

Kardiyopulmoner Baypasta Gelişebilen Böbrek Hasarında miRNA'ların Biyobelirteç Olma Rolü

The Role of miRNAs as a Biomarker in Kidney Damage Developing in Cardiopulmonary Bypass

Mahmut PADAK¹ , Reşat DİKME² 

Özet

Son yıllarda, vücut dışı dolaşıma bağlı olarak gelişebilen akut böbrek hasarının tanı ve tedavisindeki gecikmelerden dolayı geriye dönüşümü olmayan böbrek hasarları meydana gelebilmektedir. Bu tanı ve tedavideki gecikmelerin ortadan kaldırılabilmesi için tanıya yardımcı olacak yeni biyobelirteçlerin bilinmesi gerekmektedir. Bu bağlamda özellikle mikro ribonükleik asitler birçok uyarının hücre tepkilerinin anahtar düzenleyicisidir ve hücre dışı ortama salgılanabilirler. Bu nedenle, mikro ribonükleik asitler vücut sıvılarında tespit edilebilmelerinden dolayı, akut böbrek hasarı gelişebilecek olan hastalarda erken teşhis amacıyla biyobelirteç olarak kullanılabilir. Bu derlemede mikro ribonükleik asitlerin vücut dışı dolaşıma bağlı olarak meydana gelebilecek olan akut böbrek hasarını erken dönemde belirlemedeki rolü tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Kardiyopulmoner baypas; mikroRNA; Kardiyak Cerrahi; Akut Böbrek Hasarı.

Abstract

In recent years, irreversible kidney damage may occur due to delays in diagnosis and treatment of acute kidney injury, which may develop due to extracorporeal circulation. In order to eliminate the delays in the diagnosis and treatment, it is necessary to know the new biomarkers that will help the diagnosis. In this context, especially micro-ribonucleic acids are key regulators of cell responses of many stimuli and can be secreted into the extracellular environment. Therefore, since micro-ribonucleic acids can be detected in body fluids, they can be used as a biomarker for early diagnosis in patients who may develop acute kidney injury. In this review, the role of micro-ribonucleic acids in the early detection of acute kidney injury which may occur due to extracorporeal circulation has been discussed.

Keywords: Cardiopulmonary Bypass; microRNA; Cardiac Surgery; Acute Kidney Injury.

GİRİŞ

Son dönem böbrek yetmezliği olan hasta sayısında artış olması ile birlikte, bu hastalarda diyaliz desteğine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tür hastalarda yaşam süreleri ortalama yaşam süresinin altında kalmaktadır. Bu durum, kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri olan yüksek tansiyon, diyabet, sigara ve hiperkolesteroleminin artmış insidansına bağlı olarak gelişebilmektedir. Kardiyovasküler

hastalıkların artmış insidansının nedenleri arasında hızlı bir şekilde gelişen ateroskleroz, bozulmuş kalsiyum-fosfat metabolizması, lipid düzensizliği, endotel disfonksiyonu ve inflamasyon yer almaktadır. Akut böbrek hasarının (ABH) bilinen biyobelirteçlerinin olmaması nedeniyle erken tespiti zordur. Yapılan çalışmalar erken dönemde akut böbrek hasarını tespit etmek için yeni biyobelirteçlerin tanımlanmasına ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir (1).

Geliş Tarihi / Submitted: 23 Haziran/June 2021 **Kabul Tarihi / Accepted:** 22 Aralık/Dec 2021

¹Öğr. Gör.- Harran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Perfüzyon Teknikleri Programı, Şanlıurfa, Türkiye

²Dr.Öğr. Üyesi- Harran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Perfüzyon Teknikleri Programı, Şanlıurfa, Türkiye

İletişim yazarı / Correspondence author: Mahmut PADAK / **E-posta:** mpadak@harran.edu.tr, **Adres:** Harran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Perfüzyon Teknikleri Programı, Şanlıurfa, Türkiye.

Mikro ribonükleik asitler (miRNA) yaklaşık olarak 21-23 nükleotit uzunluğunda olan tek iplikli bir RNA molekülü türüdür. Fonksiyonel olarak gen ifadesinin düzenlenmesinde görev alır. miRNA'lar kodlamayan RNA'lardandır. Yani DNA tarafından transkripsiyonu yapılan ama proteine dönüştürülmeyen genler tarafından kodlanırlar (1,2).

Gen ekspresyonunu düzenleyen birçok miRNA tespit edilmesine rağmen, miRNA'ların biyolojik fonksiyonları hakkındaki veriler yeterli düzeye ulaşmamıştır. Yapılan çalışmalarda hücrelerin farklılaşması, proliferasyonu, metabolizması ve apoptozisi gibi biyolojik fonksiyonlarda miRNA'ların, seviyelerinde meydana gelen değişimlerden dolayı önemli olduğu ortaya çıkmıştır (3).

Genomik bileşenler arasında genomik dengesizlik, hücre yaşlanma, telomer uzaması, sinyal ağı, diyet kısıtlaması, moleküler hasar, özellikle oksidatif hasar, hipertrofiye bağlı patolojilere (hiperfonksiyon), proteostaz kaybına, mitokondriyal disfonksiyon ve hücreler arası iletişimdeki değişikliklere yol açabilen işlemlerin yetişkinlik döneminde aşırı aktivitesi bulunur (4,5). miRNA'lar, birçok hücre sel sürecin anahtar bileşenleridir. Yapılan birçok çalışmada miRNA ekspresyonunun dokuya özgü olduğu, embriyogenez sırasında sıkı bir şekilde düzenlendiği ve kardiyovasküler patolojiler, organ hasarları dahil birçok hastalıkta aşırı ekspresyon / yetersiz ekspresyon edildiği gösterilmiştir (6,7).

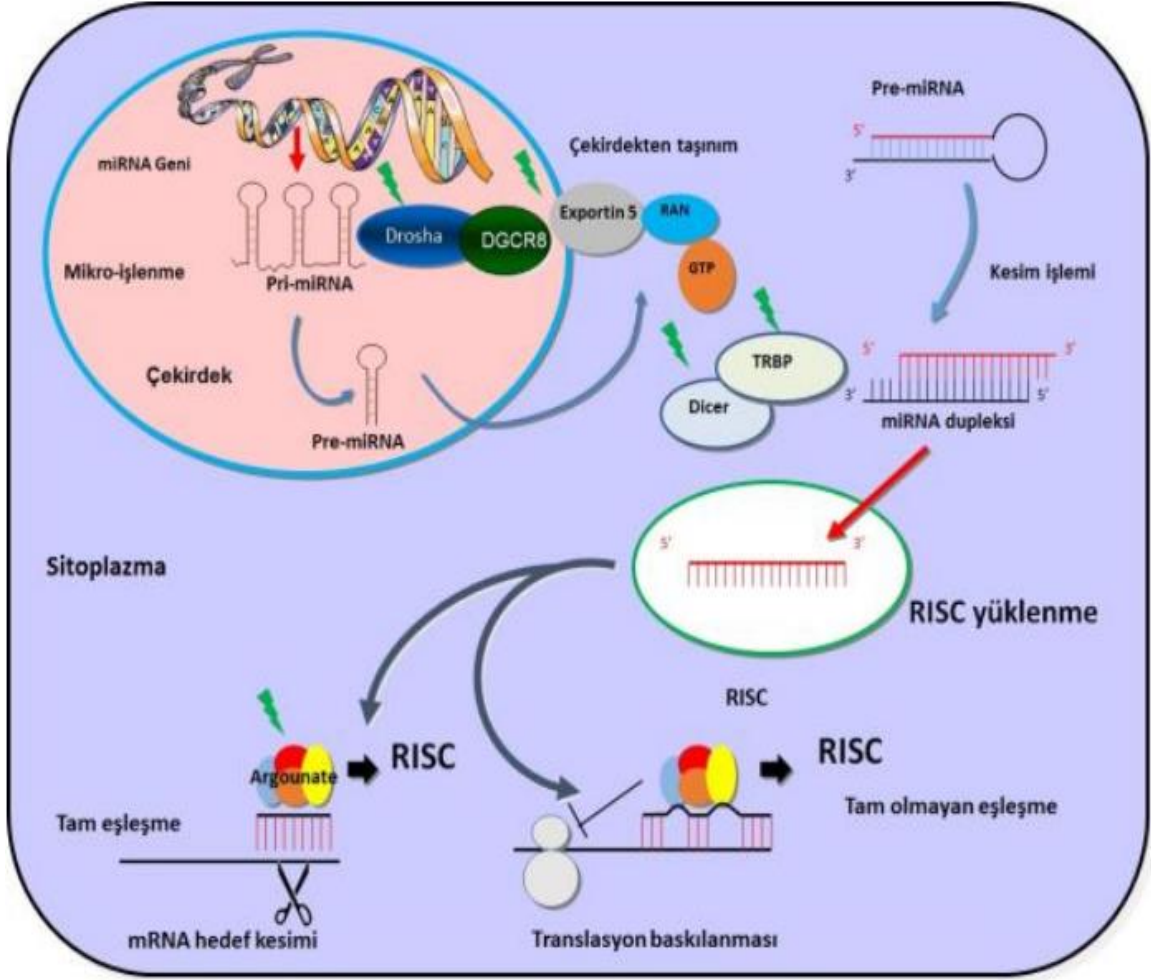
Günümüzde yapılan çalışmaların çoğu, organ hasarları ve hastalıklar için biyobelirteçler olarak miRNA'ların veya çoklu miRNA modellerinin olumlu etkileri ve miRs ekspresyon seviyeleri üzerine yapılmaktadır.

miRNA'ların biyogenezi ve işlenmesi

miRNA'lar, hem fizyolojik hem de hastalık koşullarında transkripsiyon sonrası seviyede gen ekspresyonunu düzenleyen, endojen olarak üretilen, küçük kodlamayan RNA'ların (ncRNA'lar) korunmuş bir sınıfıdır. miRNA'lar hücre proliferasyonunda, farklılaşmasında, metabolizmasında, apoptozunda, gelişiminde, yaşlanmasında, birçok hastalığın patofizyolojisinde, organ hasarlarında, kardiyovasküler ve nörolojik bozukluklarda birçok işleve sahiptir (8,9).

miRNA'lar art arda devam eden üç aşamadan oluşmaktadır. İlk aşamada miRNA genlerinden primer miRNA'ların (pri-miRNA) transkripsiyonu meydana gelir. İkinci aşamada pri-miRNA'lardan prekürsör miRNA (pre-miRNA) meydana gelir. Son aşamada ise pre-miRNA'lardan olgun miRNA'lar oluşur (10, 11). İlk iki süreç çekirdek içerisinde oluşurken, son süreç sitoplazmada gerçekleşir (Şekil 1).

miRNA'ların üretimi birçok farklı düzeyde tamamlanmaktadır. Örneğin, miRNA genlerinin transkripsiyonu büyük ölçüde etkili transkripsiyon faktörüne bağlıdır. Yapılan farklı çalışmalar, transkripsiyonel başlatma bölgelerine özgü kromatin işaretleri için kromatin immünopresipitasyon (ChIP) dizilimini kullanan miRNA promotörlerini sistematik olarak tanımlamıştır (13). Bu deneyler, miRNA'ların ve transkripsiyon faktörlerinin küresel gen düzenleyici ağlarda nasıl bağlantılı olduğuna dair öngörüler ortaya koymaktadır (14). Ortak bir miRNA transkriptinden işlenip kümeler halinde kopyalanan bazı miRNA'lar koordineli bir şekilde işlevini yerine getirmektedir. Çok sayıda miRNA, transkripsiyon sonrası birincil miRNA transkriptlerinin işlenmesi ve RNA düzenlemesi sayesinde düzenlemeye tabi tutulur (15-18). Çoğu miRNA'nın ilgili hedef mRNA'larını baskılamasına rağmen, bazı miRNA'ların hücre sel bağlama özelliğine bağlı olarak hedefleri aktive ettiği gösterilmiştir (19). Yani bazı miRNA'lar mRNA'nın üretimini engellerken, bazı miRNA'lar ise mRNA sentezini aktive etmektedir. Yapılan çalışmalarda miRNA yıkım sürecinde, bir miRNA'nın yüzlerce hatta binlerce proteinin ekspresyonunu modüle edebileceğini göstermektedir (20,21). Bireysel miRNA-mRNA hedef etkileşimlerinin etkisi orta düzeyde olsa da, birçok miRNA bir sinyal yolunun birden fazla noktaya hedeflenebildiğinden dolayı kombine bir etkiye sahip olabilmektedir (22). miRNA'larla ilişkili görülebilen hastalıkların teşhisinde; kan tetkikleri, serum, tükürük salgısı, beyin-omurilik sıvısı, plevral efüzyon, göz sıvısı, süt, safra sıvısı, idrar, karın zarı sıvısı, nazal sekresyon, ovaryen folikül sıvısı ve gaita gibi biyolojik materyaller kullanılabilir (23).



Şekil 1. miRNA oluşum aşamaları [12].

Kardiyopulmoner Baypas

Kardiyopulmoner baypas (KPB), bir makine desteğiyle ameliyat sırasında kalp ve akciğerlerin işlevinin geçici olarak devralındığı, kan dolaşımını ve hastanın vücudundaki oksijeni koruyan bir tekniktir. KPB pompasının kendisine genellikle kalp-akciğer makinesi veya "pompa" adı verilir. KPB, ekstrakorporeal (vücut dışı) dolaşımın bir şeklidir. KPB, kalbi ve akciğerleri devre dışı bırakırken, vücut dışı dolaşımında kanı mekanik olarak oksijenlendirerek tüm vücutta dolaşımını sağlar. KPB yaygın bir şekilde kullanılıyor olmasına rağmen bazı yan etkileri de bulunmaktadır. Cerrahi işlemlerin yapılmasına yardımcı olan KPB sırasında organ ve sistemlerde geçici disfonksiyon olmakla birlikte mortalite ve postoperatif morbidite yüksek olabilmektedir. Ayrıca atriyal fibrilasyon, inotropik destek gerektiren ventrikül

fonksiyonu, mikroorganizma varlığı, gastrointestinal fonksiyon bozukluğu, akut akciğer hasarı, böbrek hasarı gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (24). Konjenital kalp hastalığı olan KPB ile cerrahi uygulanan pediatrik hastalarda böbrek fonksiyonlarında bozulma daha sık görülmekte ve ciddi bir perioperatif komplikasyon olmaya devam etmektedir (25).

Böbrek fonksiyon bozukluğu insidansı %5 ile %39 arasında değişmektedir. ABH, kardiyak işlemlerden sonra önemli bir sorun olmaya devam etmektedir ve bu hasta grubunda ana ölüm nedenleri arasında yer almaktadır (26). Tüm bu sonuçlar böbrek replasman tedavisi ihtiyacını gerektirebileceği gibi bu hastaların hastanede ve yoğun bakım ünitesinde kalış sürelerini arttırmaktadır (27).

İskemik koroner arter hastalığına bağlı konjestif kalp yetmezliği, ciddi kalp kapakçıkları kalsifikasyonları ve sol ventrikül hipertrofisi sıklıkla son dönem böbrek hastalığı ile ilişkili olup kalp cerrahisi işlemlerine bağlı mortalite ve morbidite riskini arttırmaktadır. Bu hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek için birçok çaba gösterilmiştir, ancak kronik diyaliz hala mortalite ve morbidite için tek başına önemli bir risk faktörüdür. Özellikle kalp ameliyatı geçiren diyalize bağımlı hastalarda, KPB sürecinde sıvı ve elektrolit homeostazı, hemodilüsyon ve pıhtılaşma bozuklukları gibi durumların, perioperatif riski ortadan kaldırmak için çok iyi yönetilmesi gerekir. KPB sırasında renal perfüzyon ve oksijenasyonun bozulması ABH'nın gelişmesinde önemli bir rol oynar. Serum kreatinin (SCr) böbrek fonksiyonunun bir belirteçidir; ama böbrek hasarı genellikle erken bir aşamada tespit edilemez. Çünkü SCr seviyelerinde ilk dönemde önemli değişiklikler olmayabilir. ABH'nın erken dönemde belirlenmesini sağlamada etkili biyobelirteçleri belirlemek için çalışmalar yapılmıştır (26). Nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin (NGAL) ve böbrek hasarı molekülü-1 (KIM-1) gibi çeşitli biyobelirteçlerin ABH'nın erken teşhisini sağladığı düşünülmektedir (27). Metalloproteinazlar-2'nin (TIMP-2) idrar dokusu inhibitörü ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 7 (IGFBP7), ABH oluşumu veya böbrek iyileşmesi için göstergeler olarak tanımlanmıştır. Fakat bu göstergeler ABH'ya duyarlı ve etiyolojiye özgü güvenilir biyobelirteçlerin sınırlı olduğunu ve daha fazla biyobelirtecin araştırılması gerektiğini göstermektedir (28).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar miRNA'nın çeşitli hastalıkların erken aşamada tespit edilmesi için uygun biyobelirteç olduğunu desteklemektedir. Dolaşımdaki miRNA'nın, etiyolojiden ve altta yatan hastalıktan etkilenebileceği için tanısal belirteç olarak çok hassas olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (29).

Akut Böbrek Hasarında miRNA Rolü

miRNA'lar serum, tükürük, gözyaşı ve idrar gibi çeşitli vücut sıvılarında saptanabilmektedir (30). miRNA'ların Vücut sıvılarındaki stabilite ve varlıkları, insanlarda gelişen hastalıkların tanı ve

progresyonunda biyobelirteç olarak kullanılmasının yolunu açmaktadır. Protein veya enzim bazlı testlerle karşılaştırıldığında, miRNA biyobelirteçleri bazı faktörlerden dolayı özel bir öneme sahiptir. İlk olarak, daha önce de belirtildiği gibi miRNA'lar oldukça stabildir. İkinci olarak, miRNA, gerçek zamanlı PCR ile güvenilir bir şekilde analiz edilebilmektedir. Analiz nispeten basit ve son derece hassastır. Üçüncü olarak, analiz dizi bazlı olduğu için çok spesifiktir. Son olarak, spesifik miRNA'lar hastalıklarda önemli patojenik roller oynarlar ve bu da bu miRNA'ların hastalıkların oluşumunu ve ilerlemesini takip etmek için miRNA'ların biyobelirteç olarak kullanılmasını mümkün kılar. Aksine, proteinler daha çeşitlidir ve çeşitli translasyon sonrası modifikasyonlara sahip olabilir, bu da yüksek afiniteli, spesifik analiz geliştirmeyi zorlaştırır. Böylece nefroloji alanında, miRNA'ların biyobelirteçler olarak incelenmesi heyecan verici bir alan olarak ortaya çıkmıştır. Böbrek kanserlerinden başlayarak, cerrahiye bağlı akut böbrek hasarları, iskemik akut böbrek hasarı, diyabetik nefropati, kronik böbrek hastalıkları ve allogreft reddi gibi diğer büyük böbrek hastalıkları için potansiyel biyobelirteçler olarak birçok miRNA keşfedilmiştir (31-34).

TARTIŞMA

Biyobelirteç geliştirmenin en önemli basamağı, ilgili biyobelirtecin uygun bir doğruluk düzeyi ile tanımlanmasına olanak tanıyan referans aralıklarının belirlenmesidir. Yapılan bir pilot çalışmada, miR-101-3p, miR-127-3p, miR-210-3p, miR-126-3p, miR-26b 5p, miR-29a-3p, miR-146a-5p, miR-27a-3p, miR-93-3p ve miR-10a 5p kardiyak cerrahi hastalarında ABH'nın potansiyel biyobelirteçleri olarak bir dizi miRNA belirlenmiştir. Genom çapında profil oluşturma deneyleri bu miRNA'ların bazılarının (miR-10a, miR-27a, miR-29a, miR-101 ve miR-210) insan böbrek dokusunda yüksek oranda eksprese edildiğini göstermiştir (35,36). Bu miRNA'ların bazılarının da böbrek hasarı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (36). miR 127 son zamanlarda İskemi / Reperfüzyon (I / R) yaralanması sırasında proksimal tübül hücre yapışmasının bir regülatörü olarak gösterilmiştir (37). Yapılan bir başka çalışmada, ABH olan kritik hastaların plazmasında

miR-210-3p düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek seviyelerde olduğu belirtilmiştir (38).

Bir ABH biyobelirtecinin en önemli özelliği, böbrek hasarının etkilenme düzeyini kesin bir şekilde belirleme yeteneğinin olmasıdır. miR-210-3p, miR-126-3p, miR-29a-3p ve miR-146a-5p serum düzeylerinin, ABH'nın evrelerini sınıflandırmada anlamlı korelasyon gösterdiği ve bu nedenle miRNA'ların ABH şiddetini tespit etmek için kullanılabilmesi vurgulanmaktadır. Çok sayıda yeni ABH biyobelirteçleri arasında, sadece serum Sistatin-C düzeyleri ABH şiddeti, plazma NGAL gibi diğer belirteçler ise ABH'nın ilerlemesi hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlamaktadır (39).

Kardiyak cerrahi geçiren bir grup hasta miRNA değişimi bakımından diğer böbrek hasarı biyobelirteçleri ile karşılaştırıldığında cerrahi işlemden hemen ya da birkaç saat sonra ABH'yı tahmin etmek için klinik bağlamda NGAL, KIM-1, IL-18, Sistatin-C biyobelirteçleri test edilmiştir. Bu bağlamda yapılan testlerin sonuçları ile serum kreatinin seviyelerinin korelasyon çalışmaları sonucunda ABH teşhisi konulan hastaların ve aynı grup hastaların ABH teşhisinden öncesi günlerde miR-26b-5p, miR-146a-5p, miR-93-3p ve miR-127-3p'nin serumdaki ekspresyon düzeylerini aşamalı olarak azaldığı gösterilmiştir. Bu veriler, serum miRNA'larının serum kreatinininden birkaç gün önce ABH gelişiminin saptanabileceğini göstermektedir (40). Yoğun bakım hastalarında, yüksek oranda tanı değeri gösteren miR-146a-5p'nin, ABH teşhisi öncesi günlerde önemli bir düşüş göstermiştir. Bu veriler, bu miRNA'ların çeşitli klinik bağlamlarda kesin ve erken bir ABH tanı aracı olarak kabul edilebileceğini doğrulamaktadır. Ameliyattan önce ölçülen bazal miR-26b-5p, miR-27a-3p, miR-93-3p ve miR-127-3p seviyeleri, tanı için kullanılan ABH kriterlerinden bağımsız olarak kardiyak cerrahiden sonra ABH gelişimini teşhis etmede yeterli olabilir (41).

Yapılan bir çalışmada, kardiyak cerrahi sonrası ABH'nın prognostik biyobelirteçleri olarak plazma ve üriner miR-21'in seviyesi incelenmiş olup, hem idrar hem de plazma miR-21 seviyelerinin kalp cerrahisinden sonra ABH'nı belirleyebileceğini,

idrara ve plazmada miR-21 tespitinin mümkün olduğunu göstermiştir. miR-21'in böbrek hasarının ciddiyetini yansıtmayıp yansıtmadığı veya koruyucu bir işleve sahip olup olmadığı net olmasa da, ABH şiddeti ile hem plazmada hem de idrarda miR-21 düzeylerinin arttığını bildirilmiştir (42). Bir hayvan çalışmasında gösterildiği gibi, miR-21'in renal tübüler epitel hücrelerinin nekrozu ve apoptozunu kontrol ettiği ve renal iskemik reperfüzyon hasarına yanıt olarak hücresel proliferasyonu sağladığı belirtilmiştir. Bu nedenle, bu küçük molekülün böbrekten salınabileceği ve ABH'da koruyucu bir rol oynayabileceği düşünülebilir (32). Benzer şekilde, diğer çalışmalar miR-21'in insan glioblastoma hücre proliferasyonunu kontrol ettiğini ve apoptozu baskıladığını ortaya koymuştur (43).

Birçok çalışma, dolaşımdaki miRNA'ların genel olarak biyo-sinyal fonksiyonlarına sahip olabileceğini ve mikroveziküller veya proteinler tarafından taşındığını ileri sürmektedir. Bu nedenle, bir diyaliz sürecinde miRNA'ların kısmen kandan uzaklaştırılabileceği bunun da dolaşımdaki bu küçük ribonükleotidlerin seviyelerinin değişmesine yol açabileceği düşünülmüştür. Bu durum biyolojik sonuçlara sebep olabilir (44). Şaşırtıcı bir şekilde, kan diyaliz filtrelerini geçtikten sonra plazmadaki miRNA'larda önemli bir değişiklik bulunamamıştır. Bu durum, diyaliz tedavisinin dolaşımdaki hasta kanında biyolojik olarak aktif bulunan miRNA'ların absorbe edilmediği sonucuna götürmüştür (45). Yapılan tüm bu çalışmalar, bu tür miRNA salınımının veya ilişkili hemolizin yararlı veya zararlı patofizyolojik etkilere sahip olup olmadığı sorusunu gündeme getirmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

miRNA ekspresyon profili kardiyovasküler hastalık sonucu gelişebilen böbrek hasarı ile ilişkili olup yeni bir biyobelirteç sınıfı olarak karşımıza çıkmakta ayrıca hastalıklar için potansiyel tedavi hedefleri olarak rollerinin olabileceğini düşündürmektedir. Bu derleme kardiyak cerrahiye maruz kalan hastalarda gelişebilen ABH'da miRNA düzenlemeleri hakkında potansiyel bir fikir vermekte ve anormal miRNA ekspresyonunun nedeni olabilecek farklı durumları

vurgulamaktadır. Özellikle ABH'ya yönelik tanısal ve terapötik yaklaşımların geliştirilmesi için miRNA'ların rollerinin keşfedilmesi ve ekspresyon değişiminin anlaşılması gerekmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Çalışma ile ilgili olarak yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

FİNANSAL DESTEK

Çalışma ile ilgili herhangi bir kurum/ kuruluşun finansal desteği bulunmamaktadır.

HAKEMLİK

Dış bağımsız, çift kör.

YAZARLIK KATKILARI

Çalışma fikri ve tasarımı: MP-RD
Makalenin hazırlanması: MP-RD
Eleştirel inceleme: MP-RD

Kaynaklar

1. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. Elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell* 1993; 75: 843-54. doi: 10.1016/0092-8674(93)90529-Y.
2. Ruvkun G. Molecular biology. Glimpses of a tiny RNA world. *Science*. 2001; 294(5543):797-9. doi:10.1126/science.1066315.
3. Ke XS, Liu CM, Liu DP, Liang CC. MicroRNAs: Key participants in gene regulatory networks. *Curr Opin Chem Biol*. 2003;7(4):516-23. doi: 10.1016/s1367-5931(03)00075-9.
4. Kenyon CJ. The genetics of ageing. *Nature*. 2010;464(7288):504-12. doi: 10.1038.
5. Gems D, and Guardia Y. Alternative perspectives on aging in caenorhabditis elegans: reactive oxygen species or hyperfunction? *Antioxidants and Redox Signaling*. 2013; 19(3): 321–329. doi: 10.1089/ars.2012.4840
6. Latronico MV, Catalucci D and Condorelli G. Emerging role of miRNAs in cardiovascular biology. *Circulation Research*. 2007;101(12):1225-36. doi: 10.1161.
7. Ikeda S, Kong SW, Lu J, and et al. Altered miRNA expression in human heart disease. *Physiological Genomics*, 2007;31(3):367-73. doi: 10.1152.
8. Garzon R, Croce CM. MiRNAs in normal and malignant hematopoiesis. *Current Opinion in Hematology*. 2008;15(4):352-8. doi: 10.1097/MOH.0b013e328303e15d.
9. Huang XA and Lin H. The miRNA regulation of stem cells. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Membrane Transport and Signaling*. 2012;1(1):83-95. doi: 10.1002.
10. Kwak P, Iwasaki B, S. & Tomari Y. The miRNA pathway and cancer. In *Cancer Science*, 2010;101(11): 2309-15. PMID: 20726859 doi: 10.1111.
11. Lee Y, Kim, M Han, J Yeom, K H, Lee S, Baek et al. MiRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO Journal*. 2004;13(20):4051-60. doi: 10.1038/sj.emboj.7600385.
12. Yang JS, Lai EC. Alternative miRNA biogenesis pathways and the interpretation of core miRNA pathway mutants. *Molecular Cell*. 2011; 43(6): 892–903. doi: 10.1016.
13. Marson A, Levine SS, Cole MF, Frampton GM, Brambrink T, Johnstone S, Günther MG, Johnston WK, Wernig M, Newman J, Calabrese JM, Dennis LM, Volkert TL, Gupta S, Love J, Hannett N, Sharp PA, Bartel DP, Jaenisch R, Young RA. Linking of microRNA genes to nuclear transcriptional regulatory circuits of embryonic stem cells. *Cell*. 2008; 134 :521-533.
14. Hobert O. Gene regulation by transcription factors and microRNAs. *Science*. 2008;319:1785–1786.
15. Lee EJ, Baek M, Gusev Y, Brackett DJ, Nuovo GJ, Schmittgen TD. Systematic evaluation of microRNA processing patterns in tissues, cell lines, and tumors. *RNA*. 2008; 14: 35–42.

16. Thomson JM, Newman M, Parker JS, Morin-Kensicki EM, Wright T, Hammond SM. Extensive post-transcriptional regulation of microRNAs and its implications for cancer. *Genes Dev.* 2006; 20: 2202–2207.
17. Kawahara Y, Zinshteyn B, Chendrimada TP, Shiekhattar R, Nishikura K. RNA editing of the microRNA-151 precursor blocks cleavage by the Dicer-TRBP complex. *EMBO Rep.* 2007; 8: 763–769.
18. Kim YK, Heo I, Kim VN. Modifications of small RNAs and their associated proteins. *Cell.* 2010;143:703–709.
19. Vasudevan S, Tong Y, Steitz JA. Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation. *Science.* 2007;318:1931–1934.
20. Baek D, Villen J, Shin C, Camargo FD, Gygi SP, Bartel DP. The impact of microRNAs on protein output. *Nature.* 2008; 455: 64–71.
21. Selbach M, Schwanhauser B, Thierfelder N, Fang Z, Khanin R, Rajewsky N. Widespread changes in protein synthesis induced by microRNAs. *Nature.* 2008; 455: 58–63.
22. Shirdel EA, Xie W, Mak TW, Jurisica I. NAViGaTing the microneome—using multiple microRNA prediction databases to identify signalling pathway-associated microRNAs. *PLoS One.* 2011;6:e17429.
23. Dikme R, Padak M, Korkmaz Ersöz E, Hacıoğlu Y. miRNA’lar ve koroner arter hastalıklarıyla ilişkileri. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi.* 2020; 8; 162-74. doi.org/10.33715/inonusaglik.700995
24. Baltimore W, Wilkins S. Medical dictionary. In: Spraycar M (ed). 26th ed., 1995: 869. ISBN 10: 0683079220 / ISBN 13: 9780683079227
25. Blinder JJ, Goldstein SL, Lee VV, et al. Congenital heart surgery in infants: effects of acute kidney injury on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 368–374.
26. Ottonello G, Dessi A, Neroni P, et al. Acute kidney injury in neonatal age. *J Pediatr Neonatal Individ Med* 2014; 3: e030246.
27. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, et al. Neonatal acute kidney injury. *Pediatrics* 2015; 136: e463–e473.
28. Huen SC, Parikh CR. Molecular phenotyping of clinical AKI with novel urinary biomarkers. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015; 309: F406–13. PMID: doi: 10.1152/ajprenal.00682.2014.
29. Meersch M, Schmidt C, Van Aken H, Martens S, Rossaint J, Singbartl K, et al. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery. *PLoS One.* 2014;9:e93460. doi: 10.1371/journal.pone.0093460.
30. Weber JA, et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem.* 2010;56:1733–1741. doi: 10.1373/clinchem.2010.147405.
31. Jackson DB. Serum-based microRNAs: are we blinded by potential? *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:E5. doi: 10.1073/pnas.0809999106.
32. Ajit SK. Circulating microRNAs as biomarkers, therapeutic targets, and signaling molecules. *Sensors.* 2012;12:3359–3369. doi: 10.3390/s120303359.
33. Etheridge A, Lee I, Hood L, Galas D, Wang K. Extracellular microRNA: a new source of biomarkers. *Mutation research.* 2011;717:85–90. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.03.004.
34. de Planell-Saguer M, Rodicio MC. Analytical aspects of microRNA in diagnostics: a review. *Analytica chimica acta.* 2011;699:134–152. doi: 10.1016/j.aca.2011.05.025.
35. Khalyfa A, Gozal D. Exosomal miRNAs as potential biomarkers of cardiovascular risk in children. *J Transl Med* 2014;12:162. doi: 10.1186/1479-5876-12-162.
36. Landgraf P, Rusu M, Sheridan R, Sewer A, Iovino N, Aravin A, et al. A mammalian miRNA expression atlas based on small RNA library sequencing. *Cell* 2007; 129(7):1401–14. PMID: 17604727. PMCID: PMC2681231 doi: 10.1016/j.cell.2007.04.040.
37. Liu CG, Calin GA, Meloon B, Gamlie N, Sevignani C, Ferracin M, et al. An oligonucleotide microchip for genome-wide miRNA profiling in human and mouse tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101 (26):9740–4. PMID: 15210942. PMCID: PMC470744 doi: 10.1073/pnas.0403293101.
38. Aguado-Fraile E, Ramos E, Sáenz-Morales D, Conde E, Blanco-Sánchez I, Stamatakis K, et al. miR- 127 protects proximal tubule cells against ischemia/reperfusion: identification of kinesin family member 3B as miR-127 target. *PLoS One* 2012; 7(9):e44305. doi: 10.1371/journal.pone.0044305
39. Lorenzen JM, Kielstein JT, Hafer C, Gupta SK, Kumpers P, Faulhaber-Walter R, et al. Circulating miR- 210 predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6 (7):1540–6. doi: 10.2215/CJN.00430111

40. Soto K, Coelho S, Rodrigues B, Martins H, Frade F, Lopes S, et al. Cystatin C as a marker of acute kidney injury in the emergency department. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(10):1745–54. doi: 10.2215/CJN.00690110
41. Mariscalco G, Lorusso R, Dominici C, Renzulli A, Sala A. Acute kidney injury: a relevant complication after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2011; 92(4):1539–47. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.04.123
42. Lorenzen JM, Kielstein JT, Hafer C, Gupta SK, Kumpers P, Faulhaber-Walter R, Haller H, Fliser D, Thum T. Circulating miR-210 predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:1540–6
43. Siew ED, Ware LB, Ikizler TA. Biological markers of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22 (5):810–20. doi: 10.1681/ASN.2010080796
43. Godwin JG, Ge X, Stephan K, Jurisch A, Tullius SG, et al. Identification of a miRNA signature of renal ischemia reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(32):14339-44. doi: 10.1073/pnas.0912701107.
44. Chan JA, Krichevsky AM, and Kosik K S. MiRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells. *Cancer Res.* 2005;65(14):6029-33. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0137.
45. Chau BN, Xin C, Hartner J, Ren S, Castano AP, et al. MiRNA-21 promotes fibrosis of the kidney by silencing metabolic pathways. *Sci Transl Med.* 2012;4(121):121ra18. doi: 10.1126/scitranslmed.3003205.