

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NEONATOLOJİ KLİNİĞİ

Klinik Şefi
Doç.Dr. Esra Arun Özer

ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL PRETERM
BEBEKLERDE AKUT BÖBREK HASARINI ÖNGÖRMEDE
İDRAR KİM-1 DÜZEYLERİNİN ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI

NEONATOLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Ebru TÜRKOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Esra ARUN ÖZER

İzmir

-2012-

ÖNSÖZ

Neonatoloji yan dal eğitimim boyunca, bu çalışmanın yürütülmesinde ve planlanmasında katkılarıyla yönlendiren, yardımlarını esirgemeyen, deneyimlerinden ve bilgisinden çok şey öğrendiğim Klinik Şefimiz ve tez danışmanım Sayın Hocam Doç. Dr. Esra Arun Özer'e;

Neonatoloji yan dal eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, her sıkıntımı paylaştığım, her zaman yanımda hissettiğim arkadaşlarım Uz. Dr. Aydın Erdemir, Uz. Dr. Zelal Kahramaner, Uz. Dr. Hese Coşar, Uz. Dr. Sümer Sütçüoğlu'na;

Neonatoloji yan dal eğitimimde birlikte çalıştığımız sevgili asistanlarımıza, Yenidoğan Kliniği hemşirelerimize, sekreter ve personelimize;

Biyokimyasal analizlerin gerçekleştirilmesini sağlayan Biyokimya Klinik Şef Yardımcısı Uz. Dr. Işıl Çoker'e

Hayatımın her döneminde karşılıksız yanımda olan, güçlerini her zaman yanımda hissettiğim aileme ve hayatı birlikte paylaşmaya hazırlandığım nişanlıma teşekkür ederim.

Uzm. Dr. Ebru Türkoğlu

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
KISALTMA LİSTESİ.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Üriner Sistem Embriyolojisi.....	3
2.1.1. Böbrek Embriyolojisi	3
2.1.2. Mesane ve Üretra Embriyolojisi	4
2.2. Yenidoğanda Böbrek Fonksiyonları.....	4
2.3. Akut Böbrek Hasarı.....	6
2.3.1. Risk Faktörleri.....	6
2.3.2. Akut Böbrek Hasarı Sınıflandırılması.....	8
2.3.2.1. Prerenal Azotemi.....	8
2.3.2.2. Renal (intirinsik) Akut Böbrek Hasarı	9
2.3.2.3. Obstruktif (postrenal) Akut Böbrek Hasarı.....	9
2.3.2.4. Prerenal ve Renal Akut Böbrek Hasarı Ayrımı.....	10
2.3.3. Tanı Kriterleri.....	11
2.3.4. Epidemiyoloji	13
2.3.5. Klinik Bulgular.....	15
2.3.6. Yenidoğanda Akut Böbrek Hasarı Tedavisi.....	16
2.3.6.1. Destek ve Medikal Tedavi.....	16
2.3.6.2. Renal Replasman Tedavisi	17
2.3.7. Prognoz.....	18
2.3.8. Akut Böbrek Hasarında Biyogöstergeler	19
2.3.8.1. Mikroglobulinler	20
2.3.8.2. Enzimler (N-acetyl-beta-D-glucosaminidase).....	20
2.3.8.3. Sistatin C	20
2.3.8.4. Prostoglandinler	20
2.3.8.5. Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin (N-GAL)	21
2.3.8.6. Monosit Kemotaktik Protein-1 (MCP-1)	21
2.3.8.7. Büyüme Faktörleri.....	21

2.3.8.8. Yağ Asidi Bağlayıcı Protein.....	22
2.3.8.9. İnterlökinler.....	22
2.3.8.10. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1).....	22
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	26
3.1. Etik Kurul Onayının Alınması.....	26
3.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması.....	26
3.3. Hastalar ile İlgili Klinik Verilerin Toplanması.....	26
3.4. İdrar KIM-1 Düzeylerinin Ölçülmesi.....	27
3.5. Böbrek Fonksiyonları ve Akut Böbrek Hasarının Değerlendirilmesi.....	27
3.6. İstatistiksel Analiz.....	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇLAR.....	51
7. ÖZET.....	53
8. SUMMARY.....	54
8. KAYNAKLAR.....	55
9. OLGU RAPOR FORMU.....	66

TABLULARIN LİSTESİ

Tablo 1.	Yenidoğanlarda Akut Böbrek Hasarı Nedenleri	9
Tablo 2.	Prerenal ve Renal Böbrek Hasarı Ayırımında Kullanılan Biyokimyasal Parametreler	10
Tablo 3.	Akut Böbrek Hasarı için <i>AKIN</i> Tanı Kriterleri	12
Tablo 4.	Modifiye pediatrik- RIFLE (p RIFLE) kriterleri.....	12
Tablo 5.	Akut Böbrek Hasarında RIFLE ve pRIFLE Kriterlerinin Karşılaştırılması	13
Tablo 6.	Çalışma Grubunun Genel Özellikleri.....	29
Tablo 7.	Çalışma Grubunda Perinatal Risk Faktörleri	30
Tablo 8.	Çalışma Grubunda Akut Böbrek Hasarı için Klinik Risk Faktörleri	30
Tablo 9.	Çalışma Grubunda Serum Kreatinin, KIM-1 ve GFR Düzeyleri.....	31
Tablo 10.	Çalışma Grubunda Neonatal Morbiditenin Dağılımı	32
Tablo 11.	Çalışma Grubunda Akut Böbrek Hasarı Gelişen Olgularda Klinik Özellikler.....	32
Tablo 12.	Doğum Ağırlığına Göre Akut Böbrek Hasarının Değerlendirilmesi	33
Tablo 13.	Akut Böbrek Hasarı Saptananlar ile Kontrol Grubunda Perinatal Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması	33
Tablo 14.	Akut Böbrek Hasarı Gelişen Hastalarda Klinik Risk Faktörlerinin Araştırılması.....	34
Tablo 15.	Akut Böbrek Hasarı Gelişen Bebeklerde Serum Kreatinin, İdrar KIM-1 ve GFR'nin Değerlendirilmesi	35
Tablo 16.	Yaşayan ve Kaybedilen Olgularda Genel Özelliklerinin Karşılaştırılması ..	36
Tablo 17.	Yaşayan ve Kaybedilen Olgularda Perinatal Risk Faktörleri	37
Tablo 18.	Yaşayan ve Kaybedilen Olguların Klinik Risk Faktörleri	37
Tablo 19.	Yaşayan ve Kaybedilen Olgularda Serum Kreatinin, İdrar KIM-1 ve GFR.	38
Tablo 20.	Akut Böbrek Hasarı ve Mortalitenin Öngörülmesinde İdrar KIM-1	40

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	RIFLE Sınıflaması.....	11
Şekil 2.	Kidney injury molecule-1	25
Şekil 3.	Akut Böbrek Hasarının Belirlenmesinde İdrar KIM-1	39
Şekil 4.	Mortalitenin Belirlenmesinde İdrar KIM-1	40



KISALTMALAR

ÇDDA	: Çok düşük doğum ağırlıklı
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
KIM-1	: Kidney injury molecule-1
g	: Gram
PDA	: Patent duktus arteriozus
RDS	: Respiratuvar distres sendromu
MAP	: Ortalama hava yolu basıncı (Mean Airway pressure)
ACE	: Anjiotensin konverting enzim
NEK	: Nekrotizan enterokolit
COX	: Siklooksijenaz
ATN	: Akut tübüler nekroz
RFI	: Böbrek yetmezliği indeksi (Renal failure index)
FENa	: Fraksiyonel Sodyum Atılımı
ADQI	: Acute Dialysis Quality Initiative
ESRD	: Son dönem (End-stage) böbrek yetmezliği
AKIN	: Acute Kidney Injury Network
p-RIFLE	: Pediatrik RIFLE sınıflaması
SCr	: Serum Kreatinin
CCl	: Kreatinin klirensi
ECMO	: Ektrakorporeal membran oksijenizasyonu
RRT	: Renal replasman tedavisi
SRRT	: Sürekli renal replasman tedavisi
SVVH-D	: Sürekli venovenöz hemodiyalizde
N-GAL	: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
IL 18	: Interlökin-18
MCP1	: Monosit kemotaktik protein-1
ET-1	: Endotelin-1
B2mG	: Beta-2- miklobulin
NAG	: N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase
PGE2	: Prostaglandin E2
IGF-1	: İnsulin benzeri büyüme faktörü-1
TGF-beta	: Transforming growth factor beta

IL-1-beta	:	İnterlökin -1-beta
FDA	:	Food and Drug Administration
EMA	:	European Medicines Agency
TIM-1	:	T cell immunglobulin and mucin
HAVCR-1	:	Hepatitis A virus celluler receptor 1
ROC	:	Receiver Operating Characteristics
AUC	:	Area Under the Curve
ROP	:	Prematüre retinopatisi
PBD	:	Pozitif belirleyici değer
NBD	:	Negatif belirleyici değer



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda, yenidoğan yoğun bakımında teknik ve tedavi uygulamalarında gelişmeler ile çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA <1500 gram) preterm bebeklerde sağkalım önemli ölçüde artmıştır (1). Ancak, bu ilerlemelere karşın akut böbrek hasarı yenidoğanlarda önemli morbidite ve mortaliteye neden olmaya devam etmektedir. Yenidoğan yoğun bakımda, akut böbrek hasarı olgularında mortalite oranının %14 ile %73 arasında değiştiği bildirilmektedir (2). Preterm bebeklerde çalışma sayısı az olmakla birlikte, akut böbrek hasarına bağlı mortalitenin diğer yaş gruplarına göre daha yüksek olduğu bilinmektedir (3,4).

Yenidoğan bebekler, özellikle de ÇDDA preterm, akut böbrek hasarı için en yüksek risk grubundadır (5-8). Bu olgularda sıklıkla perinatal fetal distres ve enfeksiyon, intrauterin büyüme kısıtlılığı, plasental yetmezlik ve maternal ilaç kullanımı gibi çok sayıda risk faktörüne maruziyet de vardır. Preterm bebeklerde doğum sonrası yoğun bakım sürecinde hipoksi, hipotansiyon, kardiyovasküler destek gereksinimi sık görülür. Ayrıca preterm bebeklerde nefrogenezin henüz tamamlanmamış olması, nefron sayısındaki azlık ve vazomotor immatürite de böbrek hasarı gelişimini kolaylaştırıcı faktörlerdir. Bu nedenlerle preterm bebeklerde akut böbrek hasarı riski yüksektir (8-12).

Yenidoğanlarda, akut böbrek hasarının en sık nedeni renal hipoperfüzyon ve iskemiye sekonder prerenal akut böbrek hasarıdır (13). Yenidoğan böbreği, renal hipoperfüzyona hassastır. Renal vasküler rezistansın yüksek olması, yüksek plazma renin aktivitesi, düşük glomerüler filtrasyon hızı (GFR), kortikal perfüzyon azlığı ve proksimal tübüllerden sodyum emilimin azalması; yenidoğan böbreğini ilk günlerde hipoperfüzyona duyarlı hale getirir (14). Hipoperfüzyona sekonder prerenal akut böbrek hasarının, erken dönemde tanı konularak tedavisi düzenlendiğinde prognozu iyidir. Ancak, erken dönemde etkin tedavi edilmediğinde intirinsik akut böbrek hasarına ilerleyebilir.

Akut böbrek hasarındaki mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biri de erken dönemde akut böbrek hasarının tanısının konulamamasıdır. Akut böbrek hasarı tanısı için son yıllarda yayınlanan tanı kriterlerine rağmen bu konuda kesinleşmiş bir fikir birliği yoktur (15-17). Halen serum kreatinin düzeyi, böbrek fonksiyonlarının izleminde ve akut böbrek hasarı tanısında en sık kullanılan metoddur. Ancak, serum kreatinin yenidoğanlarda renal fonksiyonları değerlendirmede zayıf bir tanı testi olduğu bilinmektedir. Öncelikle, serum kreatinin düzeyi böbrek fonksiyonlarında %25-50 azalma sonrasında, yani geç dönemde

yükselir. Ayrıca, kas kitlesi, hidrasyon, cinsiyet, yaş gibi birçok faktör serum kreatinin düzeyini etkiler. Bunun yanı sıra serum kreatinin düzeyi hayatın ilk birkaç gününde anne kreatinin düzeylerini yansıtır (5, 18). Bu nedenle akut böbrek hasarı tanısında tek bir serum kreatinin düzeyi yerine, serum kreatinininde ≥ 0.3 mg/dl artış ya da >1.5 mg/dl ya da idrar çıkışının 6 saatten uzun 0.5 ml/kg/saat altına inmesi kabul görmüş bir tanı kriteridir (4, 19-23). Ayrıca serum kreatinin değerinin 1.7 mg/dL'den fazla olması ve 48 saat içinde serum kreatinininde 0.3 mg/dL artış olmasını da akut böbrek hasarı olarak değerlendiren görüşler de vardır (24, 25).

Kidney injury molecule-1 (KIM-1), immunglobulin bağlanma ucu içeren epiteliyal hücre adezyon proteindir. KIM-1, proksimal tübüllerde yer alan tip 1 transmembran protein olup, deneysel ve klinik çalışmalarda iskemik ya da toksik renal incinmeyi takiben ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (26-31). KIM-1 mRNA ve proteininin, normal böbrekte çok düşük düzeyde olduğu, buna karşılık postiskemik böbrek hasarı sonrasında dramatik olarak düzeyinin arttığı gösterilmiştir (30). KIM-1'in insanlarda akut böbrek hasarını göstermede değerli bir gösterge olduğu, tübüler hasarı göstermede duyarlı bir biyolojik gösterge olarak kullanılabilmesine dair yayınlar vardır (21, 28, 29, 31-35). Erişkin böbrek hastalarında yapılan çalışmalarda KIM-1'in non invaziv ve duyarlı bir tanısal test olduğu rapor edilmiştir. Akut böbrek hasarı ve KIM-1 gibi yeni biyolojik göstergelerin yenidoğanlarda ve ÇDDA preterm bebeklerde tanısal sürece katkısını değerlendiren yeterli veri bulunmamaktadır.

ÇDDA preterm bebeklerde yapılan klinik çalışmalarda akut böbrek hasarının mortaliteyi etkileyen önemli bir klinik sorun olduğu gösterilmiştir (3, 4, 21, 36). Bu olgularda akut böbrek hasarının erken tanısı ve tedaviye erken başlanması mortaliteyi ve morbiditeyi etkileyebileceğinden, erken tanıda non invaziv tanısal testlerin araştırılması son derece önemli bir konudur. Bu çalışmanın amaçları, 1) Akut böbrek hasarı gelişimi için risk grubu olan ÇDDA preterm bebeklerde idrar KIM-1 düzeyinin akut böbrek hasarını öngörmedeki etkisinin araştırmak, 2) ÇDDA preterm bebeklerde, idrar KIM-1 düzeylerinin mortaliteyi öngörmede etkinliğini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÜRİNER SİSTEM EMBRİYOLOJİSİ

2.1.1. BÖBREK EMBRİYOLOJİSİ

İntrauterin yaşamda, insan embriyolarında, kraniyokaudal yönde birbirini izleyen pronefroz, mezonefroz, metanefroz adlı üç böbrek sistemi gelişir. Pronefroz (ilk böbrek), nefrotom adı verilen 7-10 adet solid ya da tübüler hücre gruplarından servikal bölgede gelişmeye başlar. Dördüncü haftanın sonunda pronefroz körelerek kaybolur iken mezonefroz belirir. Mezonefroz, S şeklinde kıvrılmış ekskretuar tübüller ile karakterizedir. Bu tübüllerin proksimal ucundan glomerül ve bowman kapsülü oluşur (13). Mezonefrozun distal uçları, mezonefrik (Wolf) kanalına açılır. Gestasyonun ikinci ayı boyunca, gonadların öncüsü olan ürogenital kabartı gelişir. İkinci ayın sonunda, mezonefrozun büyük bir kısmı kaybolur. Ancak, kaudal tübül ileride erkeklerde Vas deferensi oluşturmak üzere kalır. Kadınlarda ise mezonefroz tamamen dejenere olur.

Metanofroz, beşinci gebelik haftasında gelişir. Metanefroz, üreter tomurcuğu ve metanefrik blastemden gelişir. Üreter tomurcuğu, mesonefrik kanalın dorsomedial duvarından gelişir. Metanefrik blastem ise, mezenkimal hücrelerden gelişir. Üreter tomurcuğu, metanefrik blastemin içine doğru büyüyerek, bir dizi bölünme ile renal pelvisin major ve minor kalikslerini ve böbreğin toplayıcı kanallarını oluşturur. Nefronun gelişmeye başlaması için, bu dalların ucunda, gelişen üreter tomurcuğu kendi çevresindeki metanefrik blastemin mezodermal dokusunu uyararak epitelyal hücrelerin glomerül ve renal tübüllere farklılaşmasını sağlar. Metanefrik blastemdeki odaklar yoğunlaşarak, üreter tomurcuğu dalları virgül şeklinden uzayarak S şekline dönüşür. S- şeklindeki yapıların alt bölümü, glomerüllerin kapiller yumağı ile ilişkili iken, üst bölümü nefronun tübüler yapılarını oluşturur.

Metanefrik böbrek, pelvik bölgeden yukarı doğru torakolomber bölgeye çıkar. Pelvik bölgede, metanefrik böbreklerin kan akımı aortanın pelvik dallarından sağlanır iken torakolomber bölgeye çıktığında kan akımı aortanın daha üstteki arterlerinden sağlanır. Pelvik damarlar genelde dejenere olur. Ancak, bu erken dönemdeki embriyonik damarların persiste ettiğinde supernumerary renal arterlere dönüşür. Metanefrik böbrekler, gebeliğin ikinci

yarısında fonksiyonel hale gelirler. Nefrogenez, 34. gebelik haftasında tamamlanır. Her böbrek ortalama 800.000-1200000 nefron içerir (13).

2.1.2. MESANE VE ÜRETRA EMBRİYOLOJİSİ

Mesane ve üretra, gebeliğin ikinci ve üçüncü ayında şekillenir. Gelişimin dördüncü ve beşinci haftasında mesane ve üretranın öncüsü olan, allantoisin proksimal ucunda yer alan kloaka, ürerektal septum ile ürogenital sinus (anterior kısım) ve anorektal kanala (posterior kısım) bölünür. Primitif ürogenital sinüsten erkeklerde, mesane, prostatik ve membranöz üretra ve penil üretra gelişir. Kadınlarda ise, ürogenital sinüsten üretra ve vestibül gelişir. Kloaka gelişirken, mesonefrik kanalın kaudal bölümü mesane duvarına absorbe edilir. Benzer şekilde, mesonefrik kanaldan köken alan üreterin kaudal bölümü de mesaneye girer. Bu gelişim esnasında, üreteral orifisler yukarı taşınıp mesonefrik kanallar birlikte kapanarak prostatik üretraya girer ve mesane trigonu şekillenir. Gebeliğin üçüncü ayının sonunda, prostatik üretranın epitelyal proliferasyonu ile erkeklerde prostat bezi gelişir, kadınlarda üretranın kranial bölümünden üretral ve paraüretral bezler gelişir (13).

2.2. YENİDOĞANDA BÖBREK FONKSİYONLARI

İntrauterin dönemde, böbreklerin sodyum ve su dengesinde etkisi çok azdır. Bu fonksiyonlar, intrauterin dönemde en başta plasenta tarafından sağlanır. Prenatal böbreklerin en önemli rolü, yeterli miktarda amniyotik sıvının sağlanması için idrar oluşumu ve atılımıdır. Doğumdan sonraki yenidoğan dönemi, organizmanın intrauterin hayattan dış ortama uyum sağlamaya çalıştığı bir geçiş dönemidir. Bu süre içinde yenidoğan bebeğin birçok vücut işlevi henüz tam olgunlaşmamış olduğundan tüm sistemleri içeren biyokimyasal ve fizyolojik değişiklikler meydana gelir. Yenidoğanın büyüme ve gelişimine paralel olarak renal fonksiyonlar da ilerleyici bir gelişim gösterir (13).

Gerek fetal yaşam ve gerekse yenidoğan döneminde böbrekler için renal kan akımı önemlidir. Gebelik yaşı ilerledikçe, renal kan akımında ve böbreklere gelen kardiyak output oranında artış olur. Konsepsiyondan 32-34 hafta sonra GFR, 14 ml/dk/1.73 m² iken termde 21 ml/dk/1.73 m² artar. Yüz elli gramdan büyük insan fetus böbreği, kardiyak atımın ortalama %4'ünü alırken, miadında doğan yenidoğan ise kardiyak aouputun ortalama %6'sını alır (13).

Fetusteki relatif düşük renal kan akımı, renin-anjiotensin-aldosteron ve sempatik sinir sistemi aktivitesindeki artışa bağlı yüksek renovasküler resistans nedeniyledir. Postnatal dönemde, renal kan akımı dramatik olarak artar (13).

GFR, fetal böbreklerde gebelik yaşı ile paralel olarak artar. GFR, gebeliğin 32-34. haftasında 14 mL/dk/1.73m² iken, term bebekte 21 mL/dk/1.73 m²'ye yükselir. GFR, yenidoğan döneminden sonra yaşla beraber artar ve erişkin değerler olan 118 mL/dk/1.73 m²'ye yaklaşık 2 yaş civarında ulaşır (13). Özellikle ÇDDA ve nefrokalsinozisi olan preterm bebeklerde, GFR'nin erişkin değerlere ulaşması gecikebilir. Postnatal hayatın ilk haftalarında, glomerüller perfüzyon basıncında artışa bağlı GFR progresif olarak artar. Bu dönemi izleyen ilk 2 yaşta GFR artışı ise renal kan akımında ve süperfisiyal kortikal nefronlarda artışa bağlıdır (13).

Yenidoğan bebeklerin idrarı konsantre etme yeteneği sınırlıdır. İdrar osmolalitesi term yenidoğanlarda maksimum 800 mOsm/kg iken, 2 yaşta ve erişkinlerde 1400 mOsm/kg'dır. Term yenidoğanların sıvı yüklenmesine cevap olarak idrarı dilue etme yeteneği erişkinler düzeyinde (50 mOsm/kg) iken preterm bebekler, idrarı 70 mOsm/kg kadar dilue edebilirler. Ancak, preterm bebeklerde akut sıvı yüklenmesine cevap sınırlıdır. Çünkü pretermelerde GFR düşüktür ve nefronun dilüzyon yapan segmentinde sodyum transporter aktivitesi azalmıştır. Fazla miktarda sıvı uygulaması, yenidoğanlarda dilusyonel hiponatremi ve hipervolemi için yüksek risk oluşturur.

Preterm bebekler, akut böbrek hasarı için yüksek riskli gruptadır. Prenatal fetal distres ve enfeksiyon, intrauterin büyüme kısıtlılığı, plasental yetmezlik ve maternal ilaç kullanımı gibi birçok risk faktörüne maruz kalırlar. Ayrıca yoğun bakımda uygulanan diğer ilaç tedavileri, hipotansiyon ve hipoksi gibi klinik komplikasyonlar da preterm bebeğin böbreğini olumsuz olarak etkiler. Prematüritenin tek başına akut böbrek hasarı için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Nefron sayısı düşük, nefrogenezi tamalanmamış preterm bebeklerin, ek olarak yüksek renal vasküler direnç, immatür vazoregulasyon, yüksek plazma renin aktivitesi, düşük GFR, kortikal perfüzyonda azalma ve proksimal tübülden sodyum emilimin az olması gibi sorunları da bu olgulardaki böbrek hasarı riskini arttırır (8-12).

2.3. AKUT BÖBREK HASARI

Akut böbrek hasarı, serum kreatininde minimal artıştan anürik böbrek yetmezliğine kadar değişebilen yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde sık karşılaşılan bir klinik durumdur (13). Böbrek fonksiyonlarında bozulma saatler ya da günler içinde gelişebilir. Nitrojen ürünlerinin atılımı ve vücuttaki sıvı elektrolit dengesinin sağlanması bozulur. Akut böbrek hasarının yenidoğan döneminde sık görüldüğü ve kronik böbrek hastalığı ve ölüm riskini arttırdığı gösterilmiştir (2, 36). Yenidoğanlarda akut böbrek hasarı epidemiyolojisini araştıran çalışmalar, genellikle belli bir yenidoğan popülasyonunda ve tek merkezli çalışmalardır (5). Bununla birlikte asfiktik yenidoğanlarda akut böbrek hasarı insidansı yüksektir, sıklıkla nonoligoüriktir ve prognozu kötüdür (2, 19, 20, 37).

2.3.1. RİSK FAKTÖRLERİ

Son 20 yılda düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sağkalım oranı, ilerleyen teknoloji ve bilgi birikimi sayesinde artmıştır. Ancak, artan farmakolojik tedaviler ve teknolojik desteğe rağmen renal hasarlanma oranı yüksektir. Prematürite, akut böbrek hasarı için bağımsız bir risk faktörüdür. Preterm bebeklerde nefrojeniz henüz tamamlanmamıştır ve nefron sayısı düşüktür. Bunun yanı sıra yüksek renal vasküler resistans, vazoregülasyonun immatür olması, yüksek plazma renin aktivitesi, düşük GFR, kortikal perfüzyonda azalma ve proksimal tübülden sodyum emilimin az olması gibi durumlar da prematüre bebeklerin böbrek hasarı riskini artırır (8-12).

Akut böbrek hasarı ile düşük Apgar skoru arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Perinatal asfiksi modellerinde, beyin gibi yaşamsal organlara kan akımını sağlamak için dalma refleksi aktive olur. Böylelikle, deri, gastrointestinal sistem ve böbrek gibi organlara kan akımı azalır. Asfiktik term ve preterm bebeklerde, akut böbrek hasarı sıklığının % 29,8 ile % 61 arasında değiştiği bildirilmiştir (19, 20, 22, 23, 37-41).

Preterm bebeklerde patent duktus arteriozusun (PDA) hem kendisi hem de tedavide duktusu kapatmak amacı ile uygulanan ilaçlar akut böbrek hasarına neden olabilir (8). Ciddi PDA, hipovolemiye neden olarak renal sorunlara yolaçabilir. Ayrıca, açık duktusta oluşan belirgin sol-sağ şant, dolaşım yetmezliğine ve aortik kaçağa neden olur. Bu da renal kan akımını azaltarak renin-angiotensin sistemini stimüle eder. Uygulanan non steroid

antiinflamatuvar ilaçlar da renal perfüzyonu ve idrar çıkışını azaltarak renal hasarlanmaya neden olabilir (42).

Preterm bebeklerin önemli sorunlarından olan respiratuvar distres sendromu (RDS), prerenal akut böbrek yetmezliğine neden olan temel nedenlerden biridir (8). Respiratuvar distres sendromunda, renal kan akımı ve GFR azalır (43). Pozitif basınçlı ventilasyon da akut böbrek hasarı sıklığını ve şiddetini artırır. Akut böbrek hasarı gelişen ÇDDA bebeklerde ortalama hava yolu basıncının (MAP) yüksek olduğu gösterilmiştir. Yüksek MAP, sistemik venöz dönüşü bozabilir, kardiyak outputu ve sistemik kan basıncını azaltarak renal perfüzyonu bozabilir (6).

Akut böbrek hasarı gelişen preterm bebeklerin yaklaşık yarısında ilaç toksisitesi saptanmıştır (44). İlaçlar, hem intirinsik olarak hem de vazokonstriksiyon yolu ile prerenal kan akımını azaltıp böbrek yetmezliğine neden olurlar. Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve diüretikler en sıklıkla suçlanan farmakolojik ajanlardır. Bu ilaçlar, prematüre bebeklerde sıklıkla PDA tedavisinde, sıvı elektrolit dengesinin yönetiminde kullanılır ve renal fonksiyonları doğrudan etkilerler. Bu ilaçların renal toksisite mekanizması, vazodilatasyona yol açan prostoglandinlerin inhibisyonu ve vazokonstriksiyona yol açan renin anjiyotensin sisteminin uyarılmasıdır (45-47).

Birçok yenidoğan yoğun bakım ünitesinde, maternal enfeksiyon, santral kateter yerleşimi, sepsis gibi nedenlerle antibiyotikler yaygın olarak kullanılmaktadır. Antibiyotikler içinde aminoglikozidler ve glikopeptitler en başta gelen potansiyel nefrotoksik ajanlardır (8). Sefalosporinler de nefrotoksisiteye neden olmakla birlikte, sefolosporinlerdeki nefrotoksisite, intrakortikal ilaç konsantrasyonuna bağlıdır (48). Yenidoğanlarda, anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörlerinin de akut böbrek hasarı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (49). Midazolam ise yenidoğanlarda hipotansiyon ve oligüriye neden olarak akut böbrek hasarı yapabilir (50).

Annenin, gebelikte kullandığı non steroid antiinflamatuvar ilaçlar, antibiyotikler gibi ilaçların da fetus ve yenidoğana etkileri olduğu doğrulanmıştır (8). Prenatal dönemde maruz kalınan non steroid antiinflamatuvar ilaçlar, geri dönüşümsüz akut böbrek hasarına yol açabilir (51-55). Hayvan modellerinde, β -laktam ve aminoglikozidler gibi antibiyotiklerin plasentadan geçerek bebekte renal yan etkilere neden olduğu gösterilmiştir (56, 57).

Preterm bebeklerde, endotrakeal entübasyon ve kateterizasyon gibi girişimsel işlemlerin akut böbrek hasarın için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (58). Yenidoğan sarılığında, standart tedavi olan fototerapide, hidrasyon durumu yakın izlenmelidir. Fototerapinin, yenidoğanlarda renal problemlere neden olabileceği bildirilmiştir (58).

2.3.2. AKUT BÖBREK HASARININ SINIFLANDIRILMASI

Akut böbrek hasarı idrar çıkışına göre;

- 1.Oligoanürik
2. Non oligoürik olarak sınıflandırılır.

Hasarlanmanın kaynağına göre de

1. Prerenal böbrek hasarı (%75-80)
- 2.Renal böbrek hasarı (%10-15)
3. Postrenal böbrek hasarı (%5) olarak sınıflandırılabilir

Akut böbrek hasarında süreç devam ederse, prerenal ya da postrenal akut böbrek hasarı renal (intirinsik) böbrek yetmezliğine dönüşebilir (59). Tablo 1’de prerenal, renal ve postrenal böbrek yetmezliği nedenleri verilmiştir.

2.3.2.1. PRERENAL AZOTEMİ

Prerenal azotemi, yenidoğanlarda akut böbrek hasarının en sık nedenidir ve tüm olguların %85’inden sorumludur. Prerenal azotemi, yetersiz böbrek perfüzyonu sonucunda oluşur. Erken ve hızlı bir şekilde tedavi edildiğinde böbrek fonksiyonları düzelir ve idrar çıkışı normale döner. Yenidoğan döneminde prerenal azoteminin en sık nedenleri dehidratasyon, kanama, septik şok, nekrotizan enterokolit (NEK), PDA ve konjestif kalp yetmezliğidir. Yenidoğan yoğun bakımda kullanılan ve böbrek kan akımını azaltan ilaçlar (indometazin, ibuprofen, ACE inhibitörleri ve fenilefrin içeren göz damlaları) prerenal azotemiye neden olabilir. Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar, siklooksijenaz (COX) inhibitörleri, ACE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör antagonistleri gibi ilaçlara antenatal dönemde maruziyet de yenidoğanlarda akut böbrek hasarına neden olabilir (8, 13, 51-55)

2.3.2.2. RENAL (İNTİRİNSİK) AKUT BÖBREK HASARI

Yenidoğanlarda, akut tübüler nekroz (ATN), intirinsik akut böbrek hasarının en sık nedenidir. Perinatal asfiksi, sepsis, kardiyak cerrahi, uzun süren prerenal akut böbrek hasarı ve nefrotoksik ilaçlar ATN'a neden olabilir. Akut tübüler nekroz patofizyolojisi karmaşıktır. Renal tübüllerde hücresel hasar, adezyon moleküllerinde değişiklikler ve renal hemodinamideki değişiklikler ATN'den sorumlu tutulmaktadır. Yenidoğanlarda intirinsik akut böbrek hasarının diğer nedenleri ise renal displazi, otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı, renal ven trombozu ve renal arter trombozudur (13).

2.3.2.3. OBSTRUKTİF (POSTRENAL) AKUT BÖBREK HASARI

Obstruktif akut böbrek hasarı, bilateral üriner sistem obstruksiyonu sonucu oluşur. Obstruksiyonun ortadan kaldırılmasından sonra genellikle düzelir. Konjenital üriner sistem anomalileri (posterior üretral valv, bilateral üreteropelvik ya da üreterovezikal darlık, üriner sistem taşları, nörojenik mesane) yenidoğanda obstruktif akut böbrek hasarı nedenleridir. Daha nadir olarak sakrokoksigeal teratom gibi tümörler mesane ya da üretere dıştan bası ile renal kalkül ve fungus topları ise üreter ve mesanede tıkanıklığa yol açarak obstruktif böbrek hasarı yapabilir (13).

Tablo 1. Yenidoğanlarda Akut Böbrek Hasarı Nedenleri

PRERENAL	RENAL	POSTRENAL
Dehidratasyon	Akut tübüler nekroz	Posterior üretral valv
Hemoraji	Renal displazi	Bilateral üreteropelvik darlık
Sepsis	Polikistik böbrek hastalığı	Bilateral üreterovezikal darlık
Nekrotizan enterokolit	Renal venöz tromboz	Nörojenik mesane
Konjestif kalp yetmezliği	Ürik asit nefropatisi	Obstruktif nefrolitiazis
İlaçlar: ACE inhibitörleri, indometazin, ibuprofen, amfoterisin B, tolazolin	Yenidoğanın geçici akut böbrek yetmezliği	

2.3.2.4. PRERENAL VE RENAL BÖBREK HASARI AYRIMI

Prerenal ve renal böbrek hasarı ayrımı, idrar göstergelerine göre yapılmaktadır. Bu göstergeler arasında en önemlileri idrar sodyumu, böbrek yetmezliği indeksi (renal failure indeks=RFI) ve fraksiyone sodyum atılımıdır (FENa). Bu parametrelerin değerlendirilmesinde en önemli koşul, idrar örneğinin sıvı bolusu ve diüretik uygulamalarından önce alınmasıdır (59). Ancak çoğu bebek oligürik olduğundan idrar örneğinin alınması da zordur. Fraksiyonel sodyum atılımı, hayatın ilk birkaç gününde normal olarak yüksektir. Çünkü extrauterin hayata adaptasyonda, diürez ile ekstraselüler sıvı azalırken beraberinde sodyum atılımı da olur. Fraksiyonel sodyum atılımının ilk 48 saatten sonra % 2,5-3 üzerinde olması, renal akut böbrek hasarını düşündürür. Preterm bebeklerde, tübüler immatüriteye bağlı sodyum kaybı fazla olduğundan, idrar sodyumunun değerlendirilmesinde daha yüksek eşik değerler kullanılmaktadır. Renal akut böbrek hasarında, 29-32 gebelik haftasında doğan pretermelerde FENa'nın % 6'nın üzerinde olması tanı koydurucudur (60). İdrar sodyumunun 20 mEq/L altında olması prerenal akut böbrek hasarını, 50 mEq/L üzerinde olması ise renal akut böbrek hasarını düşündürür.

Böbrek yetmezliği indeksi (RFI) de akut prerenal ve renal böbrek hasarı ayrımında ilk 48 saatten sonra kullanılabilir. Term bebeklerde 4'den, gebelik yaşı 32 haftadan daha küçük pretermelerde ise 8'den büyük RFI değerleri renal böbrek hasarını düşündürür (59). İdrar analizinde granüler silendirler, hyalin silendirler, eritrosit, protein ve tübüler hücreler de renal böbrek hasarına işaret eder. Prerenal ve renal akut böbrek hasarının ayrımında kullanılan biyokimyasal parametreler Tablo 2'de gösterilmiştir.

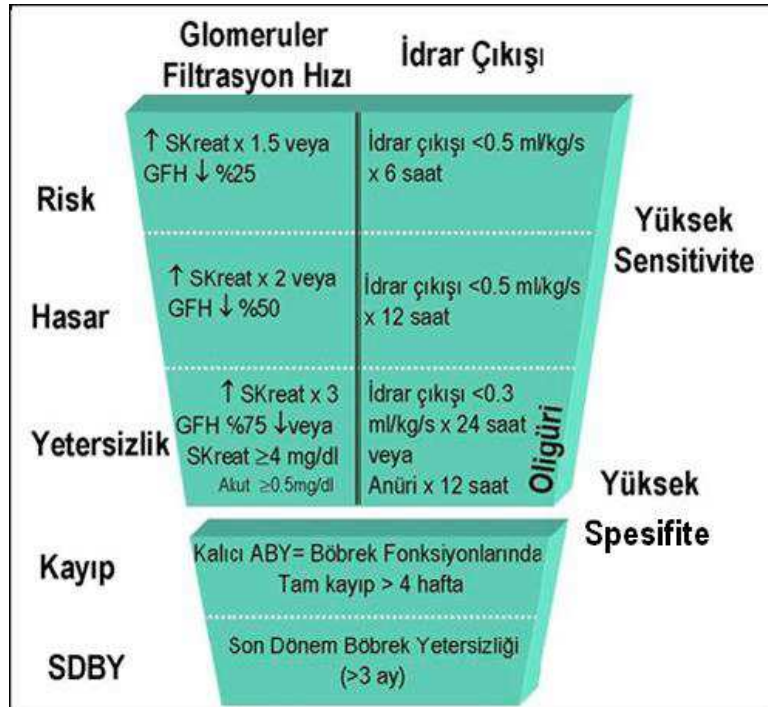
Prerenal, renal ve postrenal akut böbrek hasarı ayrımında, görüntüleme yöntemleri de yardımcıdır. Ultrasonografik incelemeler polikistik böbrek, displastik böbrek ve posterior uretral valv gibi konjenital anomalilerin dışlanması yararlıdır. Voiding sistoüretrografi de posterior üretral valv gibi alt üriner sistem obstrüksiyonlarının tanısında kullanılır.

Tablo 2. Prerenal ve Renal Böbrek Hasarı Ayrımında Kullanılan Biyokimyasal Parametreler (61)

Parametreler	Prerenal	Renal
İdrar sodyum	≤20 mEq/L	>50 mEq/L
Böbrek yetmezliği indeksi (RFI)	Düşük (<1)	Yüksek (>4)
FENa	≤1	>3

2.3.3. TANI KRİTERLERİ

Akut böbrek yetmezliği, farklı klinik tablo ve şiddette ortaya çıkabilen kompleks bir bozukluktur. Yakın zamana kadar, evrensel bir akut böbrek hasarı tanı kriteri olmaması nedeni ile yapılan çalışmaların kıyaslanması, klinik gidişin öngörülmesi ya da iyileştirilmesi sınırlı kalmıştır. “*Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)*” çalışma grubu tarafından, *Risk* (Hasar), *Injury* (Hasar), *Failure* (Yetmezlik) kriterlerine *Loss* (Kayıp) ve *end-stage* (son dönem) böbrek yetersizliği sözcüklerinin baş harfleri ile kısaltılan “RIFLE sınıflaması” akut böbrek yetmezliği tanı ve sınıflandırmasını açıklayan kriterleri belirlemiştir (62, 63).



Şekil 1. RIFLE Sınıflandırması (15)

Daha sonra *Acute Kidney Injury Network (AKIN)* çalışma grubu, 2007 yılında akut böbrek hasarı tanısında yeni tanı kriterlerini yayınlamışlardır (16). *Acute Kidney Injury Network (AKIN)* çalışma grubu, RIFLE sınıflamasındaki risk, hasar ve yetmezlik kategorilerine benzer şekilde hafif (Evre 1), orta (Evre 2) ve ağır (Evre 3) akut böbrek hasarı evreleme sistemini de eklemiştir (Tablo 3) (16). Bu evreleme sisteminde, akut böbrek hasarını göstermek için zaman şartı getirilmiştir. Böbrek fonksiyonlarında ani değişiklikleri saptamak için 48 saat içerisinde en az iki kreatinin değeri gereklidir.

Tablo 3. Akut Böbrek Hasarı için AKIN Tanı Kriterleri (16).

Akut Böbrek Hasarı için Evreleme/Sınıflama Sistemi		
Evre	Serum Kreatinin Kriteri	İdrar Çıkışı Kriteri
1	Serum kreatininde 0.3 mg/dL ‘den fazla artma ya da bazal değerin %150-200 (1.5-2 kat) artış olması	<0.5 ml/kg/saat (6 saat)
2	Bazal değerin %200-300 (2-3 kat) fazla kreatininde artış olması	<0.5 ml/kg/saat (12 saat)
3	Bazal değerin >%300 fazla kreatininde artış olması ya da serum kreatinin >4.0 mg/dL (en az 0.5 mg/dl akut yükselme)	<0.3 ml/kg/saat (24 saat) ya da >12 saat anüri

Akcan–Arikan ve arkadaşları (17), çocukluk yaş grubunda RIFLE sınıflamasına benzer modifiye pediatrik RIFLE (pRIFLE) sınıflamasını geliştirmişlerdir (Tablo 4). Pediatrik yoğun bakım ünitesindeki kritik hastalarda pRIFLE sınıflamasını kullanarak 150 çocukta yaptıkları çalışmalarında %82 gibi oldukça yüksek oranda akut böbrek hasarı saptamışlardır. Bu sınıflamanın ana farklılığı, F (Failure) kategorisi için eşik serum kreatinin değeri daha düşük olmasıdır. Tablo 5’de RIFLE ve çocuklar için modifiye edilen pRIFLE kriterlerinin karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 4. Modifiye pediatrik- RIFLE (p RIFLE) kriterleri (17)

	Kreatinin Klirensi (CCI)	İdrar Çıkışı
Risk (Risk)	CCI’de %25 azalma	<0.5 ml/kg/saat x 8 saat
Injury (Hasar)	CCI’de %50 azalma	<0.5 ml/kg/saat x 16 saat
Failure (Yetersizlik)	CCI’de %75 azalma ya da <35 ml/dk/1.73 m ²	<0.3 ml/kg/saat 24 saat ya da anüri 12 saat içinde
Loss (Kayıp)	Persistan yetmezlik >4 hafta	
End stage (Son dönem) böbrek yetmezliği	Persistan yetmezlik >3 ay	

Tablo 5. Akut Böbrek Hasarında RIFLE ve pRIFLE Kriterlerinin Karşılaştırılması (5)

Erişkin RIFLE			Pediatrik RIFLE (pRIFLE)	
Sınıf	Serum Kreatinin (SCr) ya da GFR	İdrar Çıkışı	Kreatinin Klirensi (CCI)	İdrar Çıkışı
Risk (Risk)	SCr >%150 artış ya da GRF de %25 azalma	<0.5 ml/kg/saat x 6 saat	CCI'de %25 azalma	<0.5 ml/kg/saat x 8 saat
Injury (Hasar)	SCr >%200 artış ya da GRF de %50 azalma	<0.5 ml/kg/saat x 12 saat	CCI'de %50 azalma	<0.5 ml/kg/saat x 16 saat
Failure (Yetersizlik)	SCr >%300 artış ya da SCr >4 mg/dL ve ani 0.5 mg/dL yükselme ya da GRF de >%75 azalma	<0.3 ml/kg/saat >24 saat ya da anüri >12 saat	CCI'de %75 azalma ya da <35 ml/dk/1.73 m ²	<0.3 ml/kg/saat 24 saat ya da anüri 12 saat içinde
Loss (Kayıp)	Yetmezlik >4 hafta		Yetmezlik >4 hafta	
End-stage(son dönem)böbrek yetmezliği	Yetmezlik >3 ay		Yetmezlik >3 ay	

Yenidoğan döneminde, akut böbrek hasarını belirleyen özel bir sınıflama sistemi oluşturulmamıştır. Subramanian ve arkadaşları (59), yenidoğanlarda akut böbrek hasarı tanısında plazma kreatinin ve idrar çıkışına göre tanı kriterleri belirlemişlerdi. Ancak bu kriterler term yenidoğanlar için geçerli olduğu, prematürelde, plazma kreatinin değerinin normale dönmesinin 2-3 haftayı bulabildiği bildirilmiştir.

2.3.4. EPİDEMİYOLOJİ

Yenidoğan yoğun bakımı gerektiren bebekler, var olan hastalıkları yanı sıra nefrotoksik ilaçlara maruziyet ve çoklu organ yetmezliğine yol açabilecek sık enfeksiyonlar nedeni ile akut böbrek hasarı gelişimi için risklidir (2). Yenidoğanlarda akut böbrek hasarının gerçek insidansı bilinmemekte farklı çalışmalarda sıklığın %8 ile %24 arasında değiştiği

bildirilmektedir (2). Ancak, yenidoğanlardaki böbrek yetmezliği sıklıkla non-oligürik olduğundan, gerçek insidans bildirilenin üzerindedir. Moghal ve arkadaşları (64), akut böbrek hasarının kritik hasta populasyonları içinde en fazla yenidoğanlarda görüldüğünü bildirmişlerdir.

Koralkar ve arkadaşları (3), prospektif olarak 229 ÇDDA prematüre bebeği kapsayan araştırmalarında, akut böbrek hasarı sıklığını %18 olarak saptamışlardır. Bu araştırmada mortalite, akut böbrek hasarı saptanan olgularda % 42, kontrol grubunda ise %5 olarak bulunmuştur. İleri derecede düşük doğum ağırlıklı toplam 46 prematüre bebekte yapılan başka bir çalışmada ise akut böbrek hasarı oranının %12,5 olduğu, mortalitenin akut böbrek hasarı gelişenlerde %70, kontrol grubunda ise %22 ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunduğu bildirilmiştir (6).

Yenidoğan döneminde önemli morbidite ve mortalite nedeni olan perinatal asfiksi, hemen hemen her dokuda hasara yol açabilir. Asfiktik yenidoğanlarda böbrek hasarının %29.8 ile %61 arasında değiştiği bildirilmektedir (19, 20, 22, 23, 37-41). Bu hastalardaki akut böbrek hasarının %78 gibi büyük bir kısmı nonoligüriktir (19).

Neonatal sepsiste de akut böbrek hasarı gelişebilir. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde sepsis nedeni ile tedavi alan bebeklerin yaklaşık dörtte birinde akut böbrek hasarı geliştiği, olguların sadece %15'inde oligüri saptandığı bildirilmiştir. (14). Akut böbrek hasarı gelişen sepsis olgularında menenjit, dissemine intravasküler koagülasyon ve şokun böbrek hasarı olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur. Mortalite de akut böbrek hasarı gelişen septik hastalarda %70.2 gibi oldukça yüksek iken böbrek fonksiyonları normal septik hastalarda %25'tir (14).

Konjenital kalp hastalığı olan bebeklerde, akut böbrek hasarı gelişme sıklığının arttığı bildirilmiştir. Konjenital kalp hastalığı olan 3 aydan küçük 430 bebekte yapılan bir araştırmada, modifiye AKIN kriterlerine göre 225 olguda (%52) akut böbrek hasarı geliştiği gösterilmiştir (65). Akut böbrek hasarı gelişen konjenital kalp hastalıklı bebeklerde, hastanede yatış ve mekanik ventilatör desteğinde süresinin uzadığı ve postoperatif inotrop tedavi gereksiniminin arttığı görülmüştür. Mortalite, böbrek fonksiyonları normal konjenital kalp hastalığı olan bebeklerde %3 iken, akut böbrek hasarı gelişen konjenital kalp hastalığı olgularında daha yüksek olarak (%12) bulunmuştur.

Konjenital diyafragmatik herni nedeni ile ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) tedavisi gerektiren hastalarda RIFLE kriterlerine göre akut böbrek hasarı sıklığı değerlendirilen bir araştırmada, çalışma grubundaki 68 olgunun %71'inde akut böbrek hasarı varlığı saptanmıştır (66). Akut böbrek hasarı olan hastalarda sağkalım oranı % 27.3 gibi oldukça düşük olarak bulunmuştur. Akut böbrek hasarı gelişen hastalarda, ECMO tedavisi süresi ve ilk 60 günde mekanik ventilasyon süresi istatistiksel olarak anlamlı uzundur. Kalp cerrahisi sonrası ECMO uygulanan 20 çocukta (%75'i yenidoğan bebek), kaybedilen olgularda %80 akut böbrek hasarı varken, yaşayanlarda % 40 akut böbrek hasarı saptanmıştır (67).

2.3.5. KLİNİK BULGULAR

1. Oligüri

Böbrek hasarında idrar çıkışında azalma ya da anüri genellikle ilk bulgudur. Akut böbrek hasarında oligüri sıklığının % 45-93 arasında değiştiği bildirilmektedir (14, 20, 23, 49). İleri derecede düşük doğum ağırlıklı (<1000 gr) prematürelde, akut böbrek hasarında oligüri % 82.6 sıklıkta saptanmıştır. (6). Ancak, term bebeklerde nonoligürik akut böbrek hasarı insidansı daha yüksektir. Nonoligürik böbrek hasarı olan term bebeklerin çoğu asfiktiktir. Karłowicz ve arkadaşları (38), ağır asfiktik yenidoğanlarda akut böbrek hasarının %60'ının nonoligürik, %25'inin oligürik ve %15'inin anürik olduğunu bildirmişlerdir.

2. Aile öyküsü

Yenidoğan döneminde akut böbrek yetmezliği ile başvuran hastalarda ailenin diğer bireylerinde kalıtsal üriner sistem hastalığı ve gebelikte oligohidramniyoz öyküsünün sorgulanması gereklidir. Ağır renal displazi ya da idrar çıkışında obstruksiyona neden olan üriner sistem malformasyonları oligohidramniyozu neden olabilir (24).

3. Fizik muayene bulguları (24)

Böbrek yetmezliği olan yenidoğan bebeklerde fizik muayenede dikkat edilmesi gereken bulgular şunlardır:

- a) **Abdominal kitle:** Mesane distansiyonunu, polikistik böbrek ve hidronefrozu düşündürür.
- b) **Potter yüzü:** Renal agenezi ile ilişkilidir.

- c) **Meningomiyelosele:** Nörojenik mesane ile ilişkili olabilir.
- d) **Pulmoner hipoplazi:** İntrauterin dönemde yetersiz idrar çıkışına bağlı ağır oligohidramniyoz sonucu ortaya çıkar.
- e) **Üriner asit:** Posterior üretral valvde görülür.
- f) **Prune belly sendromu:** Abdominal duvar kaslarında hipoplazi ve kriptorşidizmin görüldüğü bu sendroma renal anomaliler de eşlik eder.

2.3.6. YENİDOĞANDA AKUT BÖBREK HASARININ TEDAVİSİ

2.3.6.1. DESTEK VE MEDİKAL TEDAVİ

Yenidoğanlarda böbrek hasarını önlemede, uygun sıvı elektrolit desteğinin sağlanması, hemodinamik bozulmaların erken tanınması, potansiyel nefrotoksik ilaçların yakın izlemi temel teşkil eder. Oligürik akut böbrek hasarı saptandığında alt üriner sistem obstruksiyonunun dışlanması için idrar sondası yerleştirilmesi gerekir. Mesaneye sonda yerleştirildiğinde idrar çıkışı sağlanamazsa prerenal akut böbrek hasarını ekarte etmek amacıyla 10-20 ml/kg intravenöz sıvı 1-2 saat içinde verilmelidir.

Serum kreatininde düzelme ve idrar çıkışının olmaması, renal (intirinsik) renal hasarı düşündürür. Renal (intirinsik) böbrek hasarının tıbbi tedavisinde ana hedef, böbrek fonksiyonlarında iyileşme olana kadar destek tedavisinin sağlanmasıdır. Sıvı-elektrolit dengesinin izlemi sırasında, günlük tartı, aldığı ve çıkardığı sıvı takibi dikkatli izlenmelidir. Nefrotoksik ilaçlar, ilave renal hasar yaratmaması için kesilmelidir. Renal fonksiyonlarında bozulma derecesine göre verilen ilaçların dozu ve doz aralığı ayarlanmalıdır. Hiperpotasemi ve hiperfosfatemi durumunda, verilen potasyum ve fosfor kısıtlanmalıdır. Metabolik asidoz, oral ya da intravenöz bikarbonat tedavisi gerektirebilir. İdrar çıkışının artırılmasında diüretiklerin faydası olabilir. Yenidoğan bebeklerde akut böbrek hasarı tedavisinde, düşük doz dopamin infüzyonunun yararı henüz kanıtlanmamıştır (13).

2.3.6.2. RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ

Renal replasman tedavisi (RRT), sıvı elektrolit dengesinin azami tıbbi tedaviye rağmen sağlanamaması durumunda düşünülmelidir. Renal replasman tedavisinin, ultrafiltrasyon (sıvının uzaklaştırılması) ve diyaliz (solut maddelerin uzaklaştırılması) olmak üzere iki amacı vardır. Renal replasman tedavisine başlama endikasyonları, hiperpotasemi, sıvı yüklenmesi ile birlikte hiponatremi, asidoz, hipokalsemi, hiperfosfatemi, üremik semptomlar, sıvı kısıtlaması gereksiniminden dolayı yeterli beslenmenin sağlanamamasıdır.

Yenidoğanlarda en sık kullanılan renal replasman tedavisi periton diyalizidir. Periton diyalizi teknik olarak kolaydır, vasküler girişim gerektirmez ve antikoagulana gerek yoktur. Bu uygulamada, hiperosmolar diyalizat, periton içine verilir ve peritoneal kaviteden periton diyaliz kateteri ile drene edilir. Tedavideki hedefe göre, siklusun süresi, verilen diyalizat miktarı ve osmolar konsantrasyonu değişir. Yeni geçirilmiş abdominal cerrahi, ventriküloperitoneal şant, NEK, plöroperitoneal kaçak, periton diyalizi için relatif kontrendikasyonlardır.

Sürekli renal replasman tedavisinin kullanımının (SRRT) sıklığı, genel durumu kötü yenidoğanlarda giderek artmaktadır. Sürekli renal replasman tedavisinde (SRRT), hastanın kanı, sürekli olarak yüksek geçirgenlikli hemofiltre içeren dolaşım pompasından geçirilmektedir. Plazma ultrafiltratı alınarak, hastaya fizyolojik replasman sıvısı geri verilmektedir. Sürekli venovenöz hemodiyalizde (SVVH-D) ise solüt yükün atılması için fizyolojik replasman sıvısı yerine diyalizat sıvısı uygulanmaktadır. Sürekli renal replasman tedavisi, ECMO ile birlikte uygulanabilir. Bu yöntemin avantajı, hemodinamik olarak stabil olmayan yenidoğanlarda, dikkatli ve kontrollü bir şekilde sıvı çekilmesini sağlar. Santral venöz girişim gerektirmesi ve sürekli antikoagulan tedavi gereksinimi bu yöntemin dezavantajlarıdır.

Aralıklı hemodiyaliz, yenidoğanlarda teknik olarak uygulanması mümkün olmakla birlikte daha az sıklıkla uygulanan bir renal replasman tedavisi bir şeklidir. Hemodiyaliz yönteminin başlıca avantajı, sıvı ve elektrolitlerin hızlıca temizlenmesidir. Neonatal hiperamonyemide tedavi seçeneklerinden birisidir. Hemodiyalizin en başta gelen dezavantajları vasküler kateter yerleştirme gereksinimi, hemodinamik instabilite ve hızlı solüt ve sıvı değişiminin osmolar şifte yol açmasıdır.

Çok küçük prematüre yenidoğanlarda, peritoneal ya da intravasküler kateter yerleşimi ve devamı ettirilmesi güç olduğundan, renal replasman tedavisi sağlamak zordur. Diyaliz yapılamazsa, akut böbrek hasarı gelişen yenidoğanın tedavisi sıvı elektrolit tedavisine dikkat ederek destek tıbbi tedavi ile sınırlıdır (13).

2.3.7. PROGNOZ

Akut böbrek hasarı gelişen yenidoğanın prognozu altta yatan durum ile büyük oranda ilişkilidir. Yenidoğanlarda mortalite %14 ile %73 arasında değiştiği bildirilmektedir (2). Genel olarak, prerenal akut böbrek hasarı gelişen yenidoğanlar, renal hipoperfüzyon için acil tedavi aldıkları takdirde prognoz çok iyidir. Doğumsal üriner sistem obstruksiyonu ile ilişkili postrenal akut böbrek hasarı olan bebeklerde prognoz değişken olup, renal displazinin derecesine bağlıdır.

İntirinsik akut böbrek hasarı olan bebeklerde morbidite ve mortalite riski anlamlı ölçüde yüksektir. Yaşamın ilk bir ayında periton diyalizi uygulanan 23 bebeğin %30'unun bir yaşında diyaliz gereksiniminin olduğu, %9'unun kronik böbrek yetmezliği ile izlendiği, %35'inin yenidoğan döneminde kaybedildiği, ancak %26'sının renal olarak tam düzeldiği bildirilmiştir (68). Akut böbrek hasarında prognozla ilişkili en önemli faktör böbrek hasarına neden olan etiyojodur. Böbrekte yapısal bozuklukları olan bebeklerde mortalite %17 iken, akut tübüler nekrozlu olgularda mortalite oranı %55'e yükselmiştir (68).

İleri derecede düşük doğum ağırlıklı bebeklerde gelişen akut böbrek hasarında uzun dönem izlemde %45'inde ilerleyici böbrek hastalığı geliştiği, neonatal dönemde akut böbrek hasarı gelişen vakaların uzun süre izlenmesi gerektiği bildirilmektedir (69). İlerleyici böbrek hastalığına neden olan risk faktörleri; birinci yaşta proteinüri (İdrarda protein /kreatinin oranının 1 yaşında 0.6'dan fazla olması), bir yaşta kreatinin değerinin 0.6 mg/dL'den büyük olması, vücut kitle indeksinin 85. persentilin üzerinde olmasıdır. Neonatal dönemde akut böbrek hasarı sonrası yaşayanlarda hipertansiyon, renal tübüler asidoz, büyüme geriliği ve idrarın konsantrasyon kapasitesinde bozulma gibi diğer uzun dönem sekeller de görülebilir.

2.3.8. AKUT BÖBREK HASARI TANISINDA BİYOGÖSTERGELER

Tedavi yaklaşımlarında birçok alanda ilerleme olmasına karşın, akut böbrek hasarında morbidite ve mortalite halen yüksektir. Akut böbrek hasarı tanısı günümüzde büyük ölçüde serum kreatinin ölçümüne dayanmaktadır. Ne yazık ki, böbrek fonksiyonlarında akut değişiklikleri saptamada kreatinin güvenilir bir belirteç değildir. Serum kreatinin düzeyi ağırlık, yaş, cinsiyet, kullanılan ilaçlar, total vücut sıvı hacmi ve hidrasyon durumundan etkilenir. Ayrıca, böbrek fonksiyonlarının %50'si kaybedilene kadar serum kreatinin düzeyinde belirgin değişiklik olmaz.

Böbreklerde meydana gelen incinme erken farkedildiği takdirde son dönem böbrek yetmezliği gelişmeden tedavi mümkün olabilir. Bu anlayışla akut böbrek hasarının erken tanısını koymaya yönelik biyolojik göstergeler üzerine araştırmalar sürdürülmektedir. Son yıllarda sistatin C, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (N-GAL), Kidney injury molecule-1 (KIM-1) ve İnterlökin 18 (IL-18) gibi çok sayıda biyogösterge üzerinde çalışmalar yapılmaktadır.

Akut böbrek hasarının tanısında kullanılacak ideal bir göstergenin bazı koşulları sağlaması gereklidir (70). Öncelikle ideal bir biyogösterge kolay, çabuk sonuç veren ve ucuz bir ölçüm olmalı ve idrar, serum gibi kolay ulaşılabilen örneklerde çalışılabilir. İkinci olarak ideal bir gösterge kesin ve güvenilir sonuç verebilmeli ve hasta başında standardize edilmiş metodlarla ölçüm yapabilmelidir. Ayrıca ideal bir biyogösterge akut böbrek hasarını erken dönemde saptamada yüksek duyarlılığa sahip olmalıdır. Bunun yanı sıra akut böbrek hasarında renal replasman tedavisi gerekip gerekmediğini, renal-prerenal ayırımını ve hasarın ciddiyetini de saptayabilmelidir. Akut böbrek hasarının etiyojisinin değerlendirilen ya da akut ve kronik böbrek hasarının ayırımında kullanılan değerli biyogöstergeler tanımlanmışsa da hiçbiri bu ideal biyogösterge tanımlamasına sahip değildir. Birden fazla biyogöstergenin bir arada değerlendirildiği panellerin daha duyarlı olduğu düşünülmektedir.

Akut ve kronik böbrek hasarının öngörülmesinde mikroglobulinler, enzimler, sistatin C, N-GAL, monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), büyüme faktörleri, KIM-1, yağ asidi bağlayan protein, interlökinler, endotelin-1 (ET-1) gibi çok sayıda molekül araştırılmıştır. Ancak hangi molekülün daha duyarlı olduğuna dair henüz kanıt yoktur.

2.3.8.1. Mikroglöbulinler

İdrarda alfa-1 mikroglöbulin, beta-2 mikroglöbulin (B2mG) ve retinol bağlayıcı protein zamanında doğmuş ve preterm bebeklerde aminoglikozid verilmesini takiben glomerüler, tübüler ve renal tübüllerin yapısal bütünlüğünü değerlendirmede kullanılmışlardır (71-74). Ayrıca idrar alfa-1-mikroglöbulin/kreatinin ve B2mG/kreatinin oranları, perinatal asfiksi, dolaşım bozukluğu, mekanik ventilasyon, nefrotoksik ve inotropik ilaçlarla tedavi edilen düşük doğum ağırlıklı bebeklerde renal tübüler fonksiyonlarını değerlendirmede duyarlı bir gösterge olarak gözükmektedir. İdrar B2mG konsantrasyonunun teofilin ile tedavi edilen perinatal asfiksili term yenidoğanlarda anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir (75).

2.3.8.2. Enzimler (N-acetyl-beta-D-glucosaminidase)

İdrar N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG)/ kreatinin oranı yaşamın ilk ayında bireysel ve yaşa göre farklılıklar göstererek yükselir ve bir yaşına doğru tedrici olarak azalır (76). Preterm ya da ÇDDA bebeklerde term bebeklere göre NAG atılımı artmıştır. İdrar alanine-aminopeptidase ve NAG indeksi hem preterm hem de bebeklerde aminoglikozid tedavisini izlemede non invaziv bir yöntemdir. Üstelik idrar NAG indeksi, asfiktik bebeklerde renal tübüler hasarı değerlendirmede kullanılan bir göstergedir (71).

2.3.8.3. Sistatin C

İdrar sistatin C düzeyi tübüler hasarlanmaya bağlı olarak artar (77). Tübüler proteinüri, tübülointerstisyel hastalık ve ağır proteinüri idrar sistatin C/kreatinin oranını etkileyen faktörlerdir (78). Günümüzde sistatin C, GFR'ı değerlendirmede kreatinine üstünlüğü olan bir gösterge olarak serumda ölçümü tercih edilmektedir (79).

2.3.8.4. Prostaglandinler

İdrar Prostaglandin E2 (PGE2) düzeyi, esasen bu mediatörün renal kökenli olduğunu yansıtır. PGE2 renal strese neden olan neonatal durumların patofizyolojisinde önemli rol oynar (hipotansiyon, hipovolemi, hipoksemi, perinatal asfiksi, üropatiler, üriner sistem

enfeksiyonları, vb). Bununla birlikte, idrar PGE2 düzeyinin renal sentezin bir göstergesi olarak ölçümü, yaşamın erken dönemlerindeki hemostatik renal fonksiyonları ve patolojik durumları araştırmada non-invaziv ve duyarlı bir yöntem olabilir (80,81).

2.3.8.5. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (N-GAL)

İnsan Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (N-GAL) proteini, normalde böbreklerdeki bazı dokularda çok düşük düzeylerde yapılan, embriyonik böbreğin oluşumunu aktive eden ve böbreği koruyucu etkisi olan bir maddedir (82). N-GAL'ın akut böbrek hasarı sonrası idrar ve kanda ölçülmesi, proksimal tübüler hücrelerdeki hasara intrinsik yanıtı gösterir. N-GAL renal iskemik incinme çok hafif subklinik olsa da, hasarlanmadan sonra iki saat içinde ortaya çıkar (83). İdrar N-GAL, serum kreatinin düzeyleri ile yüksek oranda koreledir ve geleneksel göstergeler olan beta-2-mikroglobulin ve NAG'a göre daha üstündür (84,85). Farklı gebelik yaşı ve doğum ağırlığı olan 20 preterm bebeği içeren bir çalışmada idrar N-GAL konsantrasyonunun renal hasarı saptamada düşük özgüllüğü olduğu ve prematüre bebekler arasında yaşla büyük değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir (86).

2.3.8.6. Monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1)

Akut ve kronik nefriti olan insanlarda, idrar monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ekspresyonunun tübüler hasar ve monosit infiltrasyonunun yaygınlığı ile koreledir (87). Artmış MCP-1 gen ekspresyonu, obstruktif üropatisi olan hastalarda gözlenmiştir ve üreteropelvik bileşke darlığı olan bebeklerde idrarda MCP-1/kreatinin oranının 4 kat arttığı bildirilmiştir (87,88).

2.3.8.7. Büyüme Faktörleri

İnsulin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), akut böbrek hasarı olan yenidoğanlarda iyileşme fazında böbrekte üretilir. *Transforming growth factor beta* (TGF-beta) renal fibrozis için anahtar bir mediatördür. TGF-beta'nın renal obstruksiyondaki pyeloplasti sonrasında

idrarda geçici olarak arttığı bildirilmiştir (89). Epidermal büyüme faktörünün renal parankimal hasar sonrası idrar değerlerinin arttığı rapor edilmiştir (87).

2.3.8.8. Yağ asidi bağlayıcı protein

Deneyisel modelde, yağ asidi bağlayıcı proteinin renal ekspresyonu ve idrara salınımının tübülointerstisyel hasarı yansıttığı bildirilmiştir (148). Preterm yenidoğanlarda idrarda yağ asidi bağlayıcı protein/kreatinin düzeyi, idrar NAG aktivitesi ile anlamlı düzeyde korelasyon göstermiştir (91).

2.3.8.9. İnterlökinler

İnterlökin -1-beta (IL-1-beta) ateşli çocuklarda akut pyelonefritin erken tanısında yararlı bir göstergedir (92). IL-18 iskemik akut böbrek hasarı ve akut tübüler nekrozun diğer formlarına daha spesifik olduğu halde nefrotoksinler, prerenal azotemi, kronik böbrek hastalığı veya üriner sistem enfeksiyonundan etkilenmemektedir (93). Çocuklardaki lokal enfeksiyonlar akut pyelonefritteki kalıcı renal hasar riskinin bir göstergesi olarak idrarda artmış IL-6/kreatinin oranı ile birliktelik gösterir (94).

Endotelin-1 (ET-1), potent bir vazokonstriktör ve fibrojenesis için stimulandır. Çocuklarda ET-1'in idrar konsantrasyonundaki değişiklik alfa-1-mikroglobulin ve NAG ile koreledir (95).

2.3.8.10. Kidney injury molecule-1 (KIM-1)

Kidney injury molecule-1 (KIM-1), immunglobulin bağlanma ucu içeren epitelial hücre adezyon proteindir. KIM-1, proksimal tübüllerde yer alan tip 1 transmembran protein olup, deneysel ve klinik çalışmalarda iskemik ya da toksik renal incinmeyi takiben ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (26-30). KIM-1 myeloid dışı fosfotidilserin reseptörü olarak tanımlanmış olup, hasarlanmış epitelial hücrelerde fagositotik fenotip gösterdiği bildirilmiştir (96). KIM-1 mRNA ve proteininin, normal böbrekte çok düşük düzeyde olduğu,

buna karşılık postiskemik böbrek hasarı sonrasında dramatik olarak düzeyinin arttığı gösterilmiştir (30).

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, sisplatine bağlı ve iskemik akut böbrek hasarının erken tanısında idrar KIM-1 düzeyi ölçümünün non invaziv, hızlı, duyarlı ve tekrarlanabilir bir test olmasından dolayı erken tanıda faydalı olduğu bildirilmiştir (26). Bu çalışmada KIM-1 düzeyi ELISA yöntemi ile çalışılmıştır. Sisplatin verildikten bir gün sonra idrarda KIM-1 düzeyi 3-5 kat yükseldiği halde, plazma kreatinin, BUN, idrar NAG, glukozüri ve proteinürinin görülmediği saptanmıştır. Postiskemik reperfüzyon hasarından 24 saat sonra ise benzer şekilde sıçanlarda kreatinin, BUN, glukozüri, proteinüri ve idrar NAG düzeyleri artmadığı halde idrar KIM-1 düzeyinin kontrol grubuna göre 10 kat arttığı bulunmuştur.

Kidney-injury molecule-1, nefrotoksiteye bağlı böbrek hasarının tanısında da hem idrar hem de dokuda bir biyolojik göstergedir. Sıçanlarda üç farklı nefrotoksin ile oluşturulan nefrotoksisitede, hem idrarda KIM-1 düzeyinin arttığı, hem de proksimal tübül epitel hücrelerinde KIM-1 ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir (27). Gentamisin, civa ya da krom enjekte edilen sıçanlarda, KIM-1'in akut böbrek hasarının erken tanısında BUN, serum kreatinini ve NAG'a göre daha duyarlı ve dokuya özgül bir gösterge olduğu bildirilmiştir (97). İnsan veya sıçan idrarında KIM-1 düzeyini ölçen hızlı test çubukları geliştirilmiştir (98). Test çubukları ile sıçan idrarında KIM-1 band yoğunluğu KIM-1 düzeyi ile anlamlı düzeyde korele bulunmuştur. Böbrekteki KIM-1'in immunhistokimyasal değerlendirilmesinin de benzer şekilde böbrek hasarının histopatolojik olarak zamanlaması ile korele olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda idrarda KIM-1 düzeyinin de akut böbrek hasarı olan hastalarda sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, KIM-1'in hem böbrek dokusu hem de idrarda proteinüri ve interstisyel hasarla korele olduğu gösterilmiştir (99). Proteinüride azalma olduğunda böbrek dokusu ve idrarda KIM-1'in de bu duruma paralel olarak azaldığı bildirilmiştir.

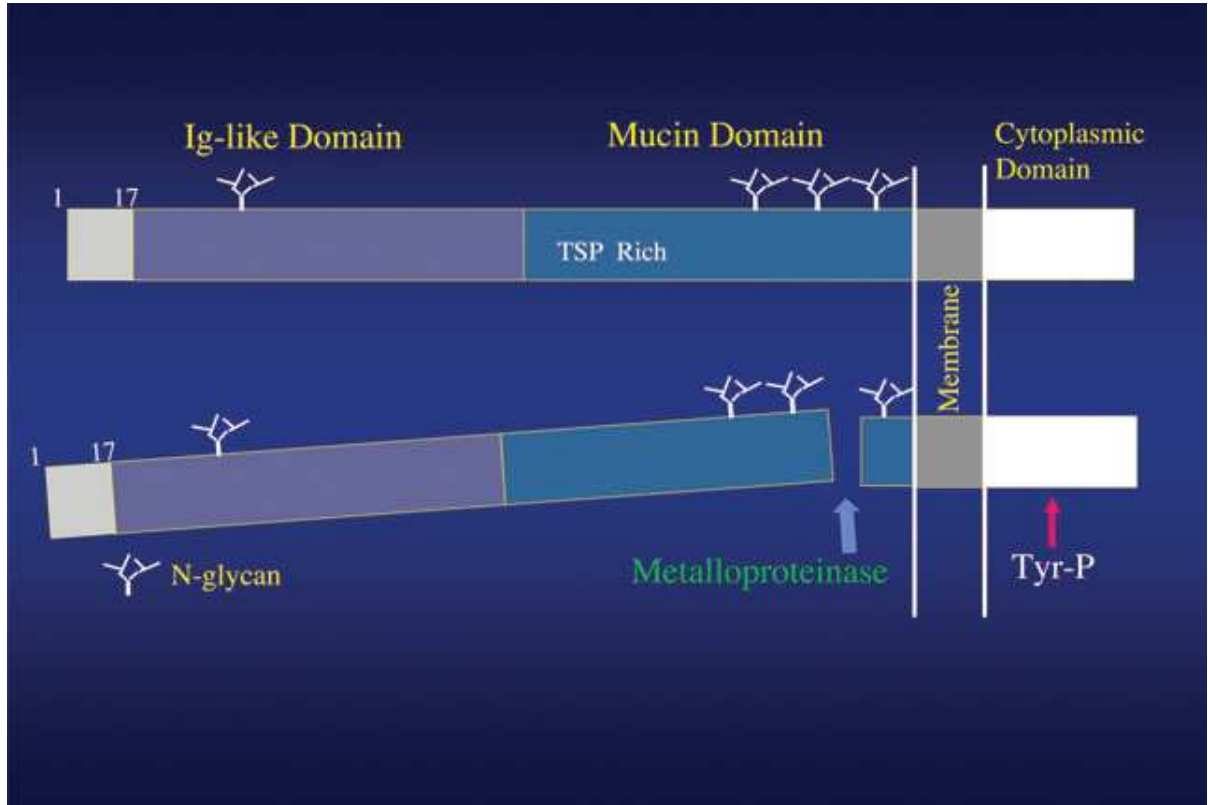
Farklı etiyojilerde akut ve kronik böbrek hastalığı olan 32 hasta ve 8 kişilik kontrol grubundan oluşan bir klinik araştırmada idrarda KIM-1 düzeyi ölçümünün akut böbrek hasarı için duyarlı bir biyogösterge olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada akut tübüler nekroz hastalarında, diğer akut ve kronik böbrek hastalığı olanlara göre idrar KIM-1 düzeyinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Gama glutamil transferaz ve alkalin fosfataz gibi diğer fırçamsı kenar enzimlerinin idrar konsantrasyonları ise tanısız gruplarla ilişkili bulunmamıştır (29). Kardiyak cerrahi uygulanan 90 hastalık bir araştırmada hastaların

36'sında akut böbrek hasarı geliştiği, akut böbrek hasarı tanısında KIM-1, NAG ve N-GAL'ın benzer duyarlılıkları olduğu, biyogöstergeler birlikte değerlendirildiğinde tanısal duyarlılığın arttığı bildirilmiştir (31). KIM-1, FDA (Food and Drug Administration) ve EMA (European Medicines Agency) tarafından hem olgu bazlı klinik araştırmalar hem de ilaca bağlı böbrek hasarını izleyen prelinik araştırmalarda yüksek düzeyde duyarlı ve özgül bir idrar göstergesi olduğu kabul edilmiştir (100).

Kidney injury molecule-1 (KIM-1), aynı zamanda T cell immunoglobulin and mucin (TIM-1) ve hepatitis A virus cellular receptor 1 (HAVCR-1) olarak da bilinen, Tip 1 glikoprotein yapısında, transmembran proteindir (101). KIM-1, proteininin yapısal durumu, başlangıçta adezyon molekülü özelliğini düşündürmüştür (102). KIM-1, post-iskemik böbrekte ve tübül lümeninde obstrüksiyonun iştirak ettiği akut böbrek hasarında epitelyal hücreler üzerinde ölü hücrelerin tanınmasını ve fagositozunu sağlar. KIM-1, fosfatidilserin reseptörüdür, apoptotik hücrelerini tanıyarak lizozomlara yönlendirir. Okside olmuş lipoproteinler için reseptör içerir. Apoptotik debrislerin lümeden temizlenmesini kolaylaştırmasına ek olarak, hasarlanma sonrası gelişen otoimmün cevabı sınırlar. Yapılan çalışmalarda, kronik böbrek yetmezliği olan bireylerde proksimal tübüllerde KIM-1 protein eksprese edildiği gösterilmiştir (28, 103).

KIM-1 geni ya da protein ekspresyonu, standart western blot analizi veya immunositokimyasal analizler ile normal böbreklerde saptanamaz (32) Hayvan modellerinde ve insanlarda, iskemi ya da toksik hasar epitelde diferansiyasyona neden olur. Böylelikle, proksimal tübülün apikal membranında KIM-1 çok yüksek düzeylere ulaşır (27, 97, 102). Sıçanlardaki deneysel iskemi modellerinde, KIM-1 ekspresyonu genelde proksimal tübülün S3 segmentindedir. İnsanlarda iskemik ve toksik akut böbrek hasarında proksimal tübülün her üç segmentinde de KIM-1 saptanmıştır (32). KIM-1, glomerüllerde, peritübüler intersitisyel hücrelerde ve medüller hücrelerde eksprese olmaz (26, 27, 97).

KIM-1 düzeyinin berrak hücreli renal karsinomlarda da yükseldiği gösterilmiştir (33). Çünkü, berrak hücreli renal karsinom, renal tübüler hasar gibi proksimal tübül hücre diferansiyasyonu ile ilişkilidir. Böbrekte KIM-1 ekspresyonu, IgA nefropati, membranoproliferatif glomerulonefrit, membranöz glomerulonefrit, akut rejeksiyon, kronik allograft nefropati, diyabetik nefropati, hipertansiyon ve Wegener granülomatosisli hastaların böbrek dokusunda normal böbrek dokusuna göre daha yüksek saptanmıştır (28).



Şekil 2. Kidney Injury Molecule-1 (32)

Liangos ve arkadaşları (34), akut böbrek hasarı olan 201 hastada idrar NAG ve KIM-1 düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında, akut böbrek hasarında ölüm ve diyaliz gereksiniminin, KIM-1 düzeyi ile korele olduğunu göstermişlerdir. Bu araştırmada idrar NAG ve KIM-1 gibi idrar göstergelerinin akut böbrek hasarında kötü klinik sonuçları öngörebileceği bildirilmiştir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Etik kurul onayının alınması

Çalışmanın etik açıdan uygunluğuna dair karar, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 12.11.2009 tarihindeki toplantısında (Karar No 5) oy birliği ile alınmıştır. Çalışmaya dahil olan hastaların yakınlarının, çalışma hakkında bilgilendirilmesi, girişim öncesi okunan ve imzalanan onam formları ile sağlanmıştır. Çalışmada kullanılan KIM-1 ELISA kitleri, Türk Pediatri Derneği İzmir Şubesi'nin bilimsel araştırma desteği kapsamında araştırmada kullanılmak üzere kliniğe temin edilmiştir.

3.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması:

Prospektif olarak düzenlenen bu çalışmada, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne 1 Kasım 2010-31 Mart 2011 tarihleri arasında doğum sonrası ilk 24 saat içinde başvuran, gebelik yaşı 32 hafta ve altında ve doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan preterm bebekler çalışma grubunu oluşturdu.

Major konjenital anomalisi ve doğumsal metabolik hastalık tanısı alan hastalar, yaşamın ilk 48 saati içinde kaybedilen olgular, antenatal dönemde böbrek patolojisi saptanan bebekler, ailede böbrek hastalığı öyküsü tanımlayan ve intrauterin büyüme kısıtlılığı saptanan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. Hastalarla İlgili Klinik Verilerin Toplanması:

Hastaların yatış ve izlem dosyalarından gebelik yaşı, doğum ağırlığı, cinsiyeti, doğum şekli, çoğul gebelik durumları, doğum öncesi antenatal steroid uygulanma durumu, erken membran rüptürü, annede diyabet öyküsü, perinatal asfiksi varlığı, yenidoğan kliniğinde izlemleri sırasında RDS, mekanik ventilatör desteği gereksinimi, mekanik ventilasyon süresi, PDA, geç sepsis, nekrotizan enterokolit, intraventriküler kanama, prematüre retinopatisi, kronik akciğer hastalığı ve sağkalım durumları kaydedildi. Hastaların idrar KIM-1 düzeyinin değerlendirildiği postnatal 0-72 saat içinde nefrotoksik potansiyeli olan ilaç ve inotrop desteği alma durumları dosya kayıtlarından değerlendirildi. Tüm olguların izlem dosyalarından postnatal 0-72 saat içindeki kan basıncı ölçümleri ve idrar çıkışı miktarları kaydedildi.

Gebelik yaşı ve doğum ağırlığına göre ortalama arteriyel kan basıncı değerinin 10 persentilin altında olması “*hipotansiyon*” olarak kabul edildi. Hastalarda idrar çıkışının 1 ml/kg/saat’den daha az olma durumu “*oligüri*” olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınan tüm hastalarda postnatal 0-7 gün içinde ultrasonografi ile böbrekler değerlendirildi. Ultrasonografik değerlendirmede Mindray M5 ultrason cihazı ile (Shenzhen Co. China) 5 Hz prob kullanıldı.

Hastalardaki intraventriküler kanama durumu, kliniğin protokolüne uygun olarak rutin yapılan transfontanel ultrasonografik incelemelerde Papile’s evrelendirmesine göre değerlendirildi (104). Papile’s evrelendirmesine göre evre 3 ve evre 4 intraventriküler kanaması olan olgular “*ağır intraventriküler kanaması olan bebekler*” olarak gruplandırıldı. Nekrotizan enterokolit tanısı alan olgular Modifiye Bell sınıflamasına göre değerlendirildi (105). Kronik akciğer hastalığı, postmenstruel yaş 36. haftada ya da taburculukta oksijen gereksinimi olarak tanımlandı (106).

3.4. İdrar KIM-1 Düzeylerinin Ölçülmesi

Çalışmaya alınan tüm hastalarda yatışlarından itibaren idrar çıkış izlemi için takılan ve 3 saat aralıklarla kontrol edilip miktarları kaydedilen idrarlardan, postnatal 12-24 saatler ve 48-72 saatler arasında 2 cc idrar örneği KIM-1 düzey ölçümü için ayrıldı. Alınan ependorf tüplerinde serolojik incelemeler yapılana kadar -20 °C de saklandı. Biriktirilen örneklerde KIM-1 düzeyi aynı zamanda çalışıldı. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında Architect i1000 SR cihazında (Abbott, International), Enzyme-linked immunosorbent assay kit for human kidney injury molecule 1 (KIM1) (USCN Life Science, USA) reaktifleri ile yapılan idrar KIM-1 düzeyleri çalışmasının ölçümünde sandwich ELISA tekniği kullanıldı. KIM-1 kiti için bildirilen saptama aralığı 0.156-10 ng/ml, minimum saptanabilen değer 0.042 ng/mL idi.

3.5. Böbrek Fonksiyonları ve Akut Böbrek Hasarının Değerlendirilmesi

Tüm olgularda klinik protokolü gereği hastaneye yatış sırasında ve postnatal 48-72. Saatte alınan rutin kan örneklerinde serum kreatinin düzeyi bakıldı. Olguların tümü idrar

torbası ile idrar çıkışı izlemine alındı. Akut böbrek hasarı tanısı AKIN kriterlerine göre, postnatal 48-72. saatte alınan serum kreatinin değerinin 1.5 mg/dL'nin üzerinde olması ve bazal değere göre (0-24 saat) serum kreatininde 48 saat içinde 0.3 mg/dL fazla artış olması ve/veya idrar çıkışının 1 ml/kg/saat altında olması olarak tanımlandı. (4, 19-23). Olguların GFR değerleri Schwartz formülüne göre hesaplandı (107). Çalışma olguları preterm bebeklerden oluştuğu için k sabitesi 0.33 olarak kabul edildi.

Schwartz formülü ile GFR hesaplanması:

$$GFR = kx \frac{Boy(cm)}{Plazma Kreatinin(mg / dL)}$$

3.6. İstatistiksel analiz

AKIN kriterlerine göre böbrek hasarı olduğu tespit edilen hastalar “Akut böbrek hasarı olan olgular”, böbrek hasarı tanı kriterlerini sağlamayan preterm bebekler ise “kontrol grubu olgular” olarak değerlendirildi. Çalışma gruplarına ait veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı 18.0 kullanılarak analiz edildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, t-testi, Mann-Whitney U testi) yanısıra, karşılaştırmalar için ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri < 0.05 alındı. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan parametreler arasında karmaşa yaratan etmenleri belirlemek amacıyla çoklu logistic regresyon analizi uygulandı.

Ayrıca KIM-1'in akut böbrek hasarı ve mortaliteyi belirleyiciliğini değerlendirmek için “Receiver Operating Characteristics” (ROC) eğrisi ve bununla ilişkili “area under curve” (AUC) değerleri saptandı. AUC değeri 0.5-1.0 arasında dağılmaktadır. 0.5 değeri parametrenin hiçbir belirleyiciliği olmadığına, tam tersine 1.0 değeri ise tam belirleyiciliği işaret etmektedir. Parametrenin öngörme-gerçekleşme dengesindeki ayrımcılığı ortaya koymak için Hosmer ve Lemeshow testi kullanıldı. Bu testte çıkan sonuç 0.05'den daha büyük olduğunda parametrenin belirleyicilik açısından iyi bir ayrımcılığa sahip olduğu şeklinde yorumlandı. Ayrıca KIM-1'in mortalite ve akut böbrek hasarındaki cut-off değerleri araştırılarak duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değerleri araştırıldı.

4. BULGULAR

T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Kliniği'ne 1 Kasım 2010-31 Mart 2011 tarihleri arasında yatan hastalar arasından, çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 39 ÇDDA preterm bebek çalışma grubu olarak alındı. Tablo 6'da çalışmada yer alan olguları genel özellikleri verilmiştir. Çalışma grubundaki 24'ü erkek (% 61.5), 15'i kız (%38.4) toplam 39 olgunun ortalama doğum ağırlığı 1130±338.5 gram olup, ortalama gebelik yaşı 28.5±2.7 hafta idi. Olguların % 58.9'u (23 olgu) sezaryen ile doğmuştu. Antenatal steroid olguların 12'sine (%30.8) uygulanmıştı. Çalışma grubundaki olgularda çoğul gebelik oranı %20.5 (8 bebek) idi. Akut böbrek hasarı çalışma grubunun %23'ünde (9 hasta) vardı ve mortalite oranı %17.9 (7 hasta) olarak bulundu.

Çalışma grubundaki olguların ultrasonografi ile böbrekleri değerlendirildiğinde, 33 olgunun normal olduğu bildirildi. Toplam 39 olgudan 4'ü ultrasonografi yapılamadan kaybedildi. Bir olguda hafif düzeyde pelvis renalis dilatasyonu, 1 olguda evre 2-3 hidronefroz saptandı.

Tablo 6. Çalışma Grubunun Genel Özellikleri

Doğum ağırlığı* (g)	1130± 338.5
Gebelik yaşı* (hafta)	28.5±2.7
Cinsiyet (Erkek/Kız)	24/15
Doğum şekli (Normal / Sezaryen)	16 /23
Antenatal steroid (%)	12 (30.8)
Çoğul gebelik n(%)	8 (20.5)
Akut böbrek hasarı n (%)	9 (23)
Mortalite n(%)	7 (17.9)

*Değerler ortalama±standart sapma cinsinden verilmiştir.

Çalışma grubundaki olguların, perinatal risk faktörleri Tablo 7’de verilmiştir. Çalışma grubunun 10’unda (%25.6) perinatal asfiksi, 10 bebekte (%25.6) erken membran rüptürü, 9’unda (%23) preeklampsi mevcuttu. Gestasyonel diyabet 2 olguda (%5.1) vardı.

Tablo 7. Çalışma Grubunda Perinatal Risk Faktörleri

Özellik	n(%)
Perinatal asfiksi	10 (25.6)
Erken membran rüptürü	10 (25.6)
Preeklampsi	9 (23)
Gestasyonel diabetes mellitus	2 (5.1)

Çalışma grubunda, olguların 36’sında (%92.3) RDS mevcuttu ve RDS olan olguların tümünde mekanik ventilatör desteği gerekti. Mekanik ventilasyon süresi ortalama 11.1 ± 14.4 gün olarak hesaplandı. Çalışmada grubundaki olgularda PDA oranı % 41 olup (16 bebek), 15 bebeğe oral ya da IV ibuprofen tedavisi verildi. Çalışmadaki olguların, 12’sinde (%30.8) inotrop tedavisi gerektiren hipotansiyon vardı (Tablo 8).

Tablo 8. Çalışma Grubunda Akut Böbrek Hasarı için Klinik Risk Faktörleri

Özellik	n(%)
Mekanik ventilasyon	36 (92.3)
Mekanik ventilasyon süresi (gün)*	11.1 ± 14.4
Respiratuvar distres sendromu	36 (92.3)
Patent duktus arteriyozus	16 (41)
Nefrotoksik ilaç	15 (38.5)
Hipotansiyon	12 (30.8)
İnotrop ilaç kullanımı	12 (30.8)

* Değerler ortalama \pm standart sapma cinsinden verilmiştir.

Çalışma grubundaki olguların serum kreatinin, GFR ve KIM-1 için ortalama, ortanca ve 25. ve 75. persentil değerleri Tablo 9’da gösterilmiştir. Çalışmadaki olguların ilk 24 saatteki serum kreatinin ortalaması 0.8 ± 0.21 mg/dL, ortanca değeri 0.8 mg/dL, 25. ve 75. persentilleri 0.70 ve 0.90 mg/dL, 48-72. saatteki serum kreatinin değeri ortalaması 1.13 ± 0.3 mg/dL, ortanca değeri 1.1 mg/dL olup 25. ve 75. persentil değerleri 0.90 ve 1.3 mg/dL idi. Çalışma grubunun ilk 24 saatteki KIM-1 değerlerine bakıldığında ortalama 726.0 ± 690 pg/mL, ortanca 464 pg/dL, 25. ve 75. persentil değerleri 254 ve 912 pg/dL idi. İdrar KIM-1 48-72. saatte ortalama 682 ± 536 pg/mL, ortanca 422 pg/mL, 25. ve 75. persentil değerleri 286 ve 1018 pg/mL idi. Glomüler filtrasyon hızı, ilk 24 saatte ortalama 12.4 ± 2.6 mL/dk/1.73 m², ortanca 12.3 mL/dk/1.73 m²; 25. ve 75. persentil değerleri 10 ve 14.5 mL/dk/1.73 m² idi. Çalışmanın 48-72. saatinde GFR, ortalama 11.3 ± 2.9 mL/dk/1.73 m², ortanca 11.2 mL/dk/1.73 m²; 25. ve 75. persentil değerleri 9.4 ve 13.5 mL/dk/1.73 m² olarak hesaplandı.

Tablo 9. Çalışma Grubunda Serum Kreatinin, KIM-1 ve GFR Düzeyleri

Belirteç	Ortalama± SD	Ortanca (%25, %75)
Kreatinin (mg/dL) (0-24 saat)	0.8±0.21	0.8 (0.70, 0.90)
Kreatinin (mg/dL) (48-72 saat)	1.13±0.3	1.1 (0.90, 1.3)
KIM-1 (pg/mL) (0-24 saat)	726.0±690	464 (254, 912)
KIM-1 (pg/mL) (48-72 saat)	682±536	422 (286, 1018)
GFR (mL/dk/1.73 m ²) (0-24 saat)	12.4±2.6	12.3 (10, 14.5)
GFR (mL/dk/1.73 m ²) (48-72 saat)	11.3±2.9	11.2 (9.4, 13.5)

Çalışma grubundaki olgularda görülen neonatal morbiditeler Tablo 10’da verilmiştir. Neonatal morbiditenin en sık kronik akciğer hastalığı ve geç sepsis olduğu görüldü. Kronik akciğer hastalığı, 13’ünde (%33.3), geç sepsis 26’sında (%66.7) saptandı. Çalışma grubunda ağır intraventriküler kanama 6 bebekte (%15.4), NEK 5 hastada (%12.8), prematüre retinopatisi (ROP) ise 6 hastada (%15.4) saptandı.

Tablo 10. Çalışma Grubunda Neonatal Morbiditenin Dağılımı

Özellik	n (%)
Kronik akciğer hastalığı	13 (33.3)
Ağır intraventriküler kanama	6 (15.4)
Nekrotizan enterokolit	5 (12.8)
Geç sepsis	26 (66.7)
Prematüre retinopatisi	6 (15.4)

Çalışma grubundaki 39 olgunun 9’unda (%23) akut böbrek hasarı saptandı. Akut böbrek hasarı gelişen bebekler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında akut böbrek hasarı gelişenlerde doğum ağırlığı ortalama 858.8 ± 166 gram iken, kontrol grubunda 1211.6 ± 335 gramdı. Gruplar arasında doğum ağırlığı bakımından anlamlı istatistiksel fark bulundu ($p=0.003$). Benzer şekilde, akut böbrek hasarı gelişenlerde ortalama gebelik yaşı 26.7 ± 1.5 hafta, kontrol grubunda 29.1 ± 2.8 hafta olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0.015$). Akut böbrek hasarı gelişen hastalarda %66.6 saptanan mortalite kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ($p<0.001$). Her iki grup arasında cinsiyet, doğum şekli, antenatal steroid uygulaması ve çoğul gebelik açısından fark saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11. Çalışma Grubunda Akut Böbrek Hasarı Gelişen Olgularda Klinik Özellikler

Özellik	Akut böbrek hasarı gelişenler (n=9)	Kontrol grubu (n=30)	p
Doğum ağırlığı (g)*	858.8 ± 166	1211.6 ± 335	0.003
Gebelik yaşı (hafta)*	26.7 ± 1.5	29.1 ± 2.8	0.015
Cinsiyet (E/K)	5/4	19/11	0.67
Doğum şekli (Normal/sezaryen)	5/4	11/19	0.31
Antenatal steroid uygulaması	3	9	0.84
Çoğul gebelik	3	5	0.35
Mortalite	6	1	<0.001

* Değerler ortalama \pm standart sapma cinsinden verilmiştir.

Çalışmada yer alan hastalar doğum ağırlığına göre gruplandırılarak akut böbrek hasarı gelişimi bakımından değerlendirildi (Tablo 12). Doğum ağırlığı 750 gramın altında olan 6 bebekten 3'ünde akut böbrek hasarı varken, 1250 gramın üzerindeki hastaların hiçbirinde akut böbrek hasarı olmadığı görüldü. Doğum ağırlığı azaldıkça akut böbrek hasarı görülme sıklığının istatistiksel olarak arttığı bulundu ($p=0.032$).

Tablo 12. Doğum Ağırlığına Göre Akut Böbrek Hasarının Değerlendirilmesi

Doğum ağırlığı	Akut böbrek hasarı gelişen hastalar (n=9)	Kontrol grubu (n=30)
<750 g	3	3
750-1000 g	4	5
1000-1250 g	2	9
1250-1500 g	0	13
<i>Toplam</i>	9	30

Akut böbrek hasarı gelişen olgular ile kontrol grubu perinatal risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında akut böbrek hasarı gelişenlerde perinatal asfiksinin istatistiksel anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p=0.032$). Ancak, diğer perinatal risk faktörleri olan preeklampsi, gebelik diabetes mellitus ve erken membran rüptürü açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13. Akut Böbrek Hasarı Saptananlar ile Kontrol Grubunda Perinatal Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması

Özellik	Akut böbrek hasarı gelişen hastalar (n=9)	Kontrol grubu (n=30)	p
Perinatal asfiksi	5	5	0.032
Preeklampsi	4	5	0.17
Gebelik diabetes mellitus	0	2	1
Erken membran rüptürü	2	8	0.78

Akut böbrek hasarı gelişen olguların kontrol grubu ile klinik risk faktörleri bakımından karşılaştırılması Tablo 14’te özetlenmiştir. Mekanik ventilatör gereksinimi, mekanik ventilatör süresi ve RDS sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Akut böbrek hasarı gelişenlerde, PDA, nefrotoksik ilaç kullanımı, hipotansiyon ve inotrop kullanımı istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p değerleri sırasıyla 0.02, 0.01, <0.001 ve <0.001).

Tablo 14. Akut Böbrek Hasarı Gelişen Hastalarda Klinik Risk Faktörlerinin Araştırılması

Özellik	Akut böbrek hasarı gelişen hastalar (n=9)	Kontrol grubu (n=30)	<i>p</i>
Mekanik ventilatör gereksinimi	9	27	0.32
Mekanik ventilatör süresi (gün)*	12.7±10.1	10.1±15.6	0.12
Respiratuvar distres sendromu	9	27	0.32
Patent duktus arteriyozus	7	9	0.02
Nefrotoksik ilaç	7	8	0.01
Hipotansiyon	8	4	<0.001
İnotrop gereksinimi	8	4	<0.001

* Değerler ortalama ± standart sapma cinsinden verilmiştir.

Akut böbrek hasarı olan bebekler ve kontrol grubu olgularının yaşamın ilk 24 saati ve 48-72. saatleri arasında serum kreatinin, GFR ve idrar KIM-1 düzeyi yönü ile değerlendirilmesi Tablo 15’de gösterilmiştir. Akut böbrek hasarı gelişen hastalarda kontrol grubundaki bebeklere göre ilk 24 saatte alınan serum kreatinin, idrar KIM-1 ve GFR değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Buna karşılık 48-72. saatte alınan serum kreatinin ve GFR arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulundu. İdrar KIM-1 düzeyi 48-72. saatte akut böbrek hasarı gelişenlerde ortalama 1125 ± 574 pg/mL iken kontrol grubunda 549.8 ± 454 pg/mL olarak bulundu. Gruplar arasında bulunan bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.005$).

Tablo 15. Akut Böbrek Hasarı Gelişen Bebeklerde Serum Kreatinin, İdrar KIM-1 ve GFR’nin Değerlendirilmesi

	Akut böbrek hasarı gelişen hastalar (n=9)		Kontrol grubu (n=30)		<i>p</i>
	Ortalama± SD	Ortanca (%25,%75)	Ortalama± SD	Ortanca (%25, %75)	
	Kreatinin (mg/dL) (0-24 saat)	0.83±0.2	0.80 (0.60, 1.1)	0.79±0.2	
Kreatinin (mg/dL) (48-72 saat)	1.4±0.2	1.6 (1.3, 1.6)	1.0±0.2	1.0 (0.90, 1.1)	0.001
KIM-1 (pg/mL) (0-24 saat)	969±888	654 (272, 1478)	653±618	420 (253, 773)	0.27
KIM-1 (pg/mL) (48-72 saat)	1125±574	1020 (824, 1388)	549.8±454	341 (264, 734)	0.005
GFR (mL/dk/1.73 m ²) (0-24 saat)	11.6±2.3	11.9 (9.4, 13.7)	12.6±2.7	12.5 (10.2, 14.8)	0.32
GFR (mL/dk/1.73 m ²) (48-72 saat)	7.8±1.8	7.2 (6.8, 9.6)	12.1±2.5	11.6 (10.6, 14.8)	0.001

Çalışma grubundaki mortalite oranı % 17.9 (7 bebek) idi. Kaybedilen ve yaşayan olgular karşılaştırıldığında kaybedilen olguların ortalama doğum ağırlığının 860 ± 198 gram, yaşayan hastalarda ise 1189 ± 335 gram olduğu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0.01$). Kaybedilen olgularda ortalama gebelik yaşı yaşayan hastalara göre daha düşük olmakla birlikte gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulunmadı ($p=0.17$). Akut böbrek hasarı sıklığı, kaybedilen olgularda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0.001$). Buna karşın cinsiyet, doğum şekli, çoğul gebelik ve antenatal steroid uygulanma sıklığı açısından kaybedilen ve yaşayan olgular arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 16. Yaşayan ve Kaybedilen Olgularda Genel Özelliklerinin Karşılaştırılması

Özellik	Kaybedilen Olgular (n=7)	Yaşayan Olgular (n=32)	<i>p</i>
Doğum ağırlığı (g)*	860 ± 198	1189 ± 335	0.01
Gebelik yaşı (hafta)*	27.4 ± 2.2	28.8 ± 2.8	0.17
Cinsiyet (E/K)	5/2	19/13	0.68
Doğum şekli (Normal/sezaryen)	4/3	12/20	0.33
Akut böbrek hasarı	6	3	<0.001
Çoğul gebelik	2	6	0.61
Antenatal steroid	3	9	0.65

*Değerler ortalama \pm standart sapma cinsinden verilmiştir.

Yaşayan ve kaybedilen olgularda perinatal risk faktörleri karşılaştırıldığında, perinatal asfiksi sıklığının kaybedilen olgularda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p=0.03$). Ancak preeklampsi, gebelik diabetes mellitus ve erken membran rüptürü açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17. Yaşayan ve Kaybedilen Olgularda Perinatal Risk Faktörleri

Özellik	Kaybedilen Olgular (n=7)	Yaşayan Olgular (n=32)	p
Perinatal asfiksi	4	6	0.03
Preeklampsi	2	7	0.70
Gebelik diabetes mellitus	1	1	0.33
Erken membran rüptürü	1	9	0.65

Tablo 18’de yaşayan ve kaybedilen olguların klinik risk faktörlerinin karşılaştırılması verilmiştir. Her iki grup arasında mekanik ventilatör gereksinimi, mekanik ventilatör süresi, RDS ve PDA sıklığı, nefrotoksik ilaç kullanımı bakımından istatistiksel fark yoktu. Kaybedilen olgularda, yaşayanlara göre hipotansiyon ve inotrop gereksiniminin anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla <0.001 ve <0.001).

Tablo 18. Yaşayan ve Kaybedilen Olguların Klinik Risk Faktörleri

Özellik	Kaybedilen Olgular (n=7)	Yaşayan Olgular (n=32)	p
Mekanik ventilatör gereksinimi	7	29	0.39
Mekanik ventilatör süresi (gün)*	8.1 ± 7.7	11.4 ± 15.5	0.77
Respiratuvar distres sendromu	7	29	0.39
Patent duktus arteriyozus	5	11	0.07
Nefrotoksik ilaç	4	11	0.26
Hipotansiyon	7	5	<0.001
İnotropik ilaç gereksinimi	7	5	<0.001

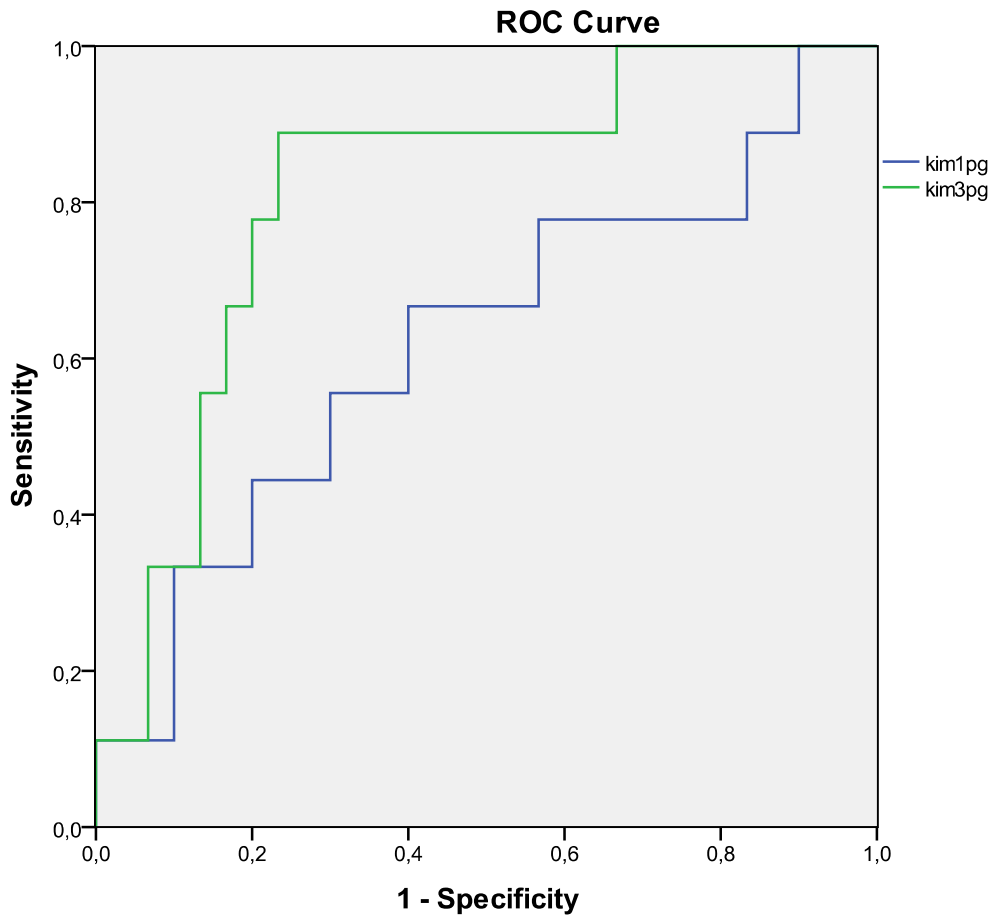
* Değerler ortalama ± standart sapma cinsinden verilmiştir.

Çalışmamızda yaşayan ve kaybedilen olguların yaşamın ilk 24 saati ve 48-72. saatleri arasında serum kreatinin, GFR ve idrar KIM-1 düzeyi yönü ile karşılaştırılması Tablo 19’da gösterilmiştir. Kaybedilen hastalarda kontrol grubundaki bebeklere göre ilk 24 saatte alınan serum kreatinin ve GFR değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Buna karşılık 48-72. saatte alınan serum kreatinin ve GFR arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulundu. İdrar KIM-1 düzeyi ise hem yaşamın ilk 24 saatinde hem de 48-72. saatte kaybedilen hastalarda yaşayan bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (P değerleri sırasıyla 0.04 ve 0.01).

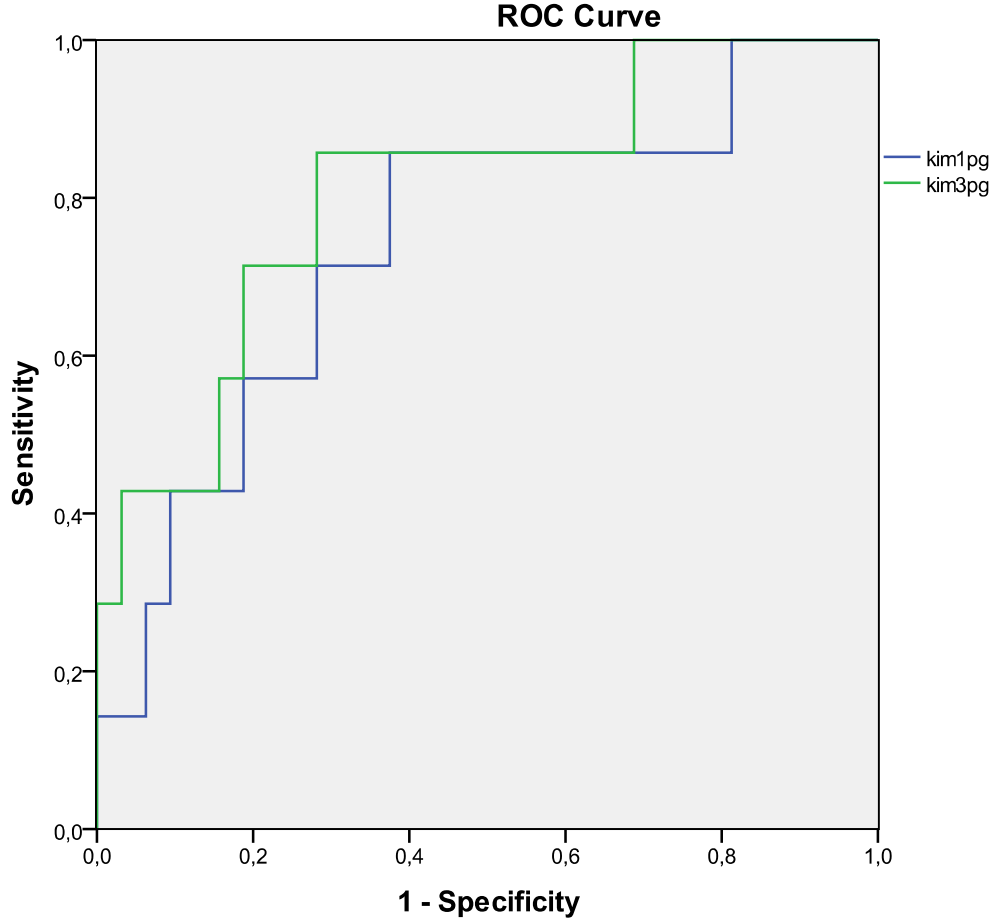
Tablo 19. Yaşayan ve Kaybedilen Olgularda Serum Kreatinin, İdrar KIM-1 ve GFR

	Kaybedilen Olgular (n=7)		Yaşayan Olgular (n=32)		p
	Ortalama± SD	Ortanca (%25, %75)	Ortalama± SD	Ortanca (%25, %75)	
Kreatinin (mg/dL) (0-24 saat)	0.77±0.1	0.80 (0.6, 0.9)	0.80±0.2	0.80 (0.70,0.90)	0.64
Kreatinin (mg/dL) (48-72 saat)	1.5±0.2	1.6 (1.3, 1.6)	1.0±0.2	1.0 (0.9, 1.1)	0.001
KIM-1 (pg/mL) (0-24 saat)	1189 ± 921.6	912 (540, 1708)	624.5 ± 600.4	391 (253, 719)	0.04
KIM-1 (pg/mL) (48-72 saat)	1264.2±729.8	1020 (739, 2025)	555.5±395	359 (269, 867)	0.01
GFR (mL/dk/1.73 m ²) (0-24 saat)	12.2±2.2	12.7 (9.9, 14.5)	12.4±2.7	12.1 (10, 14.7)	0.85
GFR (mL/dk/1.73 m ²) (48-72 saat)	7.6±1.4	7.2 (6.4, 9.0)	11.9±2.6	11.4 (10.5, 14.6)	0.003

Şekil 3’de yaşamın ilk 24 saati ve 48-72 saatlerdeki idrar KIM-1 düzeyinin akut böbrek hasarını belirleyiciliğini değerlendirmede kullanılan ROC eğrisi gösterilmiştir. Akut böbrek hasarını saptamada 0-24 saat içindeki idrar KIM-1 düzeyinin AUC değeri 0.62, 48-72 saat için ise 0.81 olarak bulunmuştur. Mortaliteyi belirlemede ise 0-24 saatteki idrar KIM-1 düzeyinin AUC değeri 0.44 iken 48-72 saat arasında 0.92 olarak hesaplanmıştır (Şekil 4). Tablo 20’de akut böbrek hasarı ve mortaliteyi öngörmeye idrar KIM-1 düzeyinin 0-24 saat ve 48-72 saat içindeki değerlerinin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif belirleyicilik değerlendirmeleri özetlenmiştir. KIM-1’in 0-24 saatteki düzeyinin akut böbrek hasarı ve mortaliteyi öngörmeye duyarlılık ve özgüllüğünün sırasıyla %66 ve % 88 olduğu, 48-72 saatteki KIM-1 düzeyini ise akut böbrek hasarını öngörmeye duyarlılığının % 88, mortaliteyi öngörmeye % 85 olduğu görüldü. Gerek 0-24 saatte gerekse 48-72 saat arasındaki idrar KIM-1 düzeyinin akut böbrek hasarı ve mortalitede pozitif belirleyici değerlerinin düşük, buna karşılık negatif belirleyici değerlerinin yüksek olduğu saptandı.



Şekil 3. Akut Böbrek Hasarının Belirlenmesinde İdrar KIM-1



Şekil 4. Mortalitenin Belirlenmesinde İdrar KIM-1

Tablo 20. Akut Böbrek Hasarı ve Mortalitenin Öngörülmesinde İdrar KIM-1

	KIM-1 (0-24 saat)		KIM-1 (48-72 saat)	
	Akut böbrek hasarı	Mortalite	Akut böbrek hasarı	Mortalite
Duyarlık	% 66	% 85	% 88	% 85
Özgüllük	% 56	% 59	% 63	% 59
PBD	% 31	% 31	% 42	% 31
NBD	% 85	% 95	% 95	% 95
AUC	0.62	0.44	0.81	0.92

PBD: Pozitif belirleyici değer, NBD: Negatif belirleyici değer, AUC: Area under curve

5. TARTIŞMA

Neonatoloji alanında yenilikler ve gelişmeler, kritik hasta yenidoğanların sağkalım oranlarını arttırmıştır. Ancak, yenidoğanlarda özellikle ÇDDA prematürelde morbidite ve mortalite halen yüksektir (5). Yenidoğanlarda morbidite ve mortalite nedenlerinden biri de akut böbrek hasarıdır. Akut böbrek hasarı, klinik bulguları böbrek fonksiyonlarında hafif değişiklikten anürik böbrek yetmezliğine ilerleyebilen kompleks bir hastalıktır. Yenidoğan yoğun bakım ünitesi'nde akut böbrek hasarı sıklığının %8 ile %24 arasında değiştiği bildirilmektedir (2).

Akut böbrek hasarı tanısı serum kreatinin düzeyini temel alan sınıflandırmalar ile konulmaktadır (16-18, 108). Serum kreatinin düzeyini temel alan tanımlamalar ideal değildir. En başta serum kreatinin fonksiyonu ölçtüğü halde incinmeyi belirlemez. Böbrek fonksiyonlarının %25-50'sinde kayıp olmadan değişkenlik göstermez. Ayrıca serum kreatinin düzeyi kas kitlesi, hidrasyon, cinsiyet, yaş ve endojen maddelerden etkilendiğinden prerenal azotemiye böbrek yetmezliğinden ayıramaz. Serum kreatinin düzeyi akut böbrek hasarının farklı tiplerini (nefrotoksik, sepsisle ilişkili ya da hipoksik/iskemik gibi) birbirinden ayırt edemez ve diyaliz sırasında hastanın böbrek fonksiyonunu değerlendirmede kullanılamaz (5). Bunun yanı sıra yenidoğan bebeklerde yaşamın ilk birkaç günü serum kreatinin düzeyi annenin böbrek fonksiyonunu yansıtmaması, prematüritenin düzeyine bağlı olarak geniş bir aralıkta zamana bağlı olarak normal değerlerinin değişmesi nedeniyle akut böbrek hasarını değerlendirmede ayrıca sorunlara yol açmaktadır (107, 109).

Akut böbrek hasarında idrar biyogöstergelerinin kardiyopulmoner cerrahi uygulanan çocuklarda ve kritik hasta preterm bebeklerde akut böbrek hasarı ve mortaliteyi öngörmeye faydalı olduğuna dair yayınlar mevcuttur (110-114). Preterm bebeklerde bazı idrar biyogöstergelerinin konsantrasyonlarının gebelik yaşı ve doğum ağırlığına bağlı olduğu bildirilmiştir (7, 86, 115). Bu durumun henüz gelişimini tamamlamamış böbreklerde immatür tübüllerin bu proteinleri reabsorbe etme yeteneğindeki yetersizliğe bağlı olduğu düşünülmektedir. Günümüzde halen akut böbrek hasarını belirlemede ideal olduğu kanıtlanmış bir gösterge yoktur.

Kidney injury molecule-1 (KIM-1), immunglobulin bağlanma ucu içeren, bir epitelial hücre adezyon proteindir. KIM-1, proksimal tübüllerde yer alan tip 1 transmembran protein olup, deneysel ve klinik çalışmalarda iskemik ya da toksik renal incinmeyi takiben

ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (26-30). KIM-1, postiskemik böbrek hasarında ortaya çıkan ölü hücreleri tanır ve fagositozunu sağlar. Bu sayede tübül lümenini obstruksiyona karşı korur (32). KIM-1'in akut böbrek hasarında idrarda ve böbrek dokusunda saptandığı ve tanısal bir gösterge olarak kullanılabilmesi bildirilmiştir (100). KIM-1'in böbrek hasarı tanısında ideal bir gösterge olarak önerilmesinin en önemli nedeni, KIM-1 ekspresyonunun normal böbrekte olmamasıdır (32). Bu çalışma ile akut böbrek hasarı gelişimi için risk grubu olan ÇDDA preterm bebeklerde idrar KIM-1 düzeyinin akut böbrek hasarını ve dolayısıyla mortaliteyi öngörmedeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Sonuç olarak idrar KIM-1 düzeyinin akut böbrek hasarını ve mortaliteyi öngörmeye yaşamın ilk gününden itibaren güvenilir bir gösterge olarak kullanılabilmesi görülmüştür.

Akut böbrek hasarı tanısı serum kreatinin ve idrar miktarına göre konulur. Yenidoğan bebeklerde sıklıkla non-oligürik böbrek yetersizliği olduğundan idrar çıkışı akut böbrek hasarı için duyarlı olmayan bir göstergedir. Doğumdan sonraki ilk birkaç gün bebeğin kreatinin düzeyi annenin kreatinin düzeyini yansıtır. Serum kreatinin düzeyi, akut böbrek hasarı tanısında özellikle yenidoğan bebekler için güvenilir bir test değildir. Erişkin ve çocuk yoğun bakım hastalarında günlük serum kreatinin ölçümü rutin olmakla birlikte, ÇDDA preterm bebekler başta olmak üzere yenidoğanlarda aşırı kan kaybına neden olacağı düşüncesiyle uygun bir tarama değildir. Bu nedenle akut böbrek hasarı genellikle kolay tanınmamaktadır. Bu sınırlamalara rağmen serum kreatinin düzeyi günümüz yenidoğan yoğun bakım pratiğinde ve çoğu çalışmada hala böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede klinik biyogösterge olarak kabul edilmektedir. Erişkin ve pediatrik literatürde olduğu gibi yenidoğan hastalarda da akut böbrek hasarının tanısında serum kreatinin düzeyini temel alan AKIN ya da RIFLE sınıflandırmalarının kullanılması önerilmektedir (116). Standardize ölçütleri olan bu sınıflandırmalar ile yapılacak araştırmalar sayesinde, çalışmaların daha iyi mukayese edilebileceği, prognoza ilişkin yorumların daha gerçekçi olacağı öngörülmektedir. Çalışmamızda da bu nedenle akut böbrek hasarının tanısında AKIN tanı kriterleri esas olarak alınmıştır (16).

Yoğun bakımda izlenen yenidoğan bebekler, sıklıkla nefrotoksik ilaçlara maruz kalmaları, multiorgan yetmezliğine yol açan enfeksiyonların sık görülmesi gibi nedenlerden dolayı akut böbrek hasarı gelişme riski altındadır (2). Yenidoğan dönemindeki akut böbrek hasarının gerçek sıklığı bilinmemektedir, fakat bebeklerin büyük çoğunluğunda non-oligürik böbrek yetmezliği olduğundan bildirilenden daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (5). Ayrıca çoğu çalışmada yenidoğanlarda akut böbrek hasarı tanısında daha yüksek serum

kreatinin düzeyleri ya da diyaliz gerektiren böbrek yetersizliği olguları alındığından günümüzde kabul gören kriterlere göre böbrek hasarı olan pekçok olgu da gözden kaçırılmış olmaktadır (20, 117). Moghal ve arkadaşları (64), yoğun bakım hasta grupları içinde akut böbrek hasarı sıklığının en fazla yenidoğan yoğun bakım hastalarında olduğunu bildirmişlerdir. Günümüze kadar olan yayınlanmış çalışmalarda akut böbrek hasarı sıklığının yenidoğan yoğun bakımda % 8-24 arasında değiştiği, mortalitenin ise bu yüksek riskli hasta grubunda %10-61 gibi yüksek değerlerde olduğu bildirilmektedir (2). Askenazi ve arkadaşları (36), ÇDDA bebeklerde akut böbrek hasarının mortaliteyi yaklaşık 4 kat arttırdığını, serum kreatininindeki her 1 mg/dl artışın ÇDDA bebeklerde mortaliteyi 1.94 kat arttırdığını göstermiştir. Ülkemizde yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yapılan bir çalışmada akut böbrek hasarını %3.4 bulunmuştur (20). Ancak, bu çalışmada, prematüre ayrımı yapılmaksızın yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatan tüm yenidoğanlar alındığından akut böbrek hasarı insidansı çalışmamızdan düşüktür. Araştırmamız ÇDDA preterm bebeklerde gerçekleştirilmiş ve akut böbrek hasarı oranı %23 olarak bulunmuştur. Akut böbrek hasarı sıklığının literatürde bildirilen oranlara benzer olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızın gerçekleştirildiği tarihler olan 2010 ve 2011 yıllarında kliniğe yatırılan gebelik yaşı 32 hafta altında ve doğum ağırlığı 1500 gramın altında bebeklerde mortalite oranı %18.8 idi. Çalışmamızda yer alan 32 haftanın altında ve doğum ağırlığı 1500 gramın altındaki 39 bebeğin mortalite oranı %17.9 idi. Çalışmada yer alan ve akut böbrek hasarı saptanan 9 olgudan 6'sı eksitus oldu. Akut böbrek hasarı olmayan 30 bebekten sadece biri kaybedildi. Akut böbrek hasarı olan ÇDDA bebeklerde mortalite oranının literatürle uyumlu olarak, akut böbrek hasarı olmayan bebeklere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu.

Yenidoğan bebeklerde akut böbrek hasarının etiyolojisinde en sık karşılaşılan neden perinatal asfiksidir. Asfiktik bebeklerde akut böbrek hasarı %40 kadar yüksek oranlarda görülebilir ve prognozda önemlidir (37, 118). Kaur ve arkadaşları (119), gebelik yaşı 34 hafta ve üzerinde Apgar skoru düşük toplam 36 bebeği değerlendirdikleri araştırmalarında, orta derecede asfiktik olguların % 9,1'inde, ağır asfiktik bebeklerin %56'sında akut böbrek hasarı geliştiğini bildirmişlerdir. Araştırmamızda yer alan olgularda perinatal asfiksinin akut böbrek hasarı gelişen olgularda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla olduğu görüldü. Ayrıca kaybedilen hastalarda da perinatal asfiksi yaşayan hastalara göre anlamlı düzeyde daha sık idi. ÇDDA bebeklerde de term bebeklerde olduğu gibi perinatal asfiksinin akut böbrek hasarı gelişimi ve prognoz üzerine en fazla etkisi olan perinatal risk faktörü olduğu kanaatine varıldı.

Preterm bebeklerde akut böbrek hasarının sıklığının gebelik yaşı ile ters orantılı olduğu bildirilmektedir (3). ÇDDA prematürelere yapılan bir çalışmada, akut böbrek hasarı gelişenlerin %73 gibi önemli bir kısmının gebelik haftası 26 hafta ve altında idi (3). Cataldi ve arkadaşları (8), 172 preterm bebeği içeren araştırmalarında akut böbrek hasarının gebelik yaşı ile ters orantılı olarak arttığını, akut böbrek hasarının 28 haftadan küçük preterm bebeklerde en fazla olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda akut böbrek hasarı gelişen olguların gebelik yaşının, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu görüldü ($p=0.015$).

Çalışmada, akut böbrek hasarı gelişen olguların doğum ağırlığının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğunu saptandı (Tablo 11). Ayrıca akut böbrek hasarı gelişen çok düşük doğum ağırlığı olan prematüre bebekler, doğum ağırlığına göre gruplandırıldığında, doğum ağırlığı 750 gramın altındaki bebeklerin %50'sinde, 750-1000 gram arasındaki bebeklerin %44,4'ünde akut böbrek hasarı vardı. Akut böbrek hasarı, doğum ağırlığı 1250-1500 g olan bebeklerde %18.2'ye düşerken 1500 g üzerinde hiçbir bebekte akut böbrek hasarı saptamadık. Çalışmamızda, doğum ağırlığı azaldıkça akut böbrek hasarının istatistiksel anlamlı arttığı görüldü (Tablo 12). Çalışmamızda elde edilen bu sonuç, literatürde preterm bebeklerde akut böbrek hasarı üzerine yapılan araştırmalarda elde edilen sonuçlarla uyumludur (3, 4, 21). Koralkar ve arkadaşları (3), akut böbrek hasarı gelişen preterm bebeklerin %70'inin doğum ağırlığı 750 gramın altında olduğu bildirilmiştir. Gebelik yaşı 38 haftadan küçük prematüre bebekleri kapsayan başka bir araştırmada da, akut böbrek hasarı gelişen hastaların %79'unun doğum ağırlığı 1500 g altında olduğu saptanmıştır (8). Doğum ağırlığı azaldıkça neonatal morbidite ve mortalitenin de bu çalışmalarda ve çalışmamızda, doğum ağırlığı azaldıkça akut böbrek hasarı artmıştır. Ancak, pretermelerde akut böbrek hasarında komorbidite ve mortaliteyi araştıran bir çalışmada, doğum ağırlığının akut böbrek hasarı insidansını istatistiksel anlamlı etkilemediği saptandığı bilinmektedir (4). Daha incinebilir yapıdaki bebeklerde nefrotoksisitenin de fazla olabileceği düşünülmüştür.

Preterm bebeklerde RDS ve sepsis gibi perinatal hastalıklar daha fazla görüldüğünden mortalite oranı daha fazladır (120). Akut böbrek hasarının da erkek bebeklerde fazla olduğunu bildiren araştırmalar vardır. Airede ve arkadaşları (121), akut böbrek hasarı sıklığını değerlendiren çalışmalarında erkek/kız oranını 3.3/1 olarak bildirmişlerdir. Mortazavi ve arkadaşlarının (23), çalışmasında akut böbrek hasarı gelişen yenidoğanlarda erkek/kız oranı 2/1 idi. Buna karşılık akut böbrek hasarı gelişen bebeklerde cinsiyet bakımından farklılık

olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur (8, 36). Araştırmamızda akut böbrek hasarı ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak gerek çalışmamız, gerekse literatürdeki diğer araştırmalarda yeterli sayıda vaka bulunmadığından konuyla ilgili yorum yapılmadan önce daha fazla sayıda hasta içeren araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Akut böbrek hasarında tanı ve tedavi olanaklarının artmasına karşın, akut böbrek yetmezliğinde yenidoğanlarda mortalitenin %10-61 arasında değişen değerlerde yüksek olarak seyrettiği bildirilmektedir (2). Csaicsich ve arkadaşları (4), akut böbrek yetmezliği gelişen ÇDDA preterm bebeklerde % 69 mortalite oranı bildirmiştir. ÇDDA preterm bebeklerde akut böbrek hasarı gelişen 9 hasta ve 21 kontrol bebeği içeren başka bir araştırmada da mortalitenin akut böbrek hasarı gelişen bebeklerde istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu bildirilmiştir (21). Araştırmamızda akut böbrek hasarı olan bebeklerde mortalite oranı % 66.6 olup, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Tablo 11).

Çalışma grubumuzda yer alan olguların %92.3'ünde mekanik ventilasyon desteği gerektiren RDS vardı. Respiratuvar distres sendromunun, renal kan akımı ve GFR'yi azaltarak prerenal akut böbrek yetmezliğine neden olduğu bildirilmiştir (43). Pozitif basınçlı ventilasyon da böbrek yetmezliğini tetikler ya da solunum sıkıntısı sendromlarına bağlı akut böbrek hasarı şiddetini artırır. Cataldi ve arkadaşları (8), preterm bebeklerde RDS'nin, akut böbrek hasarı sıklığını etkilemediğini bildirmişlerdir. Aynı araştırmada mekanik ventilasyon desteği gerektiren vakaların da akut böbrek hasarı sıklığının kontrol grubuna göre farklı olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda da Cataldi ve arkadaşlarının araştırmasına benzer şekilde, akut böbrek hasarı gelişenler ile kontrol grubu arasında RDS ve mekanik ventilasyon desteği gereksinimi bakımından fark bulunmamıştır. Bu durumun, son yıllarda yenidoğan yoğun bakım alanında özellikle mekanik ventilasyon olanaklarının iyileştirilmesi ve erken surfaktan tedavisi gibi respiratuvar distres sendromundan mortaliteyi azaltıcı yeni tedavi olanaklarının gelişmesi sonucunda böbrek perfüzyonunun korunmasına bağlı ortaya çıkan bir gelişme olduğu kanaatindeyiz.

Kronik akciğer hastalığında patogeneze proinflamatuvar sitokinler (TNF, lökotrienler) ve pulmoner vasküler geçirgenlikte artma sonucu anormal akciğer gelişimi ve fibrozis sorumlu tutulmaktadır (5). Akut böbrek hasarı sadece volüm yüklenmesine sekonder akciğer ödemine yol açmaz. Ayrıca, iskemik, nefrotoksik ve bilateral nefrektomili hayvan

modellerinde proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , interlökin, endotelial büyüme faktörü ve granulosit koloni stimule edici faktör) arttığına dikkat çekilmiştir (122-124). Klinik olarak da akut böbrek hasarı gelişen ve mekanik ventilatördeki erişkin hastaların mortalitesinin yüksek ve ventilatörden ayrılmasında zorluk olduğu bildirilmektedir (125). Yenidoğanlarda, akut böbrek hasarı ve kronik akciğer hastalığı arasında çok az bilgi vardır. Çalışma grubumuzda, bronkopulmoner displazi gelişme oranını %33.3 saptadık. Ancak, az sayıda olguyu kapsayan çalışmamızda kronik akciğer hastalığı-akut böbrek hasarı ilişkisi net ortaya konamayacağından değerlendirmeye alınmadı.

Hemodinamik anlamlı patent duktus arteriyozus hipovolemiye neden olarak yenidoğanda renal sorunlara yol açabilir (58). Üstelik duktusun açık olmasından dolayı ortaya çıkan sağdan sola şant, dolaşım yetmezliğine ve aorttan böbreklere yetersiz kan akımı gönderilmesine neden olur. Bunun sonucu olarak renin-anjiyotensin sistemi aktive olur ve böbrek kan akımı vazodilatör prostaglandinlerin salınmasına bağlı hale gelir. Sonuçta non steroid antiinflamatuvar ilaç tedavisi de renal perfüzyonu ve idrar çıkışını azaltır. Beklendiği üzere PDA ve tedavisinde kullanılan non steroid antiinflamatuvar ilaçlar, akut böbrek hasarı riskini artırır. Cataldi ve arkadaşlarının (8), çalışmasında, akut böbrek hasarı gelişen hastalarda PDA sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ise akut böbrek hasarı ile PDA arasında anlamlı ilişki olmadığı bildirilmiştir (6, 36, 126). Ancak, bu çalışmalarda hastaların büyük bir kısmına erken dönemde PDA nedeniyle cerrahi ligasyon uygulanmıştır. Gruplar arasında fark olmaması, erken ligasyonunun, PDA ile ilişkili böbrek hasarını insidansını azalmasına katkıda bulunabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Çalışmamızda da, Cataldi ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde, PDA sıklığı akut böbrek hasarı gelişen bebeklerde daha fazla olarak bulunmuştur ($p=0.02$).

Akut böbrek hasarı gelişen preterm bebeklerin %50'sinde ilaç toksisitesi suçlanmaktadır (44). İlaçlar, hem renal, hem de vazokonstriksiyona neden olarak prerenal böbrek hasarına neden olurlar (127). Cataldi ve arkadaşları (8), akut böbrek hasarı gelişen preterm bebeklerde sefalosporin, ibuprofen ve diüretik kullanımını istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur. Ancak, lojistik regresyon analizi uygulandığında, seftazidim kullanımı ve medüller hiperekojenite akut böbrek hasarı için yüksek risk oluştururken, ampicilin ve ibuprofen daha düşük risk oluşturmuştur. Çalışmamızdaki tüm olgular, erken sepsis ya da solunum sıkıntısı nedeni ile ilk 72 saatte aminoglikozit aldığından, aminoglikozit alımı nefrotoksik ilaç olarak kabul edilmemiştir. Çalışmamızda, yer alan ve nefrotoksik ilaç kullanımını olduğu kabul edilen olgular, ibuprofen, indometazin ve vankomisin almışlardır.

Çalışmada, nefrotoksik en sık uygulanan oral ya da intravenöz ibuprofen'dir. Akut böbrek hasarı gelişenlerde anlamlı yüksek oranda ibuprofen kullanımı saptanmıştır ($p=0.01$). Ancak bu olguların patent duktus arteriyozus nedeni ile tedavi almalarından dolayı, akut böbrek hasarının tek başına ibuprofen kullanımı ile ilişkilendiremeyeceğimizi düşünmekteyiz.

Yenidoğan bebeklerde akut böbrek hasarı gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri, renal kan akımındaki bozulmadır. Yenidoğan yoğun bakımda başta RDS, intraventriküler kanama, sepsis gibi sık görülen klinik durumlarda hipotansiyon gelişerek renal perfüzyonda bozulmaya yol açabilir. Yenidoğan bebeklerde hipotansiyon durumunda doku perfüzyonunun sağlanmasında inotrop kullanımı yaygın bir klinik uygulamadır. Akut böbrek hasarı gelişen yenidoğan bebeklerde hipotansiyon ve buna bağlı inotrop kullanımının belirgin yüksek olduğu bildirilmektedir (3, 6). Benzer şekilde, çalışmamızda da akut böbrek hasarı gelişen olgularda hipotansiyon ve inotrop ilaç kullanımı sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunmuştur (Tablo 14).

Akut böbrek hasarının erken tanısının, zamanında tedavinin sağlanması ile preterm bebeklerde sağkalımı ve kalıcı böbrek hasarını önleyebileceği kabul edilmektedir (18). Akut böbrek hasarının tanısında, hasarlanmanın çok erken döneminde BUN, serum kreatinin düzeyi ve oligüri ortaya çıkmadan yüksek duyarlılık ve özgüllükle böbrek hasarını göstermeye yönelik biyogöstergeler üzerine son yıllarda artan sayıda araştırmalar yapılmaktadır. Çalışmamızın temel amaçlarından biri de akut böbrek hasarının erken tanısında son yıllarda umut vaadeden KIM-1'in etkinliğini değerlendirmektir. KIM-1, iskemik ya da nefrotoksik akut böbrek hasarı sonrasında proksimal tübüler hücrelerde yapımı artan bir transmembran proteindir ve akut böbrek hasarının tanısında idrar seviyesinin ölçümünün uygun bir test olacağına dair öngörüler bulunmaktadır (27, 93). İdrar biyogöstergelerini akut böbrek hasarında değerlendiren bir klinik araştırmada KIM-1'in akut böbrek hasarı olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu, üriner sistem enfeksiyonundan etkilenmediği gösterilmiştir (35). Akut böbrek hasarının tanısında sıklıkla kullanılan 9 biyogöstergelyi değerlendiren bir çalışmada KIM-1'in belirleyiciliğinin yüksek olduğu gösterilmiştir (103). Araştırmamız sonucunda, KIM-1'in akut böbrek hasarı gelişen vakalarda postnatal 48-72 saat arasında, kontrol grubundaki bebeklere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Akut böbrek hasarı gelişen vakalarda ise, yaşamın ilk 24 saatindeki idrardaki KIM-1 düzeyinin ise kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı farkının olmadığı görüldü. Preterm bebeklerde akut böbrek hasarını değerlendiren Askenazi ve arkadaşlarının araştırmasında, KIM-1'in akut böbrek hasarı gelişen

bebeklerle kontrol grubu arasında farklı olmadığı, N-GAL, gibi diğer biyogöstergelerle birlikte değerlendirildiğinde belirleyiciliğinin yükseldiği gösterilmiştir (25). Çalışmamızda akut böbrek hasarını öngörmeye KIM-1 düzeyinin belirleyiciliğini ROC eğrisi ile değerlendirilmiştir (Şekil 3). Akut böbrek hasarını öngörmeye ROC eğrisi ile AUC değeri yaşamın ilk 24 saatinde 0.62 iken 48-72 saatte 0.81 olarak bulunmuştur. ROC eğrisi klinik çalışmalardaki tanısal testlere ilişkin yaygın kullanılan bir değerlendirme aracıdır (128, 129). AUC, ROC eğrisinden çıkartılan istatistiksel bir değerlendirme yöntemidir. AUC'nin 1.0 olması biyogöstergenin mükemmel olduğunu gösterirken, AUC'nin 0.5 olması testin tanısal ayrımcılığı olmadığını ifade eder. Araştırmalarda AUC değerinin 0.75 ve üzerinde olması genellikle araştırılan biyogöstergenin iyi belirleyici olması şeklinde kabul edilmektedir (18). Çalışmamızda KIM-1'in 48-72 saat arasında akut böbrek hasarını belirleyiciliğinin iyi bir gösterge olduğu kanısına varılmıştır. Kardiyopulmoner bypass cerrahisi uygulanan 20 çocuk hastada yapılan bir çalışmada postoperatif dönemde akut böbrek hasarı gelişen vakalarda idrar KIM-1 düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu, KIM-1'in postoperatif 12. saatte akut böbrek hasarını belirlemede ROC eğrisi ile hesaplanan AUC değerinin 0.83 olduğu bildirilmiştir (35). Askenazi ve arkadaşlarının araştırmasında ise idrar KIM-1 düzeyinin akut böbrek hasarını öngörmeye AUC değeri 0.63 olarak bildirilmiştir (25). Ancak bu çalışmada hastalardan alınan idrar örneklerinin doğumdan itibaren ilk 4 gün içinde tekrarlayan miktarlarda toplanması ve hastalarda alınan idrar örnekleme sisteminin standart olmaması nedeniyle KIM-1 düzeylerinin ve AUC değerlerinin çalışmamıza göre farklı bulunmasını açıklayabilir.

Çalışmamızın ikincil amacı olarak, ÇDDA preterm bebeklerde mortaliteyi belirleyici faktörler arasında idrar KIM-1 düzeyleri de değerlendirilmiştir. Askenazi ve arkadaşlarının (21), ÇDDA preterm bebeklerde idrar biyogöstergeleri ile mortaliteyi öngörmeyi amaçlayan benzer çalışmada idrar KIM-1 düzeyinin mortaliteyi belirlemede tanısal değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu, belirleyici gücünün (ROC eğrisi ile AUC değeri) 0.65 olarak bulunduğu bildirilmiştir. Araştırmamızda idrar KIM-1 düzeyinin yaşamın ilk 24 saatinde ve 48-72 saat arasında kaybedilen olgularda, yaşayan bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir (Tablo 19). İdrar KIM-1 düzeyinin mortaliteyi öngörmeye AUC değeri yaşamın ilk 24 saatinde 0.44 iken, postnatal 48-72 saatte 0.92 olarak hesaplanmıştır. Akut böbrek hasarı, ÇDDA preterm bebeklerde mortaliteyi bağımsız olarak etkileyen bir klinik tablodur (3, 5). Araştırmamızın sonucunda da idrar KIM-1 düzeyinin

ÇDDA preterm bebeklerde akut böbrek hasarını öngörmeye duyarlı bir gösterge olmasından dolayı mortaliteyi de öngörmeye yararlı bir gösterge olduğu sonucuna varılmaktadır.

Çalışmamızda idrar KIM-1 düzeyinin akut böbrek hasarı ve mortaliteyi öngörmeye duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif belirleyicilik özellikleri de değerlendirilmiştir (Tablo 20). İdrar KIM-1 düzeyinin akut böbrek hasarı ve mortaliteyi öngörmeye duyarlılık ve negatif belirleyiciliğinin yüksek olduğu saptanmıştır. Literatürde KIM-1 ile yapılan araştırmalarda bu yönde yapılan başkaca bir değerlendirme bulunmamaktadır. Bu yönü ile çalışmamız, KIM-1'i ÇDDA preterm bebeklerde akut böbrek hasarı ve mortaliteyi değerlendirmede duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif belirleyicilik yönü ile değerlendiren ilk araştırmadır.

Akut böbrek hasarını öngörmeye kullanılan biyogöstergelerin gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile korele olarak düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (7). Ancak akut böbrek hasarı durumunda bu göstergelerin düzeylerinin gebelik yaşı ya da doğum ağırlığından etkilendiğine dair bilgi henüz yoktur. Çalışmamızın önemli sınırlılıklarından biri, akut böbrek hasarı ya da mortalitede, idrar KIM-1 düzeyinin gebelik yaşı ve doğum ağırlığına göre düzeylerinin değişip değişmediğinin belirlenememesidir. Çalışmamızdaki kaybedilen ve akut böbrek hasarı gelişen olgu sayısının azlığı nedeniyle bu yönde istatistiksel olarak değerlendirme yapılamamıştır. Bu yöndeki karmaşa yaratan etmenleri gidermek amacıyla regresyon analizi uygulanmıştır. Regresyon analizi sonucunda, idrar KIM-1 düzeyinin postnatal 48-72 saatte akut böbrek hasarını öngörmeye bağımsız olarak etkili faktör olduğu bulunmuştur ($p=0.004$). Ancak ilk 24 saatteki idrar KIM-1 düzeyinin akut böbrek hasarını öngörmeye bağımsız etkili faktör olmadığı görülmüştür. Mortaliteyi öngörmeye ise hem ilk 24 saatteki hem de 48-72 saatteki KIM-1 düzeylerinin gebelik yaşı ve doğum ağırlığından bağımsız olarak etkili faktörler olduğu saptanmıştır (p değerleri sırasıyla 0.04 ve 0.001). ÇDDA 30 bebeği içeren benzer bir araştırmada da çalışmamızla uyumlu olarak idrar KIM-1 düzeyinin akut böbrek hasarı ve mortaliteyi öngörmeye bağımsız etkili faktör olduğu bildirilmiştir (21). Ancak çok daha fazla sayıda vaka içeren araştırmalarla akut böbrek hasarı gelişen vakalar arasında idrar biyogöstergelerinin gebelik yaşı ya da doğum ağırlığı ile korelasyonunun olup olmadığının araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Akut böbrek hasarının etiolojisini öngörmeye idrar biyogöstergeleri ile ilgili çalışma sayısı çok azdır. N-GAL ve KIM-1'in iskemik ve nefrotoksik böbrek hasarını öngörmeye etkili olduğuna dair erişkin ve pediatrik yaş grubunda yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır (34, 35). Yenidoğan bebeklerde sepsis, perinatal asfiksi gibi farklı etiyolojik

nedenlere bağlı gelişen akut böbrek hasarında idrar biyogöstermelerinin etiyojijiyi belirleyici etkinliğini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Araştırmamızda akut böbrek hasarı gelişen vakalarda etiyojijiyeye göre değerlendirme vaka sayısının yetersizliği nedeniyle yapılamamıştır. Bu nokta da araştırmamızdaki diğer sınırlayıcı etmenlerinden birisi olmuştur.

Sonuç olarak çalışmamızda, ÇDDA preterm bebeklerde akut böbrek hasarının mortaliteyi arttıran önemli bir klinik sorun olduğu, gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ters orantılı olarak akut böbrek hasarı ve mortalitenin artış gösterdiği görölmüştür. Akut böbrek hasarı ve mortalitenin öngörölmesinde idrar KIM-1 düzeyinin kolay uygulanabilen, non-invaziv bir yöntem olarak kullanılabilceği, özellikle 48-72 saat arasında idrar KIM-1 düzeyinin böbrek hasarı ve mortaliteyi öngörmeye duyarlılığı yüksek bir gösterge olduğu bulunmuştur. Ancak idrar KIM-1 düzeyinin farklı etiyojijik nedenlere bağlı böbrek hasarını öngörmeye etkinliğini yenidoğan bebeklerde araştıran daha fazla sayıda hastayı içeren araştırmalara gereksinim olduğu kanısına varılmıştır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, ÇDDA preterm bebeklerde akut böbrek hasarını ve mortaliteyi öngörmede idrar KIM-1 düzeylerinin etkinliğinin araştırılmasının amaçlanmış, TC Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne, 1 Kasım 2010-31 Mart 2011 tarihleri arasında doğum sonrası ilk 24 saat içinde başvuran, gebelik yaşı 32 hafta ve altında ve doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan 39 preterm bebek prospektif olarak değerlendirilmiş ve aşağıdaki sonuçlara varılmıştır;

- 1- Çalışma grubundaki 24'ü erkek (%61.5), 15'i kız (%38.4) toplam 39 olgunun ortalama doğum ağırlığı 1130 ± 338.5 gram olup, ortalama gebelik yaşı 28.5 ± 2.7 hafta idi. Olguların % 58.9'u (23 olgu) sezaryen ile doğmuştu. Antenatal steroid olguların 12'sine (%30.8) uygulanmıştı. Çalışma grubundaki olgularda çoğul gebelik oranı %20.5 (8 bebek) idi. Akut böbrek hasarı çalışma grubunun %23'ünde (9 hasta) vardı ve mortalite oranı %17.9 (7 hasta) olarak bulundu.
- 2- Çalışma grubunun 10'unda (%25.6) perinatal asfiksi, 10 bebekte (%25.6) erken membran rüptürü, 9'unda (%23) preeklampsi mevcuttu. Gestasyonel diyabet 2 olguda (%5.1) vardı.
- 3- Akut böbrek hasarı gelişen olgularda kontrol grubuna göre mekanik ventilatör gereksinimi, mekanik ventilatör süresi ve RDS sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Akut böbrek hasarı gelişenlerde, PDA, nefrotoksik ilaç kullanımı, hipotansiyon ve inotrop kullanımı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p değerleri sırasıyla 0.02, 0.01, <0.001 ve <0.001).
- 4- Akut böbrek hasarı gelişen hastalarda kontrol grubundaki bebeklere göre ilk 24 saatte alınan serum kreatinin, idrar KIM-1 ve GFR değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Buna karşılık 48-72. saatte alınan serum kreatinin ve GFR arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulundu. İdrar KIM-1 düzeyi 48-72. saatte akut böbrek hasarı gelişenlerde ortalama 1125 ± 574 pg/mL iken kontrol grubunda 549.8 ± 454 pg/mL olarak bulundu. Gruplar arasında bulunan bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.005).
- 5- Kaybedilen ve yaşayan olgular karşılaştırıldığında kaybedilen olguların ortalama doğum ağırlığının 860 ± 198 gram, yaşayan hastalarda ise 1189 ± 335 gram olduğu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0.01). Kaybedilen olgularda ortalama gebelik yaşı yaşayan hastalara göre daha düşük olmakla birlikte gruplar arasında anlamlı

istatistiksel farklılık bulunmadı ($p=0.17$). Akut böbrek hasarı sıklığı, kaybedilen olgularda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0.001$). Buna karşın cinsiyet, doğum şekli, çoğul gebelik ve antenatal steroid uygulanma sıklığı açısından kaybedilen ve yaşayan olgular arasında anlamlı fark saptanmadı.

- 6- Çalışmada yaşayan ve kaybedilen olgular, yaşamın ilk 24 saati ve 48-72. saatleri arasında serum kreatinin, GFR ve idrar KIM-1 düzeyi yönü ile karşılaştırıldığında, kaybedilen hastalarda kontrol grubundaki bebeklere göre ilk 24 saatte alınan serum kreatinin ve GFR değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Buna karşılık 48-72. saatte alınan serum kreatinin ve GFR arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulundu. İdrar KIM-1 düzeyi ise hem yaşamın ilk 24 saatinde hem de 48-72. saatte kaybedilen hastalarda yaşayan bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (P değerleri sırasıyla 0.04 ve 0.01).
- 7- Akut böbrek hasarını saptamada 0-24 saat içindeki idrar KIM-1 düzeyinin AUC değeri 0.62, 48-72 saat için ise 0.81 olarak bulundu. Mortaliteyi belirlemede ise 0-24 saatteki idrar KIM-1 düzeyinin AUC değeri 0.44 iken 48-72 saat arasında 0.92 olarak hesaplandı.
- 8- KIM-1'in 0-24 saatteki düzeyinin akut böbrek hasarı ve mortaliteyi öngörmeye duyarlılık ve özgüllüğünün sırasıyla %66 ve %88 olduğu, 48-72. saatteki KIM-1 düzeyini ise akut böbrek hasarını öngörmeye duyarlılığının %88, mortaliteyi öngörmeye %85 olduğu görüldü. Gerek 0-24 saatte gerekse 48-72 saat arasındaki idrar KIM-1 düzeyinin akut böbrek hasarı ve mortalitede pozitif belirleyici değerlerinin düşük, buna karşılık negatif belirleyici değerlerinin yüksek olduğu saptandı.
- 9- Sonuç olarak ÇDDA preterm bebeklerde akut böbrek hasarının mortaliteyi arttıran önemli bir klinik sorun olduğu, gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ters orantılı olarak akut böbrek hasarı ve mortalitenin artış gösterdiği görüldü. Akut böbrek hasarı ve mortalitenin öngörülmesinde idrar KIM-1 düzeyinin kolay uygulanabilen, non-invaziv bir yöntem olarak kullanılabilmesi, özellikle 48-72 saat arasında idrar KIM-1 düzeyinin böbrek hasarı ve mortaliteyi öngörmeye duyarlılığı yüksek bir gösterge olduğu, ancak idrar KIM-1 düzeyinin farklı etiyolojik nedenlere bağlı böbrek hasarını öngörmeye etkinliğini yenidoğan bebeklerde araştıran daha fazla sayıda hastayı içeren araştırmalara gereksinim olduğu kanısına varıldı.

7. ÖZET

ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLI PRETERM BEBEKLERDE AKUT BÖBREK HASARINI ÖNGÖRMEDE İDRAR KIM-1 DÜZEYLERİNİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Akut böbrek hasarı, klinik bulguları böbrek fonksiyonlarında hafif değişiklikten anürik böbrek yetmezliğine ilerleyebilen kompleks bir hastalıktır. Akut böbrek hasarında tanı ve tedavi olanaklarının artmasına karşın, akut böbrek yetmezliğinde yenidoğanlarda mortalitenin %10-61 arasında değişen değerlerde yüksek olarak seyrettiği bildirilmektedir. Akut böbrek hasarında erken tanının, prognozu olumlu etkileyeceği öngörülmektedir. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), proksimal tübüllerde yer alan tip 1 transmembran protein olup, deneysel ve klinik çalışmalarda iskemik ya da toksik renal incinmeyi takiben ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, ÇDDA preterm bebeklerde akut böbrek hasarını ve mortaliteyi öngörmeye idrar KIM-1 düzeylerinin etkinliğinin araştırılmasının amaçlanmıştır. Gebelik yaşı 32 hafta ve altında ve doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan 39 preterm bebek prospektif olarak değerlendirildi. Çalışma grubunda, 9 olguda (%23) akut böbrek hasarı, 7 olguda mortalite (%17.9) saptanmıştır. Akut böbrek hasarı ve mortalitenin gebelik yaşı ve doğum ağırlığı daha küçük, PDA, perinatal asfiksi gibi risk faktörleri olan bebeklerde daha sık görüldüğü saptanmıştır. KIM-1'in yaşamın 48-72 saati arasında akut böbrek hasarını belirlemede duyarlı bir gösterge olduğu, yaşamın ilk 24 saatinden itibaren yüksek idrar KIM-1 düzeyinin mortaliteyi belirlemede duyarlılığı yüksek bir tanısal test olduğu görülmüştür. Akut böbrek hasarı ve mortalitenin öngörülmesinde idrar KIM-1 düzeyinin kolay uygulanabilen, non-invaziv bir yöntem olarak kullanılabileceği, özellikle 48-72 saat arasında idrar KIM-1 düzeyinin böbrek hasarı ve mortaliteyi öngörmeye duyarlılığı yüksek bir gösterge olduğu kanısına varıldı. Ancak, idrar KIM-1 düzeyinin farklı etiyolojik nedenlere bağlı böbrek hasarını öngörmeye etkinliğini yenidoğan bebeklerde araştırılan daha fazla sayıda hastayı içeren araştırmalara gereksinim vardır.

Anahtar sözcükler: Akut böbrek hasarı, Kidney injury molecule-1, yenidoğan

8. SUMMARY

INVESTIGATION OF URINARY KIM-1 LEVELS TO PREDICT ACUTE KIDNEY INJURY AND MORTALITY IN VERY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS

Acute kidney injury (AKI) is a complex disorder with clinical manifestations ranging from mild dysfunction to complete anuric kidney failure. Despite advances in diagnosis and treatment, high mortality rate has been reported between 10-61% in newborns with AKI. Early diagnosis is suggested to have a positive impact on prognosis. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a type I trans-membranous protein expressed in proximal tubular epithelial cells is markedly upregulated following ischemic or toxic renal injury in both experimental and clinical studies. The aim of the study is to evaluate the utility of urinary KIM-1 levels in predicting AKI and mortality in very low birth weight infants.

In the present prospective study 39 preterm infants at ≤ 32 weeks gestation and of < 1500 g birth weight were evaluated. AKI was observed in 9 (23%) infants and 7 (17.9%) infants died. The risk factors including small gestational age and birth weight, development of PDA and perinatal asphyxia were associated with AKI and mortality. High urinary KIM-1 level was found as a sensitive indicator in determining AKI between the 48-72 hours of life and a sensitive diagnostic test for predicting survival from the first 24 hours of life.

We conclude that urinary KIM-1 level is a practical test and can be used as a non-invasive method in predicting AKI and mortality and highly diagnostic especially in the first 48-72 hours of life. However further studies with wider series are needed to clarify the sensitivity and specificity of urinary KIM-1 test in predicting AKI and mortality in very low birth weight infants.

Key words: Acute kidney injury, kidney injury molecule-1, newborn

9. KAYNAKLAR

1. Tommiska V, Heinonen K, Ikonen S, et al. A nationwide short-term follow up study of extremely low birth weight infants born in Finland in 1996-1997. *Pediatrics* 2001; 107: 1-9.
2. Andreoli SP. Acute renal failure in the newborn. *Semin Perinatol* 2004; 28: 112-123.
3. Koralkar R, Ambalavanan N, Levitan EB, et al. Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2011; 69: 354-8.
4. Csaicsich D, Russo-Schlaff N, Messerschmidt A, et al. Renal failure, comorbidity and mortality in preterm infants. *Wien Klin Wochenschr* 2008; 120: 153-7.
5. Askenazi DJ, Ambalavanan N, Goldstein SL. Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 265-274.
6. Viswanathan S, Manyam B, Azhibekov T, et al. Risk factors associated with acute kidney injury in extremely low birth weight (ELBW) infants. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 303-311.
7. Askenazi DJ, Koralkar R, Levitan EB, et al. Baseline values of candidate urine acute kidney injury biomarkers vary by gestational age in premature infants. *Pediatr Res* 2011; 70: 302-306.
8. Cataldi L, Leone R, Moretti U, et al. Potential risk factors for the development of acute renal failure in preterm newborn infants: a case control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: 514-519.
9. Hentschel R, Lodige B, Bulla M. Renal insufficiency in the neonatal period. *Clin Nephrol* 1996; 46: 54-58.
10. Vasalhelyi B, Toth-Heyn P, Terszl A, et al. Genetic polymorphism and risk for acute renal failure in preterm neonates. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 132-35.
11. Drukker A, Guignard JP. Renal aspects of the term and preterm infant: a selective update. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 175-182.
12. Rodriguez –Soriano J, Aguirre M, Oliveros R, et al. Long-term renal follow-up extremely low birth weight infants. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 579-84.

13. Dell KM, Vogt BA. The Kidney and Urinary Tract. In: Fanaroff & Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant, 9th ed, Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (Eds), Elsevier, St. Louis 2011. p.1681-2.
14. Mathur NB, Agarwal HS, Maria A. Acute renal failure in neonatal sepsis. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 499-502.
15. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: 204-212.
16. Mehta RL, Kellum JA, Shah VS, et al. Acute Kidney Injury Network (AKIN): report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11: R 31.
17. Akcan- Arikan A, Zapitelli M, Loftis LL, et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007; 71: 1028-1035.
18. Nyugen TM, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2151-57.
19. Aggarwal A, Kumar P, Chowdhary G, et al. Evaluation of renal functions in asphyxiated newborns. *J Trop Pediatr* 2005; 51: 295-99.
20. Agras PI, Tarcan A, Baskin E, et al. Acute neonatal failure in the neonatal period. *Ren Fail* 2004; 26: 305-309.
21. Askenazi DJ, Montesanti A, Hunley H, et al. Urine Biomarkers Predict Acute Kidney Injury and mortality in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2011;159: 907-12.
22. Haycock G. Management of acute and chronic renal failure in the newborn. *Semin Neonatol* 2003; 8: 325-34.
23. Mortazavi F, Hosseinpour Sakha S, Nejati N. Acute kidney failure in neonatal period. *Iran J Kidney Dis* 2009; 3: 136-40.
24. Renal failure (Acute). In: *Neonatology: Management, Procedures, On-call Problems, Diseases, and Drugs*, sixth ed, Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG (eds), Mc Graw Hill, United States, 2009; 648-51.
25. Askenazi DJ, Koralkar R, Hundley HE, et al. Urine Biomarkers Predict Acute Kidney Injury in Newborns. *J Pediatr* 2012; 16: 270-75.

26. Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, et al. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: 517-29.
27. Ichimura T, Hung CC, Yang SA, et al. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: 552-63.
28. Van Timmeren MM, Van Den Heuvel MC, Bailly V, et al. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J Pathol* 2007; 212: 209–17.
29. Han WK, Bailly V, Abichandani R, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002; 62: 237–44.
30. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, et al. Kidney injury molecule-1(KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is upregulated in renal cells after injury. *J Biol Chem* 1998; 273: 4135-42.
31. Han WK, Wagener G, Zhu Y, et al. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 873-82.
32. Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3265-68.
33. Han WK, Alinani A, Wu CL et al. Human kidney injury molecule-1 is a tissue and urinary tumor marker of renal cell carcinoma. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1126–34.
34. Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, et al. Urinary N acetyl beta (D) glucosaminidase activity and kidney injury molecule 1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 904-12.
35. Han WK, Waikar SS, Johnson A, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2008; 73: 863-69.
36. Askenazi DJ, Griffin R, McGwin G, et al. Acute kidney injury is independently associated with mortality in very low birth weight infants. A matched case control analysis. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 991-97.
37. Gupta BD, Sharma P, Bagla J, et al. Renal failure in asphyxiated neonates. *Indian Pediatr* 2005; 42: 928-34.

38. Karlowicz MG, Adelman RD. Nonoliguric and oliguric acute renal failure in asphyxiated term neonates. *Pediatr Nephrol* 1995; 9:718-22.
39. Abu-Haweleh AF. Acute renal failure in newborn: etiology and mortality rate in Jordan patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 1998; 9: 18-21.
40. Durkan MA, Alexander RT. Acute kidney injury post neonatal asphyxia. *J Pediatr* 2011; 158: 29-33.
41. Sarafidis K, Tsepkentzi E, Agakidou E, et al. Serum and urine acute kidney injury biomarkers in asphyxiated neonates. *Pediatr Nephrol* 2012 (Epub ahead of print).
42. Leonhardt A, Seyberth HW. Do we need another NSAID instead of indomethacin for treatment of ductus arteriosus in preterm infants? *Acta Paediatr* 2003; 92: 996-99.
43. Hentschel R, Lödige B, Bulla M. Renal insufficiency in the neonatal period. *Clin Nephrol* 1996; 46: 54-58.
44. Gouyon JB, Guignard JP. Management of acute renal failure in newborns. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 1037-44.
45. Fanos V, Agostiniani R, Cataldi L. Pyelectasis and hydronephrosis in the newborn and infant. *Acta Paediatr* 2000; 89: 900-4.
46. Schlondorff D. Renal complications of nonsteroidal drugs. *Kidney Int* 1993; 44: 643-53.
47. Norwood VF, Tufro-McReddie A, Gomez RA. Development of the renin-angiotensin system. In: Polin RA, Fox WW, eds. *Fetal and neonatal physiology*. Philadelphia: WB Saunders, 1998.
48. Fanos V, Antonucci R, Mussap M. Drug induced nephrotoxicity in the newborn. The state of the art. *Recent advances in clinical medicine*. WSEAS press, 2010; 61-73.
49. Cuzzolin L, Fanos V, Pinna B, et al. Postnatal renal function in preterm newborns: a role of diseases, drugs and therapeutic interventions. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 931-938.
50. Dutta S, Narang A. Enalapril-induced acute renal failure in a newborn infant. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 570-72.
51. Peruzzi L, Gianoglio B, Porcellini MG, et al. Neonatal end-stage renal failure associated with maternal ingestion of cyclo-oxygenase-tip1 selective inhibitor nimesulid as tocolytic. *Lancet* 1999; 354: 1615.

52. Homes RP, Stone PR. Severe oligohydramnios induced by cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulid. *Obstetr Gynecol* 2000; 96: 810-11.
53. Cuzzoline N, Dal Cerè M, Fanos V. NSAID-induced nephrotoxicity from the foetus to the child. *Drug Saf* 2001; 9-18.
54. Pomeranz A, Korzets Z, Dolfin Z, et al. Acute renal failure in the neonate induced by the administration of indomethacin as a tocolytic agent. *Nephrology dialysis Transplantation* 1996; 11: 1139-41.
55. Benini D, Fanos V, Cuzzolin L, et al. In utero exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs: neonatal renal failure. *Pediatric Nephrology* 2004; 19: 232-4.
56. Nathanson S, Moreau E, Merlet Benichou C, et al. In utero and invitro exposure to B-lactams impair kidney development in the rat. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 874-84.
57. Smaoui H, Mallie P, Cheignon M, et al. Glomerular alterations in rat neonates after transplacental exposure to gentamycin. *Nephron* 1991;59: 626-31.
58. Toth-Heyn P, Drukker A, Guignard JP. The stressed neonatal kidney: from pathophysiology to clinical management of neonatal vasomotor nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 227-39.
59. Subramanian S, Agarwal R, Deorari KA, et al. Acute renal failure in neonates. *Indian Journal of Pediatrics* 2008; 75 : 385-91.
60. Ishizaki Y. Evaluation of diagnostik criteria of acute renal failure in premature infants. *Acta Paediatr Jpn* 1983; 35: 311-15.
61. Suhas M, Nafday et al. In: MG Mac Donald, eds. *Renal Disease- Avery's Neonatology pathophysiology and management of newborn*, 6th ed. Lippincott Williams and Wilkins. 2005; 981-1065.
62. Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, et al. The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 1038-48.
63. Elapavaluru S, Kellum JA. Why do patients die of acute kidney injury? *Acta Clin Belg Suppl* 2007; 2: 326-31.
64. Moghal NE, Brocklebank JT, Meadow SR. A review of acute renal failure in children: incidence, etiology and outcome. 1998; 49: 91-95.

65. Blinder JJ, Goldstein SL, Lee VV. Congenital heart surgery in infants: effects of acute kidney injury on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 368-74.
66. Gadepalli SK, Selewski DT, Drongowski RA, et al. Acute kidney injury in congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal life support: an insidious problem. *J Pediatr Surg* 2011;46: 630-35.
67. Shuhaiber J, ThiagarajanRR, Laussen PC, et al. Survival of children requiring repeat extracorporeal membrane oxygenation after congenital heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2011; 158: 1009-15.
68. Blowey DL, McFarland K, Alon U, et al. Peritoneal dialysis in the neonatal period: outcome data. *J Perinatol* 1993; 13: 59-64.
69. Abitbol CL, Bauer CR, Montané B, et al. Long-term follow-up of extremely low birth weight infants with neonatal renal failure. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 887-93.
70. Devarajan P. Emerging biomarkers of acute kidney injury. *Contrib Nephrol* 2007; 156: 203-12.
71. Cataldi L, Mussap M, Verlato G, et al. Neonatal Nephrology Study Group of the Italian Society of Neonatology. Netilmicin effect on urinary retinol binding protein (RBP) and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) in preterm newborns with and without anoxia. *J Chemother* 2002; 14: 76-83.
72. Coscia A, Maiorca D, Martano C, et al. Use of netilmicin once or twice daily in preterm newborn: evaluation of nephrotoxicity by urinary alpha-1-microglobulin and retinol binding protein. *J Chemother* 2008; 20: 324-26.
73. Fanos V, Mussap M, Verlato G, et al. Evaluation of antibiotic-induced nephrotoxicity in preterm neonates by determining urinary alpha 1-micoglobulin. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 645-47.
74. Fanos V, Cataldi L. Antibacterial-induced nephrotoxicity in the newborn. *Drug Saf* 1999; 20: 245-67.
75. Bhat MA, Shah ZA, Makhdoomi MS, et al. Theophylline for renal function in term neonates with perinatal asphyxia: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2006; 149: 180-84.

76. Skalova S, Chladek J. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in healthy children. *Nephrology (Carlton)* 2004; 9: 19-21.
77. Hellerstein S, Berenbom M, Erwin P, et al. The ratio of urinary cystatin C to urinary creatinine for detecting decreased GFR. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 521-25.
78. Herget-Rosenthal S, van Wijk JA, Bröcker-Preuss M, et al. Increased urinary cystatin C reflects structural and functional renal tubular impairment independent of glomerular filtration rate. *Clin Biochem* 2007; 40: 946-51.
79. Zaffanello M, Franchini M, Fanos V. Is serum cystatin-C a suitable marker of renal function in children? *Ann Clin Lab Sci* 2007; 37: 233-40.
80. Antonucci R, Cuzzolin L, Arceri A, et al. Renal PGE2 in preterm infants: a possible role in the adaptation to extrauterin life. *Pediatr Res* 2005; 58: 356 (abstract no 13)
81. Antonucci R, Cuzzolin L, Arceri A, et al. Urinary prostaglandin E2 in the newborn and infant. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2007; 84: 1-13.
82. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int.* 2007; 71: 967-70.
83. Trachtman H, Christen E, Cnaan A, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in D+HUS: A novel marker of renal injury. *Pediatr. Nephrol.* 2006; 21: 989–94.
84. Mishra J, Mori K, Ma Q, et al. Neutrophil gelatinase associated-lipocalin: A novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am. J. Nephrol.* 2004;24: 307-15.
85. Mori K, Lee HT, Rapoport D. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J. Clin Invest.* 2005; 115: 610-21.
86. Lavery AP, Meinzen-Derr JK, Anderson E, et al. Urinary N-GAL in premature infants. *Pediatr Res* 2008; 64: 423-28.
87. Grandaliano G, Gesualdo L, Bartoli F, et al. MCP-1 and EGF renal expression and urine excretion in human congenital obstructive nephropathy. *Kidney Int.* 2000; 58: 182-92.
88. Bartoli F, Gesualdo L, Paradies G, et al. Renal expression of monocyte chemotactic protein-1 and experimental growth factor in children with obstructive hydronephrosis. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 569-72.

89. Taha MA, Shokeir AA, Osman HG, et al. Diagnosis of ureteropelvic junction obstruction in children: role of endothelin-1 in voided urine. *Urology* 2007; 69: 560-64.
90. Yokoyama T, Kamijo-İkemori A, Sugaya T, et al. Urinary excretion of liver type fatty acid binding protein accurately reflects the degree of tubulointerstitial damage. *Am J Pathol* 2009; 174: 2096-2106.
91. Tsukahara H, Sugaya T, Hayakawa K, et al. Quantification of L-type fatty acid binding protein in the urine of preterm neonates. *Early Hum Dev* 2005; 81: 643-46.
92. Sheu JN, Chen MC, Cheng SL, et al. Urine interleukin-1 beta in children with acute pyelonephritis and renal scarring. *Nephrology* 2007; 12: 487-93.
93. Parikh CR, Devarjan P. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2008; 36: 159-65.
94. Sheu JN, Chen MC, Chen SM, et al. Relationship between serum and urine interleukin-6 elevations and renal scarring in children with acute pyelonephritis. *Scand J Urol Nephrol* 2009; 43: 133-37.
95. Hentschel M, Gildein P, Brandis M, et al. Endothelin (ET-1) is involved in the contrast media induced nephrotoxicity in children with congenital heart disease. *Clin Nephrol* 1995; 43: 12-15.
96. Ichimura T, Asseldonk EJP, Humphreys BD, et al. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest* 2008; 118: 1657-68.
97. Zhou Y, Vaidya VS, Brown RP, et al. Comparison of kidney injury molecule-1 and other nephrotoxicity biomarkers in urine and kidney following acute exposure to gentamicin, mercury, and chromium. *Toxicol Sci* 2008; 101: 159–70.
98. Vaidya VS, Ford GM, Waikar SS, et al. A rapid urine test for early detection of kidney injury. *Kidney Int.* 2009; 76: 108-14.
99. Kramer AB, van Timmeren MM, Schuurs TA, et al. Reduction of proteinuria in adriamycin induced nephropathy is associated with reduction of renal kidney injury molecule (Kim 1) over time. *Am J Physiol e Renal Physiol* 2009; 296: 1136-45.
100. Edelstein CL, Faubel S. Biomarkers in Acute Kidney Injury. In: *Biomarkers of kidney disease*, 1th ed, Edelstein CL (eds), Elsevier, San Diego 2011. p. 192-95.

101. Vaidya VS, Ozer JS, Dieterle F, et al. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. *Nat Biotechnol.* 2010; 28: 478-85.
102. Bailly V, Zhang Z, Meier W, et al. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. *J Biol Chem* 2002; 277: 39739–48.
103. Vaidya VS, Waikar SS, Ferguson MA, et al. Urinary biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans. *Clin Trans Sci* 2008; 1: 200–8.
104. Papile LA, Burstein J, Burstein R, et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weight less than 1500 grams. *J Pediatr* 1978; 92: 529–34.
105. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986; 33: 179-201.
106. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-29.
107. Brion LP, Fleischman AR, McCarton C, et al. A simple estimate of glomerular filtration rate in low birth weight infants during the first year of life: noninvasive assessment of body composition and growth. *J Pediatr.* 1986; 109:698-707.
108. Hoste EA, Kellum JA. RIFLE criteria provide robust assessment of kidney dysfunction and correlate with hospital mortality. *Crit Care Med* 2006; 34: 2016-7.
109. Gallini F, Maggio L, Romagnoli C, et al. Progression of renal function in preterm neonates with gestational age \leq 31 weeks. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 119-24.
110. Krawczeski CD, Woo JG, Wang Y. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentrations predict development of acute kidney injury in neonates and children after cardiopulmonary bypass. *J Pediatr* 2011;158: 1009-15.
111. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, et al. The Outcome of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin-Positive Subclinical Acute Kidney Injury: a Multicenter Pooled Analysis of Prospective Studies. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1752-61.
112. Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1748-57.

113. Ramesh G, Krawczeski CD, Woo JG, et al. Urinary netrin-1 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 395-401.
114. Liu KD, Altmann C, Smits G, et al. Serum interleukin-6 and interleukin-8 are early biomarkers of acute kidney injury and predict prolonged mechanical ventilation in children undergoing cardiac surgery: a case-control study. *Crit Care* 2009; 13: 104.
115. Huynh TK, Bateman DA, Parravicini E, et al. Reference values of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in very low birth infants. *Pediatr Res* 2009; 66: 528-32.
116. Jetton JG, Askenazi DJ. Update on acute kidney injury in the neonate. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24: 191-196.
117. Stapleton FB, Jones DP, Green RS. Acute renal failure in neonates: incidence, etiology and outcome. *Pediatr Nephrol*. 1987;1: 314-20.
118. Kanik E, Ozer EA, Bakiler AR, et al. Assessment of myocardial dysfunction in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: is it a significant predictor for mortality? *J Maternal Fetal Neonat Med* 2009; 22: 239-42.
119. Kaur S, Jain S, Saha A, et al. Evaluation of glomerular and tubular renal function in neonates with birth asphyxia. *Ann Trop Paediatr* 2011; 31: 129-34.
120. Cooke RWI. Preterm mortality and morbidity over 25 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006: 293-94.
121. Airede A, Bello M, Weerasinghe HD. Acute renal failure in the newborn: incidence and outcome. *J Paediatr Child Health*. 1997; 33: 246-9.
122. Hoke TS, Douglas IS, Klein CL, et al. Acute renal failure after bilateral nephrectomy is associated with cytokine-mediated pulmonary injury. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18: 155-64.
123. Kim do J, Park SH, Sheen MR, et al. Comparison of experimental lung injury from acute renal failure with due to sepsis. *Respiration*. 2006;73: 815-24.
124. Faubel S. Pulmonary complications after acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2008; 15: 284-96.
125. Vieira JM Jr, Castro I, Curvello- Neto A, et al. Effect of acute kidney injury on weaning from mechanical ventilation in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2007; 35: 184-91.

126. Alexander F, Chiu L, Kroh M, et al. Analysis of outcome in 298 extremely low- birth-weight infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr Surg.* 2009; 44: 112-17.
127. Simeoni U, Matis J, Messer J. Clinical implications of renal immaturity in tiny premature infants. In: Cataldi L, Fanos V, Simeoni U, eds. *Neonatal nephrology in progress.* Lecce: Agorá, 1996: 129-40.
128. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993; 39: 561-77.
129. Pepe MS. *The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction.* 2003, Oxford University Press, New York.



**ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLI PRETERMLERDE AKUT BÖBREK HASARINI
ÖNGÖRMEDE İDRAR KİM-1 DÜZEYLERİNİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI
OLGU RAPOR FORMU**

Hastanın Adı, soyadı :

Doğum tarihi :

Protokol No:

Doğum ağırlığı :

Gebelik yaşı (SAT) :

Gebelik yaşı (USG) :

Cinsiyet :

Doğum şekli :

New Ballard skoru:

Antenatal steroid uygulanması:

Erken membran rüptürü:

Perinatal asfiksi öyküsü:

Gestasyonel diabetes mellitus:

Annede preeklampsi:

RDS öyküsü:

Mekanik ventilasyon :

Mekanik ventilasyon süresi:

Kronik akciğer hastalığı:

PDA varlığı:

Nekrotizan enterokolit:

Sepsis öyküsü:

Prematüre retinopatisi varlığı:

İlaç öyküsü:

Hipotansiyon varlığı:

Transfontanel USG:

Renal USG:

Postnatal gün	Kreatinin	İdrar KİM-1 düzeyi	Diürez (cc/kg/saat)
0-24. saat			
48-72. saat			