediği gözlemlendi. Sadece siroz ve kontrol grubunda bakılan idrar IL 18’in ise yaştan ve cinsiyetten etkilenmediği görüldü.

18. Sirozlu hastalarda bakılan yeni böbrek belirteçlerinden MELD değeri ile Child Pugh Turcotte ve Baveno IV evreleri ile korelasyon gösteren tek belirtecin serum IL 18 olduğu görüldü. MELD değeri ile Child Pugh Turcotte ve Baveno IV evreleri arttıkça, serum IL 18 düzeylerinin arttığı görüldü (p değerleri sırasıyla =0,001; =0,029; =0,011).

19. Sirozlu hastalarda, artan serum IL 18 düzeyleri ile; serum kreatinin ve idrar fraksiyone sodyum atılımının arttığı (p=0,014 ve p=0,015), buna karşılık serum sodyum ve idrar dansitesinin azaldığı (p=0,030 ve p=0,012) saptandı. Benzer şekilde serum ile idrar IL 18 arasında pozitif yönlü, güçlü ($r=0,59$) ve istatistiksel olarak anlamlı (p=0,007) bir ilişki saptandı. Sirotik

ve nonsirotik gruplarda, serum IL 18 düzeyleri ile yukarıda belirtilen diğer parametreler arasında korelasyon izlenmedi.

20. Sirozlu hastalarda, artan idrar IL 18 düzeyleri ile; idrar fraksiyone sodyum atılımının arttığı ($p=0,035$) saptandı. Diğer parametreler ile idrar IL 18 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmedi.

21. Akut faz reaktanı olması nedeniyle serum IL 18 ile enfeksiyon arasındaki ilişki incelendiğinde, enfeksiyonu olan sirozlu hastaların serum ve idrar IL 18 düzeyi, enfeksiyonu olmayan hastalarinkine göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,002$ ve $p=0,018$).

22. Sirozlu hastalarda, Child Pugh Turcotte evresi arttıkça, serum sodyum düzeylerinin ve idrar dansitesinin azaldığı ($p<0,0001$), serum IL 18 düzeylerinin arttığı ($p=0,029$) , MELD değeri arttıkça, serum sodyum düzeylerinin ve idrar dansitesinin azaldığı ($p<0,0001$), serum IL 18 düzeylerinin arttığı ($p=0,001$), Baveno IV evresi arttıkça, serum sodyum düzeylerinin ve idrar dansitesinin azaldığı ($p<0,0001$), serum IL 18 düzeylerinin arttığı ($p=0,011$) gözlemlendi. Serum sodyum, idrar dansitesi ve IL 18'in son dönem karaciğer hastalığının prognostik evrenmesinde iyi belirteçler olabileceği sonucuna varıldı.

23. Sirozlu hastalarda, Child Pugh Turcotte, MELD ve Baveno IV evreleri ile serum BUN, kreatinin, fraksiyone sodyum atılımı, serum sistatin C, idrar $\beta 2$ mikroglobulin, serum ve idrar NGAL, idrar KIM 1 ve idrar IL 18 düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı.

24. Nonsirotik grupta Baveno IV evresi arttıkça, idrar dansitesinin anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi ($p=0,03$). MELD değeri ile idrar dansitesi arasında korelasyon saptanmadı.
25. Nonsirotik grupta, MELD değeri ve Baveno IV evreleri ile serum BUN, kreatinin, sodyum ile fraksiyone sodyum atılımı, serum sistatin C, idrar $\beta 2$ mikroglobulin, serum ve idrar NGAL, idrar KIM 1 ve serum IL 18 düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı

7. KAYNAKLAR

1. Ginès P, Cárdenas A, Schrier RW. Liver disease and the kidney. In: Schrier RW, ed. Diseases of the kidney and urinary tract. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007:2179-205.
2. Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. N Engl J Med 2009 Sep 24;361(13):1279-90.
3. Francoz C, Glotz D, Moreau R, Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. J Hepatol. 2010 Apr;52(4):605-13. Epub 2010 Jan 7.
4. Davenport A, Cholongitas E, Xirouchakis E, Burroughs AK. Pitfalls in assessing renal function in patients with cirrhosis-potential inequity for access to treatment of hepatorenal failure and liver transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2011 Sep;26(9):2735-42.
5. Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. Curr Opin Pediatr. 2011 Apr;23(2):194-200.
6. Shepherd R. Complications and management of chronic liver disease. In: Kelly D, ed. Diseases of the Liver and Biliary System in Children. 3rd ed. USA: Wiley Blackwell, 2008:351-377.
7. Sarin SK, Kumar A. Noncirrhotic portal hypertension. Clin Liver Dis. 2006;10(3):627-651.
8. Kumar A, Bhuyan UN, Nundy S. Glomerulonephritis complicating non-cirrhotic portal fibrosis. J Gastroenterol Hepatol 1998;13(Suppl 1):271-275.

9. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:1179-85.
10. Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M, Jennings LS, Goldstein RM, Husberg BS. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 1995;59:361-5.
11. Kamath PS, Kim WR. The Model for End-Stage Liver Disease (MELD). *Hepatology* 2007;45:797-805.
12. Wong F. Renal complications of liver disease and hepatorenal syndrome. In: Schiff ER, Moddrey WC, Sorrell MF eds. *Schiff's Diseases of the Liver*. 11th ed, UK: Wiley-Blackwell.2012:362-380.
13. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23: 164-76.
14. Ginès P, Fernández J, Durand F, Saliba F. Management of critically-ill cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2012;56:13-24.
15. Epstein M, Schneider N, Befeler B. Relationship of systemic and intrarenal hemodynamics in cirrhosis. *J Lab Clin Med* 1977;89:1175-87
16. Epstein M, Berk DP, Hollenbe NK, Adams DF, Chalmers TC, Abrams HL, et al. Renal failure in patients with cirrhosis - role of active vasoconstriction. *Am J Med* 1970;12:175-85
17. Hecker R, Sherlock S. Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet* 1956;271:1121-5

18. Koppel MH, Coburn JW, Mims MM, Goldstein H, Boyle JD, Rubini ME. Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N Engl J Med* 1969;280:1367-71
19. Blendis L, Wong F. The hyperdynamic circulation in cirrhosis: an overview. *Pharmacol Ther* 2001;89:221e31.
20. Arroyo V, Terra C, Gines P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2007;46:935e46.
21. Cazzaniga M, Salerno F, Visentin S, Cirello I, Donarini C, Cugno M. Increased flow-mediated vasodilation in cirrhotic patients with ascites: relationship with renal resistive index. *Liver Int* 2008;28:1396e401.
22. Bosch J, Pizcueta MP, Fernandez M, Feu F, Cirera I, Luca A, et al. Hepatic, splanchnic and systemic haemodynamic abnormalities in portal hypertension. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1992;6:425e36.
23. Wadei HM, Gonwa TA. Hepatorenal Syndrome in the Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med*. 2011 Aug 21. [Epub ahead of print]
24. Wong F, Nadim MK, Kellum JA, Salerno F, Bellomo R, Gerbes A, et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut*. 2011 May;60(5):702-9. Epub 2011 Feb 15.
25. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-7.

26. Wong F, Bernardi M, Balk R, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005;54:718-25.
27. Thabut D, Massard J, Gangloff A, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Model for End-Stage Liver Disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology* 2007;46:1872-82.
28. Cárdenas A, Ginès P, Uriz J, Bessa X, Salmerón JM, Mas A, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology* 2001;34:671-6.
29. Carvalho GC, Regis Cde A, Kalil JR, Cerqueira LA, Barbosa DS, Motta MP, et al. Causes of renal failure in patients with decompensated cirrhosis and its impact in hospital mortality. *Ann Hepatol.* 2012;11(1):90-5.
30. Salerno F, Badalamenti S. Drug induced renal failure in cirrhosis. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, eds. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. 2nd ed. Malden, MA: Blackwell, 2005:372-82.
31. Guevara M, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *Expert Opin. Pharmacother.* (2011) 12(9):1405-1417.
32. Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, Timmer-Stranghöner A, Vidacek D, Siewert E, et al. Patients with acute on chronic liver failure display ‘sepsis-like’ immune paralysis. *J Hepatol* 2005;42:195-201

33. Duseja A, Chawla YK, Dhiman RK, Kumar A, Choudhary N, Taneja S. Non-hepatic insults are common acute precipitants in patients with acute on chronic liver failure (ACLF). *Dig Dis Sci* 2010;55:3188-92
34. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-18
35. Cabrera J, Arroyo V, Ballesta AM, et al. Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary beta 2-microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage. *Gastroenterology* 1982;82:97-105
36. Herrero-Morín JD, Málaga S, Fernández N, Rey C, Diéguez MA, Solís G, et al. Cystatin C and beta2-microglobulin: markers of glomerular filtration in critically ill children. *Crit Care*. 2007;11(3):R59.
37. Filler G, Priem F, Lepage N, Sinha P, Vollmer I, Clark H, et al.: β -Trace protein, cystatin C, β 2-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin Chem* 2002;48:729-736.
38. Bianchi C, Donadio C, Tramonti G, Consani C, Lorusso P, Rossi G: Reappraisal of serum β 2-microglobulin as marker of GFR. *Ren Fail* 2001, 23:419-429.
39. Malyszko J. Biomarkers of acute kidney injury in different clinical settings: a time to change the paradigm? *Kidney Blood Press Res* 2010;33:368-82.
40. Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis:

incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994;20:1495-501.

41. Hampel H, Bynum GD, Zamora E, El-Serag HB. Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2206-10.
42. Terg R, Gadano A, Cartier M, Casciato P, Lucero R, Muñoz A, et al. Serum creatinine and bilirubin predict renal failure and mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a retrospective study. *Liver Int* 2009;29:415-9.
43. Bories PN, Campillo B, Azaou L, Scherman E. Long-lasting NO overproduction in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1997;25:1328-33.
44. Grangé JD, Amiot X. Nitric oxide and renal function in cirrhotic patients with ascites: from pathophysiology to practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:567-70.
45. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Mazza E, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007;45:223-9.
46. Gines P, Arroyo V, Quintero E, Planas R, Bory F, Cabrera J, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1987;93:234-

47. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417
48. Epstein M, Lifschitz M, Ramachandran M, Rappaport K. Characterization of renal prostaglandin E responsiveness in decompensated cirrhosis: implications for renal sodium handling. *Clin Sci (Lond)* 1982;63:555-63
49. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Camps J, Rimola A, Gaya J, Costa J, et al. Evidence that renal prostaglandins are involved in renal water metabolism in cirrhosis. *Kidney Int* 1984;26:72-80
50. Guevara M, Fernandez-Esparrach G, Alessandria C, Torre A, Terra C, Montaña X, et al. Effects of contrast media on renal function in patients with cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2004;40:646-651.
51. Gentilini P, La Villa G. Liver-kidney pathophysiological interrelationships in liver diseases. *Dig Liver Dis* 2008;40:909-919.
52. Oster JR, Perez GO. Derangements of acid-base homeostasis in liver disease. In: Epstein M, editor. *The kidney in liver disease*. Fourth edition Philadelphia: Hanley & Belfus;1996:109-22.
53. Gentilini P, La Villa G, Romanelli RG. Renal impairment in chronic liver disease with and without cholestasis. In: Gentilini P, Arias IM, Mc Intyre N, et al., editors. *Cholestasis*. Amsterdam: Elsevier Science B.V.;1994:213-26.
54. Poole BD, Schrier RW. Glomerular disease in cirrhosis. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, eds. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. 2nd ed. Malden, MA: Blackwell, 2005:360-71.

55. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:204-12.
56. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1-266.
57. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
58. Gonwa TA, McBride MA, Anderson K, Mai ML, Wadei H, Ahsan N. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant in the US: where will MELD lead us? *Am J Transplant* 2006;6:2651-2659.
59. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child–Pugh versus MELD. *J Hepatol* 2005;42:100-107.
60. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91-96.
61. Cholongitas E, Marelli L, Kerry A, Goodier DW, Nair D, Thomas M, et al. Female liver transplant recipients with the same GFR as male recipients

have lower MELD scores-a systematic bias. *Am J Transplant* 2007; 7: 685-692

62. Jafar TH, Schmid CH, Levey AS. Serum creatinine as marker of kidney function in South Asians: a study of reduced GFR in adults in Pakistan. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1413–1419
63. Figueiredo FA, Dickson ER, Pasha TM, Porayko MK, Therneau TM, Malinchoc M, et al. Utility of standard nutritional parameters in detecting body cell mass depletion in patients with end-stage liver disease. *Liver Transplant* 2000;6:575–581.
64. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Int Med* 1999;130:461-470.
65. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31–41.
66. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* 2003;41:269–278.
67. Caregaro L, Menon F, Angeli P, Amodio P, Merkel C, Bortoluzzi A, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Int Med* 1994;154:201–205.
68. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992; 38:1933–1953

69. Nickolas TL, Barasch J, Devarajan P. Biomarkers in acute and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:127-132.
70. Spencer K. Analytical reviews in clinical biochemistry: the estimation of creatinine. *Ann Clin Biochem* 1986;23:1–25.
71. Badiou S, Dupuy AM, Descomps B, Cristolead JP. Comparison between the enzymatic vitros assay for creatinine determination and three other methods adapted on the Olympus analyzer. *J Clin Lab Anal* 2003;17:235–240.
72. Peake M, Whiting M. Measurement of serum creatinine—current status and future goals. *Clin Biochem Rev* 2006; 27: 173–184
73. Levey AS, Perrone RD, Madias NE. Serum creatinine and renal function. *Annu Rev Med* 1988; 39: 465–490.
74. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976;58:259-263.
75. 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;34:571-590.
76. Seikaly MG, Browne R, Bajaj G, Arant BS Jr. Limitations to body length/serum creatinine ratio as an estimate of glomerular filtration in children. *Pediatr Nephrol* 1996;10:709-711.
77. Rognant N, Bacchetta J, Dubourg L, Ahmed SN, Radenne S, Dumortier J, et al. What is the best alternative to inulin clearance to estimate GFR in

patients with decompensated alcoholic cirrhosis? *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3569–3575

78. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604–612
79. Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Measurement of glomerular filtration rate. *Kidney Int Suppl* 1997;63:151–154.
80. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354:2473–2483.
81. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological values. *Clin Nephrol* 1992;38(1):20–27.
82. Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C— a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics* 1998;101:875–881.
83. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004;66:1115–1122.
84. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2024–2031

85. Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson LO. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64: 25–30
86. Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 981–985
87. Zahran A, El-Husseini A, Shoker A. Can cystatin C replace creatinine to estimate glomerular filtration rate? A literature review. *Am J Nephrol* 2007; 27: 197–205
88. Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, Maylor PW. Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1998; 44: 1535–1539.
89. Ustundag Y, Samsar U, Acikgoz S, Cabuk M, Kiran S, Kulah E, et al. Analysis of glomerular filtration rate, serum cystatin C levels, and renal resistive index values in cirrhosis patients. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 890–894
90. Pöge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. Calculation of glomerular filtration rate based on cystatin C in cirrhotic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 660–664
91. Xirouchakis E, Marelli L, Cholongitas E, Manousou P, Calvaruso V, Pleguezuelo M, et al. Comparison of cystatin C and creatinine based glomerular filtration rate formulae with ⁵¹Cr- EDTA clearance in patients with cirrhosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 84–92

92. Takeuchi M, Fukuda Y, Nakano I, Katano Y, Hayakawa T. Elevation of serum cystatin C concentrations in patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:951–955.
93. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2534–2543.
94. Supavekin S, Zhang W, Kucherlapati R, Kaskel FJ, Moore LC, Devarajan P. Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion. *Kidney Int* 2003; 63:1714–1724.
95. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231-1238.
96. Krawczeski CD, Woo JG, Wang Y, Bennett MR, Ma Q, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentrations predict development of acute kidney injury in neonates and children after cardiopulmonary bypass. *J Pediatr.* 2011 Jun;158(6):1009-1015.e1. Epub 2011 Feb 6.
97. Devarajan P. NGAL in acute kidney injury: from serendipity to utility. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:395–399.
98. Gerbes AL, Benesic A, Vogeser M, Krag A, Bendtsen F, Møller S. Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin- A sensitive novel marker of renal impairment in liver cirrhosis? *Digestion* 2011;84:82-83.

99. Sirota JC, Klawitter J, Edelstein CL. Biomarkers of acute kidney injury. *J Toxicol* 2011;2011:328120. Epub 2011 Oct 29.
100. Melnikov VY, Ecder T, Fantuzzi G, Siegmund B, Lucia MS, Dinarello CA, et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure. *J Clin Investigation* 2001;107(9):1145-1152.
101. Edelstein CL, Hoke TS, Somerset H, Fang W, Klein CL, Dinarello CA, et al. Proximal tubules from caspase-1-deficient mice are protected against hypoxia-induced membrane injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(4):1052-1061.
102. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, Faubel S, Edelstein CL. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 2004;43(3): 405-414.
103. Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(10):3046-3052.
104. Washburn KK, Zappitelli M, Arikan AA, Loftis L, Yalavarthy R, Parikh CR, et al. Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(2):566-572.
105. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Ma Q, Kelly C, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2006;70:199-203.
106. Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, Sint K, Thiessen-Philbrook H, Li S, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor

outcomes after pediatric cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1737-1747.

107. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem* 1998;273:4135-4142.
108. Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, Bobadilla NA, Bonventre JV. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:517-529.
109. Vaidya VS, Ford GM, Waikar SS, Wang Y, Clement MB, Ramirez V, et al. A rapid urine test for early detection of kidney injury. *Kidney Int* 2009;76:108–114.
110. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002; 62:237-244.
111. Han WK, Wagener G, Zhu Y, Wang S, Lee HT. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:873-882.
112. Du Y, Zappitelli M, Mian A, Bennett M, Ma Q, Devarajan P, et al. Urinary biomarkers to detect acute kidney injury in the pediatric emergency center. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:267-274.

113. Szeto CC, Kwan BCH, Lai KB, Lai FM, Chow KM, Wang G, et al. Urinary expression of kidney injury markers in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2329-2337.
114. Vaidya VS, Ozer JS, Dieterle F, Leuvenink H, Damman K, Hamming I, et al. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. *Nat Biotechnol* 2010; 28:478-485.
115. Waanders F, Vaidya VS, van Goor H, et al. Effect of renin–angiotensin–aldosterone system inhibition, dietary sodium restriction, and/or diuretics on urinary kidney injury molecule 1 excretion in nondiabetic proteinuric kidney disease: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:16-25.
116. Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ. Clearance and beyond: the complementary roles of GFR measurement and injury biomarkers in acute kidney injury (AKI). *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011 Oct;301(4):F697-707. Epub 2011 Jul 13.
117. Parikh CR, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008;36(4):159-165.
118. Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2008;23:2151-2157.
119. Kamath PS, Kim WR. The Model for End-Stage Liver Disease (MELD). *Hepatology* 2007;45:797-805.

120. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964;1:1–85.
121. Pugh R, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646–9.
122. Francis R. Evolving Consensus in Portal Hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167-176.
123. Suchy FJ. Portal hypertension and varices. In: Kliegman RM, Jenson HB, Behrman RE, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia, USA: Saunders Elsevier, 2007:1709-1712.
124. Leonis M, Balisteri W. Evaluation and Management of End-Stage Liver Disease in Children. *Gastroenterol* 2008;134:1741-1751.
125. Qamar AA, Grace ND. Abnormal hematological indices in cirrhosis. *Can J Gastroenterol*. 2009;23(6):441-445.
126. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, et al. Incidence, prevalence and clinical significance of abnormal hematological indices in patients with compensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009 Jun;7(6):689-95.
127. Gentilini P, Laffi G, Buzzelli G, Stefani P, Scarpelli P, Paladini S, et al. Functional renal alterations in chronic liver diseases. *Digestion* 1980;20:73-78.

128. Gilbert-Barness E, Barness L. Urinary Diseases. In: Gilbert-Barness E, Barness L, eds. Clinical use of pediatric diagnostic tests. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 701-757.
129. Waikar SS, Bonventre JV. Can we rely on blood urea nitrogen as a biomarker to determine when to initiate dialysis? Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2006; 1: 903-904.
130. Samyn M, Cheeseman P, Bevis L, Taylor R, Samaroo B, Buxton-Thomas M, et al. Cystatin C, an easy and reliable marker for assessment of renal dysfunction in children with liver disease and after liver transplantation. Liver Transpl 2005; 11: 344-349.
131. Harambat J, Ranchin B, Dubourg L, Liutkus A, Hadj-Haïssa A, Rivet C, et al. Renal function in pediatric liver transplantation: a long-term follow-up study. Transplantation. 2008;86(8):1028-34.
132. Andersen TB, Eskild-Jensen A, Frøkiaer J, Brøchner-Mortensen J. Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? A review. Pediatr Nephrol. 2009;24(5):929-41.
133. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. Hepatology 2005;41(1):32-39.
134. Heuman D, Abou-assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. Hepatology 2004;40(4):802-810.

135. Gine's P, Berl T, Bernardi M, Bichet DG, Hamon G, Jime'nez W, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998;28:851-864.
136. Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. *Hepatology* 2006;44:1535-1542.
137. Rayner BL, Robson SC, Kirsch RE, Voigt M. Renal function, sodium and water homeostasis in patients with idiopathic extrahepatic portal vein thrombosis compared with normal healthy controls. *S Afr Med J*. 2001;91(1):61-65.
138. Voigt MD, Trey G, Levitt NS, Raine R, Lombard CJ, Robson SC, et al. Autonomic neuropathy in extra-hepatic portal vein thrombosis: evidence for impaired autonomic reflex arc. *J Hepatol* 1997;26:634-641.
139. Gines P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology* 2008;48(3):1002–10.
140. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008;359(10):1018–26.
141. Londono MC, Cardenas A, Guevara M, Quintó L, de Las Heras D, Navasa M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2007;56(9):1283–90.
142. Biselli M, Gitto S, Gramenzi A, Di Donato R, Brodosi L, Ravaioli M, et al. Six score systems to evaluate candidates with advanced cirrhosis for

orthotopic liver transplant: which is the winner? *Liver Transpl* 2010;16(8):964–73.

143. Asrani SK, Kim WR. Model for end-stage liver disease: end of the first decade. *Clin Liver Dis*. 2011;15(4):685-98.
144. Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ. Urinalysis: a comprehensive review. *Am Fam Physician*. 2005;71(6):1153-62.
145. Zech P, Pozet N, Labeeuw M, Laville M, Hadj-Aissa A, Arkouche W, et al. Acute renal effects of beta-blockers. *Am J Nephrol* 1986;6(Suppl 2):15-19.
146. Herget-Rosenthal S, Bokenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem* 2007;40(3-4):153-161.
147. Dworkin LD. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:551-553.
148. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children--a meta-analysis. *Clin Biochem*. 2007;40(5-6):383-91.
149. Fischbach M, Graff V, Terzic J, Bergère V, Oudet M, Hamel G. Impact of age on reference values for serum concentration of cystatin C in children. *Pediatr Nephrol*. 2002 Feb;17(2):104-6.
150. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Brodehl J. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. *Pediatr Nephrol*. 1998 Feb;12(2):125-9.

151. Finney H, Newman DJ, Thakkar H, Fell JM, Price CP. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Arch Dis Child*. 2000 Jan;82(1):71-5.
152. Seo YS, Jung ES, An H, Kim JH, Jung YK, Kim JH, et al. Serum cystatin C level is a good prognostic marker in patients with cirrhotic ascites and normal serum creatinine levels. *Liver Int*. 2009 Nov;29(10):1521-7.
153. Sharawey MA, Shawky EM, Ali LH, Mohammed AA, Hassan HA, Fouad YM. Cystatin C: a predictor of hepatorenal syndrome in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Int*. 2011 Mar 12. [Epub ahead of print]
154. Tesch GH. Review: serum and urine biomarkers of kidney disease: a pathophysiological perspective. *Nephrology* 2010;15:609-616.
155. Braillon A, Moreau R, Hadengue A, Roulot D, Sayegh R, Lebrec D. Hyperkinetic circulatory syndrome in patients with presinusoidal portal hypertension. Effect of propranolol. *J Hepatol* 1989;9:312–318.
156. Omokawa S, Asanuma Y, Koyama K. Evaluation of hemodynamics and hepatic mitochondrial function on extrahepatic portal obstruction in the rat. *World J Surg* 1990; 14(2):247–253.
157. Iannello S, Libertini L, Martini R, Spina S, Busacca G, Ricciardi N, et al. A large spontaneous splenorenal shunt in a patient with liver cirrhosis and uncomplicated portal hypertension. *Dig Dis*. 1999;17(4):248-55.
158. Balkanci F, Farid N, Guran S, Senaati S, Atique MH, Yuce A: A high incidence of spontaneous splenorenal shunting shown by digital splenoportography. *Pediatr Radiol* 1991;21: 145-147.

159. Roetman B, Schinkel C, Wick M, Frangen T, Muhr G, Köller M. Elevated systemic interleukin-18 in multiple injured patients is not related to clinical outcome. *J Interferon Cytokine Res.* 2008;28(12):741-7.
160. Hosohara K, Ueda H, Kashiwamura S, Yano T, Ogura T, Marukawa S, Okamura H: Interleukin-18 induces acute biphasic reduction in the levels of circulating leukocytes in mice. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:777–783.
161. Ueno N, Kashiwamura S, Ueda H, Okamura H, Tsuji NM, Hosohara K, Kotani J, Marukawa S. Role of interleukin 18 in nitric oxide production and pancreatic damage during acute pancreatitis. *Shock.* 2005 Dec;24(6):564-70.
162. Fagundes CT, Costa VV, Cisalpino D, Amaral FA, Souza PR, Souza RS, et al. IFN- γ production depends on IL-12 and IL-18 combined action and mediates host resistance to dengue virus infection in a nitric oxide-dependent manner. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(12):e1449. Epub 2011 Dec 20.
163. Chikano S, Sawada K, Shimoyama T, Kashiwamura SI, Sugihara A, Sekikawa K, et al. IL-18 and IL-12 induce intestinal inflammation and fatty liver in mice in an IFN-gamma dependent manner. *Gut.* 2000;47(6):779-86.
164. Kayali Z, Herring J, Baron P, Franco E, Ojogho O, Smith J, et al. Increased plasma nitric oxide, L-arginine, and arginase-1 in cirrhotic patients with progressive renal dysfunction. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(6):1030-7.

165. Türkay C, Yöner O, Arıkan O, Baskın E. Nitric oxide and renal functions in liver cirrhosis. *Turk J Gastroenterol.* 2004;15(2):73-6.
166. Montoliu C, Piedrafita B, Serra MA, del Olmo JA, Urios A, Rodrigo JM, Felipe V. IL-6 and IL-18 in blood may discriminate cirrhotic patients with and without minimal hepatic encephalopathy. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(3):272-9.
167. Seki S, Habu Y, Kawamura T, Takeda K, Dobashi H, Ohkawa T, Hiraide H: The liver as a crucial organ in the first line of host defense: the roles of Kupffer cells, natural killer (NK) cells and NK1.1 Ag+ T cells in T helper 1 immune responses. *Immunol Rev* 2000;174:35-4.
168. Dao T, Ohashi K, Kayano T, Kurimoto M, Okamura H: Interferon- γ -inducing factor, a novel cytokine, enhances Fas ligand-mediated cytotoxicity of murine T helper 1 cells. *Cell Immunol* 1996;173:230–235.
169. Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H: Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. *Cytokine Growth Factor Rev* 2001;12:53–72.

8. ÖZET

SİROTİK VE NONSİROTİK PORTAL HİPERTANSİYONLU ÇOCUKLARDA BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Son dönem kronik karaciğer hastalığı ve portal hipertansiyonlu olgularda görülen en önemli komplikasyonlardan biri böbrek işlev bozukluğudur. Böbrek yetmezliği, özellikle karaciğer nakli bekleyen kronik karaciğer hastalarında prognozu etkileyen önemli bir risk faktörü olduğundan, böbrek fonksiyonlarının doğru olarak değerlendirilmesi önemlidir. Bu çalışmaya Gazi Üniversitesi Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı'na başvuran, siroz tanısı ile izlenen 25, non sirotik portal hipertansiyon tanısı ile izlenen 9 ve 20 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 54 hasta alındı. Olgularda rutinde kullanılan böbrek fonksiyon testleri ile, serum sistatin C düzeyleri, idrar $\beta 2$ mikroglobulin, serum ve idrar NGAL, idrar KIM 1 ile serum ve idrar IL 18 değerleri incelendi. Hasta grubunda klinik evreleme MELD, Child Pugh Turcotte ve Baveno IV sınıflaması kullanılarak yapıldı. Rutin incelemelerde kullanılan serum BUN, kreatinin, sodyum düzeyi, idrar dansitesi, idrar pH ve fraksiyone sodyum atılımı gruplar arası farklılık göstermedi. Sistatin C hastaların tümünde normal aralıkta olmakla birlikte, her iki hasta grubunda sağlıklı kontrolden yüksek bulundu ($p=0,031$). Serum NGAL değeri gruplar arasında farklı değilken, idrar NGAL değeri sirozlu hastalarda kontrol grubuna göre yüksekti ($p=0,043$). İdrar KIM 1 değeri nonsirotik grupta, siroz ve kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p<0,0001$). Sirozlu hastalarda, MELD, Child Pugh Turcotte ve Baveno IV evreleri arttıkça serum sodyum düzeylerinin ve idrar dansitesinin azaldığı, serum IL 18 düzeylerinin arttığı

gözlendi. Bu korelasyonlar istatistiksel olarak anlamlıydı. Kolestaz ve tübülopati arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, bilirubin düzeyleri ≥ 3 mg/dl olan sirozlu hastaların idrar $\beta 2$ mikroglobulin düzeyleri, bilirubin düzeyleri < 3 mg/dl olan hastalara kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı. Kullanılan yeni belirteçlerin, kronik karaciğer ve portal hipertansiyonlu hastalarda, böbrek fonksiyonları ve hastalık evresi konusunda rutinde kullanılan testlere ek olarak farklı bilgiler verebileceği ancak daha fazla sayıda hasta ile test edilmeleri gerektiği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: siroz, nonsirotik portal hipertansiyon, böbrek fonksiyonları, böbrek hasarının yeni belirteçleri

9. SUMMARY

EVALUATION OF RENAL FUNCTIONS IN CHILDREN WITH CIRRHOTIC AND NONCIRRHOTIC PORTAL HYPERTENSION

Renal dysfunction is one of the major complications in patients with cirrhosis and portal hypertension. Correct evaluation of renal functions in patients with end stage liver disease is of great importance, since renal dysfunction is an important risk factor of prognosis in patients on transplant list. Study group composed of 25 cirrhotic, 9 noncirrhotic patients and 20 otherwise healthy control subjects who applied to Gazi University Pediatric Gastroenterology Department. Renal functions of cases were evaluated with routine renal function tests, serum cystatin C levels, urine $\beta 2$ microglobulin, serum and urine NGAL, urine KIM 1, serum and urine IL 18. Model for end stage liver disease, Child Pugh Turcotte and Baveno IV classifications were used for clinical staging. Serum BUN, creatinin, sodium levels and urine specific gravity, pH, and fractional sodium excretion which were used as routine screening did not show any significant difference between groups. Although cystatin C levels were normal in study groups, levels were significantly higher in the patient groups ($p=0,031$). Urine NGAL levels were significantly higher in cirrhotic group compared to control group ($p=0,043$), but serum NGAL did not show any significant difference between groups. Urine KIM 1 levels were found to be significantly higher in patients with noncirrhotic portal hypertension, compared to cirrhotic and control groups ($p<0,0001$). Serum sodium levels, urine specific gravity and serum IL 18 levels increased with increased points of MELD, Child Pugh Turcotte and Baveno IV. These

correlations were statistically significant. The relationship between cholestasis and tubulopathy were evaluated: urine $\beta 2$ microglobulin levels of cirrhotic patients with bilirubin levels of ≥ 3 mg/dl, were significantly higher compared to patients with bilirubin levels of < 3 mg/dl. New biomarkers of kidney injury are helpful for evaluating renal functions and determining clinical staging in patients with cirrhotic and noncirrhotic portal hypertension, but they need to be tested in larger case series.

Key words: cirrhosis, noncirrhotic portal hypertension, renal functions, new biomarkers of kidney injury

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Zeren

Soyadı: Barış

Doğum Yeri ve Tarihi: Adana, 05.05.1978

Eğitimi:

2008- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Gastroenteroloji Yan Dal Uzmanlığı

2002-2008 Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlığı

1996-2002 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce)

1990-1996 Adana Kurttepe Anadolu Lisesi

1989-1990 Kırıkkale Anadolu Lisesi

1985-1989 Batman Atatürk İlköğretim Okulu, Kırıkkale Özel Orta Anadolu İlköğretim Okulu

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar / Bilimsel Etkinlikleri:

Uzmanlık Tezi: Çocuklarda akut karaciğer yetmezliği (Etiyoloji, seyir ve seyire etki eden risk faktörleri)

Kitap Çevirileri:

Osborn, De Witt, First, Zenel, Pediatrics. Çeviri Ed. Murat Yurdakök, 2006, Güneş Kitabevi, Ankara (Kısım 3D, 8A)

Red Book®, Enfeksiyon Hastalıkları Komitesi 2006 Yılı Raporu. Çeviri Ed. Mehmet Ceyhan, 2007, Sigma Publishing, İstanbul (Hepatit B)

Yayınlar:

- 1) Barış Z, Saltık Temizel İN. Akut karaciğer yetmezliği. Katkı Pediatri Dergisi 2007;29(2-3):322-330.
- 2) Sari S, Baris Z, Dalgic B.J Primary Intestinal Lymphangiectasia in Children: Is Octreotide an Effective and Safe Option in the Treatment? Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010 May 25. [Epub ahead of print]
- 3) Barış Z, Eminoğlu T, Dalgıç B, Tümer L, Hasanoğlu A. A Novel Homozygous TYMP Gene Mutation In A Patient With Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy (MNGIE). Eur J Ped. [Epub ahead of print]
- 4) Barış Z, Saltık Temizel İN. Akut karaciğer yetmezliği. Katkı Pediatri Dergisi 2009; 31(2-3):323-334.
- 5) Barış Z, Dalgıç B. Çocukluk yaş grubunda perkütan endoskopik gastrostomi uygulamaları. Clinic Pediatri 2010;5(3):43-47.

Poster Bildiri:

- 1) Pityriasis lichenoides chronica: Otoimmün hepatit ile ilişkili mi?
7.Ulusal Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Kongresi,
Nisan 2006, Çeşme-İzmir.
- 2) Dalgıç B, Bükülmez A, Barış Z, Sarı S. Rhyzopus oryzea: Papillon-Lefevre sendromlu bir olguda karaciğer absesi ve peritonitin nadir nedeni.
25. Ulusal Gastroenteroloji Haftası, 12-16 Kasım 2008, Adana.
- 3) Bükülmez A, Barış Z, Dalgıç B, Sül S, Özdek Ş. Üveit ve otoimmün hepatit birlikteliği. 7. Ulusal Hepatoloji Kongresi, 10-13 Nisan 2009, İzmir.
- 4) Barış Z, Sarı S, Eğriş Ö, Bükülmez A, Dalgıç B. Transaminaz yüksekliği ve/veya ultrasonografik olarak karaciğer yağlanması nedeni ile incelenen çocuk olguların klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. 7. Ulusal Hepatoloji Kongresi, 10-13 Nisan 2009, İzmir.
- 5) Barış Z, Eğriş Ö, Dalgıç B, Demiroğulları B, Kale N. Bebeklikte Nadir Görülen Bir Asit Nedeni-Pankreatik Asit: Olgu Sunumu. 6. Uludağ Pediatri Kış Kongresi, 7-10 Mart 2010, Uludağ
- 6) Eğriş Ö, Barış Z, Dalgıç B. Protein Konvertaz 1 Eksikliği; Neonatal Enteropatinin Nadir Bir Nedeni. 6. Uludağ Pediatri Kış Kongresi, 7-10 Mart 2010, Uludağ
- 7) Dalgıç B, Sarı S, Baştürk B, Ensari A, Eğriş Ö, Bükülmez A, Barış Z. Prevalence of Celiac Disease in Turkish School Children. 43rd

Annual Meeting of The European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 9-12 June 2010, Istanbul.

Katılımlar:

7. Ulusal Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Kongresi
Enteral Nutrisyon Kursu (Nisan 2006)

A'dan Z'ye Beslenme1- Temel Kavramlar ve Oral/Enteral Beslenme
Kursu (Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği, Mart 2007)

Eğitim Sonrası Beslenme Kursu (Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve
Beslenme Derneği, Ekim 2008)

1.Çocuk Hepatoloji Bahar Okulu (Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve
Beslenme Derneği, Mayıs 2009)

Pediatrik Endoskopi Kursu (Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme
Derneği, Aralık 2009)

Postgraduate Course. 43rd Annual Meeting of The European Society for Pediatric
Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 9-12 Haziran 2010, İstanbul.

Sertifikalar:

T.C. Sağlık Bakanlığı Neonatal Resüsitasyon Programı Uygulayıcı
Sertifikası (Mart 2007)

American Heart Association/ American Academy of Pediatrics Pediatric Basic
and Advanced Life Support Provider Course Sertifikası (Mayıs 2007)

Aktiviteler:

Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi Yayın Kurulu Üyeliği (2006-2007)

Türk Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği Üyeliği (2008-)