

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

**ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL PRETERM BEBEKLERDE EŞLİK
EDEN KOMORBİD DURUMLARIN BÖBREK FONKSİYONLARINA
ETKİSİNİN ÜRİNER NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ
LİPOKALİNLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. TANER ATILGAN**

**DANIŞMAN
PROF. DR. HACER ERGİN**

DENİZLİ-2014

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

**ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL PRETERM BEBEKLERDE EŞLİK
EDEN KOMORBİD DURUMLARIN BÖBREK FONKSİYONLARINA
ETKİSİNİN ÜRİNER NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ
LİPOKALİNLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. TANER ATILGAN**

**DANIŞMAN
PROF. DR. HACER ERGİN**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 29.11.2013 tarih ve 2013TPF016 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ-2014

Prof. Dr. Hacer Ergin danışmanlığında Dr. Taner Atılğan tarafından yapılan “Çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde eşlik eden komorbid durumların böbrek fonksiyonlarına etkisinin üriner nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalinle değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışması tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN : Prof. Hacer ERGİN



ÜYE : Prof. Dr. Münevver Kaynak Türkmen



ÜYE : Doç. Dr. Özmert MA ÖZDEMİR

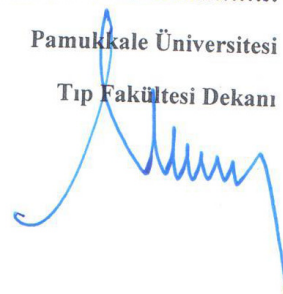


Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım...../...../.....

Prof. Dr. Hasrett F. Ken

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı



TEŞEKKÜR

Eğitimimin ve tezimin her aşamasında katkılarından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Hacer ERGİN'e,

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda geçen uzmanlık eğitimimde emekleri geçen saygıdeğer hocalarım, Prof. Dr. Aziz POLAT, Prof. Dr. Dolunay GÜRSES, Doç. Dr. Özmert MA ÖZDEMİR, Doç. Dr. Emin METE, Doç. Dr. Selçuk YÜKSEL, Doç. Dr. Yasemin Işık BALCI, Doç. Dr. Mehmet AKIN, Doç. Dr. Ahmet ERGİN, Yrd. Doç. Dr. Bayram ÖZHAN, Yrd. Doç. Dr. Fatih FIRINCI, Yrd. Doç. Dr. Havva EVRENGÜL, Yrd. Doç. Dr. Mine CİNBIŞ, Yrd. Doç. Dr. Sebahat Yılmaz AĞLADIOĞLU'na,

Tez aşamasında her konuda desteğini ve yardımını benden esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Zencir'e, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Doğan'a,

Tez ve tıbbi konularda desteğini gördüğüm ADÜ Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Çiğdem YENİSEY'e,

Tezimin her aşamasında desteklerinden yararlandığım Dr. Sinem TOPALOĞLU'na,

Birlikte çalıştığım tüm asistan ve hemşire arkadaşlara,

Tezimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen PAÜ Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nin değerleri hemşirelerine,

Bana her zaman destek veren, başta sevgili eşim Habibe ATILGAN olmak üzere, kızlarım Zeynep Naz ve Elif Beria ATILGAN'a ve sevgili annelerim Gülser ATILGAN'a, Mualla BÜYÜKKARINCALI'ya, sevgili babalarım Ramazan ATILGAN ve Mustafa BÜYÜKKARINCALI'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Taner ATILGAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
TABLOLAR DİZİNİ	XII
ÖZET	XIV
İNGİLİZCE ÖZET	XV
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
BÖBREK VE BÖBREK FONKSİYONLARININ GELİŞİMİ	3
Normal Renal Gelişim	3
Fetal Böbrek Fonksiyonları	3
Renal Kan Akımının Postnatal Matürasyonu	4
Glomerüler Filtrasyon Oranının Postnatal Matürasyonu.....	4

AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ	6
Tanım	6
Epidemiyoloji	8
Sınıflandırma	8
Etiyopatogenez	9
<i>Prerenal Akut Böbrek Yetmezliği</i>	9
<i>İntrinsik Akut Böbrek Yetmezliği</i>	11
<i>Postrenal Akut Böbrek Yetmezliği</i>	11
<i>Akut Tübüler Nekroz</i>	11
<i>İskemik Akut Böbrek Yetmezliği</i>	11
<i>Patent Duktus Arteriozus</i>	13
<i>Nefrotoksik Akut Böbrek Yetmezliği</i>	13
<i>Respiratuar Distres Sendromu</i>	15
<i>Perinatal Asfiksi</i>	16
<i>Sepsis</i>	16
<i>Kardiyak Cerrahi</i>	17
Tanı	17
Değerlendirme	18
Tedavi ve Yönetim	21

Prognoz	24
NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİN	25
NGAL ve İmmünite	27
NGAL ve Neoplazi	27
NGAL ve Böbrek	27
NGAL ve Akut Böbrek Yetmezliği	28
GEREÇ VE YÖNTEM	31
BULGULAR	37
TARTIŞMA	62
SONUÇLAR	82
KAYNAKLAR	85

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABY:	Akut böbrek yetmezliği
ACE:	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ADQI:	<i>Acute dialysis quality initiative</i>
AKI:	<i>Acute kidney injury</i>
AKIN:	<i>Acute kidney injury network</i>
ASD:	Atrial septal defekt
ATN:	Akut tübüler nekroz
AUC:	<i>Area under the curve</i>
BPD:	Bronkopulmoner displazi
BUN:	Kan üre azotu
COX-1	Siklooksijenaz-1
COX-2	Siklooksijenaz-2
CRP:	C-reaktif protein
DİK:	Dissemine intravasküler koagülasyon
ECMO:	Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu
EKG:	Elektrokardiyografi
EKO:	Ekokardiyografi
ELBW:	Aşırı düşük doğum ağırlıklı
EMR:	Erken membran rüptürü
ENS:	Erken neonatal sepsis

FDA:	<i>Food and drug administration</i>
FE_{Na}:	Fraksiyone sodyum ekskresyonu
GDFN:	<i>Glial cell line-derived neurotrophic factor</i>
GFR:	Glomerüler filtrasyon oranı
GİS:	Gastrointestinal sistem
GNS:	Geç neonatal sepsis
IL-1β:	<i>İnterleukin-1 beta</i>
IL-18:	<i>İnterleukin-18</i>
İKK:	İntrakraniyal kanama
İV:	İntravenöz
KIM-1:	<i>Kidney injury molecule-1</i>
KPB:	Kardiyopulmoner bypass
KTO:	Kardiyo torasik oran
mRNA:	Mesajcı ribonükleik asit
MV:	Mekanik ventilasyon
NAG:	<i>N-acetyl-β-D glucosaminidase</i>
nCPAP:	Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı
NEK:	Nekrotizan enterokolit
NGAL:	<i>Neutrophil gelatinase-associated lipocalin</i>
NS:	Nefrotik sendrom
NSAİİ:	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
PBV:	Pozitif basınçlı ventilasyon
PDA:	Patent duktus arteriozus
PG:	Prostaglandin

PGE₂:	Prostaglandin E ₂
PFO:	Patent foramen ovale
RIFLE:	<i>Risk, injury, failure, loss, and end-stage renal disease</i>
pRIFLE:	Pediatrik RIFLE
PUV:	Posterior uretral valf
RBF:	Böbrek kan akımı
RDS:	Respiratuvar disres sendromu
ROP:	Prematüre retinopatisi
SCre:	Serum kreatinin
SF:	Serum fizyolojik
SLE:	Sistemik lupus eritematozus
t-GFR:	Tahmini GFR
TLR:	<i>Toll-like receptor</i>
TEB:	Tam enteral beslenme
UPJ:	<i>Ureteropelvik junction</i>
USG:	Ultrasonografi
üNGAL:	Üriner NGAL
VLBW:	Çok düşük doğum ağırlığı
VN:	Vazomotor nefropati
VSD:	Ventriküler septal defekt
YYBÜ:	Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1 İbuprofen alan ve almayan grupların serum kreatinin düzeylerinin değişimi	51
Şekil 2 İbuprofen alan ve almayan grupların üNGAL düzeylerinin değişimi	51
Şekil 3 İbuprofen tedavi grubunda böbrek fonksiyon testleri	52
Şekil 4 İbuprofen tedaviyle AKI gelişen ve gelişmeyen hastalarda SCr düzeyleri	54
Şekil 5 İbuprofen tedaviyle AKI gelişen ve gelişmeyen hastalarda üNGAL düzeyleri	55
Şekil 6 İbuprofen tedavisiyle AKI gelişen ve gelişmeyen hastalarda SCr düzeyleri	55
Şekil 7 İbuprofen tedavisiyle AKI gelişen ve gelişmeyen hastalarda üNGAL düzeyleri	56
Şekil 8 Hastaların doğum ağırlıklarına göre üNGAL düzeyleri	57
Şekil 9 Geç sepsis ile üNGAL arasındaki ilişki	58
Şekil 10 ROP ve BPD'de üNGAL'nin ROC eğrisi	60
Şekil 11 Şekil 11. BPD ve ROP hastaların haftalık üNGAL düzeyleri ...	61

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1 Sağlıklı preterm ve term bebeklerde GFR	5
Tablo 2 Yenidoğanlarda Akut Böbrek Yetmezliği nedenleri	10
Tablo 3 Prerenal - İntrinsik AKI ayırımında kullanılan göstergeler	19
Tablo 4 Bebeklerin doğum ağırlıklarına göre demografik özellikleri	38
Tablo 5 Bebeklerin doğum ağırlıklarına göre klinik özellikleri	39
Tablo 6 Geç sepsis gelişen ve gelişmeyen hastaların özellikleri	41
Tablo 7 İbuprofen tedavisi alan ve almayan hastaların özellikleri	44
Tablo 8 AKI saptanan ve saptanmayan hastaların özellikleri	45
Tablo 9 BPD saptanan ve saptanmayan hastalara ait özellikler	46
Tablo 10 ROP saptanan ve saptanmayan hastalara ait özellikler	47
Tablo 11 Hastalara izlem süresince verilen ilaçlar	48
Tablo 12 Kaybedilen ve yaşayan hastaların özellikleri	49
Tablo 13 İbuprofen tedavisi alan ve almayan hastaların böbrek fonksiyon testleri	50
Tablo 14 İbuprofenle tedavi edilen hastaların böbrek fonksiyon testleri	52

Tablo 15 İbuprofenle AKI gelişen ve gelişmeyen hastaların böbrek fonksiyon testleri	54
Tablo 16 Hastaların doğum ağırlıklarına göre üNGAL düzeyleri	57
Tablo 17 GS ile üNGAL arasındaki ilişki	58
Tablo 18 BPD ile üNGAL ilişkisi	59
Tablo 19 ROP ile üNGAL ilişkisi	60
Tablo 20 ROP ve BPD’de üNGAL’nin tanısal göstergeleri	60
Tablo 21 Mortalite ile üNGAL ilişkisi	61

ÖZET

Çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde eşlik eden komorbid durumların böbrek fonksiyonlarına etkisinin üriner nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalinle değerlendirilmesi

Dr. Taner ATILGAN

Çok düşük doğum ağırlıklı (VLBW) bebekler, akut böbrek hasarı (AKI), sepsis, nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD) ve prematüre retinopatisi (ROP) gibi morbiditelerin gelişimi için yüksek risk taşırlar. Bu hastalıkların erken tanısında hastalığa özgü belirteçlere ihtiyaç vardır. *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), ilk olarak nötrofillerden izole edilen bir glikoprotein olup, akut böbrek hasarının erken tanısında kullanılması önerilen bir belirteçtir. Bu çalışmada VLBW bebeklerde klinik tabloya eşlik eden komorbid durumlarla üriner NGAL (üNGAL) düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen, doğum ağırlığı <1500 gr olan 73 preterm bebek çalışmaya alındı. Kromozom anomalisi, sendromik hastalık şüphesi, doğumsal böbrek ve kalp hastalığı olan, ilk hafta içinde exitus olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Tüm bebeklerden doğumdan sonra ilk 48 saat içinde, 7., 14., 21., 28. (±1) günlerde böbrek fonksiyon testleri için kan, üNGAL ölçümü için idrar örnekleri toplandı. Hemodinamik olarak anlamlı patent duktus arteriosus saptanan prematürelere oral ibuprofen 10/5/5 mg/kg/dozda 24 saat aralıklarla uygulandı. Bu bebeklerden ibuprofenle tedaviden önce, her ibuprofen dozundan 12-24 saat sonra, sepsis, NEK saptanan bebeklerde tedavinin başlangıcı ve sonunda böbrek fonksiyon testleri ve eş zamanlı üNGAL çalışıldı. üNGAL düzeylerinin gebelik yaşı ve doğum ağırlığı düştükçe arttığı, postnatal yaş arttıkça azaldığı görüldü. İbuprofen verilenlerde ibuprofen tedavisi almayanlara göre üNGAL düzeylerinin arttığı, ibuprofene bağlı AKI gelişen bebeklerde maternal oligohidramniyoz/anhidramniyoz varlığının AKI riskini arttırdığı, sepsis başlangıcında artan üNGAL'nin tedavi sonunda düzeyinin düştüğü, BPD ve ROP gelişen bebeklerde doğumdan sonra ilk 48 saatten itibaren 7., 14., 21. ve 28. günlerde üNGAL düzeylerinin belirgin yüksek olduğu görüldü.

Sonuç olarak, VLBW bebeklerde doğumdan itibaren ilk ay üNGAL düzeylerinin izleminin, böbrek hasarı yanında, sepsis, BPD ve ROP gibi komorbid durumların erken tanısında ve takibinde yararlı olabileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: VLBW bebek, üriner nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, akut böbrek yetmezliği, sepsis, BPD, ROP

SUMMARY

In very low birth weight preterm infants assessment of accompanying co morbidities effects on renal functions with urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin

Dr. Taner ATILGAN

Very low birth weight (VLBW) infants carry high risk for development of morbidities such as acute kidney injury (AKI), sepsis, necrotizing enterocolitis (NEC), bronchopulmonary dysplasia (BPD) and retinopathy of prematurity (ROP). To diagnosis these diseases, there is a necessity of disease specific markers. *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), which is a glycoprotein, first time isolated from neutrophils, is recommended as an early marker of acute kidney injury. In this study, the relationship between co morbid conditions and urinary NGAL (uNGAL) levels in VLBW infants was investigated.

Seventy three infants with birth weight <1500 g that are followed in neonatal intensive care unit, were included the study. Cases with chromosomal anomaly, suspicion of syndromic diseases, congenital renal and heart diseases and cases died in first week of life were excluded from the study. Demographic and clinical features of patients were recorded. Serum samples for renal function tests and urinary samples for uNGAL of all infants were taken in first 48 hours after birth, 7th, 14th, 21th, and 28th ((±1) days. Oral ibuprofen therapy with doses of 10/5/5 mg/kg/dose in 24 hour intervals was administered to prematures with hemodynamically significant patent ductus arteriosus. From these infants, before ibuprofen treatment, 12-24 hours after each ibuprofen doses and for infants diagnosed with sepsis and NEC, before and after treatment renal function tests, uNGAL was studied. It was determined that uNGAL levels were increased with reduce in gestational age and birth weight; were decreased with increase in postnatal age. It was established that uNGAL levels in patients with treated ibuprofen were increased with respect to not treated patients, and that presence of maternal oligohydramnios/anhydramnios was increased AKI risk in infants with AKI depended on ibuprofen, and that uNGAL levels were decreased after sepsis treatment compared with its high levels of in diagnosis, and that uNGAL levels were significantly high after 48 hours of birth, 7th, 14th, 21th and 28th days in infants with BPD and ROP.

As a result, uNGAL levels may be useful a new marker not only in acute kidney damage, but also in early diagnosis and following of co morbidities such as BPD and ROP in the first month of VLBW infants.

Key words: VLBW infant, urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin, acute kidney failure, sepsis, BPD, ROP.

GİRİŞ ve AMAÇ

Yenidoğan dönemi, bebeğin değişen dış ortama uyum sağlamaya çalıştığı zorlu bir süreçtir. Bu dönemde, yenidoğan bebeğin tüm organları birçok fizyolojik değişimle karşı karşıyadır. Sağlıklı yenidoğanların böbrekleri bu uyum sürecini sorunsuz atlatabilirken, prematürelere böbrek fonksiyonları değişik derecelerde etkilenebilmektedir (1).

Akut böbrek yetmezliği (ABY), glomerüler filtrasyon hızının (GFR) ani ve geri dönüşümlü olarak düşmesi sonucu kandaki üre ve kreatinin değerlerinin artışı ve böbreğin sıvı ve elektrolit dengesini sağlamada yetersiz kalması ile karakterize bir klinik tablodur. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) sık görülen, tedavisi ve izlemi zor, sonuçları yüz güldürücü olmayan bir hastalıktır (2).

Pretermelerde nefronogenezis ve vazoregülasyon tam gelişmemiş olduğundan GFR daha düşüktür. Bu nedenle hayatın erken döneminde glomerüler fonksiyonlar dış uyaranlardan çok etkilenir. Prematürelilik, perinatal asfiksi, respiratuvar distres sendromu (RDS), mekanik ventilasyon tedavisi, sepsis, asidoz ve hipotansiyon gibi komorbid durumlar immatür renal hemodinamiği kötü yönde etkilemektedir. YYBÜ'lerinde, eşlik eden hastalıklara bağlı ABY sıklığı artmasına karşın gerçek insidans belirsizliğini korumaktadır (3).

Son yıllarda neonatoloji alanındaki bilimsel ve teknolojik gelişmeler çok düşük doğum ağırlıklı (VLBW) bebeklerde sağkalım oranını artırmış, ancak yaşayan pretermelerde değişik kronik morbiditelerin sıklığını da artırmıştır. Prematüre bebekler sepsis, nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD) ve prematüre retinopatisi (ROP) gibi morbiditelerin gelişimi için yüksek risk taşırlar. Bu hastalıklar gerek YYBÜ döneminde, gerekse taburculuktan sonra önemli tıbbi, ailevi, sosyal ve ekonomik sorunları da beraberinde getirir. Bu hastalıklarda klinik bulgular spesifik olmayıp, çoğu zaman laboratuvar testleri ile tanının desteklenmesi gerekir. BPD ve ROP'da erken dönemde klinik, radyolojik, laboratuvar bulguları hastalığa özel olmadığı için tanı koymanın zor olması, neonatal sepsis ve NEK'te kliniğin hızlı ve fatal seyretmesinden dolayı tanının erken konulması çok önemlidir. Akut böbrek hasarı (AKI) tanısı için duyarlı, özgül klinik belirleyiciler ve tanısal testlerin yeterli olmaması, AKI'da serum kreatininin (SCr) geç yükselmesi tanıda gecikmeye yol

açtığından; AKI dahil bu hastalıkların erken tanısında hastalığa özgü güvenilir belirteçlere ihtiyaç vardır (1, 4, 5).

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) insan nötrofillerindeki spesifik granüllerinden izole edilen 25 kD ağırlığında bir glikoproteindir. NGAL hem renal tübüllerden hem de akciğer, gastrointestinal yol gibi ekstrarenal dokulardan düşük miktarda salgılanan bir belirteçtir. Bundan dolayı özellikle iskemi-reperfüzyon hasarına bağlı renal yetmezlikte, kanser, romatolojik ve solunum yolu hastalıkları gibi sistemik hastalıklarda tanısal olarak kullanılması gündeme gelmiştir. Üriner NGAL kolay ölçülebilen, hızlı, sensitif, noninvazif bir biomarkırdır (6).

Çalışmamızda çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde eşlik eden komorbid durumların böbrek fonksiyonlarına etkisinin üriner nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalinle değerlendirilmesi amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

BÖBREK VE BÖBREK FONKSİYONLARININ GELİŞİMİ

Normal Renal Gelişim

Böbrekler, iki taraflı paravertebral ve retroperitoneal yerleşimli, uzunlukları doğumda 4-4,5 cm olup, erişkin dönemde 10-11,5 cm'ye erişen organlardır. Fetal böbrek embriyonal dönemde birbirini izleyen üç mezodermik yapı olan pronefroz, mezonefroz ve metanefrozdan gelişir. Böbreklerin en küçük fonksiyonel birimi olan nefronların her birinin etrafında bir afferent bir de efferent arteriol bulunur. Nefronlar, metanefroz kısmından oluşmaktadır. Metanefroz gebeliğin beşinci haftasında farklılaşmaya başlar ve sekizinci haftada ise ilk nefron oluşur. İntrauterin 34-35. haftalarda nefronogenezis tamamlanır (1). 35. haftadan doğuma kadar nefronlar sadece boyut olarak büyüdüğü için, renal kitlede artış devam eder (1, 7). Doğumda her böbrekte yaklaşık 600.000-1,2 milyon nefron bulunmaktadır. İntrauterin büyüme geriliği, prematüre doğum ve düşük doğum ağırlığı nefron sayısının azalmasına neden olmaktadır (1). İntrauterin dönemde gentamisin, β laktam antibiyotikler, siklosporin vb. gibi ilaçlara maruziyet, A vitamini eksikliği, hiperglisemi, idrar yollarında obstruksiyon, *glial cell line-derived neurotrophic factor* (GDFN) allelinde delesyon kalıcı nefron hasarına yol açmaktadır (1, 8).

Böbrekler ve idrar kesesi prenatal ultrasonografik (USG) inceleme ile gestasyonun 15. haftasından itibaren görülebilir. Gebeliğin ikinci yarısında böbrek ağırlığı gestasyonel yaş, vücut ağırlığı ve vücut yüzey alanı ile doğru orantılı olarak artış gösterir. Term doğumda, böbrek ağırlığı 12,5 gr (yetişkin böbrek ağırlığı yaklaşık 150 gr), böbrek hacmi yaklaşık 10 mL'dir. Hayatın üçüncü haftasında böbrek hacmi 23 mL'ye ulaşır (1).

Fetal Böbrek Fonksiyonları

Gestasyonun 10-12. haftasında oluşmaya başlayan ve gestasyonel yaş arttıkça üretimi artan fetal idrar, amniyon sıvısının en önemli bileşenidir. Ortalama saatlik idrar akım hızı postkonsepsiyonel 20. haftada 5 ml, 30. haftada 10 ml, 40. haftada ise 30 ml'dir. Günlük idrar üretimi fetal ağırlığın yaklaşık %30'u kadardır. Fetal oligüri

amniyon sıvısında azalmaya (oligohidramniyoz), fasiyal kompresyon, pozisyonel deformiteler ve pulmoner hipoplaziye yol açabilir (1).

Fetal böbrek kan akımı (RBF), doppler USG ile gestasyonun 25. haftasında 20 ml/dk, term bebekte ise 60 ml/dk olarak ölçülür. Renal vasküler rezistansda artma fetal RBF'de düşmeye yol açar. Fetal GFR, nefron sayısı ve boyutu arttıkça artmaktadır. Fetal GFR, 28-35. gebelik haftasından itibaren gestasyonel yaş ile doğru orantılı olarak artış gösterip, doğum anına kadar yükselmektedir. İnuterin dönemde RBF ve GFR'nin düzenlenmesinde, renin-anjiyotensin sistemi, katekolaminler, prostaglandin (PG)'ler, kallikrein-kinin sistemi, endotelin, nitrik oksit ve atrial natriüretik peptid gibi vazoaaktif ajan ve hormonlar majör rol oynamaktadır (1).

Klinikte, anneye PG ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin uygulanması sonrası fetal böbrek yetmezliği geliştiği gözlenmiştir (1).

Renal Kan Akımının Postnatal Maturasyonu

RBF, renal arteriolar rezistans ve ortalama kan basıncı ile belirlenir. Çocuklarda ve yetişkinlerde RBF, kardiyak outputun yaklaşık %20-25'ini oluşturur ve yaklaşık 1200 ml/dk/1.73 m² dir (1).

Fetal RBF, total kardiyak outputun %2-4'ünü oluşturur ve düşük düzeydedir. Doğumdan sonra renal vasküler rezistansın azalması, sistemik kan basıncının belirgin yükselmesiyle RBF artmaya başlar ve postnatal 12. saatte kardiyak outputun %5'ini, ilk haftanın sonunda ise %10'unu oluşturur. Bazı otokrin, parakrin ve endokrin faktörler fetal RBF'yi, intrarenal hemodinamiyi ve GFR'yi düzenler. Neonatal dönemde vazokonstriktif kuvvetlerin aktivasyonu renal hemodinamiyi bozarak RBF'nin azalmasına ve renal hipoperfüzyona neden olur. RDS, hipoksemi, asfiksi, metabolik asidoz, hiperkapni, hipo-hipertermi, pozitif basınçlı ventilasyon (PBV) ve çeşitli medikasyonların uygulanması vazokonstriktif kuvvetlerin aktivasyonuna neden olmaktadır (9).

Glomerüler Filtrasyon Hızının Postnatal Maturasyonu

GFR'yi düzenleyen faktörler erken neonatal dönemde hızla matüre olurlar. Sistemik kan basıncı ve ortalama transkapiller hidrostatik basıncın artışına paralel

olarak GFR'de artar. Fetus ve yenidoğanda GFR'nin düşük olmasının ana nedeni sistemik kan basıncı ve glomerüler kapiller hidrostatik basıncın düşük olmasıdır. Vazoaktif faktörler intraglomerüler filtrasyon basıncını modüle ederek filtrasyonun sürdürülmesinde anahtar rol oynarlar. Fetal ve erken postnatal dönemde vazodilatör PG'lerin yüksek konsantrasyonları afferent arteriolü dilate ederek, anjiotensin 2 ise efferent arteriolü daraltarak filtrasyonu artırır. Yetişkinlerde güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin ve atrial natriüretik faktör fetal böbrekte afferent arteriolü dilate ederek filtrasyonun artmasına katkıda bulunur (10).

İmmatür ve matür böbrekte inulin klirensinin ölçümü GFR'nin değerlendirilmesi için altın standarttır. VLBW yenidoğanlarda inulin serbest olarak filtre edilir (1). RBF'nin düşük, vasküler rezistansın yüksek olması nedeniyle doğumda GFR, term yenidoğanlarda ~20 mL/dk/1.73 m², preterm yenidoğanlarda nefronogenezis tamamlanmadığından term bebeklere oranla daha düşük olup ~10 mL/dk/1.73 m²'dir. Term bebeklerde GFR, postnatal ikinci haftada iki katına ulaşır (Tablo 1). Preterm bebeklerde GFR, doğum sonrası ilk yılda erişkin düzeylere ulaşmaktadır (1, 7).

Tablo 1. Sağlıklı preterm ve term bebeklerde GFR (11)

Yaş	Klirens (ml/dk/1,73 m ²)
Preterm bebekler	
1-3 gün	14,0±5
1-7gün	18,7±5,5
4-8 gün	44,3±9,3
3-13 gün	47,8±10,7
1,5-4 ay	67,4±16,6
Term bebekler	
1-3 gün	20,8±5
4-14 gün	36,8±7,2
1-3 ay	85,3±35,1
4-6 ay	87,4±22,3
7-12 ay	96,2±12,2
1-2 yaş	105,2±17,3

Kreatinin, çocuklarda ve yetişkinlerde en yaygın kullanılan glomerüler belirteçtir. Yenidoğanlarda da GFR'nin değerlendirilmesinde sık olarak kullanılır. Ancak kreatinin kullanımının bazı sakıncaları vardır. Gebelikte maternal ve fetal

plazma kreatinin düzeyleri arasındaki tam bir denge söz konusudur. Doğumda SCr düzeyleri maternal SCr'yi yansıtır. Prematüre bebeklerde doğumdan sonra ilk hafta SCr düzeyleri normalden yüksek olup; postnatal dördüncü günde pik yapar. Daha sonra SCr düzeyleri progresif olarak azalır ve yaşamın 3-4. haftalarında normal yenidoğan seviyelerine düşer. Doğumdan sonra SCr düzeyindeki geçici artışın sebebi, bu dönemde kreatininin tübüler reabsorbsiyonunun artmış olmasıdır. Preterm bebeklerde postnatal birinci haftada kreatinin tübüler reabsorbsiyon oranı gestasyonel yaş ile ters orantılıdır. Term yenidoğanlarda ise SCr düzeyi postnatal 1-2. haftalarda hızla azalır ve 0.4 mg/dl'ye kadar düşer (1).

Doğumdan sonra RBF, GFR, üriner konsantrasyon kapasitesinde artış, üriner asit baz dengesinde yükselme, tübülülerin Na tutma kapasitesinde artışa bağlı üriner Na atılımında düşme görülür. Term bebeklerde RBF, GFR ve maksimum renal konsantrasyon kapasitesi 1-2 yaş civarında, üriner asidifikasyon yeteneği ise postnatal 1-2. aylarda erişkin değerlere ulaşır. Preterm bebeklerde renal fonksiyonların maturasyonu gestasyonel yaştan etkilendiği için RBF, GFR ve üriner konsantrasyon yeteneği daha geç olarak erişkin değerlere ulaşır (12).

AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ

Tanım

ABY, böbrek fonksiyonlarının ani olarak bozulması sonucu sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesinin yeterince sağlanamaması, kan basıncının iyi regüle edilememesi ve nitrojen yıkım ürünlerinin vücuttan atılamaması ile karakterize klinik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (2).

Tüm klinik uygulamalarda GFR'nin değerlendirilmesinde tüm kısıtlamalara rağmen SCr ve kan üre azotu (BUN) kullanılmaktadır. BUN, yüksek protein alımı, gastrointestinal kanama, steroid kullanımı ve hiperkatabolik durumlardan etkilendiği için duyarlılığı daha azdır. Yenidoğanlarda ABY'nin saptanmasında, BUN'dan daha spesifik bir belirteç olarak kabul edilen SCr daha sık kullanılmaktadır.

Günümüzde, birçok neonatoloji ve çocuk nefroloji topluluğu ABY yerine *acute kidney injury* (AKI) terimini kullanmaktadır (13). Yenidoğanlarda AKI, postnatal yaş

ve idrar çıkışından bağımsız olarak SCr seviyesinin $\geq 1,5$ mg/dl olması olarak kabul edilmektedir (1).

Hem preterm hem de term bebeklerde SCr konsantrasyonunda artış olması ya da, term bebeklerde birinci hafta sonunda yetersiz düşüş göstermesi durumunda AKI'dan şüphelenilmelidir. Kreatinin plasentadan geçtiğinden, preterm bebeklerde SCr ilk 24-48 saat maternal renal fonksiyonları yansıtır. VLBW bebeklerde renal fonksiyonların immatür olması nedeniyle, SCr term bebeklere oranla daha yüksektir. Maternal kreatinine ek olarak, kreatinin klerensinin düşük olması ve tübüler immatürite nedeniyle kreatininin tübüler reabsorbsiyonunun artması sonucu doğum sonrası ilk günlerde SCr yüksek saptanır. Ancak postnatal 2-3. haftaya kadar normale döner. Bu dönem fizyolojik azalma dönemidir (14).

Ne yazık ki, SCr ve idrar çıkışına göre AKI'nın oluşum zamanı, renal hasarın nedeni ve şiddetinin belirlenmesi hakkında değerlendirme yapılamamaktadır. Bu nedenle çocuklarda ve yetişkinlerde AKI şiddetini belirlemek amacıyla iki farklı derecelendirme şeması geliştirilmiştir. *Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)* grubu, 2004 yılında AKI tanımlamasındaki karmaşayı ortadan kaldırmak için RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, and End-Stage Renal Disease*) sistemini geliştirmiştir (15). RIFLE şemasında ilk üç evrede AKI'nın şiddeti (böbrek fonksiyon bozukluğu, böbrek hasarlanması, akut böbrek yetmezliği), son iki evrede ise klinik sonucu (böbrek fonksiyon kaybı ve son dönem böbrek hastalığı) tanımlanmıştır. Bu sınıflamada ilk üç evre, bazal değere göre SCr düzeyindeki artış ve/veya idrar çıkımındaki azalmaya göre belirlenmiştir. Son iki evreden kayıp evresi 4 haftadan, son dönem böbrek hastalığı evresi ise 3 aydan daha uzun süreli diyaliz ihtiyacının olması şeklinde tanımlanmaktadır (15).

Acute Kidney Injury Network (AKIN) grubu, 2007 yılında RIFLE kriterlerini modifiye ederek AKIN şemasını yayınlamıştır (13). Birçok klinik çalışmada artan şekilde kullanılmaya başlayan bu kriterler, yoğun bakım hastalarında AKI'nın erken saptanmasında ve klinik seyrinin belirlenmesinde faydalı bulunmuştur (16). Ancak bazı çalışmalarda RIFLE kriterlerinin AKI tanısında daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. (17).

Arkan ve ark. (18) *Schwartz* formülüne göre hesaplanmış kreatinin klirensi kullanılarak, RIFLE kriterlerini yoğun bakımda yatan çocuk hastalara uyarlamışlardır. Geliştirilen bu pediatrik RIFLE (pRIFLE) kriterlerinin kullanımı ile ABY'nin yoğun bakım ünitesinde yatan çocuklarda sanılandan daha sık olarak görüldüğü ve morbiditeyi artırdığı saptanmıştır. Yenidoğan döneminde AKI'nın net anlaşılması için neonatal AKI sınıflandırmasına ihtiyaç vardır (11).

Epidemiyoloji

Yenidoğan böbreği, renal vasküler rezistans ve renin aktivitesinin yüksekliği, RBF ve GFR'nin düşüklüğü, interkortikal perfüzyonun azlığı gibi fizyolojik özelliklerinden dolayı hipoperfüzyona yatkındır. Dolayısı ile AKI riski belirgin olarak artmıştır (19). Ayrıca YYBÜ'lerinde perinatal asfiksi, sepsis, dehidratasyon ve nefrotoksik medikasyonlar gibi eşlik eden komorbid durumlar AKI sıklığını artırmaktadır (14). Yenidoğanlarda AKI epidemiyolojisi ile ilgili yapılmış yeterli çalışma olmaması, preterm bebeklerde nonoligürik böbrek yetmezliği sıklığının artması ve AKI için kabul edilmiş ortak bir tanımlamanın olmaması nedeniyle neonatal AKI'nın kesin insidansını hesaplamak zordur. Çalışmalarda, YYBÜ'lerinde AKI insidansı %6-24, AKI'ya bağlı mortalite oranı ise %10-61 olarak yayınlanmıştır (11).

Yenidoğanlarda ABY, yetişkinlerden ve pediatrik popülasyondan daha sık görülmektedir (20). ABY gelişen yenidoğanların 1/3'ünü preterm bebekler oluşturmaktadır. Koralkar ve ark. 229 VLBW preterm bebeği retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, hastaların %18'inde AKI geliştiği, AKI gelişenlerin %42'sinin kaybedildiği bildirilmiştir (21).

SINIFLANDIRMA

AKI, idrar çıkışına göre

1. Oligo-anürik AKI (%46-93)
2. Nonoligürik AKI olarak iki gruba (22)

Etiyolojiye göre

1. Prerenal AKI (%75-80)

2. İntrensik renal AKI (%10-15)
3. Postrenal AKI (%1-5) olarak üç gruba ayrılır (23).

Etiyopatogenez

AKI patogenezi vasküler, tübüler, inflamatuvar etkileşimleri içerir (24).

Prerenal Akut Böbrek Yetmezliği

Prerenal AKI'da alta yatan temel patoloji RBF'nin azalmasıdır. Sağlıklı yenidoğanlarda sistemik kan basıncı düştüğünde, renal otonöregülasyon ile afferent arteriolde vazodilatasyon, efferent arteriolde ise vazokonstriksiyon oluşturularak RBF korunur. Hipotansiyonda katekolamin salınımı uyarılır, vazodilatör PG'lerin üretimi artar. Katekolaminler renin-angiotensin sistemini uyararak efferent arterioldeki vazokonstriksiyonu artırır. Renal perfüzyon normal olarak sürdürülür (25). RBF'de azalma sürerse renal otonöregülasyon, renal sempatik tonüsü, renin-angiotensin aldosteron sistemini ve vasopressin, endotelin gibi hormonların aktivasyonunu artırarak GFR'yi korumaya çalışır. Bunun sonucunda peritübüler onkotik basınç yükselir, proksimal tübülüden su ve Na geri emilimi artar. Bu renal hemodinamik değişiklikler su ve Na kaybını azaltır ve oligüri gelişir. Sistemik volümün ve normal kan basıncının devamlılığı sağlanır. Bazı yenidoğanlarda ise vazopressin salınımının yetersizliği, vazopressine renal yanıtın immatür olması ve tübüler hücrelerin yeterli fonksiyon göstermemesi nedeniyle oligüri görülmez. Eğer volüm desteği ile renal hipoperfüzyon kısa sürede düzeltilmez, altta yatan hastalık tedavi edilmezse devam eden hipoperfüzyon renal hasara, uzun süren hipoperfüzyon akut tübüler nekroza (ATN) neden olabilir (1).

Prerenal AKI, böbreğin hipoperfüzyona verdiği fonksiyonel bir cevaptır ve parankim yapısı bozulmadığı için böbrek kan akımı normale döndüğünde hızla düzelir. Yenidoğanda prerenal azoteminin nedenleri, efektif dolaşan kan volümünün azalması (perinatal kan kaybı, hemoraji), dehidratasyon, (transepidermal serbest sıvı kaybı, yetersiz sıvı alımı, diyare, gastrik yada toraks tüpünden kayıp), kapiller kaçak (hidrops, enfeksiyon, hipoalbuminemi), abdominal basınç artışı (NEK, asit), kardiyak outputun azalması (kardiyak cerrahi, kalp yetmezliği), ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) kullanımı, ilaç maruziyeti (ibuprofen gibi nonsteroid

antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), *anjiotensin converting enzim* (ACE) inhibitörleri) dir (Tablo 2) (1).

Tablo 2. Yenidoğanlarda Akut Böbrek Yetmezliği nedenleri (2)

PRERENAL	İNTRİNSİK	POSTRENAL
Hipovolemi	Akut tübüler nekroz	Konjenital malformasyonlar
Hemoraji	Şiddetli renal iskemi	İnperfore prepisyum
Dehidratasyon	Nefrotoksinler	Uretral striktür
Hipotansiyon	Enfeksiyonlar	Uretral divertikül
Kan volümünde rölatif kayıplar	Konjenital enfeksiyonlar	Üreteresel
Kapiller kayıp sendromu	Piyelonefrit	Megaüreter
Sepsis	Bakteriyel endokardit	UPJ obstruksiyon
NEK	Renal vasküler nedenler	PUV
RDS	Renal arter trombozu	Ekstresek kompresyon
ECMO	Renal ven trombozu	Sakrokoksigeal teratom
Hipoalbuminemi	DİK	Hematokolpos
Renal hipoperfüzyon	Nefrotoksinler	İntrinsik obsruksiyon
Konjestif kalp yetmezliği	Aminoglikozidler	Renal kalkuli
Farmakolojik ajanlar	İndometazin	Fungus topu
İbuprofen/indometazin	Amfoterisin B	Nörojenik mesane
Tolazolin	Radyokontrast maddeler	
ACE inhibitörleri	Asiklovir	
	İntrarenal obsruksiyon	
	Ürik asit nefropatisi	
	Miyoglobinüri	
	Hemoglobinüri	
	Konjenital malformasyonlar	
	Bilateral renal agenezi	
	Renal displazi	
	Polikistik böbrek	

DİK, Dissemine intravasküler koagülasyon, *PUV*, posterior uretral valf, *UPJ*, Ureteropelvik birleşke

İntrinsik Akut Böbrek Yetmezliği

YYBÜ'lerinde tüm AKI vakalarının yaklaşık %6-8'i intrinsik AKI'dır. En sık nedeni şiddetli ya da uzamış renal hipoperfüzyona bağlı ATN'dir. Diğer nedenler ise sepsis, nefrotoksik ilaç maruziyeti, renal ven trombozu, renal arter stenozu, ürik asit nefropatisi, hemoglobinüri, myoglobinüri ve doğumsal renal anomalilerdir (Bkz. Tablo 2). Prerenal AKI'nın aksine intrinsik AKI'da böbrek fonksiyonları hemen düzelmez. İntrinsik AKI'nın şiddeti hafif tübüler disfonksiyondan, akut tübüler

nekroz, renal infarkt, kortikomedullar nekrozlu *irreversible* renal hasara kadar değişkendir (1).

Postrenal Akut Böbrek Yetmezliği

Tüm neonatal AKI'lı olguların %1-5'inde görülür. En önemli nedeni üriner obstrüksiyondur. Obstrüksiyonun erken evrelerinde (saatler-günler) glomerüler filtrasyon devam eder ve obstrüksiyonun olduğu bölgeden yukarıya doğru lümen içi basıncın artmasına neden olur. Sonuç olarak, proksimal üreter, renal pelvis ve kalikslerde genişleme ve GFR'de düşme olur. Bu mekanik değişiklikler yanında intrarenal hormonal değişiklikler de meydana gelir. Başlangıçta böbrek içinde artan PG'lere bağlı vazodilatasyon sonucu RBF artarken, daha sonra gelişen renal vazokonstriksiyona bağlı olarak RBF azalır. GFR daha da düşer (1, 23).

Yenidoğanlarda üriner obstrüksiyonun yol açtığı böbrek yetmezliğinin en sık nedenleri konjenital malformasyonlar, üretral darlık, Prune-belly sendromu, posterior uretral valv, nörojenik mesane, ekstrensek kompresyon (hematokolpos, sakrokoksigeal teratom) ve intrensek obstrüksiyondur (renal kalkuli, fungus topu) (Bkz. Tablo 2). Obstrüksiyon kısa sürede ortadan kaldırılırsa böbrek fonksiyonları hızla düzelmektedir (1).

Akut Tübüler Nekroz

ATN, renal iskeminin uzaması veya nefrotoksik ajanlara bağlı olarak gelişen renal parankimal hasarlanmadır. İskemik ve nefrotoksik AKI'da sıklıkla tübüler nekroz bulunduğu için ATN olarak adlandırılırlar. Ancak vaskülit, glomerülo nefrit ve intersitisyel nefrit gibi diğer renal AKI durumlarında tübüler nekroz olmaksızın AKI geliştiği için, ATN ile renal AKI eş anlamlı olarak kullanılmamalıdır. YYBÜ'lerinde gelişen AKI'nın en sık nedeni iskemik veya nefrotoksik ATN'dir (26).

İskemik Akut Böbrek Yetmezliği

İntrinsik AKI'nın önde gelen sebeplerindendir. Böbrekler en iyi oksijenlenen organlardan biri olmasına rağmen, patolojik durumlarda vital organlara kan dağılımında dengesizlik olması ve renal medullanın benzersiz vasküler yapısı

nedeniyle hipoksik-iskemik hasara yatkındır. Böbrek yetmezliğinin prezentasyonu ve seyri hasarın şiddeti ve süresine bağlıdır. Prerenal ve iskemik AKI'da fizyolojik mekanizmalar benzer olmasına rağmen, iskemik AKI'da farklı olarak renal parankimin, özellikle de proksimal tübül epitelinin terminal medullar kısmının ve henle kulpunun çıkan kalın kolunun medullar kısmının hasarı söz konusudur. İskemik AKI'nın prerenal, başlangıç, ekstansiyon, onarım ve kurtarma fazları vardır (27). Prerenal azotemi safhasında RBF artırılmaya çalışılır. Bu sayede azalmış GFR hemen normale döndürülebilir. Başlangıç fazında doku hasarı nedeniyle GFR düşer. Onarım fazında düşük GFR'li tübüler disfonksiyon vardır. Onarım fazının süresi başlangıçtaki hasarın süresi ve şiddetine bağlıdır. Kurtarma fazı GFR ve tübüler fonksiyonlarda kademeli düzelme ile karakterize olup aylarca sürebilir. Bu fazların belirtilmesi intrinsik AKI'nın tanısında, klinik yönetiminde ve prognozunda önemlidir (28).

Şiddetli iskemik AKI histolojik olarak incelendiğinde karakteristik kabarcık yapmış (bleb formasyonu) epitelial tübüler hücre hasarı, hücrelerin apikal kısmındaki fırçamsı kenar kaybı, hücre iskeletinde bozulma ve hücreler arası sıkı bağlantıların kaybı görülür. Hasar devam ederse tübüler hücrelerde apoptozis ve nekroz oluşur. Hasarlı hücreler tübülü lümenine dökülerek tübüler obstrüksiyona neden olabilir (29). Bunun için iskemik AKI patofizyolojisinde tübüler hücreler kritik öneme sahiptir. Eğer vasküler endotelial hasar gelişirse aktive olan vazokonstriksiyon ve lökosit adezyonunu takiben kapiller obstrüksiyon oluşur ve peritübüler morfoloji bozulur. Bu da iskemi ve vasküler inflamasyonun artmasına katkıda bulunur (30).

Endotelial ve tübüler hasar renal fonksiyonlarda bozulmaya neden olurken; sistemik inflamatuvar cevabı başlatarak uzak organ hasarına da yol açabilir. Bundan dolayı AKI beyin, akciğer, kalp, karaciğer, kemik iliği ve gastro intestinal sistemi (GİS) direkt olarak etkileyebilir. Liu ve Brekeman'ın (30) çalışmasında, 60 dakika süreyle bilateral renal iskemi oluşturulan AKI'lı farelerde serebral korteks ve hipokampüste proinflamatuvar kemokinlerin ve granülosit koloni stimulan faktör düzeylerinin arttığı, bununda nöronal piknozis artışı ve mikrogliazis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca AKI da, akciğerlerde vasküler permeabilite artmakta, inflamasyon oluşmakta, su ve Na kanallarının regülasyonunda bozulma meydana

gelmektedir. Kritik hasta neonatal AKI'lı bebeklerde sistemik etki nedeniyle beyin ve akciğer hasarı riski artmıştır (1).

Patent Duktus Arteriozus

Duktus arteriozusun doğumdan sonra kapanmaması olarak adlandırılan patent duktus arteriozus (PDA) prematüre bebeklerde sık görülen bir durumdur (31). Gebelik yaşı ve doğum ağırlığı azaldıkça PDA'nın görülme sıklığı artmaktadır. Doğum ağırlığı <1750 gr bebeklerde %40-50, <1200 gr bebeklerde %75-80, <800 gr bebeklerde %80 ve üzerinde sıklıkla görülür (32). Duktus arteriozus, ana pulmoner arter ve inen aorta arasında geçiş sağlayan bir damardır. Fetal hayatta pulmoner arteriollerdeki yüksek direnç nedeniyle sağ ventrikülden atılan kanın %90'ı duktus arteriozus aracılığıyla inen aortaya, oradan da plasentaya iletilir. Duktus arteriozus, doğumdan sonra dolaşımdaki PG'lerin azalması ve oksijen basıncının artmasına bağlı olarak fonksiyonel ve anatomik olarak kapanmaktadır. Fonksiyonel kapanma doğumdan sonra ilk 72 saat içinde, anatomik kapanma birkaç hafta içinde gerçekleşir. Preterm bebeklerde bu süreç daha yavaş ilerler (33).

VLWB bebeklerde immatür duktus düz kas dokusunun kontraksiyon yeteneğinin az olması, duktusun oksijen duyarlılığının azalması ve PG'lere duyarlılığının artması nedeniyle duktus açık kalabilir. Bu durum PDA olarak adlandırılır (34). PDA, soldan sağa şantın derecesine bağlı olarak beyin, barsak ve böbreklerin kan akımında azalmaya, bunun sonucunda intrakranial kanama (İKK), NEK, kalp yetmezliği, prerenal AKI ve ölüme neden olabilir. Spontan olarak kapanmayan, hemodinamik olarak anlamlı PDA'ların erken dönemde tanısının konup, farmakolojik ve cerrahi olarak acil tedavisi gerekir. Preterm bebeklerde ibuprofen ile farmakolojik kapatma ilk seçenektir (33).

Nefrotoksik Akut Böbrek Yetmezliği

Nefrotoksik ajanlar farklı mekanizmalar ile hem prerenal hemde intrinsik AKI'ya yol açabilirler. Yenidoğanlarda nefrotoksik AKI'nın en sık nedeni farmakolojik ajanlardır. Ancak hemoglobin ve miyoglobin gibi endojen ürünlerde nefrotoksiktirler. NSAİİ'lar, diüretikler ve ACE inhibitörleri renal perfüzyonu azaltarak, aminoglikozidler, sefalosporinler, amfoterisin B, rifampisin, vankomisin,

bazı NSAİİ'ler, kontrast maddeler direkt túbüler hasar yaparak, asiklovir intersitial nefrit ve túbüler obstrüksiyon yaparak neonatal AKI'ya neden olurlar (1, 12).

YYBÜ'lerinde preterm bebeklerde hemodinamik olarak anlamlı PDA'nın tedavisinde ibuprofen/indometazin gibi NSAİİ'lar yaygın olarak kullanılmaktadır. PDA'lı preterm bebeklerde ibuprofen tedavisinden sonra geçici böbrek yetmezliği geliştiği gösterilmiştir. Yenidoğan böbrek fonksiyonları renal PG üretimine bağımlıdır. NSAİİ'lar, PG üretiminin inhibisyonu yoluyla vazokontrüksiyon oluşturarak, anjiotensin 2, norepinefrin ve vasopressinin böbreklerdeki su ve Na tutucu etkisini azaltarak böbrek yetmezliğine yol açarlar (1, 7).

PDA'nın farmakolojik olarak kapatma tedavisinde siklooksijenaz (COX) 1 ve 2'yi nonselektif olarak inhibe eden indometazin ve ibuprofen gibi PG sentez inhibitörleri kullanılmaktadır. Selektif COX-2 inhibisyonu nefronogenezisi bozup, renal disgeneziye neden olmaktadır (7, 12). 1976'da kullanıma giren indometazinin serebral, renal ve gastrointestinal perfüzyonu azaltmasına bağlı olarak preterm bebeklerde İKK, barsak perforasyonu, GİS kanaması, NEK ve geçici böbrek yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlara yol açtığından, birçok merkezde alternatif olarak 2006'da FDA (*Food and Drug Administration*) onayı alan ibuprofen kullanılmaya başlanmıştır (35). İbuprofenin, duktusun kapatılmasında indometazin ile etkinliğinin aynı, yan etkilerinin daha az olduğu, oligüriye ve daha az SCr artışına neden olduğu birçok çalışmada kanıtlanmıştır (7, 36). İntravenöz (İV) ibuprofen pahalı ve bulunması güç bir ilaçtır. Ancak kolay uygulanabilir, kolay elde edilebilir, ucuz olması, preterm bebeklerde etkinliği ve güvenirliliğinin kanıtlanmış olması nedeniyle birçok merkezde oral ibuprofen kullanılmaktadır (37).

PG'ler; COX-1 ve COX-2 tarafından üretilerek renal hemodinamiyi ve túbüler fonksiyonları düzenlerler. COX-1 renal vasküler yapılarda, glomerül ve toplayıcı kanallarda, COX-2 makula densa, henle kulpunun kortikal çıkan kalın kolu, medullar hücrelerde ve glomerüler podositlerde bulunur (7, 12). En önemli PG olan PGE₂, intrarenal vasküler tonusu, su ve Na tutulumunu düzenler (38). Hipoperfüzyona normal cevapta PG'lerin intrarenal üretimi artar, mikrovasküler vazodilatasyon ile renal perfüzyon artırılır. PG aktivitesi ile gestasyonel yaş ters orantılıdır (12, 38). Preterm bebeklerin idrarında PGE₂ ve PGI₂ düzeyinin, term bebeklere göre beş kat

daha yüksek olduğu gösterilmiş ve preterm böbreklerin PG'lere daha bağımlı ve daha duyarlı olduğu vurgulanmıştır.

Fetusta ve preterm yenidoğanlarda ilaç metabolize eden enzimlerin aktivitesi sınırlıdır. Daha büyük çocuklar ve yetişkinlere göre preterm bebeklerde ibuprofenin yarılanma ömrü uzamıştır. Ayrıca bu bebeklerde anoksi, RDS, sepsis, hiperbilirubinemi ve elektrolit bozuklukları gibi eşlik eden komorbid durumlar ilaçların nefrotoksik etkisinin artmasına neden olmaktadır (39).

Amfoterisin B tübüler fonksiyonları direk olarak etkileyerek renal fonksiyonları bozar. Renal tübüler asidoz ve üriner K atılımının artmasına yol açar. Amfoterisin B'ye bağılı böbrek yetmezliği ölümleri rapor edilmesine rağmen nefrotoksik etkisi geri dönüşümlüdür. Lipozomal amfoterisin B çift katmanlı lipid tabaka içerir. Bu lipid tabaka fungal hücrelere daha etkili, memeli hücrelerine daha az duyarlı olup; insanlarda nefrotoksik etkisi daha azdır (40).

Aminoglikozidler sepsis tedavisinde en çok kullanılan ilaçlardandır. Lizozomal fosfolipazları inhibe ederek proksimal tübül hasarına yol açarlar. Aminoglikozidler böbrek yetmezliğinde, eşlik eden diğer nefrotoksik medikasyon varlığında, renal perfüzyonun azaldığı hipoalbuminemi ve kalp yetmezliği vakalarında dikkatli kullanılmalıdır. Nonoligürik AKI'ya yol açtıklarından, uzun süren uygulamalarda SCr düzeyi kontrol edilmelidir (1, 12).

Asiklovir herpes simpleks tedavisinde güvenle kullanılan bir ajandır. Uygulamadan sonra hızla böbrekten elimine edilerek idrarla atılır. Ancak idrarda çözülmediği için birikerek özellikle distal tübülde tıkanma yapabilir. Yüksek doz asiklovir yenidoğanlarda bu mekanizma ile böbrek yetmezliğine yol açabilir. Korunmak için yavaş infüzyon uygulanmalı, uygulama sırasında hasta hidrate edilmelidir. AKI ve dehidratasyon durumlarında kullanılmamalıdır (41).

Respiratuar Distres Sendromu

Vazomotor nefropati (VN), renal perfüzyonda azalmaya bağılı olarak, parankim hasarı olsun ya da olmasın böbrek fonksiyon bozukluğunun gelişmesi olarak tanımlanmaktadır (14). RDS'nin seyri sırasında görülen perinatal asfiksi ya da

hipoksemi, hipovolemiden sonra en sık görülen VN nedenidir. Preterm bebeklerde doğumda GFR düşük olup, bu durum vazokonstrüktör ve vasodilatör kuvvetlerce dengelenir. Vazoaktif ajanlar yenidoğanlarda kolaylıkla VN gelişmesine neden olabilir (42). VN'nin gelişmesinde renin-angiotensin sistemi, vasopressin, endotelin, katekolaminler, adenozin, PG'ler, nitrik oksit ve atrial natriuretik peptid gibi vazoaktif/hormonal maddeler aracılık eder. Pretermelerde aralıklı ya da sürekli hava yolu basınçlı ventilasyon tedavisinin de RBF'yi azalttığı gösterilmiştir (7).

Perinatal Asfiksi

Perinatal asfiksi yenidoğanlarda AKI'nın en sık nedenlerindedir. Asfiktik term bebeklerde AKI insidansı %9-61'dir. Hipoksik-iskemik hasar kardiyak disfonksiyon yaparak prerenal AKI'ya, ATN yaparak intrinsek AKI'ya yol açabilir. Asfiksini süresi ve şiddeti arttıkça AKI riski artmaktadır (25, 42, 43). Hafif asfiktik yenidoğanlarda AKI gelişmezken, şiddetli asfiksisi olan yenidoğanların %66'sında AKI görülmüştür (1). Asfiktik pretermelerde, perinatal hipoksiye uyum mekanizmalarının bir sonucu olarak beyin, kalp, sürrenal bez perfüzyonunun devam etmesi için böbrek kan akımının azaltılması renal hasara yol açmaktadır. Asfiksi daha çok nonoligürik AKI'ya yol açtığından (43); asfiktik yenidoğanlarda günlük SCr takibi yapılmazsa çoğu AKI vakası atlanabilir. Oligürik AKI'lı hastaların prognozu nonoligürik AKI'lı hastalara göre daha kötüdür. Asfiktik preterm ve term bebeklerde persistan oligüri (doğum sonrası en az 36 saat oligüri) ve hipoksik iskemik ensefalopatinin klinik bulguları, uzun dönem nörolojik defisitler ve ölüm (özellikle pretermelerde) ile çok yakından ilişkilidir (14).

Sepsis

YYBÜ'lerinde sepsis, AKI için çok önemli bir risk faktörüdür. Oligürik yenidoğanlarda ölümün en sık nedeni sepsis olarak belirtilmiştir. Septik AKI patogeneğinde RBF'de azalma, vazokonstrüksiyon, tübüler hücre hasarı, enerji yetmezliği, ATN ve hücre ölümü görülür (1, 24). Sepsis; hipotansiyon, şok, kanama, kalp yetmezliği, rabdomiyoliz ve ATN aracılığıyla AKI'ya neden olabilir (42). Çocuklarda orta şiddetli sepsiste %19, şiddetli sepsiste %23, septik şokta ise %51 AKI gelişir. AKI ve sepsis birlikteliğinde mortalite %80'lere ulaşır (44).

Kardiyak Cerrahi

Konjenital kalp hastalığı nedeniyle kardiyopulmoner bypass (KPB) geçiren yenidoğanlarda AKI insidansı %2.7-24.6, mortalite oranı ise %21-80 olarak yayınlanmıştır. KPB geçiren bu hastalarda AKI için risk faktörleri preoperatif (hipotansiyon, diüretik uygulanması, ACE inhibitörleri, indometazin, hipoksemi, hipotermi, infeksiyon, pozitif basınçlı ventilasyon, nefrotoksik medikasyonlar), inoperatif (hemodinamik değişiklikler, aortik klempin süresi) ve postoperatif olarak üçe ayrılmıştır. Postoperatif AKI gelişmesinde en önemli etkenler cerrahi sonrası kardiyak disfonksiyon ve sepsistir (45).

Tanı

Mevcut sınıflandırma sistemleri olmasına rağmen yenidoğanlarda AKI tanısı halen problem olmaya devam etmektedir. AKI'nın tanısı ve renal fonksiyonların takibi için yaygın olarak SCr kullanılmaktadır. Ancak SCr renal hasarı geç gösterdiği ve GFR'den etkilendiği için AKI tanısında güvenilir bir belirteç değildir (11).

Problemler:

1. SCr, böbrek fonksiyonlarının %25-50'i kaybolana kadar artmaz. SCr'de artış böbrek hasarından 24-48 saat sonra olur.
2. Kreatinin, tübüler sekresyonundan dolayı, düşük GFR'de böbrek fonksiyonlarını daha iyiymiş gibi gösterebilir.
3. SCr düzeyi kas dokusu, hidrasyon durumu, yaş ve cinsiyetten etkilenir.
4. SCr farklı metodlar ile ölçülürse farklı değerler elde edilir. En sık *Jaffe* metodu ile ölçülür. Bu metod medikasyonlar ve kan bilirubin düzeyinden etkilenir.
5. Diyaliz yapılmaya başlandıktan sonra yüksek diffüzyon kapasitesi nedeniyle SCr ölçümüyle, gerçek böbrek fonksiyonları değerlendirilemez. (11).

Özellikle yenidoğanlardaki SCr ölçümündeki problemler:

1. Doğumdan sonra ilk günlerde SCr, maternal SCr yansıtır. Prematürite ve gestasyonel yaş ile SCr seviyesi büyük ölçüde değişmektedir.

2. Doğumdan sonra ilk günlerde, yenidoğanlardaki geçici SCr artışı AKI tanısında güçlüğü yol açar.

3. Normal nefronogenezis gebeliğin 5-8. haftasında başlar, intrauterin 34. haftaya kadar devam eder. Doğumda her böbrekte yaklaşık 600.000-1.2 milyon nefron bulunmaktadır. Prematüritenin derecesine bağımlı olarak nefron sayısı düşüş gösterir (46).

4. Preterm bebeklerde bilirubin düzeyleri doğumda normal olmasına rağmen, doğumdan sonra ilk günlerde artar, birkaç haftada normal düzeylere geri döner. Bu olay SCr ölçümünde kullanılan *Jaffe* metodunu etkiler (11).

Yukarıda bahsedilen nedenlerden dolayı neonatal AKI tanısında henüz tam bir görüş birliği sağlanamamış olsa da;

Plazma kreatinine göre

1. Maternal renal fonksiyonlar normal iken, en az 24-48 saat süreyle SCr'nin ≥ 1.5 mg/dl olması (1, 23)

2. SCr günde ≥ 0.3 mg/dl artış olmasına göre tanı konur (23).

Değerlendirme

Yenidoğanlarda AKI tanısı konduktan sonra ilk olarak prerenal, intrinsik ve postrenal AKI ayırımı yapılmalıdır. Altta yatan nedeni açıklamak için ilk adım öyküdür. Gebelik öyküsü, maternal tedaviler, prenatal testler ve sonuçları sorgulanmalı, yenidoğanın vital bulguları, vücut ağırlığındaki değişiklikler, fizik muayenesi, yapılan girişimler ve medikasyonlar dikkatle incelenmelidir (1, 25).

İdrar çıkışı, AKI tanısı için diğer önemli bir belirteçtir. Oligüri term ve preterm bebeklerde yaşamın birinci gününden itibaren idrar çıkışının <1 ml/kg/saat olması olarak tanımlanır (23). Oligüri varlığında mutlaka AKI akla gelmelidir. Yenidoğanda en sık prerenal AKI görülür. Oligüri prerenal AKI'nın en erken bulgusudur. Bu nedenle idrar çıkışı hem tanı hem de takipte mutlaka değerlendirilmelidir (25).

Tanıya yardımcı laboratuvar tetkikleri SCr, BUN, serum elektrolitleri (Na, K, klor, Ca, P, Mg), ürik asit, glukoz, kan gazları, hemogram değerlerini içermelidir. Bazı laboratuvar testleri ve medikasyonlar prerenal ve intrinsik AKI ayırımında yardımcı olmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. Prerenal - İntrinsik AKI ayırımında kullanılan göstergeler (2)

TEST	PRERENAL AKI	İNTRİNSİK AKI
BUN/SCr (mg/mg)	> 30	<20
FE _{Na} (%)	≤ 2.5	≥3.0
Üriner Na (mEq/L)	≤20	≥50
Üriner osmolalite (mOsm/kg)	≥ 350	≤300
Üriner dansite	>1.012	<1.014
Üriner USG	Normal	Normal/anormal

BUN, Kan üre azotu, FE_{Na}, Fraksiyone sodyum ekskresyonu, USG,ultrasonografi

Üriner Analiz: Tam idrar tetkiki, idrar kültürü, spot idrarda Na/kreatinin oranı, idrar osmolalitesinin değerlendirilmesi ayırıcı tanıda yardımcı olur (42).

İdrar β_2 mikroglobulin/kreatinin oranı ve β_2 mikroglobulinin fraksiyonel ekspresyonu proksimal tübül hasarının erken saptanmasında diğer testlerden daha sensitif ve spesifiktir (42). Preterm bebeklerde idrar Na'u, 20 mEq/L'den düşükse prerenal, 50 mEq/L üzerinde ise intrinsik AKI düşünülmelidir. Diüretik tedavi uygulanmayan hastalarda FE_{Na} prerenal ve renal AKI'nın ayırımında mutlaka hesaplanmalıdır. FE_{Na}'nın %2,5-3'den düşük olması prerenal, yüksek olması ise renal AKI lehinedir. AKI olmayan yenidoğanlarda FE_{Na} gestasyonel yaş ile ters orantılıdır. AKI olmaksızın VLWB bebeklerde FE_{Na} %6'lara kadar yükselebildiği için AKI ayırımında kullanımı kısıtlanmaktadır. FE_{Na} 29-30 haftalık pretermelerde >%6, ≥31 haftalık pretermelerde ise >%3 olarak belirlenmiştir. Bu nedenle 29-32 haftalık pretermelerde FE_{Na} ≥%6 saptanırsa intrinsik AKI düşünülmelidir (14, 23).

İdrarda proteinüri, mikroskopik incelemede granüler silendir, hyalen silendir, eritrosit ve tübüler hücre olması intriksik AKI'yı düşündürür (23).

Üriner ve Doppler USG: Her iki böbreğin varlığını, boyutlarını, RBF'nin yeterliliğini ve üriner sistem obstrüksiyonu olup olmadığını saptamak amacıyla uygun ultrasonografik ya da diğer radyolojik tetkikler yapılır. Renal USG ile böbrek boyutları, kontürü, ekojenitesi, kortikomedüller ayırım ve toplayıcı sistem değerlendirilir. Üriner USG konjenital anomali, renal displazi, polikistik böbrek hastalığı gibi nedenlerin tanınması, renal ve postrenal yetmezlik ayırımında yardımcı tetkikdir. Renal doopler ise renal arter ve ven trombozu tanısında yardımcıdır (23).

Yeni Biyokimyasal Belirteçler (Biyomarkırlar): ABY tanısı mevcut koşullarda SCr ve idrar çıkışı ile yapılmakta, bu ölçümlerin güvenilirliği sınırlı olduğundan değerlendirmede çeşitli güçlükler neden olmaktadır. Son yıllarda yapısal böbrek hasarını gösteren ve onaylanan yeni belirteçler kullanılmaya başlanmıştır. Böbrek hasarlanmaya başladığında bu belirteçler kanda ve idrarda arttığından; bu belirteçlerin erken tanı konmasında, patogenezin, hastalık ciddiyetinin ve prognozun belirlenmesinde kullanılması amaçlanmıştır.

AKI tanısında ideal olabilecek belirteçlerin özellikleri şu şekilde sıralanabilir:

- 1.AKI alt tiplerini (prerenal, renal, postrenal AKI) ayırt edebilmeli
- 2.AKI etiyolojik olarak değerlendirebilmeli (iskemi, toksinler, sepsis)
- 3.Diğer akut böbrek hastalıkları ile AKI'yı ayırt edebilmeli
- 4.Hastalığın ağırlığı ve prognozu hakkında yönlendirme yapılabilmesine olanak vererek tedavide yol gösterici olmalı
- 5.AKI'nın seyri ve tedavinin etkinliği konusunda bilgi vermeli
- 6.Non-invaziv yöntemlerle elde edilebilen örneklerde çalışılabilmeli
- 7.Standart klinik laboratuvar yöntemleri ile kolay tespit edilebilmelidir.

Son yıllarda olası AKI'nın erken belirlenmesi amacı ile NGAL, *kidney injury molecule-1* (KIM-1), *N-acetyl-β-D glucosaminidase* (NAG), *cystatin C* ve

interleukin-18 ABY'nin erken tanısı için önerilen ve henüz araştırma safhasında olan yeni belirteçlerdir (47). Bu özelliklerin bir ya da birkaçını içeren belirteçler olmasına karşın hepsini kapsayanı henüz bulunamamıştır.

AKI ayırıcı tanısında ilk amaç renal hipoperfüzyon olup olmadığını anlamaktır. Vücut ağırlığının azalması, taşikardi, mukoz membranların kuruluğu, deri turgorunun azalması, ön fontanelin çökmesi, serum Na düzeyinin artışı intravasküler volümün azaldığının göstergesidir. YYBÜ'lerinde oligürinin uzamasının en sık nedeni prerenal AKI'dır. Sıvı yükü olmayan oligürik bebeklerde olası prerenal AKI için öncelikle 20 ml/kg serum fizyolojik (SF) intravenöz (İV) 30 dk-2 saatte verilmeli, daha sonra intravasküler volümün göstergesi olan vital bulgular ve idrar çıkışı yakından takip edilmelidir. Oligüri devam ederse 1 mg/kg İV furosemid uygulanmalıdır. Prerenal AKI'lı hastada iki saat içinde idrar çıkışının olması yada takibinde serum BUN ve kreatinin düzeyinin düşmesi gerekir. Sıvı ve diüretik tedavisinden sonra birkaç saat içinde 2 ml/kg/saat idrar çıkışı olmazsa vaka intrinsik AKI olarak ele alınmalıdır. Üriner obstrüksiyon veya kalp yetmezliği varsa sıvı yüklemesinden kaçınılmalıdır (14).

AKI ayırıcı tanısında ikinci amaç AKI'ya neden olabilecek anatomik sebepleri saptamaktır. Konjenital üriner sistem anomalisi ya da üriner obstrüksiyondan şüphe ediliyorsa gecikmeden üriner USG yapılmalıdır. Hematüri ve/veya hipertansiyon varsa renal vasküler hastalıktan şüphelenilmelidir. Bu durumda doppler USG yapılmalıdır. VN için risk faktörü taşıyan VLWB bebeklerde AKI için, postnatal ilk beş gün SCr düzeyi takibi önerilmektedir (1, 48).

Tedavi ve Yönetim

Prerenal azotemide ilk olarak sıvı replasmanı uygulanmalı, idrar çıkışı yakından takip edilmelidir. Uygun sıvı tedavisi ile prognoz mükemmeldir. AKI'lı kritik hasta yenidoğanlarda sıvı yönetimi zordur. Sıvı tedavisi medikasyonları devam ettirecek, nutrisyonel ve hematolojik indeksleri sağlayabilecek düzeyde olmalıdır. Oligürik yada anürik hastalarda uygunsuz sıvı tedavisi pulmoner ödem ve kalp yetmezliğine yol açacağından, sıvı tedavisinden önce intravasküler volüm değerlendirilmeli, sıvı yükü yakın takip edilmelidir (1). İntrinsik AKI'da sıvı kısıtlaması yapılmalı, tedavi insensbl+üriner kayıplar+gastrointestinal kayıplar

şeklinde düzenlenmelidir. Aşırı sıvı yükü oluşan ve idrar çıkışı olmayan vakalarda diyaliz seçeneği düşünülmelidir (23).

Yeterli sıvı tedavisine rağmen, sistemik hipotansiyonu devam eden vakalarda vasopressör ajanlar kullanılabilir. AKI'lı yenidoğanlarda tedavi ve korunmada düşük doz dopamin, dobutamin ve fenildopam (selektif dopamin-1 reseptör agonisti) kullanılmaktadır. Düşük doz dopamin, preterm bebeklerde indometazin uygulaması, asidoz ve hipoksiden sonra gelişen prerenal azotemilerde böbrek perfüzyonunu artırırken; daha yüksek dozlarda α ve β adrenerjik etki ile sistemik kan basıncını ve kardiyak outputu arttırmaktadır. Pozitif inotrop ajan kullanılmasına rağmen direçli hipotansiyon varsa veya şok tablosu gelişirse kısa süreli düşük doz hidrokortizon uygulanabilir. Hidrokortizon desteği ile sistemik tansiyonda yükselme ve renal perfüzyonda artma meydana gelir (1, 14).

Diüretikler kritik hasta yenidoğanlarda idrar çıkışını artırabilir. Ancak AKI'da etkinliği ve sonuçları tam olarak bilinmemektedir. YYBÜ'lerinde özellikle loop diüretiklerinden furosemid aralıklı dozlarda veya sürekli infüzyonla uygulanmaktadır. Klinisyenler devamlı infüzyonun aralıklı yüksek doz furosemid uygulamasından daha az nefrotoksik ve ototoksik olduğunu vurgulamaktadırlar.

Hipertansiyon intrinsik AKI'lı yenidoğanlarda sık görülen bir sorundur. Hasarlı renal dokudan renin salınımının artışına ve intravasküler sıvı artışına bağlıdır. Hipertansiyon damar içi volüm artışına bağlı ise diüretik tedavi etkili olur. Ca kanal blokörleri venöz sistemde selektif vazodilatasyon yaptığından, kısa etkili Ca kanal blokörleri güvenle kullanılabilir ve iyi tolere edilirler. Neonatal hipertansiyon tedavisinde β -blokörlerde (propranolol, labetalol) kullanılabilir. İskemik AKI'lı yenidoğanlarda ACE inhibitörleri renal hipoperfüzyonu artırdıkları ve intrarenal hemodinamiyi bozdukları için kullanılmamalıdır (1).

Elektrolit imbalansları AKI'da önemli klinik sorunlardandır. Elektrolit bozukluğuna göre spesifik tedavi uygulanmalıdır (43).

Hiponatremi vakalarının çoğu aşırı sıvı yüküne bağlı olarak total vücut Na miktarının görece olarak azalmasına bağlıdır (dilüsyonel hiponatremi). Bu nedenle hiponatreminin uygun tedavisi için vücudun sıvı durumu mutlaka değerlendirilmeli

özellikle nonsemptomatik hipervolemik hiponatremi vakalarında sıvı kısıtlanmalıdır. Semptomatik hastalardaveya Na düzeyi 120 mEq/L altında olanlarda 5 ml/kg %3 hipertonic salin İV olarak verilmelidir. Medikal tedavi ile düzelmeyen hiponatremi vakalarında diyaliz uygulanmalıdır (1, 23).

Hafif hiperkalemi (6.0-6.5 mmol/l, EKG normal ise) tedavisinde K alımı kısıtlanmalıdır (14, 23). Orta şiddette hiperkalemide (6.5-7.5 mmol/l, EKG'de T sivriliği varsa) ek olarak K atılımını artırmak için loop diüretikleri ve/veya kayexselat, K hücre içine girişini artırmak için albuterol inhalasyonu, Na bikarbonat ve insulin-glukoz infüzyonu (0.5 g/kg glukoz, 5 g glukoz için 1 ünite insulin) uygulanmalıdır. Hiperkaleminin kardiyak yan etkilerini engellemek için intravenöz Ca glukonat verilmelidir. Şiddetli hiperkalemi (>7.5 mmol/l) hayatı tehdit eden acil bir durumdur. Şiddetli hiperkaleminin elektrokardiyogram bulguları ilk olarak T dalgası sivriliği, kalp bloğu, QRS de genişleme ve sonuç olarak kardiyak arresttir. Medikal tedaviye cevap vermeyen hiperkalemik yenidoğanlarda periton diyalizi ya da hemodiyaliz uygulanmalıdır (1, 14).

Hiperfosfatemi AKI'da sık olarak görülür. Fosfor alımı kısıtlanmalıdır. Ca karbonat fosfor bağlayıcı ajan olarak kullanılabilir. Medikal tedaviyle düzelmeyen olgularda nadiren diyaliz gerekebilir.

Hipokalsemi AKI'lı yenidoğanlarda nadir olarak görülür. Semptomatik vakalarda 6-8 saatte bir %10'luk Ca glukonattan 0,5-1 ml/kg/doz 10-20 dk infüzyon verilmelidir. Düzelmeyen olgularda oral ya da İV kalsitriol uygulanabilir (14, 44).

Normal asit-baz dengesi böbreğin bikarbonat reabsorbsiyon yeteneğine bağlıdır. AKI'lı yenidoğanlarda sıklıkla non-anyon gaplı metabolik asidoz görülür. Metabolik asidoz gelişen AKI'lı yenidoğanlarda bikarbonat replasmanı yapılmalıdır

Oligürik yenidoğanlarda ölümün en sık nedeni sepsistir. Uygun antibiyotik tedavisi öncelikli ve esastır. Antibiyotik tedavisinde böbrek yetmezliğine göre doz ayarlaması yapılmalıdır (14, 35).

Konvülziyon elektrolit imbalansı ve hipertansiyona sekonder görülebilir. Diazepam (0,5 mg/kg IV/rektal), klonazepam (0.1 mg/kg İV) ya da IV fenobarbital (15-20 mg/kg) kullanılabilir (14, 25, 43).

AKI'lı yenidoğanların beslenmesinde genellikle parenteral yol tercih edilir. Böbrek fonksiyonları düzelen ya da enteral beslenebilen hastalarda ilk tercih anne sütüdür. Anne sütü yoksa düşük fosfat yüklü formülalar tercih edilmelidir. Sıvı yükü nedeniyle yeterli kalori desteği sağlanamayan olgularda diyaliz yapılmalıdır (1, 23). Enerjinin çoğu karbonhidrat ve yağlardan sağlanmalıdır. Üremi olduğu için protein alımı kısıtlanmalıdır (42).

Üriner obstruksiyon saptanan postrenal AKI'lı vakalarda cerrahi girişim en uygun seçenektir (1, 42).

Medikal tedaviye cevap vermeyen AKI'lı olgularda diyaliz seçeneği akılda tutulmalıdır. Yenidoğanlarda diyaliz kararı vermek multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. AKI'lı yenidoğanlarda diyaliz endikasyonları medikal tedavi ile düzelmeyen şiddetli hiperkalemi, şiddetli hiponatremi, derin metabolik asidoz, hipokalsemi, hiperfosfatemi, hipervolemi, üremik semptomlar ve yetersiz beslenmedir. Abdominal patolojinin olmadığı durumlarda ilk tercih periton diyalizi olmalıdır (2).

PROGNOZ

YYBÜ'lerinde hastalarda AKI varlığı mortalite ve morbidite oranını önemli ölçüde artırmaktadır. AKI'lı yenidoğanlarda prognoz tamamen altta yatan medikal durumla ilişkili olmakla birlikte, düşük doğum ağırlığı ve eşlik eden komorbit hastalıklar (sepsis, kardiyotorasik cerrahi, perinatal asfiksisi vb.) prognozu kötüleştirmektedir (2, 42). Tüm AKI'lı yenidoğanlarda mortalite %14-73 olarak yayınlanmıştır (1). Oligoanürik AKI'lılarda mortalite daha da artmış olup, %25-78'dir (23). Prerenal yetmezliklerde tedaviye cevap mükemmel olduğundan prognozları çok iyidir. Renal hasarın reversibl ya da AKI'nın nonoligürik olduğu durumlarda yaşam oranı daha yüksektir (42). Postrenal yetmezlikli olguların prognozu obstruksiyonun tipi ve eşlik eden renal displazinin derecesi ile ilişkilidir. İntrinsik böbrek yetmezlikli olguların mortalite ve morbidite riski yüksektir.

AKI'lı aşırı düşük doğum ağırlıklı (ELBW) bebeklerin %45'inde ilerleyici böbrek hastalığı geliştiği bildirilmiştir (2). Özellikle intrinsik AKI olgularında uzun dönem nefrolojik takip gereklidir. İlerleyici böbrek hastalığı için risk faktörleri proteinüri, ilk bir yılda SCr seviyesinin 0.6 mg/dl üzerinde olması ve vücut kitle indeksinin %85 persentil üzerinde seyretmesidir (49). İntrinsik AKI, kronik böbrek yetmezliği, glomerular/tübüler disfonksiyon, kortikal skar ya da atrofi, papiller nekroz, nefrokalsinozis, arterial hipertansiyon gibi sekellere neden olabilir (2). Taburculuktan sonra ilk yıl SCr, spot idrar protein/kreatinin oranı ve kan basıncı düzenli olarak takip edilmelidir (42). Mortalite ve morbidite ile ilişkili bu gibi durumları önlemek için AKI'nın erken tanısı ve tedavisi gereklidir. Doğum ağırlığı gebelik yaşına uygun preterm bebeklerde, SCr düzeyinin her 1 mg/dl'lik artışının mortaliteyi yaklaşık 2 kat artırdığı saptanmıştır (50).

NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİN

NGAL, orjinal olarak insan nötrofillerindeki jelatinataza kovalent bağ ile bağlı bir protein olarak tanımlanmıştır. NGAL, lipokalin ailesine ait bir protein olup, 178 aminoasitli, tek disülfid köprülü polipeptid zincirinden oluşan 25 kD ağırlığında bir proteindir (51). İlk olarak 1989 yılında, moleküler gen çalışmasında fare böbreğinde 24p3 geniyle ilişkili olarak saptanmıştır (52). Hidrofobik moleküller bağlama ve makromoleküler kompleksler oluşturma kabiliyeti ile karakterize, düşük miktarda salgılanan küçük proteinlerdir. Nötrofillerde ve idrarda çoğunlukla monomer, küçük bir kısmı ise dimer ve trimer yapıda üretilir (53).

NGAL, insan vücudunda lipid moleküllerin ligandı, sitoplazmik reseptör, makromolekül oluşturma veya katalitik aktivite gibi birçok biyolojik fonksiyonu olan bir proteindir (6). Nötrofil lipokalin, lipokalin 2, onkogen protein, 24p3, uterokalin ve siderokalin olarak da adlandırılır (54). Lipokalin ailesine ait proteinler etkilerini hücre yüzey reseptörü aracılığıyla gösterirler (55).

NGAL, insanlarda böbrek, prostat, akciğer, trakea, mide ve kolonda çok düşük miktarlarda üretilmektedir. NGAL ekspresyonu epitel hücre hasarı ile belirgin olarak indüklenmektedir (6, 51). Örneğin kolonda neoplazili ya da inflamasyonlu bölgelerdeki epitel hücrelerinde upregüle olmaktadır. Akut bakteriyel enfeksiyonlu hastaların serumlarında (56), astım ya da kronik akciğer hastalığı olanların balgam

örneklerinde ve amfizematöz akciğer hastalarının bronşial sıvılarında yüksek oranda bulunmuştur (57). NGAL, ilk olarak enfeksiyonlarda ve belli adenokarsinomlarda umut verici bir belirteç olarak düşünülmesine rağmen, renal hasardan sonra idrarda belirgin olarak arttığı gösterildikten sonra ABY'nin erken tanısında yeni bir biyomarker olarak kullanılması gündeme gelmiştir.

Mishra ve ark. (52) deneysel (rat) çalışmasında (2003), hayvanların renal arterleri tek taraflı ve çift taraflı olarak sırasıyla 45 ve 30 dk boyunca klemplenmiş. Daha sonra klempler açılarak reperfüzyon sağlanmış. İskemiden önce ve sonra düzenli aralıklarla idrar örnekleri toplanmış; eş zamanlı SCr örnekleri alınmış. Postiskemik rat böbreğinde erken dönemde NGAL mRNA'nın belirgin olarak upregule olduğu ve böbrekte NGAL düzeyinin arttığı gösterilmiş. Proksimal tübülü hücrelerinde NGAL protein ekspresyonunun baskın olduğu ve proksimal tübülü hücresi içerisinde sitoplazmada noktalanma tarzında dağılım olduğu gösterilmiş. AKI'lı rat modellerinde iskemi sonrası ilk idrarda saptanabilmiş. Renal iskeminin süresi ve şiddetine bağlı olarak hafif hasarlarda 1. saat içerisinde NGAL mRNA proksimal tübülü hücrelerinde çok hızlı olarak indüklenir ve NGAL proteini kolaylıkla ve çabucak hücre kültüründe saptanabilir. İskemi sonrası ilk idrarda (2. saat) NGAL artışı saptanmış. NGAL, SCr düzeyleri normalken, subklinik renal iskeminin çok erken bir kanıtıdır. İdrarda NAG ve β -2 mikroglobulinden daha önce saptanmaktadır. Sonuç olarak NGAL renal iskeminin yeni, sensitif ve noninvaziv üriner biomarkerdir. Bu ileriye dönük umut verici bir çalışma olarak yorumlanmıştır.

Mishra ve ark. (52) NGAL'nin kaynağının proksimal tübüller olduğunu gösterse de daha sonra yapılan çalışmalarda NGAL'nin böbrekteki başlıca sentez yerinin, henle kulpu ve toplayıcı kanallar olduğu gösterilmiştir (58).

Henüz NGAL'nin biyolojik rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak stres altındaki hücrelerde proliferasyon, apoptozis ve diferansiyasyonda, bakteriyel çoğalmanın engellenmesi, inflamatuvar cevabın modülasyonunda rol aldığı düşünülmektedir (58). Bu etkilerinin mekanizması tam olarak anlaşılamamışsa da, demir bağlayıcı etkisi üzerinden geliştiği düşünülmektedir. Örneğin enfeksiyon, inflamasyon, iskemi ya da neoplastik transformasyon durumlarında, hacim olarak küçülen dokularda (postpartum uterus ve süttten kesilen memede) bol miktarda

salgılanmaktadır (6, 52, 59). Rat ve tavuk embriyosunun kıkırdak büyüme plağında NGAL ekspresyonunun gösterilmesiyle büyüme faktörü etkisi olabileceği de düşünülmüştür (60).

NGAL ve İmmünite

NGAL, ilk olarak *Escherichia coli* (E.coli) bakterisinin üzerinde renksiz ve hafif gül rengi boyanma gösteren bir protein olarak tespit edilmiştir. Daha sonra, bu rengin demir ve demir bağlayan bir protein olan enteroşelin tarafından oluşturulduğu saptandı (61). Bakteriler sideroforları aracılığıyla ortamdaki demiri bağlayarak kendilerine besin desteği sağlarlar. NGAL, inflamasyon ya da enfeksiyon durumlarında, özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda, aktive nötrofillerin sekonder granüllerinde (endozomlarda) işlenerek NGAL siderofor-demir ilişkili kompleks (Holo-NGAL) olarak salgılanır ve plazma düzeyi artar. Holo-NGAL bakteriyel sideroforu bağlayarak bakterinin demiri kullanmasını engeller (62). Bu bakteriyostatik etkisi nedeniyle bakteriyel enfeksiyonlarda doğal immünitinin kritik bir komponenti olarak kabul edilmektedir (53). NGAL geni eksik olan farelerin gram negatif enfeksiyonlara duyarlı oldukları, sepsise bağlı olarak daha kolay öldükleri gösterilmiştir (62). Sepsis ve sistemik inflamatuvar cevap sendromunda NGAL düzeyinde belirgin artış olmaktadır (63). Enfeksiyonlarda plazma düzeyleri arttığından, NGAL'nin, akut faz proteini olduğu, enfeksiyonlarda biyomarker olabileceği de düşünülmüştür (54). Demir bağlayıcı özelliğinden dolayı eksojen NGAL'nin, β talasemili hastalarda demir şelatörü olarak kullanılabilmesi de önerilmiştir (64).

NGAL ve Neoplazi

Serum NGAL düzeyleri neoplastik durumlarda artış göstermektedir (65). Kolorektal, meme, pankreas, mesane, over, özefagus squamöz hücreli kanser ve gastrik karsinomda güçlü olarak salgılandığı bildirilmektedir. Neoplazilerde NGAL artışının kötü prognoz göstergesi olduğu belirtilmiştir (51, 65-68).

NGAL ve Böbrek

NGAL, embriyonel dönemde böbrek gelişiminde ve böbrek kök hücrelerinin farklılaşmasında rol almaktadır. Hayvanlarda yapılan moleküler düzeydeki araştırmalarda NGAL'nin hedef hücrelerinde 24p3R ve megalin adlı iki adet hücre yüzey reseptörü bulunmuştur. Bu reseptörler özellikle embriyonik dönemde böbrek gelişimini sağlayan metanefrik mezenşimal kök hücrelerinde (megalin: proksimal tübül epitelindedir) yerleşmiştir. NGAL bahsedilen iki reseptörü, özellikle megalin reseptörü aracılığıyla mezenşimal progenitör hücrelerden epitel farklılaşmasını uyararak, glomerül, proksimal tübül, henle kulpu ve distal tübülün gelişmesini sağlamaktadır. (51, 62). Bu dönemde NGAL ekspresyonu baskılandığında invitro olarak tübül hücrelerde kist formasyonunun arttığı gösterilmiştir. Ayrıca akciğer, karaciğer, kolon ve böbrekte hasarlı epitel hücrelerinden üretimi artmakta ve bu hücrelerin proliferasyonunu ve yaşam oranını artırmaktadır (51).

Üriner NGAL düzeyleri, özellikle iskemi ve ilaç nefrotoksisitesinden sonra oluşan ABY, ATN ve akut tübülointerstisiyel nefropatide artış göstermektedir (69). Özellikle renal iskemik hasarın erken döneminde henle kulpunun çıkan kalın kolunda ve toplayıcı kanallarda üretimi artan NGAL, böbrek koruyucu enzim hem oksijenaz-1'in upregülasyonunu indükleyerek hasarlı tübül epitelin apoptozisini azaltmaktadır (henle kulpunun çıkan kalın kolu ve toplayıcı kanallar iskemik hasarın primer bölgesi değildir). NGAL'nin iskemik AKI'da böbrek koruyucu ve reepitelizan etkisi gösterilmiştir. Renal iskemi reperfüzyon hasarı oluşturulan fare modellerinde iskemiden önce, sonra ve iskemi esnasında intravenöz olarak verilen purifiye rekombinant NGAL'nin, iskemik hasardan sonra apoptotik tübülü hücre sayısında azalmaya, böbrek tübülü hücre proliferasyonunda artışa, morfolojik ve fonksiyonel iyileşmeye yol açtığı saptanmış (70). Hayvan deneylerinde erken AKI da, NGAL'nin büyüme faktörü, antiapoptotik, antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklerinden dolayı tedavi seçeneği olarak kullanılması gündeme gelmiştir (71).

NGAL ve Akut Böbrek Yetmezliği

Farklı etiyojilere bağlı olarak gelişen AKI'nın erken fazında, NGAL sistemik ve renal havuz olmak üzere iki havuzda birikir. AKI ile ilgili moleküler gen çalışmaları, henle kulpunun çıkan kalın kolunda ve toplayıcı kanallarda NGAL mRNA'nın hızlı ve yoğun şekilde upregule edildiğini göstermiştir. Bu durum distal

nefronda NGAL protein sentezi ile sonuçlanmakta ve idrara sekrete edilmektedir (renal havuz). AKI'da distal organlarda NGAL mRNA ekspresyonunda artış olmakta, özellikle karaciğerde aşırı miktarda salınan NGAL proteini sirkülasyona katılmakta ve sistemik havuzu oluşturmaktadır. Sistemik havuza nötrofillerden, makrofajlardan ve diğer immün hücrelerden de NGAL salınmaktadır (51, 54). Sirkülasyondaki NGAL proksimal tübüldeki megalin tarafından yakalanmakta ve çok az bir kısmı (%0.1-0.2) idrara geçmektedir. Yani üNGAL'nin böbrek kaynaklı, serum NGAL'nin ise sistemik kaynaklı olduğu kabul edilmektedir (62, 72, 73). Çalışmalarda üNGAL'nin iskemi ve nefrotoksinlere bağlı intrinsik AKI' da erken ve sensitif bir biomarker olduğu, lokal renal hasarın değerlendirilmesinde daha faydalı olduğu gösterilmiştir (73, 74,75).

Mishra ve ark. (76) KPB operasyonu uygulanan çocukların renal fonksiyonlarını değerlendirdikleri bir çalışmada, NGAL'de operasyondan iki saat sonra 20 katından fazla artış saptanırken; SCr'deki artışın operasyondan 2-3 gün sonra olduğu görülmüş, ayrıca AKI tanısında üNGAL'nin serum NGAL'ye oranla daha spesifik ve üstün olduğu vurgulanmıştır.

Sisplatin ile renal hasar oluşturulan fare modellerinde üNGAL, üriner NAG ve SCr'in etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; sisplatin uygulamasından üç saat sonra immunfloresan yöntem ile fare proksimal tübülü hücrelerinde NGAL proteininin oluşturduğu noktalanma şeklinde sitoplazmik dağılım görülmüş ve idrarda NGAL de belirgin artış saptanmış. SCr ve üriner NAG ise ilaç infüzyonundan 96 saat sonra yükselmiş. NGAL'nin ilaç nefrotoksitesinde erken ve kantitatif biyomarker olduğu saptanmış (77).

Eş zamanlı durumlar dikkate alınarak üNGAL'nin renal hasarlanma için biyomarker olarak kullanılabileceği birçok çalışmada önerilmektedir. Molekül boyutunun küçük olması ve proteaza dirençli olması nedeniyle hızlı olarak salgılanır ve idrarda kolaylıkla saptanabilir (70, 71, 78). İdrar ya da serumda ELİSA yöntemi ile ölçülebilmektedir (55).

Serum ve üNGAL'nin, AKI'nın eşlik ettiği birçok çocuk ve erişkin hastada erken belirteç olarak çalışılması önerilmiştir. üNGAL'nin diyare ilişkili hemolitik üremik sendromlu çocuklarda (79), çocukluk çağı başlangıçlı sistemik lupus

eritematozus (SLE) nefritinde (80), çocuklarda kontrast madde ilişkili nefropatide (81), renal transplantasyon sonrası AKI'da (82), AKI'lı kritik hasta çocuklarda (83), idrar yolu enfeksiyonu tanısında (84), otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı tanımlı erişkinlerde hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde (85), siklosporin nefrotoksitesinde (54), orak hücreli anemiye bağlı nefropatide (69), kontrast madde ilişkili nefropatide (86), UPJ darlığına bağlı konjenital hidronefroza (75), akut rotavirus gastroenteritine bağlı dehidratasyonda (87), yanıklı ve hiperürisemili (88) çocuk hastalarda AKI'nın erken tanısında etkili ve güvenilir biyomarkır olduğu gösterilmiştir.

Serum NGAL'nin kronik böbrek yetmezlikli çocuklarda böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde (89), kardiyak cerrahi uygulanmış erişkin hastalarda, akut dekompanse kalp yetmezliğinde (90), Down sendromlu hastalarda (74), fokal segmental glomerülosklerozlu çocuklarda (91) AKI'nın erken tanısında etkili ve güvenilir biyomarker olduğu gösterilmiştir.

Sık kullanılmasına rağmen SCr, AKI tanısında yetersiz ve güvenilir olmayan bir belirteçdir. Renal fonksiyonların %50'sinin kaybına kadar serum düzeyinde artış olmaması, renal hasardan 24-48 saat sonra yükselmesi, AKI'nın erken tanısında geç bir marker olduğuna dair en önemli kanıtlardır (71).

AKI patogeneğinde, persistan vazokonstriksiyon, tübüler obstruksiyon, hücrelerin yapısında ve metabolizmasında değişiklikler ve inflamatuvar cevabın rol oynadığı daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Böbreğin nefrotoksinler ve iskemiye çok yönlü bir cevabı söz konusudur ve bunu erken dönemde saptayacak AKI erken biyomarkırları olmadığı için erken müdahale gecikmektedir (54).

Renal hastalıkların tanısında ve takibinde üriner enzimlerin ölçülmesi noninvaziv, kolay ve ucuz bir metottur. NGAL ölçümü hem kan hem de idrarda yapılabilmektedir. Kandan veya idrardan ölçümlerin avantaj ve dezavantajları vardır. Kanda NGAL ölçümü invaziv bir yöntemdir ve NGAL yüksekliği eşlik eden böbrek dışı hastalıklara bağlı olabilir. İdrarda NGAL ölçümü daha az invaziv bir yöntemdir ve böbrek hastalıklarında daha duyarlıdır. Ancak anürik hastalarda kullanılamaması, diüretik alanlarda yanlış sonuç verebilmesi ciddi bir dezavantajdır. Ancak numune seçimi farklı klinik çalışmalarda esneklik sağlayabilmektedir (92).

GEREÇ ve YÖNTEM

HASTALAR

Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 26.02.2013 tarih ve 2013/3 sayı ile onayı alınan bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Haziran 2012-Temmuz 2014 tarihleri arasında prospektif olarak gerçekleştirildi. YYBÜ'sinde izlenen, doğum ağırlığı <1500 gr olan, en az yedi gün yaşayan 73 preterm bebek çalışmaya dahil edildi. Kromozomal ya da sendromik bir hastalık şüphesi olan, doğuştan böbrek anomalisi ya da doğumsal kalp hastalığı olan, ilk hafta içinde exitus olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Ailelerinden yazılı bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra hastalar kaydedildi.

Olguların gebelik yaşı, annenin son adet tarihine, eğer varsa antenatal USG'ye ve doğumdan sonra yapılan Ballard skorlama sistemine göre belirlendi. Annelerin demografik ve klinik özellikleri, akut ve kronik hastalıkları, gebelik komplikasyonları, antenatal steroid alıp almadığı, preterm eylem nedeni, aldığı ilaçlar kaydedildi. Bebeklerin demografik ve klinik özellikleri, doğum şekli (sezeryan/normal doğum), gebelik yaşı, doğum ağırlığı, cinsiyeti, Apgar skorları, uygulanan sıvı tedavisi, idrar çıkışı, sürfaktan ihtiyacı ve sayısı, mekanik ventilasyon (MV) ihtiyacı ve süresi, böbrek fonksiyon testleri, nefrotoksik ilaç maruziyeti, diyaliz gereksinimi, perinatal asfiksi, RDS, PDA, AKI, hipotansiyon, sepsis, İKK, NEK gibi hastalıklar, mortalite ve hastanede kalış süresi kaydedildi.

KLİNİK DEĞERLENDİRME

Hastanemizde doğan bebekler asfiksi açısından 1. ve 5. dakika Apgar skorları, kord kan gazı veya ilk saatte alınan kan gazı ve SNAP-PE skoru ile, asfiktik term bebekler ek olarak Sarnat skoru ile değerlendirilmektedir. Beşinci dakika Apgar skoru 5'in altında olanlar, doğumdan sonra ilk saatlerde kan gazında metabolik asidozu olan ya da baz fazlası -12 ve üzerinde olanlar perinatal asfiksi olarak kabul edildi.

Doğumdan en az 24 saat önce anneye 24 mg betametazon uygulanması antenatal steroid profilaksisi olarak kabul edildi.

RDS tanısı, yaşamın ilk saatleri içinde ortaya çıkan solunum sıkıntısı, nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı (nCPAP) dahil mekanik ventilasyon desteği gerekmesi, kan gazları ve tipik akciğer radyografik bulguları ile konuldu. RDS tanısı alan hastalara, ilk iki saat içinde intratrakeal surfaktan (*Curosurf, Chiesi Farmaceutici, Parma, Italy*) uygulandı. Surfaktan tedavisinden sonra hastanın kliniğine göre nasal CPAP, nasal IPPV veya entübe MV desteği uygulandı. Hastanın akciğer grafisi ve kliniği grup B streptokok pnömonisinden ayırt edilemediği için rutin olarak İV ampisilin ve aminoglikozid (netilmisin/gentamisin) başlandı. İlk 72-96 saat içinde kan kültüründe üreme olmazsa antibiyotik tedavisi sonlandırıldı.

Tüm bebeklerin kan basıncı değerleri günde en az altı kere, uygun boyutta manşonlar kullanılarak, elektronik ölçüm cihazı (*SureSigns VM8, PHILIPS*) ile ölçüldü. Bebeklerin gebelik yaşları ve doğum ağırlıklarına göre hazırlanmış olan kan basıncı çizelgeleri dikkate alınarak 5p'nin altındaki değerler hipotansiyon olarak kabul edildi. Hipotansiyonu olan olgulara, neonatoloğun kararına göre uygun sıvı tedavisi, hipotansiyonunda düzelme olmayan olgulara uygun dozda dopamin ve/veya dobutamin tedavisi başlandı.

AKI kriterleri, annenin SCr'ni normal iken, bebeğin SCr'nin herhangi bir zamanda 1,5 mg/dl'nin üzerinde olması, son 48 saat içinde hastanın bazal SCr'de 0,3 mg/dl'lik ya da %50 ve üzerinde artış olması olarak belirlendi. Bu kriterleri taşıyan bebeklerde SCr düzeyi normal saptanana kadar günlük SCr ve elektrolitleri takip edildi. SCr düzeyi geleneksel *Jaffe* metodu ile çalışıldı. Oligüri, son 24 saatte idrar çıkışının <1 ml/kg/saat olarak tanımlandı. Tahmini GFR (t-GFR), Schwartz formülüne göre hesaplandı.

$$\text{Tahmini GFR (ml/dk/1,73m}^2\text{)} = k \cdot \text{boy/plazma kreatinin}$$

$$(k \text{ sabiti}=0,33, \text{ plazma kreatinin (mg/dl)})$$

YYBÜ'mizde takip edilen tüm preterm bebekler İKK açısından, semptomu olanlar hemen, olmayanlar ise rutin olarak haftalık transfontanel USG ile tarandı. İKK, uluslararası Papil sınıflamasına göre evrelendirildi. YYBÜ'mizde İKK profilaksisi için indometazin kullanılmadığından; çalışmaya alınan hastalara profilaktik indometazin tedavisi verilmedi.

Sepsis taraması için periferik yaymayı da içeren tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), I/T nötrofil oranı ve kan kültürü değerlendirildi. Klinik ve laboratuvar bulguları sepsisi destekleyen hastalardan Töllner skoru 5-10 olanlar şüpheli sepsis, ≥ 10 olanlar klinik sepsis, kan kültüründe üreme olanlar kültür pozitif sepsis olarak kabul edildi. Klinik sepsis ve kültür pozitif sepsisli hastalar uygun intravenöz antibiyotik ile tedavi edildi.

Abdominal distansiyon, beslenme intoleransı ve safralı rezidü gibi klinik semptomu olan hastalar NEK açısından değerlendirildi. NEK tanısı alan hastalar Bell sınıflamasına göre evrelendirildi.

YYBÜ’ mizdeki preterm bebeklerin oksijen ihtiyaçları ve MV modları günlük olarak kaydedildi. Postnatal 10-14. gününde oksijen ihtiyacı devam eden hastalar BPD’ye gidiş, en az 28 gün oksijen desteği alan hastalar ise BPD olarak değerlendirilerek; postnatal 36. haftada veya taburculukta oksijen ihtiyacına göre hafif, orta ve ağır olarak evrelendirildi.

Ünitemizde gebelik yaşı ≤ 34 hafta olan ve >34 hafta olup uzun süre mekanik ventilatör/oksijen tedavisi alan bebekler, postnatal 28. gün ya da düzeltilmiş yaşları 31 hafta olduğunda deneyimli bir oftalmolog tarafından fundoskopik muayene yapılarak ROP açısından değerlendirildi.

Kardiyolojik Değerlendirme

Çalışmaya alınan tüm bebekler doğumdan sonra ilk 48-72 saat içinde ve PDA belirtileri (prekordiyal alanda sistolik üfürüm, sıçrayıcı nabız, nabız basıncında genişleme, hiperdinamik prekordiyum, oksijen ihtiyacında artma, ventilatörden ayrılamama, takipne, taşikardi, apne) olan bebekler neonatolog tarafından fizik muayene ve klinik olarak, hastaları tanımayan ve kliniklerinden habersiz deneyimli bir pediatrik kardiyolog tarafından ekokardiyografik (EKO) olarak değerlendirildi. EKO incelemeleri *GE Vingmed Vivid Pro 7 (GE Vingmed Ultrason, Horten, Norway)* EKO cihazı ile 3 MHz prob kullanılarak yapıldı. Duktus çapının vücut ağırlığına oranı $\geq 1,4$ mm/kg ve LA/Ao $\geq 1,4$ ise PDA hemodinamik olarak anlamlı kabul edildi. Hemodinamik olarak anlamlı PDA’sı olmayan bebekler yakın klinik takibe alındı, tedavi verilmedi. PDA, hemodinamik olarak anlamlı ise bir kür oral

ibuprofen, cevap alınamayanlara ikinci ve/veya üçüncü kür oral ibuprofen ile medikal tedavi verildi, cevap vermeyenlere parasetamol ile medikal tedavi ya da cerrahi ligasyon uygulanması planlandı. PDA'ya ek olarak Atrial septal defekt (ASD), Ventriküler septal defekt (VSD) gibi kardiyak anomaliler kaydedildi.

İbuprofen ile PDA Tedavi Protokülü

Hemodinamik olarak anlamlı PDA saptanan prematürelere ibuprofen (Dolven, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) orogastrik sondayla yavaş puşe ile verildi. Daha sonra orogastrik sonda 1 ml distile su ile yıkandı. Başlangıçta 10 mg/kg yükleme dozu uygulandıktan 24 saat sonra ikinci doz 5 mg/kg olarak, ikinci dozdan 24 saat sonra üçüncü doz 5 mg/kg olarak uygulandı. Hastaların günlük fizik muayenesi dönüşümlü olarak iki neonatolog tarafından yapıldı ve klinik bulguları değerlendirildi. İlk kür sonunda EKO incelemesi yapılarak, PDA'sı kapananlarda tedavi sonlandırıldı. İbuprofen verilen hastalar, renal, GİS ve serebral yan etkiler yönünden takip edildi. Hemodinamik olarak anlamlı PDA'sı olan preterm bebeklerde oral ibuprofen için kontrendikasyon (trombositopeni, kanamaya yatkınlık, exchange gerektiren hiperbilirubinemi, renal yetmezlik, evre 3-4 İKK, NEK vb.) varsa, ilk tedavi olarak parasetamol verildi. Hastaların hiç birine PDA tedavisi için indometazin uygulanmadı.

Sıvı Tedavisi

Prematürelere hastanemizde uygulanan protokole göre ilk gün 80 cc/kg/gün sıvı başlandı. İlk hafta en az %85, ikinci hafta en az %75 nemli küvözde izlenen hastaların sıvı miktarı, günlük 20 cc/kg/gün artışlar yapılarak 5-7 günde 150 cc/kg/gün'e çıkıldı. Ancak doğumdan sonraki ağırlık kaybı ve sıvı tedavisi böbrek perfüzyonunu etkileyeceğinden; bebeklerin vücut ağırlıkları günde en az iki kez tartılarak, günlük %2-3'den fazla ağırlık kaybına izin verilmedi. Bebeklere ilk gün 2-3 gr/kg/gün protein, 1-2 gr/kg/gün lipid, 0,5 cc/kg/gün kalsiyum, 6 mg/kg/dk glukoz infüzyonu şeklinde total parenteral beslenme başlanarak; protein ve lipid 1-0.5 gr/kg/gün, glukoz kan şekeri izlemiyle 2 mg/kg/gün hızla arttırıldı, protein 3.5-4.5 gr/kg/gün, lipid 3-3.5 gr/kg/gün, glukoz 12.5 mg/kg/dk maksimum doza çıkıldı. Sıvıya 48. saatten sonra idame Na ve K eklendi. Tüm bebeklere postnatal 24.

saatinden itibaren bebeğin kendi anne sütüyle minimal enteral beslenme başlandı. Kademeli olarak arttırılarak tam enteral beslenmeye geçildi.

Renal Fonksiyonların Değerlendirilmesi

YYBÜ’ mizde izlenen tüm hastalardan postnatal 24 saatlikken rutin olarak trombosit sayısını da içeren tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testlerini de içeren tam biyokimya bakılmaktadır. Doğum ağırlığı <1500 gr preterm bebeklerde uygun sıvı ve total parenteral nütrisyon tedavisi izlemi için ilk hafta en az iki kez, daha sonra klinik gereksinim olmazsa haftada bir kez serum elektrolitleri, böbrek fonksiyon testleri, tam kan sayımı ve ilk iki hafta bez tartılarak ml/kg/saat olarak, daha sonra klinik stabilse sayı olarak idrar çıkışı rutin olarak takip edildi.

Örneklerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen bebeklerden ilk 48 saat içinde, 7., 14., 21., 28. (± 1) günlerde böbrek fonksiyon testleri (SCr, BUN, serum Na) için kan, üNGAL ölçümü için idrar örnekleri toplandı. Hemodinamik olarak anlamlı PDA saptanan bebeklerde ibuprofenle tedaviden önce, her ibuprofen dozundan 12-24 saat sonra, sepsis, NEK saptanan bebeklerde tedavinin başlangıcı ve sonunda böbrek fonksiyon testleri için kan örneği alındı ve hemen çalışıldı; eş zamanlı üNGAL ölçümü için alınan idrar örneği çalışılacağı zamana kadar (-) 80°C’de saklandı. Oral ibuprofen tedavisinden önce böbrek fonksiyon testlerine ek olarak ayrıca tam kan sayımı için kan örneği alındı ve hemen çalışıldı. Oral ibuprofenin her dozundan sonra idrar çıkışı takip edildi, t-GFR hesaplandı. İbuprofen alan bebeklerin, postnatal 28 günlük olana kadar günlük idrar çıkışları ve klinik durumuna göre haftalık böbrek fonksiyonları takip edildi. İdrar örnekleri perineye yapıştırılan, gayta ile kontamine olmamış steril idrar torbaları ile düzenli aralıklarla kontrol edilerek toplandı. Her hastadan üNGAL ölçümü için yeterli olan 0,5-1,5 ml idrar örneği elde edildi. Hastaların hiç birinden idrar sondası veya suprapubik aspirasyon ile idrar alınmadı. Alınan idrar örnekleri steril taşıyıcılarda laboratuvara götürüldü; 15 dakika 2500 devir/dk hızla santrifüj edildikten sonra süpernatant ependorf tüplerine konarak üNGAL düzeyini çalışmak için -80°C’de saklandı. Serum ibuprofen konsantrasyonları değerlendirilmedi.

İdrar Örneklerinin İncelenmesi

üNGAL, Hycult Biotech (Frontstraat 2a, 5405 PB Uden, Netherlands) firmasına ait katalog numarası HK330 olan human NGAL ELISA kiti ile çalışıldı. Çalışma gününe kadar -80C’de muhafaza edilen idrar örnekleri oda ısısında çözüldü. Çalışmaya başlamadan önce örnekler, kit içinde belirtildiği üzere 1:20 oranında, kit içinde bulunan reaktif ile dilüe edildi. Standart olarak kit içinde bulunan human NGAL kullanılmış olup, seri dilüsyon yapılarak 0, 0.4, 1.0, 2.6, 6.4, 16, 40 ve 100 ng/ml konsantrasyonlarında standartlar hazırlandı. Çalışma sonunda plaklardaki optik yoğunluk, ELISA cihazındaki (Bioelisa Reader ELX800) standart eğriden direkt olarak okunup, dilüsyon faktörü 20 ile çarpılarak sonuçlar elde edildi. Sonuçlar ng/ml olarak verildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmamızda istatistiksel analizler, SPSS 16.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında *Ki-Kare testi* ve *Fisher’s Exact Ki-Kare testi* kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmasında *Kruskal Wallis testi* ve farklı neden çıkan grubun tespitinde *Mann Whitney U test* kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırılmasında *Student t test*, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırılmasında *Mann Whitney U test* kullanıldı. Bağımlı grupların karşılaştırılmasında *Friedman testi* kullanıldı. Niceliksel iki veri arasındaki ilişkiyi saptayabilmek amacıyla korelasyon analizi yapıldı. ROC eğrisi kullanılarak cutoff değerlerine ulaşıldı. *p* değerinin 0.05’ den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Haziran 2012-Temmuz 2014 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde <1500 gr olarak doğan, YYBÜ'sinde izlenen hastalardan, tanımlanan kriterlere uygun 73 preterm bebek çalışmaya dahil edildi.

HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya alınan bebeklerin %58,9'u (n:43) erkek, %41,1'i (n:30) kız olup; %84,9'u (n:62) sezaryen (C/S) ile, %15,1'i (n:11) normal spontan vajinal doğum (NSVY) ile doğdu. Ortalama gebelik yaşı $28,8 \pm 2,4$ (24-34) hafta (hf), doğum ağırlığı $1099 \pm 273,5$ (520-1495) gr idi. Bebeklerin %27,4'nün (n:20) gebelik yaşı <28 hf, %65,82'nin (n:48) 28-32 hf ve %6,8'inin (n:5) >32hf olduğu, %36,9'nun (n:27) doğum ağırlığı <1000 gr, %63,1'nin (n:46) doğum ağırlığı ise 1000-1499 gr olarak saptandı. İkiz gebelik sıklığı %15,1 (n:11), SGA bebek sıklığı %16 (n:12) olup; doğum ağırlığı <1000 gr bebeklerde SGA sıklığı (%29.6) istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,046$). Hastalarımızın doğum ağırlıklarına göre demografik özellikleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Annelerin yaşı ortalama $29,6 \pm 6,4$ (18-46) yıl, gebelik sayısı $2,2 \pm 0,36$ (1-7) olup, annelerin %76,7'sine (n:56) bir kür antenatal steroid uygulanmıştı. Maternal risk faktörleri incelendiğinde annelerin %35,6'sında (n:26) preeklampsi/eklampsi, %24,6'sında (n:18) erken membran rüptürü (EMR)/koryoamniyonit, %24,6'sında (n:18) oligohidramniyoz/anhidramniyoz, %8,2'sinde (n:6) hipertansiyon, %5,5'inde (n:4) diyabet, %2,7'sinde (n:2) plasenta previa saptandı.

HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Asfiktik doğum sıklığı %6,8 (n:5), doğum ağırlığı <1000 gr olan bebeklerde %14,8, ≥ 1000 gr olan bebeklerde %2,2 saptandı. Asfiktik bebeklerin ortalama gebelik yaşı $27 \pm 1,2$ (25-28) hf, doğum ağırlığı 814 ± 212 (520-1080) gr idi. Tüm bebeklerin ortalama olarak 1. ve 5. dakika Apgar skorları sırasıyla $6 \pm 1,3$ (1-9) ve $7,6 \pm 1,1$ (3-10), ilk bir saat içinde kan pH'sı $7,35 \pm 0,07$ (7,20-7,46) ve baz açığı - $5,9 \pm 3,7$ (3, -18) iken; asfiktik bebeklerde 1. ve 5. dakika Apgar skorları sırasıyla $3,8 \pm 2,3$ (1-7) ve $5,8 \pm 1,9$ (3-8), kan pH'sı $7,27 \pm 0,09$ (7,20-7,44), baz açığı - $13,9 \pm (-$

2,4) (-18, -12), olup, asfiktik bebeklerde kan pH'sı belirgin düşük, baz açığı belirgin yüksek saptandı ($p<0.05$, $p<0.05$). Doğum ağırlığı <1000 gr bebeklerde doğumda resusitasyon sıklığı, ortalama baz defisiti belirgin yüksek, 5. dakika Apgar skoru ortalaması belirgin düşüktü. Olguların klinik özellikleri Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Bebeklerin doğum ağırlıklarına göre demografik özellikleri

	<1000 gr (n=27)	≥1000 gr (n=46)	Toplam (n=73)	p
Gebelik yaşı (hf)(ort±SD)	27,1±2	29,8± 2	28,8±2,4	<0.001
<28 hf n (%)	16 (59,2)	4 (8,6)	20 (27,4)	<0.05
28-32 hf n (%)	11 (40,8)	37 (80,4)	48 (65,8)	<0.05
>32 hf n (%)	0 (0)	5 (10,8)	5 (6,8)	
Doğum şekli				
C/S n (%)	19 (70,3)	43 (93,4)	62 (84,9)	0.20
NSVY n (%)	8 (29,7)	3 (6,5)	11 (15,1)	0.011
Cinsiyet				
Erkek n (%)	14 (51,8)	29 (63)	43 (58,9)	>0.05
Kız n (%)	13 (48,1)	17 (37)	30 (41,1)	>0.05
SGA n (%)	8 (29,6)	4 (8,6)	12 (16,4)	0.024
Antenatal steroid n (%)	21 (77,7)	35 (76)	56 (76,7)	1.000
Akrabalık n (%)	3 (11,1)	4 (8,6)	7 (9,6)	>0.05
Anne yaşı (ort±SD)	28,8±5,4	30±7	29,6±6,4	>0.05
Sigara n (%)	0 (0)	2 (4,3)	2 (2,7)	
İkiz gebelik n (%)	4 (14,8)	7 (15,2)	11 (15,1)	1,000
Gebelik sayısı (ort±SD)	2±1,4	2,4±1,3	2,2±0,36	0.244
≤ 2 n (%)	20 (74)	27 (58,7)	47 (64,3)	>0.05
≥ 3 n (%)	7 (26)	19 (41,3)	26 (35,6)	>0.05
Annenin Hastalıkları				
EMR/Koryoamniyonit n (%)	8 (29,7)	10 (21,7)	18 (24,6)	0.42
Preeklampsi/Eklampsi n (%)	12 (44,4)	14 (30,4)	26 (35,6)	>0.05
Hipertansiyon n (%)	0 (0)	6 (13)	6 (8,2)	0.790
Diyabet n (%)	2 (7,4)	2 (4,3)	4 (5,5)	0.623
Kalp hastalığı n (%)	0 (0)	2 (4,3)	2 (2,7)	0.527
Hipotiroidi n (%)	1 (3,7)	3 (6,5)	4 (5,5)	1.000
Oligohidramniyoz/anhidramniyoz n (%)	10 (37)	8 (17,3)	18 (24,6)	1.000
Plasenta previa n (%)	0 (0)	2 (4,3)	2 (2,7)	0.527
Servikal yetmezlik n (%)	2 (7,4)	2 (4,3)	4 (5,5)	0.623

Tablo 5. Bebeklerin doğum ağırlıklarına göre klinik özellikleri

	<1000 gr (n=27)	≥1000 gr (n= 46)	Toplam (n=73)	p
Doğumda restriyasyon n (%)	7 (25,9)	1 (2,1)	8 (11)	<0,05
Apgar skoru 5. dk (ort±SD)	7,2±1,1	7,8±1,9	7,66±1,08	0,036
Baz fazlası	(-7,3)±4,2	(-5)±3,4	(-5,9)±3,7	0,015
Asfiksi n (%)	4 (14,8)	1 (2,2)	5 (6,8)	>0,05
RDS n (%)	20 (74,1)	33 (71,7)	53 (72,6)	>0,05
İKK n (%)	2 (7,4)	0 (0)	2 (2,7)	
Erken sepsis				
Klinik sepsis n (%)	10 (37)	16 (34,7)	26 (35,6)	>0,05
Kültür pozitif sepsis n (%)	2 (7,4)	2 (4,3)	4 (5,4)	>0,05
Geç sepsis				
Klinik sepsis n (%)	6 (22,2)	11 (23,9)	17 (23,2)	>0,05
Kültür pozitif sepsis n (%)	12 (44,4)	13 (28,2)	25 (34,2)	>0,05
≥ Evre II NEK n (%)	5 (18,5)	3 (6,5)	8 (10,9)	>0,05
Umbilikal katater n (%)	22 (81,4)	10 (21,7)	32 (43,8)	<0,05
Spontan intestinal perforasyon n (%)	1 (3,7)	1 (2,2)	2 (2,7)	>0,05
Hemodinamik olarak anlamlı PDA n (%)	13 (48,1)	11 (23,9)	24 (32,9)	0,031
PDA tamsı (gün) (ort±SD)	7,3±5,8	4,6±2,8	6±4,7	>0,05
İbuprofen tedavisi n (%)	10 (37)	10 (21,7)	20 (27,4)	>0,05
İbuprofen başlama (gün) (ort±SD)	8,2±6,1	5±2,6	6,6±2,8	>0,05
İbuprofen kür sayısı(n=17)				
1 n (%)	7 (25,9)	5 (10,8)	12 (16,4)	>0,05
2 n (%)	2 (7,4)	2 (4,3)	4 (5,4)	>0,05
3 n (%)	1 (3,7)	0 (0)	1 (1,3)	>0,05
AKI n (%)	6 (22,2)	1 (2,2)	7 (9,6)	0,024
İbuprofene bağlı AKI n (%)	6 (22,2)	0 (0)	6 (8,2)	
Pnomoni n (%)	2 (7,4)	7 (15,2)	9 (12,3)	0,277
Taburcu olanlarda BPD (n=65) (%)	13 (48,1)	12 (27,2)	25 (38,8)	0,002
Hafif n (%)	8 (38,1)	9 (19,5)	17 (23,2)	<0,05
Orta n (%)	2 (7,4)	1 (2,2)	3 (4,6)	>0,05
Ağır n (%)	3 (11,1)	2 (4,4)	5 (7,6)	>0,05
Taburcu olanlarda ROP (n=65) (%)	7 (25,9)	0 (0)	7 (10,7)	
Tedavi gerektiren ROP n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Yenidoğan sarılığı n (%)	24 (88,9)	37 (80,4)	61 (83,6)	>0,05
Direkt hiperbilirubinemi n (%)	3 (11,1)	2 (4,3)	5 (6,8)	>0,05
Kardiyak anomali n (%)	2 (7,4)	4 (8,6)	6 (8,2)	>0,05
Hipotansiyon n (%)	10 (37)	3 (6,5)	13 (17,9)	0,002
Konjenitalhipotiroidi n (%)	2 (7,4)	2 (4,3)	4 (5,5)	>0,05
Prematüre osteopenisi n (%)	9 (33,3)	1 (2,2)	10 (13,7)	<0,001
Faktör 7 eksikliği n (%)	0 (0)	1 (2,2)	1 (1,4)	>0,05
Antibiyotik tedavisi n (%)	27 (100)	39 (84,8)	66 (90,4)	0,033
Doğum ağırlığına ulaşma süresi (gün) (ort±SD)	9,9±4	9,3±3,5	9,5±3,7	>0,05
Tam enteral beslenmeye geçiş süresi (gün) (ort±SD)	33,2±18,4	17±9,5	22,5±15,09	<0,001
Entübasyon süresi (gün) (ort±SD)	7,4±15	0,78±5,1	3,2±10,4	0,002
MV ihtiyacı n (%)	23 (85,1)	33 (71,7)	56 (76,7)	>0,05
MV süresi (gün) (ort±SD)	24,2±15,2	8,8±14,06	14,9±23,7	>0,05
Oksijen tedavi süresi (gün) (ort±SD)	57,5±57,6	16,9±24	28,8±41,7	0,009
Taburculukta vücut ağırlığı (gr) (ort±SD)	2575±675	2272±381	2370,4±510,7	>0,05
Hastanede yatış süresi (gün) (ort±SD)	80,7±35,3	46,7±18,3	57,7±29,5	<0,001
Mortalite n (%)	6 (22,2)	2 (4,3)	8 (11)	0,026

Olguların %72,6'sında (n:53), doğum ağırlığı <1000 gr bebeklerin %74,1'inde (n:20), ≥1000 gr bebeklerin %71,7'sinde (n:33) RDS saptandı. RDS'li bebeklerin %30,1'ine (n:22) bir kez, %24'üne (n:18) iki kez, %17,8'ine (n:13) üç kez intratrakeal surfaktan uygulandı. RDS'li bebeklerin ortalama gebelik yaşı 28,3±2,1

(25-33) hf, doğum ağırlığı 1067±266 (520-1495) gr idi. Doğum ağırlığı <1000 gr ve >1000 gr bebekler arasında RDS sıklığı bakımından fark saptanmadı (p>0.05). RDS saptanan bebeklerde mekanik ventilasyon (MV), oksijen tedavisi (p<0,001), doğum ağırlığına ulaşma (p=0,020), hastanede yatış süresi (p=0,005) belirgin uzun ve taburculukta vücut ağırlığı anlamlı yüksek (p=0,023) saptandı.

Çalışma süresince hastaların %35,6'sında (n:26) klinik erken sepsis (ES), %5.7'sinde (n:4) kültür pozitif ES, %23,2'sinde (n:17) klinik geç sepsis (GS), %34.2'sinde (n:25) kültür pozitif GS gelişti. Erken ve geç sepsisli bebeklerin ortalama gebelik yaşı sırasıyla 28,3±2,2 (25-34) ve 28±2 (24-32) hf, doğum ağırlığı 1072±251 (520-1495) ve 1047±251 (590-1495) gr idi. Gebelik yaşı <28 hf bebeklerde geç sepsis sıklığı belirgin yüksekti (p<0.05). GS'li bebeklerde 5. dk Apgar skoru düşük (p=0.033), klinik ES (p<0.05), BPD (p=0.031), hipotansiyon (p=0.029) sıklığı, MV ihtiyacı (p=0.034) artmış; TEB'e geçiş süresi (p=0.015), MV süresi (p=0.031), oksijen tedavi süresi (p=0.013), hastanede yatış süresi (p=0.025) uzun bulundu. GS'li ve GS saptanmayan olguların özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Erkek cinsiyet (p=0.031), gebelik yaşının düşük olması (p=0.006) klinik ES sıklığında artış ile, annede EMR ve koryoamniyonit varlığı (p=0.033), bebekte PDA tanısı (p=0.002) klinik GS sıklığında artış ile ilişkili bulundu. Kaybedilen bebeklerde kültür pozitif GS sıklığı belirgin artmış saptandı (p=0.010). Klinik ES'li bebeklerde oksijen tedavisi (p=0.007), hastanede yatış süresi (p=0.016) uzamış, taburculukta vücut ağırlığı artmış (p<0.001), klinik GS'li bebeklerde oksijen tedavisi (p=0,013), hastanede yatış (p=0.025) ve TEB'e geçiş süresi (p=0.015) uzamış saptandı. Kültür (+) ES olgularında herhangi bir fark saptanmazken, kültür (+) GS'li bebeklerde gebelik sayısı artmış (p<0.05), TEB'e geçiş süresi uzamış (p<0.015) bulundu.

Kan, idrar ve solunum aspirat kültürlerinde en çok üreyen mikroorganizmalar sıklık sırasına göre *Klebsiella pneumoniae*, *Koagülaz negatif stafilokok*, *E.coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella oxytoca*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter baumannii*, *Serratia marcescens* ve *Candida parapsilosis* olarak saptandı.

Tablo 6. Geç sepsis gelişen ve gelişmeyen hastaların özellikleri

	Geç sepsis (+) (n=42)	Geç sepsis (-) (n=31)	Total (n=73)	p
Gebelik yaşı (hf) (ort±SD)	28±2	29,9±2,4	28,8±2,4	>0,05
<28 hf n (%)	15 (37,5)	5 (16,1)	20 (27,4)	<0.05
28-32 hf n (%)	27 (64,2)	21 (67,7)	48 (65,8)	>0,05
>32 hf n (%)	0	5 (16,1)	5 (6,8)	
Doğum ağırlığı (gr) (ort±SD)	1047±251	1169±290	1099±273,5	>0,05
<1000 gr n (%)	18 (42,8)	9 (29)	27 (37)	>0,05
1000-1500 gr n (%)	24 (57,1)	22 (71)	46 (63)	>0,05
Cinsiyet				
Erkek n (%)	24 (57,1)	19 (61,2)	43 (58,9)	0.722
Kız n (%)	18 (42,8)	12 (38,7)	30 (41,1)	0.719
SGA n (%)	6 (14,2)	6(19,3)	12 (16,4)	0.564
Antenatal steroid n (%)	34 (80,9)	22 (71)	56 (76,7)	0.318
EMR/Koryoamniyonit n (%)	10 (23,8)	8 (25,8)	18 (24,6)	0.845
Preeklampsi/Eklampsi n (%)	15 (35,7)	11 (35,4)	26 (35,6)	0.984
Hipertansiyon /Kalp hastalığı n (%)	5 (11,9)	2 (9,6)	7 (8,4)	0.691
Oligohidramniyoz/anhidramniyoz n (%)	9 (21,4)	9 (29)	18 (24,6)	0.456
Doğumda resüsitasyon n (%)	5 (11,9)	3 (9,6)	8 (11)	>0,05
Apgar skoru 5. dk (ort±SD)	7,4±1	7,9±1	7,6±1	0.033
Baz fazlası	(-6,4)±3,9	(-5,1) ±3,7	(-5,9)±3,7	>0,05
RDS n (%)	33 (78,5)	20(64,5)	53 (72,6)	0.183
Hemodinamik olarak anlamlı PDA n (%)	20 (47,6)	4 (12,9)	24 (32,9)	0,002
Erken sepsis				
Klinik sepsis n (%)	20 (47,6)	6 (19,3)	26 (35,6)	<0.05
Kültür pozitif sepsis n (%)	2 (4,7)	2 (6,4)	4 (5,4)	>0,05
≥ Evre II NEK n (%)	5 (11,9)	3 (9,6)	8 (10,9)	0.669
AKI n (%)	5(11,9)	2 (6,4)	7 (9,6)	0.691
Taburcu olanlarda BPD (n=65) (%)	20 (47,6)	8 (25,8)	28 (41,1)	0.031
Taburcu olanlarda ROP (n=65) (%)	5 (11,9)	2 (6,4)	7 (9,6)	0.690
Hipotansiyon n (%)	11 (26,1)	2 (6,4)	13 (17,9)	0.029
Doğum ağırlığına ulaşma süresi (gün) ort±SD	10,2±3,8	8,6±3,2	9,5±3,7	>0,05
Tam enteral beslenmeye geçiş süresi (gün) ort±SD	25,6±15,2	18,8±13,6	22,5±15,09	0.015
Entübasyon süresi (gün) ort±SD	3,5±11,1	2,8±9,4	3,2±10,4	0.867
MV ihtiyacı n (%)	36 (85,7)	20 (64,5)	56 (76,7)	0.034
MV süresi (gün) ort±SD	15,6±19,3	11,7±21,3	14,9±23,7	0.031
Oksijen tedavi süresi (gün) ort±SD	36,3±43	19,7±37	28,8±41,7	0.013
Taburculukta vücut ağırlığı (gr) ort±SD	2412±537	2321±482	2370±510	>0,05
Hastanede yatış süresi (gün) ort±SD	63,4±28	51±30	57,7±29,5	0.025
Mortalite n (%)	7 (16,6)	1 (3,2)	8 (11)	0.127

Tüm hastalarımızda NEK insidansı %32,9 (n:24), ≥Evre II NEK insidansı %10,9 (n:8) olarak saptandı. Doğum ağırlığı <1000 gr bebeklerin %40,7'sinde (n:11) NEK, %18,5'inde (n:5) ≥Evre II NEK, ≥1000 gr bebeklerin %28,3'ünde (n:13) NEK, %6,5'inde (n:3) ≥Evre II NEK saptandı. NEK'li bebeklerin ortalama gebelik

yaşı $28,5\pm 2,2$ (24-34) hf, doğum ağırlığı 1017 ± 213 (660-1490) gr idi. İbuprofen tedavisi almayan bir hasta yaşamının 34. gününde perfore NEK gelişmesi nedeniyle opere edildi. Tüm hastalarda NEK ortalama $6,2\pm 7,6$ (1-30) günde, \geq Evre II NEK $5\pm 9,7$ (1-27) günde başladı. Doğum ağırlığına göre değerlendirildiğinde, <1000 gr bebeklerde NEK başlangıcı $4,3\pm 3,5$ gün (1-11), \geq Evre II NEK başlangıcı $1,2\pm 0,5$ gün (1-2), ≥ 1000 gr olan bebeklerde NEK ve \geq Evre II NEK başlangıcı sırasıyla $7,8\pm 9,8$ gün (1-30) ve $10\pm 14,7$ gün (1-27) olarak saptandı. NEK gelişimi ile umbilikal kateter uygulaması arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$). NEK saptanan bebeklerde doğum ağırlığına ulaşma, TEB'e geçiş, hastanede yatış süresi uzun ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$); \geq Evre II NEK saptanan bebeklerde doğum ağırlığı anlamlı düşük saptandı ($p=0.039$).

Olguların %56,2'sinde (n:41) PDA, %32,9'unda (n:24) hemodinamik olarak anlamlı PDA saptandı. PDA'lı bebeklerin ortalama gebelik yaşı $27,4\pm 2,1$ (24-32) hf, doğum ağırlığı 955 ± 230 (580-1490) gr idi. PDA tanısı ortalama $6\pm 4,7$ (0-20) günde konuldu. Hastaların %8,2'sinde (n:8) ek kardiyak anomali (ASD, VSD) saptandı. Doğum ağırlığı <1000 gr bebeklerin 2'sinde (%7,4) ASD, ≥ 1000 gr bebeklerin 2'sinde (%4,3) ASD, 2'sinde (%4,3) VSD saptandı. RDS ($p=0.009$), AKI ($p<0.001$), hipotansiyon ($p=0.004$), GS ($p=0.002$), SGA ($p=0.015$) varlığı, vankomisin ($p=0.011$) ve meropenem tedavisi ($p=0.015$) PDA sıklığını arttırdı. PDA saptanan bebeklerde ortalama gebelik yaşı ($p=0.007$) ve 5. dk Apgar skoru anlamlı düşük ($p<0.001$), MV ($p=0.028$) ve oksijen tedavi süresi uzun ($p<0.05$) bulundu.

Hemodinamik olarak anlamlı PDA {(ortalama LA/Ao oranı $1,59\pm 0,16$ (1,4-2), duktus çapı/kg oranı ise $2,2\pm 0,76$ (1,4-4)} saptanan 20 hastaya (%27,4) oral ibuprofen, ibuprofen tedavisi için kontrendikasyon bulunan 4 (%5,5) hastaya oral parasetamol tedavisi başlandı. İbuprofen ile tedavi edilen iki hastada ilk dozdan sonra, bir hastada ikinci dozdan sonra AKI gelişmesi nedeniyle ibuprofen kesildi. İbuprofen kontrendikasyonu (n:4) ve ibuprofene bağlı AKI (n:3) gelişen hastalarda duktus parasetamol ile kapatıldı. Hastaların 3'ünde ilk kür tamamlanmadan ilaç kesilirken 17'sine en az bir kür oral ibuprofen tedavisi verildi. Duktus kapanma başarısı ilk kürden sonra %70,5 (n:12/17), ikinci kürden sonra %94,1 (n:16/17), üçüncü kürden sonra %100'e (n:17/17) ulaştı. İbuprofen verilen hastalarda NEK, GİS kanaması veya perforasyonu, İKK, trombositopenigibi tedaviye bağlı

komplasyonlar görölmezken; 6 (%30) hastada AKI gelişti. Hiçbir hastada cerrahi ligasyona ihtiyaç duyulmadı. İbuprofen verilen hastalarda gebelik yaşı küçük ($p<0.05$), SGA saptanmazken; doğum ağırlıkları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). İbuprofen verilen olgularda doğumda resusitasyon ($p<0.001$); RDS ($p:0.035$), kültür pozitif GS ($p:0.015$), AKI ($p:0.001$), MV ihtiyacı ($p:0.020$) ve mortalite ($p:0.031$) sıklığı artmış; oksijen tedavi süresi ($p:0.026$) uzamış bulundu. İbuprofen verilen hastaların özellikleri Tablo 7’de belirtilmiştir.

AKIN kriterlerine göre SCr artışı baz alınarak çalışma süresince 6’sında ibuprofen nefrotoksitesine bağılı non-oligürik, 1’inde sepsise bağılı oligürik olmak üzere 7 (%9,6) hastada AKI gelişti. AKI’lı bebeklerin ortalama gebelik yaşı $25,4\pm 1,2$ (24-27) hf, doğum ağırlığı 804 ± 183 (580-1090) gr, %85,7’sinin doğum ağırlığı <1000 gr, tamamının gebelik yaşı ≤ 28 hf ($25,4\pm 1,2$) olup; doğum ağırlığı ve gebelik yaşı azaldıkça AKI sıklığında artış saptandı ($p=0.009$, $p=0,010$). AKI gelişen hastaların hiçbirinde SGA saptanmazken; %85,7’sinin ($n=6$) öyküsünde oligohidramniyoz/anhidroamniyoz ($p=0.003$) mevcuttu. AKI’lı hastalarda 5. dk Apgar skoru düşük ($p<0.05$), ibuprofen tedavisi ($p=0.001$), BPD ($p:0.009$) ve mortalite($p:0.002$) sıklığı yüksek; entübasyon süresi ($p<0.05$), tam enteral beslenmeye geçiş ($p:0.028$), oksijen tedavi süresi ($p:0.026$), hastanede yatış süresi ($p:0.042$) uzamış saptandı. Hipotansiyon, antibiyotik tedavisi arasında anlamlı ilişki görülmedi ($p>0.05$). AKI saptanan ve saptanmayan bebeklerin özellikleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Taburcu edilen 65 bebeğın %38,4’ünde ($n:25$) BPD gelişti. BPD şiddeti %26,1’inde ($n:17$) hafif, %4,6’sında ($n:3$) orta, %7,6’sında ($n:5$) ağır olarak saptandı. BPD’li bebeklerin ortalama gebelik yaşı $27,2\pm 1,3$ (24-30) hf, doğum ağırlığı 922 ± 252 (520-1380) gr olup; %52’sinin gebelik yaşı <28 hf, doğum ağırlığı <1000 gr idi. Gebelik yaşı ve doğum ağırlığı azaldıkça BPD sıklığında istatistiki olarak anlamlı artış bulundu ($p<0.001$). BPD’li bebeklerde EMR ve koriyoamnionit ($p<0.05$), doğumda resusitasyon ihtiyacı ($p:0.028$), RDS ($p=0.003$), PDA ($p=0.020$), ROP ($p<0.001$) sıklığı, mekanik ventilasyon ihtiyacı ($p:0.008$) belirgin yüksek, 5. dk Apgar skoru düşük ($p<0.001$), entübasyon süresi ($p:0.001$), MV süresi ($p<0.001$), oksijen tedavi süresi ($p<0.001$), tam enteral beslenmeye (TEB) geçiş ($p<0.001$), hastanede yatış süresi ($p<0.001$) uzun; taburculukta vücut ağırlığı daha yüksekti

($p<0.001$). Takipte vankomisin ve meropenem ($p<0.001$), İVİG ($p=0.002$), ibuprofen tedavisi uygulanan ($p=0.033$) bebeklerde BPD sıklığı belirgin yüksekti. BPD saptanan ve saptanmayan hastaların özellikleri Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 7. İbuprofen tedavisi alan ve almayan hastaların özellikleri

	İbuprofen (+) (n=20)	İbuprofen (-) (n=53)	Total (n=73)	<i>p</i>
Gebelik yaşı (hf) (ort±SD)	27,4±2,2	29±2,2	28,8±2,4	<0,018
<28 hf n (%)	10 (50)	10 (18,8)	20 (27,4)	<0,05
28-32 hf n (%)	10 (50)	38 (71,7)	48 (65,8)	<0,05
>32 hf n (%)	0 (0)	5 (9,5)	5 (6,8)	
Doğum ağırlığı (gr) (ort±SD)	979±279	1144±270	1099±273,5	0,253
<1000 grn (%)	10 (50)	17 (32)	27 (37)	>0,05
1000-1500 grn (%)	10 (50)	36 (68)	46 (63)	>0,05
Cinsiyet				
Erkek n (%)	11 (55)	32 (60,3)	43 (58,9)	>0,05
Kız n (%)	9 (45)	21 (39,7)	30 (41,1)	>0,05
SGA n (%)	0 (0)	12 (22,6)	12 (16,4)	0,029
Antenatal steroid n (%)	14 (70)	42 (79,2)	56 (76,7)	0,295
EMR/Koryoamniyonit n (%)	5 (25)	13 (24,5)	18 (24,6)	1,000
Preeklampsi/Eklampsi n (%)	5 (25)	21 (39,5)	26 (35,6)	0,175
Hipertansiyon/ Kalp hastalığı n (%) n (%)	1 (5)	5 (9,4)	6 (8,2)	0,672
Oligohidramniyoz/anhidramniyoz n (%)	5 (25)	13 (24,5)	18 (24,6)	>0,05
Doğumda resüsitasyon n (%)	7 (35)	1 (1,8)	8 (11)	<0,001
Apgar skoru 5. dk(ort±SD)	7,1±0,8	7,8±1	7,6±1	>0,05
Baz fazlası	(-6,7) ±3,6	(-5,5) ±4	(-5,9)±3,7	0,280
Asfiksi n (%)	1 (5)	4 (7,5)	5 (6,8)	0,581
RDS n (%)	18 (90)	35 (66)	53 (72,6)	0,035
Erken sepsis				
Klinik sepsis n (%)	9 (45)	17 (32)	26 (35,6)	>0,05
Kültür pozitif sepsis n (%)	2 (10)	2 (3,7)	4 (5,4)	0,112
Geç sepsis				
Klinik sepsis n (%)	6 (30)	11 (20,7)	17 (23,2)	>0,05
Kültür pozitif sepsis n (%)	12 (60)	13 (24,5)	25 (34,2)	0,015
≥ Evre II NEK n (%)	5 (25)	3 (5,6)	8 (10,9)	0,511
AKI n (%)	6 (30)	1 (1,8)	7 (9,6)	0,001
Taburcu olanlarda BPD (n=65) (%)	9 (45)	16 (30,1)	25 (38,4)	0,041
Taburcu olanlarda ROP (n=65) (%)	3 (15)	4 (7,5)	7 (10,7)	0,220
Kardiyak anomali n (%)	3 (15)	3 (5,6)	6 (8,2)	>0,05
Hipotansiyon n (%)	6 (30)	7 (13,2)	13 (17,9)	0,095
Doğum ağırlığına ulaşma süresi (gün) ort±SD	10,3±3,7	9,2±3,6	9,5±3,7	>0,05
Tam enteral beslenmeye geçiş süresi (gün) ort±SD	24,3±10	21,9±16,9	22,5±15,09	0,144
Entübasyon süresi (gün) ort±SD	3,1±11,6	3,2±10	3,2±10,4	0,402
MV ihtiyacı n (%)	19 (95)	37 (69,8)	56 (76,7)	0,020
MV süresi (gün) ort±SD	17,3±16,2	12,8±24,9	14,9±23,7	0,056
Oksijen tedavi süresi (gün) ort±SD	37,8±33,4	25,9±43,9	28,8±41,7	0,026
Taburculukta vücut ağırlığı (gr) ort±SD	2395±444	2362±220	2370±510	0,441
Hastanede yatış süresi (gün) ort±SD	61,6±23,3	56,4±31,4	57,7±29,5	0,214
Mortalite n (%)	5 (25)	3 (5,7)	8 (11)	0,031

Tablo 8. AKI saptanan ve saptanmayan hastaların özellikleri

	AKI (+) (n=7)	AKI (-) (n=66)	Total (n=73)	p
Gebelik yaşı (hf) (ort±SD)	25,4±1,2	29,2±2,2	28,8±2,4	<0,018
<28 hf n (%)	7 (100)	13 (19,6)	20 (27,4)	<0,05
28-32 hf n (%)	0	48 (72,7)	48 (65,8)	
>32 hf n (%)	0	5 (7,5)	5 (6,8)	
Doğum ağırlığı (gr) (ort±SD)	804±183	1130±263	1099±273,5	0,253
<1000 gr n (%)	6 (85,7)	21(31,8)	27 (37)	<0,05
1000-1500 gr n (%)	1(14,3)	45 (68,1)	46 (63)	<0,05
Cinsiyet				
Erkek n (%)	6 (85,7)	37 (56)	43 (58,9)	>0,05
Kız n (%)	1 (14,3)	29 (43,9)	30 (41,1)	>0,05
SGA n (%)	0	12 (18,1)	12 (16,4)	
Antenatal steroid n (%)	5 (71,4)	51 (77,2)	56 (76,7)	0,661
EMR/Koryoamniyonit n (%)	3(42,8)	15 (22,7)	18 (24,6)	0,341
Preeklampsii/Eklampsii n (%)	0	26 (39,3)	26 (35,6)	
Hipertansiyon /Kalp hastalığı n (%)	0	7 (10,6)	7 (9,5)	
Oligohidramniyoz/anhidramniyoz n (%)	6 (85,7)	12 (18,1)	18 (24,6)	0,003
Doğumda resüsitasyon n (%)	2 (28,5)	6 (9)	8 (11)	0,162
Apgar skoru 5. dk (ort±SD)	6,4±1,8	7,7±0,9	7,6±1	<0,05
Baz fazlası	(-7,4) ±6,5	(-5,7) ±3,5	(-5,9)±3,7	>0,05
RDS n (%)	7(100)	46 (69,6)	53 (72,6)	0,179
Hemodinamik olarak anlamlı PDA n (%)	7 (100)	17 (25,7)	24 (32,9)	<0,001
Erken sepsis				
Klinik sepsis n (%)	3 (42,8)	23 (34,8)	26 (35,6)	>0,05
Kültür pozitif sepsis n (%)	1 (14,3)	3 (4,5)	4 (5,4)	0,529
Geç sepsis				
Klinik sepsis n (%)	1 (14,2)	16 (24,2)	17 (23,2)	0,426
Kültür pozitif sepsis n (%)	4 (57,1)	21 (31,8)	25 (34,2)	>0,05
≥ Evre II NEK n (%)	1 (14,3)	7 (10,6)	8 (10,9)	1,000
Taburcu olanlarda BPD (n=65) (%)	5 (71,4)	23 (34,8)	28 (41,1)	0,009
Taburcu olanlarda ROP(n=65) (%)	0	7 (10,6)	7 (10,7)	
Hipotansiyon n (%)	3 (42,8)	10 (15,1)	13 (17,9)	0,102
Doğum ağırlığına ulaşma süresi (gün) ort±SD	10,8±4,7	9,4±3,6	9,5±3,7	>0,05
Tam enteral beslenmeye geçiş süresi (gün) ort±SD	33±6,2	21,8±15,2	22,5±15,09	0,028
Entübasyon süresi (gün) ort±SD	14,7±22	2,1±7,7	3,2±10,4	<0,05
MV ihtiyacı n (%)	7 (100)	49 (74,2)	56 (76,7)	0,189
MV süresi (gün) ort±SD	22,3±18,5	13,5±23,3	14,9±23,7	>0,05
Oksijen tedavisi süresi (gün) ort±SD	54±26,9	27,6±42	28,8±41,7	0,026
Taburculukta vücut ağırlığı (gr) ort±SD	2956±288	2342±503	2370±510	0,032
Hastanede yatış süresi (gün) ort±SD	79,6±4,6	56,6±29,8	57,7±29,5	0,042
Mortalite n (%)	4 (57,1)	4 (6,06)	8 (11)	0,002

Taburcu edilen 65 hastadan 7'sinde (%9,6) ROP gelişti. Bu hastaların 6'sı evre I, 1'i evre III ROP olup, tümü takipte spontan olarak geriledi, tedavi gerekmedi. ROP gelişen hastaların tümünün doğum ağırlığı <1000 gr {700±55 gr (520-810)}, gebelik

yaşı ≤ 28 hf {26,2 \pm 1,3 (25-28)} idi. Doğum ağırlığı ve gebelik yaşı azaldıkça ROP sıklığında belirgin artış saptandı (p<0.001). ROP'lu bebeklerde kültür (+) GS (p<0.05), BPD (p:0.001), hipotansiyon (p:0.036) sıklığı, MV ihtiyacı (p:0.045) artmış; MV süresi (p=0.015), oksijen tedavi süresi (p=0.001), hastanede yatış süresi (p<0.001), TEB'e geçiş süresi (p<0.05) uzun ve taburculukta vücut ağırlığı (p=0.014) yüksek saptandı. Sepsis nedeniyle meropenem ve İVİG kullanan hastalarda ROP sıklığı istatistiki olarak anlamlı yüksekti (p<0.05). ROP saptanan ve saptanmayan hastaların özellikleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 9. BPD saptanan ve saptanmayan hastalara ait özellikler

	BPD (+)	BPD (-)	Total	p
	(n=25)	(n=40)	(n=65)	
Gebelik yaşı (hf) (ort\pmSD)	27.2 \pm 1,3	30.3 \pm 1,8	29 \pm 2,3	<0.05
<28 hf n (%)	13 (52)	2 (5)	15 (27,4)	<0.001
28-32 hf n (%)	12 (48)	33 (82,5)	45 (65,8)	<0.001
>32 hf n (%)	0	5 (12,5)	5 (6,8)	
Doğum ağırlığı (gr) (ort\pmSD)	922 \pm 252	1244 \pm 1221	1080 \pm 234	<0.001
<1000 gr n (%)	13 (52)	8 (20)	21 (32,3)	0.007
1000-1500 gr n (%)	12 (48)	32 (80)	44 (67,6)	<0.05
Cinsiyet				
Erkek n (%)	14 (56)	22 (55)	36 (55,3)	>0.05
Kız n (%)	11 (44)	18 (45)	29 (44,6)	>0.05
SGA n (%)	4 (16)	7 (17,5)	11 (16,9)	1.000
Antenatal steroid n (%)	21 (84)	30 (75)	51 (78,4)	0.390
EMR/Koryoamniyonit n (%)	9 (36)	7 (17,5)	16 (24,6)	<0.05
Preeklampsi/Eklampsi n (%)	6 (24)	19 (47,5)	25 (38,4)	0.058
Hipertansiyon /Kalp hastalığı n (%)	3 (12)	3 (7,5)	6 (9,2)	0.668
Oligohidramniyoz/anhidramniyoz n (%)	7 (28)	8 (20)	15 (23)	0.456
Doğumda resüsitasyon n (%)	5 (20)	1 (2,5)	6 (9,2)	0.028
Apgar skoru 5. dk (ort\pmSD)	7.2 \pm 0.8	8.1 \pm 0.8	7,5 \pm 1	<0.001
Baz fazlası	(-6,2) \pm 4,3	(-4,9) \pm 3,2	(-6,01) \pm 3,5	>0.05
RDS n (%)	23 (92)	23 (57,5)	46 (70,7)	0.003
Hemodinamik olarak anlamlı PDA n (%)	11 (44)	7 (17,5)	18 (27,6)	0,020
Erken sepsis				
Klinik sepsis n (%)	10 (40)	12 (30)	22 (33,8)	>0.05
Kültür pozitif sepsis n (%)	2 (8)	1 (2,5)	3 (4,6)	>0.05
Geç sepsis				
Klinik sepsis n (%)	7 (28)	9 (22,5)	16 (23,2)	0.168
Kültür pozitif sepsis n (%)	10 (40)	9 (22,5)	19 (34,2)	>0.05
\geq Evre II NEK n (%)	3 (12)	3 (7,5)	6 (10,9)	>0.05
AKI n (%)	0	3 (7,5)	3 (4,6)	
Taburcu olanlarda ROP (n=65) (%)	7 (28)	0	7 (10,7)	0.001
Hipotansiyon n (%)	5 (20)	3 (7,5)	8 (12,3)	0.243
Doğum ağırlığına ulaşma süresi (gün) ort\pmSD	10,7 \pm 4	8,9 \pm 3,4	9,7 \pm 3,5	>0.05
Tam enteral beslenmeye geçiş süresi (gün) ort\pmSD	31,4 \pm 19	16,3 \pm 7,3	22,2 \pm 16	<0.001
Entübasyon süresi (gün) ort\pmSD	5,2 \pm 11,9	1,7 \pm 2,8	3,2 \pm 5,6	0.001
MV ihtiyacı n (%)	23 (92)	25 (62,5)	48 (73,8)	0.008
MV süresi (gün) ort\pmSD	31,3 \pm 29	2,2 \pm 3,5	15 \pm 22,1	<0.001
Oksijen tedavi süresi (gün) ort\pmSD	64,6 \pm 46,5	4,7 \pm 5,9	28,3 \pm 39,4	<0.001
Taburculukta vücut ağırlığı (gr) ort\pmSD	2680 \pm 631	2150 \pm 238	2410 \pm 415	<0.001
Hastanede yatış süresi (gün) ort\pmSD	80,6 \pm 31	42 \pm 14,1	55 \pm 26,9	<0.001

Tablo 10. ROP saptanan ve saptanmayan hastalara ait özellikler

	ROP (+)	ROP (-)	Total	p
	(n=7)	(n=58)	(n=65)	
Gebelik yaşı (hf) (ort±SD)	26,2±1,3	29,5±2,1	29±2,3	0.011
<28 hf n (%)	5 (71,4)	10 (17,2)	15 (27,4)	<0,001
28-32 hf n (%)	2 (28,5)	43 (74,1)	45 (65,8)	<0,001
>32 hf n (%)	0	5 (8,6)	5 (6,8)	
Doğum ağırlığı (gr) (ort±SD)	700±55	1184±224	1080±234	<0.001
<1000 gr n (%)	7 (100)	14 (24,1)	21 (32,3)	<0.001
1000-1500 gr n (%)	0	44 (75,8)	44 (67,6)	
Cinsiyet				
Erkek n (%)	3 (42,8)	33 (56,8)	36 (55,3)	0.691
Kız n (%)	4 (57,1)	25 (43,1)	29 (44,6)	0.512
SGA n (%)	3 (42,8)	8 (13,7)	11 (16,9)	0,082
Antenatal steroid n (%)	6 (85,7)	45 (77,5)	51 (78,4)	1.000
EMR/Koryoamniyonit n (%)	3 (42,8)	13 (22,4)	16 (24,6)	>0,05
Preeklampsi/Eklampsi n (%)	3 (42,8)	22 (37,9)	25 (38,4)	>0,05
Hipertansiyon /Kalp hastalığı n (%)	0	6 (10,3)	6 (9,2)	
Oligohidramniyoz/anhidramniyoz n (%)	2 (28,5)	13 (22,4)	15 (23)	0.658
Doğumda resüsitasyon n (%)	2 (28,5)	4 (6,8)	6 (9,2)	0,122
Apgar skoru 5. dk (ort±SD)	7,1±1,0	7,8±0,9	7,5±1	0.109
Baz fazlası	(-6,8) ±3,8	(-5,3) ±3,7	(-6,01)±3,5	0.478
RDS n (%)	6 (85,7)	40 (83,3)	46 (70,7)	0.663
Hemodinamik olarak anlamlı PDA n (%)	3 (42,8)	15 (25,8)	18 (27,6)	0,385
Erken sepsis				
Klinik sepsis n (%)	3 (42,8)	19 (39,5)	22 (33,8)	0.643
Kültür pozitif sepsis n (%)	0	3 (5,1)	3 (4,6)	
Geç sepsis				
Klinik sepsis n (%)	1 (14,2)	16 (27,5)	17 (26,1)	0.262
Kültür pozitif sepsis n (%)	4 (57,1)	15 (25,8)	19 (29,2)	<0.05
≥ Evre II NEK n (%)	0	6 (10,3)	6 (10,9)	
AKI n (%)	0	3 (5,1)	3 (4,6)	
Taburcu olanlarda BPD (n=65) (%)	7 (100)	18 (31)	25 (38,4)	0.001
Hipotansiyon n (%)	3 (42,8)	5 (8,6)	8 (12,3)	0.036
Doğum ağırlığına ulaşma süresi (gün) ort±SD	12,4±4	9,2±3,6	9,7±3,5	0.064
Tam enteral beslenmeye geçiş süresi (gün) ort±SD	28,1±15,1	19,7±11,4	22,2±16	<0.05
Entübasyon süresi (gün) ort±SD	10±15,6	1,0±5,7	3,2±5,6	<0.001
MV ihtiyacı n (%)	7 (100)	35 (60,3)	42 (64,6)	0.045
MV süresi (gün) ort±SD	37,5±44,6	10,5±17,5	15±22,1	0.015
Oksijen tedavi süresi (gün) ort±SD	95,2±70	19,6±27,4	28,3±39,4	0.001
Taburculukta vücut ağırlığı (gr) ort±SD	2815±768	2301±439	2410±415	0.014
Hastanede yatış süresi (gün) ort±SD	109±42	50,6±19,8	55±26,9	<0.001

Çalışma süresince bir hastada spontan intestinal perforasyon, bir hastada faktör 7 eksikliği, biri ibuprofen tedavisi alan, diğeri almayan iki (%2,7) hastada evre I İKK

gelişti; hiçbirinde konvülsiyon veya posthemorajik hidrosefali görülmedi. Hastaların 61'ine (%83,6) fototerapi uygulandı.

Öyküden doğumdan önce annelerin hiç birine aminoglikozid, NSAİİ tedavi başlanmadığı; EMR veya koryoamniyonit saptananlara en sık ampisilin tedavisi verildiği öğrenildi. Doğumdan sonra, sepsis şüphesi olan bebeklere ve RDS saptanan bebeklere Grup B streptokok pnomonisinden ayırt edilemediği için profilaktik olarak ampisilin ve bir aminoglikozid (gentamisin/netilmisin) tedavisi başlandı. Hastaların medikasyonları Tablo 11'de belirtilmiştir.

Tablo 11. Hastalara izlem süresince verilen ilaçlar

	Toplam (n=73)
Ampisilin n (%)	64 (87,7)
Netilmisin n (%)	34 (46,6)
Gentamisin n (%)	40 (54,8)
Vankomisin n (%)	39 (53,4)
Meropenem n (%)	43 (58,9)
Sefotaksim n (%)	8 (11)
Metronidazol n (%)	39 (53,4)
Flukonazol n (%)	55 (75,3)
Dopamin/dobutamin n (%)	7 (9,5)
İVİG n (%)	19 (26)
Pentoksifilin n (%)	28 (38,4)
BPD önleyici tedavi n (%)	35 (47,9)
Kafein n (%)	63 (86,3)

Çalışmaya alınan hastaların 6'sı (%75) sepsis, 2'si (%25) solunum yetmezliği olmak üzere 8'i (%11) taburculuktan önce (5'i ilk 28 gün içinde, 3'ü 28. günden sonra) kaybedildi. Kaybedilen bebeklerin gebelik yaşı {26,5±2,7 (24-32) hf} (p<0.05) ve doğum ağırlığı {828±211 (580-1210) gr}(p:0.003) düşük olup, ilk saatte baz defisiti (p:0.015), kültür (+) GS (p:0.039), AKI (p:0.002), hipotansiyon (p:0.004) sıklığı artmış; entübasyon süresi (p<0.001), MV süresi (p<0.05) uzun saptandı. Kaybedilen ve yaşayan bebeklerin klinik özellikleri Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Kaybedilen ve yaşayan hastaların özellikleri

	Kaybedilen (+)	Yaşayan (-)	Total	p
	(n=8)	(n=65)	(n=73)	
Gebelik yaşı (hf) (ort±SD)	26.5±2,7	29,1±2,2	28,8±2,4	<0.05
<28 hf n (%)	5 (62,5)	15 (23)	20 (27,4)	<0.05
28-32 hf n (%)	3(37,5)	45 (69,2)	48 (65,8)	<0.05
>32 hf n (%)	0	5 (7,6)	5 (6,8)	
Doğum ağırlığı (gr) (ort±SD)	828±211	1132±262	1099±273,5	0.003
<1000 gr n (%)	6 (75)	21 (32,3)	27 (37)	<0.05
1000-1500 gr n (%)	2 (25)	44 (67,6)	46 (63)	<0.05
Cinsiyet				
Erkek n (%)	7 (87,5)	36 (55,3)	43 (58,9)	0,130
Kız n (%)	1 (12,5)	29 (44,5)	30 (41,1)	>0.05
SGA n (%)	1 (12,5)	11 (16,9)	12 (16,4)	1.000
Antenatal steroid n (%)	5 (62,5)	51 (78,4)	56 (76,7)	0.378
EMR/Koryoamniyonit n (%)	2 (25)	16 (24,6)	18 (24,6)	1.000
Preeklampsi/Eklampsi n (%)	1 (12,5)	25 (38,4)	26 (35,6)	0.245
Hipertansiyon /Kalp hastalığı n (%)	1 (12,5)	6 (9,2)	7 (8,4)	0.273
Oligohidramniyoz/anhidramniyoz n (%)	3 (37,5)	15 (23)	18 (24,6)	0.398
Doğumda resüsitasyon n (%)	2 (25)	6 (9,2)	8 (11)	0.210
Apgar skoru 5. dk (ort±SD)	6,7±1,6	7,7±0,9	7,6±1	0.057
Baz fazlası	(-9,2) ±3,9	(-5,4) ±3,7	(-5,9)±3,7	0.015
RDS n (%)	7 (87,5)	46(70)	53 (72,6)	0.432
Hemodinamik olarak anlamlı PDA n (%)	6 (75)	18 (27,6)	24 (32,9)	0,013
Erken sepsis				
Klinik sepsis n (%)	4 (50)	22 (33,8)	26 (35,6)	0,390
Kültür pozitif sepsis n (%)	1(12,5)	3 (4,6)	4 (5,4)	>0.05
Geç sepsis				
Klinik sepsis n (%)	1 (12,5)	16 (24,6)	17 (23,2)	>0.05
Kültür pozitif sepsis n (%)	6 (75)	19 (29,2)	25 (34,2)	0.039
≥ Evre II NEK n (%)	1 (12,5)	7 (10,7)	8 (10,9)	1.000
AKI n (%)	4 (50)	3 (4,6)	7 (9,6)	0.002
Taburcu olanlarda BPD (n=65) (%)	3 (37,5)	25 (38,4)	28 (41,1)	0.065
Taburcu olanlardaROP (n=65) (%)	0	7 (10,7)	7 (9,6)	
Hipotansiyon n (%)	5 (62,5)	8 (12,3)	13 (17,9)	0.004
Doğum ağırlığına ulaşma süresi (gün) ort±SD	8,8±3,2	9,6±3,7	9,5±3,7	<0.05
Tam enteral beslenmeye geçiş süresi (gün) ort±SD	33±2,8	19±15,2	22,5±15,09	0.103
Entübasyon süresi (gün) ort±SD	13±21	2±7,7	3,2±10,4	<0.001
MV ihtiyacı n (%)	8 (100)	48 (73,8)	56 (76,7)	0.185
MV süresi (gün) ort±SD	28,5±30,4	13,4±23	14,9±23,7	<0.05

Bebeklerin ortalama hastanede kalma süresi 57,7±29,5(13-178) gün, taburculukta vücut ağırlığı 2370,4±510,7 (1810-3940) gr idi. Doğum ağırlığı küçüldükçe hastanede yatış süresinin uzadığı saptandı (p<0.001). Doğum ağırlığı <1000 gr olan bebeklerin hastanede yatış süreleri (80,7±35,3), ≥1000 gr bebeklerin

hastanede yatış sürelerinden (46,7±18,3) istatistiksel olarak anlamlı uzundu (p<0.001).

Böbrek Fonksiyonlarının Zamana göre Değişimi

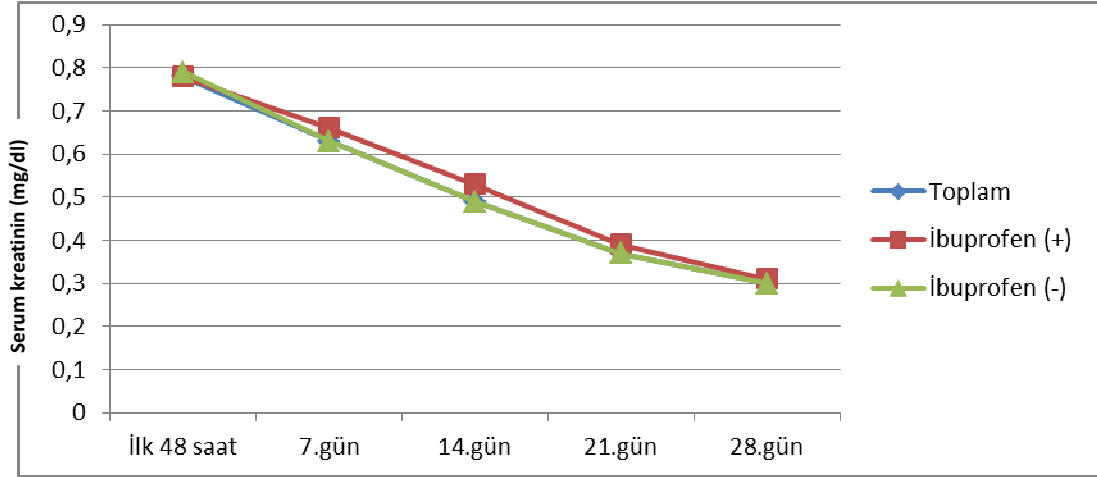
İbuprofen alan ve almayan bebeklerin ilk 48 saatte, 7., 14., 21. ve 28. günde SCr, BUN düzeyleri ve idrar miktarları arasında, ilk 48 saatte ve 28. günde üNGAL düzeyleri arasında fark saptanmazken (p>0.05); ibuprofen alan grupta, 7., 14., 21. günlerde üNGAL düzeylerinin belirgin yüksek (sırası ile p=0.028, p=0.021 ve p=0.010) olduğu saptandı. SCr, BUN, üNGAL düzeyleri ve idrar miktarının zamana göre değişimi değerlendirildiğinde, her iki grupta SCr, BUN ve üNGAL düzeylerinin postnatal yaş arttıkça istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı (p<0.001), idrar miktarının değişmediği (p>0.05) görüldü. Çalışmaya alınan hastaların böbrek fonksiyon testleri ve üNGAL düzeyleri gösterilmiştir (Tablo 13, Şekil 1, Şekil 2).

Tablo 13. İbuprofen tedavisi alan ve almayan hastaların böbrek fonksiyon testleri

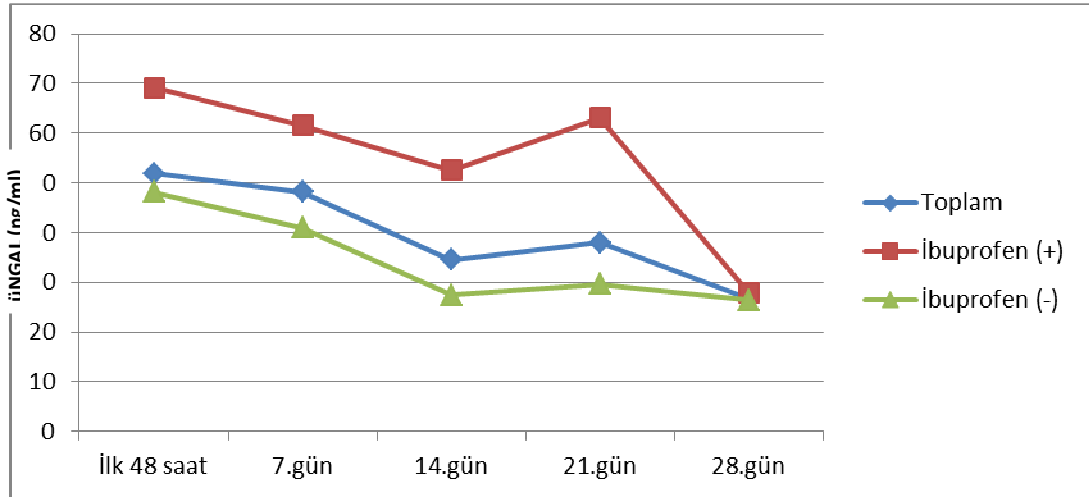
	İbuprofen (+) (n=20)	İbuprofen (-) (n=53)	Toplam (n=73)	P**
Serum kreatinin (mg/dl) ort±SD				
İlk 48 saat	0,78±0,14	0,79±0,20	0,78±0,20	>0,05
7.gün	0,66±0,23	0,63±0,27	0,63±0,26	>0,05
14.gün	0,53±0,19	0,47±0,28	0,49±0,26	>0,05
21.gün	0,39±0,14	0,37±0,14	0,37±0,14	>0,05
28.gün	0,31±0,10	0,30±0,12	0,30±0,12	>0,05
p*	<0,001	<0,001	<0,001	
Serum BUN (mg/dl) ort±SD				
İlk 48 saat	22,4±6,1	18,2±10	19,1±9,3	>0,05
7.gün	28,1±12,3	20,9±13,8	23,3±14,2	0,066
14.gün	17±10	14,5±8,8	15,1±9,2	>0,05
21.gün	12,6±7,8	12,1±6,9	12,2±7,1	>0,05
28.gün	9,4±7,5	11,9±6,9	11,3±7,1	>0,05
p*	<0,001	<0,001	<0,001	
İdrar çıkışı (ml/kg/sa) ort±SD				
İlk 48 saat	3,6±1,4	3,9±1,3	3,9±1,3	>0,05
7.gün	4,8±1,3	4,9±1,3	4,9±1,3	>0,05
14.gün	5±1,2	4,6±1	4,7±1,1	>0,05
21.gün	4,7±0,6	4,5±1	4,5±1,0	>0,05
28.gün	4,7±1	4,7±1	4,6±1,0	>0,05
p*	0,061	>0,05	>0,05	
üNGAL (ng/ml) ort±SD				
İlk 48 saat	69,2±66	48,2±44,6	51,9±49,7	>0,05
7.gün	61,6±43,6	41±43,6	48,2±46,1	0,028
14.gün	52,6±41,7	27,4±17,8	34,5±28,1	0,021
21.gün	63,1±88,9	29,6±35,9	38,0±55,3	0,010
28.gün	9,4±7,5	11,9±6,9	11,3±7,1	>0,05
p*	<0,001	<0,001	<0,001	

*Friedman test

**Mann-Whitney-U test



Şekil 1. İbuprofen alan ve almayan grupların serum kreatinin düzeylerinin değişimi



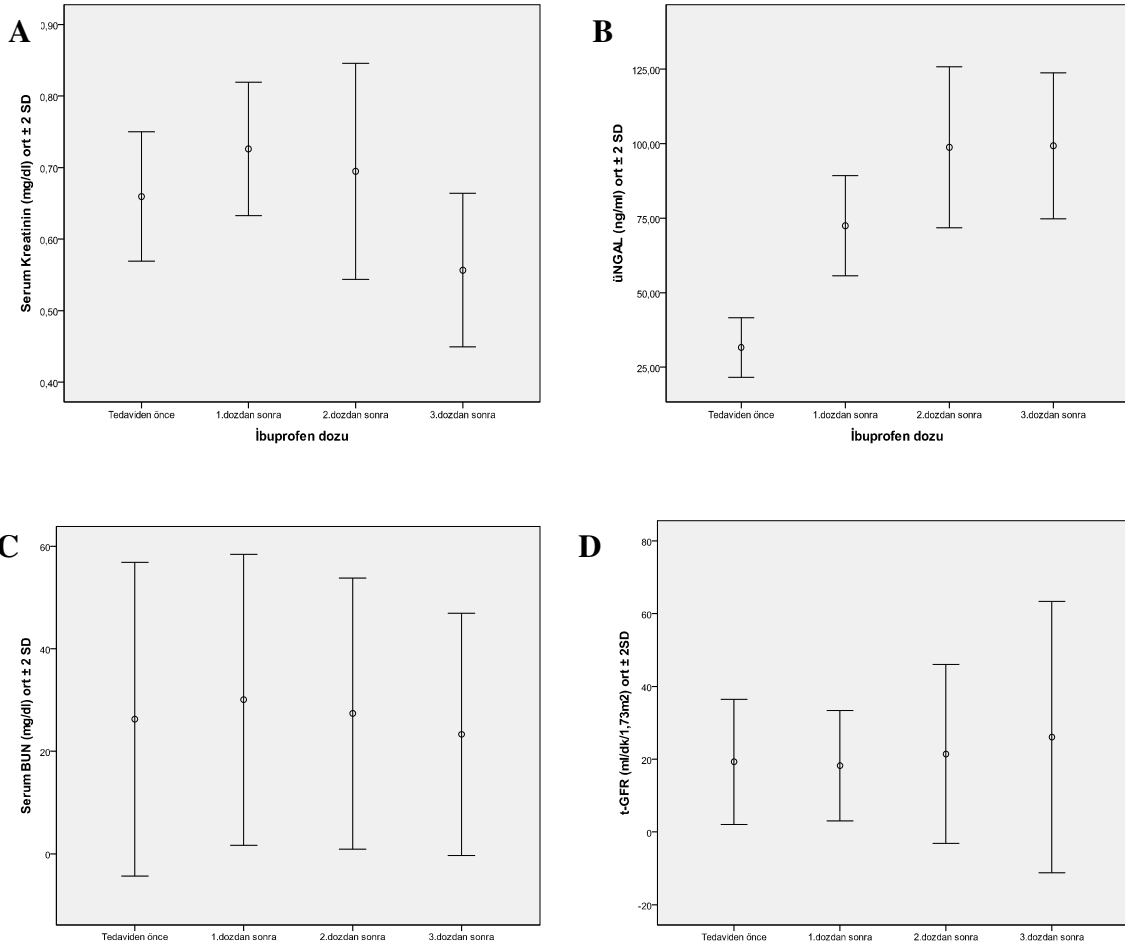
Şekil 2. İbuprofen alan ve almayan grupların üNGAL düzeylerinin değişimi

İbuprofenle Tedavi Edilen Hastalarda Böbrek Fonksiyonları

İbuprofen tedavisinin ilk dozundan sonra ortalama SCr, BUN düzeylerinde istatistiki olarak anlamlı olmayan artış, t-GFR’de azalma, ikinci dozdan sonra tedavi bitimine kadar SCr, BUN düzeylerinde istatistiki olarak anlamlı düşme (sırasıyla $p<0.001$, $p:0.002$), t-GFR’de artma ($p<0.001$) saptandı. İbuprofen tedavisinden önceki düzeylere göre, üNGAL düzeyleri her dozdan sonra istatistiki olarak anlamlı artış gösterdi (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$) (Şekil 3). İbuprofen tedavisi süresince günlük ağırlık kaybı azalırken ($p<0.001$); idrar çıkışı değişmedi. İbuprofen alan 20 bebekte tedavi süresince renal fonksiyonların değişimi Tablo 14’ de gösterilmiştir.

Tablo 14. İbuprofenle tedavi edilen hastaların böbrek fonksiyon testleri

	İbuprofenin tedavisinden önce ort±SD	İbuprofenin 1.dozundan sonra ort±SD	İbuprofenin 2.dozundan sonra ort±SD	İbuprofenin 3.dozundan sonra ort±SD	p
Serum kreatinin (mg/dl)	0,67±0,2	0,72±0,21	0,69±0,32	0,55±0,22	<0,001
Serum BUN (mg/dl)	26,2±15,3	30±14,1	27,3±13,2	23,3±11,8	0,002
İdrar çıkışı (ml/kg/sa)	4,5±1,6	4,6±1,6	4,5±0,9	4,8±1,3	0,102
Günlük ağırlık kaybı (%)	5,8±4,6	4,6±4,4	3,3±2,9	2,1±2,5	<0,001
t-GFR (ml/dk/1,73m ²)	19,2±8,6	18,2±7,5	21,4±12,2	26±18,6	<0,001
üNGAL (ng/ml)	31,6±21,7	72,4±36,6	98,7±52,7	99,2±49	<0,001



Şekil 3. İbuprofen tedavi grubunda böbrek fonksiyon testleri A) SCr düzeylerinin değişimi B) üNGAL düzeylerinin değişimi C) BUN düzeylerinin değişimi D) t-GFR düzeylerinin değişimi

İbuprofenle AKI Gelişen ve Gelişmeyen Hastalarda Böbrek Fonksiyonları

PDA'nın kapatılması için oral ibuprofen tedavisi verilen 20 hastanın 6'sında (%30) nonoligürik AKI gelişti.

AKI gelişen hastalarda ibuprofen tedavisinden sonra, t-GFR ve idrar çıkışı bakımından istatistiksel olarak fark saptanmazken; tedaviden önceki düzeylere göre ilk ve ikinci ibuprofen dozundan sonra ortalama SCr düzeylerinin yükseldiği, üçüncü dozdan sonra düştüğü; ancak farkın anlamsız olduğu görüldü (p:0.972); AKI gelişmeyen hastalarda ise, ilk ibuprofen dozundan sonra ortalama SCr düzeyinin değişmediği, ikinci dozdan itibaren istatistiki olarak anlamlı düştüğü görüldü (p<0.001) saptandı. AKI gelişmeyen hastalarla karşılaştırıldığında, AKI gelişen hastalarda ilk ibuprofen dozundan önce ortalama idrar miktarının fazla (p<0.009), ilk ibuprofen dozundan sonra BUN düzeyinin yüksek olduğu (p:0.046) saptandı. İbuprofen tedavisiyle AKI gelişen grupta daha belirgin olmak üzere her iki grupta, tedaviden önceki düzeye göre her dozdan sonra ortalama üNGAL düzeylerinin belirgin arttığı (sırasıyla p<0.007, p<0.006); ancak AKI (+) ve AKI (-) gruplar arasında üNGAL düzeyleri bakımından istatistiki fark olmadığı görüldü. İbuprofen verilmeyen hastaların 7. gün üNGAL düzeyleriyle ibuprofen verilen AKI (+) ve AKI (-) hastaların ibuprofenin ilk dozundan sonraki üNGAL düzeyleri karşılaştırıldığında, ibuprofen verilen AKI (+) ve AKI (-) bebeklerde üNGAL düzeyleri belirgin yüksek bulundu (sırasıyla p:0.003, p:0.005). İbuprofenle AKI gelişen ve gelişmeyen hastaların böbrek fonksiyon testleri gösterilmiştir (Tablo 15, Şekil 4, Şekil 5, Şekil 6, Şekil 7).

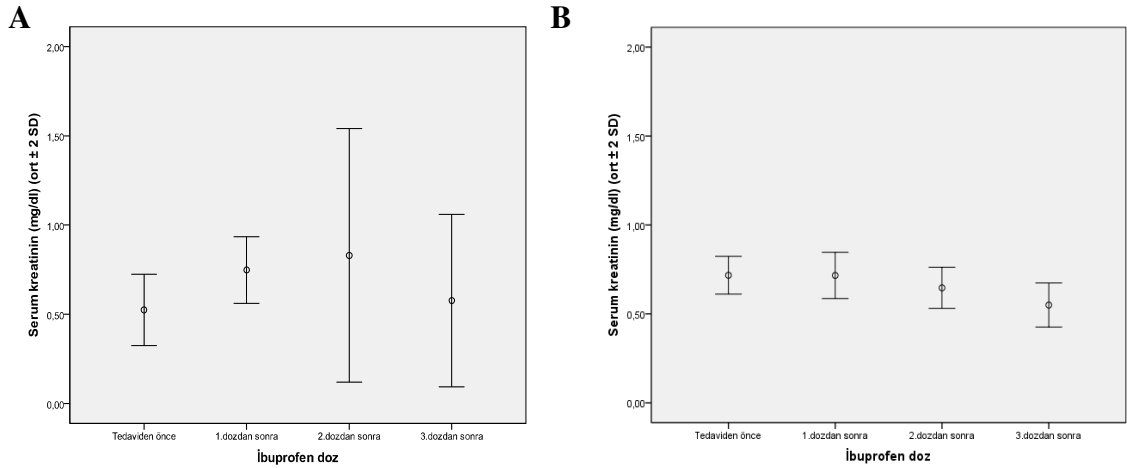
İbuprofene bağlı AKI gelişen hastaların böbrek fonksiyonları incelendiğinde, ibuprofenin ilk dozundan sonraki üNGAL düzeyi ile ibuprofenin ikinci ve üçüncü dozlarından sonraki SCr düzeyleri arasında (sırasıyla; r=0,713, p=0,001, r=0,582, p=0,018), ibuprofenin ikinci dozundan sonraki üNGAL düzeyi ile ibuprofenin ikinci ve üçüncü dozlarından sonraki SCr düzeyleri arasında (sırasıyla; r=0,788, p<0,001, r=0,620, p=0,010), ibuprofenin üçüncü dozundan sonraki üNGAL düzeyi ile ibuprofenin üçüncü dozundan sonraki SCr düzeyi arasında (r=0,549, p=0,028) anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Tablo 15.İbuprofenle AKI gelişen ve gelişmeyen hastaların böbrek fonksiyon testleri

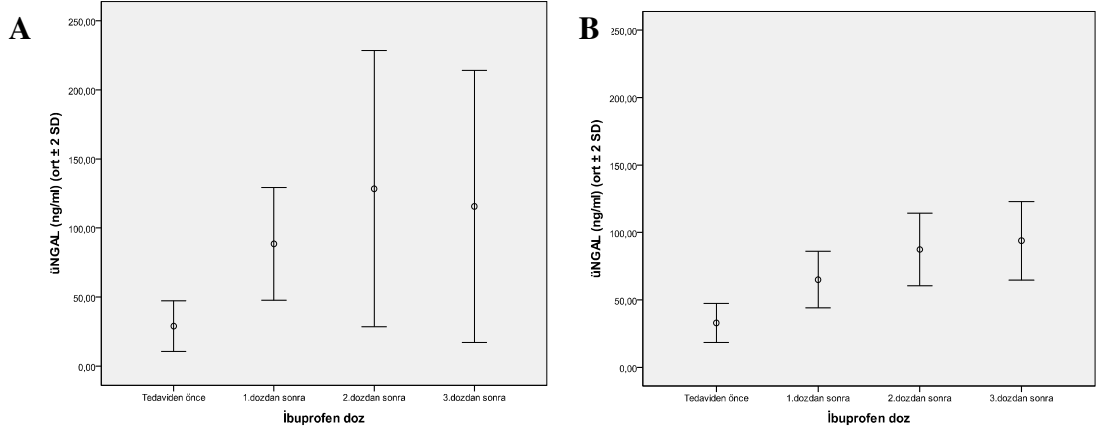
	İbuprofen tedavi öncesi ort±SD	İbuprofenin 1.doz sonrası ort±SD	İbuprofenin 2.doz sonrası ort±SD	İbuprofenin 3.doz sonrası ort±SD	<i>p</i> **
Serum kreatinin (mg/dl)					
AKI (-)	0,71±0,19	0,71±0,23	0,63±0,20	0,55±0,20	<0,001
AKI (+)	0,52±0,18	0,74±0,17	0,83±0,57	0,57±0,30	0,972
<i>p</i> *	0,062	0,968	0,622	0,703	
üNGAL (ng/ml)					
AKI (-)	32,8±23,9	65±34,7	87±44,4	93,8±45,8	0,006
AKI (+)	28,8±17,4	88,5±38,7	128,4±80,5	115,5±61,8	0,007
<i>p</i> *	0,966	0,21	0,246	0,684	
Serum BUN (mg/dl)					
AKI (-)	23,8±12,3	28,5±12	25,3±9,5	20,8±7,5	0,281
AKI (+)	33,5±22,7	34,7±20,7	33,5±21,7	30,7±19,7	0,011
<i>p</i> *	0,106	0,046	0,173	0,316	
İdrar çıkışı (ml/kg/sa)					
AKI (-)	3,9±1	4,4±1,5	4,6±1	4,7±1,1	0,430
AKI (+)	6,5±1,7	5,3±1,9	4±0,37	5,2±2,1	0,392
<i>p</i> *	0,009	0,312	0,298	0,624	
t-GFR (ml/dk/1,73 m²)					
AKI (-)	17,5±7,7	18,2±8,2	20,3±10	25±17,5	0,673
AKI (+)	24,9±9,8	18,1±5,9	25±19,3	29,3±24,6	0,972
<i>p</i> *	0,109	0,779	0,391	0,956	

*Friedman test

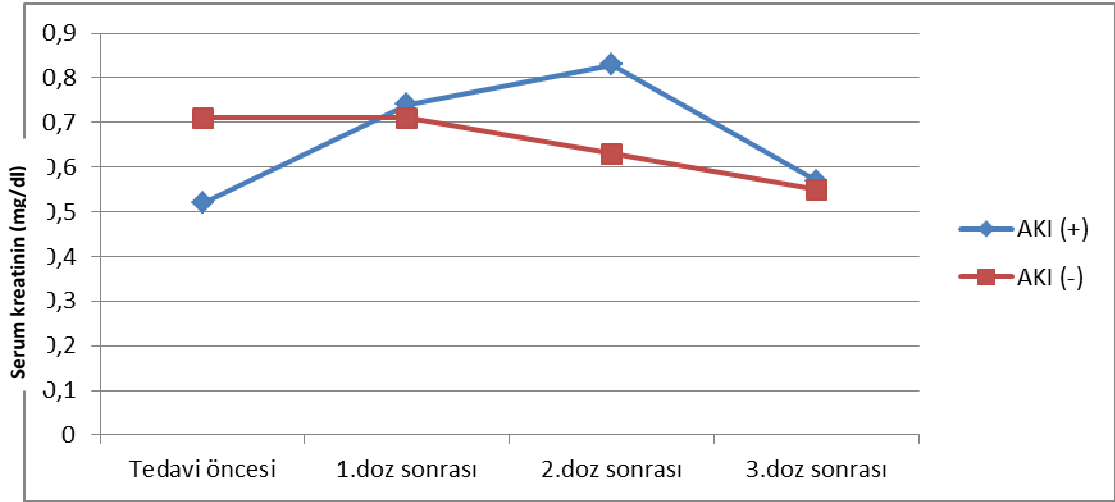
**Mann-Whitney-U test



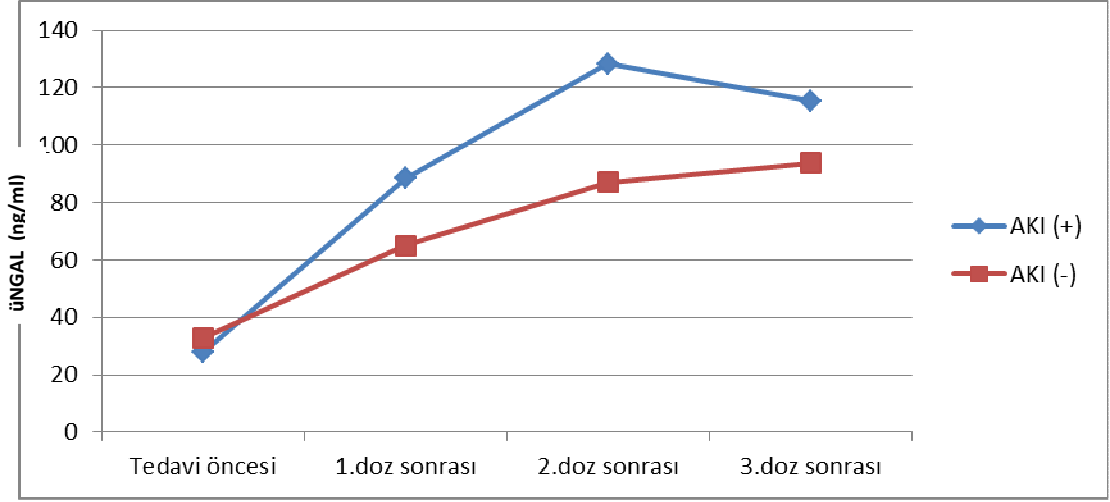
Şekil 4. İbuprofen tedavisiyle AKI gelişen ve gelişmeyen hastalarda S_{Cr} düzeyleri A) AKI gelişenlerde S_{Cr} düzeyleri B) AKI gelişmeyenlerde S_{Cr} düzeyleri



Şekil 5. İbuprofen tedavile AKI gelişen ve gelişmeyen hastalarda üNGAL düzeyleri
A) AKI gelişenlerde üNGAL düzeyleri B) AKI gelişmeyenlerde üNGAL düzeyleri



Şekil 6. İbuprofen tedavisiyle AKI gelişen ve gelişmeyen hastalarda SCr düzeyleri



Şekil 7. İbuprofen tedavisiyle AKI gelişen ve gelişmeyen hastalarda üNGAL düzeyleri

KLİNİK ÖZELLİKLER ve üNGAL İLİŞKİSİ

Doğum ağırlığına göre hastaların üNGAL düzeyleri değerlendirildiğinde, <1000 gr, ≥1000 gr bebeklerin postnatal yaşları artıka ilk 48 saatten itibaren yaşamlarının 7., 14 ve 28. günlerinde üNGAL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ($p<0.002$, $p<0.001$) ve üNGAL düzeyleri ile postnatal yaş arasında negatif korelasyon saptandı ($r= - 0.09$, $p=0.16$). Doğum ağırlığı ≥1000 gr olan bebeklere göre, doğum ağırlığı <1000 gr olan bebeklerde ilk 48 saatte ($p:0.008$), 7. günde ($p<0.001$), 14. günde ($p<0.001$), 21. günde ($p<0.001$) ve 28. günde ($p:0.001$) üNGAL düzeyleri istatistiki olarak anlamlı yüksekti (Şekil 8). Hastaların doğum ağırlığına göre üNGAL düzeyleri Tablo 16’da gösterilmiştir.

Cinsiyetlere göre hastaların üNGAL düzeyleri değerlendirildiğinde, tüm bebeklerin ilk 48 saat, 7., 14., 21. ve 28. günlerinde üNGAL düzeylerinde arasında istatistiksel olarak fark görülmedi ($p>0.05$).

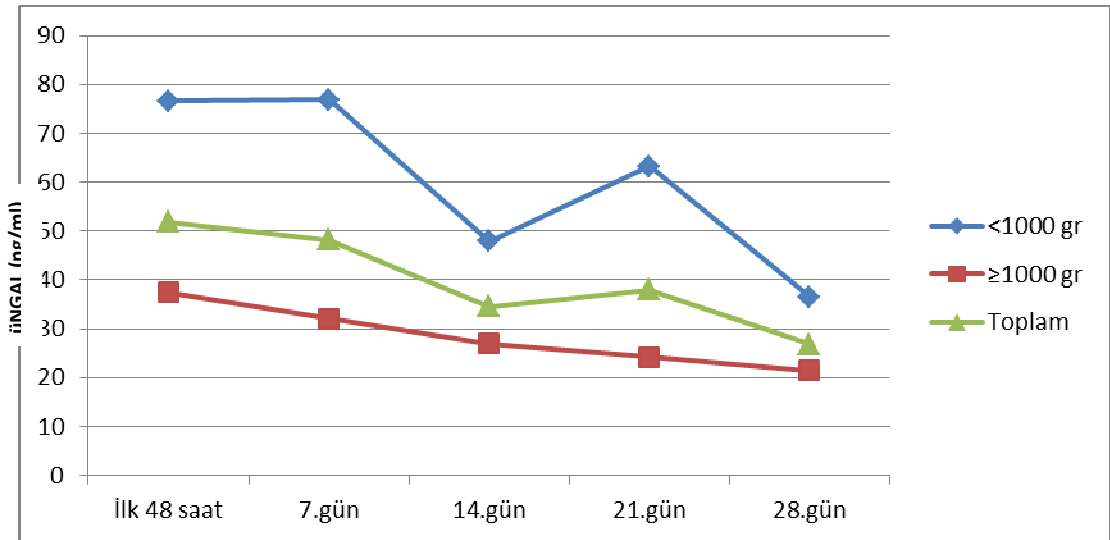
Annelerinde EMR/koryoamniyonit saptanan bebeklerde, saptanmayanlara göre üNGAL düzeyleri ilk 48 saatte {(sırasıyla 73,8 ng/ml (15,3-208) ve 43,9 ng/ml (7,1-189), $p=0.015$ } ve 7. günde {(sırasıyla 71,7ng/ml (11,9-206), 41,5 ng/ml (9,8-184), $p=0.021$ } istatistiki olarak anlamlı yüksek saptandı.

Tablo 16. Hastaların doğum ağırlıklarına göre üNGAL düzeyleri

üNGAL (ng/ml)	<1000 gr (n=27) ort±SD	≥1000 gr (n=46) ort±SD	Toplam (n=73) ort±SD	P**
İlk 48 saatte	76,6±66,6	37,4±28,3	51,9±49,7	0.008
7.gün	76,9±60,8	32±23,7	48,2±46,1	<0.001
14.gün	47,9±34	27±21,6	34,5±28,1	<0.001
21.gün	63,3±75	24,2±34,8	38,0±55,3	<0.001
28.gün	36,5±35,8	21,5±22	26,8±28,2	0.001
p*	<0,002	<0.001	<0,001	

*Friedman test

**Mann-Whitney-U test



Şekil 8. Hastaların doğum ağırlıklarına göre üNGAL düzeyleri

Asfiktik hastalarda asfiktik olmayanlara göre ilk 48 saatte ortalama üNGAL düzeylerinin daha yüksek olduğu ($99,1\pm 92,1$ ve $48,4\pm 44,4$); ancak istatistiki olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p: 0.275$). Asfiktik hastalarda asfiktik olmayanlara göre 7., 14., 21. ve 28. günlerde de üNGAL düzeyleri bakımından fark saptanmadı ($p>0.05$).

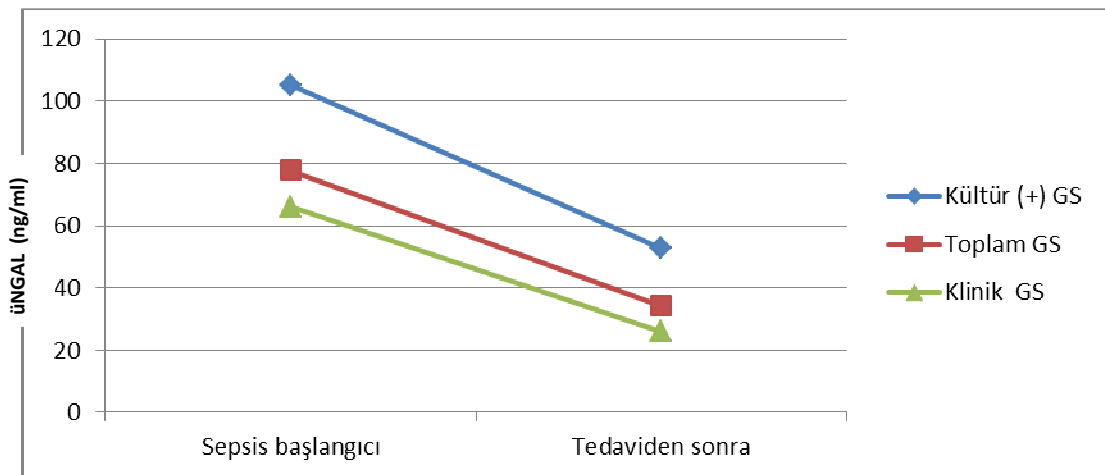
RDS'li hastalarda ilk 48 saatte üNGAL düzeylerinin RDS olmayanlara göre daha yüksek olduğu ($54,9\pm 54,3$ ve $43,9\pm 34,5$); ancak istatistiki olarak anlamlı

olmadığı saptandı (p:0.916). RDS'li hastalarda RDS olmayanlara göre 7., 14., 21. ve 28. günlerde üNGAL düzeyleri arasında fark saptanmadı (p>0.05).

Sepsis saptanan ve saptanmayan hastalar üNGAL düzeyleri bakımından değerlendirildiğinde, hem klinik ES, hem de kültür pozitif olmak üzere ES olgularında ilk 48 saatte üNGAL düzeyleri yüksek saptanmakla birlikte (56,6±52,5 ve 48,6±48, p:0.456), fark istatistiki olarak anlamlı değildi (p>0.05). ES'li hastalarda ES olmayanlara göre 7., 14., 21. ve 28. günlerde üNGAL düzeyleri arasında fark saptanmadı (p>0.05). GS olgularında sepsis tedavisinin başlangıcında ortalama üNGAL düzeyleri (77,9±71,9 ng/ml), tedaviden sonraki (34,2±27,8 ng/ml) düzeylere göre istatistiki olarak anlamlı yüksek saptandı (p<0.001). Aynı zamanda kültür pozitif GS olgularında sepsis tedavisinin başlangıcında ortalama üNGAL düzeyleri (105,2±75,5 ng/ml), tedaviden sonraki (58,2±38,6 ng/ml) düzeylere göre istatistiki olarak anlamlı yüksek saptandı (p<0.001) (Tablo 17, Şekil 9).

Tablo 17. GS ile üNGAL arasındaki ilişki

üNGAL (ng/ml)	Sepsis başlangıcı ort±SD	Tedaviden sonra ort±SD	p
Kültür (+) GS	105,2±75,5	52,8±39,6	<0.007
Klinik GS	66,07±68,57	26,16±16,02	<0.001
Toplam GS	77,9±71,9	34,2±27,8	<0.001



Şekil 9. Geç sepsis ile üNGAL arasındaki ilişki

NEK gelişen hastalar üNGAL düzeyleri bakımından değerlendirildiğinde, tanı başlangıcında yüksek olan ortalama üNGAL düzeyinin ($60,2\pm 50,2$ ng/ml), tedavi sonunda düştüğü ($36,8\pm 29$ ng/ml), ancak farkın istatistiki olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0.074$). \geq Evre II NEK gelişen hastalar üNGAL düzeyleri bakımından değerlendirildiğinde, tanı başlangıcında yüksek olan ortalama üNGAL düzeyinin ($55,41\pm 60,4$ ng/ml), tedavi sonunda ($54,3\pm 42,5$ ng/ml), istatistiki olarak anlamlı düşmediği görüldü ($p=0.933$).

BPD saptanan hastalar ile BPD saptanmayanlar üNGAL düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında, ilk 48 saatte, postnatal 7., 14., 21. ve 28. günlerde üNGAL düzeyleri BPD saptanan hastalarda anlamlı yüksek saptandı (sırası ile; $p=0.033$, $p=0.002$, $p=0.042$, $p=0.037$ ve $p=0.031$). BPD'li bebeklerde üNGAL düzeyleri Tablo 18'de gösterilmiştir. BPD'nin ön görülmesinde, ROC eğrisi analizi değerlendirildiğinde, doğumdan sonra ilk 48 saatteki üNGAL düzeyi için cutoff değeri 30.21 ng/ml alındığında *area under the curve* (AUC:0.658, $p=0.033$) olup, sensitivitesi %80, spesifitesi %53, 7. gündeki üNGAL düzeyi için cutoff değeri 31.54 ng/ml alındığında AUC:0.734, $p=0.002$ olup, sensitivitesi %80, spesifitesi %70 olarak saptandı (Tablo 20, Şekil 10).

Tablo 18. BPD ile üNGAL ilişkisi

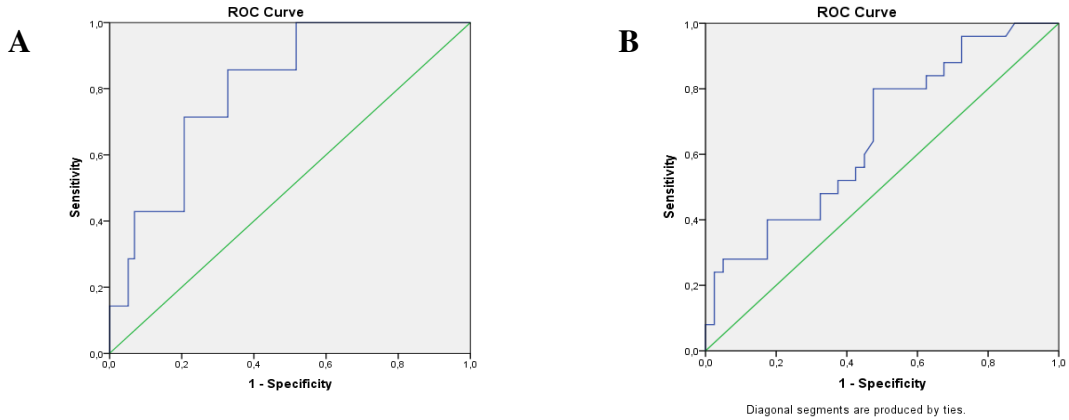
üNGAL (ng/ml)	BPD (+) (n=25) ort±SD	BPD (-) (n=40) ort±SD	p
İlk 48 saat	74±64,9	42,5±37,6	0.033
7. gün	65,5±53	32,1±27,6	0.002
14. gün	40,4±35,1	27,3±19,4	0.042
21. gün	50,8±61	23,2±15,8	0.037
28. gün	32±27,3	19,5±13,2	0.031

ROP tanısı alan ve ROP gelişmeyen hastalar üNGAL düzeyleri bakımından değerlendirildiğinde, ROP gelişen hastalarda doğumdan sonra ilk 48 saatte, 7., 14., 21. ve 28. günlerde üNGAL düzeyleri istatistiki olarak anlamlı yüksek bulundu (sırası ile $p=0.009$, $p=0.014$, $p=0.009$, $p=0.004$ ve $p=0.029$). ROP'lu bebeklerde üNGAL düzeyleri Tablo 19 ve Şekil 11'de gösterilmiştir. ROP'un ön görülmesinde, ROC eğrisi analizi değerlendirildiğinde, doğumdan sonra ilk 48 saatteki üNGAL

düzeyi için cutoff değeri 47.87 ng/ml alındığında AUC:0.803, p=0.009 olup, sensitivitesi %86, spesifitesi %68, 7. gündeki üNGAL düzeyi için cutoff değeri 41.06 ng/ml alındığında AUC:0.786, p=0.014 olup, sensitivitesi %86, spesifitesi %69 olarak saptandı (Tablo 20, Şekil 10).

Tablo 19. ROP ile üNGAL ilişkisi

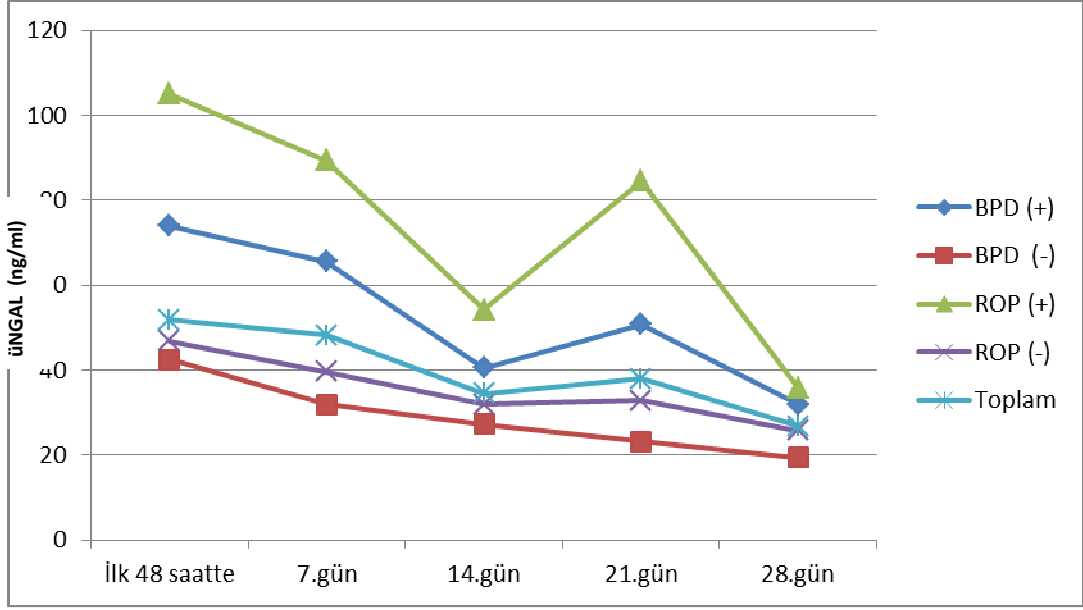
üNGAL (ng/ml)	ROP (+) (n=7) ort±SD	ROP (-) (n=58) ort±SD	p
İlk 48 saatte	105±70	46,9±44,8	0.009
7.gün	89,3±78,1	39,7±32,9	0.014
14.gün	54,3±31,6	31,9±27,4	0.009
21.gün	84,5±95	32,9±47,5	0.004
28.gün	35,9±19,6	25,7±29,3	0.029



Şekil 10. ROP ve BPD'de üNGAL'nin ROC eğrisi A) ROP B) BPD

Tablo 20. ROP ve BPD'de üNGAL'nin tanısal göstergeleri

Gün	AUC	p değeri	Cutoff	Sensivite	Spesifite
BPD					
İlk 48 saat	0.658	0.033	30.21	%80	%53
7.gün	0.734	0.002	31.54	%80	%70
14.gün	0.651	0.042	19.57	%80	%53
21.gün	0.655	0.037	15.91	%80	%38
28.gün	0.660	0.031	13.1	%84	%40
ROP					
İlk 48 saat	0.803	0.009	47.87	%86	%68
7.gün	0.786	0.014	41.06	%86	%69
14.gün	0.805	0.009	29.91	%86	%67
21.gün	0.839	0.004	24.12	%86	%69
28.gün	0.754	0.029	19.21	%86	%63



Şekil 11. BPD ve ROP hastalarında haftalık üNGAL düzeyleri

Mortalite bakımından üNGAL düzeyleri değerlendirildiğinde, ilk 48 saatte, 7., 21. ve 28. günlerdeki üNGAL düzeyleri yaşayanlarla farklı bulunmazken ($p>0.05$); kaybedilen bebeklerde 14. gün üNGAL düzeyleri yaşayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.013$). Mortalite ile üNGAL düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21. Mortalite ile üNGAL ilişkisi

üNGAL (ng/ml)	KAYBEDİLEN ort±SD	YAŞAYAN ort±SD	p
İlk 48 saat	30±16	54,6±51	0.197
7.gün	78,4±68,2	45±42,6	0.227
14.gün	62,5±32	32,3±27,1	0.013
21.gün	129±145,3	33,8±46,2	0.097
28.gün	81±93	24,3±20,6	0.081

TARTIŞMA

Son yıllarda, dünyada ve ülkemizde perinatal ve neonatal bakımdaki olumlu gelişmeler VLBW bebeklerin hayatta kalma olasılıklarını artırmıştır. Prematüre bebeklerin yaşam şanslarının artması ile birlikte prematüriğe bağlı komplikasyonların görülme sıklığını da artırmıştır. Neonatolojideki hızlı gelişmelere rağmen prematüre bebekler ölüm ve hastalıklar açısından hala term bebeklere göre yüksek risk altındadırlar. Yenidoğan dönemindeki tüm perinatal komplikasyon ve ölümlerin yaklaşık %85'i preterm yenidoğanlarda gelişir. Bu nedenle, prematürelere perinatal asfiksi, RDS, böbrek yetmezliği, sepsis, NEK, İKK, BPD, ROP gibi hastalıkların daha dikkatli incelenmesi gerekmektedir (93).

VLBW bebeklerde mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli sorunlardan biri de daha önce akut böbrek yetmezliği olarak adlandırılan akut böbrek hasarıdır. AKI, oligüri olsun ya da olmasın SCr konsantrasyonunda akut bir artış ile karakterizedir. AKI tanısının, SCr'deki artışa dayanılarak konulması, kreatininin özellikle yenidoğanlarda AKI tanısında geç ve güvenilir bir belirteç olması, neonatal AKI tanısında tam bir görüş birliği olmaması nedeniyle, yenidoğanlarda AKI sıklığı tam olarak bilinmemektedir (93).

Literatürde preterm bebeklerde AKI sıklığı ve mortalite oranı ile ilgili birçok çalışma yayınlanmıştır; doğum ağırlığı azaldıkça AKI sıklığının arttığı bildirilmiştir. YYBÜ'sine yatırılan yenidoğanlarda AKI sıklığı %6-24 olarak bildirilmektedir (94). Bolat ve arkadaşlarının (95) çalışmasında, YYBÜ'nde izlenen bebeklerin %8,4'ünde, doğum ağırlığı <1500 gr bebeklerin %34,5'inde AKI saptandığı; AKI'nın, hastaların %43,5'inde ilk hafta, %31'inde ilk 8-14 gün içinde geliştiği; RDS, sepsis, asfiksi, dehidratasyon ve nefrotoksik medikasyonların en sık AKI ile ilişkili durumlar olduğu rapor edilmiştir. Koralkar ve arkadaşlarının (21) prospektif çalışmasında VLBW bebeklerde AKI insidansı %18 olarak rapor edilmiştir. Viswanathan ve arkadaşlarının (96) çalışmasında, AKI insidansı, preterm bebeklerde %4,5 iken, aşırı düşük doğum ağırlıklı (ELBW) bebeklerde %12,5 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda AKIN kriterlerine göre serum kreatinin artışı baz alındı ve literatür ile uyumlu olarak AKI sıklığı <1500 gr bebeklerde %9,6 (n:7), <1000 gr bebeklerde %22,2 (n:6) saptandı. Doğum ağırlığı ve gebelik yaşı azaldıkça AKI sıklığında artış

görüldü. AKI, bebeklerin %85,7'sinde ibuprofen nefrotoksitesine, %14,3'ünde sepsise bağlı olarak, %85,7'sinde hayatın ilk haftasında, %14,3'ünde ikinci haftasında gelişti. Preterm bebeklerin 6'sında (%85,7) prerenal, 1'inde (%14,3) intrinsik renal yetmezlik görüldü. Çalışmamızda gestasyonel yaş ve doğum ağırlığının düşük olması, öyküde oligohidramniyoz / anhidramniyoz varlığı ve PDA kapatması için ibuprofen kullanılması AKI ile ilişkili en sık durumlar olarak saptandı.

Term yenidoğanlarda sıklıkla oligürik, pretermelerde nonoligürik AKI görülmektedir. Agras ve arkadaşlarının (97) term ve preterm bebekleri kapsayan çalışmasında oligürik AKI sıklığı %46-93 olarak bildirilmiştir. Grylack ve arkadaşlarının (98) çalışmasında, term bebeklerde oligürik AKI sıklığının arttığı, AKI vakalarının yaklaşık 1/3'ünü nonoligürik AKI'nın oluşturduğu saptanmıştır. VLBW bebeklerin değerlendirildiği çalışmamızda, yedi AKI olgusunun biri (%14,3) oligürik, oral ibuprofene bağlı AKI gelişen altı preterm bebek nonoligürik idi. Pretermelerde nonoligürik AKI sıklığında artış görülmesi, vücut ağırlıklarının yaklaşık %80'i sıvı olması nedeniyle yetişkinlere göre total vücut sıvılarının daha fazla olması ve tübüler gelişimleri immatür olması nedeniyle diğer popülasyonlara göre idrar çıkışlarının daha fazla olmasıyla açıklanmaktadır (4).

Prematüre bebeklerde mortalite ve morbiditeyi artıran önemli sorunlarından biri de PDA'dır. Preterm bebeklerde en yaygın kardiyovasküler anomali PDA olup, hemodinamik olarak anlamlı PDA'nın prevalansı, doğum ağırlığı 500-750 gr olan bebeklerde %50, 751-1000 gr olanlarda %37, 1001-1500 gr olanlarda %17, VLBW bebeklerde ise %33 olarak rapor edilmiştir (33, 99). Doğum ağırlığı <1000 gr bebeklerde spontan kapanma oranı yaklaşık %34 olup; spontan kapanmadaki yetersizlik mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır (100). Doğum ağırlığı <1500 gr bebeklerin değerlendirildiği çalışmamızda hastaların %56,2'sinde PDA, %32,9'unda hemodinamik olarak anlamlı PDA saptanırken, PDA'sı hemodinamik olarak anlamlı olmayan %23,3 hastada şant spontan kapandı.

PDA'nın varlığı aorta, böbrek, çölyak, superior mezenterik ve anterior serebral arterlerde kan akımının azalmasına neden olmakta, NEK, BPD, İKK ve böbrek fonksiyonlarında bozulma gibi önemli komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu

ciddi komplikasyonlar nedeni ile prematüre bebeklerde PDA'nın erken tanı ve tedavisi önemli olup; duktusun farmakolojik veya cerrahi yolla gecikmeden kapatılması hastalık ve ölüm oranını önemli ölçüde azaltmaktadır (33).

Cocceani ve Olley'in (101) 1973 yılında, koyunlarda PGE₂'nin duktus arteriozusu genişlettiğini rapor etmesinden sonra, siklooksijenaz inhibitörlerinin PDA kapatma tedavisinde kullanılabileceği düşünülmeye başlanmıştır. Günümüzde PDA'nın tıbbi tedavisinde 1976 yılından itibaren indometazin ile son yıllarda tercih edilen ibuprofen kullanılmaktadır. İndometazin ve ibuprofen etkilerini siklooksijenazı inhibe etmek yoluyla duktusun açık kalmasını sağlayan PGE₂'nin sentezini engelleyerek göstermektedir. PDA kapatma tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olan indometazinin özellikle prematüre bebeklerde serebral, renal, gastrointestinal perfüzyonu azaltarak mitokondrial oksijenasyonu ve serebrovasküler kontrolü bozduğu, oligüri, geçici böbrek yetmezliği, NEK, izole barsak perforasyonu gibi önemli komplikasyonlara yol açtığı bildirilmiştir (102). Bu nedenle son yıllarda başka tedavi yöntemleri araştırılmış ve oral veya İV ibuprofen tedavisi gündeme gelmiştir. Çalışmalarda ibuprofenin hem PDA'nın tıbbi tedavisinde, hem de koruyucu tedavisinde en az indometazin kadar etkili olduğu, indometazine göre daha az beyin, böbrek ve mezenterik yan etkilerinin olduğu, beyin kan akımının otoregülasyonunu artırdığı ve norolojik işlevleri koruduğu bildirilmiştir (103).

İbuprofen, günümüzde preterm bebeklerde PDA kapatma tedavisinde en sık kullanılan antipiretik, analjezik ve antiinflamatuvar etkili ilaçtır. İlk kez Cocceani ve arkadaşları (104), ibuprofenin yenidoğan duktus arteriozusunda vazokonstriksiyona yol açtığını göstermiş; Nisan 2006'da prematüre bebeklerde PDA kapatma tedavisi için FDA onayı almış (105); başlangıçta zor bulunan ve daha pahalı olan İV formu kullanılmaya başlanmıştır. İbuprofenin İV formunun maliyeti Avrupa'da 200 Euro/kg, Amerika'da 300 Euro/kg, oral formunun maliyeti ise Avrupa'da 0,17 Euro/kg olarak bildirilmiştir (39). Oral ibuprofenin preterm bebeklerdeki biyoyararlanımı konusunda sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Barzilay ve arkadaşlarının VLBW bebeklerde oral ibuprofenin farmakokinetiğini değerlendirdikleri çalışmada (106), oral uygulamadan yaklaşık bir saat sonra kanda ilaç düzeyinin yükselmeye başladığı, sekizinci saatte pik yaptığı, en az 24 saat plazmada plato seviyede kaldığı gösterilmiştir. Pretermelerde oral ibuprofenin

absorbsiyonu ve metabolizmasının kişiden kişiye değişebileceği, ancak çoğu pretermde çok iyi olduğu bildirilmiştir (106, 107). Çalışmamızın kısıtlayıcı yönlerinden birisi de ibuprofen kan düzeyinin monitörize edilmemesidir.

Maliyeti düşük, uygulaması kolay bir ilaç olan oral ibuprofenin absorpsiyonunun yavaş olması, yarılanma ömrünün uzamasını ve etkinliğinin artmasını sağlamaktadır (108). Cherif ve arkadaşlarının (109) oral ve İV ibuprofenin etkinliği ve güvenilirliğini karşılaştırdıkları ilk randomize çalışmada, oral ibuprofen ile %82,3, İV ile %62,5 kapatma başarısı sağlandığı; oral yolun daha etkin ve İV yola göre yan etkilerinin daha az olduğu belirtilmiştir. Ülkemizden Erdev ve arkadaşlarının (110) çalışmasında ELBW bebeklerde oral ve İV ibuprofenin etkinliği karşılaştırılmış; oral ibuprofenle %83,3, İV ibuprofenle %61,7 PDA kapatma başarısı gösterilmiştir. Oral ibuprofenin, İV ibuprofenden daha efektif olduğu, renal tolerans, hiperbilirubinemi, GİS perforasyonu ve kanaması, NEK, İKK, BPD açısından çok daha güvenli olduğu gösterilmiş; ancak ibuprofen alan preterm bebeklerin renal fonksiyonlarının dikkatle izlenmesi gerektiği vurgulanmıştır. Diğer çalışmalarda kapatma oranları ilk kürden sonra %45-92, ikinci kürden sonra %40-54, üçüncü kürden sonra ise %19-66 olarak rapor edilmiştir (111). Maliyeti düşük, uygulaması kolay ve etkinliği daha yüksek olması nedeniyle çalışmamızda ibuprofen için kontrendikasyon olmayan 20 VLBW bebekte oral ibuprofen kullanıldı; üç bebekte AKI geliştiğinden ilk kür tamamlanmadan ilaç kesildi. Onyediy bebekte, literatür ile uyumlu olarak, ilk kürden sonra %70,5, ikinci kürden sonra %94, üçüncü kürden sonra ise tam kapatma başarısı elde edildi. Hastalarımızın hiç birine cerrahi ligasyon uygulanmadı.

Oral ibuprofenin preterm bebeklerde PDA kapatma tedavisinde kullanılmasının yaygınlaşması ile literatürde tedaviye bağlı yan etkilerin sıklığında artış bildirilmiştir. Abdel-Hady ve arkadaşlarının (111) çalışmasında, oral ibuprofenin, preterm bebeklerde önemli GİS yan etkileri olduğu, teorik olarak trombositlerin adezyonunu inhibe ederek kanamaya eğilim oluşturduğu, hiperbilirubinemi sıklığını artırdığı bildirilmiştir. İbuprofenin, bilirubini albüminden ayırarak hiperbilirubinemi ve kern ikterusa yol açtığı rapor edilmiştir (112). Tatli ve arkadaşları (113), oral ibuprofen tedavisinden sonra iki VLBW bebekte spontan intestinal perforasyon bildirmişler, bu yan etkinin ilacın yüksek osmolalitesine bağlı olabileceğini belirtmişlerdir.

Hariprasad ve arkadaşlarının (114) çalışmasında oral ibuprofen kullanılan 151 preterm bebeğin %7,9'unda NEK saptanmıştır. Cochrane meta-analizinde (2013), ibuprofenin yan etkileri renal yetmezlik, hiperbilirubinemi, trombosit agregasyonunda azalma, GIS perforasyonu ve kanama, periferik vazokonstrüksiyon olarak bildirilmiş; ibuprofenin sistemik ve renal yan etkilerinin indometazinden daha az olmakla birlikte, nefrotoksisite açısından dikkatli ve yakından izlenmesi gerektiği vurgulanmıştır (103).

Renal PG'lerin, özellikle de PGE₂'nin immatür böbrek dokusunda hemodinamik ve tübüler etki açısından homeostatik role sahip olduğu, özellikle renal stres durumunda bu etkinin daha da önem kazandığı bilinmektedir. Renal PG'lerin ana üretim yeri toplayıcı kanallar ve medullar intersitiasal hücrelerdir. Pretermilerin immatür böbreklerinde renal arter vazodilatasyonu yaparak renal kan akımını arttırmaları. Ayrıca böbrek koruyucu etkileri de vardır. PGE₂, intrarenal vasküler tonusun regülasyonunda, su ve tuz atılımında merkezi rol oynamaktadır. Prostaglandinlerin geçici yokluğunda immatür böbrek AKI'ya yatkınlaşır. İbuprofene bağlı AKI, dolaşımdaki prostaglandinlerin önemli düzeyde azalmasıyla ilişkilidir (115).

Literatürde oral ibuprofenin renal güvenilirliği ile ilgili birçok çalışma yayınlanmıştır. Megan ve arkadaşlarının (116) çalışmasında, ibuprofenin preterm maymun böbreğinde nefrotik zon genişliğini belirgin olarak azalttığı, nefron sayısını olumsuz olarak etkilediği gösterilmiştir. Guignard'ın çalışmasında (117) tekrarlanan ibuprofen dozlarının idrar volümünde, GFR'de, renal kan akımında ve üriner sodyum atılımında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Bir diğer çalışmada oral ibuprofen verilen preterm bebeklerin %65,5'inde AKI bildirilmiştir (118). Ülkemizden Tiker ve arkadaşları (119) tarafından, 2004 yılında, 880 gr olarak doğan, yedi günlükken PDA kapatılması için oral ibuprofen verilen bir bebekte, oral ibuprofene bağlı böbrek fonksiyonlarında geçici bozulma rapor edilmiştir. Yine ülkemizden Erdev ve arkadaşları (120) tarafından bir ELBW bebekte oral ibuprofene bağlı nonoligürik AKI rapor edilmiştir.

NSAİİ'lerin nefrotoksisitesinin mekanizması renal prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile renal perfüzyon ve GFR'de azalmadır (121). Antonucci ve arkadaşlarının (115), hemodinamik olarak anlamlı PDA'sı olan preterm bebeklerde

oral ibuprofen tedavisinden önce ve sonra üriner PGE₂ düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada, tedaviden sonra üriner PGE₂ düzeyinin belirgin olarak azaldığı, hastaların %15'inde ibuprofene bağlı AKI geliştiği, AKI gelişenlerde PGE₂ düzeylerinin daha anlamlı olarak düştüğü gösterilmiş; ibuprofenin PGE₂ düzeylerini belirgin azaltarak preterm bebeklerde renal fonksiyonları olumsuz etkilediği uyarısı yapılmıştır.

Vieux ve arkadaşlarının (122) çalışmasında, oral ibuprofenin preterm bebeklerde GFR'yi belirgin azalttığı, doğumdan sonra ilk ayda renal fonksiyonları bozduğu saptanmış, oral ibuprofen tedavisi verilen bebeklerin renal fonksiyonlarının dikkatli izlenmesi gerektiği önerilmiştir. Annede oligohidramniyoz varlığı doğumdan sonra bebeğin renal fonksiyonlarının bozulması için önemli bir risk faktörü olduğu saptanmış ve bu bebeklerde medikasyonlar dikkatlice kullanılması önerilmiştir. (123). Çalışmamızda oral ibuprofen ile tedavi edilen 20 bebekte, ilk ibuprofen dozundan sonra üNGAL'nin istatistiki olarak anlamlı, serum kreatinin ve BUN düzeylerinin istatistiki olarak anlamsız arttığı, t-GFR'nin hafif azaldığı ve altı bebekte (%30) ibuprofene bağlı geçici akut böbrek yetmezliği saptandı. Bu hastalardan ikisinde ilk dozdan sonra, birisinde ikinci dozdan sonra AKI gelişmesi nedeniyle tedavi sonlandırıldı. Çalışmamızda, maternal oligohidramniyoz / anhidroamniyoz oranı AKI gelişmeyen bebeklerde %18,1 iken AKI gelişen bebeklerde %85,7 saptanmış olup (p=0.003); bu perinatal risk faktörünün varlığında ibuprofen gibi nefrotoksik ilaçların kullanılmasının akut böbrek yetmezliği gelişimini kolaylaştırdığı sonucuna varıldı. Oral ibuprofen ile tedavi edilen preterm bebeklerde literatürde bildirilen NEK, gastrointestinal kanama ya da perforasyon, İKK gibi sistemik yan etkiler çalışmamızda görülmedi.

Preterm bebeklerde oral ibuprofenin klasik doz rejimi nedeniyle (10/5/5 mg/kg) en az 24 saat plazmada plato seviyede kalması ve bu hassas popülasyonda ilaç metabolizmasındaki immatürite nedeniyle renal yan etkiler artmaktadır. Gokmen ve arkadaşlarının (107) çalışmasında, VLBW bebeklerde oral ve İV ibuprofenin renal yan etkileri değerlendirilmiş; oral ibuprofen tedavisi ile sistatin C düzeyi artışı ilişkili bulunmuş ve preterm bebeklerde oral ibuprofen kullanılırken renal fonksiyonların dikkatli izlenmesi gerektiği önerilmiştir. Ancak sistatin C artışının anlamlı düzeyde olmadığı, bundan dolayı tedaviden önce ve tedavi sırasında renal fonksiyonların SCr ve daha hassas bir belirteç ile takip edilmesi önerilmiştir. Çalışmada böbrek

yetmezliğinin saptanmasında SCr'nin yetersiz ve geç bir markır olduğu, ibuprofen verilen bebeklerin hiç birinde oligüri gelişmediği de vurgulanmıştır.

Günümüzde böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en sık kullanılan belirteç serum kreatinindir. Ancak yenidoğanlarda kullanımında önemli kısıtlamalar bulunmaktadır (4). Maternal kreatininin plasenta yolu ile bebeğe yansması yenidoğanların ilk günlerinde SCr düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Maternal kaynaklı geçici artış nedeniyle SCr böbrek yetmezliği tanısında çok güvenilir bulunmamaktadır. SCr, postnatal 3-4. günden itibaren düşmeye başlayıp, yaklaşık %93'ünde 2-3 hafta içinde normale dönmektedir. (124). Nefronların boyutunun ve sayısının artması nedeniyle gebelik boyunca ve gebelikten sonra böbrek kan akımı ve gebelik yaşı arttıa GFR artmakta, serum kreatinin düzeyleri azalmaktadır (124). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak tüm preterm bebeklerde doğumdan sonra serum kreatinin düzeylerinde geçici bir artış, yaşamın ilk haftasından itibaren postnatal 28. güne kadar anlamlı şekilde azalma olduğu gösterildi.

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde geçerli bir kriter olarak kabul edilen SCr'nin, yaş, cinsiyet, kas kitlesi ve metabolizması, hidrasyon durumu ile büyük değerşkenlik göstermesi, serum kreatinin düzeyinin, böbrek fonksiyonlarının yaklaşık %50'si kaybedildikten sonra artmaya başlaması, GFR'nin akut değerşimlerinde SCr değerinin bunu tam olarak yansıtmasında birkaç güne ihtiyacı olması, diyaliz yapılmaya başlandıktan sonra yüksek diffüzyon kapasitesi nedeniyle SCr ölçümüyle gerçek böbrek fonksiyonlarının tam olarak değerlendirilememesi, SCr'nin en önemli dezavantajlarından (124). SCr'nin ancak geç dönemde böbrek hasarının doğerulanmasında belirleyici olduğu öne sürölmektedir. Bu durum AKI'nın erken tanı ve tedavi yaklaşımlarının gecikmesine yol açmaktadır (93). Oysa böbrek hasarının erken dönemde belirlenmesi, zamanında müdahaleye olanak sağlaması bakımından önem taşımaktadır (124).

Son yıllarda, böbrekteki hasarlanmanın erken döneminde idrarda ve kanda arttığı tespit edilebilen belirteçler önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. Bu nedenle böbrek hasarının erken dönemde saptanması için NGAL, IL-18, sistatin C ve KIM-1 gibi çeşitli belirteçlerin AKI'nın erken tanısındaki rolü araştırılmıştır (4).

KIM-1, renal proksimal tübüler hücrelerde bulunan bir transmembran proteindir. Proksimal tübüler hasara duyarlıdır ve bu durumda özgün bir gösterge olarak idrardan atılımı artar. Ancak ATN ile seyretmeyen AKI durumunda ve kronik böbrek hastalığında idrar konsantrasyonunda belirgin yükseklik gözlenmemiştir (125).

IL-18, renal hasarlanmadan sonra idrar düzeyi artan bir proinflamatuvar sitokindir. Bu yüzden iskemik ATN'de, özellikle gecikmiş greft disfonksiyonu tanısında önemli olabileceği düşünülmektedir. Nefrotoksik AKI'da idrar düzeylerinin anlamlı miktarda değişmediği bildirilmiştir (126).

Sistatin C, tüm çekirdekli hücrelerde sentezlenen ve kan dolaşımına sabit hızda salınan bir sistein proteindir. Glomerüllerden kolaylıkla filtre edilir, proksimal tübülüslerden tamamen geri emilir, sekrete edilmez. Yaş, cinsiyet, ırk ya da kas kitlesi, kan sistatin C düzeyinde anlamlı değişiklik oluşturmaz. GFR değerlendirilmesinde değerli bir belirteç olsa da, direkt böbrek hasarını göstermediği için sistatin C düzeyinin, AKI için gerçek bir ölçüt olmadığı belirtilmektedir (127).

Literatürde üriner biomarkırların AKI ile zamansal ilişkisini değerlendiren birçok çalışma yayınlanmıştır. Krawczeski ve arkadaşlarının (128) çalışmasında, çocuklarda KPB'den sonra böbrek fonksiyonlarındaki değişim üriner belirteçler ile değerlendirilmiş; KPB'den sonra üNGAL'nin ikinci saatte, IL-18'in altıncı saatte, KIM-1'in ise 12. saatte anlamlı olarak yükseldiği gösterilmiştir. Smertka ve arkadaşlarının (129) çalışmasında, septik yenidoğanlarda böbrek fonksiyonları serum ve idrar KIM-1, NGAL, IL-18 düzeylerindeki değişim ile değerlendirilmiş, böbrek hasarına en duyarlı ve en hızlı belirtecin üNGAL olduğu saptanmıştır. Bu nedenle çalışmamızda preterm bebeklerde oral ibuprofen nefrotoksitesinde renal hasarın erken belirteci olarak üNGAL kullanıldı.

NGAL, 25 kD ağırlığında bir protein olup ilk olarak nötrofillerden izole edilmiştir. Ancak akciğer, GİS ve böbrek gibi birçok dokudan düşük konsantrasyonlarda salınmaktadır. Bu proteinin konsantrasyonu, iskemi-reperfüzyon ya da sepsis gibi hastalıklara bağlı olarak epiteliyal organların hasarını takiben artmaktadır. Sistemik dolaşımdaki NGAL, glomerüllerden ve proksimal tübülüden tama yakın olarak filtre edilip, minimal miktarda idrara geçerken; postiskemik ve

postseptik etkilenimden sonra Henle'nin çıkan kalın kolu ve toplayıcı tübüllerden yoğun şekilde salınması nedeniyle idrardaki NGAL düzeyi artmaktadır (4, 72). üNGAL'nin farklı etiyolojilere bağlı olarak gelişen AKI'nın erken fazında özellikle de iskemi ve nefrotoksinlere bağlı akut böbrek hasarında çok erken ve sensitif bir belirteç olduğu gösterilmiştir (73).

NGAL'nin renal tübüler epitel hasarında, tübülülerden eksprese edilmesi NGAL mRNA indüksiyonu yoluyla gerçekleşir. Nefrotoksik ve iskemik renal hasardan sonra çok hızlı ve güçlü şekilde üretilerek idrara salınan bir proteindir. Ayrıca serum ve idrarda çok kolay saptanabilmektedir. Böbrek epiteli hasarında serum NGAL 7-16 kat, üNGAL ise 25-100 kat artış göstermektedir (78). AKI'lı yenidoğanlarda, çocuklarda ve yetişkinlerde, üNGAL'nin SCr artışından 24-48 saat önce anlamlı şekilde yükseldiği birçok çalışmada gösterilmiştir. AKI tanısında üNGAL'nin erken ve güvenilir bir belirteç olduğunu gösteren Bennett ve arkadaşlarının (71) çalışmasında, KPB yapılan çocuklarda SCr operasyondan iki-üç gün sonra yükselirken, üNGAL, operasyondan iki saat sonra 15 kat, dört saat sonra ise 25 kat artış göstermiştir.

üNGAL düzeyleri, özellikle iskemi ve ilaç nefrotoksisitesinden sonra oluşan AKI, ATN ve akut tübülointerstisiyel nefropatide artış göstermektedir (69). Mishra ve arkadaşlarının (77) sisplatin çalışmasında, Hirsch ve arkadaşlarının (81) kontrast madde nefrotoksisite çalışmasında, üNGAL'nin, ilaç uygulamasından iki saat sonra bazal ölçümlere göre anlamlı şekilde yükseldiği gösterilmiştir. Renal hasar varlığında hızlı ve yoğun şekilde üretilerek idrara salınan üNGAL'nin ilaç nefrotoksisitesinde erken ve kantitatif biomarkır olarak kullanılması önerilmiştir (130). Yenidoğan döneminde AKI'ya bağlı mortalite ve morbitenin devam etmesi, neonatal AKI tanısında kreatininin güvenilir ve geç belirteç olması bu alanda daha erken ve güvenilir AKI belirteci olan üNGAL'ye ilginin artmasına neden olmuştur. Çalışmamızda da VLBW bebeklerde PDA tedavisinde kullanılan oral ibuprofenin nefrotoksik etkilerinin değerlendirilmesinde, bu sensitif biyomarkır kullanıldı.

Preterm bebeklerde doğumdan sonra immatür böbrekte nefronogenezisin tamamlanmaması nedeniyle, immatür nefrondan üretilen NGAL, renal epitelin büyümesini ve farklılaşmasını uyarmakta, glomerülogenezisi indüklemektedir (51, 62). Lavery ve arkadaşlarının (93) yenidoğanlarda üNGAL ile ilgili ilk çalışmasında,

VLBW bebeklerde ilk 14 gün boyunca üNGAL düzeyleri takip edilmiş; gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile üNGAL düzeylerindeki değişimin negatif korelasyon gösterdiği, doğumdan itibaren üNGAL düzeylerinin giderek düştüğü bildirilmiştir. VLBW bebeklerde, böbrek matürasyonunun devam etmesi nedeniyle tübüler hasar göstergesi olan üNGAL'in doğumda yüksek olduğu, vücut ağırlığı ve gebelik haftası arttıkça bu düzeyin daha da azaldığı gösterilmiştir. Preterm bebeklerde üNGAL'nin AKI için iyi bir negatif prediktif değer taşıdığı saptanmıştır. Benzer olarak bir diğer yenidoğan çalışmasında da, preterm bebeklerde gestasyonel yaş arttıkça üNGAL düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (131). Çalışmamızda, doğumdan sonra ilk 48 saat içinde ortalama üNGAL düzeyleri doğum ağırlığı <1000 gr olan bebeklerde ortalama 76,6 ng/ml, \geq 1000 gr olan bebeklerde ortalama 37,6 ng/ml saptanmış olup, <1000 gr olan bebeklerde belirgin yüksekti ($p<0.05$). Tüm preterm bebeklerde, 14. gün düzeylerine göre 21. gün üNGAL düzeylerinde istatistiki olarak anlamlı olmayan bir artış olmakla birlikte, tüm gruplarda ilk 48 saatten postnatal 28. güne kadar literatüre uygun olarak postnatal yaş arttıkça üNGAL düzeylerin anlamlı olarak azaldığı görüldü. Postnatal 21. günde istatistiki olarak anlamlı olmayan üNGAL artışı, bu dönemde çalışma grubundaki bebeklerin, üNGAL düzeyini etkileyebilecek sepsis gibi hastalıklara ve medikasyonlara maruz kalmasına bağlandı.

Neonatal AKI tanısında kullanılması gündeme gelen üNGAL'nin, preterm bebeklerde referans aralıklarının belirlenmesi amacıyla yakın geçmişte birkaç çalışma yayınlanmıştır. Huynh ve arkadaşlarının (73) prospektif çalışmasında, doğum ağırlığı aralığı 790-1490 gr, gebelik yaşı 26-33 hafta olan, akut böbrek hasarı için risk faktörü taşımayan 50 AGA VLBW bebekte, 4-30. günlerde üNGAL düzeyleri değerlendirilmiş; üNGAL'nin median, 95 p ve 99 p değerleri sırasıyla 5 ng/ml, 50 ng/ml, 120 ng/ml ve tüm popülasyondaki referans aralığı 2-150 ng/ml olarak saptanmış; bu referans aralıklarının çocuklar ve yetişkinlerdeki üNGAL referans aralıklarına benzer olduğu belirtilmiştir. Bu durumun nedeni olarak kızlarda idrar örneklerinin toplanma aşamasında kontamine olabileceği yorumu yapılmıştır. Çalışmamızda, %16,4'ü SGA olan ve risk faktörleri dışlanmayan 73 VLBW bebekte, ilk 48 saat, 7., 14., 21 ve 28. günlerde kız ve erkeklerde üNGAL düzeyleri arasında fark saptanmadı. Tüm idrar örnekleri siteril idrar torbaları ile toplanmış, kontaminasyon şüphesi olan idrar örnekleri çalışılmamıştır.

Krawczeski ve arkadaşlarının (132) çalışmasında, KPB uygulanan yenidoğan bebeklerde operasyondan sonra ikinci saatte serum kreatinin düzeylerinde değişim olmadan, üNGAL düzeylerinin belirgin olarak yükseldiği gösterilmiş, cutoff değeri 185 ng/ml alındığında üNGAL'nin AKI için sensitivite ve spesifitesinin sırasıyla %100 ve %93 olduğu saptanmış, üNGAL'nin neonatal AKI tanısında serum kreatinine göre daha erken ve güvenilir bir markır olduğunu belirtilmiştir. Sarafidis ve arkadaşlarının (133) prospektif çalışmasında AKI'lı preterm bebeklerde, AKI'nın ilk gününde üNGAL düzeyinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yükseldiği bildirilmiştir.

La Manna ve arkadaşlarının (134) çalışmasında, neonatal AKI'da güncel biomarkırların yeri araştırılmış; serum NGAL ve üriner KIM-1 düzeyleri AKI gelişen ve gelişmeyen VLBW bebeklerde anlamlı farklılık göstermezken; üNGAL'nin erken dönemde anlamlı olarak yükseldiği saptanmış ve üNGAL'nin VLBW bebeklerde AKI'nın erken tanısında prediktif rolünün olduğu rapor edilmiştir. Kritik hasta yenidoğanlarda yapılan diğer bir çalışmada, AKI gelişen bebeklerde serum NGAL'nin serum kreatinininden daha erken yükseldiği, sepsis eşlik etsin ya da etmesin yenidoğan AKI vakalarında NGAL'nin erken belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (135).

Preterm bebekler nefronogenezis tamamlanmadığından, iskemik ve nefrotoksik böbrek hasarına çok yatkındırlar. Yenidoğanlarda NGAL'nin iskemik ve nefrotoksik olaylarda böbrek tübüllerinden hızlı bir şekilde upregüle olduğu ve kolaylıkla idrarda saptandığı gösterilmiştir (71). Çalışmamızda ibuprofen nefrotoksisitesinde üNGAL'nin etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiş; ibuprofen tedavisinden önce ve her ibuprofen dozundan sonra SCr, t-GFR, idrar çıkışı ve üNGAL'nin sıralı ölçümleri yapılarak, tedaviden önce, tedavisi süresince ve tedaviden sonra bazal ölçümlere göre değişimler kaydedilerek böbrek fonksiyonları takip edilmiştir. İlaç nefrotoksisitesinin erken tanısında SCr ile karşılaştırmalı yapılan birçok çalışmada sıralı biomarkır ölçümleri yapılmadığı için net sonuçlar elde edilememiştir.

Çalışmamızda oral ibuprofen ile tedavi edilen preterm bebeklerde böbrek fonksiyonları ayrıntılı olarak incelendiğinde; hastaların hiçbirinde oligüri gelişmezken; tedaviden önceki düzeylere göre ibuprofenin birinci dozundan sonra ortalama SCr ve BUN düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış, ikinci

ve üçüncü dozdan sonra istatistiki olarak anlamlı düşüş görüldü. İbuprofen tedavisiyle SCr ve diğer belirteçler AKI lehine değişim göstermezken; her ibuprofen dozundan sonra üNGAL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Çalışmamızda ibuprofenin ilk dozundan sonraki üNGAL düzeyi ile ibuprofenin ikinci ve üçüncü dozlarından sonraki SCr düzeyleri arasında (sırasıyla; $r=0,713$, $p=0,001$, $r=0,582$, $p=0,018$), ibuprofenin ikinci dozundan sonraki üNGAL düzeyi ile ibuprofenin ikinci ve üçüncü dozlarından sonraki SCr düzeyleri arasında (sırasıyla; $r=0,788$, $p<0,001$, $r=0,620$, $p=0,010$), ibuprofenin üçüncü dozundan sonraki üNGAL düzeyi ile ibuprofenin üçüncü dozundan sonraki SCr düzeyi arasında ($r=0,549$, $p=0,028$) anlamlı pozitif korelasyon saptanması, böbrek fonksiyon bozukluğunda preterm bebeklerde üNGAL'nin SCr'ye göre daha hassas ve daha güvenilir bir AKI belirteci olduğunu düşündürmektedir. Buradan yola çıkarak nefrotoksik ilaç tedavisi verilen yenidoğanlarda, özellikle de preterm bebeklerde böbrek fonksiyonlarının takibinde SCr gibi klasik belirteçlere ek olarak üNGAL düzeylerinin de takip edilmesi gerektiğini önerebiliriz.

Yenidoğan AKI olgularında üNGAL düzeyleri ile renal hasarın derecesi ilişkili olup, üNGAL düzeyi arttıkça renal hasarın şiddetinin arttığı düşünülmektedir (135). Haase ve arkadaşlarının (78) çalışmasında, çocuklarda AKIN kriterlerine göre sınıflandırılan AKI derecesi ile hem serum hem de üriner NGAL düzeyinin korele olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda oral ibuprofen tedavisine bağlı AKI gelişen ve gelişmeyen bebeklerde ortalama üNGAL düzeyleri sırasıyla tedavi öncesinde $28,8\pm 17,4$ ve $32,8\pm 23,9$ ng/dl, birinci dozdan sonra $88,5\pm 38,7$ ve $65\pm 34,7$ ng/dl, ikinci dozdan sonra $128,4\pm 80,5$ ve $87\pm 44,4$ ng/dl, üçüncü dozdan sonra $115,5\pm 61,8$ ve $93,8\pm 45,8$ ng/dl saptandı. Her ibuprofen dozundan sonra, AKI gelişen bebeklerde daha belirgin olmak üzere, hem AKI gelişen hem de AKI gelişmeyen bebeklerde üNGAL düzeyleri istatistiki olarak anlamlı artmasına rağmen; her iki grubun karşılaştırılmasında üNGAL düzeyleri arasında fark saptanmadı. Her iki grupta da her ibuprofen dozundan sonra üNGAL düzeylerinde artış olması anlamlıydı. AKI gelişen grupta üNGAL düzeyleri ibuprofen tedavisinin her aşamasında daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. üNGAL'nin böbrek hasarının erken döneminde arttığı, yenidoğanlarda böbrek yetmezliği tanısında halen kullanılan kreatininin böbrek hasarı %25-50 düzeye ulaştığında yükselmeye

başladığı düşünülürse, AKI (+) ve AKI (-) gruplarda üNGAL artışı her iki grupta hasarın varlığını göstermektedir. AKI (+) grupta üNGAL düzeylerinin daha yüksek olması bu bebeklerde maternal oligohidramniyoz / anhidramniyoza yol açan bazal perinatal böbrek hasarının bir göstergesi olup; ibuprofenin hasarlı böbrekte AKI gelişmesi için tetikleyici faktör olduğu düşünülebilir. Maternal oligohidramniyoz / anhidramniyozu olan bebeklerde ibuprofen gibi AKI tetikleyici ilaçların renal hasara duyarlı VLBW bebeklerde dikkatli kullanılması önemli görünmektedir. Çalışmamızda mevcut tanı kriterlerine göre AKI saptanmayan hastalarda da üNGAL düzeylerinin yüksek saptanması, VLBW bebeklerde serum kreatinin yerine üNGAL gibi erken belirteçlere ihtiyaç olduğunu desteklemektedir. AKI gelişen hasta sayısının az olması çalışmamızın sınırlılıklarından biri olup; bu konuda daha geniş hasta popülasyonlarını kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Parravicini (136), neonatal AKI ve NGAL ilişkisini inceleyen meta-analizde; AKI dışında klinik tabloya eşlik eden komorbit durumlarla NGAL yüksekliği ilişkisinin araştırılması gerektiğini vurgulamıştır. Neonatal hastalıklarda NGAL'nin patofizyolojik rolü hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Buradan yola çıkılarak çalışmamızda preterm bebeğin izleminde karşılaşılan perinatal asfiksi, RDS, AKI, sepsis, BPD, ROP gibi hastalıklar ile üNGAL düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi.

Asfiksi, yenidoğanlarda AKI için çok önemli bir risk faktörüdür. Sıklığı 1-10/1000 canlı doğum olarak rapor edilmiştir. Düşük Apgar skorlu bebeklerde doğumdan sonraki izleminde komplikasyonların daha sık görüldüğü ve AKI insidansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Asfiktik yenidoğanlarda AKI insidansı %30-56 olarak yayınlamıştır (4). NGAL, iskemik ve inflamatuvar olaylara bağlı epitel hasarında aşırı şekilde üretildiği için iskemik böbrek hasarında erken belirteç olarak kullanılmaktadır (130) Raggal ve arkadaşlarının (130) çalışmasında, asfiksiye bağlı AKI gelişen yenidoğanlarda doğumdan sonra altıncı saatte NGAL'nin anlamlı olarak yükseldiği gösterilmiş, asfiktik yenidoğanlarda NGAL'nin daha erken ve güvenilir bir belirteç olduğu rapor edilmiştir. Asfiktik yenidoğanlarda renal fonksiyonların çoklu biomarkır (serum sistatin C, serum NGAL, idrar sistatin C, üNGAL ve idrar KIM-1) ile değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise asfiktik olanlarda olmayanlara göre, asfiksiye bağlı AKI gelişen bebeklerde gelişmeyenlere

göre üNGAL'nin anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterilmiş; AKI için doğumdan sonra ilk gün ölçülen üNGAL'nin asfiktik bebeklerde SCr'den çok daha erken ve sensitif biomarkır olduğu belirtilmiştir (137). Çalışmamızda asfiktik bebek oranı %6,8 olup; bu bebeklerde ilk 48 saatte üNGAL düzeyi asfiktik olmayanlara göre yüksek saptanmakla birlikte, bu fark istatistiki olarak anlamlı değildi. Asfiktik hastalarımızın hiçbirinde AKI gelişmedi. Asfiktik hasta sayımızın çok düşük olmasının, asfiksi ile üNGAL arasındaki ilişkiyi değerlendirmemizi kısıtladığını düşünüyoruz.

Pretermelerde prerenal AKI'nın en sık sebeplerinden biri hipotansiyon olup; renal perfüzyonun azalması ve GFR'nin düşmesi AKI gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Preterm bebeklerde ilk günlerde insensibil sıvı kayıpları fazla olup, dehidratasyon ve elektrolit imbalansı riskini arttırdığından; ilk üç-beş gün sıvı kısıtlaması uygulanmamalı, ağırlık kayıpları yakın izlenerek, günlük sıvı alımı 50-200 cc/kg/gün arasında tutulmalıdır (124). Çalışmamızda 6'sı ibuprofen verilen hastalarda olmak üzere 10 hastada (%13,6) ortalama $5,6 \pm 2,1$ saat süren, dördünde vazoaktif tedavi gerektiren hipotansiyon saptanmış olup; bu hastaların hiç birinde hipotansiyona bağlı AKI gelişmemiş, üNGAL yüksekliği saptanmamıştır. Bunun nedeninin literatürde önerildiği şekilde YYBÜ'mizde izlenen bebeklerin tansiyon ölçümü dahil vital bulguları, vücut ağırlıkları, ağırlık kayıpları, idrar çıkışları ve küvöz nem oranları yakın takip edilip, hızlı sıvı replasmanları ile renal hasarın önemli ölçüde azaltılması olduğunu düşünmekteyiz.

Hızlı ve uygun şekilde tedavi edilmeyen RDS'nin seyri esnasında karşılaşılan hipoksemi neonatal AKI'nın önde gelen sebeplerindendir. RDS'nin surfaktan ile tedavi edilmeye başlanmasından sonra hipoksik hasarda belirgin azalma görülmüştür (138). Çalışmamızda preterm bebeklerin %72,6'sına RDS nedeniyle erken sürfaktan tedavisi uygulandı. Literatürde RDS ile üNGAL ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamakla birlikte, çalışmamızda RDS'li hastalarda ilk 48 saatte üNGAL düzeyleri yüksek saptandı; ancak bu fark istatistiki olarak anlamlı değildi. Hastanemizde, VLBW bebeklere doğum salonundan itibaren nCPAP uygulanması ve doğumdan sonra en geç bir saat içerisinde surfaktan ile erken kurtarma tedavisi yapılmasının hipoksiye bağlı böbrek hasarını azalttığını düşünmekteyiz.

Sepsis, preterm bebeklerde önemli risk faktörlerinden biridir. VLBW bebeklerde sepsis görülme sıklığı yaklaşık %42, sepsise bağlı mortalite oranı ise %18 olarak yayınlanmıştır. Prematüre bebeklerde sepsis belirtilerinin nonspesifik olması, tetkik için yeterli kan örneğinin elde edilmesinin güçlüğü, eşlik eden komorbit durumların tanıyı maskeleyesi nedeniyle YYBÜ'lerinde sepsis tanısında ciddi zorluklar yaşanmaktadır. Neonatal sepsis tanısında sıklıkla kullanılan CRP'nin pozitif prediktif değeri düşük olduğundan; pretermelerde tanıyı doğrulamak için birçok yeni belirteç ve sitokin çalışılmaktadır (139). Parravicini ve arkadaşlarının (139) çalışmasında VLBW bebeklerde sepsis ve üNGAL ilişkisi değerlendirilmiş; sepsisin ilk gününde üNGAL düzeyinin belirgin olarak arttığı, kültür pozitif sepsis vakalarında bu artışın 30 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bir başka çalışmada, sepsisli VLBW bebeklerde sepsisin ilk gününde üNGAL düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Sepsis olgularında, böbrekte NGAL üretimi artışının mekanizması tam olarak anlaşılammakla birlikte, sepsiste hem sitokin artışı hem de GFR'de azalma olması üNGAL üretiminin artmasına yol açmaktadır (140) Ayrıca bakteriyel enfeksiyonlarda GFR'de azalma olmasa bile IL-1 β ve *Toll-like receptor* (TLR) agonistleri TLR4 ve TLR2'nin epitelial hücrelerde selektif olarak NGAL upregülasyonuna yol açtığı üzerinde durulmaktadır (141).

Smertka ve arkadaşlarının (129) çalışmasında, sepsisli yenidoğanlarda akut faz reaktanları ile üNGAL'nin ilişkisi araştırılmış; sepsis başlangıcında yükselen üNGAL'nin tedavi ile hızla düşüşe geçtiği, sepsis şiddeti arttıkça üNGAL düzeylerinin de arttığı, serum ve üNGAL düzeyleri ile inflamasyon markırları CRP ve prokalsitonin arasında güçlü bir korelasyon olduğu saptanmış. Çalışmamızda hem klinik hem de kültür pozitif erken sepsis saptanan preterm bebeklerde, sepsis saptanmayanlara göre ilk 48 saatte üNGAL düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü; ancak fark istatistiki olarak anlamlı değildi. Literatürde erken sepsis ile üNGAL ilişkisini değerlendiren çalışma bulunamadı. Çalışmamızda kültür pozitif erken sepsis olgularında tedavi başlangıcı ve bitimindeki üNGAL düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmaması olgu sayısının yetersizliğine bağlı olabilir. Çalışmamızda hem klinik hem de kültür pozitif geç sepsis ile üNGAL arasında anlamlı ilişki saptandı. Literatürle uyumlu olarak özellikle kültür pozitif geç sepsiste daha yüksek

olmak üzere, hem klinik hem de kültür pozitif geç sepsisin başlangıcında üNGAL düzeylerinin belirgin olarak arttığı, tedaviden sonra ise anlamlı olarak düştüğü gözlemlendi. Çalışmamızda kültür pozitif geç sepsis vakalarında, kültür negatif geç sepsisli bebeklere göre tedavi başlangıcında üNGAL düzeylerinin daha yüksek saptanması, üNGAL'nin yenidoğan geç sepsisinde erken bir marker olarak kullanılabilmesi ve şiddetli sepsislerde çok daha anlamlı yükseldiği verilerini desteklemektedir.

YYBÜ'sindeki prematüre bebeklerin en yaygın gastrointestinal hastalığı NEK'dir. Preterm bebeklerde barsak dokusunun immatüritesi, PDA ve sepsis gibi komorbid durumların varlığı NEK gelişmesinde en önemli faktörlerdir. VLBW bebeklerde NEK insidansı %20-30 olarak bildirilmiştir (142). Pretermelerde oral yol kullanıldığında en önemli endişe NEK gelişimidir. Literatürde oral ibuprofenin NEK sıklığını artırdığını bildiren çalışmaların yanında, etkilemediğini bildiren yayınlar da mevcuttur (110). Gokmen ve arkadaşlarının (107) çalışmasında oral ibuprofene bağlı NEK sıklığı %3,6 olarak rapor edilmiştir. Çalışmamızda \geq Evre II NEK sıklığı %10,9 olarak saptanmış; ancak oral ibuprofene bağlı NEK olgusu görülmemiştir. YYBÜ'mizde literatürde önerildiği şekilde uygun ozmolarite (312 mOsm/L) ve pH'da (pH: 5.8) oral ibuprofen preparatı kullanılması, ilaca bağlı gastrointestinal irritasyonu azaltmış olabilir (107). NEK patogenezinde birçok teori geliştirilmesine rağmen barsak hasarı, inflamasyonu ve nekrozundan kaynaklanan karmaşık bir sendrom olduğu üzerinde görüş birliği sağlanmıştır. Tanısında klinik ve radyolojik belirtiler ön planda kullanılmasına rağmen tanıyı destekleyecek erken belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır (110). Çalışmamızda, hem tüm NEK olgularında hem de \geq Evre II NEK olgularında, NEK başlangıcında üNGAL düzeyleri, tedaviden sonraki düzeylere göre yüksek saptanmakla birlikte, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu artış sepsiste olduğu gibi artan sitokinlerin epitelial hücrelerden üNGAL upregülasyonu uyarması ile açıklanabilir. Literatürde üNGAL ile NEK ilişkisini araştıran herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. NEK ve üNGAL ilişkisini değerlendirmek için daha kapsamlı araştırmalar yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

BPD, preterm bebeklerde yaygın olarak görülen kronik akciğer hastalığıdır. Patogenezinde akciğer dokusunda erken inflamasyon ve remodeling suçlanmaktadır. Etiyoloji multifaktöriyel olup; günümüzde prematürite ve enflamasyon en önemli iki

faktör olarak kabul edilmektedir. Xu ve Venge'nin çalışmasında (143), kronik obstrüktif akciğer hastalığı, bronşial astım, kistik fibroz ve amfizemli hastaların bronkoalveolar lavaj sıvısında ve periferik kanında NGAL düzeyleri yüksek saptanmıştır. Capoluongo ve arkadaşları (144) ise BPD ve PDA'sı olan hastalarda bronkoalveolar lavaj sıvısında NGAL düzeylerinin arttığını göstermişlerdir. Serum NGAL'nin çocukluk çağı kronik akciğer hastalığının alevlenmesi döneminde artan nötrofilik inflamasyonun saptanmasında yeni bir markır olabileceği belirtilmiştir (145). Inoue ve arkadaşlarının (146) çalışmasında, doğumda serum NGAL düzeylerinin yüksekliğinin, BPD gelişimi için erken sensitif bir markır olduğu gösterilmiş; ancak BPD gelişenlerde akciğer ve periferik NGAL üretiminin artışında direkt bir kanıt bulunamamıştır. Literatürde BPD'li bebeklerde sistemik inflamasyona bağlı serumda, akciğerdeki inflamasyona bağlı bronkoalveolar lavaj sıvısında NGAL yüksekliği gösterilmişken; çalışmamızda ilk defa BPD'li bebeklerde doğumdan itibaren ilk 48 saatte; 7., 14., 21. ve 28. günlerde üNGAL'nin belirgin yüksek olduğu saptandı. Çalışmamız, VLBW bebeklerde üNGAL'nin de BPD gelişiminde erken sensitif bir belirteç olabileceğini destekleyen ilk araştırmadır. Koryoamniyonit varlığı preterm bebeklerde BPD gelişimi için önemli risk faktörlerinden biridir. İntraamniyotik enfeksiyon ve/veya inflamasyonda trofoblastik dokudan NGAL salınımı kritik öneme sahip olabilir (146). Çalışmamızda annelerinde EMR/koryoamniyonit saptanan bebeklerde, ilk 48 saatte ve 7. günde üNGAL düzeylerinin istatistiki olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı. Çalışmamızda PDA ve AKI saptanan, sepsis nedeniyle vankomisin, meropenem ve İVİG tedavisi, PDA nedeniyle ibuprofen tedavisi uygulanan bebeklerde BPD sıklığının artmış olması, sepsis ve nefrotoksik ilaç kullanımı gibi komorbit durumların üNGAL düzeylerindeki yüksekliğe neden olduğu düşünülebilir. Ayrıca, patogenezinde hem akciğer hem de sistemik inflamasyonun önemli rol oynadığı BPD'de üNGAL yüksekliği, üNGAL'nin sistemik inflamasyonun erken markır olması ile de açıklanabilir. üNGAL, preterm bebeklerde akciğer hasarı ve/veya inflamasyonunu yansıtabilir. Çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak, serum ve idrar NGAL düzeyleri eş zamanlı olarak çalışılmamakla birlikte, artan idrar NGAL düzeyinin BPD'de sistemik ve/veya lokal inflamasyona bağlı artan ve renal eşik değeri aşmış idrara geçen serum NGAL'ye bağlı olduğunu speküle ediyoruz. Literatürde BPD ile üNGAL ilişkisini gösteren herhangi bir yayına rastlayamadık.

Çalışmamızda BPD'li bebeklerde ilk 48 saatte, 7., 14., 21. ve 28. günlerde üNGAL'nin yüksek saptanması, gelecekte BPD'nin erken tanısında üNGAL'nin kullanılabilceğini ve bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığının düşük olması, hiperoksi, çoğul gebelik, doğumda resüsitasyon uygulanması, sistemik inflamasyon, sepsis, PDA ve BPD'nin varlığı ROP gelişimi için en önemli risk faktörleridir. Uzun süre yüksek oranda oksijen maruziyeti, ROP gelişimine zemin hazırlamaktadır. Preterm yenidoğan retinasında vaskülarizasyon henüz tamamlanmamış olup; yaşamsal nedenlerle uygulanan oksijen tedavisi retina damarlarında vazokonstriksiyona, kalıcı kapiller tıkanıklığa ve sonunda ROP'a yol açmaktadır. ROP, çoğunlukla doğum ağırlığı <1500 gr preterm bebeklerde görülmekle beraber, bu bebeklerin büyük kısmının doğum ağırlığı 1000 gr altındadır (1). Gestasyonel yaşı <37 hafta olan bebeklerin alındığı bir çalışmada ROP sıklığı %12,8 iken, tedavi gerektiren ROP sıklığı ise %7,7 saptanmıştır (147). Başka bir çalışmada VLBW bebeklerde ROP sıklığı %44,5 olarak bildirilmiştir Doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşı düşüklüğü, oksijen tedavi süresi uzunluğu ROP için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (148). Çalışmamızda ROP sıklığı %9,6 olup; bebeklerin tümünün doğum ağırlığı <1000 gr idi. Olguların hiç birine tedavi gerekmedi. Tüm ROP olgularında takipte spontan olarak gerileme görüldü. Literatür ile uyumlu olarak gebelik yaşı ve doğum ağırlığı azaldıkça ROP sıklığında istatistiki olarak anlamlı artış saptandı. Çalışmamızda ROP'lu bebeklerde MV ve oksijen tedavi süresi belirgin uzundu. Ünitimizde çalışmanın ilk yılında hastaların oksijen saturasyon hedeflerinin %88-93, ikinci yılında %90-95 arasında tutulması, doğum salonu uygulamalarının son RDS ve neonatal resüsitasyon programı klavuzununa göre güncellenmesi, VLBW bebeklerin beslenmesinde agresif total parenteral beslenme protokolü ve omega-3 yağ asiti içeren smoff lipid kullanılması, ilk günlerden itibaren anne sütüyle minimal enteral beslenmeye başlanması ROP sıklığını ve şiddetini azaltmış olabilir.

ROP ile üNGAL ilişkisi değerlendirildiğinde, ilk 48 saatte, 7., 14., 21. ve 28. günlerde üNGAL düzeyleri ROP olgularında anlamlı yüksek saptandı. Doğum ağırlığı <1000 gr bebeklerde tüm ölçümlerde üNGAL düzeylerinin anlamlı yüksek saptanması ve bu bebeklerin üNGAL düzeyini artıracak komplikasyonlara daha

yatkın olması ve daha fazla maruz kalması, çalışmamızdaki doğum ağırlığı <1000 gr olan ROP'lu bebeklerin üNGAL düzeylerini artırmış olabilir. Ayrıca çalışmamızda ROP gelişen bebeklerde kültür pozitif sepsis, BPD ve hipotansiyon sıklığının anlamlı artmış olmasının ve MV süresi, oksijen tedavi süresi, tam enteral beslenmeye geçiş süresi uzun olması bu bebeklerde üNGAL yüksekliği etkilemiş olabilir. Literatürde ROP ile üNGAL ilişkisini değerlendiren bir çalışma bulamadık. Ancak VLBW bebeklerde doğumdan sonra ilk günlerde ve hayatın ilk haftalarındaki üNGAL düzeyleri ROP gelişimi için pozitif prediktif değer taşıyabilir. Ancak bu konuda daha geniş hasta popülasyonlu kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

VLBW doğum, YYBÜ'lerinde neonatal mortalitenin en önemli nedenidir. Terzic ve Heljic (149) çalışmasında, VLBW bebeklerde mortalite oranı %29,8 olarak saptanmış; düşük doğum ağırlığı, düşük Apgar skoru, baz defisiti, RDS ve hipotansiyonun mortalite için en önemli risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Çocuklarda ve yetişkinlerde yapılan çalışmalarda üriner biomarkırların mortalite için önemli gösterge oldukları bildirilmiştir (142). Yakın geçmişte yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada NGAL'nin mortalite için önemli bir prediktör olduğu gösterilmiştir (150). Askenazi ve arkadaşlarının (142) çalışmasında, preterm bebeklerde AKI tanısında üNGAL'nin tanısal performansının çok iyi olduğu ve doğum ağırlığı ve gestasyonel yaştan bağımsız olarak mortalite ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışma süresince ünitemize kabul edilen VLBW bebeklerde mortalite oranı %20,7 (n=17/82), çalışmamıza alınan, en az bir hafta yaşayan VLBW bebeklerde mortalite oranı ise %11 olarak bulundu. Mortalite ile düşük doğum ağırlığı, baz defisiti, AKI, PDA, hipotansiyon ve kültür pozitif geç sepsis arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Ayrıca postnatal 14. gün üNGAL düzeyleri kaybedilen bebeklerde yaşayanlara göre istatistiki olarak anlamlı yüksekti.

Sonuç olarak, VLBW bebeklerde klinik tabloya eşlik eden komorbit durumlarla ilk 48 saatte, 7., 14., 21. ve 28. günlerde üNGAL düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran bu çalışmada, üNGAL düzeylerinin gebelik yaşı ve doğum ağırlığı düştükçe arttığı, postnatal yaş arttıkça azaldığı; ibuprofen kullanılan VLBW bebeklerde, ibuprofenle hem AKI gelişen, hem de AKI gelişmeyen bebeklerde ibuprofen tedavisi almayanlara göre üNGAL düzeylerinin arttığı, AKI (+) ve AKI (-) gruplar arasında üNGAL artışı bakımından istatistiki olarak anlamlı fark

saptanmadığı, AKI gelişen bebeklerde maternal oligohidramniyoz/anhidramniyoz varlığının AKI riskini arttırdığı görüldü. VLBW bebeklerde komorbid durumlar incelendiğinde, sepsis başlangıcında artan üNGAL'nin tedavi sonunda düzeyinin düştüğü, BPD ve ROP gelişen bebeklerde doğumdan sonra ilk 48 saatten itibaren 7., 14., 21. ve 28. günlerde üNGAL düzeylerinin belirgin yüksek olduğu saptandı. Doğumdan sonra üNGAL düzeylerinin izleminin, VLBW bebeklerde böbrek hasarı yanında, sepsis, BPD ve ROP gibi komorbid durumların erken tanısında ve takibinde, medikasyonlara karar verilmesi, mekanik ventilasyon uygulamaları ve oksijen tedavisinin düzenlenmesinde yararlı olabileceği, bu konuda geniş popülasyonlu çalışmalar yapılarak, VLBW bebeklerde AKI, sepsis, BPD ve ROP gibi komorbid durumların erken tanısı için cutoff değerlerin belirlenmesi gerektiği sonucuna varıldı.

SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan bebeklerin ortalama gebelik yaşı $28,8 \pm 2,4$ hf, doğum ağırlığı $1099 \pm 273,5$ gr idi. Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı düştükçe üNGAL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü ($p < 0.002$, $p < 0.001$) ve üNGAL düzeyleri ile postnatal yaş arasında negatif korelasyon saptandı ($r = -0.09$, $p = 0.16$). Cinsiyetler arasında üNGAL düzeyleri bakımından fark saptanmadı ($p > 0.05$).
2. Asfiktik doğum sıklığı %6,8, doğum ağırlığı < 1000 gr olan bebeklerde %14,8, ≥ 1000 gr olan bebeklerde %2,2 saptandı. Asfiktik hastalarda ilk 48 saatte ortalama üNGAL düzeylerinin daha yüksek olduğu; ancak istatistiki olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p = 0.275$). Asfiktik hastalarda asfiktik olmayanlara göre 7., 14., 21. ve 28. günlerde de üNGAL düzeyleri bakımından fark saptanmadı ($p > 0.05$).
3. Annelerinde EMR/koryoamniyonit saptanan bebeklerde, saptanmayanlara göre üNGAL düzeyleri ilk 48 saatte ve 7. günde istatistiki olarak anlamlı yüksek saptandı ($p = 0.015$, $p = 0.021$).
4. Olguların %72,6'sında, doğum ağırlığı < 1000 gr bebeklerin %74,1'inde, ≥ 1000 gr bebeklerin %71,7'sinde RDS saptandı. RDS'li hastalarda ilk 48 saatte üNGAL düzeylerinin daha yüksek olduğu; ancak istatistiki olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p = 0.916$). RDS'li hastalarda RDS olmayanlara göre 7., 14., 21. ve 28. günlerde üNGAL düzeyleri arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$).
5. Çalışma süresince hastaların %35,6'sında klinik ES, %5,7'sinde kültür pozitif ES, %23,2'sinde klinik GS, %34,2'sinde kültür pozitif GS gelişti. Tüm GS ve kültür pozitif GS olgularında sepsis tedavisinin başlangıcında ortalama üNGAL düzeyleri, tedaviden sonraki düzeylere göre istatistiki olarak anlamlı yüksek saptandı ($p < 0.001$).
6. Tüm hastalarda NEK insidansı %32,9, \geq Evre II NEK insidansı %10,9 olarak saptandı. NEK gelişen hastalarda, tanı başlangıcında yüksek olan ortalama üNGAL düzeyinin, tedavi sonunda düştüğü, ancak farkın istatistiki olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p = 0.074$).
7. Olguların %32,9'unda hemodinamik olarak anlamlı PDA saptandı. Hemodinamik olarak anlamlı PDA'nın kapatılması için oral ibuprofen tedavisi verilen 20

hastanın 6'sında (%30) nonoligürik AKI gelişti. AKI gelişen hastaların %85,7'sinin öyküsünde oligohidramniyoz/anhidroamniyoz mevcuttu (p=0.003).

8. İbuprofen alan ve almayan bebeklerin ilk 48 saatte, 7., 14., 21. ve 28. günde SCr, BUN düzeyleri ve idrar miktarları arasında, ilk 48 saatte ve 28. günde üNGAL düzeyleri arasında fark saptanmazken (p>0.05); ibuprofen alan grupta, 7., 14., 21. günlerde üNGAL düzeylerinin belirgin yüksek olduğu saptandı (sırası ile p=0.028, p=0.021 ve p=0.010).
9. İbuprofen tedavisinin ilk dozundan sonra ortalama SCr, BUN düzeylerinde istatistiki olarak anlamlı olmayan artış, t-GFR'de azalma, ikinci dozdan sonra tedavi bitimine kadar SCr, BUN düzeylerinde istatistiki olarak anlamlı düşme (sırasıyla p<0.001, p:0.002), t-GFR'de artma (p<0.001) saptandı. İbuprofen tedavisinden önceki düzeylere göre, üNGAL düzeyleri her dozdan sonra istatistiki olarak anlamlı artış gösterdi (sırasıyla p<0.001, p<0.001, p<0.001).
10. İbuprofen tedavisiyle AKI gelişen grupta daha belirgin olmak üzere her iki grupta, tedaviden önceki düzeye göre her dozdan sonra ortalama üNGAL düzeylerinin belirgin arttığı (sırasıyla p<0.007, p<0.006); ancak AKI (+) ve AKI (-) gruplar arasında üNGAL düzeyleri bakımından istatistiki fark olmadığı görüldü.
11. İbuprofene bağlı AKI gelişen hastalarda, ibuprofenin ilk dozundan sonraki üNGAL düzeyi ile ibuprofenin ikinci ve üçüncü dozlarından sonraki SCr düzeyleri arasında (sırasıyla; r=0,713, p=0,001, r=0,582, p=0,018), ibuprofenin ikinci dozundan sonraki üNGAL düzeyi ile ibuprofenin ikinci ve üçüncü dozlarından sonraki SCr düzeyleri arasında (sırasıyla; r=0,788, p<0,001, r=0,620, p=0,010), ibuprofenin üçüncü dozundan sonraki üNGAL düzeyi ile ibuprofenin üçüncü dozundan sonraki SCr düzeyi arasında (r=0,549, p=0,028) anlamlı pozitif korelasyon saptandı.
12. Taburcu edilen 65 bebeğin %38,4'ünde BPD gelişti. BPD saptanan hastalarda ilk 48 saatte, 7., 14., 21. ve 28. günlerde üNGAL düzeyleri anlamlı yüksek saptandı (sırası ile; p=0.033, p=0.002, p=0.042, p=0.037 ve p=0.031).
13. Taburcu edilen 65 hastadan %9,6'sında ROP gelişti. Bu hastaların 6'sı evre I, 1'i evre III ROP olup, tümü takipte spontan olarak geriledi, tedavi gerekmedi. ROP gelişen hastalarda doğumdan sonra ilk 48 saatte, 7., 14., 21. ve 28. günlerde

üNGAL düzeyleri istatistiki olarak anlamlı yüksek bulundu (sırası ile $p=0.009$, $p=0.014$, $p=0.009$, $p=0.004$ ve $p=0.029$).

- 14.** Çalışmaya alınan hastaların 6'sı (%75) sepsis, 2'si (%25) solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Kaybedilen bebeklerde, ilk 48 saatte, 7., 21. ve 28. günlerdeki üNGAL düzeyleri yaşayanlarla farklı bulunmazken ($p>0.05$); 14. gün üNGAL düzeyleri yaşayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.013$).
- 15.** Bu sonuçlarla, üNGAL düzeylerinin gebelik yaşı ve doğum ağırlığı düştükçe arttığı, postnatal yaş arttıkça azaldığı; ibuprofen kullanılan VLBW bebeklerde, ibuprofenle hem AKI gelişen, hem de AKI gelişmeyen bebeklerde ibuprofen tedavisi almayanlara göre üNGAL düzeylerinin arttığı, AKI gelişen bebeklerde maternal oligohidramniyoz/anhidramniyoz varlığının AKI riskini arttırdığı, sepsis başlangıcında artan üNGAL'nin tedavi sonunda düzeyinin düştüğü, BPD ve ROP gelişen bebeklerde doğumdan sonra ilk 48 saatten itibaren 7., 14., 21. ve 28. günlerde üNGAL düzeylerinin belirgin yüksek olduğu görüldü.

KAYNAKLAR

1. Askenazi D, Smith LB, Furth S, Warady BA. Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. In: Gleason CA, Devaskar SU, eds. *Avery's Diseases of the Newborn*, 9th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2012;1205-1221.
2. Vogt BA and Dell KM. The Kidney and Urinary Tract. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*, 9th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2011;1205-1221.
3. Cuzzolin L, Fanos V, Pinna B, di Marzio M, Perin M, Tramontozzi P, et al. Postnatal renal function in preterm newborns: a role of diseases, drugs and therapeutic interventions. *Pediatr Nephrol* 2006;21(7):931-8.
4. Libório AB, Branco KM, Torres de Melo Bezerra C. Acute kidney injury in neonates: from urine output to new biomarkers. *Biomed Res Int* 2014;2014:601568.
5. Ronco C. N-GAL: diagnosing AKI as soon as possible. *Crit Care* 2007;11(6):173-174.
6. Carrillo-Esper R, Castillo-Albarrán FM, Pérez-Jáuregui J. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel biomarker in acute kidney injury. *Cir Cir* 2011;79(6):577-81.
7. Giniger RP, Buffat C, Millet V, Simeoni U. Renal effects of ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in premature infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20(4):275-83.
8. Nathanson S, Moreau E, Merlet-benichou C, Gilbert T. In Utero and in Vitro Exposure to β -Lactams Impair Kidney Development in the Rat. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:874-884.
9. Tóth-Heyn P, Drukker A, Guignard JP. The stressed neonatal kidney: from pathophysiology to clinical management of neonatal vasomotor nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2000;14(3):227-39.
10. Guignard JP: Glomerular filtration rate in neonates. In Oh W, Guignard J-P, Baumgart S, eds. *Nephrology and fluid/electrolyte physiology: Neonatology Questions and controversies*, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2008;79-96.

11. 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(2):265-74.
12. Solhaug MJ, Bolger PM, Jose PA. The developing kidney and environmental toxins. *Pediatrics* 2004;113(4):1084-91.
13. Bagga A, Bakkaloglu A, Devarajan P, Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Improving outcomes from acute kidney injury: report of an initiative. *Pediatr Nephrol* 2007;22(10):1655-8.
14. Gouyon JB, Guignard JP. Management of acute renal failure in newborns. *Pediatr Nephrol* 2000;14(10-11):1037-44.
15. 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(4):R204-12.
16. Jetton JG, Askenazi DJ. Update on acute kidney injury in the neonate. *Curr Opin Pediatr* 2012;24(2):191-6.
17. Chang CH, Lin CY, Tian YC, Jenq CC, Chang MY, Chen YC, Fang JT, Yang CW. Acute kidney injury classification: comparison of AKIN and RIFLE criteria. *Shock* 2010;33(3):247-52.
18. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007;71(10):1028-35.
19. Mortazavi F, Hosseinpour Sakha S, Nejati N. Acute kidney failure in neonatal period. *Iran J Kidney Dis* 2009;3(3):136-40.
20. Moghal NE, Brocklebank JT, Meadow SR. A review of acute renal failure in children: incidence, etiology and outcome. *Clin Nephrol* 1998;49(2):91-5.
21. 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(4):354-8.
22. Mathur NB, Agarwal HS, Maria A. Acute renal failure in neonatal sepsis. *Indian J Pediatr* 2006;73(6):499-502.

23. Subramanian S, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK, Bagga A. Acute renal failure in neonates. *Indian J Pediatr* 2008;75(4):385-91.
24. Bagshaw SM, Bellomo R, Devarajan P, Johnson C, Karvellas CJ, Kutsiogiannis DJ, et al. Review article: Acute kidney injury in critical illness. *Can J Anaesth* 2010;57(11):985-98.
25. Ringer SA. Acute Renal Failure in the Neonate. *NeoReviews* 2010;11:e243-251.
26. Gill N, Nally JV Jr, Fatica RA. Renal failure secondary to acute tubular necrosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Chest* 2005;128(4):2847-63.
27. Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 2002;62(5):1539-49.
28. Molitoris BA, Sutton TA. Endothelial injury and dysfunction: role in the extension phase of acute renal failure. *Kidney Int* 2004;66(2):496-9.
29. Basile DP. The endothelial cell in ischemic acute kidney injury: implications for acute and chronic function. *Kidney Int.* 2007;72(2):151-6.
30. Kathleen D. Liu, Brakeman PR. Renal repair and recovery. *Crit Care Med* 2008;36:S187–S192.
31. Giniger RP, Buffat C, Millet V, Simeoni U. Renal effects of ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in premature infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20(4):275-83.
32. Brissaud O, Guichoux J. Patent ductus arteriosus in the preterm infant: a survey of clinical practices in French neonatal intensive care units. *Pediatr Cardiol* 2011;32(5):607-14
33. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics* 2010;125(5):1020-30.
34. Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Indian J Pediatr* 2008;75(3):277-80.
35. Fanos V, Antonucci R, Zaffanello M. Ibuprofen and acute kidney injury in the newborn. *Turk J Pediatr* 2010;52(3):231-8.
36. Fanos V, Marcialis MA, Bassareo PP, Antonucci R, Zaffanello M, Dessì A, et al. Renal safety of Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAIDs) in the pharmacologic treatment of patent ductus arteriosus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24(1):50-2.

37. Smith FG, Wade AW, Lewis ML, Qi W. Cyclooxygenase (COX) Inhibitors and the Newborn Kidney. *Pharmaceuticals* 2012;5(11):1160-76.
38. Antonucci R, Fanos V. NSAIDs, prostaglandins and the neonatal kidney. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22(3):23-6.
39. Fanos V, Benini D, Verlato G, Errico G, Cuzzolin L. Efficacy and renal tolerability of ibuprofen vs. indomethacin in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Clin Pharmacol* 2005;19(2):187-93.
40. Würthwein G, Groll AH, Hempel G, Adler-Shohet FC, Lieberman JM, Walsh TJ. Population pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(12):5092-8.
41. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2005;45(5):804-17.
42. Moghal NE, Embleton ND. Management of acute renal failure in the newborn. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11(3):207-13.
43. 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(2):265-74.
44. Akcay A, Turkmen K, Lee D, Edelstein CL. Update on the diagnosis and management of acute kidney injury. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2010;3:129-40.
45. Picca S, Principato F, Mazzera E, Corona R, Ferrigno L, Marcelletti C, et al. Risks of acute renal failure after cardiopulmonary bypass surgery in children: a retrospective 10-year case-control study. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(5):630-6.
46. Brion LP, Fleischman AR, McCarton C, Schwartz GJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in low birth weight infants during the first year of life: noninvasive assessment of body composition and growth. *J Pediatr* 1986;109(4):698-707.
47. Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2008;23(12):2151-7.
48. Choker G, Gouyon JB. Diagnosis of acute renal failure in very preterm infants. *Biol Neonate* 2004;86(3):212-6.
49. Chua AN, Minnie MS. Acute Renal Failure Management in the Neonate. *Neorewies* 2005;6(8):e369-76.

50. Askenazi DJ, Griffin R, McGwin G, Carlo W, Ambalavanan N. Acute kidney injury is independently associated with mortality in very low birthweight infants: a matched case-control analysis. *Pediatr Nephrol* 2009;24(5):991-7.
51. Prasad Devarajan. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomark Med* 2010;4(2):265–280.
52. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2534-43.
53. Uttenenthal LO. NGAL: a marker molecule for the distressed kidney? *Clin Lab Internat* 2005;29(7):39-41.
54. Wasilewska A, Zoch-Zwierz W, Taranta-Janusz K, Michaluk-Skutnik J. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of cyclosporine nephrotoxicity?. *Pediatr Nephrol* 2010;25(5):889-97.
55. Soni SS, Cruz D, Bobek I, Chionh CY, Nalesso F, Lentini P, et al. NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *Int Urol Nephrol* 2010;42(1):141-50.
56. Xu SY, Pauksen K, Venge P: Serum measurements of human neutrophil lipocalin (HNL) discriminate between acute bacterial and viral infections. *Scand J Clin Lab Invest* 1995;55:125-131.
57. Metso T, Ryttilä P, Peterson C, Haahtela T. Granulocyte markers in induced sputum in patients with respiratory disorders and healthy persons obtained by two sputum-processing methods. *Respir Med* 2001;95(1):48-55.
58. Mussap M, Degrandi R, Fravega M, Fanos V. Acute kidney injury in critically ill infants: the role of urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23(3):70-2.
59. Ryon J, Bendickson L, Nilsen-Hamilton M. High expression in involuting reproductive tissues of uterocalin/24p3, a lipocalin and acute phase protein. *Biochem J* 2002;367(1):271-7.
60. Descalzi Cancedda F, Dozin B, Zerega B, Cermelli S, Cancedda R. Ex-FABP: a fatty acid binding lipocalin developmentally regulated in chicken endochondral bone formation and myogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2000;1482(1-2):127-35.

61. 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.
62. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:407-13.
63. Irwin AD, Marriage F, Mankhambo LA; IPD Group Study, Jeffers G, Kolamunnage-Dona R, et al. Novel biomarker combination improves the diagnosis of serious bacterial infections in Malawian children. *BMC Med Genomics* 2012;4:5:13.
64. Roudkenar MH, Halabian R, Oodi A, Roushandeh AM, Yaghmai P, Najari MR, et al. Upregulation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL/Lcn2, in beta-thalassemia patients. *Arch Med Res* 2008;39(4):402-7.
65. Bennett MR, Piyaphanee N, Czech K, Mitsnefes M, Devarajan P. NGAL distinguishes steroid sensitivity in idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2012;27(5):807-12.
66. Moniaux N, Chakraborty S, Yalniz M, Gonzalez J, Shostrom VK, Standop J, et al. Early diagnosis of pancreatic cancer: neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of pancreatic intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 2008;98(9):1540-7.
67. Monier F, Surla A, Guillot M, Morel F. Gelatinase isoforms in urine from bladder cancer patients. *Clin Chim Acta* 2000;299(1-2):11-23.
68. Lim R, Ahmed N, Borregaard N, Riley C, Wafai R, Thompson EW, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) an early-screening biomarker for ovarian cancer: NGAL is associated with epidermal growth factor-induced epithelio-mesenchymal transition. *Int J Cancer* 2007;120(11):2426-34.
69. Sundaram N, Bennett M, Wilhelm J, Kim MO, Atweh G, Devarajan P, et al. Biomarkers for early detection of sickle nephropathy. *Am J Hematol* 2011;86(7):559-66.
70. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Yang J, Mitsnefes M, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(12):3073-82.

71. Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(3):665-73.
72. Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes MM, Barasch J, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care*. 2007;11(6):R127.
73. Huynh TK, Bateman DA, Parravicini E, Lorenz JM, Nemerofsky SL, Sise ME, et al. Reference values of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2009;66:528-32.
74. Kämpers P, Hafer C, Lukasz A, Lichtinghagen R, Brand K, Fliser D, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2010;14(1):R9.
75. Wasilewska A, Taranta-Janusz K, Dębek W, Zoch-Zwierz W, Kuroczycka-Saniutycz E. KIM-1 and NGAL: new markers of obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2011;26(4):579-86.
76. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365(9466):1231-8.
77. 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(3):307-15.
78. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A; 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(6):1012-24.
79. Trachtman H, Christen E, Cnaan A, Patrick J, Mai V, Mishra J, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in D+HUS: a novel marker of renal injury. *Pediatr Nephrol* 2006;21(7):989-94.
80. Brunner HI, Mueller M, Rutherford C, Passo MH, Witte D, Grom A, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of nephritis in

childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2577-84.

81. Hirsch R, Dent C, Pfriem H, Allen J, Beekman RH, Ma Q, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22(12):2089-95.
82. Mishra J, Ma Q, Kelly C, Mitsnefes M, Mori K, Barasch J, et al. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. *Pediatr Nephrol* 2006;21(6):856-63.
83. Zappitelli M, Washburn KK, Arikian AA, Loftis L, Ma Q, Devarajan P, 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(4):R84.
84. Yilmaz A, Sevketoglu E, Gedikbasi A, Karyagar S, Kiyak A, Mulazimoglu M, et al. Early prediction of urinary tract infection with urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin. *Pediatr Nephrol* 2009;24(12):2387-92.
85. Meijer E, Boertien WE, Nauta FL, Bakker SJ, van Oeveren W, Rook M, et al. Association of urinary biomarkers with disease severity in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a cross-sectional analysis. *Am J Kidney Dis* 2010;56(5):883-95.
86. Schilcher G, Ribitsch W, Otto R, Portugaller RH, Quehenberger F, Truschnig-Wilders M, et al. Early detection and intervention using neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) may improve renal outcome of acute contrast media induced nephropathy: a randomized controlled trial in patients undergoing intra-arterial angiography (ANTI-CIN Study). *BMC Nephrol* 2011;12:39.
87. Çelik T, Altekin E, İşgüder R, Kenesari Y, Duman M, Arslan N. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in pediatric patients with acute rotavirus gastroenteritis and dehydration. *Ital J Pediatr* 2013;39:52.
88. Yavuz S, Anarat A, Acartürk S, Dalay AC, Kesiktaş E, Yavuz M, et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin as an indicator of acute kidney injury and inflammation in burned children. *Burns* 2014;40(4):648-54.
89. Mitsnefes MM, Kathman TS, Mishra J, Kartal J, Khoury PR, Nickolas TL, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007;22(1):101-8.

90. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Bennett M, Story D, Matalanis G, et al. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(11):3349-54.
91. Youssef DM, El-Shal AA. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury in children with focal segmental glomerulosclerosis. *Iran J Kidney Dis* 2012;6(5):355-60.
92. Rybi-Szumińska A, Wasilewska A, Litwin M, Kułaga Z, Szumiński M. Paediatric normative data for urine NGAL/creatinine ratio. *Acta Paediatr* 2013;102(6):e269-72.
93. Lavery AP, Meinen-Derr JK, Anderson E, Ma Q, Bennett MR, Devarajan P, et al. Urinary NGAL in premature infants. *Pediatr Res* 2008;64: 23-8.
94. McWilliam SJ, Antoine DJ, Sabbisetti V, Turner MA, Farragher T, Bonventre JV, et al. Mechanism-based urinary biomarkers to identify the potential for aminoglycoside-induced nephrotoxicity in premature neonates: a proof-of-concept study. *PLoS One* 2012;7(8):e43809.
95. Bolat F, Comert S, Bolat G, Kucuk O, Can E, Bulbul A, et al. Acute kidney injury in a single neonatal intensive care unit in Turkey. *World J Pediatr* 2013;9(4):323-9.
96. Viswanathan S, Manyam B, Azhibekov T, Mhanna MJ. Risk factors associated with acute kidney injury in extremely low birth weight (ELBW) infants. *Pediatr Nephrol* 2012;27(2):303-11.
97. Agras PI, Tarcan A, Baskin E, Cengiz N, Gurakan B, Saatci U. Acute renal failure in the neonatal period. *Ren Fail* 2004;26:305-309.
98. Grylack L, Medani C, Hultzen C, Sivasubramanian K, Davitt MK, Jose P, et al. Nonoliguric acute renal failure in the newborn: a prospective evaluation of diagnostic indexes. *Am J Dis Child* 1982;136:518-520.
99. Fanaroff AA, Hack M, Walsh MC; The NICHD Neonatal Research Network: Changes in practice and outcomes during the first 15 years. *Semin Perinatol* 2003;27:281-287.
100. Kwinta P, Rudziński A, Kruczek P, Kordon Z, Pietrzyk JJ. Can early echocardiographic findings predict patent ductus arteriosus?. *Neonatology* 2009;95(2):141-8.

101. Coceani F, Olley PM. The response of the ductus arteriosus to prostaglandins. *Can J Physiol Pharmacol* 1973;51:220-5.
102. Lago P, Bettioli T, Salvadori S. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomised controlled trial. *Eur J Pediatr* 2002;161:202-207.
103. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(4):CD003481.
104. Coceani F, White E, Bodach E. Age dependent changes in the response of the lamb ductus arteriosus to oxygen and ibuprofen. *Can J Physiol Pharmacol* 1979;57:825-831.
105. Poon G. Ibuprofen lysine (NeoProfen) for the treatment of patent ductus arteriosus. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2007;20(1):83-85.
106. Barzilay B, Youngster I, Batash D, Keidar R, Baram S, Goldman M, et al. Pharmacokinetics of oral ibuprofen for patent ductus arteriosus closure in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97(2):F116-9.
107. Gokmen T, Erdeve O, Altug N, Oguz SS, Uras N, Dilmen U. Efficacy and safety of oral versus intravenous ibuprofen in very low birth weight preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 2011;158(4):549-554.
108. Sharma PK, Garg SK, Narang A. Pharmacokinetics of oral ibuprofen in premature infants. *J Clin Pharmacol* 2003;43(9):968-973.
109. Cherif A, Khrouf N, Jabnoun S, Mokrani C, Ben Amara M, Gellouze N, et al. Randomized Pilot Study Comparing Oral Ibuprofen With Intravenous Ibuprofen in Very Low Birth Weight Infants With Patent Ductus Arteriosus. *Pediatrics* 2008;122:1256-1261.
110. Erdeve O, Yurttutan S, Altug N, Ozdemir R, Gokmen T, Dilmen U, et al. Oral versus intravenous ibuprofen for patent ductus arteriosus closure: a randomised controlled trial in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97(4):F279-83.
111. Abdel-Hady H, Nasef N, Shabaan AE, Nour I. Patent ductus arteriosus in preterm infants: do we have the right answers?. *Biomed Res Int* 2013;2013:676192.

112. Ahlfors CE. Effect of ibuprofen on bilirubin-albumin binding. *J Pediatr* 2004;144:386-8.
113. Tatli MM, Kumral A, Duman N, Demir K, Gurcu O, Ozkan H. Spontaneous intestinal perforation after oral ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus in 2 very low birth weight infants. *Acta Paediatr* 2004;93(7):999-1001.
114. Hariprasad P, Sundarrajan V, Srimathy G, Suthagar B, Ramadevi BS. Oral ibuprofen for closure of hemodynamically significant PDA in premature neonates. *Indian Pediatr* 2002;39(1):99-100.
115. Antonucci R, Cuzzolin L, Arceri A, Dessì A, Fanos V. Changes in urinary PGE2 after ibuprofen treatment in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65(3):223-30.
116. Sutherland MR, Yoder BA, McCurnin D, Seidner S, Gubhaju L, Clyman RI, et al. Effects of ibuprofen treatment on the developing preterm baboon kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;302(10):F1286-92.
117. Guignard JP. The adverse renal effect of prostaglandin synthesis inhibitors in the newborn rabbit. *Semin Perinatol* 2002;26:398-405.
118. Flavia CD, Georgetti FC, de Rezende Eugenio G. Treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants with enteral ibuprofen. *Rev Paul Pediatría* 2006;24:135-142.
119. Tiker F, Yıldırım SV. Acute renal impairment after oral ibuprofen for medical closure of patent ductus arteriosus. *Indian Pediatr* 2007;44:54-5.
120. Erdeve O, Sarici SU, Sari E, Gok F. Oral-ibuprofen-induced acute renal failure in a preterm infant. *Pediatr Nephrol* 2008;23(9):1565-7.
121. Lin YJ, Tsai YJ, Chen JS et al. Renal effects and urinary excretion of prostaglandin following indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus. *Acta Pediatr Sin* 1995;36:104-107
122. Vieux R, Desandes R, Boubred F, Semama D, Guillemin F, Buchweiller MC, et al. Ibuprofen in very preterm infants impairs renal function for the first month of life. *Pediatr Nephrol* 2010;25(2):267-74.
123. Kemper MJ, Neuhaus TJ, Timmermann K, Hueneke B, Laube G, Harps E, et al. Antenatal oligohydramnios of renal origin: postnatal therapeutic and prognostic challenges. *Clin Nephrol* 2001;56(6):S9-12.

124. Stojanović V, Barišić N, Milanović B, Doronjski A. Acute kidney injury in preterm infants admitted to a neonatal intensive care unit. *Pediatr Nephrol* 2014;32(4):91-97.
125. Waikar SS, Bonventre JV. Biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2008;109:192-197.
126. Cruz N, Goh CY, Palazzuoli A, Slavin L, Calabro A, Ronco C, et al. Laboratory parameters of cardiac and kidney dysfunction in cardio-renal syndromes. *Heart Fail Rev* 2011;16:545-551.
127. Sirota JC, Klawitter J, Edelstein CL. Biomarkers of acute kidney injury. *J Toxicol* 2011;2011:328120.
128. Krawczeski CD, Goldstein SL, Woo JG, Wang Y, Piyaphanee N, Ma Q, et al. Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(22):2301-2309.
129. Smertka M, Wroblewska J, Suchojad A, Majcherczyk M, Jadamus-Niebroj D, Owsianka-Podlesny T, et al. Serum and urinary NGAL in septic newborns. *Biomed Res Int* 2014;2014:717318.
130. Raggal NE, Khafagy SM, Mahmoud NH, Beltagy SE. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of acute kidney injury in asphyxiated neonates. *Indian Pediatr* 2013;50(5):459-62.
131. Askenazi DJ, Koralkar R, Levitan EB, Goldstein SL, Devarajan P, Khandrika S, et al. Baseline values of candidate urine acute kidney injury biomarkers vary by gestational age in premature infants. *Pediatr Res* 2011;70(3):302-6.
132. Krawczeski CD, Woo JG, Wang Y, Bennett MR, Ma Q, Devarajan P. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Concentrations Predict Development of Acute Kidney Injury in Neonates and Children after Cardiopulmonary Bypass. *J Pediatr* 2011;158:1009-15.
133. Sarafidis K, Tsepkentzi E, Diamanti E, Agakidou E, Taparkou A, Soubasi V, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin to predict acute kidney injury in preterm neonates. A pilot study. *Pediatr Nephrol* 2014;29(2):305-10.
134. La Manna G, Galletti S, Capelli I, Vandini S, Nisi K, Aquilano G, et al. Urinary neutrophil gelatinase -associated lipocalin at birth predicts early renal function in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2011;70:379-83.

135. El-Farghali OG, El-Raggal NM, Mahmoud NH, Zaina GA. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of acute kidney injury in critically-ill neonates. *Pak J Biol Sci* 2012;15(5):231-7.
136. Parravicini E. The clinical utility of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the neonatal ICU. *Curr Opin Pediatr* 2010;22(2):146-50.
137. Sarafidis K, Tsepkentzi E, Agakidou E, Diamanti E, Taparkou A, Soubasi V, et al. Serum and urine acute kidney injury biomarkers in asphyxiated neonates. *Pediatr Nephrol* 2012;27(9):1575-82.
138. Guignard JP, Torrado A, Mazouni SM, Gautier E. Renal function in respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1976;88:845-850.
139. Parravicini E, Nemerofsky SL, Michelson KA, Huynh TK, Sise ME, Bateman DA, 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(6):636-40.
140. Flo TH, Smith KD, Sato S, Rodriguez DJ, Holmes MA, Strong RK, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004;432:917-921.
141. Cowland JB, Sorensen OE, Sehested M, Borregaard N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is up-regulated in human epithelial cells by IL-1 beta, but not by TNF-alpha. *J Immunol* 2003;171:6630-6639.
142. Askenazi DJ, Montesanti A, Hunley H, Koralkar R, Pawar P, Shuaib F, et al. Urine biomarkers predict acute kidney injury and mortality in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2011;159(6):907-12.
143. Xu S, Venge P. Lipocalins as biochemical markers of disease. *Biochim Biophys Acta* 2000;1482:298-307.
144. Capoluongo E, Vento G, Lulli P, Di Stasio E, Porzio S, Vendettuoli V, et al. Epithelial lining fluid neutrophil-gelatinase-associated lipocalin levels in premature newborns with bronchopulmonary dysplasia and patency of ductus arteriosus. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008;21:173-9.
145. El-seify MY, Kamel TB, El-mogy MI, Ossman SH. Serum human neutrophil lipocalin in pediatric chronic Lung diseases: a novel marker of ongoing neutrophilic Inflammation. *Ejb* 2011;5:33-39.

146. Inoue H, Ohga S, Kusuda T, Kitajima J, Kinjo T, Ochiai M, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of the development of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Early Hum Dev* 2013;89(6):425-9.
147. Liu Q, Yin ZQ, Ke N, Chen L, Chen XK, Fang J, et al. Incidence of retinopathy of prematurity in southwestern china and analysis of risk factors. *Med Sci Monit* 2014;20:1442-51.
148. Gonçalves E, Násser LS, Martelli DR, Alkmim IR, Mourão TV, Caldeira AP, et al. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in a Brazilian reference service. *Sao Paulo Med J* 2014;132(2):85-91.
149. Terzic S, Heljic S. Assessing mortality risk in very low birth weight infants. *Med Arh* 2012;66(2):76-9.
150. 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.