



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

28-37 HAFTALAR ARASI PREMATÜRE BEBEKLERDE
AKUT BÖBREK HASARI BELİRTECİ OLARAK NGAL VE SİSTATİN-C'NİN
KARŞILAŞTIRILMASI VE AKUT BÖBREK HASARININ RİSK
FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Nesrin ÖZDİNÇ KIZILAY

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2017



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

28-37 HAFTALAR ARASI PREMATÜRE BEBEKLERDE
AKUT BÖBREK HASARI BELİRTECİ OLARAK NGAL VE SİSTATİN-C'NİN
KARŞILAŞTIRILMASI VE AKUT BÖBREK HASARININ RİSK
FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Nesrin ÖZDİNÇ KIZILAY

Danışman: Prof. Dr. Osman DÖNMEZ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2017

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
SUMMARY	iii
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
I. Prematurite.....	3
II. Böbrek gelişimi.....	4
III. Böbrek Anatomisi ve Fizyolojisi.....	5
IV. Yenidoğanlarda ABH	6
V. Yenidoğanlarda ABH İnsidansı.....	16
VI. Akut Böbrek Hasarı Kliniği.....	16
VII. Akut Böbrek Hasarı Tanısı.....	16
VIII. Akut Böbrek Hasarının Sınıflanması.....	18
IX. Akut Böbrek Hasarı Belirteçleri.....	25
X. Tedavi.....	31
XI. Yenidoğanlarda ABH Uzun Dönem Komplikasyonları.....	34
GEREÇ VE YÖNTEM	35
BULGULAR	38
TARTIŞMA	63
KAYNAKLAR	68
EKLER	84
TEŞEKKÜR	85
ÖZGEÇMİŞ	86

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, seri olarak alınan serum sistatin-C ve idrar neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) düzeylerinin prematüre bebeklerde akut böbrek hasarını (ABH) önceden tahmin edilebilirliğini araştırmaktır.

Bu prospektif çalışmaya Eylül 2016- Şubat 2017 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine yatırılan 28-37 hafta arasındaki prematür bebekler alındı. Çalışmaya alınan her hastanın yatışının 1. 3. 5. ve 7. günlerinde kan örneklerinde sistatin-C ve eş zamanlı idrar örneklerinde NGAL tetkik edildi. Akut böbrek hasarı gelişimi Neonatal RIFLE (n-RIFLE) kriterlerine göre sınıflandırıldı. Demografik bilgilerin akut böbrek hasarı ve NGAL ile ilişkisi değerlendirildi. Dahil edilen 30 prematüre bebekten 16'sinde (%53,3) akut böbrek hasarı saptandı. ABH gelişen olguların NGAL düzeyleriyle ABH gelişmeyen olguların NGAL düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur($p=0,028$). ABH gelişen günlerde NGAL ortalamalarında artış saptandı. ABH gelişiminin önceden tahmin edilmesini sağlayabilmek için yapılan ROC (Receiver operating characteristics) analizi ile NGAL ve sistatin-C ölçümleri değerlendirildi. ABH tanısında NGAL'in özgüllüğü sistatin-C'den daha yüksek saptandı.

Bu çalışmada idrar NGAL konsantrasyonları ile ABH gelişiminin prematür bebeklerde önceden tahmin edilebileceği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Prematüre, akut böbrek hasarı, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, sistatin-C.

SUMMARY

NGAL AND CYSTATIN-C LEVELS AND RISK FACTORS FOR ACUTE KIDNEY INJURY IN PREMATURE INFANTS WITH GESTATIONAL AGE OF 28-37 WEEKS

The aim of this study is to determine the importance of cystatin-C levels in serum and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) levels in urine for predicting acute kidney injury (AKI) risk in premature infants.

The study was conducted in Uludag University Medical Faculty Neonatal Intensive Care Unit between September 2016 and February 2017. Premature infants who born 28-37 gestational weeks were enrolled.

The blood samples of all patients were obtained on days 1st, 3rd, 5th and 7th for testing serum cystatin C and urine NGAL levels. Neonatal RIFLE criteria used for diagnosis of AKI. Demographic data evaluated for AKI and NGAL levels. The study included thirty premature babies, fifty three percent (n=16) of whom had the diagnosis of AKI.

There was statistically significant difference between Urine NGAL levels significantly higher than non-AKI. The mean levels of urine NGAL infants who developed AKI compared with the who do not develop AKI. We used receiver operating characteristics (ROC) analysis in order to predict the risk of AKI development and determine the cut off levels of urine NGAL.

This study suggests the prediction of urine NGAL levels and risk factors for development of AKI in premature infants.

Key words: Premature, acute kidney injury, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin- C.

GİRİŞ VE AMAÇ

Akut böbrek hasarı (ABH) temel olarak serum kreatinin konsantrasyonundaki artış ve idrar miktarında azalma olarak tanımlanmaktadır. Genel klinik tablo intravasküler volüm kaybına bağlı efektif dolaşan kan akımının azalması sonucu glomeruler perfuzyonun bozulmasından kaynaklanmaktadır (1). Diğer pediatrik yaş gruplarında olduğu gibi yenidoğanlarda da hastanede gelişen ABH sıklıkla multifaktörieldir (2-4) ya da edinsel sebeplerde sıvı elektrolit dengesini ve böbrek yetmezliğinin diğer yan etkilerini uygun bir şekilde düzeltmek prognoz açısından önemlidir (5).

Türkiye’de, üçüncü basamak bir yenidoğan yoğunbakım ünitesinde yapılan çalışmada insidans %3,4 olarak saptanmıştır ancak yenidoğanlarda ABH insidansı doğum haftası, doğum ağırlığı, altta yatan hastalıklar ve yoğunbakım ünitesinin olanaklarına göre değişmektedir (6).

Yenidoğan yoğunbakım ünitesinde akut böbrek hasarı gelişim nedenleri arasında başlıca sepsis, hipovolemi, doğum asfiksisi, kalp hastalıkları, genitoüriner sistem (GÜS) anomalileri, ilaçlar (aminoglikozidler, indometazin, ibuprofen, ACE-inhibitörleri) yer almaktadır (7-15).

Herhangibir nedenle gelişen renal perfüzyondaki azalmaya bağlı böbrek fonksiyon bozukluğu vazomotor nefropati (VMN) olarak tanımlanır. Erken dönemde tedavi edilmeyen VMN kalıcı parankimal hasarla sonuçlanır. Preterm doğumlarda böbrekler Anjiyotensin 2 (AT2) ve prostoglandinler gibi vazodilatör ve vazokonstriktör faktörlerin etkisi altındadır ve çok düşük glomerüler filtrasyon hızlarına sahiptirler. Bu nedenle tabloya eklenebilecek vasoaktif mediatör hastalıkları glomerüler filtrasyon hızını azaltabilir ve akut böbrek yetmezliği ya da vasomotor nefropatiye neden olabilir (16).

Akut böbrek hasarının tanısı temel olarak öykü ve fizik muayene sonrası yapılacak laboratuvar testleri, radyolojik incelemeler ve gerekirse böbrek biyopsisi sonrasında konulur. Günümüzde rutin incelemede kullanılan serum kreatinin ve BUN (kan üre nitrojen) her zaman ABH’lı olguları doğru ve yeterli olarak yansıtmamaktadır (17).

ABH tanısında kullanılan pek çok sınıflama bulunsa da yenidoğanların kendine özgü fizyopatolojileri ve böbrek gelişimlerini gözönüne alan çalışmalarda, pRIFLE'deki (pediatric risk-injury-failure-loss-eng stage organ disease) idrar çıkışı kriterinin yetersiz olduğu savunularak yenidoğanlar için nRIFLE (neonatal risk-injury-failure-loss-eng stage organ disease) ve yeni idrar çıkışı kriterleri önerilmiştir (18). Yenidoğanlarda akut böbrek hasarı serum kreatininde 0,3 mg/dl yükselme ya da hastanın bazal kreatininde %50 veya daha fazla yükselme olması ya da GFH'de (glomeruler filtrasyon hızı) %25 veya daha fazla azalma veya idrar çıkışının 8 saatten daha uzun süre 0,5 ml/kg/saatin altında olması olarak tanımlanmıştır (19).

Yenidoğanlarda akut böbrek hasarının tespiti diğer yaş gruplarına göre klinik gözlem ve tetkik açısından daha zordur. Serum kreatinin düzeyi ve idrar takibi hasar belirlemede en sık kullanılan yöntemlerdir (6). Ancak serum kreatinin böbrek fonksiyonlarının %25-50'si kaybedildikten sonra belirleyicidir. Güncel çalışmalarda sistatin-C'nin hasar gelişiminde kreatininden daha hızlı yanıt verdiği gösterilmiştir (17). İdrar NGAL'in (neutrophyl gelatinase associated lipocalin) mevcut belirteçlere göre daha hızlı yükselmesi ve hasarın düzelmesiyle gerilemesi özellikle yenidoğan hastalarında klinik izlemi rahatlatacağı düşünülmüştür.

Bu çalışmada preterm hastalarda idrar NGAL'in akut böbrek hasarını tanımda serum kreatinin ve serum sistatin-C'ye göre etkinliğini ve risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

I. Prematürite

Prematürite tanımı Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1948 yılında 2500 g altında ya da 38 gebelik haftası dolmadan doğan bebekler için kullanılmıştır. Yenidoğanların gebelik yaşları ve doğum ağırlıklarına göre ayırabilen bir sistem ilk kez Lubchenco ve Battaglia tarafından geliştirilen bu sistem Tablo-1'de verilmiştir (1,2).

Tablo-1: Yenidoğanların gebelik yaşı ve doğum ağırlığına göre sınıflandırılması

Gebelik yaşına göre	Son adet tarihine göre	Doğum ağırlığına Göre	
SGA	Vücut tartıları %10 persantilin altındaki bebekler	Premature 37 haftadan (259 gün) önce doğan bebekler Geç prematüre 35-36 6/7 hafta arası doğan bebekler	DDA Doğum tartısı 2500g'ın altındaki bebekler
AGA	Vücut tartıları %10-90 persantilin arasında olan bebekler	Zamanında doğmuş bebek 38. gebelik haftasının ilk gününden (295.gün) sonra 42. gebelik haftasından (294 gün) önce doğan bebekler	ÇDDA 1500g'ın altındaki bebekler
LGA	Vücut tartıları %90 persantilin üstündeki bebekler	Postmatür 43. gebelik haftasının ilk gününden (295.gün) sonra doğan bebekler	ADDA 1000g'ın altındaki bebekler

SGA: Gebelik yaşına göre küçük bebek, **AGA:** Gebelik yaşına uygun bebek, **LGA:** Gebelik yaşına göre büyük bebek, **DDA:** Doğum ağırlığı düşük bebek, **ÇDDA:** Doğum ağırlığı çok düşük bebek, **ADDA:** Doğum ağırlığı aşırı düşük bebek

II. Böbrek Gelişimi

Embriyolojik ve anatomik olarak üriner ve genital sistemin tüm gelişimi, posterior abdominal duvar boyunca ortak bir mezodermden kaynaklanmaktadır. Başlangıçta iki sistem de kloakaya açılırken (3) nefrojenik kordondan kraniyokaudal yönde birbirini izleyen pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olmak üzere üç boşaltım sistemi gelişir (3-10).

II.A-Pronefroz: Gelişimin dördüncü haftasının başında, embriyonun servikal bölgesinde nefrojenik kordun kranial kısmında segmental olarak gelişen 5–7 adet nefrik vezikül yada nefrotom adı verilen kıvrıntılı tübüllerden ibarettir (3,7).

II.B-Mezonefroz: Dördüncü haftanın sonunda pronefrozun gerilemesiyle üst torasik ve lomber segmentlerin ara mezoderminden gelişir (3,6). Bu evrede boyu uzayan mezonefrik tübüllerin bükülerek S şeklini almasıyla bir kapiller yumak olan glomeruller ve çevrelerindeki Bowman kapsülleri gelişir (3,7). Bu yapı yaklaşık dört hafta kalıcı böbrekler oluşuncaya kadar ara böbrek olarak fonksiyon görür ve ilk trimestrin sonuna doğru dejenere olmaya başlar (4).

II.C-Metanefroz: Beşinci haftanın başında kalıcı böbreklerin erken dönemi olan metanefroz başlar, ortalama dört hafta sonra da fonksiyon görür hale gelirler (3-6). Oluşturdukları idrar amnion sıvısına karışır (4,8,9). Kalıcı böbrekler metanefrik divertikül (üreter tomurcuğu) ara mezodermin metanefrik kısmı (metanefrik blastem) olmak üzere iki kaynaktan gelişirler (4,6,7). Üreter tomurcuğundan, üreter, renal pelvis, kaliksler ve toplayıcı tübüller gelişmektedir (3,4,6). Üreter tomurcuğu büyüyerek metanefrik blastem içine penetre olurken metanefrik divertikülün ucu üretere dönüşür ve üst ucu renal pelvisi oluşturur (3-5). Metanefrik dokuya penetre olmaları sırasında kalikslerin her birinden gelişen tomurcuklar dallanarak toplayıcı tübüllerini oluşturur (3,4). Bunların ilk dört tanesinden major kaliksler, ikinci dördülden de minör kaliksler meydana getirir (4,6). Her bir toplayıcı tübülün sonu, metanefrik mezoderm içindeki mezodermal hücreleri uyararak nefronların kökeni olan küçük metanefrik vezikülleri oluşturur (4,6,7). Renal korpuskül (glomerül ve kapsülü) ile proksimal ve distal tübül, henle kulpu bir

nefronu oluşturur (3-6). Üreter tomurcuğunun dallanması, metanefrik mezodermden gelen uyarıya, nefronların değişimi de toplayıcı tübüllerden gelen uyarıya bağlıdır (6). Fötal böbrekler lobludurlar ancak bu lobulasyon genelde nefronların büyüyüp çoğaldığı infant döneminde kaybolur. Nefronlar doğuma kadar oluşmaya devam ederler. Yeni doğanda yaklaşık iki milyon nefron vardır. Term dönemde nefron oluşumu tamamlanır. Glomerüler filtrasyon fötal hayatın 9. haftasında başlar ancak filtrasyonunun artması doğumdan sonra gerçekleşir (3-7).

İntrauterin hayatta 5. haftada metanefrozdan gelişen kalıcı böbrekte ilk nefronlar dokuzuncu haftada gelişmeye başlar ve 35. haftaya gelindiğinde sayıca erişkin düzeyine ulaşır (11). Sonrasında doğuma kadar nefronların sadece büyüklükleri artar. Bu nedenle 35. haftayı tamamlamadan doğan bebeklerde düşük böbrek fonksiyonları görülebilmektedir (12,13).

III. BÖBREK ANATOMİSİ ve FİZYOLOJİSİ

Böbrekler vücutta sıvı ve elektrolit dengesinin korunması ve asit-baz dengesinin sağlanmasında en önemli role sahip organlardan biridir. Bunların yanısıra metabolik artık ürünlerin atılımı, kan basıncının düzenlenmesi, eritropoetin, renin, vitamin-D3 aktif formu gibi hormonların üretimi ve metabolizması, insülin, glukagon, parathormon ve büyüme hormonunun yıkımı ile glukoneogenez ve lipid metabolizması gibi bazı metabolik işlevlerden sorumludur (14,15).

Retroperitenoal bölgede T12-L3 vertebraları seviyesinde bulunurlar. Korteks ve medula olarak bilinen iki kesite renal pelvis eşlik eder. Protein yıkımı sonrası oluşan amonyak (NH₃) karaciğerde üre halini alır ve böbrek tarafından oluşturulan idrarla atılır. İdrarın olduğu en küçük birim olan nefron; çift yapraklı Bowman kapsülü içine yerleşmiş kapiller damarların oluşturduğu glomerül yumak ve tübülslerden oluşur. Bir glomerül içinde Bowman kapsülünden geçen afferent arteriol kapiller yumağı oluşturduktan sonra efferent arteriol olarak kapsülü terkeder. Kan glomerül içinde bu yolu takip ederek süzülür ve tubulus içinde kan glomerüllerin kapiller bölgesine afferent arteriyol ile getirilir, burada süzüldükten sonra proksimal tübülüse

ulasan ultrafiltrat Henle kulbunu, distal tübülüsü geçip toplayıcı kanallara ulaştığı zaman idrar haline dönüşür (14,15).

İdrar oluşumu 3 basamağa ayrılabilir:

III.A-Glomerüler Filtrasyon

İlk basamakta kanın protein ve sekilli elemanlar dışındaki tüm bileşenleri glomerüler kapillerlerden Bowman kapsülüne geçer. Oluşan filtrat içeriği proteinler dışında plazma ile eşdeğerdir ve %99'u tübülüslerden geri emilerek tekrar kana verilir (14,15).

III.B-Tübüler Reabsorbsiyon (Geri emilim)

İkinci aşamada ise su ve suda erimis maddeler basit diffüzyon ve aktif transport gibi tasınma yöntemleri ile önce tübülüs epitel hücrelerine sonra da kana geri emilir. Bu olay %90 proksimal tübülüsde gerçekleşir (14,15).

III.C-Ekskresyon (Salgılanma)

Bazı maddelerin doğrudan tübülüs epitel hücreleri tarafından tübülüsler içine salgılanması son aşamadır. Kan plazmasının belli maddelerden arındırılmasında en önemli görev glomerül filtrasyon ve ekskresyona aittir (14,15).

IV. Yenidoğanlarda ABH

Klinik gözlem zorlukları nedeniyle yenidoğanlarda akut böbrek hasarının tespiti diğer yaş gruplarına göre daha zordur (16). Akut böbrek hasarı tanısı için yenidoğanlarda en sık kullanılan yöntemler serum kreatinin düzeyi tespiti ve idrar çıkışının takip edilmesidir. Ancak serum kreatinin düzeyleri böbrek fonksiyonunun %25-50'si kaybedilinceye kadar normal kalabilir ve idrar çıkışının izlemi fonksiyonel olmayabilir (17). Yapılan çalışmalar yenidoğan yoğunbakım ünitelerinde ABH'nin insidansının %6–24, prevalansı ise %3-8 arasında olduğunu göstermiştir ve bu vakaların yaklaşık olarak üçte biri preterm bebeklerdir (18). Yenidoğanda akut böbrek hasarının ana nedenleri olarak hipovolemi, hipotansiyon ve hipoksemiye içeren prerrenal mekanizmalar gösterilmiştir (19).

IV.A-Yenidoğanda ABH Patogenezi

Akut böbrek hasarının çoğu intravasküler volüm kaybına bağlı efektif dolaşan kan akımının azalması sonucu glomeruler perfuzyonun bozulmasından kaynaklanmaktadır (20). Nefron düzeyindeki oksijen-enerji talebi dengesindeki bölgesel olarak başlayıp geniş çaplı fonksiyon kaybına dek uzanır. GFR azalması ile sonuçlanan tabloda asit atılımı ve bikarbonat geri emilimindeki bozukluk metaolik asidoza yolaçar.

Diğer pediatrik yaş gruplarında olduğu gibi yenidoğanlarda da hastanede gelişen ABH sıklıkla multifaktörieldir (21-23) ya da edinsel sebeplerde sıvı elektrolit dengesini ve böbrek yetmezliğinin diğer yan etkilerini uygun bir şekilde düzeltmek prognoz açısından önemlidir (24).

Yenidoğanlarda, ABH renal displazi gibi konjenital hastalıklarda ve otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı gibi genetik hastalıklarda prenatal başlagıcı olabilir. Bu durumlarda klinikte inutero oliguri gelişimi ile oligohidroamnios ve beraberinde kardiyak ve ortopedik anomaliler getirebilir (24).

Prematürelere nefrogenezisin başlamasından sonra gelişen hipoksik iskemik ve toksik hasar akut böbrek hasarının yanısıra uzun dönem komplikasyonlara da sebep olur.

Anjiyotensin converting enzim (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin 2 reseptör blokerleri (ARB) ve belki siklooksijenaz (COX) inhibitörleri gibinefrotoksik ajanlara inutero maruziyet akut ve kronik böbrek hastalıklarına sebep olabilir (25,26). İskemik böbrekte endotelin I, anjiyotensin II, tromboksan A2, lökotrienler (C4 ve D4), prostoglandin H2 ve adenozin gibi vazokontstriktör maddelerde belirgin artış olduğu ancak bradikinin, asetilkolin ve nitrik oksit gibi vazodilatör moleküllere yanıtın azaldığı gözlenmiştir (14,15).

ABH patogenezindeki bir diğer unsur inflamasyondur ve tübül hücrelerinin inflamasyon sürecinde aktif rol oynadığına dair bulgular mevcuttur. Söz konusu inflamatuvar süreç tübül hücrelerinin iskeletinde ve polaritesinde bozulmaya yol açar (27,28). Renal tübül hücre iskeletinin bozulması, hücre polarite kaybı, proksimal tübül fırçamsı kenarında dökülme, membran proteinleri translokasyonlar ve bunlara ek olarak gelişen nekroz akut böbrek hasarına ve hızlı böbrek fonksiyon kaybına yol açabilir. Bazal

membranda hasarlanma sonrası filtratın geri kaçıışı ile interstisyel ödem gelişir (29). Böbrek dokusu hasar sonrası belirgin biçimde yenilenme ve iyileşme kapasitesine sahiptir. Bu da akut böbrek hasarına erken ve yerinde müdahalenin önemini arttırmaktadır.

IV.B-Akut Böbrek Hasarı Çeşitleri

IV.B.a- Prerenal Hasar

Volüm kaybı hemoraji, gastrointestinal kayıp, tuz kaybettiren renal veya adrenal hastalıklar, santral veya nefrojenik diabetes insipidus, insensibl kayıpta artış ve 3. boşluğa kaçışa sebep olan sepsis, doku travması ve kapiller kaçış sendromu gibi hastalıklar sonucunda ortaya çıkarken, konjestif kalp yetmezliği ve kardiyak tamponad gibi hastalıklara bağlı renal perfüzyonun azaldığı durumlarda gerçek volüm normal ya da artmışken efektif kan volümünde azalma görülür (30).

Prerenal kaynaklı başlayan hasarda zamanında altta yatan etken düzeltilirse renal fonksiyonlar normale döner. Otoregulasyon mekanizmaları tübüller sodyum ve suyu koruyarak renal perfüzyondaki düşüğe cevap verebilir. Yenidoğanlarda ve prematürelde immatur tubul yapısı nedeniyle öngörülen idrar osmolalitesi >350 mOsm/l, idrar sodyumu $<20-30$ meq/l ve FeNa $<2,5$ 'dir. (31-33) Bu özelliğin bilinmesi hasarın prerenal kaynaklı olduğunun ayırılabilmesi için çok önemlidir.

Prerenal hasar %40-70 sıklıkta görülür. Baslıca nedenleri hipovolemi, hipotansiyon, düşük kardiak debi veya aşırı vazodilatasyondur. Renal arter stenozu gibi lokal nedenler de olabilir. Hastalar düşük sodyum içerikli konsantre idrar çıkarır ve parankim yapısı bozulmadığı için hemodinamik parametrelerin düzeltilmesine olumlu cevap verirler.

Hipotansiyon ve hipoperfüzyon durumlarında renal kan akımını korumaya yönelik otoregulasyon mekanizmalarının birincil hedefi GFR'nin normal sınırlarda kalmasını sağlamaktır.

İntravasküler volüm azalmasına cevaben jukstaglomerüler aparatın salgıladığı renin anjiyotensinojene bağlanarak anjiyotensin-1'i oluşturmaktadır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) etkisiyle anjiyotensin-1'den gelişen anjiyotensin-2 efferent arteriolde vazokonstriktör etki oluşturarak glomerül kapiller basıncını ve beraberinde sistemik etki ile kan basıncını yükseltir (34).

ACE inhibitörlerinin kullanımı ise anjiyotensin-2'nin oluşumunu engelleyerek yeterli filtrasyon için gereken intraglomeruler basıncın sağlanmasını olumsuz etkiler (30,35). Hipoksik hasarda tubul epitelinden salınan endotelin vazokonstriksiyonu desteklerken makula densa da volüm artışı ile glomerul arteriolünden salınan adenozin de vazodilatatör etki yaratmaktadır (20). Böylece oluşan otoregulasyon mekanizmasında afferent ve efferent glomeruler arterioller arasındaki gelişen vasküler direnç farklılığı kapiller yatak düzeyinde basınç farkını korumaktadır (36).

Ancak RAS aktivasyonu sonucu açığa çıkan prostoglandin sentezini inhibe eden asetilsalisilik asit ve NSAİ gibi ajanların kullanımı kompensasyon mekanizmasını bozarak renal hipoperuzyona dolayısıyla da akut tubuler nekroza geçişi hızlandırmaktadır. Prematüre yenidoğanlarda PDA tedavisinde kullanılan indometaz, renal hasar riskini anlamlı olarak artırmaktadır (37).

RAS aktivasyonunu etkileyen ajanların kullanımı akut renal hasar gelişimini kolaylaştırmaktadır. Akut böbrek hasarı çeşitleri ve muhtemel sebepleri Tablo-2' de verilmiştir.

IV.B.b- İntrarenal, İntrinsik veya Parankimal Hasar

Vazokonstrüksiyon şiddeti artığında gelişebilen hasarda GFR'deki azalmanın nedeni dış medulla ve makula densada solüt birikiminin azalması sonucu tubuler geri kaçış mekanizmasının aktivasyonu ile oluşan persistan vazokonstriksiyondur (24). Böylece dış medullada perfüzyon azalır, tübül hücrelerinde şişer ve lökosit aktivasyonunda artışa bağlı olarak tübüler hasarlanma oluşur, bu da kanlanmayı daha da zorlaştırır (36,38). Perfüzyon sağlandıktan sonraki hücre içi değişiklikleri de hasarı arttırmaktadır (39). Tubuler su ve tuz tutulumu azalırken, idrarda düşük derecede proteinüri de görülür. Nefrogenez tamamlanmadan oluşan hasar nefron sayısında azalmaya sebep olabilir (40,41). Yeterli sıvı tedavisini sağlamak iyileşmeyi destekler ve ekren hasarı önlerken renal hasar gelişen yenidoğanların uzun süreli izlemi geç komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir (24). %10-50 sıklıktadır. Glomerüler ve tubulointersitisyel olabilir. Radyokontrast madde, nefrotoksinler veya iskemi nedeniyle oluşan tubulointersitisyel nedenler daha siktir.

IV.B.c- Postrenal veya obstrüktif Hasar

%10 sıklıktadır. Kollektif tübüllerden üretraya kadar intraluminal veya ekstraluminal obstrüksiyon olabilir. İdrar izotonikdir veya sodyum yüksektir. Tanı için ultrason veya diğer görüntüleme yöntemleri gerekir (42).

Tablo-2:Akut böbrek hasarı çeşitleri ve en sık sebepleri

Prerenal hasar	İntrinsik hasar	Postrenal hasar
Hipovolemi	Akut tubuler nekroz	İntrinsik
Renal hipoperfüzyon	Vasküler hastalık	sebepler
Hipotansiyon	İnterstisyel hastalık	Ekstrinsik
Ödem		sebepler

IV.C-Yenidoğanlarda ABH Nedenleri

IV.C.a-Vazomotor Nefropati

Herhangibir nedenle gelişen renal perfüzyondaki azalmaya bağlı böbrek fonksiyon bozukluğu vazomotor nefropati (VMN) olarak tanımlanır. Erken dönemde tedavi edilmeyen VMN kalıcı parankimal hasarla sonuçlanır. Prematür doğumlarda böbrekler Anjiotensin 2 (AT2) ve prostoglandinler gibi vazodilatatör ve vazokonstriktör faktörlerin etkisi altındadır ve çok düşük glomerüler filtrasyon hızlarına sahiptirler. Bu nedenle tabloya eklenebilecek vasoaktif mediatör hastalıkları glomerüler filtrasyon hızını azaltabilir ve akut böbrek yetmezliği ya da vasomotor nefropatiye neden olabilir (12). Vazomotor nefropati gelişim sebepleri Tablo-3'de verilmiştir.

Tablo-3: Vazomotor nefropati nedenleri

Hipovolemi	Perinatal hipoksemi	latrojenik	İlaç yan etkisi
KKH	RDS	Mekanik ventilasyon	ADE inhibitörü
PDA	İntrauterin hipoksi	Renal Arter/ven	Prostaglandin inhibitörü
Septisemi	Travmatik doğum	kataterizasyonu	Talozoline
İKK	Plasenta ablasyonu		Dtubocurarine/pancuronium
Dehidratasyon	Siyanotik kalp hastalığı		Nefrotoksik ajanlar
	Hipotermi		(Aminoglikozidler, amfoterisinB, radyokontrast ajanlar)

KKH: Konjenital kalp hastalığı, PDA: patent duktus arteriozus, İKK: intrakranial kanama, SSS: Santral sinir sistemi, ADE: anjiotensin dönüştürücü enzim, RDS: Respiratuar distress sendromu

Yenidoğan yoğunbakım ünitesinde akut böbrek hasarı gelişim nedenleri arasında başlıca sepsis, hipovolemi, doğum asfiksisi, kalp hastalıkları, genitoüriner sistem (GÜS) anomalileri, ilaçlar (aminoglikozidler, indometazin, ibuprofen, ACE-inhibitörleri) yer almaktadır (43-51).

IV.C.b-Sepsis

Sepsisin neden olduğu VMN'de ise genellikle sistemik hipotansiyona ikincil olarak renal hipoperfüzyon ve birçok vazoaktif mediatörün aktivasyonunun eşlik ettiği çoklu organ yetmezlik mevcuttur. Yenidoğanlarla yapılan hayvan çalışmasında hiponatremi sonrası renal vazokonstriksiyon ve GFH'de azalma tespit edilmiştir (13).

IV.C.c-Hipoksi-İskemi

VMN yenidoğanlarda en sık hipovolemi ve RDS hastalığının seyri sırasında gelişen perinatal asfiksi ya da hipoksemi sonrası görülür (12,52,53).

Çeşitli çalışmalarda doğum asfiksisi akut böbrek hasarının en sık nedeni olarak saptanmıştır. Genelde tablonun non-oligürik ABH geliştiği ancak mortalite oranının anlamlı olarak daha düşük olduğu düşünülmüştür (44-47,54). Yapılan çalışmalarda RDS'de gelişen hipoksemi ile birlikte, renin-anjiotensin-aldosteron ve intrarenal adenosin sisteminin aktive olduğu sonrasında hipotansiyon, hipovolemi, katekolamin sekresyonunda artış ve vasopressin salınımı olduğu gösterilmiş ve akut böbrek hasarından sorumlu oldukları ileri sürülmüştür (12,23,55,56).

IV.C.d-Nefrotoksisite

Yenidoğanlarda birçok ajana karşı nefrotoksisite gelişebilmektedir. En sık sebep aminoglikozidler, nonsteroidler, amfoterasin B ve intravasküler kontrast madde ile ilişkilidir (24).

Aminoglikozid nefrotoksisitesi maruziyet dozuna ve tedavi öncesi böbrek fonksiyonlarına bağlıdır. Aminoglikozidler glomerülden filtre edilir ancak proksimal tübül epitel içinde birikerek membran bütünlüğünü bozar. Klinik değerlendirilmede idrar tetkikinde minimal anormallik görülen non-oligürik, akut ve geçici bir hasar durumudur (57,58). Tedavi kesilse dahi aminoglikozidin parankimal düzeyinin yüksek seyretmesine bağlı olarak tübüler hasar devam eder ve serum kreatin seviyelerindeki yükseliş günlerce sürebilir Amfoterasin B doz bağımlı olarak vazokonstriktif etki ve tübüler hasara sebep olmaktadır. Klinikte vankomisine bağlı nefrotoksisite nadir olmakla beraber aminoglikozidlerle birlikte kullanımında risk artmaktadır (49).

Kontrast maddeler, akut intrarenal vazokonstriksiyon, direk tübüler toksisite ve obstrüksiyon yaparak nefrotoksisite yaratırlar (57,58). Patent duktus arteriozis (PDA) tedavisinde kullanılan indometazin ise RAS aktivasyonu üzerinden inhibitör etki yaratarak otoregulasyonu bozar. İndometazin tedavisi sonrası üriner akım hızında %56, glomerüler filtrasyon hızında %27 ve serbest su klirensinde %66 düşüş olabilmektedir (59). Yapılan çalışmalarda %40 nefrotoksisiteye sahip olarak değerlendirilen indometazinin fonksiyon kayıpları genellikle geri dönüşümlüdür. PDA kapatılması amacıyla indometazin ile tedavi edilmiş 2500'den fazla prematüre üzerinde yapılan bir çalışmada, tedavi öncesi böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve intrauterin indometazine maruz kalmış veya koryoamnionit öyküsü olanlarda renal bozulma riski önemli ölçüde artmıştır (60).

Bir başka çalışmada 30. gebelik haftasından önce doğan ve patent duktus arteriozus (PDA) nedeni ile indometazin tedavisi alan hastalarda akut böbrek hasarı insidansı %24 olarak bulunmuştur (48). ADE inhibitörlerine maruziyet transplasental geçişi ile böbrek fonksiyon bozukluğu ve nefron disgenезisine yol açabilmektedir (13,61-63).

Yenidoğan döneminde persistan pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan tolazolin gibi alfa adrenerjik blokaj yapıcı ajanlar ise hipotansiyon ve oligürik akut böbrek yetmezliği gelişimi etkisi mevcuttur (64).

Ventilatöre bağlı hastalarda nöromuskuler blokaj amaçlı kullanılan D-tubocurarine ve pancuronium gibi ajanlar da renal vazokonstriksiyona yol açar (52).

IV.C.e-Vasküler Etkenler

Vasküler kaynaklı VMN renal arter ve ven trombozu bilateral olduklarında ya da tek böbrek varlığında yetmezlik ile sonuçlanabilir. Yenidoğanlarda umbilikal arter kataterizasyonu ve PDA renal arter trombozunun sık sebepleri arasındadır. Yenidoğanda akut böbrek hasarı nedenleri Tablo-4'de sıralanmıştır. Klinikte renal fonksiyon bozukluğunun yanısıra hipertansiyon, hematüri, trombositopeni ve oligüri görülebilir (65).

Perinatal anoksi, plasenta ablasyonu, ve ikizden ikize transfüzyon koagülasyon kaskadını aktiveleştirerek kortikal nekrozla sonuçlanabilecek hipoksik/iskemik hasara sebep olabilir (66). Kortikal nekrozu takipte kısmi düzelme gösterebilir. Tipik olarak kısa veya uzun süreli diyaliz tedavisine ihtiyaç olan ancak renal fonksiyonlarında yeterli iyileşme sağlanabilen durumlarda dahi KBY riski devam etmektedir.

Tablo-4: Yenidoğanda akut böbrek hasarı nedenleri

Prerenal	İntrensek	Postrenal	Konjenital
IV volüm azalması	ATN	UPD	Displazi
Dehidratasyon	Hipoksemi iskemi	Üretral obstrüksiyon	Kistik Hastalıklar
GIS kayıpları	İlaçlar	Üreteral	Kistik Displazi
Renal-adrenal tuz kaybı	Toksinler	obstrüksiyon	
Santral/nefrojen DI	TİN		
Üçüncü boşluğa kayıp	İdiopatik		
Perikardit,kardiak tamponat	Vasküler lezyonlar		
	Kortikal nekroz		
	Renal arter		
	trombozu		
	RVT		
	Sepsis		
	Piyelonefrit		

IV: İntravasküler, KKY: konjestif kalp yetmezliği, GIS: Gastrintestinal sistem, ATN: Akut tübüler nekroz, TİN: Tübülointerstisyel nefrit, RVT: Renal ven trombozu, UPD: üreteropelvik darlık, DI: diyabet insipid

IV.C.f-Prematur Böbrek Fonksiyonları

Intrauterin hayatta etkili olan plasenta desteğinin doğum sonrası ortadan kalkmasıyla sıvı elektrolit dengesi, metabolik atıkların uzaklaştırılması gibi pek çok görevi böbrekler üstlenir (13,67). Doğum sonrası ilk haftalarda renal kan akımı (RKA), GFR ve böbreğin konsantrasyon yeteneği hızla artar (13). Erişkinde RKA'nın büyük kısmı dış kortikal nefronlara yönelirken, fetusda akımın büyük kısmı iç kortikal nefronları ve medüllayı kanlandırır (68,69). Bu nedenle de doğumda renal vasküler rezistans yüksektir (68,70). Doğumdan sonra renal kan akımının artışı; kardiyak debi ve kan basıncındaki artış ve renal vasküler rezistansın hızlı düşüşü sağlar ve normal bir yenidoğanda bu oran birkaç gün içerisinde %10'a, daha sonra %15-18'e çıkar (13,67). Gebelik yaşı 34-35 hafta olan preterm infantlarda renal kan akımı term yenidoğanlara benzer, ancak artış daha yavaştır. Daha küçük preterm bebeklerde ise bu artış 35. haftadan sonra başlar (13,67,69).

Otuz haftanın altında doğan bebeklerde kreatinin değerleri ilk 48 saatte yükselir. Term ve preterm tüm yenidoğanlarda kreatinin değerleri ikinci günden sonra hızla düşer, ancak tek fark pretermelerde daha yavaş bir düşüş gerçekleşir (71). Preterm bebeklerde kreatinin daha yüksek olmasının bir diğer nedeninin ise anneden geçen kreatininin bebekteki düşük GFH nedeniyle yeterli ekskrete edilememesi ve ekskrete edilen kreatininin immatür ve zayıf tübüllerden geri emilmesi olduğu düşünülmektedir. Yenidoğanlarda böbrek fonksiyonları Tablo-5'de gösterilmiştir (68,71).

Term bebekler idrarı 600–800 mOsm/L'ye, preterm bebekler ise 245–450 mOsm/l'ye kadar konsantre edebilirler. Bu düşük konsantrasyon yeteneği medüllerinin yapısal immatüritesi ve hipertonic gradientin düşük olması, henle kulbu ve toplayıcı kanalların kısa olması, arjininvazopresin (AVP) cevabının azlığı ve prostaglandinlerin AVP ile etkileşiminin bir sonucudur. Bu nedenle de hızlı ve fazla sıvı yüklenmesini tolere edemezler (68,69). Preterm yenidoğanlarda GFR değerleri Tablo-6'da verilmiştir.

Tablo-5: Yenidoğanlar ve preterm bebeklerdeki böbrek fonksiyonunun normal değerleri

Yaş	GFR (ml/dk/ 1,73m ²)	Renal KanAkımı (ml/dk/ 1,73m ²)	Maksimum idrar osmolaritesi (mOsm/kg)	Serum kreatinini (mg/dl)	FeNa (%)
32-34 hafta	14±3	40±6	480	1,3	2-5
Term	21±4	8±-4	800	1,1	<1
1-2 hafta	50±10	220±40	900	0,4	<1
6ay-1 yaş	77±14	352±73	1200	0,2	<1

GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı, FeNa: Fraksiyone sodyum

Tablo-6: 27-31 haftalık preterm bebeklerin 1. ay GFH'lerinin referans değerleri (ml/dk/1,73m²) (241)

Parametre	3.p	10.p	50.p	90.p	97.p
27 hafta					
7.gün	7,9	8,7	13,4	18,1	18,9
14.gün	10,7	11,5	16,2	20,9	21,7
21.gün	12,5	13,3	18,0	22,7	23,5
28.gün	15,5	16,3	21,0	25,7	26,5
28 hafta					
7.gün	10,7	11,5	16,2	20,9	1,7
14.gün	13,5	14,4	19,1	23,8	4,6
21.gün	15,3	16,1	20,8	25,5	6,3
28.gün	18,3	18,7	23,9	28,1	9,4
29 hafta					
7.gün	13,6	14,4	19,1	23,8	4,0
14.gün	16,4	17,2	21,9	26,6	7,4
21.gün	18,2	19,0	23,7	28,4	9,2
28.gün	21,2	21,6	26,7	30,9	2,3
30 hafta					
7.gün	16,4	17,2	21,9	26,6	0,3
14.gün	19,3	20,1	24,8	29,4	3,1
21.gün	21,0	21,8	26,5	31,2	4,9
28.gün	24,0	24,4	29,6	33,8	7,9
31 hafta					
7.gün	19,3	20,1	24,8	29,5	
14.gün	22,1	22,9	27,6	32,3	
21.gün	23,9	24,7	29,4	34,1	
28.gün	26,9	27,3	32,4	36,6	

P:Persantil

V. Yenidoğanlarda ABH İnsidansı

Türkiye’de, üçüncü basamak bir yenidoğan yoğunbakım ünitesinde yapılan çalışmada insidans %3,4 olarak saptanmıştır ancak yenidoğanlarda ABH insidansı doğum haftası, doğum ağırlığı, altta yatan hastalıklar ve yoğunbakım ünitesinin olanaklarına göre değişmektedir (72).

VI- Akut Böbrek Hasarı Kliniği

VI.A-Non-oligurik ve Oligurik Yetmezlik

Akut böbrek hasarının başlangıç sürecinde ilk belirti oligüri (1ml/kg/saat idrar çıkışı) olabilirken yenidoğanda yaklaşık üçte bir oranda oligüri gelişmeden de görülebilmektedir. Özellikle ciddi asfiksi sonrası non oligürik akut böbrek hasarı daha sık rastlanmaktadır (23,73).

Yapılan çalışmalarda 24. saatte idrar çıkışı 1ml/kg/saatin üzerindeki kayıp olarak tanımlanan non-oligurik böbrek hasarının mortalite ve morbidite açısından oligurik böbrek hasarına göre daha yüzgüldürücü olduğu gösterilmiştir (35,74,75). Postglomeruler kan akımı vazomotor nefropati sırasında düşük GFR’ye rağmen yaygın hasara karşı koruyucu etki yapmaktadır (76,77).

VII. Akut Böbrek Hasarı Tanısı

Akut böbrek hasarının tanısı temel olarak öykü ve fizik muayene sonrası yapılacak laboratuvar testleri, radyolojik incelemeler ve gerekirse böbrek biyopsisi sonrasında konulur. Günümüzde rutin incelemede kullanılan serum kreatinin ve BUN her zaman ABH’lı olguları doğru ve yeterli olarak yansıtmamaktadır (78). Tanı koymada kullandığımız yöntemler şunlardır:

VII.A-Laboratuvar Tetkikleri

VII.A.a- Serum Kreatinini

Böbrek fonksiyonlarının %25-50’sinin kaybı sonrası yükselen, GFR düşüklüğünde duyarlılığı değişen, kas kitlesi, yaş, beslenme ve hidrasyondan etkilenen kreatininin yenidoğanda kullanımında ek problemler de vardır.

Yenidoğan hastalarda ilk birkaç günde görülen serum kreatinin değerleri annenin renal fonksiyonlarının bir sonucudur. Prematuriteyle ters orantılı değişen GFR nedeniyle kreatinin de duyarlı sonuçlar vermeyebilir. Bilirubin ve ilaçlardan da etkilenen kreatinin bilirubin seviyesi artışı ile yanlış sonuçlar verebilir (17).

VII.A.b- Serum Üre Nitrojeni (BUN)

BUN akut böbrek hasarının yanısıra, diyetle protein artışı ve gastrointestinal kanamadan da etkilendiği için serum kreatinininden daha az güvenilir durumdadır (17).

VII.A.c-Fraksiyone Sodyum Atılımı (FeNa)

Dilusyona bağlı olarak günlük atılım ile idrar sodyumu körele olmayan durumlarda akut böbrek hasarının kaynağını anlamada kullanılabilen bir hesaplama. Prerenal sebeplerde proksimal tubulden sodyum emileceği için FeNa %1'den az, renal tabloda ise tuul hasarı hasarı nedeniyle %2-3 olarak hesaplanacaktır (79). Ancak intrauterin ortamdan çıkan yenidoğanda FeNa oranı daha yüksektir ve prematurite arttıkça güvenilirliği de azalır (80).

VII.A.d-İdrar Volümü

Akut böbrek hasarı oligurik ya da non oligurik tabloyla ortaya çıkabilir. Hatta hipoksik hasarda yenidoğanda non oligurik hasar daha yaygındır. Bu nedenle idrar volümünün takibi de güvenilir değildir (81).

VII.A.e- İdrar Analizi

Akut böbrek hasarında altta yatan hastalığın tanınmasında diüretik ve sıvı tedavisi başlanmadan görülen idrar analizi daha değerlidir. Ancak beklenen bulguların olmaması dışlama için yeterli değildir.

VII.B-Görüntüleme

Klinik değerlendirmede uygun yöntem seçiminde ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonansın yetenekleri ve olası yan etkileri açısından belirli avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır (36).

VII.B.a- Ultrasonografi (US)

Birincil olarak postrenal bulguların değerlendirilmesinde etkili olan anatomik detay verebilen ve kontrast veya radyasyon maruziyeti olamamasıyla en sık tercih edilen yöntem olmasına rağmen böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi sınırlı düzeyde kalmaktadır. Yenidoğan

döneminde hasta yaşına bağlı olarak panakimde ekojenite artışı beklendiğinden duyarlılığı azalabilir (36).

VII.B.b-Nükleer Tıp

Tubuler fonksiyon ve kan akımını değerlendirmede kullanılan bu yöntem kan akımı tamamen durmadıkça sınırlı fayda sağlaması ve uygulamasında nükleer madde kullanılması nedeniyle dezavantajlara sahiptir (36). Rezidu böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi, böbrekte kanama ya da obstrüksiyonlarda faydaları olsa da böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açabilecek kontrast nefropatiye neden olabilmesi ve çocuklarda uygun çalışma yapabilmek için anestezi gerektirmesi açısından kullanımı sınırlı olabilmektedir (36).

VII.B.d-Manyetik Rezonans Görüntüleme

Boşaltma fonksiyonundan bağımsız olarak toplayıcı sistem morfolojisini değerlendirebilen obstrüksiyon sonrası postrenal bozukluğu tanımda faydalı olmasına rağmen böbrek boyutları ve idrar duyarlılığı sınırlanmaktadır (36).

VII.B.e-Böbrek Biyopsisi

Akut böbrek yetmezliği etyolojisinin tanınmasında altın standart olsa da enfeksiyon, kanama, yetersiz örnekleme, böbrek kaybı, anestezi gerektirmesi yer almaktadır (36).

VIII. Akut Böbrek Hasarının Sınıflanması

Akut böbrek hasarının aşamalarını ve şiddetini belirlemek için düzenlenen toplantılarda ABH sınıflama sisteminin sahip olması gereken özellikler belirlenmeye çalışılmıştır. Bu düzenlemelerden biri olan ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) çalışma grubu Vicenza italya'daki 2. uzlaşma toplantısında olması gereken özellikler şöyle belirlenmiştir:

- Kolay ve farklı merkezlerde kullanıma uygun olmalıdır.
- Özgün ve özgül olmalı, farklı çalışma grupları ve konular için kullanılabilir.
- Değerlendirme için kreatinin taban değerlerini esas almalıdır.
- Akut ve kronik öbrek hasarının da özelliklerini taşımalıdır.

- Hasarı hafif-ağır ve erken-geç olarak derecelendirebilmelidir.
- Evrelemesi böbrek disfonksiyonunun derecesini ifade edebilmelidir (31,82,83).

VIII.A-RIFLE Sınıflaması

ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) çalışma grubu belirlediği özellikleri baz alarak RIFLE (risk-injury-failure-loss-end stage renal disease) sınıflamasının kriterlerini oluşturmuş ve kronik böbrek yetmezliği zemininde akut alevlenmeleri tanımlamak için uygun oluşunu da göz önünde bulundurmuştur (83). RIFLE sınıflaması idrar çıkışını, serum kreatinin düzeyi değişikliklerini ve GFR düzeyini temel alır. Akut böbrek hasarını risk, hasar, yetmezlik olarak üç aşamada ele alırken aynı zamanda kayıp ve son dönem böbrek hasarı olmak üzere iki klinik sonuçtan bahseder (31).

RIFLE kriterleri kullanılan bir çalışmada saptanan akut böbrek hasarının evrelere göre dağılımı; “R (risk-risk)” evresinde %37,7, “I (injury-hasar)” evresinde %35,1, “F (failure-yetmezlik)” evresinde %27; bu evrelerdeki mortalite oranları ise sırasıyla %38,3, %50, %74,5 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada APACHE II ve SAPS II skorumla sistemleriyle mortalite değerlendirildiğinde sonuçların RIFLE sınıflamasıyla körele olduğu gözlenmiştir, bu da RIFLE için yoğun bakımlardaki ABH tanılı hastalarda değerli bir prognostik gösterge olabileceğini düşündürmüştür (84).

Yaygın şekilde kabul görse de RIFLE sınıflamasının da kısıtlılıkları vardır. Kriterler oluşturulurken bazal kreatinin düzeyleri bilindiği varsayılmıştır. Yapılan çalışmalarda hastaların çoğunda bazal serum kreatinin değeri bilinmediği için MDRD formülüne göre 75 ml/dk kreatinin klirensini sağlayan serum kreatinin değeri bazal değer olarak alınmıştır .

Renal risk (Risk): Bazal düzeyin 1,5 kat üstüne çıkmış serum kreatinin düzeyi, GFH’de %25 azalma veya 6 saatlik idrar çıkışının idrar çıkışının 0,5 ml/kg’nin altına düşmesi

Hasar (Injury): Bazal düzeyin 2 katına çıkmış serum kreatinin düzeyi, GFH’de %50 azalma veya 12 saatlik idrar çıkışının 0,5 ml/kg’nin altına düşmesi

Yetmezlik (Failure): Bazal düzeyin 3 katına çıkmış serum kreatinin düzeyi, GFH'de %75 azalma, 12 saat anüri veya 24 saatlik idrar çıkışının 0,3 ml/kg'nin altına düşmesi

Kayıp (Loss): 4 haftadan uzun süren böbrek fonksiyon kaybı ve renal replasman tedavisi ihtiyacı gelişmesi

Son dönem organ yetmezliği (End-stage renal disease): 3 aydan uzun süren böbrek fonksiyon kaybı ve renal replasman tedavisi ihtiyacı gelişmesi (85)

VIII.B-Modifiye Pediatrik RIFLE Sınıflaması

Geriye dönüp baktığımızda 2004'ten bu yana RIFLE sınıflaması genelde erişkin hastaların oluşturduğu çalışmalarda kullanılmıştır (86,87). Bunun yanısıra RIFLE kriterleri sadece birkaç pediatrik yoğun bakım çalışmasında kullanılmıştır. RIFLE kriterleri Tablo-7'de verilmiştir.

Diğer taraftan, yenidoğanlar, büyük çocuklarla ve yetişkinlerle karşılaştırıldıklarında, çok daha düşük kas kütlelerine sahip olmaları bazal kreatinin düzeyini dolayısıyla serum kreatinin seviyelerini azaltmaktadır.

İlgili çalışmalarda mekanik ventilatörde izlenen ve kritik hasta olan vakalarda ABH insidansı %82 (16) ile %58 (88) olarak bildirilmiştir. pRIFLE ile ABH'nın teşhisinin daha sık konmasının başlıca nedeni yenidoğanlarda kreatinin yüksekliği ile karşılaştırıldığı zaman "kreatinin klerensindeki azalma" kriterinin daha hassas olmasıdır. Zappitelli ve ark. (89), kreatinin klerensindeki değişiminin, serum kreatinin değişimi ile karşılaştırıldığında daha hassas olduğunu bulmuşlardır. Bu durum da akut böbrek hasarının, kullanılan tanımlamaya bağlı olarak değiştiğini de göstermiş oldu.

Çocuk hastalar için düzenlenen pRIFLE sınıflamasına göre; Risk (R): Tahmini glomerüler filtrasyon hızında (GFH) %25 oranında azalma ve/veya idrar çıkarımının 8 saat boyunca 0,5 ml/kg/saat'in altında olması, Injury (I): GFH'de %50 oranında azalma ve/veya idrar çıkarımının 16 saat boyunca 0.5ml/kg/saat'in altında olması, Failure (F): GFH'de %75 oranında azalma ve/veya idrar çıkarımının 24 saat boyunca 0,3 ml/kg/saat'in altında veya anürik olması, Loss (L): Dört haftadan uzun süre böbrek yetmezliği olması End stage renal disease (E): Üç aydan uzun süre böbrek yetmezliği olmasıdır (16).

Tablo-7:RIFLE Sınıflaması

İdrar çıkışı	
Kreatinin klerensinde %25 azalma	8 saattir <0,5 ml/kg/sa
Kreatinin klerensinde %50 azalma	16 saattir <0,5 ml/kg/sa
Kreatinin klerensinde %75 azalma ya da Kreatininklerensi <35 ml/dk/1,73m ²	24 saattir <0,3 ml/kg/sa ya da 12 saattir anürik
>4 hafta persistan yetmezlik	
SDBH (>3 ay)	

Akcan–Arikan ve ark. Kidney International 2007;71:1028-35

SDBH: Son dönem böbrek hastalığı

Yenidoğanlarda akut böbrek hasarı serum kreatininde 0,3 mg/dl yükselme ya da hastanın bazal kreatininde %50 veya daha fazla yükselme olması yada GFH'de %25 veya daha fazla azalma veya idrar çıkışının 8 saatten daha uzun süre 0,5 ml/kg/saatin altında olması olarak tanımlanmıştır (90). Yapılan bir çalışmada pRIFLE'deki idrar çıkışı kriteri yerine önerilen idrar çıkışı kriteri kullanılmış ve 1,5 ml/kg/saatin altına indiği durumlarda mortalite oranının da arttığı bildirilmiştir (91). Yenidoğanların kendine özgü fizyopatolojileri ve böbrek gelişimlerini gözönüne alan çalışmalarda, pRIFLE'deki idrar çıkışı kriterinin yetersiz olduğu savunularak yenidoğanlar için nRIFLE ve yeni idrar çıkışı kriterleri önerildi (92). nRIFLE kriterleri Tablo-8 ve Tablo-9'da verilmiştir.

Son olarak Koralkar ve arkadaşları 229 ÇDDA'lı (doğum ağırlıkları 500-1500 g arasında) bebeği doğumdan itibaren 36. gebelik haftasına kadar takip etmişler. Her bebeği modifiye AKIN tanımlamasına göre değerlendirmiş ve ÇDDA'lı bebeklerde non-oligürik böbrek yetmezliği yüksek oranda görüldüğünden, tanımlamalarında idrar çıkarımlarını göz önüne almamışlardır (33).

Tablo-8: Neonatal akut böbrek hasarı sınıflaması evreleri (92)

nRIFLE Kreatinine Bağlı Kriterler	
Risk	Serum kreatinininde 1,5 kat artış ya da GFR de >%25 azalma
İnjury	Serum kreatinininde 2 kat artış ya da GFR de >%50 azalma
Failure	Serum kreatinininde 3 kat artış ya da GFR de >%75 azalma ya da GFR <35 ml/min/1,73m ²

Tablo-9: İdrar çıkışına bağlı kriterler

nRIFLE	Önerilen idrar çıkışı
Risk	< 1,5 ml/kg/ saat (24)
İnjury	< 1 ml/kg/ saat (24)
Failure	< 0,7 ml/kg/ saat (24) veya 12 saat anüri olması

VIII.C-AKIN Kriterleri

RIFLE kriterleri 2007 yılında Acute Kidney Injury Network (AKIN) grubu tarafından tekrar gözden geçirilmiş ve yapılan düzenlemelerde akut böbrek hasarı üç evreye ayrılmış, oluşma süresi 48 saat kabul edilmiş, serum kreatinin değerindeki beklenen artış daha da azaltılmıştır.

- Serum kreatinin düzeyinde 48 saat içinde 0.3 mg/dl (26,5 mikromol/l) ve üzerinde artış olması,
- Bazal değerinin $\geq 1,5$ kat ve üzerinde artmış serum kreatinin düzeyi görülmesi,
- İdrar miktarının 6 saat boyunca 0,5 ml/kg altına inmesi (93)

RIFLE ve AKIN kriterleri karşılaştırıldığında “risk” kategorisi evre 1’e, “hasar” ve “yetmezlik” kategorileri sırasıyla AKIN evre 2 ve 3’e uygundur. Ancak AKIN kriterlerine RIFLE de bulunan kayıp ve son dönem böbrek hastalığı evreleri dahil edilmeyerek bunlar akut böbrek hasarının sonuçları olarak kabul edilmiştir. Bir başka noktaysa AKIN kriterlerinde bazal serum kreatinin değeri, hastanın böbrek yetmezliğine girmeden hemen önceki kreatinin değeri olarak kabul edilir ve 48 saat içindeki ikinci bir serum

kreatinin ölçümüne göre akut böbrek hasarı evrelemesi yapılır. Bununla birlikte, olgulara yeterli sıvı tedavisinin sağlanmasından sonraki kreatinin değerinin dikkate alınması önerilmektedir. İdrar çıkış miktarı değerlendirildiğinde kriterler RIFLE ile benzerlik gösterir ancak diyaliz ihtiyacının doğması serum kreatinin değerinde ve idrar çıkışından bağımsız olarak doğrudan evre 3'e dahil eder (93).

Akut böbrek hasarının AKIN kriterlerine göre değerlendirildiği 22303 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, yoğun bakım izleminde böbrek hasarı olmayan grupta (%65,6) mortalite %10,7 iken, herhangi bir evrede böbrek hasarı saptanan grupta (%35,4) mortalite %31,1 olarak belirlenmiştir. Evrelere göre dağılım oranlarının; evre 1 için %53,9, evre 2 için %10,7, evre 3 için %35,3 olduğu aynı çalışmada, evrelere ait mortaliteler sırasıyla; %20,1, %25,9, %49,6 olarak bildirilmiştir (94).

Mart 2012 yılında RIFLE ve AKIN kriterlerine dayanarak klinik uygulamalar kılavuzu'na göre ABH ciddiyeti üç evreye ayrılmıştır (93).

Evre 1: Serum kreatinin düzeyinin bazal değer 1,5 ile 1,9 kat arasında olması veya 0,3 mg/dl ($\geq 26,5$ mikromol/l) üzerinde artış olması veya idrar çıkışının 6 ile 12 saat boyunca 0,5 ml/kg altında kalması

Evre 2: Serum kreatinin düzeyinin bazal değer 2 ile 2,9 kat arasında olması veya idrar çıkışının 12 saatten uzun süre 0,5 ml/kg altında kalması

Evre 3: Serum kreatinin düzeyinin bazal değer 3 katına ulaşması, serum kreatinin değerinin 4 mg/dl üzerine yükselmesi ($\geq 353,6$ mikromol/l), idrar çıkışının 24 saatten uzun süre 0,3 ml/kg altında kalması, 12 saatten uzun süren anüri veya renal replasman tedavisi başlanması

RIFLE ve AKIN, bugüne dek ABH tanı ve evrelemesinde kullanılmak üzere oluşturulmuş en sistematik sınıflamalar olmakla birlikte, ayrı ayrı ya da karşılaştırmalı olarak kullanıldıkları çalışmalarda mortalite öngörmede birbirlerine anlamlı üstünlük sağlayamamışlardır (95,96). Bununla birlikte her ikisinde de idrar miktarı kriterinin oligüri esas alınarak belirlenmiş olması nonoligürik akut böbrek hasarını tanımada bir yetersizlik olarak görülebilir (97-99).

VIII.D-KDIGO Sınıflaması

RIFLE ve AKIN kriterlerinin geçerliliği temel alınarak, 2012 yılında KDIGO'nun (Kidney Disease, Improving Global Outcomes) akut böbrek hasarı klavuzu yayınlanmış ve standart bir tanımlama getirilmiştir. KDIGO tanımında, serum kreatinin 0,3 mg/dl'lik mutlak artışı için ön görülen 48 saatlik süre AKIN sınıflamasından alınırken, serum kreatinindeki %50 artış için öngörülen zaman dilimi ise RIFLE kriterleri tarafından önerilen yedi gündür.

KDIGO klavuzuna göre aşağıdakilerden herhangi birisinin varlığı akut böbrek hasarı tanımı için gereklidir:

- Son 48 saat içinde serum kreatinin düzeyinde 0,3 mg/dl'den fazla artış olması veya
- Son 7 gün içerisinde ortaya çıkan serum kreatinin düzeyinde bazal değere göre 1,5 kattan fazla artış olması
veya
- İdrar miktarının 6 saat süre ile 0,5 ml/kg/saat'den az olması.

Akut böbrek hasarı şiddetini evreleme kriterleriyse Tablo-10'da verilmiştir.

Tablo-10: KDIGO Sınıflaması

Evre	Serum kreatinin düzeyi	İdrar miktarı
1	Bazal değerden 1,5-1,9 kat ya da $\geq 0,3$ mg/dl artış	6-12 saattir <0,5 ml/kg/saat
2	Bazal değerden 2,0-2,9 kat artış	12 saat ve üzeride <0,5 ml/kg/saat
3	Bazal değerden 3 kat artış ya da Serum kreatinin >4 mg/dl ya da RRT başlanması ya da 18 yaş altındakilerde GFRde <35 ml/dk/1.73m ² azalma	24 saat ve üzeride <0,3 ml/kg/saat 12 saattir anüri

RRT: Renal Replasman Tedavisi, GFR: Glomeruler Filrasyon Hızı

IX. Akut Böbrek Hasarı Belirteçleri

Glomeruler filtrasyon hızı, herhangi bir maddeden belli bir sürede temizlenen plazma miktarı olarak tanımlanır. Nefron başına düşen filtrasyon hızının azalması veya hasar nedeniyle nefron sayısının azalması klinik olarak GFR düşüşüyle değerlendirilebilir. Teorik olarak toplam GFR, her iki böbrekteki fonksiyone nefron sayısının, her nefron birimine ait GFR ile çarpımı kadardır. Bu hesaplamada klerensi değerlendirilecek maddelerin belli özelliklere sahip olması beklenir (82,83,100).

- Plazma konsantrasyonunun sabit olması,
- Toksik özellik taşıması,
- Metabolizmasında bireye göre en az değişkenliğe sahip olması,
- Endojen ya da ekzojen maddelerden etkilenmemesi,
- Glomerülden filtre edilirken tübülüslerden geri emilim ya da sekresyona maruz kalmaması,
- Böbreklerde metabolize edilmemesi.

Akut böbrek hasarının tanısında kullanılan alışılmış madde kreatinindir ancak serum kreatinini böbrek fonksiyonlarındaki kötüleşmeyi göstermede zayıftır. Ayrıca GFR'nin bazalden daha düşük olduğu durumlarda kreatinin artmış tubuler sekresyona maruz kalır, bu durum da böbrek fonksiyonlarının olduğundan fazla tahmin edilmesine yol açar. Akut böbrek hasarı gelişimi sonrası belirgin bir kreatinin artışı gözlemlenmesi için GFR'de en az %50 azalma gereklidir (101). Bu da daha erken hasarı gösterebilecek belirteçlere ihtiyacı doğurmaktadır (102). Yeni belirteçlerin saptanması ile hasarın primer odağını belirlemek (proksimal tübül, distal tübül, interstisyum, vasküler yapılar), böbrek yetersizliğinin süresini belirlemek (akut böbrek hasarı, kronik böbrek yetersizliği veya kronik üzerine akut hecme), akut böbrek hasarının alt tiplerini ayırma (prerenal, renal, postrenal); akut böbrek hasarı etyolojisini ayırma (iskemi, toksinler, sepsis veya kombinasyon), akut böbrek hasarını diğer böbrek hastalıklarından ayırma (üriner trakt enfeksiyonu, glomerulonefrit, interstitial nefrit); risk ve prognoz belirleme (ABH süresi ve ciddiyeti, renal replasman tedavisine gereksinim, hastane kalış süresi, mortalite); ABH seyrini tanımlama, ABH'a

yönelik girişimlerin monitorizasyonu gibi hedefler belirlenmiştir (103). Ayrıca yeni belirteçler noninvaziv ve kolayca elde edilen kan veya idrar örneğinde yatak başında veya standart klinik laboratuvarında değerlendirilebilir olmalıdır. Standart inceleme yöntemi ile hızlı ve güvenilir şekilde ölçülebilmeli duyarlılığı yüksek olup erken teşhisi kolaylaştırmalıdır (104).

XI.A-Kreatinin

Kreatin, glisin ve arjinin aminoasitlerinin birleşmesinden oluşur ve kas dokusunda da fosforlanmış olarak depolanır ve kendiliğinden, yavaş, fakat sabit hızla kreatinine dönüşerek idrarla atılmaktadır (105).

Kararlı klinik durumlarda serum kreatinin seviyesi glomerular filtrasyon hızı ile ters orantılıdır ve yirmi dört saatlik idrar toplanmasına gerek kalmadan GFR hesaplanmasında kullanılır. Ancak kreatinin hastanın volüm durumu, kas kitlesi, yaşı, cinsiyeti, vücut ısısı gibi birçok faktörden etkilendiği için böbrek disfonksiyonunu değerlendirmekte yetersiz kalır (106,107). Serum kreatinin düzeyi, günümüzde böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ve takibinde en sık kullanılan yöntem olmasına rağmen bir çok faktör tarafından etkileniyor olması güvenilirlik ve tanı koydurucu etkinliğini kısıtlamaktadır (105,108,109). Özellikle 3 yaş altındaki çocuklarda tuvalet eğitiminin olmaması, idrar kaçırma ve uyum sorunu nedeniyle idrar toplanması güçleşmekte ve değerlendirmede hataya sebep olmaktadır (105). Güncel uygulamalarda çocukluk çağında böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, endojen madde olarak serum kreatinin düzeyi ve GFR tayininde de kreatinin üretiminin gün içi değişkenlik gösteriyor olması nedeniyle sıklıkla 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi (Cr Cl) formülü kullanılmaktadır (110).

Kreatinin klirensi ile ölçülen GFR değeri özellikle düşük kas kitlesine ve fizyolojik olarak düşük serum kreatinin konsantrasyonuna sahip çocuk ve adölesanlarda altın standart GFR tayininde kullanılan yöntemler ile ölçülen gerçek GFR değerinden daha yüksek bulunmaktadır. Bunun bir sebebi de glomerüler filtrasyon kapasitesindeki azalmaya paralel olarak tübüllerden sekrete edilen kreatinindeki artıştır. Özellikle kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda bu oran %30'lara çıkabilmekte ve düşük GFR düzeylerini değerlendirme daha da güçleşmektedir (105,109,111,112). Çocukluk yas

grubunda vücut yüzey alanı için kreatinin atılımını ifade eden ve vücut yapısını yansıtan bir sabit K değeri kullanılmaktadır (110).

Boy/plazma kreatinin oranında kullanımı ise idrarla kreatinin atılımının kas kitlesine göre değişimini azaltmaya yöneliktir (105).

Schwartz formülüne göre GFR (GFRs) (ml/dk/1,73 m²) = K * L /P Cr

P Cr: Plazma Cr düzeyi

L: cm cinsinden boy

K: yas ve cinsiyete bağlı sabit

(Sabit k değeri infantlarda 0,45; 2-12 yas arası çocuklarda 0,55; 12 yas ve üzeri çocuklarda erkekler için 0,70; kızlar için 0,55 olarak kabul edilmektedir (113).

XI.B-Sistatin-C

Bir sistein proteaz inhibitörü olan sistatin-C ilk defa normal beyin omurilik sıvısından ve renal fonksiyon bozukluğu olan hastaların idrarlarından izole edilmiş, 120 aminoasit rezidüsünden oluşan polipeptid zinciri içeren düşük molekül ağırlıklı bir proteindir (114-116). Tamamıyla glomeruler filtrasyonu olurken hiç sekrete edilmeden proksimal tubulus tarafından tamamen reabsore edilir (117). Kanda ölçülebilen düzeyi yaş, cinsiyet, ırk veya kas kitlesinden etkilenmezken kronik böbrek yetmezliklerinde glomeruler fonksiyonları göstermede serum kreatininden daha etkindir. Akut böbrek hasarında yoğunbakım gereksinimini erken saptamada etkilidir ve yoğunbakım hastalarında gelişen akut böbrek hasarında sistatin-C artışının kreatinin artışına göre 1-2 gün daha erken olduğu tespit edilmiştir (117). Sistatin-C'nin sistein proteazlar üzerine olan inhibitör etkisi dışında, normal ve transforme hücre proliferasyonunu regüle ettiği (118) melanoma hücre motilitesini inhibe ettiği (119), normal ve kanser hücrelerinden salgılandığı tespit edilmiştir.

TGF-beta sinyal transformasyonunu antagonize ettiği (120) saptanmıştır. Ancak sistatin-C, bir akut faz proteini olmamasına rağmen dolasındaki düzeyleri hücre hasar ve immün cevaptan etkilenmektedir (121-127).

Stabil durumlarda dahi sistatin-C, idrarda 0,03-0,3 mg/l gibi oldukça düşük konsantrasyonda saptanabilmektedir (111,128,129). Plazma sistatin-C

ise doğumda 2,8mg/l gibi oldukça yüksek konsantrasyonda ölçülmüştür (128). Ancak hayatın ilk yılında böbrek fonksiyonlarının gelişimi ile plazma sistatin-C konsantrasyonları azalmaktadır (110,129). Buna göre pediatrik yaş grubu referans plazma sistatin-C düzeyleri 0-1 yas için: 0,59-1,97 mg/l; 1-17 yas için 0,50-1,27 mg/l olarak verilmektedir (130). Sistatin-C'nin kararlı bir kan düzeyine sahip olması, filtrasyon ve reabsorbsiyonunu tamamlaması, yas, cinsiyet, ırk ve vücut yapı özellikleri gibi faktörlerden etkilenmemesi, idrar toplama gibi güçlüğünün olmaması ve serum düzeyinin ilaçlardan etkilenmemesi nedeniyle GFR tayininde iyi bir belirteç olarak görülmektedir (111-131). Yapılan çalışmalarda serum sistatin-C düzeyinin gün içinde bir sirkadyen ritme sahip olduğu gösterilmiş fakat hastalık ve tedavi gibi faktörlerin bu ritmi bozmadığı belirtilmiştir (131). Rutin klinik uygulamalarda serum sistatin-C düzeyleri türbidometrik, nefelometrik ve ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) yöntemleriyle kolay, ucuz ve güvenilir bir şekilde ölçülebilmektedir (111,131,132).

J. F. Roos ve ark. (133) 1984 ile 2006 yılları arasında eriskin ve çocuklar üzerinde yapılan 27 çalışmayı içeren metaanalizde; erken dönemde böbrek fonksiyon bozukluğunu (GFR: 60-80 ml/dk/1,73 m²) belirlemede serum sistatin-C'nin serum kreatinine göre benzer spesifite fakat daha yüksek sensitiviteye sahip olduğunu, sistatin-C'nin tanı koydurucu etkinliğinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Ayrıca 1 yaş sonrası kararlı düzeyde bulunur ve transplasental geçişi de yoktur (134,135). Kas kitlesini etkileyen patolojilerde, dermatomyozit ve romatoid artrit hastalarında GFR'yi belirlemede serum sistatin-C'nin serum kreatinininden daha üstün olduğu gösterilmiştir (136).

Fakat, Knight ve ark.'nın (137) 8.058 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada ve Koenig ve ark.'nın (138) koroner kalp hastalarıyla yaptıkları çalışmada ileri yas, uzun boy, fazla kilo, erkek cinsiyet, sigara içimi ve CRP (C reaktif protein) yüksekliği gibi faktörlerle sistatin-C düzeyi arasında güçlü bir korelasyon göstermişlerdir (139,140). Serum sistatin-C düzeyinin hipotiroidi durumunda düşük saptanmıştır, bunun yanında malignansi ile serum sistatin-C düzeyleri arasındaki ilişki hakkında çelişkiler bulunmaktadır (136).

Ahlström ve ark. (117) eriskin yoğunbakım hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, akut böbrek hasarını belirlemede sistatin-C'nin serum kreatinin ile korele olarak ilk 3 gün içinde belirgin bir şekilde arttığını göstermişlerdir. Ancak her ikisinin de mortaliteyi öngörmeye yetersiz kaldıkları sonucuna varılmıştır (141-144). Balık ve ark. (145) hemodiyaliz alan yoğunbakım hastalarında yapılan çalışmada; düşük diürece sahip olanlarda sistatin-C düzeyinin daha yüksek olduğunu, tedavi ile bu düzeylerin azaldığını ve mortalite ile güçlü ilişkisi olduğunu göstermişlerdir.

Rosenthal ve ark. (146) non-oligurik akut tübüler nekroz tespit edilen 73 hastanın renal replasman tedavisi gerekliliğini göstermede, diğer proteinlere göre idrar sistatin-C ekskresyonunun daha sensitif ve spesifik olduğunu saptamışlardır.

XI.C-NGAL

Aktive nötrofiller tarafından sentezlenen normalde plazmada çok düşük seviyede bulunan 25 kDa ağırlığında bir proteindir, aynı zamanda düşük miktarda böbrek, prostat, solunum ve sindirim yolu epitelinde, inflame barsak epitelinde, adenomlarda, ürotelyal karsinomlarda, meme adenokarsinomunda, ayrıca postpartum uterus dokusu ve ek gıdaya geçiş döneminde meme dokusunda olduğu gibi involüsyona uğrayan dokularda da eksprese edildiği gösterilmiştir (147). Akut böbrek hasarında 2. saatte idrarda ve kanda arttığı gözlenmiştir (148). Ayrıca iskemik veya nefrotoksik böbrek hasarında tubuluslar tarafından hızla sentezlenir (149,150).

NGAL, nötrofillerde tip 4 kollajenaz (gelatinase B, matrix metalloproteinaz) tarafından bağlı olarak degradasyondan korunmaktadır (151,152). Fizyolojik şartlarda, glomerüllerden filtre olmakta, hemen tamama yakını proksimal tübülden eksprese olan megalin reseptörleri aracılığıyla absorbe edilmekte ve endositoz ile hücre içine alınmaktadır. Sonuçta, sağlıklı bireylerde idrarda düşük miktarda (~5 ng/ml) bulunmaktadır (149,153,154). Küçük moleküler ağırlığı nedeniyle, kolayca idrara ekskrete edilmekte ve plazma ve serumla körele artış göstermektedir (147).

NGAL'in hücrel aktivitesini iki tip hücrel reseptör yoluyla sağlamaktadır, birisi 24p3R (brain-type organic cation transporter), diğeri ise esas olarak renal tübüler hücrelerin yüzeyinde bulunan megalin reseptörü

olup, NGAL'in endositozunda ve hücresel trafiğinde esas role sahiptirler (155).

Sıçanlarda yapılan invitro bir çalışmada metanefrik mezenşimden elde edilen erken epitelyal progenitör hücrelere NGAL verilmesi sonrası epitelyal diferansiasyon ve nefron gelişimi gözlenmiştir (156).

Yapılan hayvan deneylerinde, iskemi sonrası böbrekteki nötrofil birikimi 4. saatte gelişirken idrarda 2. saatte gözlenmiştir. Nötrofil birikiminin 24. saatte maksimumken NGAL seviyesi belirgin düzeyde azalmaktadır. İmmünflorasans incelemelerde bu böbrekte NGAL sentezleyen nötrofil saptanmamıştır (152,157).

Yapılan pek çok çalışmada tübülüslerde çeşitli stimuluslarla saatler içinde NGAL mRNA upregulasyonu olduğu ve akut böbrek hasarı belirteci olarak NGAL artışı olduğu gösterilmektedir (151,158).

Sıçanlarla yapılan invitro bir çalışmada, tübüler nekroza yolaçan sisplatinin intraperitoneal enjeksiyonu sonrası NGAL in serum kreatinin ve NAG'dan (N-acetyl glucosaminidase) daha erken yükseldiği gösterilmiştir.

Yine sıçanlar üzerinde Mishra ve ark.'nın (103) yaptığı bir çalışmada renal iskemi-reperfüzyon hasarında, iskemiden önce veya reperfüzyon sonrası bir saat içinde rekombinant NGAL intraperitoneal veya subkutan enjekte edilirse böbrek hasarına defansın arttığı, histopatolojik hasarın serum kreatinin düzeylerinin ve apoptotik hücrelerin belirgin şekilde azaldığı, aynı zamanda proliferatif tübüler hücrelerin hasarı telafi ettiği görülmüştür. Bu çalışmalar ışığında; NGAL düzeyindeki yükseklik, zararlı uyarılara karşı bir karşıkoyma mekanizması belirteci ve hasarın iyileşmesi için doku yenilenmesine verilen bir cevap olarak kabul edilmektedir (151).

Mishra ve ark. (159) erişkinlerde böbrek transplantasyonu sonrası yaptıkları çalışmada; reperfüzyon sonrası 1. saatte alınan biyopsi materyallerindeki NGAL ekspresyonunun postoperatif serum kreatinin piki ile güçlü korelasyon gösterdiğini, ayrıca geç greft reaksiyonu gelişen vakalarda NGAL ekspresyonunun anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Zappitelli ve ark. (147) pediatrik yoğun bakım hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, serum kreatinin düzeyinde %50 ve üzerinde artışı pediatrik RIFLE kriterlerine göre akut böbrek hasarı olarak tanımlamışlar ve

serum kreatinin yüksekliğinden 48 saat önce idrar NGAL düzeylerinin bazale göre altı kat arttığını göstermişlerdir.

Bir başka çalışmada 45 kronik böbrek hastasının serum NGAL düzeylerinin Schwartz'a göre GFR ve serum sistatin-C düzeyleri ile güçlü korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir (151,160).

Mori ve Nakao (161), kronik böbrek hastalıklarında NGAL'in serum ve idrardaki artışını ve böbrekteki ekspresyonunu bir orman yangınına benzetmişlerdir. İnflame ve halen canlı olan tübüler hücrelerin NGAL'i artırdığını oysa serum kreatinindeki yükselme ve GFR'deki düşüşün ise sadece nefronların veya fonksiyonel hücrelerin genel kaybının bir pasif sonucu olduğunu belirtmişlerdir. Bu da NGAL'in kronik renal hasar sürecinde de devam eden aktif renal hasarın olduğunu belirlemede kullanılabilecek gerçek zaman belirteci olabileceğini göstermektedir (151,160,163,164).

Proteinürik hastalıklarda ise diğer plazma proteinleri gibi hasarlanmış glomerüllerden yüksek miktarda kaybedilmektedir ve megalin reseptörleri bu masif protein ile satüre olup reabsorbsiyon kapasitesi azalmaktadır (165). Persistant proteinüri nedeniyle intratübüler plazma protein varlığının; kompleman kaskad aktivasyonuna ve apoptozise, tübüler atrofi ve intersitisiyel fibrozise yol açtığı bilinmektedir (166).

Bu bulgular sonucunda NGAL böbrek iskemisi sonrası iskeminin dozuna ve süresine bağlı olarak serum ve idrarda yükselen spesifik bir protein olarak kabul edilmiştir (147,167).

Bu çalışmalar ışığında serum ve idrar NGAL seviyesi iskemik böbrek hasarını en hafif formunda bile erken dönemde sensitif, noninvaziv bir test olduğunu göstermektedir (147,168).

X. Tedavi

X.A-Nefrotoksik ajanlardan kaçınılması

Akut böbrek hasarından korumada en önemli önlem nefrotoksik ajanlardan kaçınmadır. Özellikle akut böbrek yetmezliği açısından yüksek riske sahip olan, KKY'si, DM'si, karaciğer hastalığı, önceden bilinen böbrek

yetmezliği, renal arter stenozu olan hasta grubunda nefrotoksik ajanların kullanımında dikkatli olunmalıdır (169).

NSAİİ, ACE inhibitörleri, ARB (anjyotensin reseptör blokerleri) gibi böbrek fonksiyonlarını bozan ilaçlar, nefrotoksik antibiyotikler yerine toksisitesi daha az olan ilaçlar tercih edilmelidir.

Özellikle aminoglikozidler, ilaca bağlı ABH'ya yol açan ajanların başında gelir ve günlük tek doz kullanımı aynı etkinliği sağlarken daha az nefrotoksik kabul edilmektedir (170).

X.B-Sıvı tedavisi

Akut böbrek hasarı gelişiminde önemi bir role sahip olan hipovoleminin önlenmesi konusunda yapılan çalışmalarda sıvı tedavisinin önemi vurgulanmaktadır (171). Cerrahi sonrası ATN, travmatik rabdomiyoliz, kontrast nefropatisi, amfoterisin B, yüksek doz metotreksat, sülfonamid ve asiklovir gibi nefrotoksik ajanlara bağlı ABH gibi bazı özel durumlarda erken ve yoğun sıvı tedavisinin yararlı olduğu açıkça gösterilmiştir (169,172,173). Hipovoleminin engellenmesi oldukça önemli bir konuyken fazla miktarda verilen sıvı oligürük renal yetmezliği olan hastada kardiyojenik pulmoner ödeme, sepsis hastalarında ise kapiller kaçak yoluyla pulmoner ödeme yol açabilir. Bu nedenle hidrasyon tedavisinde verilecek sıvının miktarı ve hızı net olmamakla beraber her hastanın kendi ihtiyacına uygun olarak verilmesi önerilmektedir (174).

X.C-Uygun yoğun bakım desteği

Kritik hastalarda özellikle şok yönetimi, postoperatif intraabdominal basınç artışının engellenmesi, ürat nefropatisine yönelik alkali diürez akut böbrek hasarı gelişimini azaltacaktır (169).

Şok, hipovolemi, kardiyak disfonksiyon, anestezi ve antihipertansif kullanımına bağlı olarak yoğunbakım hastalarında kan basıncında hafif veya orta dereceli bir düşüklük görülebilir. ATN olan hastalarda böbrek perfüzyonunda oluşabilecek düşüklükler tekrarlayan iskemik zedelenmeye yol açacaktır. Vazopresör ajanların böbrek perfüzyonu üzerine koruyucu etkinlikleri net olmamakla beraber norepinefrinin hayvan çalışmalarda septik şokta böbrek kan akımını ve idrar çıkışını arttırdığı gösterilmiştir (175,176). Böbrek korunmasında intraabdominal basınç artışına da dikkat

edilmelidir zira böbrek perfüzyonunu bozarak akut böbrek hasarına yol açabilir. Erken tanı, monitörizasyon ve erken cerrahi ile tedavisi şarttır (177). Akut böbrek hasarının engellenmesi için mannitol ve furosemid olmak üzere iki grup diüretigin rolü araştırılmıştır. Mannitolün, hücrelerin şişmesini engelleyerek ve tübüler akımı artırıp tübül içi tıkanmayı azaltarak böbrekte koruyucu etkiye sahiptir. Ancak idrar çıkışını artırmanın yanında ATN gelişim insidansını azaltmaz (169).

Bir loop diüretiği olan furosemid ise vazodilatatör etkiye sahiptir ve böbrek tübüllerinde çıkan kolonun kalın kısmında aktif transportu inhibe ederek metabolik yükü azaltabilir. Diüretikler sıvı yüklenmesi durumunda etkili olabilmelerine karşın ABH önlenmesinde ve oligürinin tedavisinde rolleri yoktur (178,179). Hatta kontrast nefropatisi ve kardiyak cerrahi sonrası furosemid zararlı sonuçlara dahi yol açabilmektedir (177).

Vazodilatatör etkiye sahip olan dopamin, dopamin-1 reseptörleri üzerinden 0,5-2 µg/kg/dakika doz ile böbrek kan akımında artışa yol açmaktadır. Yakın döneme kadar özellikle yoğunbakım ünitelerinde bu etkisi nedeniyle düşük doz dopamin (1-3 µg/kg/dakika) oldukça sık olarak kullanılmaktaydı. Ancak yapılan çalışmalarda akut böbrek hasarının erken döneminde uygulanan düşük doz dopaminin idrar çıkışını artırmasına rağmen böbrek hasarında ilerlemeyi, diyaliz tedavisine ihtiyacı, yoğun bakım/hastane yatış süresini ve mortaliteyi değiştirmedeği gösterilmiştir (180,181). Özellikle transplantasyona bağlı akut böbrek hasarının önlenmesinde afferent arteriyollerdeki vazokonstriksiyonu düzeltmeleri ve natriüretik etkilerinden dolayı kalsiyum kanal blokerlerinden yararlanılmaktadır. Ancak transplant sonrası ATN sıklığını azalttığı gösterilmiş olsa da graft kaybı, mortalite ve diyaliz ihtiyacı açısından herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (182). Araştırmalarda kullanılan ilaçlar, dozları ve kullanım yolları açısından da farklılıklar içermektedir. Sonuç olarak kalsiyum kanal blokerlerinin rutin kullanımları önerilmemektedir (174).

X.D-Renal replasman tedavisi

Konservatif tedavi akut böbrek hasarının komplikasyonlarının bir kısmını önlemede etkin olduğundan üremik semptomların iyice arttığı, hipervolemi, hiperkalemi, asidoz gibi durumlarda hastalar diyaliz tedavisine

gereksinim duyarlar. Renal replasman tedavisi böbrek kendini yenileyinceye kadar böbrek fonksiyonlarının yerine getirir. Üremi ve enfeksiyon akut böbrek yetmezliğinde artış gösteren mortalite ve morbiditeyi tetikleyen faktörlerdir. Bu nedenle; belirgin üremi başlamadan önce diyaliz tedavisine başlamanın mortalite ve morbiditeyi azalttığı bildirilmektedir (183,184).

Ancak kan üre ve kreatinin düzeylerini belirli bir değerin altında tutmak için yapılan yoğun diyaliz tedavisi ATN'ü alevlendirebilir ve hipotansiyonu tetikleyerek böbrek perfüzyonunu bozabilir, iyileşmeyi geciktirebilir (185). Bununla birlikte günlük aralıklı hemodiyaliz ve yüksek doz sürekli renal replasman tedavisinin kanıtlanabilir bir avantajı yoktur (186,187).

XI. Yenidoğanlarda ABH Uzun Dönem Komplikasyonları

Klinik izlem sırasında akut böbrek hasarı gelişen hastalarda glomeruler ve tubuler fonksiyonlarda düzelme saptansa bile çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda uzun vadede böbrek fonksiyon bozuklukları görülebilmektedir (40). Yenidoğanlarda bu oran %45 olarak saptanmış ve özellikle ilk 1 yaşta idrar protein/kreatinin oranında artış ve serum kreatinin düzeyinin 0,6 mg/dl üzerine olması risk olarak kabul edilmiştir (188).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Eylül 2016- Şubat 2017 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (UÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde doğurtulup, UÜTF Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine yatırılan, gestasyon yaşı 28- 37 hafta arasında olan 30 prematüre bebek alındı. Konjenital sendrom şüphesi bulunan, kardiyak anomali ve konjenital renal hastalığı bulunan bebekler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma planlandıktan sonra UÜTF Etik Kurul Komitesinden 4/8/2016 tarihli 52588837-000/355 nolu karar ile onam alındı. Tüm bebeklerin veli/vasilerinden yazılı olarak aydınlatılmış onam alındı. Çalışma Türk Nefroloji Derneği tarafından Mart 2016'da kabul edilip, desteklendi.

Hastaların demografik verileri ve klinik takipteki özellikleri kaydedildi. Tüm olgularda anne yaşı, preeklampsi, gestasyonel diyabet, hipertansiyon, renal hastalık, annede ilaç kullanımı, alkol ve sigara bağımlılığı, akraba evliliği, oligohidroamnios, çoğul gebelik, erken membran rüptürü, plasenta previa, ablasyo plasenta, antenatal steroid uygulanması, prenatal düzenli takip sorgulandı. Olguların gestasyonel yaşları, doğum klio, boy ve baş çevreleri, intrauterin büyüme geriliği varlığı, doğum şekli, APGAR skorları, doğum salonunda hiperinfalzyon, erken CPAP ve PBV uygulamaları, mekonyum aspirasyon öyküleri değerlendirildi. Klinik izlem sırasında entubasyon varlığı, günlük ateş, tansiyon, aldığı-çıkardığı izlemi, antibiyoterapi, ibuprofen ve soğutma tedavileri, parenteral ve enteral beslenmesi, fototerapi, surfaktan uygulamaları, umbilikal katater varlığı, PDA ve PFO varlığı, RDS, intraventriküler kanama, pnömotoraks gelişimi kaydedildi. Hastaların yatışlarının ilk gününden itibaren 1. 3. 5. ve 7. günlerinde bakılan lökosit (K/ μ l), nötrofil (K/ μ l), hemoglobin (g/dl), trombosit (K/ μ l), üre, kreatinin, BUN, elektrolit, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT) ve serum amiloid a (SAA) sonuçları kaydedildi. CRP <0,5 mg/dl, PCT

<0,5 ng/ml, SAA <6,8 mg/ml değerleri negatif olarak yorumlandı. Yatış sırasında alınan kan kùltürü ve yoğunbakıma giriş kan gazları kaydedildi.

Hastalar 7 günlük izlemleri boyunca diürez, glomeruler filtrasyon hızları ve kreatinin değerleri kullanılarak nRIFLE sınıflamasına göre akut böbrek hasarı gelişenler ve gelişmeyenler olarak iki gruba ayrıldı.

Örneklerin Alınması Ve Çalışma Yöntemi

Çalışmaya alınan tüm olgulardan postnatal 1. gün, 3. gün, 5. gün, 7. gün hastaların değerlendirilmesi amacıyla alınan rutin venöz kan örneklerinden jelli tüplere 1 ml kan ayrıldı. Venöz kan örnekleri bekletilmeden 3000 rpm' de 5 dakika santrifüj edildi. Serum kısmı eppendorf tüplerine aktararak -20°C'de saklandı. Eş zamanlı olarak hastalardan kollektör yöntemiyle alınan 2cc idrar bekletilmeden 400 rcf'de 5 dakika dakika santrifüj edildi. Süpernatant kısmı eppendorf tüplerine aktararak -80°C'de saklandı. UÜTF Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda serumda sistatin-C çalışıldı.

İdrarda NGAL Ölçümleri

İdrar NGAL düzeyleri, ARCHITECT Urine NGAL Assay kitleri kullanılarak kemilumnesan mikropartikuler immunassay yöntemiyle; üretici firma tarafından önerilen protokole göre ölçüldü. Ölçüm öncesi 24 saat içinde iki defa kontrol kalibrasyonu uygulandı. Bu kitlerle saptanabilir en düşük düzeyler 1,5 ng/ml olarak belirtilmekte idi.

Serum Sistatin-C Düzey Ölçümleri

Serum sistatin-C düzeyleri, Multigent Cystatin C tetkiki ARCHITECT c System kitleri kullanılarak turbidimetrik immunotetik yöntemiyle; üretici firma tarafından önerilen protokole göre ölçüldü. Ölçüm öncesi 24 saat içinde iki defa kontrol kalibrasyonu uygulandı. Bu kitlerle saptanabilir en düşük düzeyler 0,31 mg/l olarak belirtilmekte idi.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 21 ve Medcalc programları kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro_Wilk test ile belirlendi. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin

grup içi karşılaştırmalarında Spearman Rho test kullanıldı. Nicel verilerin dağılımlarının değerlendirilmesinde Mann Whitney U testi ve Bağımsız rnekleme testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Fisher's exact test ve Pearson Ki-kare testi kullanıldı. Değerkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Wilcoxon Rank testi ile analiz edildi. Değerkenler için cut off belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, zgllk, PKD, NKD) ve ROC Curve analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,01$ ve $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirildi. Duyarlılık (Sensitivity), gerçek hastalar içinden testin hastaları belirleyebilme özelliğidir. Özgüllük (Spesifisity), gerçek sağlamlar içinden testin sağlamları belirleyebilme özelliğidir. Pozitif kestirim değer (PKD) test pozitif (hasta) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten hasta olması durumunun koşullu olasılığının ölçüsüdür. Negatif kestirim değer (NKD) test negatif (sağlam) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten sağlıklı olma olasılığıdır.

BULGULAR

Çalışmaya Eylül 2016- Şubat 2017 tarihleri arasında UÜTF Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine yatırılan 8 kız (%26,6), 22 erkek (%73,4) toplam 30 bebek alındı. Hastaların tanımlayıcı özellikleri Tablo-11 ve 12’de verilmiştir.

Tablo-11: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

	Min-Maks	Ort±Ss
Gestasyonel Yaş (Hafta)	28-36,6	31,92±2,70
Doğum Ağırlığı (gram)	720-3450	1798,03± 785,31
Doğum Boyu (cm)	32-52	41,66±5,37
Doğum Baş Çevresi (cm)	23-37	29,71±3,45
Anne Yaşı	18-41	30,23±5,23

Min: minimum, Max:maksimum, Ort: ortalama, Ss: standart sapma

Bebeklerin gestasyonel yaşları 28 ile 36 hafta 6 gün arasında değişmekte olup, ortalama 31,92±2,7 hafta olarak saptanmıştır. Bebeklerin doğum ağırlıkları 720 ile 3450 gram arasında değişmekte olup, ortalama 1798,03±785,31 gram olarak saptanmıştır. Bebeklerin doğdukları zamandaki boyları 32 ile 52 cm arasında değişmekte olup, ortalama 41,66±5,37 cm olarak saptanmıştır.

Bebeklerin doğum baş çevreleri 23 ile 37 cm arasında değişmekte olup, ortalama 29,71±3,45 cm olarak saptanmıştır. Çalışmaya katılan annelerin yaşları 18 ile 41 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 30,23±5,23 yıl olarak saptanmıştır.

Tablo-12: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

	N	%
Doğum Şekli		
Vajinal doğum	3	10
Sezaryen	27	90
SGA		
Var	5	16,6
Yok	25	83,3
Hiperinflasyon		
Var	12	40
Yok	18	60
Erken CPAP		
Var	11	36,6
Yok	19	63,3
PBV		
Var	11	36,6
Yok	19	63,3
MAS		
VAR	1	3,33
YOK	29	96,66
APGAR 1. Dakika	1-10	6,06±2,66
APGAR 5. Dakika	5-10	8,16 ± 1,39

SGA: Small For Gestational Age, PBV: Pozitif basınçlı ventilasyon, MAS: Mekonyum Aspirasyon Sendromu, CPAP:Sürekli Zorunlu Hava Yolu Basıncı

Çalışmaya katılan bebeklerin %10'u (n=3) normal vajinal yoldan dünyaya geldiği gözlenirken, %90'ı (n=27) sezaryen ile dünyaya gelmiştir.

Çalışmaya katılan olguların 1. dakika APGAR skorları 1 ile 10 arasında değişmekte olup, ortalama 6,06±2,66 olarak saptanırken, 5. dakika APGAR skorları 5 ile 10 arasında değişmekte olup, ortalama 8,16 ± 1,39 olarak saptanmıştır. Doğum salonunda %40 (n=12) oranında hiperinflasyon,%36,6 (n=11) oranında erken CPAP, %36,6 (n=11) oranında PBV (pozitif basınçlı ventilasyon) uygulanmış, sadece 1 hastada (%3,33) mekonyum aspirasyonu saptanmıştır. Hastaların anne ve prenatal özellikleri Tablo-13'de gösterilmiştir.

Tablo-13: Anne ve Prenatal Özelliklerin Dağılımı

	N	%
Akraba Evliliği		
Var	0	0
Yok	30	100
Düzenli Takip		
Var	30	100
Yok	0	0
Eklampsi/Preeklampsi		
Var	10	33,3
Yok	20	66,7
Gestasyonel Diyabet		
Var	4	13,3
Yok	26	86,7
Hipertansiyon		
Var	8	26,6
Yok	22	73,4
Renal Hastalık		
Var	4	13,3
Yok	26	86,7
İdrar Yolu Enfeksiyonu		
Var	2	6,66
Yok	28	93,4
İlaç kullanımı		
Var	7	23,3
Yok	23	76,7
Oligohidroamnios Polihidroamnios		
Var	3	10
Yok	27	90
Plasenta Previa		
Var	0	0
Yok	30	100
Çoğul Gebelik		
Var	9	30
Yok	21	70
Antenatal steroid		
Var	13	43,3
Yok	17	56,7
EMR		
Var	6	20
Yok	24	80

EMR: Erken Membran Ruptürü

Çalışmaya katılan annelerin hiçbiri alkol ve sigara bağımlısı değilken anne baba arası akrabalık hiçbir olgu için görülmedi. Tüm anneler düzenli gebelik takiplerine sahipti. Gebelik izlemleri sırasında 10 annede (%33,3) preeklampsi, 4 annede (%13,3) gestasyonel diyabet, 8 annede (%26,6) hipertansiyon, 4 annede (%13,3) renal hastalık, 2 annede (%6,66) idrar yolu enfeksiyonu gelişirken 7 anne (%23,3) tanılarına yönelik medikal tedavi uygulanmıştı. Gebelik zilemleri sırasında 3 annede (%10) oligohidroamnios, 6 annede (%20) erken membran rüptürü gelişti. Gebeliklerin 9'u (%30) çoğul gebelikti. Doğum öncesi 13 anneye (%43,3) antenatal steroid uygulanmıştı. Hiçbir annede plasenta previa ya da ablasyo plasenta gelişmedi. Hastaların klinik özelliklerinin dağılımı Tablo-14 ve 15'de gösterilmiştir.

Tablo-14: Klinik İzlem Özelliklerinin Dağılımı

	N	%
Entubasyon		
Var	14	6,6
Yok	16	3,4
Ateş Yüksekliği		
Var	0	0
Yok	30	100
Hipotansiyon		
Var	2	6,66
Yok	28	93,34
Fototerapi		
Var	18	60
Yok	12	40
TPN		
Var	28	93,4
Yok	2	6,66
Enteral Beslenme		
Var	30	100
Yok		0
Umbilikal Katater		
Var	28	93,4
Yok	2	6,66
Perinatal Asfiksi		
Var	4	13,3
Yok	26	86,7

TPN: Total Parenteral Nutrisyon

Tablo-15: Klinik İzlem Özelliklerinin Dağılımı

	N	%
Pnömotoraks		
Var	1	3,33
Yok	29	96,7
IVK		
Var	5	16,6
Yok	25	83,4
Kültür pozitifliği		
Var	0	0
Yok	30	100
İbuprofen		
Var	2	6,66
Yok	28	93,34
Hipotermi		
Var	1	3,33
Yok	29	96,7
RDS		
Var	11	36,6
Yok	19	63,4
Surfaktan Tedavisi		
Var	11	36,6
Yok	19	63,3

IVK: İntraventricüler Kanama, RDS: Respiratuar Distress Sendromu

Çalışmaya katılan olgularımızın klinik izlemleri sırasında 14'ü entube (%46,6) iken, hiçbir hastada ateş yüksekliği gözlenmedi, sadece 2 hastada (%6,66) tansiyon düşüklüğü gelişti. Bebeklerin %60'ına (n=18) fototerapi uygulandı. Hastaların %93,4'ü (n=28) total parenteral beslenme alırken tüm hastalarda enteral beslenme başlandı. Yoğunbakım yatışı sonrası hastaların %93,4'üne (n=28) umbilikal katater uygulandı. Perinatal asfiksi 4 hastada (%13,3) saptanırken 1 hastaya (%3,33) hipotermi tedavisi uygulandı.

İzlem sırasında RDS ile uyumlu olan ve surfaktan tedavisi alan 11 hasta (%36,6) mevcuttu. Sadece 1 hastada (%3,33) pnömotoraks saptandı. Rutin ve klinik gereğe göre yapılan transfontanel ultrasonografi sırasında 5 hastada (%16,6) intraventricüler kanama saptandı. Rutin transtorasik ekokardiyografi ile PDA saptanan 2 olguya (%6,66) ibuprofen uygulandı. Yoğun bakıma kabul sırasında ve gereğinde alınan kan kültürlerinde üreme olmadı. Hastaların klinik izlemde medikal tedavilerine göre dağılımları Tablo-16'da verilmiştir.

Tablo-16: Medikasyona göre dağılım

	N	%
Aminoglikozid	29	96,6
Sefalosporin	18	60
Vankomisin	3	10
Antifungal	1	3,33
Benzodiazepin	14	46,6
İnotrop	2	93,33
Diüretik	12	40
İbuprofen	2	93,33

Çalışmaya katılan hastalara izlem süresince uygulanan antiyotik, benzodiazepin, diüretik ve ibuprofen tedavileri incelendi.

ABH gelişme oranları, günlere göre dağılımları ve nRIFLE kriterlerine göre sınıflaması Tablo-17'deki gibidir.

Tablo-17: ABH gelişimi, günler içinde dağılımı ve sınıflaması

	N	%
ABH Gelişmeyen	14	46,6
1. Gün ABH Gelişen	2	6,66
3. Gün ABH Gelişen	14	46,6
5. Gün ABH Gelişen	2	6,66
7. Gün ABH Gelişen	1	3,33
nRIFLE Risk	14	77,7

ABH: Akut Böbrek Hasarı, nRIFLE: Neonatal RIFLE

Schwartz formülüne göre

$GFR (GFRs) (ml/dk/1,73 m^2) = Boy (cm) \times K (0,33)/serum \text{ kreatinin (mg/dl)}$ 1. 3. 5. ve 7. gün için hesaplandı. Diürez hesabı için günlük tartıları kullanıldı.

nRIFLE sınıflamasına göre hastaların %46,6'sında (n=14) akut böbrek hasarı görülmezken %53,4'ünde (n=16) 1. 3. 5. ve 7. günlerde akut böbrek hasarı saptandı.

Akut böbrek hasarı görülen hastalar nRIFLE sınıflamasına göre %77,7 (n=14) 'risk', %22,3 (n=22,3) 'injury' olarak değerlendirildi. Günlere göre

dağılımlarında %6,66 (n=2) 1. gün, %46,6'sında (n=14) 3. gün, %6,66'sında (n=2) 5. gün, %3,33'üne ise (n=1) 7. günde akut böbrek hasarı gözlenmiştir. Tablo-18'de tüm olgularda serum sistatin-C ,idrar NGAL ve serum kreatinin minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri görülmektedir.

Tablo-18: Tüm olgularda günlere göre sistatin-C, NGAL ve kreatinin ortalamaları

		Min-Maks	Ort±Ss
Serum Sistatin-C (mg/l)	1. Gün	0,08-4,80	1,7897±0,72021
	3. Gün	0,54-2,93	1,8290±0,47796
	5. Gün	0,05-2,70	1,6280±0,54482
	7. Gün	0,10-3,39	1,6977±0,57884
İdrar NGAL (ng/ml)	1. Gün	0,8-971,4	79,170±176,334
	3. Gün	2,0-1355	181,127±279,37
	5. Gün	3,0-636,6	83,610±139,777
	7. Gün	3,3-574,2	83,327±139,903
Serum Kreatinin (mg/dL)	1. Gün	0,4-1,11	0,6383±0.1652
	3. Gün	0,42-1,9	0.77033±0.2917
	5. Gün	0,37-1,02	0.62166±0.1542
	7. Gün	0,26-0,77	0.49733±0.1297

Min: minimum, Max: maksimum, Ort: ortalama, Ss: standart sapma, NGAL: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin

Çalışmaya katılan olguların 1. gün serum sistatin-C değeri 0,8 mg/l ile 4,8 mg/l arasında değişmekte olup, ortalama 1,7897±0,72021 mg/l olarak saptandı. Üçüncü gün serum sistatin-C değeri 0,54 mg/l ile 2,93 mg/l arasında değişmekte olup, ortalama 1,8290±0,47796 mg/l olarak saptandı. Beşinci gün serum sistatin-C değeri 0,05 mg/l ile 2,7 mg/l arasında olup, ortalama 1,6280±0,54482 mg/l olarak saptandı. Yedinci gün serum sistatin-C değeri 0,1 mg/l ile 3,39 mg/l arasında olup, ortalama 1,6977±0,57884 mg/l olarak saptandı.

Çalışmaya katılan olguların 1. gün idrar NGAL değeri 0,8 ng/ml ile 971,4 ng/ml arasında değişmekte olup, ortalama 79,170±176,3344 ng/ml olarak saptandı. Üçüncü gün idrar NGAL değeri 2 ng/ml ile 1355,6 ng/ml

arasında değişmekte olup, ortalama $181,127 \pm 279,3762$ ng/ml olarak saptandı. Beşinci gün idrar NGAL değeri 3 ng/ml ile 636,6 ng/ml arasında değişmekte olup, ortalama $83,610 \pm 139,7774$ ng/ml olarak saptandı. Yedinci gün idrar NGAL değeri 3,3 ng/ml ile 574,2 ng/ml arasında değişmekte olup, ortalama $83,327 \pm 139,9031$ ng/ml olarak saptandı.

Çalışmaya katılan olguların 1. gün serum kreatinin değeri 0,4 mg/dl ile 1,11 mg/dl arasında değişmekte olup, ortalama $0,6383 \pm 0,1652$ mg/dl olarak saptandı. Üçüncü gün serum kreatinin değeri 0,42 mg/dl ile 1,9 mg/dl arasında değişmekte olup, ortalama $0,77033 \pm 0,29176$ mg/dl olarak saptandı. Beşinci gün serum kreatinin değeri 0,37 mg/dl ile 1,02 mg/dl arasında değişmekte olup, ortalama $0,62166 \pm 0,15420$ mg/dl olarak saptandı. Yedinci gün serum kreatinin değeri 0,26 mg/dl ile 0,77 mg/dl arasında değişmekte olup, ortalama $0,49733 \pm 0,129772$ mg/dl olarak saptandı. Tablo-19 ve 20'de ABH gelişen hastaların demografik bilgileri görülmektedir.

Tablo-19: Akut böbrek hasarına göre tanımlayıcı özelliklerin değerlendirilmesi.

		ABH%		
		Yok	Var	
Cinsiyet	Erkek	47,1	84,6	0,057 ^a
	Kız	81,8	18,2	
Gestasyon yaşı	28-30 hafta	35,3	15,4	0,099 ^a
	30-34 hafta	58,8	46,2	
	34-37 hafta	5,9	8,5	
Doğum Tartısı	1000g altı	15,4	17,6	1,000 ^a
	1000-2000g	53,8	58,8	
	2000g üstü	30,8	23,5	
SGA	Yok	84,6	82,4	1,000 ^a
	Var	15,4	17,6	

SGA: Small For Gestational Age, ABH: Akut Böbrek Hasarı

^aFisher's Exact Test ^bYates Continuity Correction Test *p<0,05

Çalışmaya katılan hastalarda cinsiyet, gestasyon yaşları, doğum tartısı ve IUBG açısından akut böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p>0,05$)

Tablo-20: Akut böbrek hasarına göre tanımlayıcı özelliklerin değerlendirilmesi.

		ABH%		
		Yok	Var	
Doğum Şekli	Normal Vajinal	11,8	5,4	0,591 ^a
	Sezaryen	8,2	4,6	
APGAR	6 nın altı	3,5	8,5	0,314 ^a
	6 ve üzeri	6,5	1,5	
Hiperinflasyon	Yok	7,1	9,6	0,201 ^b
	Var	3,1	2,9	
Erken CPAP	Yok	9,2	8,8	0,708 ^a
	Var	0,8	1,2	
PBV	Yok	3,8	8,8	1,000 ^b
	Var	6,2	1,2	
MAS	Yok	2,3	0	0,433 ^a
	Var	7,7	0	

^aFisher's Exact Test ^bYates Continuity Correction Test * $p<0,05$

PBV: Pozitif Basıncılı Ventilasyon, MAS: Mekonyum Aspirasyon Sendromu, ABH: Akut Böbrek Hasarı, CPAP:Sürekli Zorlu Hava Yolu Basıncı

Çalışmaya katılan hastalarda doğum şekli, APGAR, hiperinflasyon, erken CPAP, PBV uygulanması ve mekonyum aspirasyon sendromu açısından akut böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Tablo-21'de ABH gelişen hastaların anneye ait özellikleri verilmiştir.

Tablo-21: Akut böbrek hasarına göre anne özelliklerin değerlendirilmesi.

		ABH%		
		Yok	Var	
Anne Yaşı	20 yaş altı	0	7,7	0,242 ^a
	20-35 yaş	76,5	84,6	
	35 yaş üstü	23,5	7,7	
Preeklampsi	Yok	69,2	64,7	1,000 ^a
	Var	30,8	35,3	
GDM	Yok	69,2	64,7	1,000 ^a
	Var	30,8	35,3	
HT	Yok	69,2	70,6	1,000 ^a
	Var	30,8	29,4	
Oligohidroamnios	Yok	92,3	88,2	1,000 ^a
	Var	7,7	11,8	
Renal hastalık	Yok	76,9	88,2	0,628 ^a
	Var	23,1	11,8	
Çoğul gebelik	Yok	61,5	76,5	0,443 ^a
	Var	38,5	23,5	
Annede İYE	Yok	100	88,2	0,492 ^a
	Var	0	11,8	
Anne ilaç	Yok	84,6	70,6	0,427 ^a
	Var	15,4	25,4	
Sigara	Yok	100	94,1	1,000 ^a
	Var	0	5,9	
Antenatal steroid	Yok	69,2	47,1	0,399 ^b
	Var	30,8	52,9	
EMR	Yok	100	64,7	0,024 ^a
	Var	0	35,3	

HT: Hipertansiyon, İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu, EMR: Erken Membran Ruptürü, GDM: Gestasyonel Diyabet, ^aFisher's Exact Test, ^bYates Continuity Correction Test

*p<0,05

Anne yaşı, preeklampsi, gestasyonel diyabet, hipertansiyon, oligohidroamnios, renal hastalık, çoğul gebelik, annede idrar yolu enfeksiyonu, annenin ilaç kullanımı, sigara ve alkol bağımlılığı, antenatal steroid uygulanması açısından akut böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Akut böbrek hasarı gelişen hastalarda annede EMR gelişimi akut böbrek hasarı gelişmeyen olgulardan anlamlı düzeyde yüksektir (p=0,024).

Tablo-22'de ABH gelişen hastaların klinik özellikleri verilmiştir.

Tablo-22: Akut böbrek hasarına göre klinik özelliklerin değerlendirilmesi.

		ABH%		
		Yok	Var	
Entubasyon	Yok	38,5	64,7	0,290 ^p
	Var	61,5	35,3	
Hipotansiyon	Yok	92,3	94,1	1,000 ^a
	Var	7,7	5,9	
Fototerapi	Yok	69,2	17,6	0,013 ^a
	Var	30,8	82,4	
TPN	Yok	0	100	1,000 ^a
	Var	100	94,1	
Umbilikal katater	Yok	7,7	0	0,433 ^a
	Var	92,3	100	
TFUS	Normal	76,9	82,4	1,000 ^a
	Özellikli	23,1	17,6	
Batın USG	Normal	76,9	88,2	0,628 ^a
	özellikli	23,1	11,8	
EKO	PDA	38,5	76,5	0,084 ^b
	PFO	61,5	23,5	
Surfaktan	Yok	61,5	64,7	1,000 ^a
	Var	38,5	35,2	
Perinatal asfikasi	Yok	84,6	88,2	1,000 ^a
	Var	15,4	11,8	
Hipotermi	Yok	100	94,1	1,000 ^a
	Var	0	5,9	
RDS	Yok	61,5	64,7	1,000 ^a
	Var	38,5	35,3	
Pnömotoraks	Yok	92,3	100	0,433 ^a
	Var	7,7	0	
IVK	Yok	76,9	88,2	0,628 ^a
	Var	23,1	11,8	
Kan gazı	Asidik	76,9	76,5	1,000 ^a
	Bazik	23,1	23,5	

TPN: Total Parental Nutrisyon, USG: Ultrasonografi, EKO: Ekokardiografi, RDS: Respiratuar Distress Sendromu, IVK: Intraventriküler Kanama

^aFisher's ExactTest ^bYates Continuity Correction Test *p<0,05

Klinik izlemde entubasyon, hipotansiyon, parenteral beslenme, umbilikal katater varlığı, transfontanel ve batın ultrasonografinin özellikli olması, ekokardiografide PDA veya PFO bulunması akut böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Perinatal asfiksi, hipotermi tedavisi uygulanması, RDS gelişimi, surfaktan tedavisi, pnömotoraks gözlenmesi, intraventriküler kanama akut

böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Yenidoğan yoğun bakıma kabul esnasında alınan kan gazının asidik ve bazik oluşu akut böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$)

Akut böbrek hasarı gelişen hastalarda fototerapi uygulaması akut böbrek hasarı gelişmeyen olgulardan anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0,013$). Hastaların ABH gelişimi ve aldıkları tedavilerle ilişkisi Tablo-23'de verilmiştir.

Tablo-23: Akut böbrek hasarına göre tanımlayıcı özelliklerin değerlendirilmesi.

	ABH			
	Yok			
Aminoglikozit	Yok	7,7	0	0,403 ^a
	Var	92,3	100	
Sefalosporin	Yok	23,1	47,1	0,259 ^a
	Var	76,9	52,9	
Vankomisin	Yok	84,6	94,1	0,565 ^a
	Var	15,4	5,9	
Antifungal	Yok	100	94,1	1,000 ^a
	Var	0	5,9	
Benzodiazepin	Yok	38,5	64,7	0,290 ^b
	Var	61,5	35,3	
İnotrop	Yok	100	94,1	1,000 ^a
	Var	0	5,9	
Furosemid	Yok	61,5	58,8	0,880 ^b
	Var	38,5	41,2	
İbuprofen	Yok	92,3	94,1	1,000 ^a
	Var	7,7	5,9	

ABH: Akut Böbrek Hasarı, ^aFisher's Exact Test ^bYates Continuity Correction Test $p<0,05$

Aminoglikozit, sefalosporin, vankomisin, antifungal kullanımı açısından akut böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Yenidoğan yoğun bakım tedavisi sırasında kullanılan benzodiazepin, inotrop ajanlar, diüretik ve ibuprofen uygulamaları açısından akut böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastaların NGAL yükseklikleri ile demografik özelliklerinin ilişkisi Tablo-24 ve 25'de gösterilmiştir.

Tablo-24: NGAL yüksekliğine göre tanımlayıcı özelliklerin değerlendirilmesi.

		NGAL%		
		Yok	Var	
Cinsiyet	Erkek	78,6	50,8	2,625 ^b
	Kız	21,4	50	
Gestasyon yaşı	28-30 hafta	14,5	37,4	2,126 ^a
	30-34 hafta	64,3	43,8	
	34-37 hafta	21,4	18,8	
Doğum Tartısı	1000g altı	14,3	18,8	1,101 ^a
	1000-2000g	50	62,5	
	2000g üstü	35,7	18,8	
SGA	Yok	85,7	81,3	0,107 ^a
	Var	14,3	18,8	

NGAL: Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin, SGA: Small For Gestational Age

Çalışmaya katılan hastalarda cinsiyet, gestasyon yaşları, doğum tartısı ve IUBG açısından NGAL yükseklikleriyle arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo-25: NGAL yüksekliğine göre tanımlayıcı özelliklerin değerlendirilmesi

NGAL%	Yok		Var		
Doğum Şekli	Normal Vajinal	14,3	12,5	0,648 ^a	
	Sezaryen	87,5	87,5		
APGAR	6'nın altı	21,4	37,5	0,440 ^a	
	6 ve üzeri	78,6	68,5		
Hiperinflasyon	Yok	78,6	43,8	0,117 ^b	
	Var	21,4	56,3		
Erken CPAP	Yok	42,9	81,3	0,072 ^b	
	Var	5,1	18,8		
PBV	Yok	64,3	50	0,676 ^b	
	Var	35,7	50		
MAS	Yok	92,9	100	0,467 ^a	
	Var	7,1	0		

NGAL: Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin, PBV: Pozitif Basıncılı Ventilasyon, MAS: Mekonyum Aspirasyon Sendromu, CPAP:Sürekli Zorlu Hava Yolu Basıncı, ^aFisher's Exact Test ^bYates Continuity Correction Test * $p<0,05$

Çalışmaya katılan hastalarda doğum şekli, APGAR, hiperinflasyon, erken CPAP, PBV uygulanması ve mekonyum aspirasyon sendromu açısından NGAL yükseklikleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo-26 ve 27’de NGAL yükseklikleri ile annelerin özellikleri arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo-26: NGAL yüksekliğine göre anne özelliklerinin değerlendirilmesi

		NGAL %		
		Yok	Var	
Anne Yaşı	20 yaş altı	0	6,3	1,000 ^a
	20-35 yaş	87,5	75	
	35 yaş üstü	14,3	18,8	
Preeklampsi	Yok	78,6	56,3	0,260 ^a
	Var	21,4	43,8	
GDM	Yok	71,4	62,5	0,709 ^a
	Var	28,6	37,5	
HT	Yok	78,6	62,5	0,440 ^a
	Var	21,4	37,5	
Oligohidroamnios	Yok	92,9	87,5	1,000 ^a
	Var	7,1	12,5	
Renal hastalık	Yok	85,7	81,3	1,000 ^a
	Var	14,3	18,8	
Çoğul gebelik	Yok	64,3	75	0,694 ^a
	Var	35,7	25	

NGAL: Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin, GDM: Gestasyonel Diyabet, HT:

Hipertansiyon

^aFisher’s Exact Test ^bYates Continuity Correction Test * $p<0,05$

Tablo-27: NGAL yüksekliğine göre anne özelliklerin değerlendirilmesi

NGAL				
		Yok	Var	
Annede İYE	Yok	92,9	93,8	1,000 ^a
	Var	7,1	6,3	
Anne ilaç	Yok	71,4	81,3	0,675 ^a
	Var	28,6	18,8	
Sigara	Yok	92,9	100	0,467 ^a
	Var	7,1	0	
Antenatal steroid	Yok	42,9	78,8	0,290 ^b
	Var	57,1	21,3	
EMR	Yok	78,6	21,3	1,000 ^a
	Var	21,4	78,8	

NGAL: Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin, İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu, EMR: Erken Membran Ruptürü, ^aFisher's Exact Test ^bYates Continuity Correction Test, *p<0,05

Anne yaşı, preeklampsi, gestasyonel diyabet, hipertansiyon, oligohidroamnios, renal hastalık, çoğul gebelik, annede idrar yolu enfeksiyonu, annenin ilaç kullanımı, sigara ve alkol bağımlılığı, antenatal steroid uygulanması ve EMR gelişimi açısından NGAL yükseklikleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo-28 ve 29'de NGAL yükseklikleri ile klinik özellikleri arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo-28: NGAL yüksekliğine göre tanımlayıcı özelliklerin değerlendirilmesi

		NGAL %		
		Yok	Var	
Entubasyon	Yok	42,9	62,5	0,478 ^b
	Var	57,1	37,5	
Hipotansiyon	Yok	100	87,5	0,485 ^a
	Var	0	12,5	
Fototerapi	Yok	71,4	12,5	0,04 ^b
	Var	28,6	87,5	
TPN	Yok	0	6,3	1,000 ^a
	Var	100	93,8	
Umbilikal katater	Yok	7,1	0	1,182 ^a
	Var	92,9	100	
TFUS	Normal	78,6	81,3	0,467 ^a
	özellikli	21,4	18,8	
Batın USG	Normal	78,6	87,5	0,642 ^a
	özellikli	21,4	12,5	
EKO	PDA	50	68,8	0,501 ^b
	PFO	50	31,3	
Surfaktan	Yok	64,3	62,5	1,000 ^b
	Var	35,7	37,5	

NGAL: Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin, TPN: Total Parenteral Nutrisyon, TFUS: Transfontanel Ultrasonografi, EKO: Ekokardiografi, ^aFisher's Exact Test, ^bYates Continuity Correction Test , $p < 0,05$

Klinik izlemde entubasyon, hipotansiyon, parenteral beslenme, umbilikal katater varlığı, transfontanel ve batın ultrasonografininim özellikli olması, ekokardiografide PDA veya PFO bulunması açısından NGAL yükseklikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$)

Tablo-29: NGAL yüksekliğine göre tanımlayıcı özelliklerin değerlendirilmesi

		NGAL		
		Yok	Var	
Perinatal asfikasi	Yok	92,9	81,3	0,602 ^a
	Var	7,1	18,8	
Hipotermi	Yok	100	93,8	1,000 ^a
	Var	0	6,3	
RDS	Yok	64,3	62,5	1,000 ^b
	Var	35,7	37,5	
Pnömotoraks	Yok	92,9	100	0,467 ^a
	Var	7,1	0	
IVK	Yok	78,6	87,5	0,642 ^a
	Var	21,4	12,5	
Kan gazı	Asidik	78,6	75	1,000 ^a
	Bazik	21,4	25	

NGAL: Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin, RDS: Respiratuar Distress Sendromu, IVK: Intraventrikuler Kanama, ^aFisher's Exact Test, ^bYates Continuity Correction Test, *p<0,05

Perinatal asfiksi, hipotermi tedavisi uygulanması, RDS gelişimi, surfaktan tedavisi, pnömotoraks gözlenmesi, intraventriküler kanama bulunması NGAL yükseklikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Yenidoğan yoğun bakıma kabul esnasında alınan kan gazının asidik ve bazik oluşu bulunması NGAL yükseklikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Hastalarda fototerapi uygulaması ile NGAL yükseklikleri arasında ilişki görüldü (p=0,04). Tablo-30'da NGAL yükseklikleri ile medikasyon özellikleri arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo-30: NGAL yüksekliğine göre medikasyon özelliklerin değerlendirilmesi

		NGAL		
		Yok	Var	
Aminoglikozit	Yok	7,1	0	0,467 ^a
	Var	82,9	100	
Sefalaspörin	Yok	28,6	43,8	0,741 ^b
	Var	71,4	56,3	
Vankomisin	Yok	100	81,3	0,228 ^a
	Var	0	18,8	
Antifungal	Yok	100	94,1	1,000 ^a
	Var	0	5,9	
Benzodiazepin	Yok	42,9	62,5	0,428 ^b
	Var	57,1	37,5	
İnotrop	Yok	100	93,8	1,000 ^a
	Var	0	6,3	
Furosemid	Yok	71,4	50	0,232 ^b
	Var	28,6	0	
İbuprofen	Yok	92,9	93,8	1,000 ^a
	Var	7,1	6,3	

NGAL: Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin, ^aFisher's Exact Test, ^bYates Continuity Correction Testi, *p<0,05

Hastalara uygulanan medikal tedaviler ile bulunması NGAL yükseklikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

ABH gelişen ve gelişmeyen hastaların serum sistatin- C değerleri arasındaki ilişki Tablo-31'de verilmiştir.

Tablo-31: ABH olma durumuna göre 1. 3. 5. ve 7. gün serum sistatin-C değerlendirmeleri

Serum	sistatinC (mg/l)	ABH		p
		Var (n=17)	Yok (n=13)	
1. Gün	Ort±Ss	1,9094±0,0927	1,6331±0,3515	0,174 ^c
	Min-Maks (Medyan)	0,08-4,8 (1,8505)	1-2,07 (1,7100)	
3. Gün	Ort±Ss	1,7947±0,2948	1,8738±0,6575	0,661 ^d
	Min-Maks (Medyan)	1,33-2,35 (1,74)	0,54-2,93 (1,87)	
5. Gün	Ort±Ss	1,5706±0,4507	1,7031±0,66002	0,530 ^c
	Min-Maks (Medyan)	0,15-2,16 (1,65)	0,05-2,7 (1,61)	
7. Gün	Ort±Ss	1,7865±0,6783	1,5815±0,4127	0,345 ^d
	Min-Maks (Medyan)	0,1-3,39 (1,83)	0,72-2,01 (1,79)	

ABH:Akut Böbrek Hasarı

^cMann Whitney U Test, ^dİndepİndep endent Samples Test, Min: minimum, Max: maksimum, Ort: ortalama, Ss: standart sapma p<0,05

ABH gelişen olan olguların 1. 3. 5. ve 7. gün serum sistatin-C düzeylerinde ABH gelişmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır. ABH gelişen ve gelişmeyen hastaların idrar NGAL değerleri arasındaki ilişki Tablo-32'de verilmiştir.

Tablo-32: ABH olma durumuna göre 1. 3. 5. ve 7. gün idrar NGAL değerlendirmeleri

ABH

İdrar NGAL(ng/ml)		Var (n=17)	Yok (n=13)	ap
1. Gün	Ort±Ss	43,369±43,80	114,261±260,586	0,754 ^c
	Min-Maks (Medyan)	1,6-152,5 (22,7)	0,8-971 (28)	
3. Gün	Ort±Ss	224,43±229,38	60,584±43,79	0,028 ^c
	Min-Maks (Medyan)	3,7-690,3 (201,1)	2-110 (82,6)	
5. Gün	Ort±Ss	120,33±201,177	62,407±60,8394	0,572 ^c
	Min-Maks (Medyan)	3-636,6 (24,2)	3,2-205,3 (19,5)	
7. Gün	Ort±Ss	82,55±132,103	75,661±154,205	0,408 ^c
	Min-Maks (Medyan)	5,7-469,6 (25,1)	3,3-574,2 (18,6)	

ABH:Akut Böbrek Hasarı, NGAL: Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin

^cMann Whitney U Test, ^dİndepİndep endent Samples Test, Min: minimum, Max: maksimum, Ort: ortalama, Ss: standart sapma , p<0,05

ABH gelişen olguların 1. 3. 5. ve 7. gün idrar NGAL düzeylerinde ABH gelişmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır. 3. gün idrar NGAL düzeyleri ABH gelişen olgularda anlamlı derecede yüksektir. Hastaların sistatin-C ve NGAL değerlerinin günler arası ilişkisi Tablo-33'deki gibidir.

Tablo-33:Tüm olgularda; sistatin-C ve NGAL ölçümleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

		Cys-C 1.Gün	NGAL 1.Gün	Cys-C 3.Gün	NGAL 3.Gün	Cys-C 5.Gün	NGAL 5.Gün	Cys-C 7.Gün	NGAL 7.Gün
Cys-C 1.Gün	P	-	0,408	0,557	0,634	0,514	0,189	0,829	0,940
	R		0,157	0,112	0,091	0,124	0,247	0,041	0,014
NGAL 1.Gün	P	-	-	0,427	0,038	0,781	0,059	0,074	0,083
	r			0,151	0,381	0,053	0,349	0,331	0,322
Cys-C 3.Gün	P	-	-	-	0,540	0,441	0,510	0,406	0,268
	r				0,117	0,146	0,125	0,157	0,209
NGAL 3.Gün	p	-	-	-	-	0,986	0,824	0,017	0,618
	r					0,003	0,042	0,431	0,095
Cys-C 5.Gün	P	-	-	-	-	-	0,771	0,248	0,107
	r						0,055	0,218	0,300
NGAL 5.Gün	P	-	-	-	-	-	-	0,708	0,845
	r							0,071	0,037
Cys-C 7.Gün	P	-	-	-	-	-	-	-	0,040
	r								0,376

Cys-C: Sistatin-C, NGAL:Neutrophil Gelatinase Associated Lipcalin, r=Spearman's Korelasyon atsayısı, **p<0,0

Tüm hastalarda serum sistatin-C ve idrar NGAL değerlerinin günlere göre karşılaştırıldı. 1. gün NGAL değerleri ile 3. gün NGAL değerleri arasında, 3. gün NGAL değerleri ile 7. gün sistatin-C değerleri arasında ve 7. gün NGAL değerleriyle 7. gün sistatin-C değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0,05).

ABH gelişen hastaların sistatin-C ve NGAL değerlerinin günler arası ilişkisi Tablo-34'deki gibidir.

Tablo-34: ABH saptanan olgularda sistatin-C ve NGAL ölçümleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

		Cys-C 1.Gün	NGAL 1.Gün	Cys-C 3.Gün	NGAL 3.Gün	Cys-C 5.Gün	NGAL 5.Gün	Cys-C 7.Gün	NGAL 7.Gün
Cys-C 1.Gün	P	-	0,687	0,203	0,619	0,026	0,159	0,461	0,922
	r		0,212	-0,486	0,133	-0,177	0,216	-0,372	-0,011
NGAL 1.Gün	P	-	-	0,694	0,019	0,889	0,390	0,022*	0,032*
	r			0,123	0,165	0,132	0,392	-0,189	-0,123
Cys-C 3.Gün	P	-	-	-	0,155	0,743	0,314	0,453	0,779
	r				0,165	0,128	0,038	0,005	0,066
NGAL 3.Gün	p			-	-	0,722	0,948	0,148	0,955
	r					0,570	0,359	-0,209	0,614
Cys-C 5.Gün	P	-	-	-	-	-	0,952	0,352	0,981
	r						0,525	0,287	0,495
NGAL 5.Gün	P	-	-	-	-	-	-	0,271	0,794
	r							0,005	0,005
Cys-C 7.Gün	P	-	-	-	-	-	-	-	0,009**
	r								-0,029

Cys-C: Sistatin-C, NGAL:Neutrophil Gelatinase Associated Lipcalin, r=Spearman's Korelasyon Katsayısı *p<0,05, r=Spearman's Korelasyon Katsayısı **p<0,01

ABH gelişen olgularda 1. gün NGAL değerleriyle 3. gün ve 5. gün NGAL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p>0,05). 1. gün NGAL değerleriyle 7. gün sistatin-C değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p>0,05). 1. gün sistatin-C ve 5. Gün sistatin-C değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p>0,05). 7. gün NGAL değerleriyle 7.gün sistatin-C değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p>0,01).

ABH gelişen hastaların NGAL değerlerinin günler arasındaki değişimi Tablo-35'deki gibidir.

Tablo-35: ABH gelişen ve gelişmeyen hastalarda günler arasındaki değişimler

	NGAL 3.- 1.Gün	NGAL 5.- 1.Gün	NGAL 7.-1.Gün	NGAL 3.- 5. Gün	NGAL 3.-7.Gün	NGAL 5.-7.Gün
ABH olanlar	0,03	0,758	0,309	0,022	0,062	0,981
ABH olmayanlar	0,650	0,701	0,421	0,753	0,507	0,345

NGAL:Neutrophil Gelatinase Associated Lipcalin, ABH: Akut Böbrek Hasarı, Wilcoxon signed ranks test

ABH gelişen olgularda 1. gün NGAL ölçümüne göre 3. gün NGAL ölçümündeki ortalama $211,6 \pm 285,11$ ng/ml artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,003$, $p<0,05$).

ABH gelişen olgularda 3. gün NGAL ölçümüne göre 5. gün NGAL ölçümündeki ortalama $164,1589 \pm 166,78296$ ng/ml düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,022$, $p<0,05$).

ABH gelişmeyen olgularda NGAL değerlerinin günler arasındaki değişimi düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p<0,05$). Tüm hastaların hastalarda idrar NGAL ve serum sistatin-C cut-off değerleri, duyarlılık ve özgüllükleri Tablo-36'da verilmiştir. Şekil 1 ve 2'de ise ROC eğrileri gösterilmiştir.

Tablo-36: Tüm hastalarda idrar NGAL ve serum sistatin-C Roc analiz değerlendirilmesi

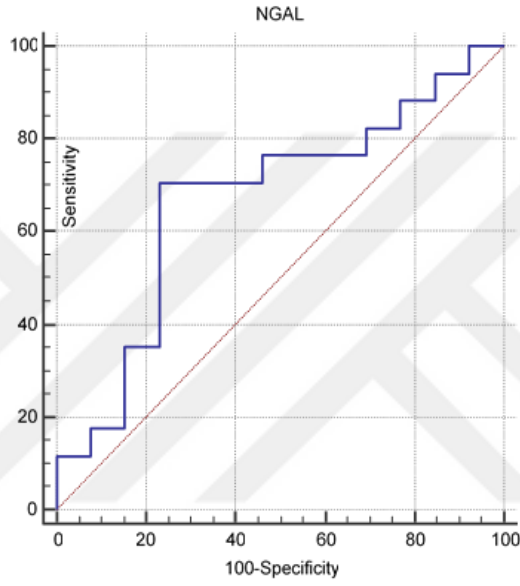
	Cut off	ROC Curve area (%95 CI)	Duyarlılık	Özgüllük	PKD	NKD
NGAL (ng/ml)	>64,45	0,670 (0,475 –0,829)	0,7	0,76	80	66,7
	Cut off	ROC Curve area (%95 CI)	Duyarlılık	Özgüllük	PKD	NKD
Sistatin- C(mg/l)	$\leq 1,9$	0,529	0,8	0,3	65,2	71,4

NGAL:Neutrophil Gelatinase Associated Lipcalin, **ROC:** Receiver operating characteristics , **PKD:** pozitif kestirim değeri, **NKD:** negatif kestirim değeri

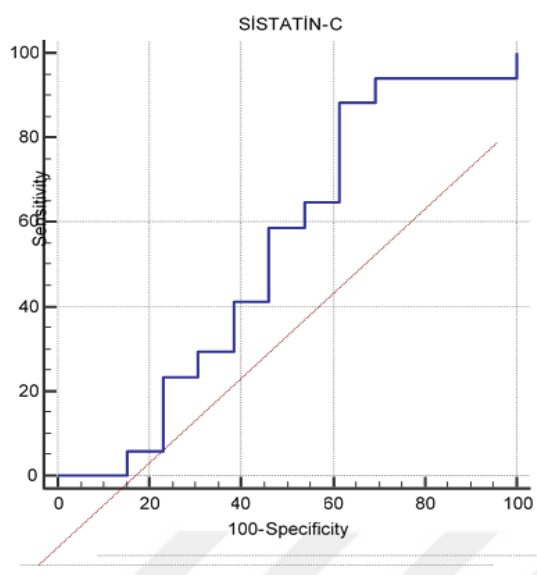
İdrar NGAL için cut off noktası >64,45 ng/ml olarak saptanmış, ROC eğrisi altında kalan alan %67 (%95 CI: 0,475-0,829) olup; duyarlılık %70; özgüllük %76; pozitif kestirim değeri 80 ve negatif kestirim değeri 66,7'dir.

Serum sistatin-C için cut off noktası $\leq 1,9$ mg/l olarak saptanmış, ROC eğrisi altında kalan alan %52,9 (%95 CI: 0,365-0,737) olup; duyarlılık %80; özgüllük %30; pozitif kestirim değeri 65,2 ve negatif kestirim değeri 71,4'dir.

Şekil-1: NGAL ROC eğrisi



Şekil-2: Sistatin-C ROC eğrisi



TARTIŞMA

Akut böbrek hasarı yenidoğan yoğunbakım ünitelerinde morbidite ve mortalitenin önemli bir risk faktörü olarak etkisini devam ettirmektedir.

Yenidoğanlarda ABH'nin insidansı ve prevalansı kesin olarak bilinmemektedir ancak çalışmalar yenidoğan yoğunbakım ünitelerinde ABH'nin insidansı % 6–24, prevalansı ise % 3-8 arasında olduğunu göstermiştir ve bu vakaların yaklaşık olarak üçte biri preterm bebeklerdir (18). Biz, 28-37 hafta arası preterm bebeklerden oluşan çalışmamızda akut böbrek hasarı gelişme riskini %53,4 olarak saptadık.

Elmas T. ve ark. çalışmasında, ABH ve non-ABH grupları arasında; maternal özellikler bakımından sadece plasenta dekolmanı açısından anlamlı farklılık saptanırken bizim çalışmamızda EMR gelişimi akut böbrek hasarı olan grupta anlamlı derecede yüksekti (190). Bu durumu prenatal dönemden başlayan ve doğumda devam eden stres faktörlerine ve postnatal tedavi gereksinimine bağladık. İki grup arasında cinsiyet, SGA, doğum tarzı, mekonyum aspirasyon öyküsü açısından Elmas T. ve ark. çalışmasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Literatürle uyumlu olarak doğum öyküleri açısından iki grup arasında çalışmamızda da anlamlı fark saptanmamıştır.

Tanyeri ve ark. RDS'li yenidoğanlarla yaptığı çalışmasında ABH gelişen prematürelde doğum ağırlığının ve gebelik süresinin düşük olduğu bulunmuştur (226). Mahtur ve ark. (43) ABH gelişimini doğum ağırlığı ile ilişkili, gebelik haftası ile ilişkisiz olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ABH gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Preterm yenidoğanlar için ABH gelişimine dair çok sayıda potansiyel risk faktörü tanımlanmıştır (33,91,217). Tamamlanmamış nefrogenez ve düşük sayıda nefron sebebiyle; prematüritenin kendisi de ABH için bağımsız bir risk faktörüdür. Ayrıca düşük gestasyon yaşı, düşük doğum ağırlığı, düşük Apgar skoru da literatürde yenidoğanlardaki bozulmuş renal fonksiyon için bağımsız risk faktörü olarak rapor edilmiştir (33,91,217-219). ABH gelişen preterm yenidoğanlar ve ÇDDA yenidoğanlarda APGAR 1-5 dk skorları, kan

basıncı ölçümleri ve yenidoğan yoğunbakım uygulaması sonrası kan gazı Ph değerleri daha düşük gözlenmiştir (190). Aggarwal ve ark. (240) 34 hafta üstü gestasyon yaşına sahip yenidoğanlarda yaptığı çalışmada

5. dakika APGAR skoru 6'nın altında olan ve asfiksiye maruz kalmış olan olguların ABH gelişim riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Literatürde bazı çalışmalar düşük APGAR skorlu bebeklerde doğum sonrası izlemde komplikasyonların daha sık görüldüğü ve ABH insidansının yüksek olduğu bildirir de (227) Tanyeri ve ark. (226) çalışmasında düşük APGAR skorunun ABH ile ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir. Benzer şekilde çalışmamızda ABH gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında APGAR skoru ve yenidoğan yoğunbakıma kabul esnasında bakılan kan gazı Ph düzeyleriyle ilgili anlamlı farklılık görülmedi.

Term yenidoğanlarla karşılaştırıldığında, preterm yenidoğanlar daha yüksek ABH riski altındadır çünkü prenatal fetal distress sözkonusudur ve RDS, PDA, sepsis, intrauterin gelişme geriliği, plasental yetmezlik ve anne ilaç kullanımı gibi çok sayıda risk faktörüne maruziyet meydana gelebilir. Ek olarak, preterm yenidoğanların postnatal seyri, kardiy-respiratuvar destek ihtiyacı, hipotansiyon ve hipoksi sebebiyle komplike hale gelebilir (33,91,217).

Respiratuvar distres sendromu ve/veya hipoksi renal hipoperfüzyon ile ABH'na yol açar (232). Genç ve ark. (235) çalışmalarında RDS tanısı ile izlenen hastaların %54.5'inde ABH geliştiğini bildirmişlerdir. Hipotansiyon renal perfüzyonun azalması ve GFR'ın düşmesi yolu ile ABH açısından önemli bir risk faktörüdür (228,229). Tanyeri ve ark. (226) ABH gelişen hastalarda hipotansiyon sıklığını yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda klinik gözlem sırasında gelişen hipotansiyon ve RDS'nin ABH ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Doğumdaki entübasyon, mekanik ventilatör tedavisi, perinatal asfiksi, IVH kullanımı anlamlı olarak farklıdır (190,225). Çalışmamızda sadece bir olguda hipoksik iskemik ensefalopati gelişti ve klinik izlem sırasında evre 2 (injury) ABH izlendi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Elmas T. ve ark. çalışmasında sürfaktan tedavisi, umbilikal katater kullanımı (arteriyal veya venöz), pnömotoraks gelişimi, fototerapi ve devamlı

pozitif havayolu basıncı (CPAP) tedavisi bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur (190). Ancak çalışmamızda literatürden farklı olarak fototerapi alan hastalarda ABH gelişimi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu durumu fototerapi sırasında gelişebilecek hidrasyon gereğine bağladık.

Yapılmış çalışmalarda (60,224,232) klinik olarak semptom veren PDA'nın sol sağ şant gelişimi ile renal hipoperfüzyona sebep olması ve PDA için uygulanan medikal kapamanın ABH etkeni olabileceği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda PDA varlığı ile ABH gelişimi açısından benzer bir ilişki gözlenmedi. Bu durumu medikal kapama gerektiren hastalarımızın azlığı ve PDA varlığında şant gelişmemesine bağladık.

Postnatal ilaç maruziyetinin preterm infantlarda %50 ABH gelişimine etken olabileceği (22) Cataldi ve ark. çalışmasında da antibiyotik, NSAİD (nonsteroid antiinflatuar) ve diüretiklere uzun süre maruz kalmanın ABH'na sebep olabileceği düşünülmüştür (224).

Viswanathan ve ark. (217) yaptığı çalışmada postnatal dönemde sefotaksim, benzodiazepin, diüretik ve dopamin/dobutamin maruziyeti olan olgularda ABH gelişimi daha sık saptanmıştır. Çalışmaya katılan hastalarımız aminoglikozid, sefalosporin, antifungal, vankomisin, benzodiazepin, inotrop ajanlar ve diüretikler açısından değerlendirilmiş ancak ABH gelişimini artırdığını destekleyen istatistiksel fark gözlenmemiştir.

Kavaz ve ark. (225) pediatrik yoğun bakım ünitesinde yaptıkları çalışmada ABH insidansını pRİFLE kriterlerine göre % 35,9, AKIN kriterlerine göre ise % 33,3 olarak bildirmişlerdir. Jetton ve Askenazi ark. (91) tarafından yapılan bir çalışmada pRIFLE'deki 0,5 ml/kg/saat idrar çıkışı kriterinin ABH'yı göstermede çok duyarlı olmadığını çünkü ABH olan hastaların çoğunun nonoligürik olduğunu belirtmişlerdir. Akut böbrek hasarının erken tespitine yönelik yapılan ve idrar çıkışı kriterinin yükseltilmesini öneren Neonatal RIFLE çalışması bulunmaktadır (92,236).

Çalışmamızda nRIFLE sınıflamasına göre hastalar GFR ve diürezleri kullanılarak ABH gelişimi değerlendirilmiştir. nRIFLE sınıflamasına göre %53,3 hastada ABH tanındı. Bu hastaların %77,7'si 'risk' gösterirken %22,3'ü de 'injury' ile uyumluydu (17,237).

Yapılmış pek çok çalışmada yenidoğan, süt çocuğu ve erişkin popülasyondaki kritik hastalarda serum kreatinin düzeyindeki artışı idrar NGAL, KIM1 gibi idrar belirteçleri daha erken haber verebilmektedir (208,209). Pek çok çalışma bazı idrar belirteç konsantrasyonlarının gestasyon yaşı ile değişebileceğini desteklemektedir (195,201,210). Askenazi ve ark. (189) çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanları kapsayan çalışmalarında ABH ilişkili biyomarkların gestasyon yaşı ve doğum ağırlığından bağımsız olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda idrar NGAL ve serum sistatin-C düzeylerinin gestasyonel haftadan etkilenmediğini saptadık.

Askenazi ve ark. (189) çok düşük doğum ağırlıklı infantları kapsayan çalışmalarında ABH gelişen hastalarda daha yüksek idrar NGAL düzeyleri görülürken idrar sistatin-C seviyeleri açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır.

Elmas T. ve ark. çalışmasında (207) idrar NGAL değerlerinin, postnatal 1. ve 7. günlerde preterm yenidoğanlarda gestasyon yaşı, doğum ağırlığı ve cinsiyet ile ilişkili olmadığını göstermiştir. İleri derecede preterm yenidoğanlardaki idrar NGAL düzeyleri ve büyük çocuk ya da erişkinlerdeki normal değerlerle benzerdir. Askenazi ve arkadaşları (189), idrar NGAL'in gestasyonel yaş ve doğum kilosundan bağımsız olarak ileri preterm infantlarda ABH ve mortaliteyi öngörebileceğini rapor etmiştir. Benzer şekilde elde ettiğimiz verilerde NGAL yükseklikleri doğum kilosu arasında ilişki görmedik.

Hemfikir olunması gereken bir başka nokta ise serum kreatinin artışını öngörerek yenidoğanda ABH tanınması için önemli olan bu biyobelirteçlerin mortalite açısından da anlamlı olduğudur. Son dönemdeki çok merkezli çalışmalarda NGAL değerlerinin serum kreatinin yüksekliği olmadan da mortaliteyi önceden haber verebildiği görülmüştür (213). Clerico ve ark. çalışmasında (203) serum kreatininde yükselme olmadığı durumlarda da subklinik ABH tanınmasında NGAL'in anlamlı sonuçları olduğunu göstermiştir. Sarafidis ve ark. (221) 27-32 haftalık yenidoğanlarda ABH'nı saptamada idrar NGAL ve serum kreatinin etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmasında hafif ABH olgularında yüksek idrar NGAL seviyeleri görülürken serum kreatinin düzeylerinde en erken 1-2 günde artış görülmüştür. Bu da

prematur yenidoğanlarda idrar NGAL'in serum kreatinininden daha erken dönemde ABH tanınmasını sağlayan bir belirteç olduğunu düşündürmüştür (191,192). Literatür ile uyumlu şekilde ABH gelişen olgularda nRIFLE sınıflamasına göre 'risk' geliştiği günlerde idrar NGAL seviyelerinde artış gözlenmiş ancak serum kreatinin ve sistatin-C seviyelerinde anlamlı artış olmamıştır. İdrar NGAL seviyeleri ile serum sistatin-C değerleri korelasyon analizinde 1. gün NGAL değerleriyle 7. gün sistatin-C değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Koyner ve ark. çalışmasında (204) yoğun bakım ünitesine kabulde idrar sistatin-C en iyi erken evre 1 ABH'yi tespit edebilirken 6. saatte NGAL en iyi erken evre 3 ABH'yi tespit edebilir. Sarafidis ve ark. (221) 27-32 haftalık yenidoğanlarda ABH'nı saptamada idrar NGAL ve serum kreatinin etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmasında idrar NGAL düzeylerinde gerileme 2 güne kadar olmuştur. Bizim çalışmamızda idrar NGAL 1. güne göre 3. günde ortalama anlamlı artış görülürken 3. günden 5. güne düzeylerde anlamlı düşüş saptanmıştır.

Elmas T. ve ark. yenidoğanlarda yaptığı çalışmalarında (190) ABH grubundaki olgulardan postnatal 1. 3. ve 7. günlerde sağlanan örneklerden kontrol grubuna göre daha yüksek idrar NGAL seviyeleri elde edilmiştir. Benzer şekilde çalışmamızda ABH gelişen ve gelişmeyen olgularda sistatin-C ve NGAL seviyeleri günlere göre değerlendirildiğinde sistatin-C için anlamlı fark gözlenmezken 3. gün idrar NGAL düzeyleri ABH gelişen olgularda anlamlı derecede yüksektir.

O.Dönmez ve ark. (242) çalışmasında kreatinin ve sistatin-C etkinliği karşılaştırılmış ve sistatin-C duyarlılığı %70 özgüllüğü %58 olarak saptanmıştır. Biz çalışmamızda sistatin-C duyarlılığı %80 özgüllüğü %30 olarak değerlendirdik.

Marissa D. ve ark. (243) çalışmasında idrar NGAL analizinde AUC (area under the curve): 0,71 olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda NGAL cut-off <64,45 ng/ml saptarken AUC: 0,67 olarak elde ettik.

Parravicini ve ark. (194) ÇDDA yenidoğanlarda idrar NGAL referans aralıklarının belirlenmesi için yaptıkları çalışmada kültür pozitif sepsisli olgularda idrar NGAL düzeylerinin sağlıklı yenidoğanlara göre 30 kat daha

yüksek saptamışlardır. Bu da idrar NGAL'in sepsis için önemli bir negatif belirteç olduğunu düşündürmüştür. Bizim çalışmamızda olgular kan ve idrar kültürü, hemogram, CRP ile sepsis açısından değerlendirilmiştir, hastalarımızda sepsis bulgusu olmaması nedeniyle ABH ve NGAL arasındaki ilişki belirlenememiştir. Bu durum hastaların yenidoğan yoğunbakıma yatışı sonrası 7 gün izlenmesi nedeniyle olabilir. Ancak çalışmamızda NGAL ile klinik gözlem bulguları arasında sadece fototerapinin anlamlı ilişkiye sahip olduğunu gözlemledir.

Elmas T. ve ark. RDS'li yenidoğanlarda yaptığı çalışmada (200) postnatal 3. günde RDS ve ABH'si olan yenidoğanlarda serum sistatin-C seviyeleri; RDS'si olan ancak ABH'si olmayan yenidoğanlara ve kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı olarak daha yüksekti. RDS'si olan preterm yenidoğanlarda; serum sistatin-C seviyesinin ABH gelişimi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu bulundu. Bizim çalışmamızda RDS ile ABH arasında ve RDS ile idrar NGAL düzeyleri arasında anlamlı ilişki gözlenmedi.

Son dönemde yapılan ÇDDA yenidoğanlarda yapılan çalışmalar; ABH'si gelişen olguların daha yüksek idrar NGAL seviyelerine sahip olduklarını göstermiştir ve ABH için erken biyobelirteç olmasını desteklemektedir (191,194,196). Mishra J ve arkadaşlarının çalışmasında (147) NGAL, iskemik ve nefrotoksik renal hasar için erken, sensitif, noninvaziv bir idrar biyobelirteci olabileceği görülmüştür. Bizim çalışmamız da literatürle uyumlu olarak NGAL'in yenidoğanlarda ABH tanısında zaman kazandıracağı yönündedir.

Sonuç olarak çalışmamızda yenidoğanlarda ABH gelişiminin nRIFLE sınıflamasıyla değerlendirilmesinin idrar çıkışı ve kreatinin düzeylerinin takibinden daha etkili olduğunu saptadık. İdrar NGAL seviyelerinin klinik ABH bulguları gelişmeden kreatinin ve sistatin-C yüksekliğinden günler önce belirgin yükseldiği olmasının yanısıra özgüllük bakımından sistatin-C'ye üstünlüğü de görüldü. Literatürde az sayıda yenidoğanlarda idrar NGAL çalışması bulunmaktadır. Yapılmış çalışmalarda da büyük çoğunlukla ELİSA yöntemi kullanılmış olup biyokimyasal yöntem üzerine cut-off değerlerine ihtiyaç vardır. Biz çalışmamızda klinik kolaylık açısından hızlı cevap

alınabilecek biyokimyasal yöntemle NGAL örneklerini değerlendirdik ve cut-off değerini >64,45 ng/ml olarak saptadık.

Akut böbrek hasarının erken tanısı konusunda duyarlılığı ve özgülüğü yüksek belirteçler yararlı olacağını ve tanının güvenilirliğini artıracağı düşünmekteyiz.



KAYNAKLAR

- 1-Battaglia FC FT, Helleggers AE, Andre E. Helleggers. Obstetric and pediatric complications of juvenile pregnancy. *Pediatrics* 1963; 32: 902-10.
- 2-Lula O. Lubchenco, Charlotte Hansman, Edith Boyd. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics* 1966; 37: 403-40.
- 3-Sadler T.W. Langman's Medical Embryology. Twelfth edition, Lippincott Williams& Wilkins, 2012. Urogenital System: 232-40.
- 4- Moore Keith L, Persaud T. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. Editör: Dalçık H, Yıldırım M. Nobel tıp Kitabevi, 2009. Ürogenital Sistem: 243-56
- 5-Carlson BM. Human Embryology and Developmental Biology. Fifth edition, Elsevier saunders, 2014. Urogenital System: 376-83.
- 6-Moore Keith L, Persaud T, Torchia Mark G. Before We are born Essentials of Embryology and Birth Defects. Ninth Edition, Elsevier, 2015: Urogenital System: 161-70.
- 7-Şeftalioğlu A. Medikal Embriyoloji. 3. baskı, Tıp&Teknik yayın,1998: Ürogenital Sistem Gelişimi: 327-35.
- 8-Schoenwolf G, Bleyl SB, Brauer PR. Larsen's Human Embryology. Forth edition, Elsevier, 2009 Development of the urogenital system: 479-500.
- 9-Dudek RW. Embryology. Fifth edition, Lipincott, Williams&Wilkins, 2011,Urinary System: 155-70.
- 10-<http://www.embryology.ch/anglais/turinary/planmodurinary.html>. Chapters 20 Urinary system.
- 11-Kher K. Neonatal renal function. In Kher KK MS (ed) Clinical Pediatric Nephrology. Singapore: Mc-Graw-Hill 1992; 727-43.
- 12-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.
- 13-Guignard J. Renal morphogenesis and development of renal function.Philadelphia In: Taeusch HW, Ballard RA, eds 1988.
- 14-Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1503-20.
- 15- Badr KF, Kelley VE, Rennke HG, et al. Roles for thromboxane A2 and leukotrienes in endotoxin-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1986; 30: 474-80.
- 16-Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LR, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007; 71: 1028-35 .
- 17-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: 265-74.
- 18-Andreoli SP. Acute renal failure in the newborn. *Semin Perinatol* 2004; 28: 112-23.
- 19-Hentschel R, Lodige B, Bulla M. Renal insufficiency in the neonatal period. *Clin Nephrol* 1996; 46: 54-8.

- 20-Holley JL. Clinical approach to the diagnosis of acute renal failure. In: Greenberg A. *Primer on Kidney Diseases* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005; 287-92.
- 21-Mathews DE, West KW, Rescorla FJ, et al. Peritoneal dialysis in the first 60 days of life. *J Pediatr Surg* 1990; 25: 110-6.
- 22-Gouyon JB, Guignard JP. Management of acute renal failure in newborns. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 1037-44.
- 23-Karlowicz MG, Adelman RD. Nonoliguric and oliguric acute renal failure in asphyxiated term neonates. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 718-22.
- 24-Andreoli SP: Renal failure in the neonate. In Polin RA, Oh W, Baumgart S. *Neonatology Questions and Controversies* 2008; 13: 208-25
- 26-Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006; 354: 2443-51.
- 27-Thurman JM. Triggers of inflammation after renal ischemia/reperfusion. *Clin Immunol* 2007; 123: 7-13.
- 28-Bonventre JV, Zuk A. Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? *Kidney Int* 2004; 66: 480-5.
- 29-Moss TJ. Respiratory consequences of preterm birth. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33: 280-4.
- 30-Badr KF, Ichikawa I. Prerenal failure: a deleterious shift from renal compensation to decompensation. *N Engl J Med* 1998; 319: 623-8.
- 31-Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: 204-12.
- 32-Andreoli SP. Clinical evaluation of acute kidney injury in children. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. *Pediatr Nephrol* 6th ED. 2009; 1603-18.
- 33-Koralkar R, Ambalavanan N, Levitan EB, McGwin G, Goldstein S, Askenazi D. Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2011; 69: 354-8.
- 34-Dell KM, Avner ED. Tubular disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics* 18th Ed 2007; 2196-204.
- 35-Tack ED, Perlman JM. Renal failure in sick hypertensive premature infants receiving captopril therapy. *J Pediatr* 1988;112: 805-10.
- 36-Phan V, Brophy PD, Fleming GM. Acute renal failure: prevention, causes and investigation. In: Geary DF, Schaefer F. *Comprehensive Pediatric Nephrology* 2008; 607-27.
- 37-Zanardo V, Vedovato S, Lago P, et al. Urinary ET-1, AVP and sodium in premature infants treated with indomethacin and ibuprofen for patent ductus arteriosus. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1552-56.
- 38-Bonventre JV, Weinberg JM. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2199-210.
- 39-Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis and therapy. *J Clin Invest* 2004; 114: 5-14.

- 40-Abitbol CL, Bauer CR, Montane B, et al. Long term follow up of extremely low birth weight infants with neonatal renal failure. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 887-93.
- 41-Rodriguez MM, Gomez A, Abitbol C, Chandar J, Montane B, Zilleruelo G. Comparative renal histomorphometry: A case study of oligonephropathy of prematurity. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 945-9.
- 42-Ingham J. Akut Renal Failure intensive Care Anaesthesia and Intensive Ccare Medicine 2006; 7:116-8
- 43-Mathur NB, Agarwal HS, Maria A. Acute renal failure in neonatal sepsis. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 499-502.
- 44-Gupta BD, Sharma P, Bagla J, Parakh M, Soni JP. Renal failure in asphyxiated neonates. *Indian Pediatr* 2005; 42: 928-34.
- 45-Aggarwal A, Kumar P, Chowdhary G, Majumdar S, Narang A. Evaluation of renal functions in asphyxiated newborns. *J Trop Pediatr* 2005; 51: 295-9.
- 46-Korlowicz MG, Adelman RD. Nonoliguric and oliguric acute renal failure in asphyxiated term neonates. *Pediatr Nephrol*. 1995; 9: 718-22.
- 47- Nouri S, Mahdhaoui N, Bleizig S, et al. Acute renal failure in full term neonates with perinatal asphyxia. Prospective study of 87 cases. *Arch Pediatr* 2008; 15: 229-35.
- 48-Akima S, Kent A, Reynolds GJ, Gallagher M, Falk MC. Indomethacin and renal impairment in neonates. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 490-3.
- 49-Dutta S, Narang A. Enalapril-induced acute renal failure in a newborn infant. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 570-2.
- 50-Wood EG, Bunchman TE, Lynch RE. Captopril-induced reversible acute renal failure in an infant with coarctation of the aorta. *Pediatrics* 1991; 88: 816-8.
- 51-Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol*. 1995; 9: 618-22.
- 52-Guignard JP, Torrado A, Mazouni SM, Gautier E. Renal function in respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1976; 88: 845-50.
- 53-Stapleton FB, Jones DP, Green RS. Acute renal failure in neonates: incidence, etiology and outcome. *Pediatr Nephrol* 1987; 1: 314-20.
- 54-Korlowicz MG, Adelman RD. Nonoliguric and oliguric acute renal failure inasphyxiated term neonates. *Pediatr Nephrol*. 1995; 9: 718-22.
- 55-Mattioli L, Zakheim RM, Mullis K, Molteni A. Angiotensin-I-converting enzyme activity in idiopathic respiratory distress syndrome of the newborn infant and in experimental alveolar hypoxia in mice. *J Pediatr* 1975; 87: 97-101.
- 56-Wald R, Quinn RR, Luo J et al. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA* 2009; 302: 1179-85.
- 57-Schnellmann RG, Kelly KJ. Pathophysiology of nephrotoxic acute renal failure. In: Schrier RW, Berl T, Bonventre JV, editors. *Atlas of Diseases of the Kidney* (volume one). Philadelphia: Blackwell publishing. Chapter 15, 1999.
- 58-Kaizu K. Acute renal failure and nephrotoxic drugs. *Internal Medicine* 1998, 37: 724-5.
- 59-Allegaert K, Vanhole C, de Hoon J, et al. Nonselective cyclo-oxygensase inhibitors and glomerular filtration rate in preterm infants. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1557-61.

- 60-Itabashi K, Ohno T, Nishida H. Indomethacin responsiveness of patent ductus arteriosus and renal abnormalities in preterm infants treated with indomethacin. *J Pediatr* 2003; 143: 203-7.
- 61-Malin SW, Baumgart S, Rosenberg HK, Foreman J. Nonsurgical management of obstructive aortic thrombosis complicated by renovascular hypertension in the neonate. *J Pediatr* 1985; 106: 630-4.
- 62-Payne RM, Martin TC, Bower RJ, Canter CE. Management and follow-up of arterial thrombosis in the neonatal period. *J Pediatr* 1989; 114: 853-8.
- 63-Cunniff C, Jones KL, Phillipson J et al. Oligohydramnios sequence and renal tubular malformation associated with maternal enalapril use. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 187-9.
- 64-Trompeter RS, Chantler M, Haycock GB. Tolazoline and acute renal failure in the newborn. *Lancet* 1981; 1: 1219.
- 65-Ellis D, Kaye RD, Bontempo FA. Aortic and renal artery thrombosis in a neonate: Recovery with thrombolytic therapy. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 641-4.
- 66-Christensen AM, Daouk GH, Norling LL, Catlin EA, Ingelfinger JR. Postnatal transient renal insufficiency in the fetofetal transfusion syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 117-20.
- 67-Sever L. Yenidoğanın böbrek ve üriner sistem hastalıkları. In T D (ed) *Neonataloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd 2000; 603-22.
- 68-Robillard JE SF. Developmental aspects of renal function during fetal life. In *Pediatric Kidney Disease* 1992; 3-18.
- 69-Blackburn ST LD. The renal system and fluid and electrolyte homeostasis. In Blackburn ST LD (ed) *Maternal, Fetal and Neonatal Physiology*. Mexico: WB.Saunders Company 1992; 336-78.
- 70-Vieux R, Hascoet JM, Merdarius D et al. Glomerular filtration rate reference values in very preterm infants. *Pediatrics* 2010; 125: 1186-92.
- 71-Miall LS, Henderson MJ, Turner AJ et al. Plasma creatinine rises dramatically in the first 48 hours of life in preterm infants. *Pediatrics* 1999; 104: 76.
- 72-Agras PI, Tarcan A, Baskin E, Cengiz N, Gürakan B, Saatçi U. Acute renal failure in the neonatal period. *Ren Fail* 2004; 26: 305-9.
- 73-Grylack L, Medani C, Hultzen C et al. Nonoliguric acute renal failure in the newborn: a prospective evaluation of diagnostic indexes. *Am J Dis Child* 1982; 136: 518-20.
- 74-Guignard JP, Gillieron P. Effect of modest hypothermia on the immature kidney. *Acta Paediatr* 1997; 86: 1040-1.
- 75-Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813-8, 50, 66, 67.
- 76-Lieberthal W, Koh JS, Levine JS. Necrosis and apoptosis in acute renal failure. *Semin Nephrol* 1998; 18: 505-18.
- 77-Nissenson AR. Acute renal failure: definition and pathogenesis. *Kidney Int Suppl* 1998; 66: 7-10.
- 78-Lameire N, Biesen WV, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005; 365: 417-30.
- 79-Miller TR, Anderson RJ, Linas SL, et al. Urinary diagnostic indices in acute renal failure: a prospective study. *Ann Intern Med* 1978; 89: 47-50.

- 80-Rose DB. Meaning and application of urine chemistries. In: Rose BD, editor, *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*, ed 5, McGraw-Hill 2001, 405-14.
- 81-Andreoli SP. Acute renal failure: clinical evaluation and management. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. *Pediatric Nephrology*. 5 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins, 2004, 1233-51.
- 82-Venkataraman R, Kellum JA. Defining acute renal failure: the RIFLE criteria. *J Intensive Care Med* 2007; 22(4):187-931.
- 83-Bellomo R, Kellum J, Ronco C: Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1685-8.
- 83-Venkataraman, R. and J.A. Kellum. Defining acute renal failure: the RIFLE criteria. *J Intensive Care Med* 2007; 22: 187-219.
- 84-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.
- 85-K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1-266.
- 86-Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *JAMA* 1998; 104: 343–8.
- 87-de Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluation by SOFA score. *Intensive Care Med* 2000; 26: 915–21.
- 88-Plötz F, Bouma A, Wijk J, Kneyber M, Bo“kenkamp A. Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1713–7.
- 89-Zapitelli M, Washburn KK, Arikan AA, et al. Urine NGAL is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: A prospective cohort study. *Crit Care* 2007; 11: 84.
- 90-Duzova A, Bakkaloglu A, Kalyoncu M, et al. Etiology and outcome of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1453-61.
- 91-Jetton JG, Askenazi DJ. Update on acute kidney injury in the neonate. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24: 191–196.
- 92-Ricci Z, Ronco C. Neonatal RIFLE. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28: 2211–4
- 93-Khawaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract* 2012; 120: 179-84.
- 94-Ostermann M, Chang R. Correlation between the AKI classification and outcome. *Crit Care* 2008; 12: R144.
- 95-Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, et al. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care* 2008; 12: R110.
- 96-Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1569-74.
- 97-Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, et al. Acute renal failure in intensive care units--causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a 35 prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* 1996; 24: 192-8.

- 98-Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2: 431-9.
- 99-Lopes JA, Jorge S, Resina C, et al. Acute renal failure in patients with sepsis. *Crit Care* 2007 ; 11:25-7.
- 100-Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI Group. *Crit Care* 2004; 8: R204-12.
- 101-Praught ML, Shlipak MG. Are small changes in serum creatinine an important risk factor? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 265-70.
- 102-Edelstein CL. Biomarkers of acute kidney injury. *Adv chronic Kidney Dis* 2008; 15: 222-34.
- 103-Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008; 48: 463–93.
- 104-Westhuyzen J, Endre Z, Reece G, et al. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 543–51.
- 105-Barrat MT, Anver ED, Harmon WE. Laboratory Investigation. *Pediatric Nephrology*. Lippincott Williams& Wilkins 1999; Chap: 20, 343-64.
- 106-Boldt J, Wolf M. Identification of renal injury in cardiac surgery: The role of kidney-specific proteins. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008; 22:122-32
- 107-Vaidya VS, Waikar SS, Ferguson MA, et al. Urinary biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans. *Clin Transl Sci*. 2008; 1: 200-8.
- 108-Arga M. Çocukluk çağı solid tumorlu olgularda nefrotoksisitenin belirlenmesi. *Uzmanlık Tezi*. Ankara: Gazi Üniversitesi, 2007.
- 109-Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts (review). *Clin Chem* 1992 ; 38(10):1933-53.
- 110-Herget-Rosenthal S, Bokenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFRserum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem* 2007 ; 40:153-61.
- 111-Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martinez-Bru C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR-history, indications and future research (review). *Clin Biochem* 2005 ; 38: 1-8.
- 112-Barrat MT, Anver ED, Harmon WE. Quantitative Assessment of the Urinary Tract with Radionuclides. *Pediatric Nephrology*. Lippincott Williams&Wilkins 1999; Chap: 21, 365-76.
- 113-Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 571-90.
- 114-Clausen J. Proteins in normal cerebrospinal fluid not found in serum. *Proc Soc Exp Biol Med* 1961; 107: 170-2.
- 115-Butler EA, Flynn, FV. The occurrence of post-gamma protein in urine: a new protein abnormality. *J Clin Pathol* 1961 M; 14: 172-8.

- 116-Grubb A, Lofberg H. Human gamma-trace, a basic microprotein: aminoacid sequence and presence in the adenohipophysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*.1982; 79(9): 3024-7.
- 117-Ahlstrom A, Tallgren M, Peltonen S, Pettilä V, et al. Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure. *Clin Nephrol* 2004; 62: 344–50.
- 118-Tavera C, Leung-Tack J, Prevot D, et al. Cystatin C secretion by rat glomerular mesangial cells: autocrine loop for in vitro growth-promoting activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 182(3): 1082-8.
- 119-Sun Q. Growth stimulation of 3T3 fibroblasts by cystatin. *Exp Cell Res*.1989; 180(1): 150-60.
- 120-Sokol JP, Schiemann WP. Cystatin C antagonizes transforming growth factor beta signaling in normal and cancer cells. *Mol Cancer Res*. 2004 ; 2(3):183-95.
- 121-Yano T, Itoh Y, Sendo T, Kubota T, Oishi R. Cyclic AMP reverses radiocontrast media-induced apoptosis in LLC-PK1 cells by activating A kinase/PI3 kinase. *Kidney Int*. 2003 ; 64(6): 2052-63.
- 122-National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39: S1-266.
- 123-Maddox TG. Adverse reactions to contrast material: recognition, prevention and treatment (review). *Am Fam Physician*. 2002; 66(7): 1229-34.
- 124-Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int*. 1995 ; 47(1): 254-61.
- 125-Hall KA, Wong RW, Hunter GC, et al. Contrast-induced nephrotoxicity: the effects of vasodilator therapy. *J Surg Res*. 1992; 53(4): 317-20.
- 126-Davidson CJ, Laskey WK, Hermiller JB, et al. Randomized trial of contrast media utilization in high-risk PTCA: the COURT trial. *Circulation*. 2000; 101(18): 2172-7.
- 127-Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36(5): 1542-8.
- 128-Bokenkamp A, Dieterich C, Schumann G. Pediatric reference values for cystatin C revisited. *Pediatr Nephrol*. 1999; 13(4): 367-8.
- 129-Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Brodehl J. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. *Pediatr Nephrol*.1998; 12(2): 125-9.
- 130-Finney H, Newman DJ, Thakkar H, Fell JM, Price CP. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates and older children. *Arch Dis Child* 2000; 82(1): 71-5.
- 131-Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Twenty-fourhour variations of cystatin C and total cysteine proteinase inhibitory activity in sera from healthy subjects. *Clin Chim Acta* 2000; 291(1): 89-95.
- 132-Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitivemarker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995; 47(1): 312-8.

- 133-Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children- a meta-analysis (review). *Clin Biochem* 2007; 40(5-6): 383-91.
- 134-Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C-a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics* 1998; 101(5): 875-81.
- 135- Mendiluce A, Bustamante J, Martin D, et al. Cystatin C as a marker of renal function in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 2005; 37(9): 3844-7.
- 136-Mesko Brguljan P, Cimerman N. Human Cystatin C. *Turkish Journal of Biochemistry* 2007; 32(3); 95-103.
- 137-Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004; 65(4): 1416-21.
- 138-Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerularfiltration rate. *Clin Chem* 2005; 51(2): 321-7.222.
- 139-Risch L, Huber AR. Glucocorticoids and increased serum cystatin C concentrations. *Clin Chim Acta* 2002; 320(1-2): 133-4.
- 140-Bokenkamp A, Van Wijk JA, Lentze MJ, Stoffel-Wagner B. Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and beta2-microglobulin concentrations. *Clin Chem* 2002; 48(7): 1123-6.
- 141-Benohr P, Grenz A, Hartmann JT, Muller GA, Blaschke S. Cystatin C-a marker for assessment of the glomerular filtration rate in patients with cisplatin chemotherapy. *Kidney Blood Press Res* 2006; 29(1): 32-5.
- 142-Le Bricon T, Leblanc I, Benlakehal M, Gay-Bellile C, Erlich D, Boudaoud S. Evaluation of renal function in intensive care: plasma cystatin C vs.creatinine and derived glomerular filtration rate estimates. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43(9): 953-7.
- 143-Delanaye P, Lambermont B, Chapelle JP, Gielen J, Gerard P, Rorive G. Plasmatic cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in intensive careunits. *Intensive Care Med* 2004 ; 30(5): 980-3.
- 144-Villa P, Jimenez M, Soriano MC, Manzanares J, Casasnovas P. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care* 2005; 9(2): 139-43.
- 145-Balik M, Jabor A, Waldauf P, et al. Cystatin C as a marker of residual renal function during continuous hemodiafiltration. *Kidney Blood Press Res* 2005; 28(1): 14-9.
- 146-Herget-Rosenthal S, Poppen D, Husing J, et al. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem* 2004; 50(3): 552-8.
- 147-Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinaseassociated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2534-43.
- 148-Bennett M, Dent CL, Ma Q, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospetive study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 665-73.

149-Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem* 1993; 268(14): 10425-32

150-Yan L, Borregaard N, Kjeldsen L, Moses MA. The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/MMP-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL. *J Biol Chem* 2001; 276(40): 37258-65.

151-Bolignano D, Donato V, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage (review). *Am J Kidney Dis*. 2008; 52(3): 595-605.

152-Hvidberg V, Jacobsen C, Strong RK, Cowland JB, Moestrup SK, Borregaard N. The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil-gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake. *FEBS Lett* 2005 ; 579(3): 773-7.

153-Goetz DH, Willie ST, Armen RS, Bratt T, Borregaard N, Strong RK. Ligand preference inferred from the structure of neutrophil gelatinase associated lipocalin. 2000; 39(8): 1935-41.

154-Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell* 2002; 10(5): 1033-43.

155-Yang J, Goetz D, Li JY, et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell* 2002; 10: 1045-56.

156-Gwira JA, Wei F, Ishibe S, Ueland JM, Barasch J, Cantley LG. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin regulates epithelial morphogenesis in vitro. *J Biol Chem* 2005; 280: 7875-82.

157-Devireddy LR, Gazin C, Zhu X, Green MR. A cell surface receptor for lipocalin 24p3 selectively mediates apoptosis and iron uptake. *Cell* 2005; 123:1293-1305.

158-Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 2004; 24: 307-15.

159-Mishra J, Ma Q, Kelly C, et al. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 856-63.

160-Brunner HI, Mueller M, Rutherford C, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of Nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2577-84.

161-Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the realtime indicator of active kidney damage. *Kidney Int* 2007; 71: 967-70.

162-Ding H, He Y, Li K, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an early biomarker for renal tubulointerstitial injury in IgA nephropathy. *Clin Immunol* 2007; 123: 227-34.

163-Bolignano D, Coppolino G, Campo S, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is associated with severity of renal disease in proteinuric patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 414-16.

164-Bolignano D, Coppolino G, Campo S, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2007; 27: 373-78.

- 165-Christensen EI, Gburek J. Protein reabsorption in renal proximal tubule function and dysfunction in kidney pathophysiology. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 714-21.
- 166-Mitsnefes MM, Kathman TS, Mishra J, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 101-8.
- 167-Uttenthal LO. NGAL: a marker molecule for the distressed kidney? *Critical illness diagnostics* 2005; 29: 39-41.
- 168-Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006; 105: 485-91.
- 169-Lameire NH, De Vriese AS, Vanholder R. Prevention and nondialytic treatment of acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 481-90.
- 170-Hatala R, Dinh T, Cook DJ. Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 717-25.
- 171-Solomon R, Werner C, Mann D, et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1416-20.
- 172-Better OS, Rubinstein I. Management of shock and acute renal failure in casualties suffering from the crush syndrome. *Ren Fail* 1997; 19: 647-53.
- 173-Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: Randomised comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162: 329-36.
- 174-Venkataraman R. Can we prevent acute kidney injury? *Crit Care Med* 2008; 36: 166-71.
- 175-Kellum JA, Leblanc M, et al. Primary prevention of acute renal failure in the critically ill. *Current Opinion in Critical Care* 2005; 11: 537-41.
- 176-Schetz M. Vasopressors and the kidney. *Blood Purif* 2002; 20: 243-45.
- 177-Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, et al. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: A multiple-center epidemiological study. *Crit Care Med* 2005; 33: 315-22.
- 178-Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al. PICARD Study. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 2002; 288: 2547-53.
- 179-Uchino S, Doig GS, Bellomo R, et al. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 2004; 32: 1669-77.
- 180-Kellum JA, Decker M. Use of dopamine in acute renal failure: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2001; 29: 1526-31.
- 181-Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo-controlled randomised trial. *ANZICS, Lancet* 2000; 356: 2139-43.
- 182-Shilliday IR, Sherif M. Calcium channel blockers for preventing acute tubular necrosis in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD003421.
- 183-Conger JD. Interventions in clinical acute renal failure: what are the data? *Am J Kidney Disease* 1995; 26: 565.
- 184-Star RA. Treatment of acute renal failure. *Kidney Int* 1998; 54: 1817.

- 185-Sağlıker Y. (çeviri editörü) Akut böbrek Yetmezliği. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, Nobel Tıp Kitapevi Ltd. Şti. & McGraw-Hill Comp.Inc. İstanbul 2004: 1541-51.
- 186-Van Bommel E, Bouvy ND, So KL, et al. Acute dialytic support for the critically ill: intermittent hemodialysis versus continuous arteriovenous hemodiafiltratio. *Am J Nephrol* 1995; 15: 192-200.
- 187-Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N. Dialysis strategies in critically ill acute renal patients. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9, 491-95.
- 188-Symons JM, Chua AN, Somers MJ, et al. Demographic characteristics of pediatric continuous renal replacement therapy: a report of the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 732-8.
- 189-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.
- 190-A. T. Elmas, A. Karadag, Y. Tabel, et al. Analysis of urine biomarkers for early determination of acute kidney injury in non-septic and non-asphyxiated critically ill preterm neonates. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2017; 30(3): 302-8
- 191-Sweetman DU, Molloy EJ. Biomarkers of acute kidney injury in neonatal encephalopathy. *Eur J Pediatr* 2013; 172: 305–16.
- 192-Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al. NGAL meta-analysis investigator group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 1012–24.
- 193-Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, et al. TRIBE-AKI consortium. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1737–47.
- 194-Parravicini E, Nemerofsky SL, Michelson KA, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a promising biomarker for late-onset culture-positive sepsis in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2010; 67: 636–40.
- 195-Lavery AP, Meizen-Derr JK, Anderson E, et al. Urinary NGAL in premature infants. *Pediatr Res* 2008; 64: 423–8.
- 196-Sarafidis K, Tsepkentzi E, Agakidou E, et al. Serum and urine acute kidney injury biomarkers in asphyxiated neonates. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1575–82.
- 197-Treiber M, Gorenjak M, Pecovnik Balon B. Serum cystatin-C as a marker of acute kidney injury in the newborn after perinatal hypoxia/asphyxia. *Ther Apher Dial.* 2014; 18(1): 57-67.
- 198-Catherine D. Krawczeski, MD, Jessica G, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Concentrations Predict Development of Acute Kidney Injury in Neonates and Children after Cardiopulmonary Bypass. *J Pediatr.* 2011; 158(6): 1009-15
- 199-La Manna G, Galletti S, Capelli I, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin at birth predicts early renal function in very low birth weight infants. *Pediatr Res.* 2011; 70(4): 379-83.

- 200-Elmas AT, Tabel Y. Serum cystatin C predicts acute kidney injury in preterm neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28(3): 477-84.
- 201-Askenazi DJ, Koralkar R. Baseline values of candidate urine acute kidney injury biomarkers vary by gestational age in premature infants. *Pediatr Res.* 2011; 70(3): 302-6.
- 202-Argyri I, Xanthos T. The role of novel biomarkers in early diagnosis and prognosis of acute kidney injury in newborns. *Am J Perinatol.* 2013; 30(5): 347-52.
- 203-Clerico A, Galli C, Fortunato A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences. *Clin Chem Lab Med.* 2012; 50(9): 1505-17.
- 204-Koyner JL, Vaidya VS. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(12): 2154-65.
- 205-Mussap M, Degrandi R. Acute kidney injury in critically ill infants: the role of urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23 Suppl 3: 70-2.
- 206-Treiber M, Pecovnik-Balon B. Cystatin C versus creatinine as a marker of glomerular filtration rate in the newborn. *Wien Klin Wochenschr.* 2006;118 Suppl 2: 66-70.
- 207- Elmas AT, Tabel Y, İpek S, et al. Determination of reference values for urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in premature infants, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2016; 27: 187-91.
- 208-Devarajan P. Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology (Carlton)* 2010; 15: 419-28.
- 209-Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomark Med* 2010; 4: 265-80.
- 210-Huynh TK, Bateman DA, Parravicini E, et al. Reference values of urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2009; 66: 528-32.
- 211-Al-Ismaïli Z, Palijan A, Zappitelli M. Biomarkers of acute kidney injury in children: discovery, evaluation, and clinical application. *Pediatr Nephrol* 2011;26:29-40.
- 212-Lisowska-Myjak B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood Purif* 2010; 29: 357-65.
- 213-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.
- 214-Zappitelli M, Washburn KK, Arikan AA, et al. Urine neutrophil gelatinase associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care* 2007 ;11 :R84.
- 215-Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231–8

- 216-Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004; 66: 1115–22.
- 217-Viswanathan S, Manyam B, Azhibekov T. Risk factors associated with acute kidney injury in extremely low birth weight (ELBW) infants. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 303–11.
- 218-Vásárhelyi B, Tóth-Heyn P, Treszl A, Tulassay T. Genetic polymorphisms and risk for acute renal failure in preterm neonates. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:132–5.
- 219-Rodríguez-Soriano J, Aguirre M, Oliveros R. Long-term renal follow-up of extremely low birth weight infants. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 579–84.
- 220-Herget-Rosenthal S, vanWijk JA. Increased urinary cystatin C reflects structural and functional renal tubular impairment independent of glomerular filtration rate. *Clin Biochem* 2007; 40: 946–51.
- 221-Sarafidis K, Tsepkentzi E, Diamanti E, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin to predict acute kidney injury in preterm neonates. A pilot study. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 305.
- 222-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.
- 223-Fjaertoft G, Foucard T, Xu S, Venge P. Human neutrophil lipocalin (HNL) as a diagnostic tool in children with acute infections: a study of the kinetic. *Acta Paediatr* 2005; 94: 661–6.
- 224-Cataldi L, Leone R. 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: F514–9.
- 225-Kavaz A, Özçakar ZB, Kendirli T, Öztürk BB, Ekim M, Yalçınkaya F. Acute kidney injury in a paediatric intensive care unit: comparison of the pRIFLE and AKIN criteria. *The Author(s)/Acta Pædiatrica 2011 Foundation Acta Pædiatrica* 2012; 101: 126-9.
- 226-Tanyeri B. Respiratuar distres sendromlu bebeklerde anjiotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizminin akut böbrek yetmezliği ve diğer prematürel komplikasyonlarının gelişimine etkisi. Uzmanlık tezi, 2008, Samsun.
- 227-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(7): 931-8.
- 228-Andreoli SH. Acute renal failure in the newborn. *Seminars in Perinatology* 2004; 28: 112-23.
- 229-Tóth-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.
- 230-Csaicsich D, Russo-Schlaff N. Renal failure, comorbidity and mortality in preterm infants. *Wien Klin Wochenschr*. 2008;120 (5-6): 153-7.
- 231-Airede A, Bello M, Weerasinghe HD. Acute renal failure in the newborn: incidence and outcome. *J Paediatr Child Health*. 1997 ;33 (3): 246-9.
- 232-Antonucci R, Fanos V. NSAIDs, prostaglandins and the neonatal kidney. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22 Suppl 3: 23-6.

- 233-Seri I, Evans J, Tulassay T. Renal insufficiency and acute renal failure. In: Taeusch HW, Ballard RA (Eds), 1998 Avery's Diseases of the Newborn, 7th edition. WB Saunders Company, 1158-64.
- 234-Lerolle N, Nochy D, Guerot E, et al. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med* 2010; 36: 471-8.
- 235-Genç G. Respiratuar Distres Sendromlu yenidoğanlarda böbrek yetmezliğinin erken belirteci olarak idrarda "kidney injury molecule-1" in rolü. Yandal uzmanlık tezi 2011, Samsun
- 236-Bezerra CT, Vaz Cunha LC, Libório AB. Defining reduced urine output in neonatal ICU: importance for mortality and acute kidney injury classification. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 33(3): 246-9
- 237-Durkan AM, Alexander RT. Acute kidney injury post neonatal asphyxia. *J Pediatr* 2011; 158: e29–e33.
- 238-Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: a systemic review. *Kidney Int* 2008; 73: 538–46.
- 239-Alkandari O, Eddington KA, Hyder A, et al. Acute kidney injury is an independent risk factor for pediatric intensive care unit mortality, longer length of stay and prolonged mechanical ventilation in critically ill children: a two-centre retrospective cohort study. *Crit Care* 2011; 15: R146.
- 240-Aggarwal A, Kumar P, Chowdhary G, Majumdar S, Narang A Evaluation of renal functions in asphyxiated newborns. *J Trop Pediatr* 2005; 51: 295–9
- 241-Rachel Vieux MD. Glomerular filtration rate reference values in very preterm infants. *Pediatrics* 2010; 10: 1186-92
- 242-Dönmez O, Korkmaz HA, Yıldız N, Ediz B. Comparison of serum cystatin C and creatinine levels in determining glomerular filtration rate in children with stage I to III chronic.Renal Failure 2015; 37(5): 784-90
- 243-Marissa J, Seeherunvong W, Katsoufis C. Longitudinal patterns of urine biomarkers in infants across gestational ages. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 1179–88

EKLER

EK-1: Kısaltmalar

- ADQI:** Acute Dialysis Quality Initiative
AGA: Gestasyonel yaşa uygun doğum ağırlığı
AKIN: Acute Kidney Injury Network
AUC: Area under the curve
CRP: C-reaktif protein
ÇDDA: Çok düşük doğum ağırlıklı
ELISA: Enzyme linked immunosorbent assay
GH: Gestasyon haftası
İUBG: İntrauterin büyüme geriliği
İVK: İntraventriküler kanama
KDIGO: Kidney Disease, Improving Global Outcomes
NAG: N-acetyl-beta-D-glucosaminidase
NGAL: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NKD: Negatif kestirim değeri
NSAİD: Nonsteroid antienflamatuar
PCT: Prokalsitonin
PDA: Patent duktus arteriozus
PKD: Pozitif kestirim değeri
RDS: Respiratuvar distres sendromu
RIFLE: risk-injury-failure-loss-end stage organ failure
ROC: Receiver operating characteristics
SAA: Serum amiloid a
SGA: Gestasyonel yaşa göre küçük doğum ağırlığı
TFUS: Transfontanel ultrasonagrafi
UÜTF: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca gerekli tüm yardım, tavsiye ve yönlendirmeleri yapan, karşılaştığım problemlerin çözümünde engin deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım, çok değerli hocam Prof. Dr. Osman Dönmez'e

Uzmanlık eğitimim boyunca emekleri geçen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı hocam sayın Prof. Dr. Betül Berrin Sevinir başta olmak üzere tüm Anabilim Dalı öğretim üyeleri hocalarıma;

Asistanlığım süresince ve tez aşamaları esnasında her konuda yardımını esirgemeyen çok değerli abim Uz. Dr. Okan Akacı'ya;

Örneklerin toplanmasında emeği geçen yenidoğan yoğunbakım ve pediatrik nefroloji hemşire ve personellerine;

Örneklerin çalışılmasında emeği geçen Biyokimya laboratuvarı çalışanlarına;

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşirelere, personellere, sekreterlere ve intörlere;

Eğitim sürecimde her türlü zorlukta en büyük desteğim eşim Sercan Kızılay ve kızım Defne Elif Kızılay'a;

Tüm hayatım boyunca bana verdiği emeklerden dolayı annem Zeynep Özdiñç, ablam Zerrin Ara, abim Hasan Ara ve kayınvalidem Sebiha Kızılay'a;

Mezuniyetimi görmeyi çok isteyen ancak ömrü vefa etmeyen sevgili babam Şaban Özdiñç'e

teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nesrin Özdiñç Kızılay

ÖZGEÇMİŞ

Adı soyadı : Nesrin Özdiñ Kızılay

Doğum yeri ve tarihi: İstanbul- 12.04.1984

Bitirdiğı okullar :

Bağcılar İlk Okulu (1990-1995)

Sancaktepe İlköğretim Okulu (1995-1999)

Hasan Polatkan Süper Lisesi (1999-2002)

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (2002-2009)

Görev yaptığı yerler :

Batman Kozluk Taşlıca Sağlık Ocağı (2009)

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
(2011-2016)

Üyesi olduğı dernekler : Türk Tabipler Birliğı