

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Biró Erika

**Akut vesekárosodás komplex vizsgálata gyermekkori
hemato-onkológiai betegségekben**

DEBRECENI EGYETEM

LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2023

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Akut vesekárosodás komplex vizsgálata gyermekkori
hemato-onkológiai betegségekben**

Dr. Biró Erika

Témavezető: Dr. Szabó Tamás



DEBRECENI EGYETEM

LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2023

Tartalomjegyzék

Rövidítések.....	5
Bevezetés, célkitűzések	8
Esetismertetés.....	10
Irodalmi áttekintés.....	14
I. A vese élettana	14
I/1. Tubuláris rendszer	14
II. Onko-nefrológia	16
II/1. A krónikus veseelégtelenséghez járuló legfőbb faktorok:	17
II/2. Az akut veseérintettség leggyakoribb okai:	19
III. Akut veseelégtelenség diagnosztika	23
III/1. Kritériumrendszerek	23
III/2. Kreatinin és GFR	24
III/3. Akut veseelégtelenség észlelését kiegészítő módszerek:.....	26
Az „alart” és korai jelző rendszerek.....	26
III/4. Vizeletanalízis, mint akut veseelégtelenség marker	28
Anyag és módszertan	34
I. Az akut veseelégtelenség megjelenése az AACC guideline alapján.....	34
I/1: Betegek.....	34
I/2. Biológiai paraméterek.....	35
I/3. Nefrológiai elemzés.....	35
I/4. Statisztikai elemzés	36
II. A tumor lízis szindrómához társuló akut veseelégtelenség jellemzése:	36
II/1. Betegek.....	36
II/2. Nefrológiai besorolás	38
II/3. Statisztikai elemzés	38
Eredmények.....	40
I. Az akut veseelégtelenség megjelenése az “AACC guideline” alapján	40
II. A tumor lízis szindrómához társuló akut veseelégtelenség jellemzése	47
Megbeszélés	55
I. Az akut veseelégtelenség megjelenése az “AACC guideline” alapján	55
II. A tumor lízis szindrómához társuló akut veseelégtelenség jellemzése	57
Összefoglalás.....	62

Summary	63
A PhD kutatás főbb eredményei.....	64
Az Az akut veseelégtelenség megjelenése az “AACC guildline” alapján	64
A A tumor lízis szindrómához társuló akut veseelégtelenség jellemzése	64
Táblázatjegyzék.....	66
Képjegyzék.....	66
Ábrajegyzék	67
Irodalomjegyzék.....	68
Publikációs lista.....	93
Tárgyszavak - Keywords.....	96
Köszönetnyilvánítás	97

Rövidítések

AACC	American Association for Clinical Chemistry
AACC útmutató:	AACC által javasolt biomarker vezérelt AVE kockázatértékelési útmutató
ACE-I terápia:	angiotenzin konvertáz enzim inhibitor terápia
AKIN kritériumrendszer:	Acute Kidney Injury Network által javasolt AVE kritériumrendszer
ALL:	Akut limfoid leukémia
AML:	Akut mieloid leukémia
ARDS:	Acute respiratory distress syndrome: akut légzési distressz szindróma
Aspergill.	aspergillózis
AVE:	akut veseelégtelenség
BM:	biomarker
CFM:	ciklofoszfamid
CKD EPI GFR:	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration által javasolt GFR kalkuláció
CRRT:	continuous renal replacement therapy: folyamatos vesepótló kezelés
CTLS:	klinikai TLS
DIC:	disszeminált intravasculáris koaguláció
F:	férfi
Fe:	frakcionált ürítés
Felön:	valamelyk, kiválasztott, mérhető vizelettel ürülő anyag frakcionált ürítése
FeNa:	a nátrium frakcionált ürítése
FeP:	a foszfát frakcionált ürítése
FeUrea:	az urea frakcionált ürítése
FAS-GFR:	Full-Age Spektrum GFR: Életkor alapján számolt GFR kalkuláció
Fvs:	fehérvérsejt
GFR:	glomeruláris filtrációs ráta
GFR-CysC	cisztatinC alapján kalkulált GFR

GFR-Creat	kreatinin alapján kalkulált GFR
Hgb:	hemoglobin
IGFBP7:	insulin-like growth factor binding protein 7: vizelet tubuláris marker
IFM:	ifoszfamid
IQR:	interkvartilis tartomány
LDH:	laktát dehidrogenáz
L-FABP:	L-Fatty acid binding protein: vizelet tubuláris marker
LTLS:	laboratóriumi TLS
KDIGO kritériumrendszer:	Kidney Disease Improving Global Outcome által javasolt AVE kritériumrendszer
KIM-1:	Kidney Injury Molecule-1: vizelet tubuláris marker
KVE:	krónikus veseelégtelenség
MDRD GFR:	Modification of Diet in Renal Disease Study alapján számolt GFR
MTX:	metotrexát
Med:	medián érték
Na:	nátrium
n:	esetszám
N:	nő
NHL:	non-Hodgkin limfóma
RAI:	Renal angina index
pRIFLE kritériumrendszer:	a RIFLE kritériumrendszer gyermekekre adaptált verziója
pRIFLE-R:	kockázat- pRIFLE AVE kritériumrendszer szerint
pRIFLE-I:	sérülés- pRIFLE AVE kritériumrendszer szerint
pRIFLE-F:	elégtelenség- pRIFLE AVE kritériumrendszer szerint
pRIFLE-L:	vesefunkció veszteség- pRIFLE AVE kritériumrendszer szerint
pRIFLE-E:	végstádiumú veseelégtelenség- pRIFLE AVE kritériumrendszer szerint
RIFLE kritériumrendszer:	Risk, Injury, and Failure; and Loss; and End-stage kidney disease: AVE kritériumrendszer
seiCa:	szérum ionizált kalcium
setCa:	szérum total kalcium szint

seCr:	szérum kreatinin szint
seCysC:	szérum cisztatin C szint
seIon	szérum ionszint szint
seK:	szérum kálium szint
seP:	szérum foszfát szint
seUA:	szérum húgysav szint
st.p. HD:	status post HD: hemodialízis kezelést követő állapot
st. p. nephr.:	status post nephrectomia: nephrectomiát követő státusz
st.p. SC transpl.:	status post stem cell transplantation: összejt transzplantációt követő állapot
RRT:	renal replacement therapy: vesepótló kezelés
rUO:	rekombináns urát-oxidáz (Rasburicase)
Thr:	trombocita szám
TIMP2:	tissue inhibitor of metalloproteinases 2: vizelet tubuláris marker
TLS:	tumor lízis szindróma
TLS-AVE:	tumor lízis szindrómához társuló veseérintettség
TmP:	tubuláris rendszer maximális reabszorpciós kapacitása
TmP/GFR:	maximális tubuláris foszfát reabszorpció GFR-hez viszonyított aránya
TRP:	tubuláris foszfát reabszorpció
uCr:	vizelet kreatinin
uCysC:	vizelet cisztatin C
uNGAL:	neutrophil gelatinase-associated lipocalcin: vizelet tubuláris marker
uNAG:	N-acethyl- β -D-glükózaminidáz: vizelet tubuláris marker
uNAG _{RI} :	N-acethyl- β -D-glükózaminidáz relatív index
uCr:	vizelet kreatinin szint
uIon:	vizelet ion szint
uP:	vizelet foszfát szint
WT:	Wilms-tumor

Bevezetés, célkitűzések

Claude Bernard, a francia filológus definiálta először az élet közegeként a szerveket körülölelő vért, és nem a levegőt vagy a vizet (1, 2). Nézete szerint a vér összetételének állandósága biztosítja a szellemileg és fizikailag is szabad, független életet. Mivel ezt a vesék biztosítják; így a szabadságot tulajdonképpen a veséken keresztül érjük el (3).

Az onko-hematológia gyermeknefrológiai szemléletű megközelítésének fontosságára egy korábbi esetünk irányította a figyelmet, ahol a végül T-sejtes leukémiával diagnosztizált beteget egy hónap különbséggel kétszer kezeltünk dialízist igénylő veseelégtelenséggel: először az első tünetként izolált veseinfiltráció, majd később a kiterjedt leukémiához társuló tumor lízis szindróma (TLS) jelentkezett akut veseelégtelenség (AVE) képében.

A hemato-onkológiai betegek, az AVE szempontjából magas rizikójú betegeknek minősülnek. Az ebben a csoportban kialakuló multifaktoriális etiológiájú AVE felismerése nehéz és számos irodalmi adat szerint aluldiagnosztizált a csökkent izomtömeg okozta csökkent szérum kreatinin szint (seCr) miatt. Ugyanakkor a korai felismerése és megelőzése a kezelés szempontjából nagy jelentőséggel bír, hiszen az AVE-nek a mai napig nincsen definitív terápiája, a veseszövet további károsodásától történő óvása mellett elsősorban csak szupportáció (pótlás) lehetséges továbbra is.

A retrospektív adatelemzést tartalmazó kutatási tervünket ennek a rizikócsoportnak a komprehenzív vizsgálatra terveztük, kiemelve a tubuláris funkciók szerepét. Döntésünket alátámasztották az utóbbi évek kutatási eredményei, melyek során a fókuszba került a tubuláris rendszer, mint a döntően legkorábbi sérülési hely az AVE során.

Vizsgálataink folyamán több irányból közelítettük meg a veseelégtelenség kialakulásának kérdéseit, és igyekeztünk egy-egy beteg kapcsán a kórtörténetük végigkövetése mellett bemutatni ennek jelentőségét:

- Csak konvencionális, valamint konvencionális és tubuláris marker (vizelet N-acethyl- β -D-glükózaminidáz (uNAG)) használatával vizsgáltuk az AVE előfordulásának gyakoriságát, jellegét; az American Association for Clinical Chemistry (AACC) által javasolt “Biomarker vezérelt kockázatértékelés útmutatója” (AACC guideline) alapján. Ez a guideline a kiszélesedett AKI definíciórendszer figyelembevételével, a tubuláris markerek használata mellett értékeli a veseepizódot. Alkalmazása nemcsak differenciáldiagnosztikai jelentőséggel bír, de a szubakut formák felismerésével a megelőzésre is koncentrálnak. A betegek hosszútávú utánkövetésével a kialakult tubuláris/tubuloglomeruláris károsodás regenerációs arányát is megismerve komplex képet kaptunk az AVE-t elszenvedett betegek kórlefolyásáról.
- Leukémiás és limfómás betegcsoportban elemeztük az egyik legsúlyosabb onko-hematológiai sürgősségi kórképet – a TLS-t – az AVE szemszögéből, kiegészítve azt az egyik legnehezebb döntés, a dialízis kezelés szükségességének dilemmájára. Gyűjtött vizeletleletekből számolt konvencionális kalkulációk segítségével elemeztük a tubuláris rendszert, illetve kiterjesztett nefrológia elemzést folytatva a súlyos veseelégtelenséggel járó formák felismerhetőségének a lehetőségére koncentráltunk, vizsgálva annak patofiziológiai hátterét is.

Esetismertetés

Egy negatív kórtörténettel rendelkező, korábban egészséges 12 éves fiú közeli anamnézisében enyhe influenzaszerű tünetek szerepeltek (0. nap). Ehhez a következő napokban szűrő torokfájdalom és hányás társult, ezért per os antibiotikum (amoxicillin) kezelés indult alapellátásban.

Az első felvételnél a területileg illetékes kórházban (21. nap) enyhe vesemegnagyobbodás és nyaki limfadenomegália igazolódott, a laborvizsgálatok emelkedett salakanyag szinteket jeleztek a szérum húgysav (seUA) és LDH (laktát dehidrogenáz) értékek enyhén emelkedett szintje mellett. Parenterális antibiotikum (amoxicillin/klavulánsav), angiotenzin konvertáz enzim inhibitor (ACE-I) kezelés indult szoros monitorizálás mellett. Progresszió miatt lökésszteroid (25 mg/kg metilprednizolon) kezelést alkalmaztak, de a beteg állapota nem javult, ezért átvételét kérték a Klinikánkra (29. nap)(Ábra 1.).

A súlyos állapotú gyermek első észlelése során a kardiopulmonális stabilitás mellett oliguriát észleltünk folyadéktúlerhelés jelei nélkül. Laborvizsgálata súlyos veseelégtelenséget jelzett hiperkalémiával, metabolikus acidózissal. Ezek háttérében sem a képalkotó vizsgálatokkal, sem a tenyésztéses vizsgálatokkal nem tudtunk oki tényezőt azonosítani. Tekintettel a súlyos AVE -re folyamatos vesepótló kezelés (CRRT) indult, és ezzel párhuzamosan az etiológiai okok tisztázása érdekében vesebiopszia történt. A kórszövettani vizsgálat során infiltráció, akut tubuláris sérülés és megőrzött glomeruláris szerkezet látszott. Az immunfluoreszcencia negatív lett, immunlerakódások sem látszóttak, így tubulointersticiális nefritisnek vélelmeztük (Kép 1: ábra a-b). Kezelését nagy dózisú, parenterális lökésszteroid kezeléssel (1 g/1,73 m^2) egészítettük ki, mely mellett a vesefunkció gyorsan javult, normalizálódott. Elbocsátásakor (42. nap) a normál veseműködésű beteg szteroid terápiájának fokozatos leépítését kezdtük meg.

Egy hónappal később (80. napon) hirtelen állapotromlása hátterében újonnan fellépő AVE tünetei mellett hepato-szplenomegalia volt észlelhető. Laborvizsgálatai anémiát, trombocitopéniát jeleztek extrém magas fehérvérsejtszámmal. Mind a vérkenet, mind a csontvelői aspirátum áramlási citometriás vizsgálata megerősítette a leukémia diagnózisát. A társuló AVE a klinikum tükrében TLS szövődményének felelt meg. A kezelés részeként citaferézis és ismét CRRT kezelés vált szükségessé. Az eredeti vesebiopsziás mintát ekkor revideáltattuk, mely során igazolódott a diffúz monoklonális CD3-, TdT- és CD99-pozitív sejtes infiltráció, ami igazolta a T sejtes akut limfoid leukémiát (ALL) (Kép 1:c–f. ábra). Néhány nappal később a beteg általános állapota javult, és az Onko-hematológiai osztályra került, ahol kemoterápiás kezelése a protokollnak megfelelően elindult (ALL-Berlin-Frankfurt-Münster 2009 protokoll). Vesefunkciója stabilizálódott (glomeruláris filtrációs ráta (GFR): kb. 50 ml/perc/1,73 m²), remissziót követően csontvelő transzplantáció történt.

Sajnos 18 hónappal a kezdeti diagnózis után a beteget központi idegrendszeri ALL-relapsus következtében elvesztettük (Ábra 1).

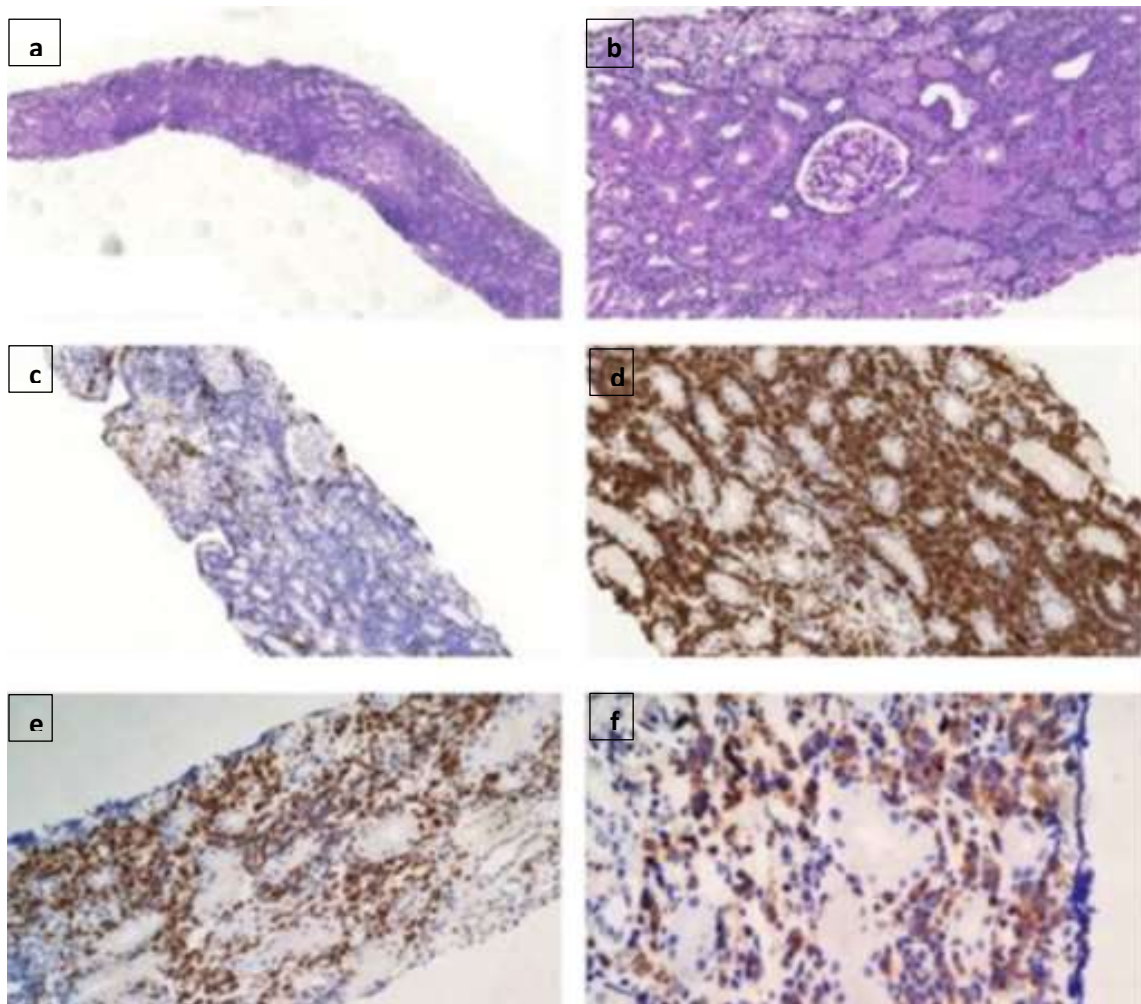
ÁBRA 1: A beteg részletes kórtörténete, laborvizsgálati eredményei időrendi sorrendben

<u>Területi kórház (21.nap)</u> Fizikális vizsgálat: • enyhén megnagyobbodtak vesék (hosszú átmérő: 13 cm), • enyhén megnagyobbodott nyaki nyirokcsomók • magas vérnyomás (150/90 Hgmm) Laborleletek: • Fehérvérsajt (Fvs): 9,64 G/L (normál t.: 4,5–11,5 G/L) • Hemogloblin (Hgb): 131 g/L (normál t.: 110–145 g/L) • Trombocita (Thr): 229 G/L (normál t.:150–400 G/L) • vérkenet negatív • SeCr: 158 umol/L; (normál t.: 35–106 umol/L) • GFR: 34 ml/perc/1,73 m² • urea: 6,5 mmol/L (normál t.: 1,8–6,4 mmol/L) • seUA: 657 umol/L (normál t: 106–348 umol/L)	Klinikai felvétel (29. nap): Fizikális vizsgálat: • kardiopulmonális stabilitás: pulzusszám: 100/min; vérnyomás: 90/60 Hgmm, Kapilláris újratelődési idő: <2 s; szaturáció: 99% (szobalevegőben) • Diurézis jelentősen csökkent (80 ml/nap), de ödémaképződés, folyadékútléthereltség nincs • Hasi periumbilikus nyomásérzékenység Laborvizsgálatok: • Fvs: 22,7 G/L, Hgb: 131 g/l; Thr: 189 G/L; • Vérkenet: enyhe limfocitózis atipikus sejtek nélkül • LDH: 1050 U/L • SeCr: 459 umol/L, GFR: 12 ml/perc/1.73 m2, urea 29 mmol/L, K: 8,7 mmol/L; pH, 7,23 Képkalkotó vizsgálatok: • Hasi ultrahang: vesék (Átmérő:13 cm) • Nyaki ultrahang: nyaki limfadenomegalia (átmérő: <1 cm) Mikrobiológiai vizsgálatok: • Bakteriális tenyészetek: negatív • Vírus szerológia: negatív HAV, HBV, HCV, HIV, CMV, EBV, adenovírus, RSV, influenza, parainfluenza, mycoplasma, parvovirus B19, Legionella, hantavirus	
<u>Egy hónappal később (80. nap)</u> Fizikális vizsgálat: • hepato-szplenomegalia • diuretikum rezisztens oligúria Laboreredmények: • Fvs: 194 G/L Hgb: 98 g/l, Thr: 47 G/L, • Áramlási citometria (csontvelő): 56%-a T-limfoblaszt (CD7, CD99, TdT és cyCD3 pozitív) • LDH: 12 948 U/L • SeCr: 246 lmol/L; GFR: 22 ml/perc/1.73 m2, urea: 8,4 mmol/L • seUA: 863 lmol/L; • szérum foszfát szint (seP): 5,8 mmol/L (normál t.: 0,8–1,55 mmol/L) • szérum kálium szint (seK): 4,3 mmol/l; • szérum total kalcium szint (setCa): 3,26 mmol/l (normál t.: 2,1–2,6 mmol/L) • szérum ionizált kalcium szint (seiCa): 1,75 mmol/l (normál t.: 1,13–1,32 mmol/L)		

KÉP 1: Vesebiopszia során nyert minta szövettani feldolgozása:

Kezdeti festés: (a) PAS festés: megőrzött glomeruláris szerkezettel kis kerek intersticiális limfocita infiltráció (b) PAS festés: Fokozott nagyítással: diffúz intersticiális infiltráció látható lapított tubuláris epitéliummal immunlerakódások nélkül.

Utólag kiegészített festés: (c) anti-CD 20 festés, és (d) anti-CD 3 festés: minimális B-sejt komponenst mutat anti-CD20 marker és $> 95\%$ CD3-pozitív T-sejt komponens, ami a monoklonális szövetszaporulatra utal (e) TdT festés és (f) anti-CD99 festés: amely megerősíti a leukémia diagnózisát.



Irodalmi áttekintés

I. A vese élettana

A vese alapvető funkcionális egysége a nephron, melyből a felnőtt emberi vesében kb. 800.000 – 1.000.000 található. A nefron egy vakon végződő képlet, amely a glomerulusból, az azt körülölelő Bowman-kapszulából és a tubuláris rendszerből áll. A glomerulusok szűrőként működnek, a plazmafehérjéken és a nagy molekula-aggregátumokon kívül a plazmából mindent átengednek a tubuláris térbe.

A tubuláris rendszer fontosságát jelzi, hogy a glomerulusok által szűrt, átlagosan kb. napi 180 liter filtrátum közel 99%-a módosul a tubulussejtek által (reabszorpció, szekréció) és végül kb. napi 1,5 liter vizelet termelődik (4).

I/1. Tubuláris rendszer

A vesetubulus szerkezetileg három szegmensre oszlik:

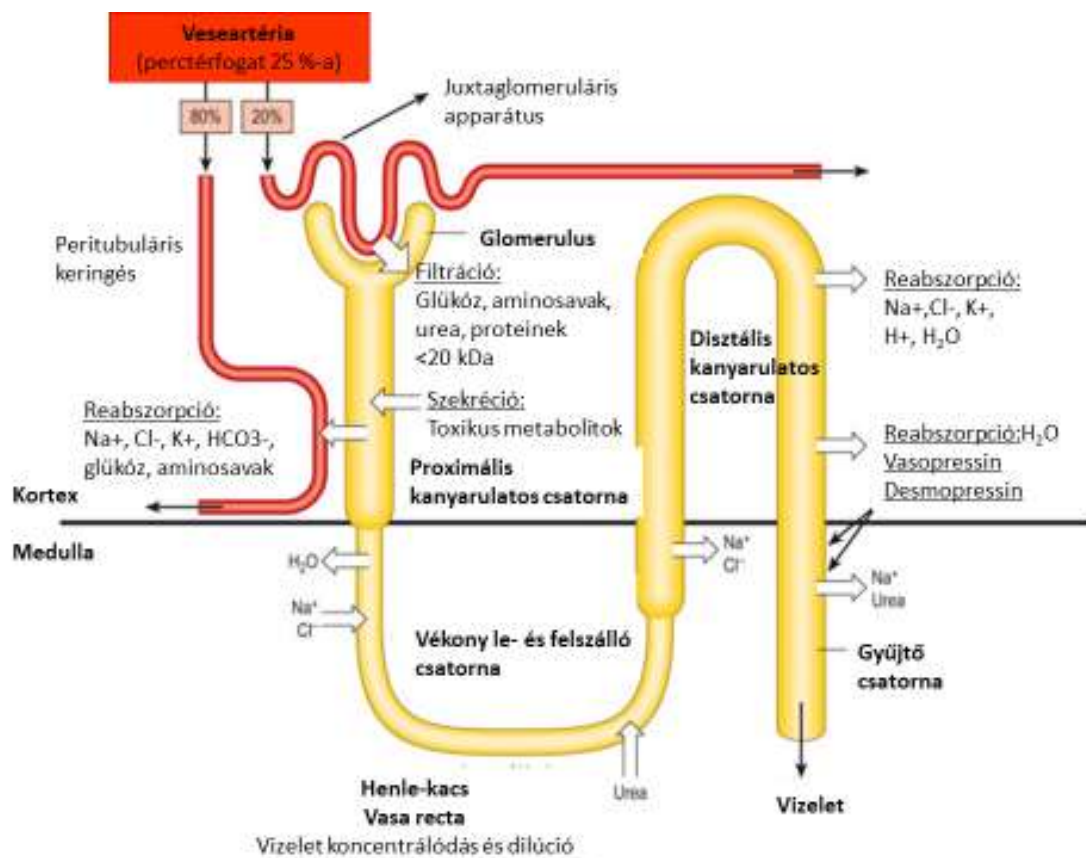
a proximális, a középső vékony (Henle-kacs) és a disztális szegmensre, amelyek egy arborizált gyűjtőrendszerbe vezetnek.

A proximális és a disztális tubulusok a vesekéregben, a veseállomány külső rétegében helyezkednek el, míg a Henle-kacs és a gyűjtőcsatornák a medullába, vagyis a veseparenchima belső részébe nyúlnak (5) (Ábra 2.).

A tubuláris epitélium vastagsága egy sejtrétegnyi, és a sejtek szorosan illeszkednek egymáshoz, így biztosítva a teljes elválasztását a tubuláris folyadéknak és a peritubuláris plazmának, és ezzel a két rész közti koncentrációgrádiens fenntartását. A proximális tubulus számos mikrovillussal rendelkező, magas columnális epitelsejtből áll, melyek jól fejlett endoplazmatikus apparátusuk révén kifejezetten aktívak a reabszorpciós folyamatokban.

ÁBRA 2: A nefron és funkciói

Forrás: Quizlet.com /Filtration-and-reabsorption-in-the-kidney oldalról adaptálva (6)



A tubuláris szűrlet koncentrációja a Henle kacsokban történik, a hipertóniás medulláris interstícium (egyre növekvő urea és különböző ion koncentráció grádiens) segítségével (5).

A tubulusokban végbemenő transzport folyamatok egyike a passzív transzport, mely során a molekulák a koncentrációgrádiens mentén, illetve kapcsolt transzporterek segítségével mozognak. Az ATP felhasználást igénylő, aktív transzport legfontosabb eleme az elsősorban a proximális tubulusban zajló nátrium (Na)-reabszorpció, melynek feladata a vér magas Na koncentrációjának fenntartása. Tekintettel ezeknek a sejteknek a fokozott sérülékenységre, energiaigényes folyamatokhoz köthető csökkent hipoxiatűrő képességére, a tubuláris markerek révén a vesekárosodások korai felismerését tehetik lehetővé (5).

II. Onko-nefrológia

Az onko-nefrológia fogalma összegzi azokat a nefrológiai entitásokat, melyeket elsősorban onkológiai/hematológiai betegeknél tapasztalunk. Ennek a jelentősége egyre nő a gyermekgyógyászatban is, hiszen az egyre magasabb hemato-onkológiai betegszám mellé – a kiterjedt kutatások, fejlesztések eredményeként létrejövő egyre hatékonyabb, célzottabb kezeléseknek köszönhetően – egyre jobb túlélési adatok társulnak (7). Egyre nagyobb jelentőséget kap az életminőség, és a kezelések következtében kialakuló potenciális szervkárosodások megelőzése.

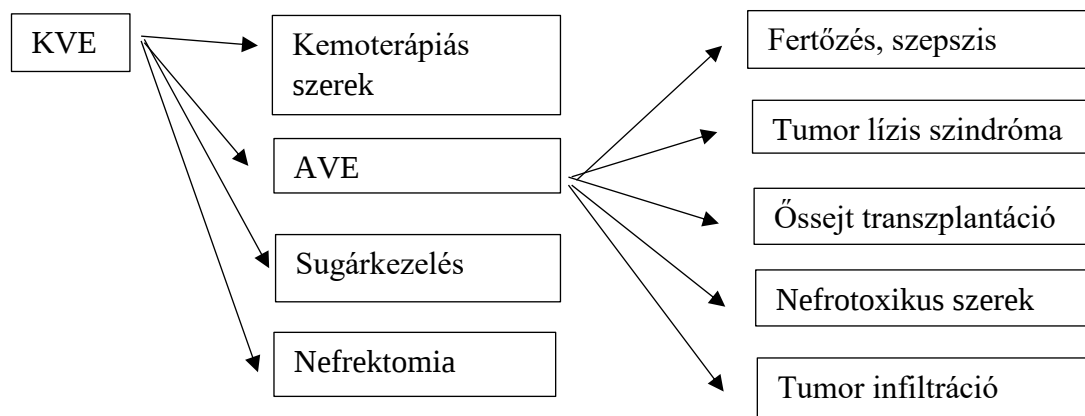
Az irodalmi adatok szerint a daganatokhoz köthető krónikus problémák között a 4. helyen állnak a kiválasztó és endokrin rendszert érintő változások (a kardiális betegségeket, a második malignitást és a pulmonológiai eltéréseket követően) (8). A betegek mintegy 2,5–30%-a lesz krónikus vesebeteg, prevalenciát is elemző vizsgálatok eredményei szerint a foszfát és magnézium reabszorpció elégtelensége 8%-ban, a tartós albuminuria 14,5%-ban, a magas vérnyomás pedig 15%-ban alakul ki. A végstádiumú veseelégtelenséghez társuló, tartós dialízisigénynek azonban alacsony az előfordulása (0,4-0,5%) (8-14).

A végstádiumú veseelégtelen felnőtt betegek elemzése során az anamnézisben 11%-ban szerepelt daganatos megbetegedés és 6%-ban volt ez a veseelégtelenség primer oka is (15). Az ilyen módon vesebeteggé vált betegek mortalitási mutatói is rosszabbak; a mortalitási ráták között mintegy 25%-os különbség van (16).

A transzplantációs várólisták adatai szerint a daganatos betegséget túlélők között 1,2%-ban alakult ki végszervkárosodás, ezen belül pedig a veseelégtelenség a leggyakoribb (40%) (17). A vesetranszplantációt követően a graft túlélés nem tér el a tumormentes betegeknél látott eredményektől (18).

A fentiekből is látszik, hogy a vese állapota csak kevésbé befolyásolja a késői mortalitást, azonban az életminőség, és a krónikus veseelégtelenség (KVE) fokozott rizikója miatt fontos tényező (7) (Ábra 3).

ÁBRA 3: A KVE legfontosabb onko-nefrológiai tényezői



II/1. A krónikus veseelégtelenséghez járuló legfőbb faktorok:

- A **kemoterápiás szerek** direkt, indirekt hatások és kumulatív dózishatás eredményeképpen is okoznak károsodást (19-22). A legnefrotoxikusabb gyógyszerek közé tartoznak a platinaszármazékok: a ciszplatín közvetlenül is okoz glomeruláris és/vagy tubuláris sérülést, kumulatív dózisa pedig összefüggésbe hozható a KVE kialakulásával ($\geq 200 \text{ mg/m}^2$ dózis mellett magas a kockázat); a karboplatin kevésbé nefrotoxikus, inkább a késői nefrotoxicitása jelentős.

Jelentőséggel bír továbbá a nagy dózisú metotrexát ($\geq 1000 \text{ mg/m}^2/\text{dózis}$) a kristály nefropátia kialakulásával, és az alkilálószerke (ciklofoszfamid (CFM), ifoszfamid (IFM)), melyek metabolitjai toxikusak.

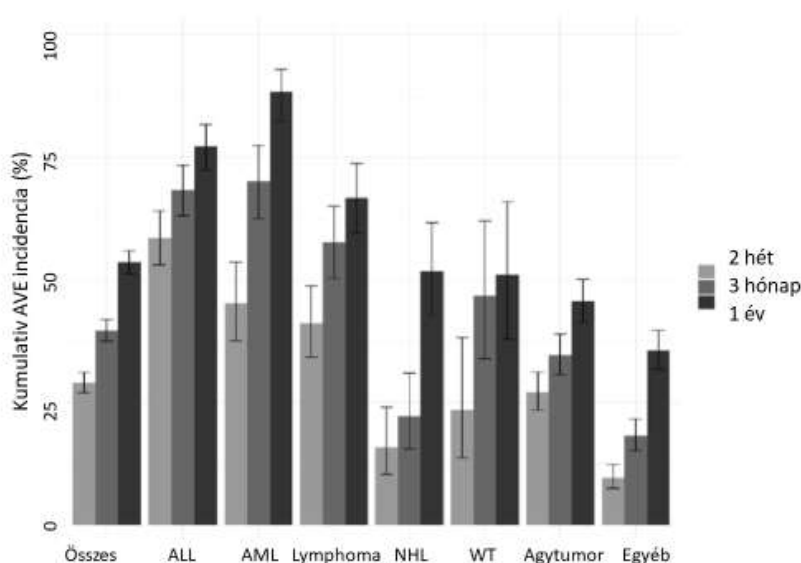
- Az **különböző kezelési stratégiák**, mint a vesék régióját érintő sugárterápia, nefrektómia hatásai egyértelműek (20, 23).
- Az **AVE** igazoltan fokozza a krónikus vesebetegség (KVE 3) kialakulásának kockázatát (akár a vesefunkció teljes helyreállítása után is), mely 1,5–2,5-szer gyakrabban fordul elő a hemato-onkológiai rizikócsoportban, mint átlag populációban (9, 15, 24). A 3–5 éves utánkövetéses vizsgálatok szerint az AVE-n átesett betegek 40–50%-a mutat később KVE-re utaló jeleket (25-29).

Az AVE epizódok közel fele a diagnózistól számított két héten belül következnek be, a diagnózis felállításától számított medián a kilencedik napon jelenik meg átlagosan. A gyermekkori tumoros betegséget túlélők 26%-nak volt a kezelés során minimum egyszer renális diszfunkciója (30). A KVE szignifikáns kockázati tényezői a férfi nem, a diagnóziskori alacsonyabb GFR, a nagyobb számú AVE epizód (≥ 4) és nefrektómia voltak Park és munkatársainak nagy betegszámú retrospektív elemzése alapján, az AVE súlyossága kevésbé volt meghatározó (30). A vese-specifikus hosszútávú következmények szempontjából az AVE fenállási ideje is jelentős, az azt követő 72 órás periódus a legmeghatározóbb (19). A felnőtt tanulmányokkal ellentétben a gyermek populációban az AVE leggyakrabban a hematológiai malignitásokban fordul elő (30), és nem a vesetumorokban, ami gyermekek esetén elsősorban a Wilms-tumort (WT) jelenti (Ábra 4).

ÁBRA 4: Az AVE előfordulása a gyermekeknél a különböző típusú daganatok esetén 2 héten, 3 hónapon és 1 éven belül.

Forrás: Park PG és munkatársainak 2019-es közleményéből adaptálva (30)

Jelmagyarázat: AML: akut mieloid leukémia, NHL: non-Hodgkin limfóma



II/2. Az akut veseérintettség leggyakoribb okai:

- **Tumor okozta változásokhoz** tartozik a vesék tumoros infiltrációja, mely gyakran okoz vesemegnagyobbodást (4–47%) (31), de AVE-t csak ritkán (1%) (32). A tumor okozta elzáródások azonban jelentősek a kiválasztó rendszer kompressziója által kiváltott postrenális veseérintettség miatt.
- A **fertőzések, szepszisek** esetén az AVE patomechanizmusa multifaktoriális, hiszen a gyulladásos mediátorok, hemodinamikai változások mellett maga a gyógyszeres kezelés is nefrotoxikus hatású lehet (33-36).
- A potenciálisan **nefrotoxikus gyógyszerek** száma magas, a már korábban említett kemoterápiás szerek mellett számos, a mindennapi gyakorlatban használt gyógyszer (antibiotikum/antimikotikum/antivirális kezelés) is okozhat vesekárosodást (37-38).

A tubuláris rendszeren keresztül eliminálódó gyógyszerek a sejteken keresztül lépnek ki a vizelettérbe. Az anionos jellegű gyógyszerek sejtből történő kijutását biztosító anion transzporter sérülése esetén a gyógyszerek bennrekednek a sejtben, tubuláris sérülést okozva, mely a kationos gyógyszereknél jellemzően nem fordul elő. A lipidoldékony szerek szabad diffundálása miatt eltávolításuk fokozott hidrálással javítható (5).

A betegek nefrotoxikus gyógyszer-expozíciójának mértéke többféle módon kalkulálható. Ehrmann és munkatársainak módszere szerint minden nefrotoxikus gyógyszer 1 pontnak minősül, mely mindennapra kalkulálható. A gyógyszerlista alább látható (Táblázat 1) (38).

TÁBLÁZAT 1: A legfőbb nefrotoxikus gyógyszerek

Forrás: Ehrmann S és munkatársainak 2019-es közleményéből adaptálva (38)

Kardiovaszkularis gyógyszerek	• Diuretikum: tiazid, furoszemid, spironolakton • ACE-I terápia • Angiotensin II receptor blokkoló
Antibiotikum	• Vankomicin • Aminoglikozidok: amikacin, gentamicin, netilmicin • Magas dózisú beta-lactam: (pl: amoxicilli ≥ 100 mg/kg) • Rifampicin • Szulfadiazin • Kotrimoxazol
Antivirális gyógyszer	• Nucleozid inhibitorok: aciclovir, adefovir, cidofovir, tenofovir, indinavir, foscarnet
Antifungális gyógyszer	• Amphotericin B • Vorikonazol
Immunosuppresszor/kemoterápia	• Ciszplatin • CFM, IFM • Metotrexát (MTX) • Ciclosporin • Tacrolimus, everolimus • Micofenolát mofetil • Immunoglobulin
Egyéb	• Nem-szteroid gyulladáscsökkentők (acetylsalicil-sav is) • Mannitol • Litium • Zoledronsav • Jódzott kontrasztanyag • Gadolinium

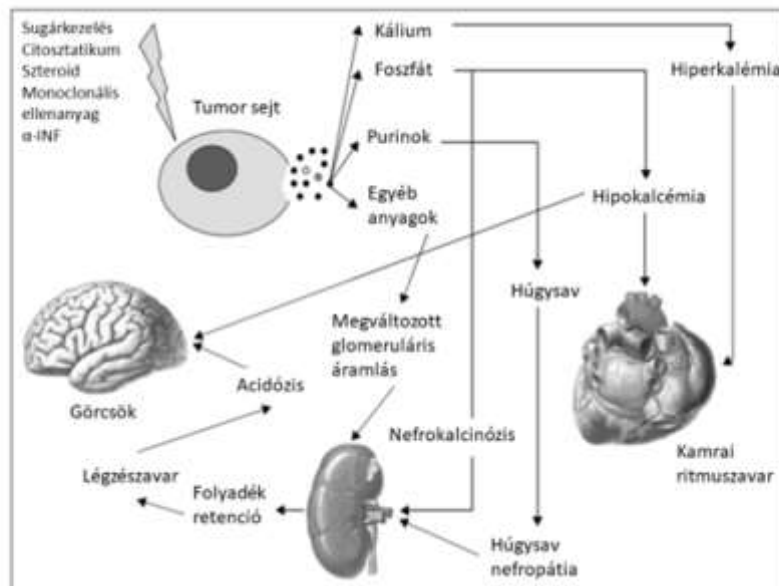
- Az **őssejt-transzplantáció** gyakori szövődménye az AVE. Ez időrendben különböző okok miatt jöhet létre: az ezt övező napokban hipovolemia, gyógyszertoxicitás, esetlegesen tumor lízis fordul elő, az első hetekben pedig neutropeniás szepszis. Az első hónapokban a fentiek mellett találkozhatunk a hepatorenális szindrómát okozó szinuszoid obstruktív szindrómával, és a transzplantáció asszociált trombotikus mikroangiopátiával is. Akut dialízis kezelésre 3%-ban lehet szükség (39-41).
- A **TLS** az egyik legsúlyosabb, potenciálisan életveszélyes onkológiai, sürgősségi állapot, amelyet a hiperurikémia, hiperfoszfátémia, hiperkalémia és hipokalcémia

kvartettje jellemez. Pontos előfordulási gyakorisága nem tisztázott, a szakirodalomban 3–30% található (42-45). Ezen belül a TLS-AVE előfordulási aránya 9–45%, amely agresszív betegségek esetén 75%-ra is emelkedhet (46). Elsősorban a magas a proliferációs rátájú, jelentős méretű tumorok, és/vagy az alkalmazott citotoxikus terápiára kifejezetten érzékeny a betegek esetén számíthatunk rá. Az elmúlt időszakban a target specifikus, egyre hatékonyabb kezelések eredményeképpen a TLS incidenciája növekszik (47, 48).

A TLS a tumorsejtek szétesése során felszabaduló intracelluláris anyagok révén jön létre a kemoterápiás kezelés előtt, spontán vagy annak kezdetét követően (43) (Ábra 5).

ÁBRA 5: A TLS patofiziológiája

Forrás: Bruce D Cheson 2009-es közleményéből adaptálva (49)



A sejtlízist követően először a seK görbéje emelkedik, ezt követi néhány órás késéssel a seP és seUA szintje (45, 50). Tünetei kezdetben nem specifikusak, gyors progresszió esetén azonban súlyos szervkárosodások alakulhatnak ki, melyek jelentkezhetnek veseelégtelenség (a TLS-AVE definíciója szerint a SeCr szintje a normál felső határának

másfélszeresénél nagyobb vagy egyenlő), görcsrohamok, szívritmuszavarok és tüdőödéma képében. Eredményük képpen pedig a TLS morbiditási és mortalitási rátája magas (51, 52). Gyermekkorban egyértelműen a veseérintettség megjelenése dominál, de a dialízis kezelés aránya inkább alacsony (2–4%).

Kritériumrendszere Cairo és Bishop nevéhez köthető (2004) (Táblázat 2), jelenleg ennek módosított változata érvényes (2018), mely szerint a 4 fő laborparaméterből minimum kettőnek abnormális szinttel kell rendelkeznie 24 órán belül a kemoterápia megkezdése idején (- 3 nap - + 7 nap) (53, 54). Hande és Garrow (1993) fogalmazta meg a laboratóriumi és klinikai TLS definícióját, amely különbséget tesz a csak laboratóriumi eltérést mutató és a klinikai tünetekkel is rendelkező betegek között (50, 55). A klinikai TLS (CTLS) diagnózisának kritériumai megkövetelik a laboratóriumi TLS (LTLS) jelenlétét, valamint egy vagy több klinikai szövődményt.

TÁBLÁZAT 2: Cairo és Bishop féle kritériumrendszer

Forrás: Cairo MS és Bishop M 2004-es közleményéből adaptálva (53)

a: A laboratóriumi eltérések közül legalább kettőnek egyidejűleg fenn kell állnia a kemoterápia indítása körüli periódusban (megelőző 3 és azt követő 7 napon belül)

b: más okokkal, terápiás ágenssel nem magyarázható görcstevékenység

LTLS ^a	
• seUA	≥476 μmol/L
• seK	≥6.0 mmol/L
• seP	≥2.1 mmol/L gyermekeknél
• Kalcium	≤1.75 mmol/L
KTLS	
• SeCr szint ≥ 1.5x az életkorra és nemre korrigált normál érték felső határánál	
• Szívritmuszavar vagy hirtelen halál	
• Görcs ^b , tetania vagy tünetes hypocalacemia	

Konzervatív kezelése (British Hematology Standards Committee 2015-ben megalkotott útmutatója) során kiemelt szerepet kap a megtartott vesefunkció melletti fokozott hidrálás (2–3 L/m² káliummentes oldat), poliuria elérése túltöltés nélkül (50, 56, 57); bár ez csak lassítani képes a TLS folyamatát, megelőzni nem (58). A seUA csökkentő

konzervatív kezelés, mint allopurinol, allergia esetén febuxostat (59) és rekombináns urát-oxidáz (rUO: Rasburicase) közül igazán hatékonyan a legutóbbi képes csökkenteni az seUA szintet (4 óra alatt – 85%-kal) (46), ám a súlyos AVE előfordulási gyakorisága és a dialízis szükségessége emellett sem csökkent; talán csak az enyhébb AVE esetek száma mérséklődött (46, 59-64).

A TLS-AVE első leírásban kristályfüggő urát-nephropátiaként szerepelt (50, 65), feltételezve, hogy a nagy mennyiségű húgysav a disztális tubulusokban és a gyűjtőcsatornáknak luminalis obstrukciót alakít ki, melyet a hiperfoszfatémia krisztallogén tulajdonsága is fokoz. A későbbiekben azonban számos más, kristályfüggetlen patomechanizmus is leírásra került (66, 67). A modellek a gyulladásgátló és antiangiogén tulajdonságokkal rendelkező anyagok (pl. nitrogén-monoxid) inaktivációját, adeonozin kiáramlást, sejtörmelékből álló embóliák képződését jelezték (45, 66, 68-70), a legújabb kutatások pedig az extracelluláris hisztonok jelentős szerepét feltételezik (71).

III. Akut veseelégtelenség diagnosztika

III/1. Kritériumrendszerek

Az AVE-t klinikailag nehéz definiálni, amit jól tükröz, hogy az elmúlt évtizedek alatt több mint 35 féle definíció született a témakörben (72). A kezdeti nevezéktan még az alcsoportok között nem tett különbséget, majd az áttörést a 2004-ben megjelent Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Renal Disease (RIFLE) kritériumrendszer megalkotása jelentette. Ezt követte 2007-ben az Acute Kidney Injury Network (AKIN) és 2012-ben a Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) által megfogalmazott rendszerek megjelenése; melyeknek újszülöttekre, gyermekekre történő adaptációja is megtörtént (a RIFLE gyermekadaptációja: pediatric Risk,

Injury, Failure, Loss, End Stage Renal Disease: (pRIFLE)) (73, 74). Ezek az újabb kritériumrendszerek a korai felismerés mellett az etiológiai alapú kezelést hangsúlyozzák.

Mindhárom fenti definíciórendszer használatos a mindennapokban, melyek a SeCr szint abszolút értéke mellett annak relatív emelkedését is figyelembe veszik, kiegészítve azt a 6–24 órán belüli vizeletmennyiséggel (Táblázat 3). A vizeleürítés mennyisége tekintetében a pRIFLE fogalmaz meg gyermekgyógyászati ajánlást.

A pRIFLE rendszer kritikus állapotú gyermekek prospektív adatainak felhasználásával készült, és megbízható módszer az AVE súlyosságának jellemzésére. Az összehasonlító vizsgálatok szerint a pRIFLE több AVE beteget (gyakran R-AVE-stádiumba tartozót) azonosít, mint a KDIGO és AKIN rendszerek (73, 75-77).

TÁBLÁZAT 3: AVE Kritériumrendszerek

Forrás: Calvert S és Shaw A 2012-es közleményéből adaptálva (77)

Klasszifikáció	Besorolás	seCr	Vizeletmennyiség
pRIFLE	R: rizikó	eGFR csökkenés $\geq 25\%$	0,5 ml/kg/ó 8 órán át
	I: sérülés	eGFR csökkenés $\geq 50\%$	0,5 ml/kg/ó 16 órán át
	F: kimerülés	eGFR csökkenés $\geq 75\%$ (v 35 ml/perc/1.73 m ²)	0,3 ml/kg/ó 24 órán át vagy anuria 12 órája
	L: elégtelenség	perzisztálása > 4 hét	
	E: végstádiumú veseelégtelenség	perzisztálása > 3 hónap	
AKIN	1	seCr emelkedés $\geq 50\%$ / az abszolút seCr növekedés 0.3 mg/dl 48 órán túl	
	2	seCr emelkedés $\geq 100\%$	
	3	seCr emelkedés $\geq 200\%$	
KDIGO	1	seCr emelkedés $\geq 50\%$ 7 napon belül / a seCr növekedés 0.3 mg/dl 48 órán belül	>0,5 és ≤ 1 ml/kg/ó
	2	seCr emelkedés $\geq 100\%$	>0,3 és $\leq 0,5$ ml/kg/ó
	3	seCr emelkedés $\geq 200\%$ / seCr növekedés ≥ 4 mg/dl / eGFR < 35 ml/perc/1.73 m ² / dialízis igény (neonatólis cut-off: seCr > 2.5 mg/dl)	$\leq 0,3$ ml/kg/ó

III/2. Kreatinin és GFR

A seCr egy késői marker, szintje a vesesérülést követően 48–72 óra múlva kezd el emelkedni (78), amikor már a glomeruláris funkció közel 50%-kal lecsökkent. A szintje számos külső

tényezőtől függ, mint például izomtömeg, hidratáltság; ugyanakkor szekretálódik is a tubuláris térbe, mely különösen a kisgyermekeknél, csecsemőknél lehet jelentős.

Részben emiatt a seCr változása a diagnosztikus, amit a bazális seCr értékhez viszonyítva határozzunk meg, mely intervallumtól függően lehet (72):

- 7 napon belül mért seCr
- egy éven belül, nem veseérintettséghez társulóan mért seCr
- ezek hiányában, az életkor és nem szerinti normál seCr

A seCr értéknél pontosabb képet mutat a vesék állapotáról a vesék tisztító kapacitását mutató GFR érték (ml/perc/1.73 m²). A glomeruláris filtrátum meghatározásával, az egy perc alatt megtisztuló vérmennyiséget kalkulálják m² felületre vonatkoztatva, mely endogén markere, de nem a „gold standardja”, a seCr (79).

Számos GFR kalkuláció született az utóbbi húsz évben. Az egyik legigéretesebb molekulának a szérum cisztatin C (seCysC) bizonyult (79, 80), mely szintén nem független jelzőmolekula (szintjére hatással van a szteroid kezelés, a hipotireózis, a diabétesz mellitusz, dohányzás), de mérése különösen előnyös azoknál, ahol az életkornak megfelelő izomtömeg lecsökken (pl. tumoros betegek), és így a seCr érték alulbecsülheti a valódi vesefunkciót (81-83).

Pottel és munkatársai végeztek kiterjedt kutatást a GFR kalkulációk összehasonlítására, illetve azok javítására (84).

GFR számítások: seCr alapú általános: FAS-age, FAS-height, LMR

seCr alapú gyerek: Schwartz-2009, 2012, Schwartz-Lyon, Shull (életkor)

seCysC alapú általános: CAPA, FAS, CKD-EPI

SeCysC alapú gyermek: Berg

vegyes (seCysC és seCr alapú), gyerek: Schwartz, Andersen (85-90).

A fiatal gyermekeknél leggyakrabban a Schwartz szerinti és kamaszkorban az MDRD (Modification of Diet in Renal Disease általi kalkuláció) formulával kalkulálunk. A Schwartz szerinti kalkuláció a seCr szint izomtömeg függősége miatt (mely változását a testmagasság jobban követi, mint a testsúly) a testmagasság segítségével kalkulál (80). Amikor a testhossz ismeretlen, az életkort figyelembe vevő, seCr alapú FAS (Full-Age spektrum GFR) kalkuláció bizonyult a legmegbízhatóbbnak (91), a seCysC alapú kalkulációk közül pedig a CKD-EPI GFR (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinin Equation 2021) kalkuláció (86).

Kalkulációk (92):

Schwartz szerinti számítás: $eGFR = k \times \text{hossz} \div \text{SCr (mg/dL)}$

$k = 0.33$ - koraszülött csecsemőknél <1 éves kor

$k = 0.45$ - érett csecsemőknél <1 éves kor

$k = 0.55$ - 1- 12 éves kor között és kamasz lányoknál

$k = 0.7$ - kamasz fiúk esetén

MDRD formula: $GFR = 175 \times \text{seCr}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times 1.212 \text{ (ha néger)} \times 0.742 \text{ (ha nő)}$

FAS GFR kalkuláció = $107,3 / [\text{SeCr (mg/dl)} / \text{Qcreat (mg/dl)}]$

fiú: $Qcreat = 0,21 + 0,057 \times \text{kor} - 0,0075 \times \text{kor}^2 + 0,00064 \times \text{kor}^3 - 0,000016 \times \text{kor}^4$

lány: $Qcreat = 0,23 + 0,034 \times \text{kor} - 0,0018 \times \text{kor}^2 + 0,00017 \times \text{kor}^3 - 0,0000051 \times \text{kor}^4$

CKD-EPI GFR kalkuláció seCysC értékkel =

ha $\text{seCysC} < 0,8 \text{ mg/L}$: $133 \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.499} \times 0.996^{\text{kor}} [\times 0.932 \text{ ha nő}]$

ha $\text{seCysC} > 0,8 \text{ mg/L}$: $133 \times (\text{Scys}/0.8)^{-1.328} \times 0.996^{\text{kor}} [\times 0.932 \text{ ha nő}]$

III/3. Akut veseelégtelenség észlelését kiegészítő módszerek:

Az „alart” és korai jelző rendszerek

Korai jelző rendszerekhez tartozik a Furoszemid Stressz teszt, mely a gyógyszer adását követően vizsgálja a tubuláris rendszer válaszát, a natriurézist és fokozott diurézis megjelenését (93, 94). Ez az egyetlen olyan teszt, mely a vesepótló kezelés szükségességét előrejelzi (95).

A másik a klinikai gyakorlatban talán kevésbé elterjedt ún. Funkcionális rezerv teszt, mely a vesék tartalékát észleli az emelt fehérjebevitel során megjelenő hiperfiltráció, proteinuria által (93, 94, 96). A mikroszkópos vizsgálatok jelentőségét egyre több helyen hangsúlyozzák, különösen ha azt a beteget is ismerő nefrológus végzi (97-99).

Az “alart” rendszerekhez rizikóbecslések tartoznak. A legismertebb és talán a legelterjedtebb a renal angina index (RAI) (96, 100, 101), mely egy kockázati elemzést és egy sérülési stádiummeghatározást is tartalmaz (Táblázat 4).

TÁBLÁZAT 4: A RAI kritériumrendszere

Forrás: Sundararaju és munkatársainak a 2019-es közleményéből adaptálva (100)

Eredeti vese angina index			Akut vese angina index		
Kockázat elemzés pontszáma			Kockázat elemzés pontszáma		
Karakterisztika	Rizikó	Score	Karakterisztika	Rizikó	Score
PICU felvétel	Közepes	1	Sepsis gyanúja	Közepes	1
Őssejt transzplantáció	Magas	3	Transzplantációs anamnézis vagy akut onkológiai betegség	Magas	3
Gépi lélegeztetés, inotróp támogatás	Nagyon magas	6	>40 ml/kg folyadék és/vagy ET intubálása	Nagyon magas	6
Sérülés score			Sérülés score		
seCr érték változása a bazálisához	Folyadék túltöltés (%)	Score	SeCr érték változása a bazálisához	Score	
Nincs változás	< 5 %	1	Nincs változás	1	
1 < x <1.5 x	≥ 5 %	2	1 < x <1.5x	2	
1.5 < x <2 x	≥ 10 %	4	1.5 < x <2 x	4	
2 < x	≥ 15 %	8	2 < x	8	
RAI vagy aRAI = Kockázat emezési pontszám x sérülés score					
RAI > 8: fokozott rizikóra utal					

A folyadék túltöltöttségre vonatkozó paramétert is tartalmazó Fluid Overload and Kidney Injury Score teszt, a seCr és vizeletmennyiség mellett a nefrotoxikus gyógyszerek mennyiségét is figyelembe veszi (94, 96, 102).

Számos helyen nefrológiai csapatok alakultak, melyek a korai konzíliumok, és a hatékony, korai, preventív terápiás lépések alkalmazásával eredményesen csökkentették az AVE előfordulását (103).

III/4. Vizeletanalízis, mint akut veseelégtelenség marker

Az AVE legtöbbjét isémiás sérülés és toxikus ártalmak okozzák, melyek patofiziológiájában közösek a tubuláris rendszert érintő első sérülések, melyek főképp a proximális részén összpontosulnak. Az első szubletális sérülések következtében a felületi membrán polaritás elvész, a tigh-junctionok megnyílnak (104-106), intratubuláris obstrukció alakul ki a sejtsérülések miatt. A tubulo-glomeruláris egyensúly felborul, gyulladásos ágensek áramlanak a szövetekbe, módosul a veseszövet vérátáramlása (107). A tubuláris transzport folyamatok változásán keresztül pedig detektálható metabolikus változások jönnek létre a vizeletben is.

Ebben a korai stádiumban, a tubuláris markerek szintemelkedései mellett, még a valódi strukturális eltérések és a seCr szint emelkedés megjelenése előtt lehetőség nyílik a diagnózis felállítására. A tubuláris funkciózavarok korai felismerése kiegészítheti a diagnosztikát, ami non-invazivitása révén könnyen, gyorsan elvégezhető (106-109).

Formái:

- ❖ **Frakcionált ürítések (Fe):** A frakcionált ürítéseket 24 órás gyűjtött vizelet ion és kreatinin tartalma, valamint a szérum hasonló paraméterei alapján kalkuláljuk. „Spot” vizeletleletek a számos egyéb befolyásoló tényezők miatt diagnosztikusan nem használhatóak, esetleg kis csecsemőknél fogadható el a napi ritmus hiánya miatt. (110, 111). Fe értelmezését az AVE tükrében a Táblázat 5-ben foglaltuk össze.

Kalkuláció:

$$\text{FeIon (\%)} = 100 \times (\text{seCr (mg/dL)} \times \text{vizelet ion koncentráció (Uion)}) /$$

$$(\text{szérum ion szint (seIon)} \times \text{vizelet kreatinin (uCr) (mg/dL)})$$

FeIon ↑: tubuláris károsodás jele (csökkent reabszorpciós kapacitás)

TÁBLÁZAT 5: Frakcionált ürítések értelmezése az AVE tükrében

Megtartott tubuláris működés: Normál vagy prerenális AVE		Renális (tubuláris zavar): AVE	
FeNa < 1% FeUrea < 31,5 %		FeNa> 2% FeUrea> 50%	
AVE valószínűségi mutatók			
FeNa <2% + FeUrea < 31.5%	54 %	FeUrea > 31,5% + FeNa > 2 % (gyermek), 2.5 % (újszülött)	92%
		„fenti”+ perzisztens oliguria	95 %

❖ Foszfát homeosztázis

A foszfát reabszorpciója is a proximális tubulusban zajlik, AVE epizód során ennek a sérülése is korán megtörténik. Normál vesefunkciójú betegeknél, a Na-függő foszfát kotranszporterek gyors adaptációja révén, a szérumkoncentráció csak minimális emelkedése figyelhető meg még nagy foszfátterhelés esetén is (112, 113). Az akut hiperfoszfátémia általában néhány órán belül – 6-12 órán belül – megszűnik (114).

A szérum foszfát szint csak akkor kezd el nőni, ha a GFR jelentősen lecsökken ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$), mely általában egybeesik az oliguria megjelenésével (114, 115). Ekkor a csökkent glomeruláris filtráció miatt a vesetubulusokban a foszfát szint jóval a tubuláris rendszer maximális reabszorpciós kapacitása (TmP) alatt van, és a foszfát szinte teljes mennyisége reabszorbeálódhat (115).

A szervezet foszfát egyensúlyát a vizelet monitorizálása mutatja meg, mely direkt módon nem korrelál a foszfát-bevitellel (116, 117). A diétás hatásokra (mind foszfátsökkentett, és foszfátdús diéta során) elsősorban a seP szinuszos görbével (24

és 12 órás periodicitás, 16.00 és 03.00 csúcs) leírható lefutása módosul, a hullámozása mérséklődik (118).

A szérumban foszfát élettani normál szintje jelentős különbségeket mutat az életkor függvényében a fejlődés, növekedés miatt (119) (Táblázat 6.).

Táblázat 6. : A gyermekkorban szérumban foszfát szint normál tartománya

Forrás: KDOQI Klinikai 2008-as Guideline-ja alapján (119):

Kor (év)	0-0.5	0.5-1	1-5	6-12	13-20
Szérumban foszfát (mg/dL)	5.2-8.4	5-7.8	4.5-6.5	3.6-5.8	2.3-4.5

Az AVE és a vizelet foszfát kalkulációs értékei változásának a kapcsolata a Táblázat 7-ben látható. Kalkulációk (120):

- FeP: A foszfát frakcionális kiürülése %
Normál tartomány: FeP = 5–20 %
- TRP: foszfát frakcionált tubuláris reabszorpció: meghatározásához a reggeli vizeletürítést követően, éhezés mellett, 2 órán keresztül a hólyagban gyűjtött vizeletből történik.
$$TRP = 1 - ((\text{vizelet foszfát (uP)/seP}) \times (\text{seCr/uCr}));$$
- TmP/GFR: a foszfát tubuláris maximális reabszorpciójának (TmP) a GFR-hez viszonyított aránya, amit a vese foszfát transzportjának értékelésére használunk. Ez lényegében megfelel a seP szint elméleti alsó határának, amely alatt az összes szűrt foszfát újra felszívódna. A TmP/GFR kiszámítása feltételezi, hogy a seP koncentrációja megegyezik a glomeruláris szűrletben lévő koncentrációjával, és a seCr-clearance a GFR-hez közeli. Kalkulálhatunk a Payne formulával, illetve a Bijvoet és Walton normogram segítségével:
$$TmP/GFR = seP - (uP / uCr) \times seCr$$

ha $TRP \leq 0.86$ (86%): $TmP/GFR = TRP \times seP$
ha $TRP > 0.86$ (86%): $TmP/GFR = (0.3 \times TRP) / [1 - (0.8 \times TRP)] \times seP$

TÁBLÁZAT 7: Foszfát homeosztázis és az AVE kapcsolata

Non-renális ok	Renális ok
• FeP ↑ v. N + seP↓ • TmP/GFR↑v.N + seP ↓	• FeP ↓+ seP ↓ • TmP/GFR ↓+ seP↓ • TmP/GFR↑v.N + seP ↑

❖ **A vese tubuláris biomarkerek (BM):** (121, 122)

Az utóbbi évtizedekben számos tubuláris markert azonosítottak, melyek közül a legtöbbet vizsgáltak a teljesség igénye nélkül:

- **uNAG** mint a vesetubulusok funkcionális állapotának indikátora, régóta ismert (123).

Ez az enzim a proximális tubuláris epitélsejt lizoszómáiból származik, és vesekárosodás során kerül a vizeletbe (124).

A uNAG eredményes használatáról a veseérintettség kimutatása tekintetében széles körben születtek tanulmányok (125, 126), melyek szerint ez a molekula volt képes a későbbi dialízisigényt előre jelezni (127). Kemoterápiás kezelése alatt és után kiváló markere a tubulusok funkcionális állapotának (128, 129). Azonban az uNAG-nak sem sikerült különbséget tennie az akut és a krónikus vesebetegségek között (130). Tekintettel az uNAG magas érzékenységre, de a specificitás nyilvánvaló hiányára (igazolódott, hogy szintje a KVE mellett számos egyéb állapotban - mint perinatális asfixia, nehézfém-mérgezés, urológiai rendellenességek, immunológiai veseérintettség, nefrózis szindróma, húgyúti fertőzés - is megemelkedik, az AVE-től függetlenül (130, 131)), BM panel részeként javasolt alkalmazása. A panelben az uNAG korai általános stresszindikátorként használható, míg más BM-k (vizelet neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), Kidney Injury Molecule-1 (Kim-1), vizelet cisztatin C (uCysC)) biztosítják a szükséges betegségspecificitást (130).

Labortechnikailag az uNAG érték meghatározása kolorimetriás VRA-Glc-NAc assay segítségével történik, melyből a vizelet kreatinin érték arányaként határozható meg az

uNAG index (133). Gyermeknél az uNAG életkor függősége miatt javasolt a relatív uNAG-index ($uNAG_{RI}$) használata (134).

($uNAG_{RI}$ = az uNAG-index/életkorfüggő uNAG-index felső határa).

- **uCysC** (135)
- **uNGAL** (136)
- **KIM-1** (137, 138)
- **TIMP2 (tissue inhibitor of metalloproteases-2) és IGFBP7 (insulin-like growth factor binding protein7)** (139)
- **LFAB (L típusú Fatty acid binding protein)** (140)

2022-ben került megfogalmazásra a „AACC guideline”, mely alapján a egy új nomenklatúra fogalmazódott meg (141- 144) (Ábra 6,7):

Preklinikai/Szubklinikai AVE (BM pozitív és seCr negatív): a funkcionális sérülések mellett nincs valódi morfológiai eltérés (145).

Hemodinamikai AVE/Funkcionális AVE (BM negatív és seCr pozitív): a jellemzően tranziens seCr emelkedést potenciálisan reverzibilis hemodinamikai állapot okozza, mely funkcionális változásokat nem vált ki. Jellemzője a volumenfüggő GFR csökkenés, a potenciálisan reverzibilis prerenális AVE (146, 147).

Valódi AVE (BM és seCr pozitív): mind tubuláris, mind glomeruláris változások előfordulnak.

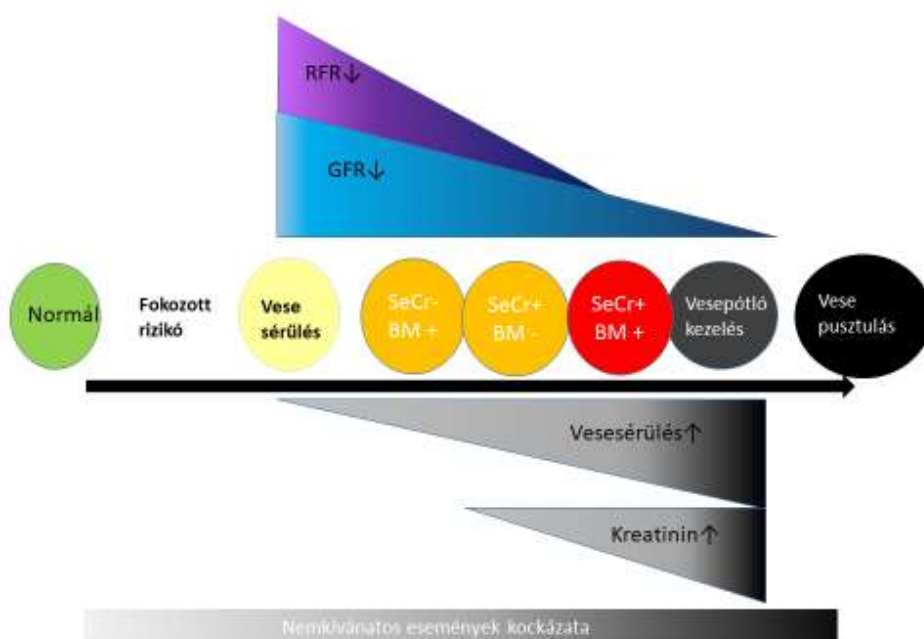
Ábra 6: Az AVE alcsoportok jellemzői

Forrás: Musial K 2021-es közleményéből adaptálva (94)

Sérülés \ Funkció	Hiányzik	Jelen van
Normál	Nincs AVE - Megtartott GFR és - Megtartott tubuláris funkciók	Szubklinikai AVE - Megtartott GFR és - Csökkent tubuláris funkciók
Funkció változás	Funkcionális/haemodinamikai AVE - Csökkent GFR és - Megtartott tubuláris funkciók	Kombinált AVE - Csökkent GFR és - Csökkent tubuláris funkciók

Ábra 7: AVE patofiziológiája

Forrás: Albert C és munkatársa 2021-es közleményéből adaptálva (144)



Anyag és módszertan

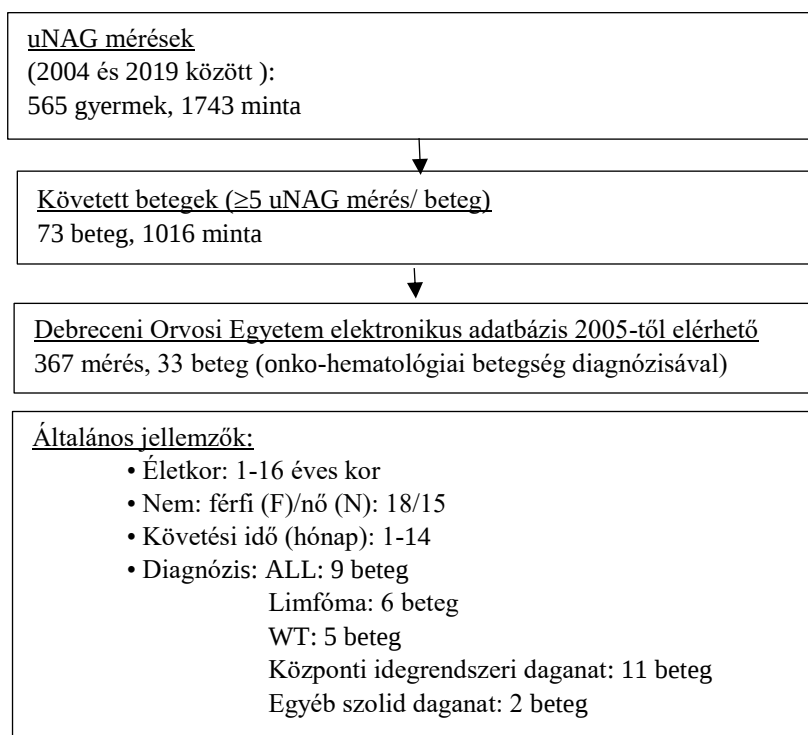
I. Az akut veseelégtelenség megjelenése az AACC guideline alapján

I/1: Betegek

Vizsgálatunkba olyan gyerekeket vontunk be, akiknek 2004 és 2019 között uNAG mérése volt a Debreceni Egyetem Gyermekgyógyászati Klinikáján, és akiknél legalább 5 uNAG mérés történt. Mind a beválogatáshoz, mind az elemzéshez szükséges adatokat a Debreceni Egyetem Klinikai Központ elektronikus adatbázisából (MedSol adatbázis) gyűjtöttük az ambuláns lapok és zárójelentések adatainak segítségével.

Összesen 33 hematológiai-onkológiai betegségben szenvedő 1–16 éves beteget vontunk be (Ábra 8.). A legtöbb beteg ALL-ben szenvedett, de emellett WT, limfóma vagy központi idegrendszeri daganat diagnózisát viselő betegek is beválogatásra kerültek. Két gyermeknek pedig ritka onkológiai betegsége volt: Ewing-szarkóma és csecsemőmirigy-daganat. A retrospektív vizsgálat követési ideje változó volt, az uNAG mérések gyakoriságától függően (1–14 hónap).

ÁBRA 8: Betegbeválogatás, és a betegek klinikai jellemzői



A betegek általános állapotának felmérése és a laboratóriumi paraméterek (vesefunkció, CRP) kigyűjtése mellett a kezelés módját (kemoterápia típusa, antibiotikum kezelés, ACE-I terápia, dialízis), illetve a kezelést reprezentáló adatokat is felhasználtuk a komplex elemzéshez.

I/2. Biológiai paraméterek

Az uNAG meghatározások gyakorisága és időzítése a gyermekhemato-onkológusok javaslatai alapján történtek. Az antineoplasztikus kezelések előtt és alatt rendszeres mintavétel történt az akkor aktuális hemato-onkológiai protokollok alapján, más esetekben – a beteg általános állapotának romlása esetén (pl. fertőzés, daganatellenes kezelések mellékhatásai) amikor a veseműködést is ellenőriztük, kiegészítettük azt az uNAG és a seCysC vizsgálatával. A mintavétel általában reggel, gyakran napi rendszerességgel történt. A minták elemzése a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Orvostudományi Klinikáján valósult meg: az uNAG értékből uNAG_{RI} meghatározása a korábbiakban leírtak szerint zajlott.

A GFR értéket a seCret érték segítségével az életkorra normalizált FAS-age GFR kalkuláció alapján számoltunk (GFR-Creat), a seCysC-ből pedig a CKD EPI GFR egyenlet (2012) alapján kalkuláltunk (GFR-CysC).

I/3. Nefrológiai elemzés

A veseérintettséget a 2022-ben publikált “AACC guideline” szerinti definíciórendszer alapján értelmeztük. Vizsgálatunkban kétféle korai markert (uNAG és seCysC) is alkalmaztunk, az uNAG_{RI} fals pozitív eredményeinek elkerülése miatt.

Az útmutató alapján három csoportot különítettünk el:

- hemodinamikai (prerenális) AVE: seCr pozitív, uNAG és seCysC negatív
- szubklinikai (funkcionális) AVE: seCr negatív, uNAG és seCysC pozitív
- valódi klinikai AVE: uNAG és seCysC és seCr pozitív

A klinikai AVE csoport megfelelt a korábbi AVE besorolásnak, így ezt súlyosság alapján tovább bontottuk, ahol a kategorizálás alapjául a GFR-CysC érték szolgált a pRIFLE kritériumrendszer szerint. Vizsgálatunkba a pRIFLE kritériumok alapján a GFR-szintek változásának megfelelően kimutatott összes AVE-epizódot bevontuk, bár a legtöbb esetben a GFR-CysC értékek az alacsony normál tartományban maradtak.

Az $uNAG_{RI}$ értéket akkor tekintettük pozitívnak, ha ez elérte a legalább 2-t, és ezzel párhuzamosan az $uNAG_{RI}$ -arány emelkedése minimum 1,5 volt ugyanazon beteg korábbi $uNAG_{RI}$ -jához képest, mely utóbbi biztosíték volt annak akut emelkedéséről.

I/4. Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzés az SPSS v.24.0 statisztikai szoftver használatával történt. A GFR-Creat, az $uNAG_{RI}$ és a GFR-CysC közötti korrelációt nem-paraméteres Spearman korrelációs analízissel vizsgáltuk, mivel az $uNAG$ paraméterek a Kolmogorov-Smirnov és Shapiro-Wilk tesztek alapján nem mutattak normális eloszlást. Az $uNAG_{RI}$ értékeket és a napi GFR változásokat ROC görbék mentén elemeztük, ahol a pozitív eseményt a GFR-CysC minimum 25%-os csökkenéseként határoztuk meg (pRIFLE szerint), klinikai és szubklinikai AVE-ban is. Az $uNAG_{RI}$ adatok AVE és nem AVE alcsoportok közötti megoszlását Mann-Whitney teszttel elemeztük.

II. A tumor lízis szindrómához társuló akut veseelégtelenség jellemzése:

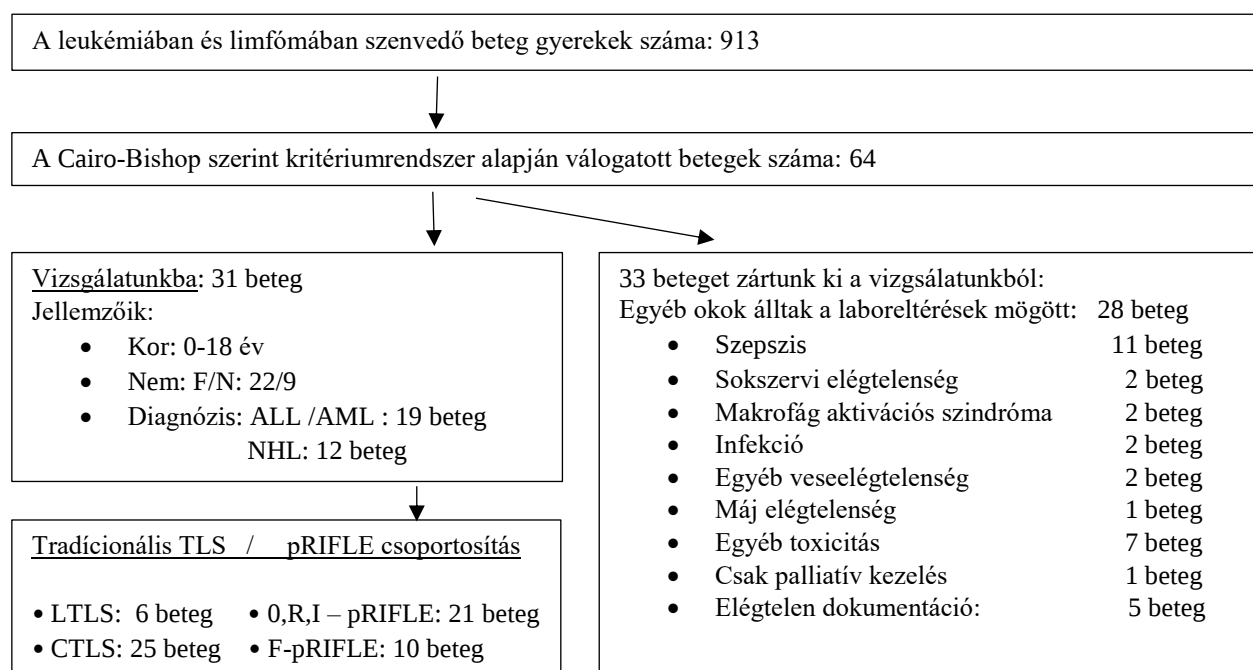
II/1. Betegek

Multicentrikus vizsgálatunkba olyan leukémiában és limfómában szenvedő gyermekek kerültek bevonásra, akik 2006 és 2016 között a fenti diagnózissal megfordultak valamelyik magyarországi orvosi egyetem Hemato-onkológiai Osztályán vagy a Szakrendelésén. (Semmelweis Egyetem, Debreceni Egyetem, Pécsi Tudományegyetem, Szegedi Tudományegyetem). Az elemzéshez szükséges adatokat papír alapú és elektronikus (MedSol

adatbázis) betegdokumentációból, valamint a Magyar Gyermekek Tumor Regiszter adatbázisából nyertük. A tumor lízis szindróma definíciójának megfelelően a bekerüléshez a Cairo és Bishop kritériumainak megfelelően, a meghatározott laborparaméterek közül legalább kettőnek pozitívnak kellett lennie, 24 órán belül.

Országosan 913 leukémiában és limfómában szenvedő gyermek közül a TLS kritériumai alapján 64 beteget válogattunk ki. Közülük 28 gyermek került később kizárára, mert a TLS-től eltérő etiológiai okok igazolódtak a laboratóriumi eltérések háttérében illetve további 5 beteg a hiányos dokumentáció miatt esett ki (Ábra 9).

ÁBRA 9. A betegek kiválasztásának folyamatábrája és a betegek klinikai jellemzői



Összesen 31 (1-18 éves) gyermekbeteget találtunk beválasztásra alkalmasnak, akinek a kezelése a nemzetközi és a Magyar Gyermekek onkológiai Csoport ajánlásai szerint történt. Az egyes centrumokban az alkalmazott kezelési protokollok megegyeztek a hidratálás, az allopurinol használata, és a dialízis indikáció tekintetében. Mivel a vizsgálati időszak

viszonylag hosszú volt, rUO alkalmazása tekintetében nem volt teljesen egységes a betegek kezelése. A vizsgálati időszak tíz éve alatt a betegek körülbelül 50%-a kapott rUO kezelést.

A betegeket kétféleképpen csoportosítottuk:

- A „tradicionális”, TLS súlyosság szerinti csoportosításában a betegeket a LTLS, és CTLS alcsoportokra bontottuk.
- Nefrológiai alapú csoportosítás során a pRIFLE kritériumok alapján két alcsoportot hoztunk létre: az enyhe (pRIFLE: 0,R, I) és súlyos (pRIFLE: F) veseérintettséggel rendelkezők alcsoportjait.

A betegek klinikai és laboratóriumi jellemzőit, kezelését az 7. Táblázat tartalmazza.

A betegek jellemzése során az általános állapot, és kiterjesztett laborvizsgálati eredmények mellett elemeztük a gyógyszeres kezelés (kemoterápia típusa, szteroid kezelés, antibiotikum kezelés, vérnyomáscsökkentő terápia, vazopresszor támogatás), és beavatkozások (mechanikus lélegeztetés, pleurális vagy perikardiális drain, leukocitaferezis, dialízis kezelés) jellegét is. A betegek nefrotoxikus gyógyszer-expozícióját az Ehrmann és munkatársai által publikáltak szerint határoztuk meg. Ezt retrospektív módon kalkuláltuk minden betegnél a TLS kialakulását megelőző öt napos periódusban.

II/2. Nefrológiai besorolás

A vesekárosodás pRIFLE szerinti kategorizálása a Schwartz formula alapján kalkulált GFR-Creat érték segítségével történt. A tubuláris rendszer jellemzéséhez a 24 órás vizeletvizsgálat kémiai analízisének eredményeiből kalkulált adatokat használtuk föl, mely 8/31 betegnél állt rendelkezésre.

II/3. Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzéseket az SPSS 24.0 (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.) segítségével végeztük. A kategorikus

értékeket esetszámban (n) és százalékban (%), a folyamatos adatokat medián értékben (Med) adtuk meg az interkvartilis tartománnyal (IQR). Az alcsoportok háttérjellemzőit Mann–Whitney és Fisher egzakt teszttel hasonlítottuk össze, figyelembe véve az alacsony mintanagyságot és az adatok nem normális eloszlását.

A súlyos TLS-AVE (pRIFLE: F) kialakulása szempontjából ROC görbe segítségével vizsgáltuk a klinikailag fontos TLS laboratóriumi paraméterek változását, és meghatároztuk a cut-off értéket.

Eredmények

I. Az akut veseelégtelenség megjelenése az “AACC guideline” alapján

Eredményeinket az 7. táblázat mutatja, mely tartalmazza a betegek általános paramétereit (1–4. oszlop), a követési időintervallumot (5. oszlop), a veseérintettség jellemzőit (6–8. oszlop). Megpróbáltuk a veseprobléma valószínű okát is kideríteni, melyet a 9. oszlop tartalmaz. Azoknál a betegeknél, ahol a tubuloglomeruláris rendellenesség nem normalizálódott az uNAG vizsgálatok rendszeres elvégzése alatt, kiterjesztettük a megfigyelési időt és folytattuk a követést, bár ekkor már csak seCr mérések történtek. A vizelet mennyiségi adatait nem jelenítettük meg. Az 7. táblázat eredményeit a 8. táblázat összegzi. A követési időszak során a vesefunkciós vizsgálatok mindhárom paramétere (seCr, uNAG, seCysC) egy időben lett levéve. A 26 betegnél, az összesen 213 hónapos követési időszak alatt 60 esetben rögzítettünk legalább egy vesemarker pozitivitást (Táblázat 8., 9.).

TÁBLÁZAT 8: Az AVE epizódok és a krónikus veseérintettség összefoglaló táblázata

Az általános betegadatokat mellett jellemeztük a vesekárosodás epizódjait (pRIFLE kritériumok és az új nomenklátúra szerint), valamint az ok-okozati tényezőket. Krónikus eltérések esetén a megfigyelési időszakon túl is folytattuk a betegek monitorozását.

Rövidítések és szimbólumok:

*: Az uNAG_{RI} értékek pozitív: az uNAG_{RI} min.2 és a növekedési ráta min.1,5x volt a beteg korábbi/bázisértékéhez viszonyítva. Itt a változás mértéke látható %-ban kifejezve

** : N: normál szint; Ø: nincs mérve; ↑: emelt szint

***: pRIFLE kritériumok: R: kockázat, I: sérülés, F: meghibásodás,

▼ : Ez azt jelenti, hogy a nyíl elejétől a végéig állandó probléma van, az értékek a kóros tartományban maradnak.

☞: a GFR csökkent már a megfigyelési időszak elején

ARDS: acute respiratory distress syndrome: akut légzőszervi distressz szindróma

st.p. HD: status post HD: hemodialízis kezelést követő állapot

st. p. neph.: status post nephrectomia: nephrectomiát követő státusz

st.p. SC transpl.: status post stem cell transplantation: őssejt transzplantációt követő állapot

Aspergill.: Aspergillosis

Tu- mor típus	Kor: évek / Nem: F/N	Tumor- stádium	Kezelési protokoll	Követé- si idő (hónap)	Vese epizód karakterisztikája			Veseérintettség feltételezett oka	Kiegészített követési idő		
					Típus	egyéb			Krónikus vesebetegség CSAK GFR-Creat alapján		
						Az vesemarkerek változása					
					Kategória: pRIFLE stádium GFR-CysC / egyéb pozitívum alapján	uNAG _{RI} változás a *	pRIFLE stádium GFR-Creat alapján				
Wilms tumor	3 /N	II/IR	SIOP 2001 WT post	7	GFR _{CysC} poz	N**	Ø**	st.p. nephrect.			
	6/F	III/IR +HR		10	uNAG _{RI} poz	600 %	N	st.p.nephrect, doxorubicin			
	4/F	III/IR		3	uNAG + GFR _{Creat} poz	250 %	R***	st.p.nephrect. doxorubicin			
					klinikai: R	300 %	R				
					uNAG _{RI} poz	150 %	N				
	5/N	III/HR		6	uNAG _{RI} poz	150 %	N				
	2/N	II/IR		8	szubklinikai	150 %	↑**	st.p. nephrect.			
					uNAG _{RI} poz	50 %	N				
Leukémia	12/N	B-ALL	ALL IC- BFM 2002	9	klinikai: I	2900 %	I,	Aspergill.	↓(4 éves követés): KVE 2		
	4/F	c-ALL		13	GFR _{CysC}	N	N	MTX			
					klinikai:R	800 %	R	CFM			
					klinikai: R	100 %	R	Aspergill.			
					uNAG _{RI} poz.	100 %	Ø	ARSD, Asperill.			
					klinikai: I	60 %	N	Aspergill.			
					klinikai: I	100 %	I	st.p. nephrect.,			
	klinikai: I	200 %		I	infekció						
	2/N	HR- ALL.		9	szubklinikai	4900 %	↑	infekció			
					szubklinikai	1400 %	↑	szepszis, CFM			
					klinikai:R	150 %	N	szepszis			
					szubklinikai	900 %	Ø	CFM			
	4/F	c-ALL		4							
	12/F	T-ALL		7	szubklinikai	200 %	N	ACE-I, MTX			
					uNAG _{RI} poz.	900 %	N	ACE-I, CFM, infekció			
					szubklinikai	200 %	N	MTX			
	3/F	ALL		14	klinikai: R	400 %	I	CFM			
					klinikai: R	150 %	I	CFM, Aspergill.			
					klinikai: I	100 %	R	IFM, Aspergill.			
					klinikai: I	1400 %	I	IFM, Aspergill.			
	4/N	pre B- ALL		4	uNAG _{RI} poz.	500 %	N	CFM			
	8/F	r- ALL/2.		ALL-REZ BFM 2002	4	szubklinikai	130 %	N ☹	MTX, IFM donourubicin		
						uNAG _{RI} poz.	100 %	N	MTX, IFM		
		16/F			r- ALL/2.	7	szubklinikai	200 %	N	MTX	↑: 1 hónapig követtük, aztán másik intézménybe került átadásra
							uNAG _{RI} poz.	200 %	N	ACE-I, MTX, Citarabin	
					szubklinikai	Ø	N	st.p. SC transpl.			
Limfóma	8/F	HD, II/A .	GPOH-95		7	uNAG _{RI} poz.	1200 %	N	Rota infekció		
	15/N	HD, IV.			3	uNAG _{RI} poz.	100 %	N ☹			
	15/N	HD, IV.	ABVD		12						
	8/F	NHL	NHL- BFM 95	8	klinikai: I	100%	I	st.p. HD, MTX			
	14/F	T-NHL		7	klinikai: F	300 %	F****	Aspergill.			
	5/N	HD, IV.	BFM LL 2009	3							
	1/N	plx. choroid. tu.	Hunga- rian Brain	3							

Központi idegrendszeri tumor	12/N	astrocytoma	Tumor Prot.	3					
	10/N	medullo-		9		↓			
	15/F	blastoma		1					
	16/N	neurofibromatosis		3	uNAG _{RI} poz.	400 % ↓	Ø	↓	platina
					uNAG _{RI} poz.	1700 %	N	↓	platina
					klínikai: I	450 % ↓	R	↓	platina
	5/F	neuroblastoma	RAPID COJEC	6	klínikai: I	500 % ↓	I	↓	platina
					szubklínikai	200 % ↓	N	↓	platina
					szubklínikai	150 % ↓	N	↓	platina
	7/N		OJEC/OPEC	1	uNAG _{RI} poz.	200 %	Ø		platina
	4/F		SIOP Prot.	12	klínikai: R	2600 % ↓	R	↓	regitin
					klínikai: F	600 % ↓	F	↓	platina, MTX
	16/F	nem operábilis agy tumor	Magyar Agytumor Protokoll	7	uNAG _{RI} poz.	350 %	N		platina
					uNAG _{RI} poz.	200 %	N		platina
					uNAG _{RI} poz.	500 %	N		platina
					szubklínikai	150 %	N		
	5/F			12	uNAG _{RI} poz.	150 %	N		platina
					uNAG _{RI} poz.	300 %	Ø		platina
					uNAG _{RI} poz.	700 %	Ø		platina
	15/F	germinoma	BEP	6	uNAG _{RI} poz.	130 %	Ø		platina
					uNAG _{RI} poz.	200 %	Ø		platina
					uNAG _{RI} poz.	140 %	Ø		platina
					uNAG _{RI} poz.	300 % ↓	Ø		platina
					uNAG _{RI} poz.	350 % ↓	Ø		platina
Egyéb	13/F	Ewing sarcoma	Euro 99 Ewing APOC	4	uNAG _{RI} poz.	500 % ↓	N		szepszis
	15/N	thymus tu.		1	uNAG _{RI} poz.	150 %	N		adriamicin

Táblázat 9: A táblázat 8 összefoglalója: A kapott eredményeket foglaltuk össze, külön-külön is daganattípusokra lebontva. Meghatároztuk az AVE epizódok relatív gyakoriságát, elemeztük a krónikus rendellenességek természetét és kapcsolatukat a betegek AVE epizódok számával.

Általános adatok			AVE típusa							Jellemzői		Krónikus vesesérülés (CVS)				
Tumor típusa	AVE: klinikai + szubklinikai betegek száma/összes beteg	Vesepanel pozitivitás száma	Csak Pozitivitás			szubklinikai AVE	Klinikai AVE				AVE gyakorisága		Vesesérülés típusa		CVS követése több mint 2 évig (GFR _{creat})	KVE stádiuma
			NAG	GFR CysC	GFR-Creat + NAG		pRIFLE				Összes követési idő (hónap)	klinikai szubklinikai AVE gyakoriság (hónap)				
							Klinikai AVE száma	R	I	F						
Wilms tumor	5 / 5	8	4	1	1	1	1	1	-	-	34	17	0	0	0	
Leukémia	8 / 9	25	5	1	-	8	11	5	6	-	71	3,7	4	2	1 (krónikus)	KVE2
Limfóma	4 / 6	4	2	-	-	-	2	-	1	1	40	20	2	0	0	
Központi idegrendszeri tumor	7 / 11	21	14	-	-	3	4	1	2	1	63	9	5	3	1 (normalizálódott)	
Egyéb	2/2	2	2	-	-	-	-	-	-	-	5	-	1	0	0	
Összes	26 / 33	60	27	2	1	12	18	7	9	2	213	7,1	12	5	2	

A „AACC guildline” szerint a szubklinikai AVE-epizódok száma 12/30, míg a klinikai AVE-epizódok száma 18/30 volt. Az összes AVE esemény előfordulása átlagosan 4,1 % volt (30 esemény/33 beteg/213 hónap). Ezeknek az epizódoknak a legvalószínűbb okai a gyógyszerrel (gyakran platinaalapú kemoterápia után) összefüggő nefrotoxicitás, és a szeptikus állapot volt. Mind a klinikai, mind a szubklinikai AVE epizódok leggyakrabban a leukémiás betegeknél fordultak elő.

Nagyszámú izolált uNAG_{RI} pozitivitást találtunk (28/60), ami a központi idegrendszeri daganatos betegek körében volt a leggyakoribb.

A tubuláris károsodás 14/26 betegnél majdnem teljesen rendeződött. Az uNAG_{RI} eltérés normalizálódásáig eltelt átlagos idő enyhe sérülés esetén $1,2 \pm 1,05$ hónap, súlyos, GFR-CysC eltéréssel járó károsodás esetén $2,8 \pm 1,8$ hónap volt.

A tartós tubuláris károsodást mutató betegek (12/26) közel felénél tartós (5/26) glomeruláris eltérést is észleltünk. A tubuláris rendszer tartós károsodása gyakoribb volt a leukémiás és központi idegrendszeri daganatos betegeknél, és a többszörös vesekárosodással járó esetekben. A krónikus tubuloglomeruláris zavarral rendelkező öt betegnél meghosszabbítottuk a követési időszakot, és a GFR-Creat monitorozásával követtük a veseműködésüket. Sajnos egy éven belül három beteget elvesztettünk (meghaltak vagy másik kórházba kerültek), egy betegnél teljes gyógyulást észleltünk, míg egy betegnél a KVE-2 stádium alakult ki. További két beteg volt, akik csökkent vesefunkciós értékek mellett kerültek a vizsgálata, egy szubklinikai és két uNAG_{RI} pozitivitást észleltünk.

A GFR-CysC izolált csökkenése az uNAG_{RI} párhuzamos növekedése nélkül két esetben illetve seCr csökkenése mellett 3 esetben volt megfigyelhető, két betegnél.

Adatainkat kiegészítettük nem-paraméteres, Spearman-féle korrelációs elemzéssel, amely kimutatta, hogy az uNAG_{RI} és a GFR-Creat statisztikailag szignifikánsan követi a GFR-CysC változásait (Táblázat 10.), azaz igazolja az uNAG mérés használhatóságát.

TÁBLÁZAT 10: Spearman korrelációs elemzése az uNAG_{RI}, GFR-Creat szempontjából a GFR-CysC változásaira: a GFR-Creat és az uNAG_{RI} változók szignifikánsan követik a GFR-CysC változásait.

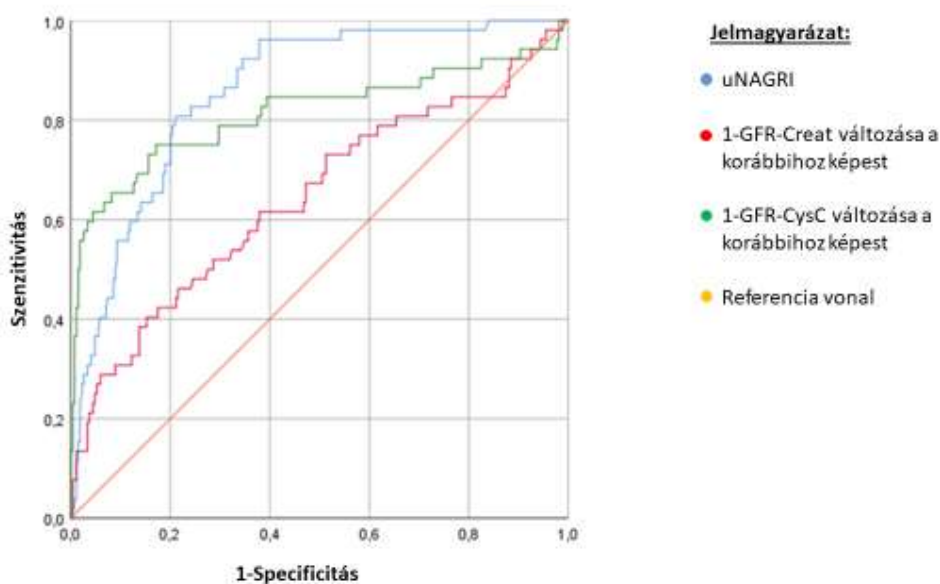
	1: GFR-Creat	2: GFR-CysC	3: uNAG _{RI}
1.	1.000		
2.	0.565**	1.000	
3.	-0.199**	-0.356**	1.000
Mintaszám	359	363	367
Átlag	117,78	101,90	3,10
SD	40,28	37,30	3,65

Signifikancia: **p<0,001

A ROC görbék elemzése alapján az uNAG_{RI}-nek, mint korai AVE markernek a GFR-CysC-hez hasonlóan magas szenzitivitási és specificitási értéke van, pontosabb az AVE előrejelzése szempontjából mint a GFR-Creat (Ábra 10.).

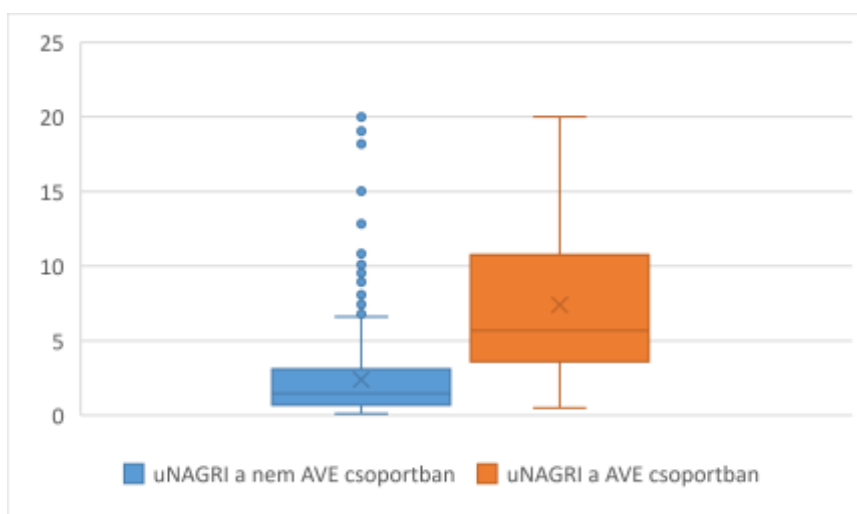
ÁBRA 10: Az uNAG_{RI}, a GFR-Creat és a GFR-CysC változásainak ROC görbe szerint elemzése az AVE előfordulása szempontjából: a korai markerek (uNAG_{RI} és GFR-CysC) magasabb szenzitivitási és specificitási értékekkel rendelkeznek, mint a GFR-Creat.

	AUC	SD	95 % CI		Szenzitivitás	Specificitás
			LB	UB		
uNAG _{RI}	0.857	0.025	0.807	0.907	80	78
GFR-Creat változása a korábbi értékhez képest	0.644	0.046	0.553	0.734	61	62
GFR-CysC változása a korábbi értékhez képest	0.814	0.042	0.731	0.897	75	82



Elemzésünkben az AVE (klinikai és szubklinikai epizódok is) és a nem AVE uNAGRI értékeket Mann-Whitney teszttel hasonlítottuk össze. A két csoport bár szignifikáns különbséget mutatott, a nem AVE csoportban nagyszámú volt a kiugró érték (Ábra 11.), mely megerősítette a sorozatmérés és az egymást követő mérési eredmények összehasonlításának fontosságát.

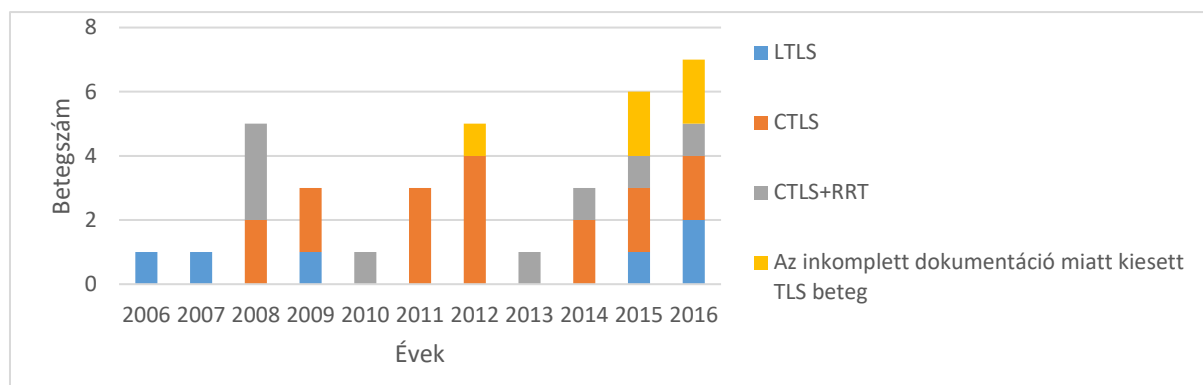
ÁBRA 11.: Az uNAGRI értékek megoszlása AVE és nem AVE csoportok között a nem paraméteres Mann-Whitney teszt segítségével:
a csoportok szignifikánsan eltértek egymástól ($p < 0,001$), de a nem AVE esetek között több tartományon kívüli értéket láttunk.



II. A tumor lízis szindrómához társuló akut veseelégtelenség jellemzése

A vizsgálati periódusunk rövidsége és az alacsony betegszám ellenére is megnövekedett TLS prevalenciát észleltünk a vizsgálati időszak végén (2014-2016) a korai évekhez képest (2006-2007) (Ábra 12), de valódi trend nem volt meghatározható.

ÁBRA 12.: A TLS szubcsoportok megoszlása az évek alatt



Vizsgálatunkban a TLS incidenciája alacsony volt, 3,4 % (31/913). A nemek tekintetében enyhe férfi túlsúly volt látható, és a medián életkor a TLS súlyosságával párhuzamosan nőtt. Kilenc esetben spontán TLS-t figyeltünk meg. A Cairo-Bishop kritériumok közül domináns volt a hiperfoszfátémia (28/31), ezt követte a hiperurikémia (21/31), a hipokalcémia (19/31) és a hiperkalémia (6/31) előfordulása.

A "hagyományos" TLS szubcsoportok tekintetében a LTLS csoportban alacsony volt a betegszám 6/31 (19 %). A TLS-hez kapcsolódó leggyakoribb eltérés a a vesekárosodás volt, a CTLS definíció szerinti SeCr emelkedést a betegek 81%-a (25/31) érte el, és ezek a betegek a pRIFLE besorolás szerint a közepsúlyos-súlyos vesebetegek csoportjába voltak sorolhatóak (I, F pRIFLE). Közülük kilenc esetben volt szükség vesepótló kezelésre hiperfoszfátémia (7/9) és oliguria (2/9) indikációjával. Mindössze egy olyan beteg volt, aki nem felelt meg a vesepótló kezelés kritériumainak, habár veseérintettsége súlyos volt (pRIFLE: F). Az egyéb klinikai tünetek közül 8/31 betegnél hipokalcémiához társuló tetania, 1/31 betegnél aritmia is megfigyelhető volt.

A TLS-szindróma előfordulásának valószínűségét növelheti egy már korábban is meglevő kardiológiai vagy nefrológiai eltérés, amelyet 31 betegből öt esetben láttunk: enyhe tüdővéna billentyű elégtelenség (2 beteg), bal kamratágulat (1 beteg) és vesekövesség (2 beteg).

A nefrológiai csoportosítás során a súlyos veseelégtelen csoportba egy beteg kivételével a vesepótló kezelést igénylő betegek tartoztak. A másik alcsoportba került betegek körében a közép súlyos veseérintettség dominált, de négy betegnél egyáltalán nem észleltünk emelkedett vesefunkciós laborparamétereket.

Mindkét féle csoportosítás alcsoportjainak összehasonlító statisztikai elemzése alapján szignifikáns eltérést találtunk: az életkor, a TLS-hez kapcsolódó klinikai tünetek, az urea szint (TLS kezdetekor és a legkisebb GFR napján), valamint a seP szint változásait jellemző paraméterek tekintetében. Ez utóbbiba tartozik a legalacsonyabb GFR értéknél mért seP szint, a csúcs seP szint és a seP napi százalékos emelkedése.

A „hagyományos” csoportosításban szignifikáns különbséget találtunk a nefrotoxikus gyógyszerterhelés és a rizikóstratifikáció szerinti betegbesorolás során, mely utóbbi a TLS kezelésének fontos meghatározója.

Fisher-exakt teszt a dialízis kezelés megléte tekintetében szignifikáns eltérést a nefrológiai csoportban mutatott (Táblázat 11).

TÁBLÁZAT 11. A betegek klinikai és laboratóriumi jellemzői.

Az általános információkat és a vonatkozó általános információkat bemutató táblázat. Az adatokat medián (Med) értékkel és interkvartilis tartománnyal (IQR) vagy betegszámmal (n) és százalékos értékkel (%) adtuk meg. A statisztikai elemzés Mann-Whitney és Fisher egzakt tesztek segítségével történt és a szignifikáns eltéréseket a p érték megadásával jeleztük.

DIC: dissezminált intravasculáris koaguláció

Csoportok	Összes	„Hagyományos” csoportosítás		Nefrológiai csoportosítás	
	n=31	LTLS n=6 (19 %)	CTLS n=25 (81 %)	pRIFLE: 0, R, I n=21 (67 %)	pRIFLE: F n=10 (33 %)
Betegek általános adatai					
Kor (évek), Med (IQR)	10.5 (5.62-14.7)	4.5 (1.37-8.37)	11.5 (6-15)	6.5 (4-11.5)	15.2 (13.1-16.7) p=0.006
Nem (F), n (%)	22 (70 %)	3 (50 %)	19 (76 %)	14 (66 %)	8 (80 %)
Nem (N), n (%)	9 (30 %)	3 (50 %)	6 (40 %)	7 (34 %)	2 (20 %)
Betegek beválogatási laboratóriumi paraméterei a Cairo-Bishop kritériumok szerint (n, %)					
seP $\geq$ 2.1 mmol/L	28 (90 %)	5 (83 %)	23 (92 %)	19 (90 %)	9 (90 %)
seUA $\geq$ 476 μ mol/L	21 (67 %)	6 (100 %)	15 (60 %)	16 (76 %)	5 (50 %)
seCa $\leq$ 1.75 mmol/L	19 (61 %)	2 (33.2 %)	17 (68 %)	11(52 %)	8 (80 %)
seK $\geq$ 6.0 mmol/L	6 (19 %)	1 (16.6 %)	5 (20 %)	3 (14 %)	3 (30 %)
A TLS klinikai tüneteinek jellemzői (n, %)					
A TLS klinikai tünetei:					
• Összes:	17 (54 %)	-	17 (68 %) p=0.02	5 (23 %)	12 (120 %) p<0.001
• Tetánia, hipokalcémia	8 (25 %)	-	8 (32 %)	4 (19 %)	4 (40 %)
• Arritmia	1 (3.2 %)	-	1 (4 %) p=0.032	1 (5 %)	-
• Oliguria	8 (25 %)	-	8 (32 %)	-	8 (80 %) p<0.001
AVE jellemzői					
• AVE aránya a CTLS definíciója szerint, n (%): Se Cr > 1,5x a beteg felső normál határnál (kor/ nem alapján)	25 (80 %)	-	25 (60 %) p<0.001	15 (75 %)	10 (46 %)
pRIFLE szubcsoports, n (%)			p<0.001		
• nincs AVE	4 (13 %)	4 (67 %)	-	4 (19 %)	-
• pRIFLE R	2 (7 %)	2 (33 %)	-	2 (10 %)	-
• pRIFLE: I	15 (48 %)	-	15 (60 %)	15 (71 %)	-
• pRIFLE: F	10 (32 %)	-	10 (40 %)	-	10 (100 %)
Diurézis (ml/kg/ó), Med (IQR)	3 (1.57-3.75)	3 (3-3.37)	3 (1.2-4) p<0.001	3.2 (3-4)	1.13 (0.9-1.4) p<0.001
Dialízis, n (%)	9 (29 %)	-	9 (36 %)	-	9 (90 %) p<0.001
A TLS betegek általános paraméterei (n, %)					
Meglévő rendellenességek:					
• Kardiális	3 (9.6 %)	-	3 (12 %)	1 (4.7 %)	2 (20 %)
• Nefrológiai	2 (0.06 %)	-	2 (8 %)	1 (4.7 %)	1 (10 %)
TLS típusa:					
• Spontán	9 (29 %)	3 (50 %)	6 (24 %)	6 (28 %)	3 (30 %)
• Kemoterápia indukált	22 (71 %)	3 (50%)	19 (76 %)	15 (72 %)	7 (70 %)
Beteg diagnózisa (n, %)					
Akut Leukémia	19 (61.2 %)	6 (100%)	13 (52%)	14 (66 %)	5 (50 %)
• ALL	18 (64 %)	6 (100%)	12 (92 %)	14 (100 %)	4 (80 %)
• AML	1 (6 %)	-	1 (8 %)	-	1 (20 %)
Non-Hodgkin Limfóma	12 (38 %)	-	12 (48 %)	7 (34 %)	5 (50 %)
• NHL, non Burkitt Ly.	2 (18%)	-	2 (16.6 %)	1 (14 %)	1 (20 %)
• Burkitt Limfóma	10 (82 %)	-	10 (83.4 %)	6 (86 %)	4 (80 %)
Betegek rizikó stratifikálása (n, %) p=0.016					
• “Közepes” rizikó	4 (12.9 %)	3 (50 %)	1 (4 %)	3 (14.3 %)	1 (10 %)
• “Magas” rizikó	27 (87.1 %)	3 (50 %)	24 (96 %)	18 (85.7 %)	9 (90 %)
A betegek fő laboratóriumi paraméterei					

Legmagasabb seUA (mmol/L), Med (IQR)	600 (478-910)	561 (544-688)	976 (466-976)	573 (493-767)	782 (482-1034)
SeUA változása /nap, Med (IQR)	89 (68-119)	75 (69-123)	94 (71-116)	72 (64-178)	100 (89-105)
LDH érték a NHL betegeknél (mmol/L), Med (IQR)	4115 (2611-4528)	-	1994 (1826-2253)	2971 (1792-3996)	4593 (4462-5509) p=0.042
Fvs szám az ALL betegeknél (G/L), Med (IQR)	64 (15.9-308)	15.4 (8.1-42)	124 (21.8-374)	79.5 (21-333)	38 (19.6-72)
DIC, n (%)	3 (9 %)	-	3 (12 %)	2 (9.5 %)	1 (10 %)
seK szint a TLS kezdetén (mmol/L), Med(IQR)	4.3 (4-4.6)	4.4 (4.07-4.7)	4.3 (4-4.6)	4.25 (3.95-4.65)	4.4 (4.0-5.5)
seK szint a legalacsonyabb GFR idejében (mmol/L), Med (IQR)	4.4 (3.8-5.3)	4.4 (3.85-4.4)	4.3 (3.7-5.3)	4.35 (3.85-4.85)	4.9 (4-6)
SeUrea szint a TLS kezdetén (mmol/L), Med (IQR)	7.9 (6-23.4)	5.3 (4.5-5.72)	13.5 (7.4-26.1) p=0.031	6.5 (4.3-8.6)	24.9 (18.9-34.9) p<0.01
SeUrea szint a legalacsonyabb GFR idején (mmol/L), Med (IQR)	22.5 (8.2-32.5)	5.3 (5.1-6.1)	25.3 (18.5-35.8) p=0.007	7.11 (5.8-25.3)	32.1 (22.7-38.07) p<0.01
A foszfát homeosztázis jellemzői az életkori normál értékek alapján					
Hipofoszfátémia a TLS előtt (-3- -1 nap), n (%)	19 (61 %)	3 (50 %)	16 (64 %)	11 (52 %)	8 (80 %)
A seP max., %-os csökkenése, Med (IQR)	24,4 (15.3-47.7)	41.7 (16.6-54.8)	26 (12.6-47.7)	21.5 (14-41.9)	36 (20-47)
Min. seP (mmol/L), Med (IQR)	1.03 (0.72-1.27)	1.1 (0.88-1.34)	1.03 (0.73-1.2)	1.18 (0.97-1.3)	0.75 (0.72-1.2)
Hiperfoszfátémia, n (%)	26 (83 %)	4 (66 %)	22 (88 %)	17 (80 %)	9 (90 %)
A seP növekedésének max. mértéke (%), Med (IQR)	68.5 (37-101)	32,4 (24.5-39.5)	84 (41.6-130) p=0.033	41.9 (35-79)	138 (90-257)
Max. foszfát szint (mmol/L), Med (IQR)	2.55 (2.19-3.35)	2.2 (2.12-2.38)	2.79 (2.23-3.85) p=0.017	2.34 (2.19-2.9)	4 (2.87-5.69) p=0.006
Foszfát kinetika (teljes változás/nap), Med (IQR)	0.41 (0.2-0.74)	0.35 (0.15-0.46)	0.48 (0.24-0.78)	0.45 (0.36-0.77)	0.7 (0.39-1.05) p=0.025
SeP a legalacsonyabb GFR érték idején (mmol/L), Med (IQR)	2.24 (2.01-2.7)	2.1 (2.04-2.17)	2.36 (2.01-2.72) p<0.001	2.1 (1.99-2.38)	3.8 (2.54-4.7) p=0.001
Kezelés					
Nefrotoxikus gyógyszer terhelés, Med (IQR)	4 (0.25-6.5)	0.5 (0-3.25)	5 (1-7) p=0.046	4 (0-6)	6.5 (1.75-10.25) p=0.08
Inotrope score, Med (IQR)	0	0	0 (0-2)	-	2 (0.5-6.5) p<0.001
rUO kezelés, n (%):	16 (51 %)	2 (33 %)	14 (56 %)	11 (52 %)	5 (50 %)
• ALL	8	2	6	5	3
• AML	1	-	1	-	1
• NHL, non Burkitt Ly	1	-	1	1	-
• Burkitt Ly.	6	-	6	5	1
Gépi lélegeztetés, n (%)	6 (19 %)	-	6 (24 %)	3 (14.2 %)	3 (30 %)
Leukaferézis, n (%)	2 (6 %)	-	2 (8 %)	1 (4.7 %)	1 (10 %)
Pleurális, perikardiális drain, n (%)	3 (9.6 %)	-	3 (12 %)	1 (4.7 %)	2 (20 %)
Bélrezekció, n (%)	1 (3.2 %)	-	1 (4 %)	1 (4.7 %)	-
Újraélesztés, n(%)	1 (3.2 %)	-	1 (4 %)	-	1 (10 %)

A gyermekkori normál tartományokat használva a TLS kialakulását megelőző -3– -1. napon hipofoszfátémia a jellemző (19/31), mely gyakoribb a dialízist igénylő betegeknél a kevésbé súlyos veseérintettséggel rendelkező betegek csoportjához képest.

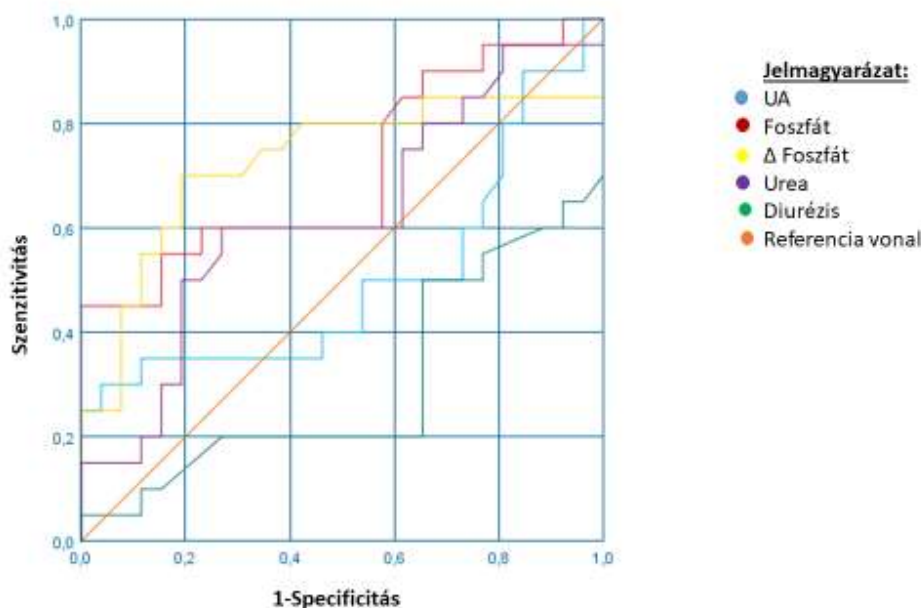
A TLS kialakulását követően a legtöbb betegnél hiperfoszfatémiát észleltünk. Az ezt jellemző paraméterek, így a seP csúcsható, a seP százalékos növekedés mértéke, valamint a seP szint napi változása egyaránt a súlyos vesebetegeknél volt a legmagasabb. Jellemzően a seP csúsható, a nem dializált betegeknél, csak mérsékelten volt emelkedett.

Emiatt és a variábilis gyermekkori normál életkori seP értékek miatt a napi szérumszint emelkedésére fókuszáltunk, melynek fontosságát a nefrológiai besorolás szerint végzett statisztikai elemzés is alátámasztotta.

A ROC analízis szerint a seP koncentráció napi változása bizonyult a súlyos TLS-AVE kialakulása szempontjából a legérzékenyebbnek az AVE megjelenése előtti napokban (-3-0 nap), (AUC=0,727, p=0,009). A seP koncentráció napi változásának határértéke 0,32 mmol/l volt (Ábra 13.).

ÁBRA 13: Az AVE (pRIFLE: F) prediktorok elemzése ROC analízis szerint -3 – 0 AVE napon.

	AUC	St. Dev.	Szig.	95% CI		Szenz. (%)	Spec. (%)	Cut-off
				Alsó határ	Felső határ			
UA	0.503	0.094	0.973	0.319	0.686	35	88	
Foszfát	0.711	0.081	0.015	0.552	0.869	55	84	2.14
Δ Foszfát	0.727	0.084	0.009	0.562	0.892	70	80	0.32
Diuresis	0.302	0.082	0.022	0.140	0.463	50	34	
Urea	0.623	0.086	0.156	0.455	0.791	60	73	



A 24 órás gyűjtött vizeletmintákban mért vizelet foszfátszint és a seP alapján kalkulált paraméterek (TMP/GFR, a FeP) változásainak iránya hasonló volt, és intenzitása a korábbi vesekárosodástól és/vagy tumorsejt-turnover-tól függött. Három esetben láttunk alacsony GFR értéket ($< 60 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$), melyhez emelkedett FeNa, emelkedett FeP (két esetben) és emelkedett TMP/GFR (mindhárom esetben) társult. Mindezek a paraméterek később normalizálódtak (Táblázat 12).

Vesepótló kezelést a 9/31 beteg (29%) igényelt hiperfoszfatémia és/vagy oligo-anuria miatt. Peritoneális dialízis egy, egy év alatti csecsemőnél történt, ahol a megfelelő méretű dializáló centrális vénás katéter beültetése sikertelensége miatt a hemodialízisre nem volt lehetőség. Két másik beteg folyamatos veno-venozus hemodialízis kezelésben részesült, hat betegnél pedig időszakos hemodiafiltrációra volt szükség. Az antikoagulációt kis molekulatömegű heparinnal vagy Na-heparinnal végeztük. A vesepótló kezelés (RRT) átlagos idő 12,5 óra volt. Az RRT kezelés szövődményeként csak az extrakorporális rendszerben tapasztalható hiperkoagulabilitást észleltük.

A korai halálokok miatt az első tíz napban 3/31 beteget veszítettünk el. Az exitus okai nem kapcsolódtak szorosan a TLS-hez. A halálokok a súlyos tumorprogresszió és szívelégtelenség; hemorrágiás sokk (centrális vénás katéter beültetését követő szövődmény) és májelégtelenséghez társult súlyos DIC voltak.

TÁBLÁZAT 12: A 24 órás vizeletgyűjtés eredményei. A nyilak jelzik az eltérést az életkor-specifikus referenciatartományoktól. A GFR és a TLS időintervalluma mellett (napokban) a táblázat a Ca-, P- és Na-homeosztázis változásait mutatja.

TLS Típusa	AKI (pRIFLE)	#Beteg (életév)	vizeletgyűjtés napja a TLS kezdetéhez képest	GFR (ml/perc/1.73 m ²)	Korai SeP (mmol/l)	SeP (mmol/L)	SeUA (umol/L)	SeCa (mmol/L)	FeNa (%)	FeP (%)	TMP/ GFR	Foszfát/ kreatinin (mmol/mmol)	Ca/kreatinin (mmol/mmol)	Ca excr. (mg/kg)
LTLS	0	#1 (9)	3	93	Normál	2.18 (↑)	73	2.5	2.07	8	2.18	0.31 (↓)	0.072	4.42
CTLS	R	#2 (4.5)	-1	91	1.92	1.92	726	1.8	1.73	10.3	1.92	4.66	2.68 (↑)	14.1 (↑)
			2	84		1.31 (↓)	156		1.88	16.3	1.31	4.66	2.68 (↑)	14.1 (↑)
CTLS	I	#3 (6.5)	0	47	0.81 (↓)	2.76 (↑)	449	1.79	0.12	32.7 (↑)	2.75 (↑)	8.93 (↑)	0.35	2.17
			8	131		1.18 (↓)	—	2.49	1.16	3.8 (↓)	1.18	1.2	0.95 (↑)	2.9
CTLS	I	#4 (15)	-2	54	0.5 (↓)	0.57 (↓)	283	2.5	1.33	0.44 (↓)	0.57 (↓)	0.04 (↓)	0.37	1.71
CTLS	I	#5 (5.5)	3	26.5	Normál	3.72 (↑)	160	2.2	12.7 (↑)	15	3.71 (↑)	3.83	1 (↑)	4.22 (↑)
CTLS	I	#6 (11.5)	-3	96	1 (↓)	1.03 (↓)	319	2.42	0.42	—	0.39 (↓)	—	—	0.35
CTLS	F (RRT igény)	#7 (14.5)	-4	46	0.27 (↓)	1 (↓)	600	1.9	1	0.5 (↓)	1 (↓)	0.035 (↓)	0.075	0.89
CTLS	F (RRT igény)	#8 (16)	1	20	0.57 (↓)	5.69 (↑)	727	1.78	12.1 (↑)	45 (↑)	5.66 (↑)	0.99	(↓)	(↓)
			6	64		1.55	9	1.64	1.64	8.97 (↓)	1.45	0.44 (↓)	0.53	4.42

Megbeszélés

Munkánk során a gyermek hemato-onkológiai betegcsoportban elemeztük az AVE jellegét, előfordulását, és annak a TLS-hez köthető speciális típusát. Az AVE előrejelezhetőségét helyeztük az elemzéseink középpontjába; a vizeletanalízis alapján a tubuláris funkciók jelentőségét hangsúlyozva.

I. Az akut veseelégtelenség megjelenése az “AACC guideline” alapján

Bár a vizsgált betegcsoport (33 fő) kicsinek bizonyult a kohorsz vizsgálatokhoz szükséges optimális mintanagysághoz képest (a kalkulációnk az általunk jellemzett laborparaméterek beállítása alapján minimum 50 résztvevőt mutatott [148-149]), tekintettel a vizsgálat retrospektivitására és a lehetséges összes bevont résztvevő számára, elvégeztük az analízist.

A megfigyelési periódus során 26 betegnél 60 veseérintettségi epizódot azonsítottunk, melyek megoszlása a klinikai és szubklinikai AVE-k között 60: 40 % volt. A “silent” AVE előfordulása 5%-os (3/60) volt, ahol a SeCr szint csökkent a seCysC és NAG emelkedés ellenére. Az összes AVE események incidenciája 4,1% volt, ami jóval alacsonyabb, mint ami az irodalomban található. Az uNAG_{RI} diagnosztikai használhatóságát az AVE kimutatás szempontjából a ROC görbénk is igazolta magas szenzitivitás és specificitási értékekkel.

Elemzésünkben hemodinamikai AVE altípust nem találtunk, ami nem meglepő, hiszen az onkológiai gyermekbetegek általában fokozott folyadékbevitelt (3000 ml/m²) kapnak a kemoterápiás szerek eliminációjának elősegítése és a prerenalis veseérintettség megelőzése érdekében. Kohorszunkban gyakran észleltünk izolált uNAG_{RI} emelkedést (27/60), ami a vizelet kreatinin szintjének párhuzamos csökkenésével volt magyarázható, melyet szintén a fokozott hidrálásnak tulajdonítottunk. Ez utóbbi komponenst az uNAG_{RI} ismételt mérései segítségével igyekeztünk kiküszöbölni.

Adataink egyértelműen rámutattak, hogy a tubuláris károsodás csaknem teljes regenerációja (min. 80%-os uNAG_{RI} csökkenés) az esetek több mint felében (14/26) volt

megfigyelhető, gyorsabb regenerációs potenciállal a GFR-CysC eltérés nélküli esetekben volt látható. A legtöbb esetben a GFR-CysC normalizálódása mellett az uNAG is normalizálódott vagy szignifikánsan lecsökkent, azonban uNAG csökkenés nélkül nem volt GFR-CysC javulás sem. A tubuláris rendszer elhúzódó regenerációja a leukémiás vagy központi idegrendszeri daganatos betegekre volt jellemző, illetve azokra, akiknek többedik vesekárosodással járó epizódja zajlott. Az AVE szemszögéből hasonló megfigyelést tettek közzé Bunnell és munkatársai, és hangsúlyozták a tubuláris BMek klinikai használatának előnyeit (128).

Az AVE korai azonosítása nemcsak az olyan kiváltó tényezők elkerülése érdekében fontos, mint a dehidráció, a túlzott diuretikum használat vagy a gyógyszer által kiváltott nefrotoxicitás (150, 151), hanem a késői következmények, például a tartós tubuláris diszfunkció vagy a KVE elkerülése érdekében is (152). Kohorszunkban két betegnél a krónikus veseérintettség már a beválogatáskor igazolódott, azonban, valószínűleg a rövid megfigyelési időszak miatt itt 3 veseepizódot észleltünk (egy szubklinikai és két uNAG_{RI} pozitivitással járó epizód), és további jelentős, funkcióromlást nem tapasztaltunk. További 3 betegnél észleltünk tartós tubuloglomeruláris érintettséget, mely egy betegnél tartós (KVE 2) krónikus vesebetegséggé progrediált.

Ma már léteznek tubuláris BM-ek használatán alapuló, így mellett használható, vizeletvizsgálati „kitték”, melyekre jellemző, hogy non-invazivitásuk révén könnyen használhatóak, és az AVE-előszűrési módszereként egyre elterjedtebbé válnak (105).

Jelenleg forgalomban egy ilyen felnőtt kitt van, a **Nephrocheck** (TIMP2 és IGFBP2), ami az inzultust 6–24 órán belül detektálja, és 20 percen belül eredményt ad. Magas specificitása és jó a prediktív értéke (153-155), bár a specificitás tekintetében vannak eltérések.

Az NGAL-t detektáló kitt (**NGAL Test Reagent KIT**) fejlesztés alatt áll (156); és a gyermekgyógyászati alkalmazhatóságuk még várat magára a korspecifikus cut-off értékek hiánya miatt.

Japánban került kifejlesztésre a u-LFABP-t mérő kit (**LFABP POC teszt**) melyet a neonatológiai osztályon is eredményesen teszteltek a rizikócsoporthoz tartozók kiszűrésére (157).

A jelenlegi ajánlások a többes korai marker ellenőrzést javasolják, melyekkel az eltérő patofiziológiai mechanizmusokból származó torzítások kiküszöbölhetők (144).

Az automatizált renal angina index + tubuláris marker (pl. NGAL) klinikai döntéstámogató programok (158) és a nefrotoxikus gyógyszerek monitorozására használt szoftverek egyre népszerűbbé válnak AKI gyors felismerésének elősegítésével.

Ezáltal nemcsak az AVE preventív lépései tehetőek konzisztensebbé, de a hosszútávú utánkövetéses vizsgálatok jobb túlélési arányszámokat mutattak a SeCr értéktől függetlenül (159) és a morbiditási mutatók is pontosabban megjósolhatóvá válnak (128, 138, 144).

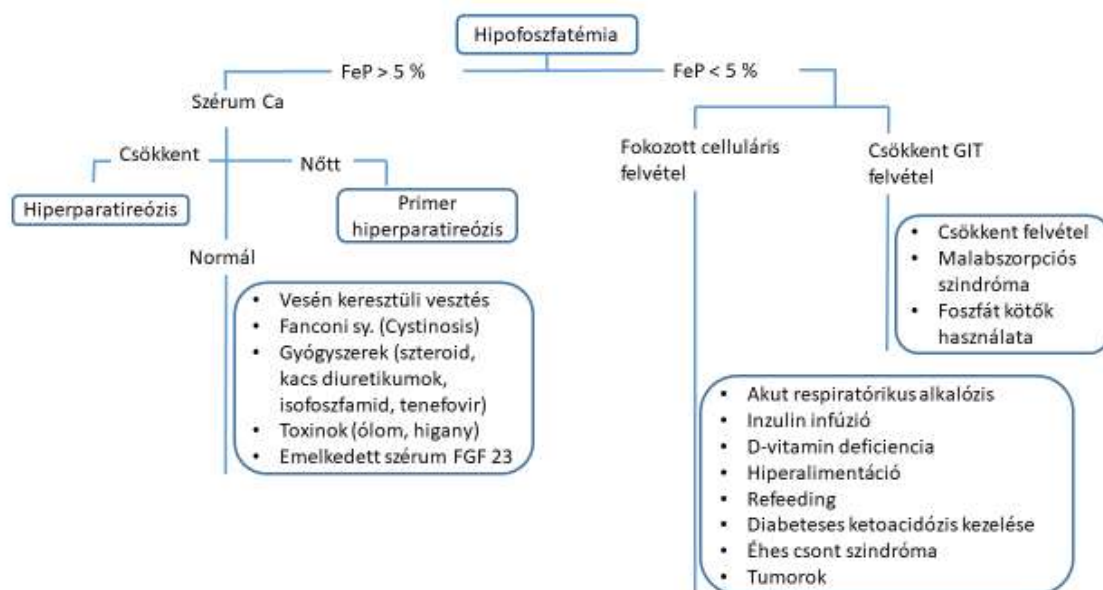
II. A tumor lízis szindrómához társuló akut veseelégtelenség jellemzése

Vizsgálatunkban a TLS incidenciája alacsony volt (4%), melyhez a korán megkezdett konzervatív kezelés járulhatott hozzá. Azonban a TLS súlyosabb formáinak, azaz a CTLS-nek LTLS-hez viszonyított aránya magas volt. A felvételi kritériumok két leggyakoribb laboratóriumi eltérése a hiperurikémia és a hiperfoszfátémia voltak (62, 160), mely azonos a szakirodalomban publikált eredményekkel (159, 161).

A TLS-t sok esetben hipofoszfátémia előzte meg, mely okai között számos tényező állhat: csökkentett bevitel; transzcelluláris eltolódás; renális ok (fokozott kiválasztás) illetve a tumorok által okozott pszeudohipofoszfátémia, hiszen fokozott metabolikus aktivitásuk miatt a tumorsejtek kb 4x mennyiségű foszfátmennyiséggel rendelkeznek (162-164). A hipofoszfátémia differenciáldiagnosztikai algoritmusai jól mutatja, hogy a vizelet FeP és seCa szint meghatározó az etiológiai okok igazolása miatt (165) (Ábra 14).

ÁBRA 14.: Hipofoszfatémia differenciáldiagnosztikája

Forrás: Assadi F 2010-es közleményéből adaptálva (165)



Ahn és munkatársai a TLS-t megelőző hipofoszfatémia jelenlétét a TLS független kockázati tényezőjeként jellemezték, mely háttérében alternatívaként a renális, proximális tubuláris diszfunkció vetődött föl, a tubuláris reabszorpció kompetitív gátlása révén, akár genetikusan, szerzett módon, toxinok vagy a tumorsejtek metabolitjai által. A tubuláris diszfunkció okozta fokozott kiválasztás és ennek következtében megnövekedett intratubuláris kristályképződési kockázata felvetetti annak a lehetőségét, hogy jelentős szerepe van TLS-AVE kialakulásában (63).

A mi vizsgálatunkban 24 órás gyűjtött vizelet analízise 8 betegnél történt, mely során nem igazolódott fokozott tubuláris foszfát kiválasztás veseelégtelenségben nem szenvedő betegnél. Ezt erősítik meg a nefrokalcinózishoz társuló kutatások is, melyek a kőképződés folyamatában elsősorban a mikrokörnyezet szerepének dominanciáját hangsúlyozzák, és csak másodlagosan a kristályképző anyagok koncentrációját (55, 166-168). Azonbelül is fontos az összes kristályképződésre hajlamosító molekula összkoncentrációja (magnézium, citrát, oxalát, Ca, P), mely az AP indexszel, vagy Bonn litogén indexszel jellemezhető.

A TLS első napjaiban azonban már a hiperfoszfatémia a domináns, mely a súlyos eseteknél akár dialízis indikációt is jelentett. A hiperfoszfatémia okai a következők (169): külső hatás provokálta (pl. foszfát tartalmú hashajtók bevitele, D-vitamin toxicitás); transzcelluláris eltolódás eredménye; endogén ok (rhabdomiolízis, TLS); csökkent foszfát kiválasztás (veseelégtelenség).

A foszfátszint növekedés oka TLS során komplex, a sejtszétesés mellett szerepet játszhat a korán megjelenő veseérintettség is. Kutatások igazoltak, hogy a GFR és a vese véráramlásának nagyjából 50%-os csökkenése jelentkezik már enyhe hiperurikémia esetén is (67, 68, 170), melynek hátterében a kórszövettani vizsgálatok kompressziós pangást, helyi gyulladást és fibrózist igazoltak, endothel károsodással, mikrovaszkuláris diszfunkcióval (68).

Darmon kollégáival vizsgálta a foszfátszint jelentőségét a TLS szempontjából. Igazolta, hogy a szérum foszfátszint 1 mmol/L-es növekedése a CTLS kockázatát ötszörösré emeli (171), és megalkotta a felnőtt CTLS kockázati pontrendszert (amiben az LDH, a seP értékek és a disszeminált intravaszkuláris koaguláció megjelenése szerepel). Lemerle felnőttkori TLS-vizsgálata megerősítette, hogy a 2,1 mmol/L feletti seP szint az TLS-AVE korai és megbízható biomarkere lehet (172). Továbbá RRT-ben részesülő kritikus állapotú betegeknél a foszfát szint jól tükrözi a betegség súlyosságát és előrejelzi a mortalitást (173-175).

A gyermekkori normál foszfátszintek jelentős életkori változása (119) (Táblázat 5), a kezdeti hipofoszfatémia és majd a mérsékelt hiperfoszfatémia a foszfátszint napi monitorizálására irányította a figyelmet.

Vizsgálatunk igazolta, hogy a súlyos veseelégtelenség szempontjából az azt megelőző napok seP szint változásai diagnosztikus értékűek (cut-off értéke: 0.32 mmol/L).

A súlyos állapotú, intenzív osztályon kezelt TLS gyermekbetegeknél a vesepótló kezelés megfelelő indikációja esetén a folyamatos vesepótló kezelés (CRRT) az előnyben

részesített forma, egyrészt mert hemodinamikai instabilitás esetén jobban tolerálható (176), másrészt a folyamatos, lassú salakanyag eltávolítás miatt a rebound hatás csökken (177).

Jelenleg a CRRT indításának időzítése vitatott. Az elmúlt években a felnőttek bevonásával készült, illetőleg a vesepótló kezelés elkezdésének idejével kapcsolatos tanulmányokban (ELIAN, AKIKI, STAART, IDEAL) a korai és kései kezdést a KDIGO és RIFLE kritériumok alapján határoztak meg (178, 179).

Korai kezelésnek minősült az AKI 2 stádiumban 6-8-12 órán belüli vesepótlás, míg késői indításnak számít az AKI 3 stádiumban, illetve az egyéb indikációk fennállása esetén alkalmazott kezelés (a klasszikus javaslatok: folyadéktúlerhelés, hiperkalémia, se urea >40 mmol/l (178)).

Az összehasonlító elemzések alapján a korai indítás a felnőtt betegeknél nem eredményezte a mortalitás csökkenését, sőt egyes elemzések a dialízis függőség magasabb arányú kialakulására hívták föl a figyelmet (180, 181). A hosszútávú utánkövetés során azonban kevesebb krónikus veseszövődményt észleltek, és a vesefunkció gyorsabb visszatérését tapasztalták(182). Abban is egyetértettek, hogy a betegcsoportok nagyon heterogének voltak, a vesepótló kezelések indításának terminológiája sem volt egyforma, mely megnehezítette a korrekt elemzést (179, 180, 181). Egyértelműen látszik, hogy a károsodás és vesekapacitás felmérésének egyedi igényeire van szükség.

Gyermekgyógyászati vonatkozásban még alacsonyabb az akut vesepótló kezeléssel foglalkozó vizsgálatok száma. Az ezredforduló elején a felnőttekhez hasonlóan a kreatinin szint mellett az urea értékéhez (korai indítás: se urea <29–36 mmol/L), illetve a vizeletmennyiség csökkenéséhez próbálták kötni a korai és kései indulást, de a mortalításban jelentős különbséget nem észleltek (179, 180).

Az újabb kutatási eredmények szerint – tekintettel arra, hogy gyermekeknél a folyadéktúltöltés gyorsabb és klinikailag is jelentősebb mint a felnőtteknél, illetve a többszervi elégtelenség,

sokszervi gyulladásos folyamatok etiológiai szerepe jelentős – javasolt a korai halasztott kezdés, mely inkább napokban, mint órákban mérhető (5 napon belül vagy túl, illetve 3 vagy 2 napon belül) (183). Szintén gyermekgyógyászati tanulány eredménye, hogy a dialízis kezelés megkezdésének késése a mortalitás független prediktora (184).

Összefoglalás

Eredményeink egyértelműen megerősítik azt a tényt, hogy a tényleges vesefunkció meghatározása több mint az egyszeri SeCr mérés vagy a GFR-Creat számítás. A rutin vesepanel kiegészítése vizelet tubuláris markerrel (például uNAG) javíthatja az AVE korábbi felismerését és az “AACC guideline” alapján az AVE etiológiai okai tisztázásában is segíthet. Az uNAG ismert korlátai mellett a sorozatmérése jelentős segítséget jelenthet a vesesérülés kimutatásában, a tubuláris érintettség súlyosságának és progressziójának megítélésében.

A gyermekkori TLS elemzése rámutatott az akut nefrológiai szövődmények gyakoriságára és a foszfátkinetika jelentőségére. A súlyos veseérintettséget leginkább jósló paraméternek a seP napi változása adódott, mely segíthet kiválasztani azokat a rizikóbetegeket, ahol a dialízis kezelés szükséges lehet, illetve annak korábbi elkezdésére sarkallhat.

A magas rizikójú hemato-onkológiai betegcsoportban a multifaktoriális AVE időben történő felismerése nehéz, melyben segíthet alart és korai jelző rendszerek alkalmazása mellett a tubuláris markerek követése. TLS esetén fontos a napi SeP kinetika rendszeres ellenőrzése.

Summary

Our results clearly indicate, that the determination of the actual kidney function is more than a single serum creatinine measurement or a serum creatinine-based GFR calculation. Supplementing the routine renal panel with a urinary tubular marker measurement (such as uNAG) may improve the earlier detection of acute kidney injury and also can help clarify the etiological causes of acute kidney injury based on the biomarker-guided risk assessment. In addition to the known limitations of uNAG, its serial measurement can be of significant help in detecting kidney injury and assessing severity and progression of tubular damage.

Analysis of childhood tumor lysis syndrome pointed to the frequency of acute nephrological complications and the importance of phosphate kinetics. The daily change in serum phosphate was found to be the most the most significant discriminator for severe kidney involvement, which can help select those patients having high risk for dialysis treatment, and supporting the decision of early initiation of RRT.

In haemato-oncological, high-risk patients the multifactorial acute kidney injury is difficult to recognize in time. The use of alert and early warning systems, as well monitoring of tubular markers can help detecting the acute kidney injury. In case of tumor lysis syndrome regular checking the daily change of phosphate level is important.

A PhD kutatás főbb eredményei

Az akut veseelégtelenség megjelenése az “AACC guideline” alapján

Konvencionális megállapítások:

- ❖ A SeCr emelkedés a vesekárosodás késői markere, mely hamato-onkológiai használhatóságát csökkenti az alultápláltság és a csökkent izomtömeg.
- ❖ Az AVE patofiziológia középpontjában a tubuláris rendszert érintettsége áll.
- ❖ A krónikus vesebetegség előfordulási gyakorisága magasabb azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében több AVE-epizód is szerepel.

Újszerű megfigyelések:

- ❖ Az uNAG sorozatmérései alkalmasak az AVE korai észlelésére tumoros betegségekben szenvedő gyermekeknél, elsősorban kiegészítő diagnosztikaként.
- ❖ Az „biomarker vezérelt kockázatértékelési útmutató (AACC guideline)” alkalmazása során közel kétszer annyi veseepizódot észleltünk (klinikai és szubklinikai AVE).
- ❖ A Spearman korrelációs elemzésben a GFR-Creat és az uNAG_{RI} szignifikánsan követte a GFR-CysC változásait.

A tumor lízis szindrómához társuló akut veseelégtelenség jellemzése

Konvencionális megállapítások:

- ❖ Felnőtteknél végzett vizsgálat során igazolódott, hogy a seP a TLS-AVE korai és megbízható BMe.
- ❖ Az életkori, normál SeP szint jelentős eltéréseket mutatnak.
- ❖ A hipofoszfatémia előfordulása gyakori a TLS jelentkezése előtt.

Újszerű megfigyelések:

- ❖ A napi foszfátszint-emelkedés mértéke fontos lehet a gyermekkori TLS –AVE felismerésében, melynek az általunk mért cut-off értéke: 0.32 mmol/L.
- ❖ Veseelégtelenségtől független foszfát-reabszorpciósz zavart emelkedett foszfaturával nem sikerült kimutatni a 24 órás vizeletgyűjtéssel, mely elveti azt a feltételezést, miszerint a TLS-t megelőző hipofoszfatémia a fokozott foszfát kiválasztáshoz kapcsolt és ezáltal jelentős szerepe lenne a TLS-AVE kialakulásában.
- ❖ A foszfát kinetika dinamikája jelentős a TLS-t megelőzően és az azt követő első napokban, azonban a megjelenő hiperfoszfatémia a vesepótló kezelést nem igénylő gyermekek esetén csak a mérsékelten emelkedett tartományba ér el.

Táblázatjegyzék

1.	A legfőbb nefrotoxikus gyógyszerek	20. oldal
2.	Cairo és bishop féle kritériumrendszer	22. oldal
3.	Az AVE kritériumrendszere	24. oldal
4.	A RAI kritériumrendszere	27. oldal
5.	A frakcionált ürítések értelmezése az AVE tükrében	29. oldal
6.	A gyermekkori foszfát szint nomrál tartományai	30. oldal
7.	A foszfát homeosztázis és az AVE kapcsolata	33. oldal
8.	Az AVE epizódok és a krónikus veseérintettség összefoglaló táblázata	41-42. oldal
9.	A táblázat 8 összefoglalója	43. oldal
10.	Spearman korrelációs elemzése az uNAGRI, GFR-Creat szempontjából a GFR-CysC változásaira	45. oldal
11.	A betegek klinikai és laboratóriumi jellemzői a TLS vizsgálata során	50-51. oldal
12.	A 24 órás vizeletgyűjtés eredményei.	55. oldal

Képjegyzék

1.	A vesebiopszia során nyert minta szövettani feldolgozása	13. oldal
----	--	-----------

Ábrajegyzék

1.	A beteg részletes kórtörténete, laborvizsgálatai	12. oldal
2.	A nefron és funkciói	15. oldal
3.	A KVE legfontosabb onko-nefrológiai tényezői	17. oldal
4.	Az AVE előfordulása a gyermekeknél a különböző típusú daganatok esetén a 2 héten, 3 hónapos és 1 éven belül	18. oldal
5.	A TLS patofiziológiája	21. oldal
6.	Az AVE alcsoportok jellemzői	33. oldal
7.	Az AVE patofiziológiája	33. oldal
8.	Az akut veseelégtelenség megjelenése az “AACC guideline” alapján: Betegbeválogatás és a betegek klinikai jellemzői	34. oldal
9.	A tumor lízis szindrómához társuló akut veseelégtelenség jellemzése: A betegek beválogatásának folyamatábrája és a betegek klinikai jellemzői	37. oldal
10.	Az uNAGRI, a GFR-Creat és a GFR-CysC változásainak ROC görbe szerint elemzése az AVE előfordulása szempontjából	45. oldal
11.	Az uNAGRI értékek megoszlása AVE és nem AVE csoportok között a nem paraméteres Mann-Whitney teszt segítségével	46. oldal
12.	A TLS szubcsoportok megoszlása az évek alatt	47. oldal
13.	Az AVE (pRIFLE: F) prediktorok elemzése ROC analízis szerint -3 – 0 AVE napon.	52. oldal
14.	A hipofoszfatémia differenciáldiagnosztikája	59. oldal

Irodalomjegyzék

1. Fourcroy AF. (1804) A general system of chemical knowledge. London: Cadell and Davies
2. Bernard C. (1878) Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux. Paris: J.B. Ballière et Fils.
3. Peter D Vize , Homer W Smith (2004) A Homeric view of kidney evolution: A reprint of H.W. Smith's classic essay with a new introduction. Evolution of the kidney. 1943 Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol 277(2):344-54.
doi: 10.1002/ar.a.20017
4. Tulassay Tivadar – Szabó Attila (2021) Gyermeknefrológia
5. Barry M. Brenner - Christopher A. O'callaghan (2001) Rövid nefrológia
6. <https://quizlet.com/399272455/filtration-and-reabsorption-in-the-kidney-diagram>
7. Calderon-Margalit R, Pleniceanu O, Tzur D, Stern-Zimmer M, Afek A, Erlich T, Verhovsky G, Keinan-Boker L, Skorecki K, Twig G, Vivante A (2021) Childhood Cancer and the Risk of ESKD. J Am Soc Nephrol. 2021 Feb;32(2):495-501.
doi: 10.1681/ASN.2020071002.
8. Liuhto N, Grönroos MH, Malila N, Madanat-Harjuoja L, Matomäki J, Lähteenmäki P (2019): Diseases of renal function and bone metabolism after treatment for early onset cancer: A registry-based study. Int J Cancer. 2019 Sep 15.
doi: 10.1002/ijc.32687

9. Skinner R, Kaplan R, Nathan PC. (2013) Renal and pulmonary late effects of cancer therapy. *Semin Oncol.* Dec;40(6):757-73. doi: 10.1053/j.seminoncol.2013.09.009.
10. Arjmandi-Rafsanjani K, Hooman N, Vosoug P (2008) Renal function in late survivors of Iranian children with cancer: single centre experience. *Indian J Cancer.* Oct-Dec;45(4):154- 7. doi: 10.4103/0019-509x.44663
11. Mudi A, Levy CS, Geel JA, Poole JE (2016) Paediatric cancer survivors demonstrate a high rate of subclinical renal dysfunction. *Pediatr Blood Cancer.* Nov;63(11):2026-32. doi: 10.1002/pbc.26132.
12. Knijnenburg SL, Jaspers MW, van der Pal HJ, Schouten-van Meeteren AY, Bouts AH, et al (2012) Renal dysfunction and elevated blood pressure in long-term childhood cancer survivors. *Clin J Am Soc Nephrol.* Sep;7(9):1416-27. doi: 10.2215/CJN.09620911.
13. Dekkers I, Blijdorp K, Cransberg K, Pluijm SM, Pieters R, Neggers SJ, van den Heuvel- Eibrink MM (2013) Long-term nephrotoxicity in adult survivors of childhood cancer. *Clin J Am Soc Nephrol.* Jun;8(6):922-9. doi: 10.2215/CJN.09980912
14. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al (2006) Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med.* 355:1572–1582. doi: 10.1056/NEJMsa060185
15. Béchade C, Dejardin O, Bara S, Bouvier V, Guizard AV, De Mil R et al (2018) Incidence and characteristics of chronic renal replacement therapy in patients with cancer: data from kidney and cancer registries in Basse-Normandie. *J Nephrol.* Feb;31(1):111-118 doi: 10.1007/s40620-016-0356-8

16. Béchade C, Dejardin O, Bara S, Bouvier V, Guizard AV, De Mil R, Troussard X, Launoy G, Lobbedez T (2018) Survival of patients with cancer starting chronic dialysis: Data from kidney and cancer registries in lower Normandy. *Nephrology* (Carlton). 2018 Dec;23(12):1125-1130. doi: 10.1111/nep.13091.
17. Dietz AC, Seidel K, Leisenring WM, Mulrooney DA, Tersak JM, Glick RD, Burnweit CA, Green DM, Diller LR, Smith SA, Howell RM, Stovall M, Armstrong GT, Oeffinger KC, Robison LL, Termuhlen AM. (2019) Solid organ transplantation after treatment for childhood cancer: a retrospective cohort analysis from the Childhood Cancer Survivor Study. (2019) *Lancet Oncol*. 2019 Oct;20(10):1420-1431. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30418-8.
18. Viecelli AK, Lim WH, Macaskill P, Chapman JR, Craig JC, Clayton P, Cohn S, Carroll R, Wong G. (2015) Cancer-Specific and All-Cause Mortality in Kidney Transplant Recipients With and Without Previous Cancer. *Transplantation*. Dec;99(12):2586-92. doi: 10.1097/TP.0000000000000760
19. Janus N, Launay-vacher V, Byloos E et al. (2010) Cancer and renal insufficiency: results of the BIRMA study. *Br. J. Cancer*; 103: 1815– 1821. doi: 10.1038/sj.bjc.6605979
20. Hudson MM, Bhatia S, Casillas J, Landier W (2021) Long-term Follow-up Care for Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer Survivors; SECTION ON HEMATOLOGY/ONCOLOGY, CHILDREN’S ONCOLOGY GROUP, AMERICAN SOCIETY OF PEDIATRIC HEMATOLOGY/ONCOLOGY. *Pediatrics*. 2021 Sep;148(3):e2021053127. doi: 10.1542/peds.2021-053127.
21. Perazella MA (2012) Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clin J Am Soc Nephrol* 7(10):1713–1721 doi: 10.2215/CJN.02780312.

22. Skinner R: Late renal toxicity of treatment for childhood malignancy: risk factors, long term outcomes, and surveillance.(2018) *Pediatr Nephrol.* Feb;33(2):215-225. doi: 10.1007/s00467-017-3662-z
23. Breslow NE, Collins AJ, Ritchey ML, Grigoriev YA, Peterson SM, Green DM (2005) End stage renal disease in patients with Wilms tumor: results from theNationalWilms Tumor Study Group and the United States Renal Data System. *J Urol.* 2005 Nov;174(5):1972-5 doi: 10.1097/01.ju.0000176800.00994.3a
24. Heung M, Steffick DE, Zivin K, Gillespie BW et al. (2016) Centers for Disease Control and Prevention CKD Surveillance Team. Acute Kidney Injury Recovery Pattern and Subsequent Risk of CKD: An Analysis of Veterans Health Administration Data *Am. J. Kidney Dis.*; 67(5): 742– 752. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.10.019
25. Hoste EA, Schurgers M. (2008) Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Crit Care Med.* 36:S146–S151. doi: 10.1097/CCM.0b013e318168c590.
26. Chawla LS, Amdur RL, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. (2011) The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int.*;79:1361–1369. doi: 10.1038/ki.2011.42.
27. Greenberg JH, Coca S, Parikh CR (2014) Long-term risk of chronic kidney disease and mortality in children after acute kidney injury: a systematic review. *BMC Nephrol* 15(11), 184. doi:10.1186/1471-2369-15-184
28. Viaud M., Llanas B, Harambat J (2012) Renal outcome in long-term survivors from severe acute kidney injury in childhood. *Pediatr Nephrol* 27, 151–152 doi:10.1007/s00467-011-2016-5

29. Hessey E, Perreault S, Dorais M, Roy L, Zappitelli M. (2019) Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Subsequent Chronic Kidney Disease. *Can J Kidney Health Dis.* Oct 14;6 doi: 10.1177/2054358119880188
30. Park PG, Hong CR, Kang E, Park M, Lee H, Kang HJ, Shin HY at al.(2019) Acute Kidney Injury in Pediatric Cancer Patients. *J Pediatr.* 208(5):243-250. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.12.023.
31. Sherief LM, Azab SF, Zakaria MM, Kamal M, Elbasset Aly MA, Ali A, Alhady MA. (2015) Renal Presentation in Pediatric Acute Leukemia: Report of 2 Cases. *Medicine (Baltimore).* Sep;94(37):e1461. doi: 10.1097/MD.0000000000001461.
32. Sato A, Imaizumi M, Chikaoka S et al. (2004) Acute renal failure due to leukemic cell infiltration followed by relapse at multiple extramedullary sites in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk. Lymphoma*; 45: 825–8. doi: 10.1080/10428190310001593148.
33. Liu S, Zhao J, Wang F. Acute kidney injury in cancer patients.(2022) *Clin Exp Nephrol.*;26(2):103-112. doi: 10.1007/s10157-021-02131-7.
34. Braet P, Sartò GVR, Pirovano M, Sprangers B, Cosmai L.(2021) Treatment of acute kidney injury in cancer patients. *Clin Kidney J*;15(5):873-884. doi: 10.1093/ckj/sfab292.
35. Wang LY, Wang JN, Diao ZL, Guan YM, Liu WH.(2020) Acute Kidney Injury in Oncology Patients. *J Cancer.* 11(16):4700-4708. doi: 10.7150/jca.45382.
36. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL (2017) Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults; AWARE Investigators. *N Engl J Med.*;376(1):11-20. doi: 10.1056/NEJMoa1611391.
37. Morales-Alvarez MC. (2020) Nephrotoxicity of Antimicrobials and Antibiotics *Adv Chronic Kidney Dis.*;27(1):31-37. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.001.

38. Ehrmann S, Helms J, Joret A, Martin-Lefevre L, Quenot JP, Herbrecht JE et al. (2019) Nephrotoxic drug burden among 1001 critically ill patients: impact on acute kidney injury Clinical research in intensive care and sepsis-Trial group for global evaluation and research in sepsis (CRICSTRIGGERSEP network). *Ann Intensive Care* 9(1):106. doi:10.1186/s13613-019-0580-1
39. Clajus C, Hanke N, Gottlieb J, Stadler M, Weismüller TJ, Strassburg CP, Bröcker V et al (2012) Renal comorbidity after solid organ and stem cell transplantation. *Am J Transplant.* Jul;12(7):1691-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04047.x.
40. Hingorani S. (2016) Renal Complications of Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*;374(23):2256-67. doi: 10.1056/NEJMra1404711.
41. Wu NL, Hingorani S. (2021) Outcomes of kidney injury including dialysis and kidney transplantation in pediatric oncology and hematopoietic cell transplant patients. *Pediatr Nephrol.*;36(9):2675-2686. doi: 10.1007/s00467-020-04842-7.
42. Ejaz AA, Pourafshar N, Mohandas R, Smallwood BA, Johnson RJ, Hsu JW.(2015) Uric acid and the prediction models of tumor lysis syndrome in AML. *PLoS One.* Mar 16;10(3):e0119497. doi: 10.1371/journal.pone.0119497
43. Saeed F, Ali MS, Ashraf MS, Vadsaria K, Siddiqui DE. (2018) Tumour Lysis Syndrome in children with haematological cancers: Experience at a tertiary care hospital in Karachi. *J Pak Med Assoc.* Nov;68(11):1625-1630.
44. Williams SM, Killeen AA (2019) Tumor Lysis Syndrome *Arch Pathol Lab Med.*;143(3):386-393. doi: 10.5858/arpa.2017-0278-RS.
45. Belay Y, Yirdaw K, Enawgaw B (2017) Tumor Lysis Syndrome in Patients with Hematological Malignancies. *J Oncol.* 2017;2017:9684909. doi: 10.1155/2017/9684909.

46. Martens KL, Khalighi PR, Li S, White AA, Silgard E, Frieze D, Estey E, Garcia DA, Hingorani S, Li A (2020) Comparative effectiveness of rasburicase versus allopurinol for cancer patients with renal dysfunction and hyperuricemia.. *Leuk Res*;89 (2):106298. doi: 10.1016/j.leukres.2020.106298.
47. Canet E, Zafrani L, Lambert J, Thieblemont C, Galicier L, Schnell D, Raffoux E, Lengline E, Chevret S, Darmon M, Azoulay E (2013) Acute kidney injury in patients with newly diagnosed high-grade hematological malignancies: impact on remission and survival.. *PLoS One*.;8(2):e55870.
doi: 10.1371/journal.pone.0055870
48. Alakel N, Middeke JN, Schetelig J, Bornhäuser M (2017) Prevention and treatment of tumor lysis syndrome, and the efficacy and role of rasburicase. *Onco Targets Ther*;10 (2):597-605. doi: 10.2147/OTT.S103864.
49. Bruce D Cheson (2009) Etiology and management of tumor lysis syndrome in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol* . 2009 Apr;7(4):263-71.
50. Mika D, Ahmad S, Guruvayoorappan C. (2012) Tumour lysis syndrome: implications for cancer therapy. *Asian Pac J Cancer Prev*.;13(8):3555-60.
doi: 10.7314/apjcp.2012.13.8.3555.
51. Naeem B, Moorani KN, Anjum M, Imam U (2019) Tumor lysis syndrome in pediatric acute lymphoblastic leukemia at tertiary care center. *Pak J Med Sci*.;35(4):899-904. doi: 10.12669/pjms.35.4.715.
52. Gopakumar KG, Seetharam S, Krishna Km J, Nair M, Rajeswari B et al (2018) Risk-based management strategy and outcomes of tumor lysis syndrome in children with leukemia/lymphoma: Analysis from a resource-limited setting. *Pediatr Blood Cancer*.;65(12):e27401. doi: 10.1002/pbc.27401

53. Cairo MS, Bishop M.(2004) Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* 2004 Oct;127(1):3-11.
doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.05094.x.
54. Scott C. Howard, M.D., Deborah P. Jones, M.D., and Ching-Hon Pui, M.D.(2018) The Tumor Lysis Syndrome *N Engl J Med.*; 379(11): 1094.
55. Cheung WL, Hon KL, Fung CM, Leung AK.(2020) Tumor lysis syndrome in childhood malignancies. *Drugs Context.*;9 (2):2019-8-2.
doi: 10.7573/dic.2019-8-2.
56. Jones GL, Will A, Jackson GH, Webb NJ, Rule S (2015) Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology *Br J Haematol.* 169(5):661-71 doi: 10.1111/bjh.
57. Flood K, Rozmus J, Skippen P, Matsell DG, Mammen C.(2021) Fluid overload and acute kidney injury in children with tumor lysis syndrome. *Pediatr Blood Cancer.*;68(12):e29255. doi: 10.1002/pbc.29255
58. Yulistiani, Tiffany C, Ugrasena IDG, Qibtiyah M. J (2021) Hydration effect on kidney function and serum electrolyte in children with tumor lysis syndrome (TLS) and risk of TLS. *Basic Clin Physiol Pharmacol.*;32(4):603-609. doi: 10.1515/jbcpp-2020-0412.
59. Spina M, Nagy Z, Ribera JM, Federico M, Aurer I, Jordan K at al. (2015) FLORENCE: a randomized, double-blind, phase III pivotal study of febuxostat versus allopurinol for the prevention of tumor lysis syndrome (TLS) in patients with hematologic malignancies at intermediate to high TLS risk. *Ann Oncol.* (10):2155-61. doi: 10.1093/annonc/mdv317.

60. Shaikh SA, Marini BL, Hough SM, Perissinotti AJ (2018) Rational use of rasburicase for the treatment and management of tumor lysis syndrome.. J Oncol Pharm Pract. Apr;24(3):176-184. doi: 10.1177/1078155216687152.
61. Goldman S.C., Holcenberg J.S., Finklestein J.Z., Hutchinson R., Kreissman S., Johnson F.L. (2001) A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. Blood.;97(10):2998–3003. doi: 10.1182/blood.v97.10.2998
62. Heather A Personett, Erin F Barreto, Kristen B McCullough, Ross Dierkhising, Nelson Leung, Thomas M Habermann (2019) .Impact of early rasburicase on incidence of clinical tumor lysis syndrome in lymphoma Leuk Lymphoma. Sep;60(9):2271-2277. doi: 10.1080/10428194.2019.1574000.
63. Ahn YH, Kang HJ, Shin HY, Ahn HS, Choi Y, Kang HG (2011) Tumour lysis syndrome in children: experience of last decade. Hematol Oncol;29(4):196-201. doi: 10.1002/hon.995.
64. Canet E, Cheminant M,Zafrani L, Thieblemont C, Galicier L, Lengline E, Schnell D, Reuter D, Darmon M, Schlemmer B, Azoulay E (2014) Plasma uric acid response to rasburicase: early marker for acute kidney injury in tumor lysis syndrome? Leuk Lymphoma . 2014 Oct;55(10):2362-7. doi:.3109/10428194.2013.874010.
65. Crittenden DR, Ackerman GL. (1977) Hyperuricemic acute renal failure in disseminated carcinoma. Arch Intern Med.;137(1):97–99.
66. Hahn K, Kanbay M, Lanaspa MA, Johnson RJ, Ejaz AA (2017) Serum uric acid and acute kidney injury: A mini review J Adv Res.;8(5):529-536. doi: 10.1016/j.jare.2016.09.006.

67. Shimada M, Johnson RJ, May WS, Lingegowda V, Sood P, Nakagawa T, Van OC, Dass B, Ejaz AA (2009) A novel role for uric acid in acute kidney injury associated with tumour lysis syndrome.. *Nephrol Dial Transplant.*;24(10):2960-4. doi: 10.1093/ndt/gfp330.
68. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaría J, Avila-Casado C, Soto V, Nepomuceno T, Rodríguez-Iturbe B, Johnson RJ, Herrera-Acosta J. (2005) Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int.* 2005;67(1):237–247. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00074.x.
69. Lacatelli F, Rossi F (2005) Incidence and pathogenesis of tumor lysis syndrome *Contrib Nephrol* 2005;147:61–8 doi:10.1159/000082543
70. Arnaud M, Loisel M, Vaganay C, Pons S, Letavernier E, Demonchy J at al. (2022) Tumor Lysis Syndrome and AKI: Beyond Crystal Mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 33(6):1154-1171 doi:10.1681/ASN.2021070997
71. Nakamura M, Oda S, Sadahiro T, Hirayama Y, Tateishi Y, Abe R, Hirasawa H. (2009) The role of hypercytokinemia in the pathophysiology of tumor lysis syndrome (TLS) and the treatment with continuous hemodiafiltration using a polymethylmethacrylate membrane hemofilter (PMMA-CHDF). *Transfus Apher Sci.*;40(1):41-7. doi: 10.1016/j.transci.2008.11.004.
72. Sethi SK, Bunchman T, Chakraborty R, Raina R. (2021) Pediatric acute kidney injury: new advances in the last decade *Kidney. Res Clin Pract*;40(1):40-51. doi: 10.23876/j.krcp.20.074.
73. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MA, Ftouh S, Laing C, Latchem S, Lewington A, Milford DV, Ostermann M. (2015) The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int* (1):62-73.

doi:10.1038/ki.2014.328.

74. Basu RK, Devarajan P, Wong H, Wheeler DS. (2011) An update and review of acute kidney injury in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*;12:339–347.
doi: 10.1097/PCC.0b013e3181fe2e0b.
75. Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari M, Longhurst CA, Dutta S, Garcia P, Goldstein SL (2015) AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions *Clin J Am Soc Nephrol* 7;10(4):554-61.
doi:10.2215/CJN.01900214.
76. Kizilbash SJ, Kashtan CE, Chavers BM, Cao Q, Smith AR. (2016) Acute Kidney Injury and the Risk of Mortality in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Jul;22(7):1264-1270.
doi: 10.1016/j.bbmt.2016.03.014.
77. Calvert S, Shaw A. (2012) Perioperative acute kidney injury. *Perioper Med (Lond)*. Jul 4;1:6. doi: 10.1186/2047-0525-1-6.
78. Kashani K, Rosner MH, Ostermann M (2020) Creatinine: From physiology to clinical application. *Eur J Intern Med*; 72:9-14. doi: 10.1016/j.ejim.2019.10.025.
79. Kovács F, Sárváry E, Rempert Á (2013) Hét, becsült glomerulusfiltrációs ráta egyenletének összehasonlítása vesebetegekben, *Orvosi Hetilap*, 154 (11). pp. 415-425. doi:10.1556/OH.2013.29571
80. Shull BC, Haughey D, Koup JR, Baliah T, Li PK. (1978) A useful method for predicting creatinine clearance in children. *Clin Chem*.;24(7):1167-9.
81. den Bakker E, Musters M, Hubeek I, Wijk JEA, Gemke RJB, Bokenkamp A. (2021) Concordance between creatinine- and cystatin C-based eGFR in clinical practice. *Scand J Clin Lab Invest*.;81(2):142-146.
doi: 10.1080/00365513.2021.1871776.

82. Li R, Wang X, Zhao X, Zhang X, Chen H, Ma Y, Liu Y. (2021) Cystatin C level is associated with the recovery of renal function in cancer patients after onset of acute kidney injury. *Ann Palliat Med.* 2021 Feb;10(2):2158-2166. doi: 10.21037/apm-21-191.
83. Bárdi E, Bobok I, Oláh VA, Oláh É, Kappelmayer J, Kiss Cs. (2004) Cystatin C is a suitable marker of glomerular function in children with cancer. *Pediatr Nephrol.*;19(10):1145-7. doi: 10.1007/s00467-004-1548-3.
84. Pottel H, Dubourg L, Goffin K, Delanaye P. (2018) Alternatives for the Bedside Schwartz Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate in Children. *Adv Chronic Kidney Dis* Jan; 25(1):57-66. doi:10.1053/j.ackd.2017.10.002.
85. Björk J, Nyman U, Berg U, Delanaye P, Dubourg L, Goffin K, Grubb A, Hansson M, Littmann K, Åsling-Monemi K, Bökenkamp A, Pottel H. (2019) Validation of standardized creatinine and cystatin C GFR estimating equations in a large multicentre European cohort of children. *Pediatr Nephrol.*;34(6):1087-1098. doi: 10.1007/s00467-018-4185-y.
86. Grubb A, Horio M, Hansson LO, Björk J, Nyman U, Flodin M et al (2014) Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the international calibrator. *Clin Chem.* ;60(7):974-86. doi:10.1373/clinchem.2013.220707.
87. Rechenauer T, Zierk J, Gräfe D, Rascher W, Rauh M, Metzler M. (2018) A Comparison of GFR Estimation Formulae in Pediatric Oncology. *Klin Paediatr.*;230(3):142-150. doi: 10.1055/a-0587-5753.
88. Agarwal R, Delanaye P. (2019) Glomerular filtration rate: when to measure and in which patients? *Nephrol Dial Transplant.*;34(12):2001-2007. doi: 10.1093/ndt/gfy363.

89. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, Kusek JW, Manzi J, Van Lente F, Zhang YL, Coresh J, Levey AS (2012) Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*;367(1):20-9. doi:10.1056/NEJMoa1114248.
90. Levey AS, Coresh J, Tighiouart H, Greene T, Inker LA. (2020) Measured and estimated glomerular filtration rate: current status and future directions. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Jan;16(1):51-64. doi: 10.1038/s41581-019-0191-y.
91. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Ebert N, Schaeffner E, Eriksen BO, Melsom T, Lamb EJ, Rule AD, Turner ST, Glassock RJ, De Souza V, Selistre L, Mariat C, Martens F, Delanaye P. (2016) An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 May;31(5):798-806. doi:10.1093/ndt/gfv454
92. www.mdcalc.com
93. Sethi SK, Bunchman T, Chakraborty R, Raina R. (2021) Pediatric acute kidney injury: new advances in the last decade. *Kidney Res Clin Pract*. 40(1):40-51. doi: 10.23876/j.krcp.20.074
94. Musiał K.(2021) Current Concepts of Pediatric Acute Kidney Injury-Are We Ready to Translate Them into Everyday Practice? *J Clin Med*;10(14):3113. doi: 10.3390/jcm10143113.
95. Koyner JL, Davison DL, Brasha-Mitchell E, Chalikonda DM, Arthur JM, Shaw AD, Tumlin JA, Trevino SA, Bennett MR, Kimmel PL, Seneff MG, Chawla LS.(2015) Furosemide Stress Test and Biomarkers for the Prediction of AKI Severity. *J Am Soc Nephrol*.;26(8):2023-31. doi: 10.1681/ASN.2014060535.
96. Fuhrman D. (2021) The use of diagnostic tools for pediatric AKI: applying the current evidence to the bedside. *Pediatr Nephrol*;36(11):3529-3537.

doi: 10.1007/s00467-021-04940-0.

97. Cavanaugh C, Perazella MA. (2019) Urine Sediment Examination in the Diagnosis and Management of Kidney Disease: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.*;73(2):258-272. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.07.012.
98. Bakan E, Ozturk N, Baygutalp NK, Polat E, Akpınar K, Dorman E, Polat H, Bakan N (2016) Comparison of Cobas 6500 and Iris IQ200 fully-automated urine analyzers to manual urine microscopy. *Biochem Med (Zagreb)*;26(3):365-375. doi: 10.11613/BM.2016.040.
99. Becker GJ, Garigali G, Fogazzi GB. (2016) Advances in Urine Microscopy. *Am J Kidney Dis.*;67(6):954-64. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.11.011.
100. Sundararaju S, Sinha A, Hari P, Lodha L, Bagga A (2019) Renal angina index in the prediction of acute kidney injury in critically ill children *Ind. Asian Journ. Ped. Nephrol.*; 2(1): 25-30
101. Basu RK, Chawla LS, Wheeler DS, Goldstein SL. (2012) Renal angina: an emerging paradigm to identify children at risk for acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.*;27(7):1067-78. doi: 10.1007/s00467-011-2024-5.
102. Akcan-Arikan A, Gebhard DJ, Arnold MA, Loftis LL, Kennedy CE. (2017) Fluid Overload and Kidney Injury Score: A Multidimensional Real-Time Assessment of Renal Disease Burden in the Critically Ill Patient. *Pediatr Crit Care Med.*;18(6):524-530. doi: 10.1097/PCC.0000000000001123.
103. Rizo-Topete LM, Rosner MH, Ronco C (2017) Acute Kidney Injury Risk Assessment and the Nephrology Rapid Response Team, *Blood Purif.*;43(1-3):82-88. doi: 10.1159/000452402.
104. Wang J, Zhong J, Yang HC, Fogo AB (2018) Cross Talk from Tubules to Glomeruli. *Toxicol Pathol.* 46(8):944-948 doi: 10.1177/0192623318796784.

105. Bazargani B, Moghtaderi M. (2022) New Biomarkers in Early Diagnosis of Acute Kidney Injury in Children. *Avicenna J Med Biotechnol.*;14(4):264-269.
106. Molitoris BA (2014) Therapeutic translation in acute kidney injury: the epithelial/endothelial axis *J Clin Invest*;124(6):2355-63.
doi: 10.1172/JCI72269.
107. Vallon V (2016) Tubular Transport in Acute Kidney Injury: Relevance for Diagnosis, Prognosis and Intervention, *Nephron* 134(3):160-166
doi: 10.1159/000446448
108. Srisawat N, Kellum JA. (2020) The role of biomarkers in acute kidney injury. *Crit Care Clin.* 2020 Jan;36(1):125-140. doi: 10.1016/j.ccc.2019.08.010.
109. Devarajan P. (2011) Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Pediatr.*;23(2):194-200.
doi: 10.1097/MOP.0b013e328343f4dd.
110. Darmon M, Vincent F, Dellamonica J, Schortgen F, Gonzalez F, Das V, Zeni F, Brochard L, Bernardin G, Cohen Y, Schlemmer B. (2011) Diagnostic performance of fractional excretion of urea in the evaluation of critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter cohort study. *Crit Care.*;17:R178.
doi: 10.1186/cc10327.
111. Westhoff JH, Fichtner A, Waldherr S, Pagonas N, Seibert FS, Babel N, Tönshoff B, Bauer F, Westhoff TH. (2016) Urinary biomarkers for the differentiation of prerenal and intrinsic pediatric acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.*;31(12):2353-2363. doi: 10.1007/s00467-016-3418-1.
112. Qadeer HA, Bashir K (2021) Physiology, Phosphate In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls

113. Cupisti A, Gallieni M. (2018) Urinary Phosphorus Excretion: Not What We Have Believed It to Be? *Clin J Am Soc Nephrol.*;13(7):973-974.
doi: 10.2215/CJN.06260518.
114. Popovtzer MM, Massry SG, Villamil M, Kleeman CR (1971) Renal handling of phosphorus in oliguric and nonoliguric mercury-induced acute renal failure in rats *J Clin Invest*;50(11):2347-54. doi: 10.1172/JCI106733.
115. Saour M, Zeroual N, Ridolfo J, Nogue E, Picot MC, Gaudard P, Colson PH.(2020) Serum Phosphate Kinetics in Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: An Observational Study.*J Cardiothorac Vasc Anesth.*;34(11):2964-2972. doi: 10.1053/j.jvca.2020.05.023.
116. Adhikari S, Mamlouk O, Rondon-Berrios H, Workeneh BT (2021) Hypophosphatemia in cancer patients *Clin Kidney J.*;14(11):2304-2315.
doi: 10.1093/ckj/sfab078.
117. Tan SJ, Smith ER, Cai MM, Holt SG, Hewitson TD, Toussaint ND. (2016) Relationship between timed and spot urine collections for measuring phosphate excretion *Int Urol Nephrol.*;48(1):115-24.
doi: 10.1007/s11255-015-1149-z
118. Portale AA, Halloran BP, Morris RC (1987) Dietary intake of phosphorus modulates the circadian rhythm in serum concentration of phosphorus. Implications for the renal production of 1,25-dihydroxyvitamin D: *J Clin Invest*;80(4):1147-54. doi: 10.1172/JCI113172.221:
119. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 Update RECOMMENDATION 7: BONE MINERAL AND VITAMIN D REQUIREMENTS AND THERAPY

https://kidneyfoundation.cachefly.net/professionals/KDOQI/guidelines_ped_ckd/cpr7.htm

120. Beresford P: Protocol for measurement of TmP/GFR (tubular maximum phosphate reabsorption)
<https://www.nbt.nhs.uk/sites/default/files/Protocol%20for%20measurement%20of%20TmP.pdf>
121. Sandokji I, Greenberg JH. (2020) Novel biomarkers of acute kidney injury in children: an update on recent findings. *Curr Opin Pediatr.*;32(3):354-359.
doi: 10.1097/MOP.0000000000000891.
122. Mishra OP, Rai AK, Srivastava P, Pandey K, Abhinay A, Prasad R, Mishra RN, Schaefer F. (2017) Predictive ability of urinary biomarkers for outcome in children with acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 32(3):521-527.
<http://doi.org/10.1007/s00467-016-3445-y>.
123. Horak E, Hopfer SM, Sunderman FW Jr. (1981) Spectrophotometric assay for urinar N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity. *Clin Chem*, 27 (1) :1180–1185,
doi:10.1093/clinchem/27.7.1180
124. Skálová S. (2005) The diagnostic role of urinary N-Acetyl- β -d-glucosaminidase (NAG) activity in the detection of renal tubular impairment. *Acta Medica (Hradec Kralove).*;48(2):75-80
125. Dance N, Price RG, Robinson D, Stirling JL (1969) β -Galactosidase, β -glucosidase and N-acetyl- β -glucosaminidase in human kidney. *Clin. Chim. Acta.*;24:189–197. doi: 10.1016/0009-8981(69)90311-8.
126. Lockwood TD, Bosmann HB (1979) The use of urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase in human renal toxicology. II. Elevation in human excretion after aspirin and sodium salicylate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*;49:337–345.

doi: 10.1016/0041-008X(79)90258-8.

127. Kaufmann M., Schlossbauer M., Hubauer U., Stadler S., Fischer M., Wallner S., Hupf J., Zimmermann M., Orso E., Zeman F., et al. (2020) N-acetyl-beta-D-glucosaminidase: A potential biomarker for early detection of acute kidney injury in acute chest pain. *Nephrology*;25:135–143. doi: 10.1111/nep.13664.
128. Bunel V, Tournay Y, Baudoux T, De Prez E, Marchand M, Mekinda Z, Maréchal R, Roumeguère T, Antoine MH, Nortier JL. (2017) Early detection of acute cisplatin nephrotoxicity: interest of urinary monitoring of proximal tubular biomarkers. *Clin Kidney J*;10(5):639-647. doi: 10.1093/ckj/sfx007.
129. Maeda A, Ando H, Ura T, Muro K, Aoki M, Saito K, Kondo E, Takahashi S, Ito Y, Mizuno Y et al.(2017) Differences in Urinary Renal Failure Biomarkers in Cancer Patients Initially Treated with Cisplatin. *Anticancer Res*;37(9):5235-5239. doi: 10.21873/anticancer.11947.
130. Novak R, Salai G, Hrkac S, Vojtusek IK, Grgurevic L (2023) Revisiting the Role of NAG across the Continuum of Kidney Disease Bioengineering (Basel).;10(4):444.
doi: 10.3390/bioengineering10040444.
131. Ali RJ, Al-Obaidi FH, Arif HS. (2014) The Role of Urinary N-acetyl Beta-D-glucosaminidase in Children with Urological Problems. *Oman Med J*;29(4):285-8. doi: 10.5001/omj.2014.74.
132. Liangos O, Perianayagam M, Vaidya VS, Han WK, Wald R, Tighiouart H, MacKinnon RW, Li L, Balakrishnan SV, Pereira BJG et al. (2007) Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*;18(3):904-12. doi: 10.1681/ASN.2006030221

133. Oláh AV, Price RG, Csáthy L, Országh É, Oláh É, Varga J (2004) Age dependence of serum β –N-acetylhexosaminidase (NAG) activity. Clin Chem Lab Med 42(3): 305-6. doi:10.1515/CCLM.2004.055.
134. Oláh VA, Csáthy L, Varga J, Pócsi I, Price RG (1994) Reference ranges for urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase in healthy children determined with three colorimetric methods. Ann Clin Biochem 31: 87-8
doi:10.1177/000456329403100115.
135. Nakhjavan-Shahraki B, Yousefifard M, Ataei N, Baikpour M, Ataei F, Bazargani B, Abbasi A, Ghelichkhani P, Javidilarijani F, Hosseini M (2017) Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels: which one works better? A systematic review and meta-analysis. BMC Nephrol.;18(1):120. doi: 10.1186/s12882-017-0539-0.
136. Stanski N, Menon S, Goldstein SL, Basu RK. (2019) Integration of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin with serum creatinine delineates acute kidney injury phenotypes in critically ill children. J Crit Care.;53:1-7.
doi: 10.1016/j.jcrc.2019.05.017.
137. Fazel M, Sarveazad A, Mohamed Ali K, Yousefifard M, Hosseini M (2020) Accuracy of urine kidney injury molecule-1 in predicting acute kidney injury in children; a systematic review and meta-analysis. Arch Acad Emerg Med;8(1):e44.
138. Tanase DM, Gosav EM, Radu S, et al. (2019) The predictive role of the biomarker kidney molecule-I (KIM-1) in acute kidney injury (AKI) cisplatin-induced nephrotoxicity. Int J Mol Sci;20(20):5238.
doi: 10.3390/ijms20205238

139. Dong L, Ma Q, Bennett M, Devarajan P. (2017) Urinary biomarkers of cell cycle arrest are delayed predictors of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass.. *Pediatr Nephrol.*;32(12):2351-2360.
doi: 10.1007/s00467-017-3748-7.
140. Oh DJ (2020) A long journey for acute kidney injury biomarkers
Ren Fail.; 42(1): 154–165. doi: 10.1080/0886022X.2020.1721300.
141. Murray PT, Mehta RL, Shaw A, Ronco C, Endre Z, Kellum JA, Chawla LS, Cruz D, Ince C, Okusa MD; ADQI 10 workgroup. (2014) Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney Int.*;85(3):513-21. doi: 10.1038/ki.2013.374.
142. El-Khoury JM, Hoenig MP, Jones GRD, Lamb EJ, Parikh CR, Tolan NV, Wilson FP. (2021) AACC Guidance Document on Laboratory Investigation of Acute Kidney Injury *J Appl Lab Med.*;6(5):1316-1337.
doi: 10.1093/jalm/jfab020.
143. Albert C, Haase M, Albert A, Zapf A, Braun-Dullaeus RC, Haase-Fielitz A. (2021) Biomarker-Guided Risk Assessment for Acute Kidney Injury: Time for Clinical Implementation? *Ann Lab Med.*;41(1):1-15.
doi: 10.3343/alm.2021.41.1.1.
144. Albert C, Albert A, Kube J, Bellomo R, Wettersten N, Kuppe H, et al. (2018) Urinary biomarkers may provide prognostic information for subclinical acute kidney injury after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*;155(6):2441-2452.e13.
doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.12.056.

145. Haase, M, Kellum, JA, Ronco, C (2012) Subclinical AKI—an emerging syndrome with important consequences. *Nat Rev Nephrol*;(12):735-9.
doi: 10.1038/nrneph.2012.197
146. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Mehta RL. (2009) Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.*;17:422–427. doi: 10.1038/ki.2009.159.
147. Schrier RW. (2010) Fluid administration in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.*;17:733–739.
doi: 10.2215/CJN.00060110.
148. Chow S-C, Shao J, Wang H, Lokhnygina Y. Sample Size Calculations in Clinical Research. Third ed: Chapman and Hall/CRC; (2017)
149. Woodward M. (2005) Epidemiology Study Design and Data Analysis. New York: Chapman & Hall/CRC; 2005
150. Malyszko J, Kozłowska K, Kozłowski L, Malyszko J. (2017) Nephrotoxicity of anticancer treatment *Nephrol Dial Transplant*, 32(6):924-936.
doi:10.1093/ndt/gfw338
151. Ruggiero A, Ferrara P, Attinà G, Rizzo D, Riccardi R. (2017) Renal toxicity and chemotherapy in children with cancer. *Br J Clin Pharmacol* (12) :2605-2614.
doi: 10.1111/bcp.13388
152. Sharbaf FG, Farhangi H, Assadi F. (2017) Prevention of Chemotherapy-Induced Nephrotoxicity in Children with Cancer. *Int J Prev Med* 5;8:76.
doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_40_17.

153. Ilaria G, Kianoush K, Ruxandra B, Francesca M, Mariarosa C, Davide G, Claudio R. (2021) Clinical adoption of Nephrocheck in the early detection of acute kidney injury. *Ann Clin Biochem.*;58(1):6-15.
doi:10.1177/0004563220970032.
154. Titeca-Beauport, D, Daubin, D, Chelly, J, et al. (2019) The urine biomarkers TIMP2 and IGFBP7 can identify patients who will experience severe acute kidney injury following a cardiac arrest: a prospective multicentre study. *Resuscitation*;141:104-110. doi: 10.1016/j.resuscitation.2019.06.008.
155. Naorungroj T, Yanase F, Bittar I, Eastwood G, Bellomo R.(2022) The relationship between Nephrocheck® test values, outcomes, and urinary output in critically ill patients at risk of acute kidney injury. *Acta Anaesthesiol Scand.*;66(10):1219-1227. doi: 10.1111/aas.14133
156. <https://www.nice.org.uk/advice/mib3/resources/the-ngal-test-for-early-diagnosis-of-acute-kidney-injury-pdf-1763863813573>
157. Puspitasari HA , Hidayati EL, Palupi-Baroto R, Mardiasmo DR, Roeslani RD (2022) Point-of-Care (POC) Urinary L-Type Fatty Acid-Binding Protein (u-LFABP) Use in Critically Ill, Very Preterm Neonates *Int J Nephrol*:4684674. doi: 10.1155/2022/4684674.
158. Goldstein SL, Krallman KA, Kirby C, Roy JP, Collins M, Fox K, Schmerge A, Wilder S, Gerhardt B, Chima R, Basu RK, Chawla L, Fei L. (2022) Integration of the Renal Angina Index and Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Improves Severe Acute Kidney Injury Prediction in Critically Ill Children and Young Adults. *Kidney Int Rep.*;7(8):1842-1849.
<http://doi.org.10.1016/j.ekir.2022.05.021>.

159. Matuszkiewicz-Rowinska J, Malyszko J (2020) Prevention and Treatment of Tumor Lysis Syndrome in the Era of Onco-Nephrology Progress
Kidney Blood Press Res 45(5):645-660. doi:10.1159/000509934
160. Kishimoto K, Kobayashi R, Ichikawa M, Sano H, Suzuki D, Yasuda K, Iguchi A, Kobayashi K.(2015) Risk factors for tumor lysis syndrome in childhood acute myeloid leukemia treated with a uniform protocol without Rasburicase prophylaxis
Leuk Lymphoma 56(7):2193-5. doi:10.3109/10428194.2014.991923.
161. Lupușoru G, Ailincăi I, Frățilă G, Ungureanu O, Andronesi A, Lupușoru M, Banu M, Văcăroiu I, Dina C, Sinescu I. (2022) Tumor Lysis Syndrome: An Endless Challenge in Onco-Nephrology Biomedicines 10(5):1012
doi: 10.3390/biomedicines10051012.
162. Zakaria NH, Sthaneshwar P, Shanmugam H. (2017) Severe asymptomatic hypophosphataemia in a child with T-acute lymphoblastic leukaemia
Malays J Pathol.;39(3):317-320.
163. Felsenfeld AJ, Levine BS. (2012) Approach to treatment of hypophosphatemia.
Am J Kidney Dis.;60(4):655-61. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.03.024.
164. Rahmani B, Patel S, Seyam O, Gandhi J, Reid I, Smith N, Khan SA. (2019) Current understanding of tumor lysis syndrome. Hematol Oncol.;37(5):537-547.
doi: 10.1002/hon.2668.
165. Assadi F (2010) Hypophosphatemia: an evidence-based problem-solving approach to clinical cases. Iran J Kidney Dis.;4(3):195-201.
166. Frochot V, Daudon M (2016) Clinical value of crystalluria and quantitative morphoconstitutional analysis of urinary calculi Int J Surg 36(Pt D):624-632.
doi:10.1016/j.ijssu.2016.11.023.

167. O'Neill WC (2007) The fallacy of the calcium-phosphorus product. *Kidney Int* 72(7):792-6. doi:10.1038/sj.ki.5002412
168. Rodriguez A, Saez-Torres C, Mir C, Casasayas P, Rodriguez N, Rodrigo D, Frontera G, Buades JM, Gomez C, Costa-Bauza A, Grases F. (2018) Effect of sample time on urinary lithogenic risk indexes in healthy and stone-forming adults and children *BMC Urol.*;18(1):116. doi: 10.1186/s12894-018-0430-8
169. Imel EA, Carpenter TO.(2015) A Practical Clinical Approach to Paediatric Phosphate Disorders. *Endocr Dev.*;28:134-161. doi: 10.1159/000381036.
170. PZ Strauss, SK Hamlin, J Dang (2017) Tumor Lysis Syndrome: A Unique Solute Disturbance *Nurs Clin North Am* 52(2):309-320
doi:10.1016/j.cnur.2017.01.008
171. Darmon M, Vincent F, Camous L, Canet E, Bonmati C, Braun T, Caillot D et al. (2013) Tumour lysis syndrome and acute kidney injury in high-risk haematology patients in the Rasburicase era. A prospective multicentre study from the Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire et Onco-Hématologique. *Br J Haematol.* 162(4):489-97. doi:10.1111/bjh.12415.
172. Lemerle M, Schmidt A, Thepot-Seegers V, Kouatchet A, Moal V, Raimbault M, Orvain C et al. (2022) Serum phosphate level and its kinetic as an early marker of acute kidney injury in tumor lysis syndrome. *J Nephrol* 35(6):1627-1636.
doi:10.1007/s40620-022-01263-7
173. Jung SY, Kwon J, Park S, Jhee JH, Yun HR, Kim H, Kee YK, Yoon CY, Chang TI, Kang EW, Park JT, Yoo TH, Kang SW, Han SH (2018) Phosphate is a potential biomarker of disease severity and predicts adverse outcomes in acute kidney injury patients undergoing continuous renal replacement therapy. *PLoS One.*;13(2):e0191290. doi: 10.1371/journal.pone.0191290

174. Zheng WH, Yao Y, Zhou H, Xu Y, Huang HB (2022) Hyperphosphatemia and Outcomes in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 7;9:870637. doi:10.3389/fmed.2022.870637
175. Shah SK, Irshad M, Gupta N, Kabra SK, Lodha R.(2016) Hypophosphatemia in Critically Ill Children: Risk Factors, Outcome and Mechanism. *Indian J Pediatr.*;83(12-13):1379-1385. doi: 10.1007/s12098-016-2188-x
176. Wang Y, Lu J, Tao Y (2018) Impact of daytime continuous veno-venous haemofiltration on treatment of paediatric tumour lysis syndrome *J Int Med Res.*;46(9):3613-3620. doi: 10.1177/0300060518776426.
177. Morimatsu H, Uchino S, Bellomo R, Ronco C (2002) Continuous veno-venous hemodiafiltration or hemofiltration: impact on calcium, phosphate and magnesium concentrations.. *Int J Artif Organs.*;25(6):512-9. doi: 10.1177/039139880202500605.
178. Assadi, F., & Ghane Sharbaf, F. (2016). *Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy*. Springer International Publishing Switzerland 2016 doi:10.1007/978-3-319-26202-4
179. Wald R, Beaubien-Souligny W, Chanchlani R, Clark EG, Neyra JA, Ostermann M, Silver SA, Vaara S, Zarbock A, Bagshaw SM (2022) Delivering optimal renal replacement therapy to critically ill patients with acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2022 Oct;48(10):1368-1381. doi: 10.1007/s00134-022-06851-6
180. Meersch M, Küllmar M, Schmidt C, Gerss J, Weinhage T, Margraf A, Ermer T, Kellum JA, Zarbock A. (2018) Long-Term Clinical Outcomes after Early Initiation of RRT in Critically Ill Patients with AKI. *J Am Soc Nephrol.*;29(3):1011-1019. doi: 10.1681/ASN.2017060694

181. Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tissen JG, Zandstra DF, Kesecioglu J.(2002) Effect of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* ;30(10):2205–11.
182. Fayad AI, Buamscha DG, Ciapponi A (2022) Timing of kidney replacement therapy initiation for acute kidney injury. *Cochrane Database Syst Rev*;11(11):CD010612. doi: 10.1002/14651858.CD010612.pub3.
183. Pan HC, Chen YY, Tsai IJ, Shiao CC, Huang TM, Chan CK, Liao HW, Lai TS, Chueh Y, Wu VC, Chen YM. (2021) Accelerated versus standard initiation of renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of RCT studies. *Crit Care*. 2021 Jan 5;25(1):5. doi: 10.1186/s13054-020-03434-z.
184. Cortina G, McRae R, Hoq M, Donath S, Chiletti R, Arvandi M, Gothe RM, Joannidis M, Butt W.(2019) Mortality of Critically Ill Children Requiring Continuous Renal Replacement Therapy: Effect of Fluid Overload, Underlying Disease, and Timing of Initiation. *Pediatr Crit Care Med*.;20(4):314-322. doi: 10.1097/PCC.0000000000001806

Publikációs lista



Nyilvántartási szám: DEENK/230/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Biró Erika

Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Biró, E.**, Erdélyi, D., Varga, P., Sinkó, M., Bartyik, K., Kovács, G., Ottóffy, G., Vincze, F., Szegedi, I., Kiss, C., Szabó, T.: Daily serum phosphate increase as early and reliable indicator of kidney injury in children with leukemia and lymphoma developing tumor lysis syndrome. *Pediatr. Nephrol. [Epub ahead of print]*, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-023-05923-z>
IF: 3.651 (2021)
2. **Biró, E.**, Szegedi, I., Kiss, C., Oláh, A., Dockrell, M. E. C., Price, R. G., Szabó, T.: The role of urinary N-acetyl-[béta]-D-glucosaminidase in early detection of acute kidney injury among pediatric patients with neoplastic disorders in a retrospective study. *BMC Pediatr.* 22 (1), 1-8, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-022-03416-w>
IF: 2.567 (2021)
3. **Biró, E.**, Szikszay, E., Orosz, P., Bigida, L., Balla, G., Szabó, T.: Acute interstitial nephritis in T-cell leukemia in a pediatric patient. *Pediatr. Int.* 58 (9), 940-942, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ped.13029>
IF: 0.822





További közlemények

4. Varga, P., Balajthy, A., **Bíró, E.**, Bíró, B., Reiger, Z., Szikszay, E., Mogyorósy, G., Káposzta, R., Szabó, T.: Multicolored MIS-C, a single-centre cohort study.
BMC Pediatr. 23 (1), 1-11, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-023-03997-0>
IF: 2.567 (2021)
5. **Bíró, E.**, Szabó, T.: Dialíziskezelés szerepe a sürgősséget igénylő örökletes újszülöttkori anyagcserezavarok komplex kezelésében.
Gyermekegyógy. 69 (2), 90-94, 2018.
6. Orosz, P., Durányik, M., **Bíró, E.**, Körhegyi, I., Balogh, I., Szabó, T.: Question of Prophylactic Anticoagulation in Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome: rare Complication in Pediatrics.
J. Pediatr. & Child Health Care. 2 (1), 1-3, 2017.
IF: 1.449

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 11,056

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
7,04**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2023.06.08.



Tárgyszavak - Keywords

Akut veseelégtelenség – Acute kidney injury;

Vizelet markerek – Urine markers;

Biomarker vezérelt kockázatértékelés – Biomarker-guided risk assessment

Tumor lízis szindróma – tumor lysis syndrome

Foszfát homeosztázis – Phosphate homeostasis

Köszönetnyilvánítás

Hálásan köszönöm témavezetőmnek és jelenlegi intézetigazgatómnak, Dr. Szabó Tamás Tanár Úrnak, hogy az elmúlt évek alatt a tervezéstől a prezentációk elkészítésén át a közlemények és az értekezés megírásáig mindenben segített, és mindvégig ösztönözte tudományos tevékenységemet.

Köszönöm Dr. Kiss Csongor Professzor Úrnak, hogy a doktori képzés során biztosította a hemato-onkológiai háttérét a kutatásnak, és a közlemények megírásánál támogató, segítő közeget biztosított. Köszönettel tartozom Dr. Oláh Anna Tanárnőnek is, aki az uNAG vizsgálat bevezetőjeként aktívan részt vett a kutatómunkában. Köszönetet mondok korábbi intézetigazgatómnak, Prof. Balla György Akadémikus Úrnak, hogy támogatta a PhD-tanulmányaim elvégzését. Köszönöm, hogy eredményeinket több hazai és nemzetközi konferencián bemutathattam.

A biostatistikai konzultációkért Dr. Vincze Ferencnek és a mindenben támogató segítségéért és háttér biztosításáért a Klinikánk minden dolgozóján belül is különösen a nefrológiai, hematológiai munkacsoportjának (Dr. Szegedi István, Dr. Varga Petra, Dr. Berkes Andrea és a nefrológiai részleg asszisztensnőinek) tartozom köszönettel. Emellett hálával tartozom – országos kutatás lévén –, a többi orvosi egyetem Gyermekklinikáinak, mind nefrológiai, mind hemato-onkológiai munkacsoportjainak, hogy segítették a helyi kutatómunka elvégzését: Budapest: Dr. Erdélyi Dániel, Dr. Kovács Gábor Szeged: Dr. Sinkó Mária, Dr. Bereczki Csaba, Dr. Bartyik Katalin, Pécs: Dr. Ottóffy Gábor. Köszönetemet fejezem ki a külföldi kollaborációs partnereinknek is: Dr. Mark Dockrell, Prof. Dr. Robert G. Price.

Végül, de nem utolsó sorban hálásan köszönöm Férjemnek és Családomnak, hogy mellettem álltak és biztatásukkal folyamatosan támogatták kutatási feladataimat is.