

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMLU PREMATÜR  
BEBEKLERDE AKUT BÖBREK HASARININ İDRAR  
NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİN İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. Sevcan İPEK  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Yılmaz TABEL**

**MALATYA 2012**

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMLU PREMATÜR  
BEBEKLERDE AKUT BÖBREK HASARININ İDRAR  
NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİN İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. Sevcan İPEK  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Yılmaz TABEL  
MALATYA 2012**

*Bu tez İnönü Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Proje dairesi tarafından  
2010/134 proje numarası ile desteklenmiştir.*

## ÖNSÖZ

Tezimin yazılması aşamasında hiçbir emeğini esirgemeyen, büyük özen gösteren, bana ışık tutan ve destek olan tez danışmanım Doç. Dr. Yılmaz Tabel'e; uzmanlık eğitimim süresince tüm olumsuz koşulları bizler için bir avantaja dönüştürerek, daima bilimsel ve sıcak bir çalışma, öğrenme ve üretme ortamı sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Ayşe Selimoğlu'na, tezime katkılarından dolayı Doç. Dr. Ahmet Karadağ'a, istatistiksel analizime yardımcı olan Prof. Dr. Saim Yoloğlu ve Uz. Dr. Taner Karaelmas'a, örneklerin toplanması sırasında gösterdikleri özen nedeniyle YYBÜ çalışanlarına, örneklerin çalışılması sırasında katkılarından dolayı Biyokimya Bilim dalından Uzman Biyolog Dr. Fatma Özyalın'a teşekkür ederim.

Ayrıca uzmanlık eğitimim süresince üzerimde emeği olan hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma, uzun ve yorucu asistanlık döneminde her zaman yanımda olan aileme teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ.....</b>	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>ii</b>
<b>TABLolar.....</b>	<b>iv</b>
<b>ŞEKİLLER.....</b>	<b>v</b>
<b>KISALTMALAR.....</b>	<b>vi</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. Prematürite.....	3
2.2. Respiratuar distres sendromu.....	4
2.2.1. Tanım.....	4
2.2.2. Klinik bulgular .....	4
2.2.3. Patofizyoloji.....	5
2.2.4. Tedavi ve prognoz.....	6
2.3. Prematürelde böbrek fonksiyonları.....	7
2.3.1. Genel bilgiler.....	7
2.4. Prematürelde akut böbrek hasarı.....	9
2.4.1. Genel bilgiler.....	9
2.4.2. ABH epidemiyolojisi.....	10
2.4.3. ABH sınıflaması.....	10
2.4.4. ABH patogenezi.....	12
2.4.5. Vazomotor nefropati.....	13
2.4.6. Klinik değerlendirme ve tedavi yaklaşımı.....	15
2.4.7. ABH’de prognoz ve mortalite.....	17
2.4.8. ABH tanımlaması.....	17
2.5. Yeni tanısal belirteçler.....	19
2.5.1. NGAL.....	20
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>24</b>
3.1. Hastaların seçimi.....	24
3.2. Örneklerin alınması ve saklanması.....	25
3.3. Örneklerin çalışılması.....	25
3.4. İstatistiksel değerlendirme.....	26
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>27</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>37</b>

<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>42</b>
<b>7. ÖZET.....</b>	<b>44</b>
<b>8. SUMMARY.....</b>	<b>46</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>47</b>
<b>10. EKLER.....</b>	<b>53</b>
10.1. Ek 1_28-34 Haftalık preterm yenidoğanlarda idrar NGAL çalışma formu.	53
10.2. Ek 2. Grup 1 ve grup 2'deki hastaların idrar NGAL ve NGAL/idrarkreatinin Değerleri.....	54

## TABLÖLAR

<b>Tablo 1.</b> Yenidoğanların gebelik yaşı ve doğum ağırlıklarına göre sınıflandırılması.....	4
<b>Tablo 2.</b> Yenidoğanda akut böbrek hasarı nedenleri.....	12
<b>Tablo 3.</b> Vazomotor nefropati nedenleri.....	15
<b>Tablo 4.</b> 27-31 haftalık preterm bebeklerin 1. ay GFH referans değerleri.....	16
<b>Tablo 5.</b> Yenidoğanlar ve preterm bebeklerdeki böbrek fonksiyonunun normal değerleri.....	16
<b>Tablo 6.</b> Neonatal ABH sınıflandırması.....	18
<b>Tablo 7.</b> Akut böbrek hasarı sınıflandırma sistemi.....	19
<b>Tablo 8.</b> Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	28
<b>Tablo 9.</b> RDS gelişen ve gelişmeyen olguların kliniklerinin karşılaştırılması..	28
<b>Tablo 10.</b> RDS gelişen ve gelişmeyen olguların komplikasyonlarının karşılaştırılması.....	29
<b>Tablo 11.</b> Grup 1'in 1. ve 7. gün BUN, kreatinin, NGAL ve idrar kreatinin Değerlerinin karşılaştırılması.....	29
<b>Tablo 12.</b> Grup 2' nin 1. ve 7gün BUN, kreatinin, NGAL ve idrar kreatinin değerlerinin karşılaştırılması.....	30
<b>Tablo 13.</b> Gruplar arasında NGAL, GFH, NGAL, NGAL/idrar kreatinin, BUN, kreatinin ve idrar kreatinin değerlerinin 1. ve 7. gün karşılaştırılması.	30
<b>Tablo 14.</b> Tüm hastaların 1. ve 7. gün NGAL düzeylerine etkili faktörlerin univariate regresyon analizi.....	34
<b>Tablo 15.</b> NGAL düzeylerinin GFR ve kreatinin düzeyleri ile korelasyonu.....	35
<b>Tablo 16.</b> Grup 1 1. ve 7. gün laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	36
<b>Tablo 17.</b> Grup 2'nin 1. ve 7. gün laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması...	36
<b>Tablo 18.</b> Gruplar arasında Bun, Kre, ve Na değerlerinin karşılaştırılması...	36

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1.</b> Respiratuar distres sendromunun patofizyolojisi.....	6
<b>Şekil 2.</b> Prerenal böbrek hasarının patofizyolojisi.....	11
<b>Şekil 3.</b> NGAL'in biyolojik rolü.....	23
<b>Şekil 4.</b> NGAL düzeylerinin 1. gün değerlerinin gruplara göre grafiksel dağılımı.31	
<b>Şekil 5.</b> NGAL düzeylerinin 7. gün değerlerinin gruplara göre grafiksel dağılımı.31	
<b>Şekil 6.</b> NGAL düzeylerinin zaman içerisindeki değişimleri.....	32
<b>Şekil 7.</b> Serum kreatinin düzeylerinin zaman içerisindeki değişimleri.....	33

## KISALTMALAR

- YYBÜ** : Yenidoğan yoğun bakım ünitesi
- RDS** : Respiratuar distress sendromu
- RKA** : Renal kan akımı
- RVR** : Renal vasküler rezistans
- IKK** : İntrakranial kanama
- NEK** : Nekrotizan enterokolit
- PDA** : Patent duktus arteriosus
- ABH** : Akut böbrek hasarı
- GFH** : Glomeruler filtrasyon hızı
- VMN** : Vasomotor nefropati
- FENa** : Fraksiyonel sodyum atılımı
- BYİ** : Böbrek yetmezlik indeksi
- AT 2** : Anjiotensin 2
- AVP** : Arjininvazopresin
- BUN** : Kan üre azotu
- FiO2** : Havadaki oksijen fraksiyonu
- NGAL**: Neutrophil Gelatinase Associate Lipocaline
- sisC** : Sistatin-C
- L-FABP**: Karaciğer yağ asidi bağlayan protein (Liver Fatty Acid Binding Protein )
- KIM-1**: Kidney injury molecule-1
- SGA** : Gebelik yaşına göre küçük bebek
- AGA** : Gebelik yaşına uygun bebek
- LGA** : Gebelik yaşına göre büyük bebek
- DDA** : Doğum ağırlığı düşük bebek
- ÇDDA**: Doğum ağırlığı çok düşük bebek
- ADDA**: Doğum ağırlığı aşırı düşük bebek
- CPAP** : Sürekli pozitif hava yolu basıncı
- İV** : İntravasküler
- KKY** : konjestif kalp yetmezliği
- GİS** : Gastrointestinal sistem
- ATN** : Akut tubuler nekroz
- TİN** : Tubulointerstisyel nefrit



**RVT** : Renal ven trombozu  
**UPD** : Üreteropelvik darlık  
**ADE** : Anjiotensin dönüştürücü enzim  
**SSS** : Santral sinir sistemi  
**iKre** : İdrar kreatinini  
**Kre** : Kreatinin  
**NSAİİ** : Nonsteroid antiinflatuar ilaç

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek yetmezliği, term ve preterm yenidoğanda sık görülen bir sorundur. Akut böbrek hasarı (ABH) insidansı yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) yapılan çalışmalarda % 6–29 arasında bildirilmiştir [1]. Term ve preterm yenidoğanda glomerüler filtrasyon hızı (GFH) düşüktür. GFH pretermelerde vazoregülasyonun tam gelişmemiş olması ve nefrogenезisin devam etmesi nedeni ile daha da düşüktür. Bu nedenle erken dönemde glomerüler fonksiyonlar dış uyarılardan daha fazla etkilenir. Tanısal testler ve klinik belirteçler henüz yetersiz olduğu için akut böbrek yetmezliğinin tanınması gecikmektedir. Bu dönemin genelde geçici olduğu ve böbrek fonksiyonlarının normale döndüğü bilinmektedir. Fakat ileri yaşlarda kronik böbrek yetmezliği gelişen hastalardaki prematürite oranı yüksekliği, mortalite oranının ABH gelişen hastalarda yüksek olması, hastanede kalış süresinin uzun olması ve komplikasyonların sık görülmesi böbrek yetmezliğinin erken tanınması ve tedavisi üzerinde daha yoğun durulması gerektiğini göstermektedir [2].

Kreatinin, glomerüler filtrasyon hızının azalmış olduğunu gösteren geç bir belirteçtir. Bu yüzden ABH'nin tanı ve tedavisi gecikmektedir. GFH aslında glomerüler filtrasyon kapasitesinin fonksiyonel değişikliğini göstermektedir ve hasar belirteci değildir. Böbrek hasarını erken dönemde tespit edebilmek için çeşitli belirteçler kullanılmıştır. Bu belirteçler arasında nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (Neutrophil Gelatinase Associate Lipocaline (NGAL)), interlökin-18 (IL-18), sistatin-C (sisC), karaciğer yağ asidi bağlayan protein (Liver Fatty Acid Binding Protein (L-FABP)) ve kidney injury molecule-1 (KIM-1) bulunmaktadır [3]. Bu testler yenileri ve eskileri ile karşılaştırılarak en duyarlı test bulunmaya çalışılmıştır.

Çalışmamızda; prematüre bebeklerde böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla idrarda NGAL düzeylerini RDS'li ve RDS'li olmayan hastalarda saptayarak, böbrek fonksiyonlarını karşılaştırmayı planladık.

Eğer çalışmamız ile RDS'li bebeklerin böbrek fonksiyonlarının erken dönemde bozulduğu idrarda NGAL ile tespit edilirse;

- ✓ Buna yönelik erken dönemde müdahale edilmesi de kolaylaşacak,
- ✓ Zaten böbrek olgunlaşması yetersiz olan bu hastaların böbrek fonksiyonları korunmuş olacak, olgunlaşmanın daha da gecikmesi engellenecek,
- ✓ Böbrek yetmezliğine gidiş azaltılacak,
- ✓ Hastaların hastanede yatış süreleri kısalmaya ve
- ✓ Erken taburcu edilmeleri sağlanacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Prematürite

Dünya Sağlık Örgütü 1948'de prematüre tanımını, 2500 g altında ya da 38 gebelik haftası dolmadan doğan bebekler için kullanmıştır. Yenidoğanların gebelik yaşları ve doğum ağırlıklarına göre sınıflanabildikleri bir sistem ilk kez Lubchenco ve Battaglia tarafından geliştirilmiştir. Prematür, zamanında doğmuş ve postmatür gruplarının her birini gebelik yaşına göre küçük (SGA), gebelik yaşına uygun (AGA) ve gebelik yaşına göre büyük (LGA) olarak tanımlayan bu araştırmacılar bu alt gruplardaki mortalite risklerini belirlemişlerdir [4, 5].

Amerikan Pediatri Akademisi, Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Koleji ve Dünya Sağlık Teşkilatı prematüre, zamanında ve postmatür terimlerini tanımlamıştır. Annenin son adet tarihinin ilk gününden başlayarak bebeğin 37 haftadan (259 gün) önce doğması prematüre, 38. gebelik haftasının ilk gününden (260. gün) sonra 42. gebelik haftasından (294 gün) önce doğanlar için zamanında doğmuş bebek, 43. gebelik haftasının ilk günü yani 295. günden sonra doğan bebekler postmatür olarak tanımlanmıştır. Geç prematüre 35–36 6/7 hafta arası olanlar için kullanılmaktadır [6, 7].

Lubchenco ve Battaglia fetal biyometrik ölçümlere ve daha uygun yapılan gebelik yaşı belirlemelerine göre gebelik yaşı-doğum ağırlığı sınıflamasını oluşturmuştur. Bu sınıflama cins, ırk, yükseklik gibi faktörlerden etkilendiği için toplumların kendilerine uygun sınıflama geliştirilmesi önerilmektedir [4, 5].

Yenidoğan bebeklerin sınıflaması Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Yenidoğanların gebelik yaşı ve doğum ağırlıklarına göre sınıflandırılması

Gebelik yaşına göre		Son adet tarihine göre		Doğum ağırlığına göre	
<b>SGA</b>	Vücut tartıları %10 persentilin altında olan bebekler	<b>Prematüre</b>	37 haftadan (259 gün) önce doğan bebekler	<b>DDA</b>	Doğum tartısı 2500 g'ın altındaki bebekler
		<b>Geç prematüre</b>	35-36 6/7 hafta arası		
<b>AGA</b>	Vücut tartıları %10-90 persentil arasında olan bebekler	<b>Zamanında doğmuş bebek</b>	38.gebelik haftasının ilk gününden (260.gün) sonra 42.gebelik haftasından (294 gün) önce doğanlar	<b>ÇDDA</b>	1500 g altındaki bebekler
<b>LGA</b>	Vücut tartıları %90 persentilin üzerinde olan bebekler	<b>Postmatür</b>	43. gebelik haftasının ilk günü yani 295. günden sonra doğan bebekler	<b>ADDA</b>	1000 g altındaki bebekler

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

## 2.2. Respiratuar Distres Sendromu

### 2.2.1 Tanım

Respiratuar distres sendromu (RDS) prematüre yenidoğanlarda en sık rastlanan, surfaktan eksikliğinden, fonksiyonel bozukluğundan veya surfaktanın inaktif olmasından kaynaklanan bir solunum yetmezliği durumudur. Bu durum prematüre bebeklerdeki en önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Gebelik yaşı küçüldükçe RDS'nin görülme sıklığı eşlik eden komplikasyonlar ile birlikte mortalite ve morbiditeyi olumsuz yönde etkileyecek şekilde artar. Diyabetik anne bebekleri, asfiksi, çoğul gebelikler ve materno-fetal kanama gibi klinik durumlarda RDS sıklığı artmıştır. Türk Neonatoloji Derneği verilerine göre ülkemizdeki RDS sıklığı % 19,6 olarak bildirilmiştir [8-10].

### 2.2.2. Klinik Bulgular

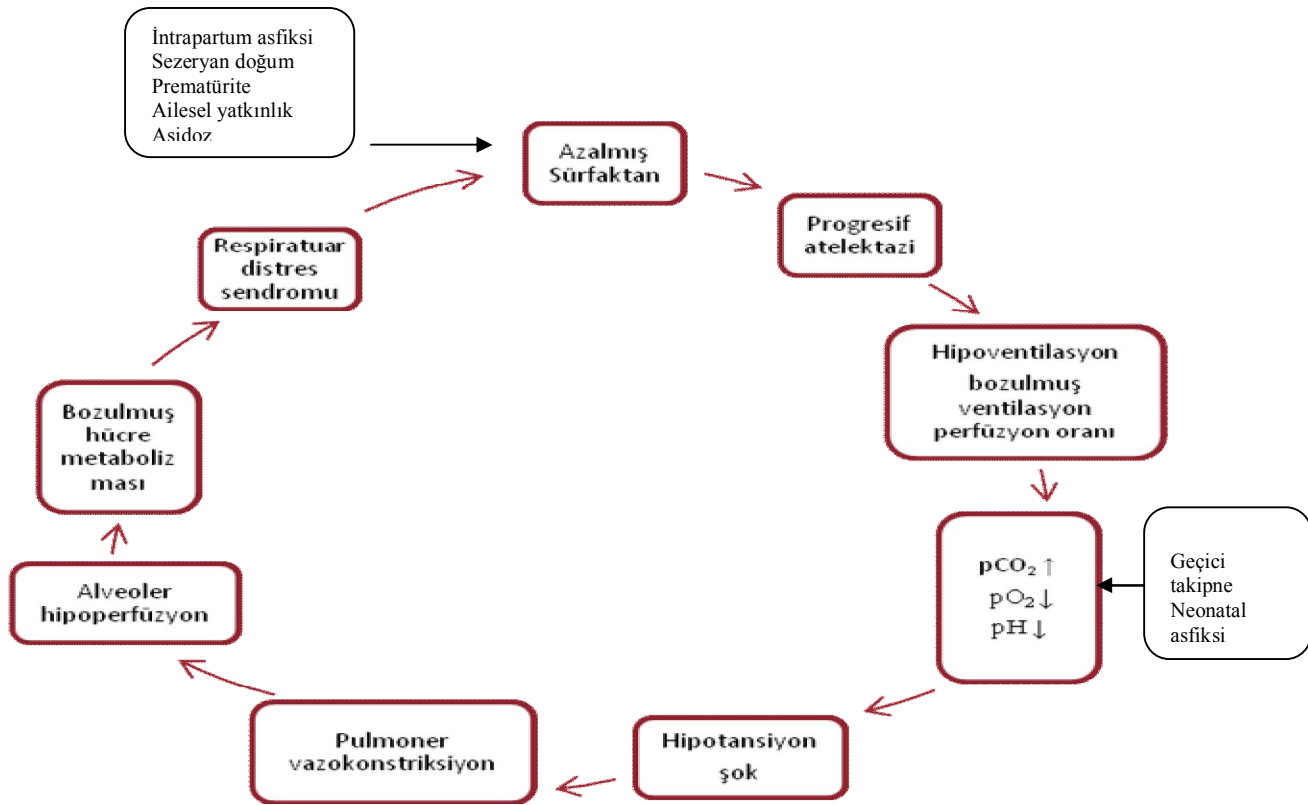
RDS doğumda veya doğumdan hemen sonraki saatler içinde klinik bulgu veren ve ventilatör desteğine ihtiyaç gösterebilen bir solunum yetmezliği durumudur. Klinik olarak takipne, interkostal-subkostal çekilme, inlemeli solunum ve siyanozun eşlik ettiği erken solunum zorluğu görülür. Akciğer grafisinde buzlu cam görünümü ve hava bronkogramlarının görülmesi ile tanı konulur [11].

Gebelik haftası arttıkça RDS ve komplikasyon oranı düşer, oksijen ve ventilasyon ihtiyacı azalır. Matürasyon azaldıkça enfeksiyon, patent duktus arteriosus (PDA), intrakranial kanama (İKK) gibi komplikasyonların görülme olasılığı artar [10].

### **2.2.3. Patofizyoloji**

RDS sürfaktan eksikliği ya da sürfaktanın yapısal bozukluğu sonucu gelişmektedir. Endojen sürfaktan sentezi hava yolu epitelinde bulunan, tip II pnömosit olarak adlandırılan hücrelerce yapılır. Sürfaktanın bileşiminde %80 fosfolipid (fosfatidilkolin, fosfatidilgliserol, fosfatidilinositol, fosfatidiletanolamin), %10 protein (sürfaktan protein A, B, C, D) ve %10 nötral lipidler vardır. Temel yüzey aktif madde fosfatidilkolindir. Sürfaktan protein B (SP-B), sürfaktanın alveoler alana salınımından sonra etkin yapıya dönüşmesini sağlar. SP-B geninde mutasyon olması ölümcül RDS'ye neden olmaktadır [12-14].

Sürfaktan eksikliğinde atelektaziler oluşur, fonksiyonel rezidüel kapasite azalır, ventilasyon-perfüzyon dengesi bozulur. Oksijenlenmede azalma neticesinde solunumsal asidoz ve takibinde metabolik asidoz gelişir. Pulmoner vazokonstriksiyon ve vasküler dirençte artış olur. Endotel ve epitel bütünlüğü bozulur. Zedelenmiş epitelden alveol içine geçen eksüda kliniği daha da kötüleştirir. Yüksek oksijen desteği ve barotravma ile birlikte enflamatuar hücre cevabı ve serbest oksijen radikallerinin artışı ile akciğer hasar görür [11], (Şekil 1).



Şekil 1. Respiratuar Distres Sendromunun Patofizyolojisi (Nelson Textbook of Pediatrics)

#### 2.2.4. Tedavi ve Prognoz

Eksik olan sürfaktanın yerine konması etkin tedavidir. Ayrıca sürfaktan profilaktik olarak da doğumdan hemen sonra 30 haftanın altındaki riskli bebeklere verilebilir [15-17]. Doğal ve sentetik olarak kullanımda olan iki sürfaktan maddesi kullanılmaktadır. Bu yolla oksijenasyon sağlanıp RDS'ye ikincil gelişen morbidite ve mortalitenin azaltıldığı gösterilmiştir [13]. Sürfaktan kullanımının olguların prognozunda morbidite ve mortalitenin azaltılması yönünde etkili olduğu gösterilmiştir [18].

RDS'de ventilasyon ve oksijenasyonun korunması için sürfaktan tedavisi yanında sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP), pozitif basınçlı ventilasyon ve oksijen desteği kullanılan diğer tedavi şekilleridir [6, 11].

RDS takibinde intrakranial kanamalar, PDA, konjestif kalp yetmezliği yanında böbrek yetmezliği prognozu etkileyen ve sık görülen klinik sorunlardır [19].

## 2.3. Prematürelde böbrek fonksiyonları

### 2.3.1 Genel Bilgiler

Yenidoğan döneminde bebeklerin vücut işlevleri tam gelişmemiştir. Bu dönemde tüm sistemleri içeren biyokimyasal ve fizyolojik değişiklikler olur [20, 21]. Doğumda düşük olan böbrek fonksiyonları giderek artar ve normal sınırlara ulaşır [22]. Fetal böbrek, gebeliğin 3. haftasından itibaren pronefroz, mezonefroz ve metanefroz şeklinde üç farklı aşamada meydana gelir [23]. Kalıcı böbrek 5. haftada metanefrozdan gelişir. Dokuzuncu haftada ilk nefronlar oluşmaya başlar ve 35. haftaya kadar derin korteksten yüzeye doğru gelişmeye devam eder ve sayıca erişkin düzeyine ulaşır [24]. Otuzbeşinci haftadan doğuma kadar geçen süre içinde nefronların sadece büyüklükleri artar. Bu yüzden 35. haftadan önce doğan bebeklerde böbrek fonksiyonları çok düşüktür. Postnatal dönemde böbrek gelişmeye devam eder ve 35 hafta tamamlanınca böbrek fonksiyonları hızla düzelir [19, 20]. Nefronlar 35. haftadan sonra sayıca normal olmakla birlikte kısa ve immatür olup renal damarların gelişimi henüz tamamlanmamıştır ve renal kan akımı (RKA) çok düşüktür [25, 26]. Fetusda ekskresyonu sağlayan en önemli yapı plasenta olmakla birlikte ilk idrar yapımı 9. haftadan itibaren başlar ve intrauterin dönemde artarak devam eder [24]. İdrar miktarı 20 haftalık bir fetusda saatte 5 ml iken, 23. haftada 10 ml, 32. haftada ise 30 ml'ye ulaşır [27]. Doğumla birlikte plasenta desteği ortadan kalkar, böbrekler hızla sıvı elektrolit dengesini sağlamak, metabolik atıkları uzaklaştırmak ve diğer böbrek fonksiyonlarını yerine getirmek için çalışırlar [20, 21]. Doğumdan sonraki ilk haftalarda renal kan akımı (RKA), GFH ve böbreğin konsantrasyon kabiliyeti hızla artar [20]. Böbrek fonksiyonlarının tam olarak erişkin seviyeye ulaşması iki yaşın sonuna doğru gerçekleşir [20, 24]. Term ve preterm yenidoğanlarda RKA ve GFH düşüktür [26]. Bunun en önemli sebebi renal vasküler rezistandaki (RVR) yüksekliktir [23, 28].

Erişkinde kalp atım hacminin %20-25'i böbreğe giderken bu oran fetusda %2-4'dür. Doğumdan sonra renal kan akımı; kardiyak debi ve kan basıncındaki artış ve RVR'deki hızlı düşüşten dolayı hızla artar ve normal bir yenidoğanda bu oran birkaç gün içerisinde %10'a, daha sonra %15-18'e çıkar [20, 26].

Yenidoğan döneminde RKA'nın dağılımı da farklılık gösterir. Erişkinde RKA'nın büyük kısmı dış kortikal nefronları kanlandırırken, fetusda akımın büyük kısmı iç kortikal nefronları ve medüllayı kanlandırır. Doğumdan sonra dış korteksin perfüzyonu hızla artar ve kan akımı dış kortekse doğru kayar [23, 26]. Gebelik yaşı 34-35 haftadan sonra doğan preterm infantlarda RKA term yenidoğanlara benzer, fakat



artışın daha yavaş olduğu görülür. Daha küçük preterm bebeklerde ise bu artış böbrek gelişiminin tamamlandığı 35. haftadan sonra başlar [20, 21, 26]. Yenidoğan döneminde düşük olan GFH gestasyonel yaşla doğru orantılı olarak artar. Doğumda term yenidoğanda GFH 20 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olup 7-14 gün içinde iki katına, 3-5 haftada üç katına çıkar [24, 26]. Glomerüler filtrasyon hızındaki bu artışın nedenleri renal kan akımı ve perfüzyon basıncındaki artma, renal vasküler dirençte düşme, sistemik kan basıncında ve glomerüler kapiller basınçta yükselme, glomerüler yüzey alanı ve glomerüler membran permeabilitesindeki artmadır [25, 26]. Preterm bebeklerde de artış gözlenmekle birlikte GFH daha düşüktür. Yirmibeş haftanın altındaki bebeklerde GFH 2 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>, 25–28 haftalarda 10–13 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> kadardır [26, 29, 30]. Yirmisekiz hafta ile 35 hafta arasında giderek artan GFH, 35 haftadan sonra term yenidoğanlarla benzer değerlere erişir ve genellikle yaş, boy ve ağırlık ile paralellik gösterir [26, 31].

Glomerüler filtrasyon hızı en güvenilir olarak inulin klirensi ile ölçülür [25]. Ancak bu zor olduğundan yenidoğan döneminde GFH en sık endojen kreatinin klirensi ile değerlendirilmektedir [23]. Vücuttaki kreatinin oluşumu kas kitlesi ile ilişkili olduğundan vücut ağırlığı ve yüzeyine göre belirtilmesi daha doğru sonuçlar verir [24]. İdrar toplamanın zor olduğu durumlarda bebeğin boyu ve serum kreatinin değerleri ölçülerek ve Schwartz formülü kullanılarak gerçeğe yakın değer hesaplanabilmektedir.

$$\text{GFR} = k \cdot \text{boy(cm)} / \text{plazma kreatinin (mg/dl)}$$

Bu formüldeki 'k' yaş ve kas kitlesinin artmasına bağlı olarak artan bir sabit olup term bebekte 0,45, preterm bebekte 0,33 olarak kabul edilmektedir [23, 32].

Serum kreatininini böbrek fonksiyonlarını belirlemek için yaygın olarak kullanılan tetkiktir. Doğumda serum kreatininini maternal değerleri yansıtır [24]. Otuz haftanın altındaki bebeklerde kreatinin değerleri ilk 48 saatte yükselir. İkinci günden itibaren term ve preterm tüm yenidoğanlarda kreatinin değerleri hızla düşer, ancak bu düşüş pretermelerde daha yavaş gerçekleşir [33]. Preterm bebeklerde kreatininin daha yüksek olmasının nedeni büyük olasılıkla anneden geçen kreatininin bebekteki düşük GFH nedeniyle yeterli ekskrete edilememesi ve ekskrete edilen kreatininin immatür ve zayıf tübüllerden geri emilmesidir [23, 33].

Yenidoğan döneminde renal tübüler fonksiyonlar yetersizdir. Renal kan akımı ve GFH düşük olduğu için tübülüsler birim zamanda gelen solüt miktarı azalmıştır. Tübüler eşik düşük olduğu için idrarla sodyum, glikoz ve diğer maddelerin atılımı

artmıştır [26, 34]. Klinik uygulamada tübüler fonksiyonların değerlendirilmesinde fraksiyone sodyum atılımı (FeNa) kullanılır ve gestasyonel yaş ile ters orantılıdır [23, 31]. Doğumda yenidoğanlar fazla miktarda sodyum itrah ederler ve FeNa ortalama %5'dir. Term bebeklerde bu oran hızla düşerek %1'in altına inerken pretermelerde daha yüksek (%2–2,5) seyreder [21]. Term yenidoğanlar ilk adaptasyondan sonra pozitif sodyum dengesine ulaşır. Anne sütü ile beslenen veya mamasına ek sodyum ilavesi yapılmayan preterm bebeklerde immatür proksimal tübülüslerden sodyum emiliminin düşük olması ve distal tübülüslerin aldosterona rölatif direnci nedeniyle sodyum kaybetmeye devam ederler ve genellikle hiponatremiktirler [6, 19, 27]. Doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan preterm bebeklerde hızlı büyüme ve vücut depolarına sodyum girişinin artması nedeniyle 2–6. haftalarda geç hiponatremi ortaya çıkabilir. Bu durum asemptomatiktir ve kendiliğinden düzelir [24, 31].

Yenidoğanın idrarı konsantre etme ve dilüe etme yeteneği sınırlıdır [20]. Term bebekler idrarı erişkin düzeyinin yarısı olan 600–800 mOsm/l'ye, preterm bebekler ise 245–450 mOsm/l'ye kadar konsantre edebilirler. Konsantrasyon kabiliyetinin düşük olmasının nedenleri medüllerin yapısal immaturitesi ve hipertonic gradientin düşük olması, henle kulbu ve toplayıcı kanalların kısa olması, arjininvazopresin (AVP) cevabının azlığı ve prostaglandinlerin AVP ile etkileşimidir. Bu nedenle ani ve fazla miktarda sıvı yüklenmesini tolere edemezler [23, 26].

## **2.4. Prematürede Akut Böbrek Hasarı**

### **2.4.1. Genel Bilgiler**

Son 20 yılda çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşam süreleri teknolojik gelişmelere ve farmakolojik gelişmelere bağlı olarak artmıştır [35]. Bu hastalarda düşük APGAR skoru, terapötik yaklaşımlar, nefrotoksik ilaçlar ve sepsis gibi klinik durumlarla ilişkili olarak akut renal yetmezlik başta olmak üzere, fonksiyonlarda bozulma artmış olarak tespit edilmiştir [19].

Akut böbrek hasarı (ABH), böbrek fonksiyonlarının ani kaybı ile böbreklerin sıvı elektrolit ve asit-baz dengesinin bozulması sonucu gelişir. ABH hastanede yatan, özellikle yoğun bakım ya da perioperatif dönemdeki hastalarda sık rastlanılan bir durumdur. Bu hastalarda sıklıkla hastanede kalma sürelerinde uzama, yoğun bakım ihtiyacı, diyaliz ihtiyacı, yeni kronik böbrek hastalığı gelişmesi durumu ve artmış ölüm riski mevcuttur. Bu yüzden akut böbrek hasarından öncelikle korunmak, etkili

faktörlerin önceden belirlenebilmesi ve bu konudaki öngörüyü arttırmak, gelişen bir akut böbrek hasarını tedavi etmek amaç olmalıdır.

Term bebeklerde GFH yükselir ve postnatal ikinci haftada serum kreatinini 0,4–0,6mg/dl'ye düşer. Serum kreatinindeki bu düşüş prematüre bebeklerde daha yavaş gerçekleşir. Bu yüzden renal hasarın tanısı için serum kreatinini kullanılırken gestasyonel yaş, postnatal yaş ve maternal faktörler de dikkate alınmalıdır [36].

#### **2.4.2.ABH Epidemiyolojisi**

Akut böbrek hasarının yenidoğanlardaki insidans ve prevalansı net olarak bilinmez ancak yapılan birçok çalışmada ABH'nin YYBÜ'nde sık görüldüğü bildirilmiştir [1]. Akut böbrek yetmezlik insidansı bu hastalığı tanımlamada kullanılan kriterler arasında farklılık olduğu için çok değişkendir. Yapılan çalışmalarda YYBÜ'lerinde ABH'nin insidansı % 6–24, prevalansı ise % 3-8 arasında bulunmuştur ve bu vakaların yaklaşık olarak üçte biri preterm bebeklerdir [36]. Yenidoğanda akut böbrek yetmezliğinin ana nedeni hipovolemi, hipotansiyon ve hipoksemiyi (vakaların % 80'inden daha fazlası) içeren prerrenal mekanizmalardır. İntrinsik ve postrenal mekanizmalar çok daha nadir görülür (sırasıyla %11 ve %3) [37]. Ağır asfiksili yenidoğanlarda ABH sıktır. ABH insidansı gelişmekte olan ülkelerde 1000 canlı doğumda 3,9 ve YYBÜ'ne başvuran 1000 yenidoğanda 34,5'tir. Anürik, oligürik, non-oligürik oranları ise sırasıyla % 15, % 25 ve % 60 tır [36, 38, 39]. Diyaliz gerektiren hastaların % 20 sinin yenidoğan olduğu bildirilmiştir [39].

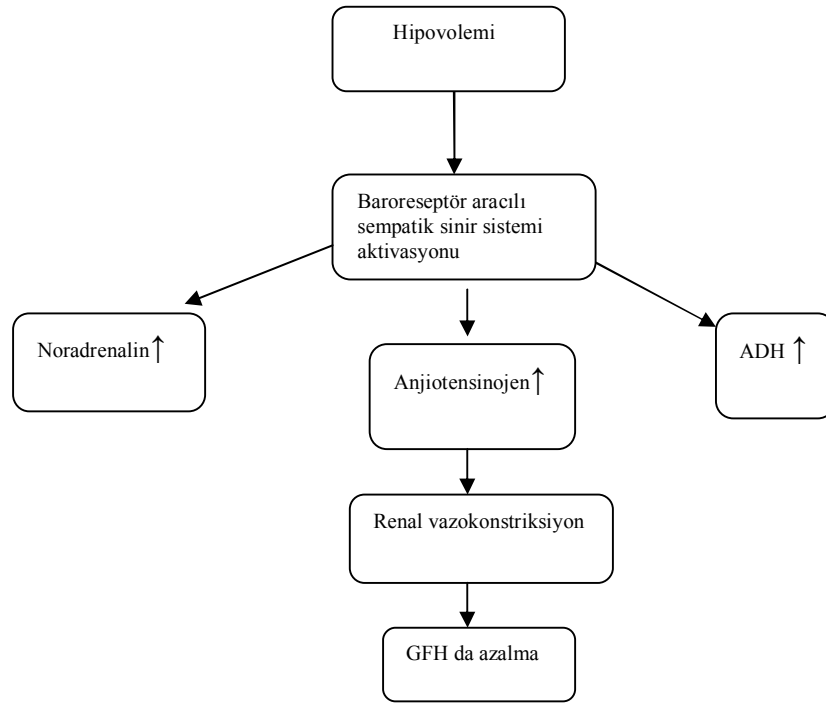
#### **2.4.3.ABH Sınıflandırması**

Yenidoğanlarda akut böbrek hasarı pek çok faktöre bağlı olarak gerçekleşir. Etiyoloji prerrenal, renal ve postrenal nedenler olarak sınıflandırılır (Tablo 2).

Prerrenal hasar böbreğin perfüzyon bozukluğuna bağlı (Şekil 2), intrinsek böbrek hasarı uzamış iskemi, nefrotoksinler veya glomerülonefritler gibi renal parankimal hasar sonucu oluşan durumlara bağlı, postrenal böbrek hasarı ise idrar yollarının tıkanıklığına bağlı gelişir.

Prerrenal hasar yenidoğanda ABH'nin en sık görülen (yaklaşık % 80) nedenidir ve hipovolemi, hipotansiyon ve hipoksemiyi içerir. İlaç toksisitesi intrinsek renal hücre hasarına ve vazokonstriksiyona bağlı olarak prerrenal ABH'ye neden olmaktadır [1, 35, 36]. Hipovolemi, hipoksemi ve hipotansiyon gibi prerrenal sorunlar ile neonatal asfiksi ve sepsis yenidoğan döneminde ABH'nin altında yatan en önemli nedenleridir. Prerrenal

böbrek hasarında böbrek fonksiyonlarında azalma olur. Yapısal değişiklik yoktur. Altta yatan neden düzeltildiğinde hasar oluşmadan iyileşme sağlanabilir [19, 36]. Pre-renal ve renal böbrek hasarının tedavileri farklı olduğundan bu iki durumun ayırımı için bazı parametreler geliştirilmiştir. Sık olarak kullanılan parametreler idrar ozmolaritesi, idrar sodyum konsantrasyonu, fraksiyonel sodyum itrahı (FeNa) ve böbrek yetmezlik indeksidir (BYİ). Prerenal böbrek hasarında renal dokuda hasar olmaz ve su-tuz tutarak volümü dengelemeye çalışır. Renal hasarlanmada ise bu fonksiyonunu kaybeder.



**Şekil 2.** Prerenal böbrek yetersizliğinin patofizyolojisi

**Tablo 2.** Yenidoğanda akut böbrek hasarı nedenleri

<b>Prerenal</b>	<b>İntrensek</b>	<b>Postrenal</b>	<b>Konjenital</b>
İV volüm azalması	ATN	UPD	Displazi/hipoplazi
Dehidratasyon	Hipoksi-iskemi	Üreteral obstr.	Kistik hast.
GİS'ten kayıplar	İlaçlar	Üretral obstr.	Kistik displazi
Renal-adrenal tuz kaybı	Toksinler		
Santral veya nefrojen DI	TİN		
Üçüncü boşluğa kayıplar	İdiopatik		
KKY	Vasküler lezyonlar		
Perikardit, kardiyak tamponat	Kortikal nekroz		
	Renal arter trombozu		
	RVT		
	Sepsis		
	Piyelonefrit		

İV: İntravasküler KKY: konjestif kalp yetmezliği GİS: Gastrointestinal sistem

ATN: Akut tubuler nekroz TİN: Tubulointerstisyel nefrit

RVT: Renal ven trombozu UPD: Üreteropelvik darlık

Yenidoğan ve prematürelde renal doku immatür olduğu için normal değerlerinden farklılıklar gösterir. Prerenal böbrek hasarında idrar osmolaritesinin 350 mOsm/L üzerinde, idrar sodyumunun 20–30 mEq/L altında, FeNa'nın %2 nin altında olması beklenir. İntrensek böbrek hasarında ise osmolarite 350 mOsm/L altına, idrar sodyumu 40 mEq/L üzerine ve FeNa %2'nin üzerine çıkar [1, 36, 40]. Ağır asfiktik doğum sonrasında sıklıkla nonoligürik ABH gelişme riski yüksektir [36, 38, 39]. Yenidoğan döneminde kullanılan ilaçlar nefrotoksisite ve renal vazokonstriksiyon ile böbrek hasarına yol açabilmektedir [19, 37]. Yenidoğan böbrek hasarı ile mortalite arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır [41].

#### **2.4.4.ABH Patogenezi**

ABH tübüler faktörler, vasküler faktörler, inflamatuvar faktörler ve bu faktörlerin birbirleri ile etkileşiminden kaynaklanır [8]. İskemi ya da toksinlerin yol açtığı vazokonstriksiyona, endotel hasarına ve mevcut ya da yeni oluşmuş olan inflamatuvar immün cevaba karşı böbrek çok hassastır.

ABH ve hızlı böbrek fonksiyon kaybında klinik süreç; renal tübül hücre iskeletinin bozulması, hücre polarite kaybı, proksimal tübül hücre fırçamsı kenarında dökülme, membran proteinleri ve adhezyon moleküllerinde translokasyonlar, sonuçta apoptozis ve/veya biyoenerjetik yetmezlik ile nekrozun ortaya çıkması ile gerçekleşir [8]. Hücresel etkileşim bozulur ve hasarlanmış epitel hücreleri lümene dökülür. Dökülen protein ve hücre artıkları tıkanıklığa zemin hazırlar. Hasarlı epitel hücreleri inflamasyonun ve vazoaaktif mediatörlerin ortaya çıkmasına neden olur. İnterstisyum ve

glomerüler filtrat arasında kalan dökülmüş bazal membran artık etkisiz bir bariyerdir ve bu durum filtratın geri kaçışına ve interstisyel ödeme neden olur. İskemi ile karşılaşan böbrek önemli bir ölçüde kendini iyileştirme kapasitesine sahiptir. Kronik böbrek yetmezliğinde yeni oluşan hasarlanmalara karşı böbreğin tamir yeteneği yetersiz olduğu için böbrek hızla son dönem böbrek yetmezliğine girmektedir.

Normal bir böbrekte akut hasarı takiben; epitel hücreleri dağılır, değişime uğrar, çıplak bazal membrana doğru göç eder ve çoğalırlar. Yeniden hücre sel bütünlük ve polarite sağlanır [8]. Herhangi bir hasar kalmaksızın normal bazal fonksiyona geri dönülebilir ya da süreç tamamlanamaz ve kalıcı tübülointerstisyel inflamasyon ve lokal fibroblastların maladaptif proliferasyonu gerçekleşir. Bu sürecin kronik inflamasyon, fibroblast proliferasyonu sonucu oluşan extrasellüler matriks birikimleri ile son dönem böbrek yetmezliğine gidişte temel belirleyici olduğu düşünülmektedir [8].

#### **2.4.5. Vazomotor Nefropati**

Vazomotor nefropati (VMN); renal perfüzyonda azalmaya bağlı olarak gelişen böbrek fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. VMN erken dönemde tedavi edilmez ise geri dönüşümsüz renal parankimal hasar olasılığı artmaktadır. Prematür bebekler Anjiotensin 2 (AT 2) ve prostoglandinler gibi vazodilatatör ve vazokonstriktör faktörlerin hassas dengesinin kontrolü altında çok düşük glomerüler filtrasyon hızları ile doğarlar. Vasoaktif mediatör hastalıkları glomerüler filtrasyon hızını azaltabilir ve akut böbrek yetmezliği ya da vazomotor nefropatiye neden olabilir [19]. VMN yenidoğanlarda renal perfüzyonun azalmasına yol açan herhangi bir durumda veya vazoregülatuar sistem aktivasyonu durumlarında gelişebilmektedir. VMN en sık hipovolemiden sonra, 2. sıklıkta da RDS hastalığının seyri sırasında gelişen perinatal asfiksi ya da hipoksemi sonrası görülür [19, 42, 43]. VMN yapan nedenler Tablo 3'de görülmektedir. Hipoksemide renal kan akımı ve GFH düşer. Yapılan çalışmalarda RDS sırasında oluşan hipoksemide, renin-anjiotensin-aldosteron sistemi ve intrarenal adenozin sisteminin aktive olduğu, hipotansiyon, hipovolemi, katekolamin sekresyonunda artış ve vasopressin salınımı olduğu gösterilmiş ve akut böbrek hasarından sorumlu oldukları ileri sürülmüştür [19, 38, 44, 45].

Sepsis neonatal ABH'nin önemli nedenlerinden biridir. Sepsisin neden olduğu VMN'de genellikle renal hipoperfüzyon (sistemik hipotansiyona ikincil) ve birçok vazoaaktif mediatörün aktivasyonunun eşlik ettiği çoklu organ yetmezlik durumu mevcuttur.

RDS sırasında aşağıda belirtilen durumlar geliştiği takdirde progresyon hızlanabilmekte ve kronik sürece gidiş olasılığı artmaktadır;

- ✓ Yenidoğanlarla ilgili olarak yapılan hayvan çalışmasında hiponatremi sonrası renal vazokonstriksiyon ve sonucunda GFH de azalma tespit edilmiştir [20].
- ✓ Vazopressör ajanların kullanımı ile renal perfüzyon bozukluğu, umbilikal arter/ven kateterizasyonu ile yüksek ozmotik sıvıların kullanımı sonucu arteriel oklüzyon ya da renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivasyonu sonucu böbrek hasarı oluşumu [46, 47], özellikle gebelik döneminde kullanılan ADE inhibitörlerinin plasentadan geçerek AT 2 düzeyine hassas böbreklerin fonksiyonunda bozulmaya yol açması dışında nefron disgenezisine yol açarak böbrek gelişimini engellemesi ve kronik böbrek yetmezliğine neden olabilmesi ve yenidoğan döneminde ADE inhibitörü kullanımı ile ortalama arteriel basıncın düşüp persistan oliguriye sebep olması [20, 48-50],
- ✓ Erken doğum eyleminin engellenmesi ve/veya doğum sonrası patent duktus arteriosusun kapatılması amacı ile verilen prostoglandin sentez inhibitörleri kullanımı sonrası böbrek perfüzyonunda bozulma [20, 51-53],
- ✓ Persistan pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan tolazolin gibi alfa adrenerejik blokaj yapıcı ajanların kullanımı sonrasında hipotansiyon ve oligürik akut böbrek yetmezliği gelişimi [7],
- ✓ D-tubocurarine ve pancuronium gibi ventilatör kullanımı sırasında nöromusküler blokaj yapıcı ajanların renal vazokonstriksiyona yol açması [42],
- ✓ Aminoglikozidler, amfoterisin B, radyokontrast madde gibi nefrotoksik ilaçların kullanımı ile nefrotoksik etki yanında vazokonstriktör etki [32, 54] ile vazomotor nefropati gelişir.

Yenidoğanda akut böbrek hasarının önemli bir nedeni de ADE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokörleri ve nonsteroid antiinflatuar ilaçlar gibi nefrojenezisi etkileyen inutero maternal ilaçlara maruz kalmaktır [55, 56].

**Tablo 3 . Vazomotor nefropati nedenleri**

Hipovolemi	Perinatal hipoksemi Asfiksi	İatrojenik	İlaç yan etkisi
KKH PDA Septisemi İKK Dehidratasyon	RDS İntra uterin hipoksi Travmatik doğum Plasenta ablasyonu SSS hasarı Siyanotik kalp hastalığı Hipotermi	Mekanik ventilasyon Renal arter ven kateterizasyonu	ADE inhibitörü Prostoglandin inhibitörü Talozoline D-tubocurarine/ pancuronium Nefrotoksik ajanlar (Aminoglyozidler, ampfoterasin B, radiokontrast maddeler)

KKH: Konjenital kalp hastalığı PDA: patent duktus arteriozus İKK: intrakranial kanama  
SSS: santral sinir sistemi ADE: anjiotensin dönüştürücü enzim

#### **2.4.6. Klinik değerlendirme ve tedavi yaklaşımı**

Vazomotor nefropati tanısı konulduktan hemen sonra, altta yatan nedene yönelik olarak tedavi başlanmalı ve koruyucu önlemler alınmalıdır. Riskli yenidoğanlar dikkatle takip edilmeli ve oligo-anürinin erken fark edilmesi sağlanmalıdır. Hipovolemi durumunda erken dönemde hızlı intravenöz volüm replasmanı ile renal perfüzyon basıncının düzeltilmesi, ventilasyonun sağlanıp, nefrotoksik ilaçların kesilmesi gereklidir [57]. Bu bebeklerin idrar çıkışları titizlikle takip edilmeli ve idrar yolu enfeksiyonu riskini arttırmamak için mümkün olduğunca kateter ile takipten kaçınılmalıdır. Yeni başlayan akut böbrek hasarının ilk belirtisi oligüri (1ml/kg/saat idrar çıkışı) olabilir. Ancak yenidoğandaki ABH vakalarının yaklaşık üçte biri oligüri olmadan gözlenmektedir. Özellikle ciddi asfiktik bebeklerin önemli bir kısmında idrar miktarı azalmadan nonoligürik ABH gelişmektedir [38, 58].

Nonoligürik ABH sıklıkla nefrotoksik ajanların kullanımına bağlı gelişmektedir [11, 59, 60]. Yapılan çalışmalarda non-oligürik böbrek hasarının mortalite ve morbiditesinin oligürik böbrek hasarından daha iyi olduğu gösterilmiştir [8, 61-63].

Bebeklerde ilk gün alınan kan örneğindeki kreatinin değeri annenin kreatinin değerini yansıtmaktadır. Bu değer yaklaşık 2–3 haftada normal sınırlara ulaşmaktadır. Gestasyon yaşı azaldıkça bu düzelleme dönemi, kreatininin geçici tübüler reabsorpsiyonu nedeni ile uzamaktadır [27, 64]. Yirmidört saatten sonra görülen oligüri, anüri ve hızlı kreatinin yükselişi ABH geliştiğini göstermektedir. Bütün olgularda oligüri ve anüri görülmediğinden kreatinin yükselişi daha önemli olmaktadır. Öncelikle olguların prerenal, intrinsek böbrek hasarı ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Ayırıcı tanıda en sık başvurulan yöntem FeNa ve idrar osmolaritesidir [40, 65] (Tablo 5). Düşük doğum ağırlıklı bebekler fizyolojik olarak intrinsek böbrek yetmezliğinde görülen şekilde



sodyum kaybettiklerinden, normalde kabul edilen %3 FeNa sınırı 32 haftanın altındaki bebeklerde %6 olarak kabul edilmelidir [50, 66, 67].

Yirmiyedi hafta ve otuzbir haftalarda doğan preterm bebeklerin ilk aylarındaki GFH değerleri Tablo 4'te görülmektedir. Otuziki hafta ve term yenidoğan dönemi ile 1 yaşa kadar olan normal GFH değerleri Tablo 5'te görülmektedir.

**Tablo 4.** 27-31 hf lık preterm bebeklerin 1. Ay GFH'lerinin referans değerleri (ml/dk/1,73m<sup>2</sup>)

Parametre	3. p	10.p	50.p	90.p	97.p
27 hafta					
7. gün	7,9	8,7	13,4	18,1	18,9
14. gün	10,7	11,5	16,2	20,9	21,7
21.gün	12,5	13,3	18,0	22,7	23,5
28. gün	15,5	16,3	21,0	25,7	26,5
28 hafta					
7. gün	10,7	11,5	16,2	20,9	21,7
14. gün	13,5	14,4	19,1	23,8	24,6
21.gün	15,3	16,1	20,8	25,5	26,3
28. gün	18,3	18,7	23,9	28,1	29,4
29 hafta					
7. gün	13,6	14,4	19,1	23,8	24,0
14. gün	16,4	17,2	21,9	26,6	27,4
21.gün	18,2	19,0	23,7	28,4	29,2
28. gün	21,2	21,6	26,7	30,9	32,3
30 hafta					
7. gün	16,4	17,2	21,9	26,6	27,4
14. gün	19,3	20,1	24,8	29,4	30,3
21.gün	21,0	21,8	26,5	31,2	32,0
28. gün	24,0	24,4	29,6	33,8	35,0
31 hafta					
7. gün	19,3	20,1	24,8	29,5	30,3
14. gün	22,1	22,9	27,6	32,3	33,1
21.gün	23,9	24,7	29,4	34,1	34,9
28. gün	26,9	27,3	32,4	36,6	37,9

**Tablo 5.** Yenidoğanlar ve preterm bebeklerdeki böbrek fonksiyonunun normal değerleri

Yaş	GFH (ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )	Renal Kan Akımı (ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )	Maksimum idrar osmolaritesi (mOsm/kg)	Serum kreatinini (mg/dl)	FeNa (%)
32-34 hafta	14±3	40±6	480	1.3	2-5
Term	21± 4	88±4	800	1.1	<1
1-2 hafta	50-10	220±40	900	0.4	<1
6 ay-1 yaş	77±14	352±73	1200	0.2	<1

Prerenal böbrek yetmezliğinde renal morfolojik değişiklikler çok azdır. Vazomotor nefropati sırasında düşük GFH'ye rağmen postglomerüler kan akımının yeterli olması ile böbrekte yaygın hasar oluşumundan korunulmaktadır.

Patolojik olarak ilk önce ödem, hücrelerde genişleme, tübüler yapılarda dilatasyon ve kollaps, nötrofil infiltrasyonu; daha sonraki aşamalarda ise tübüler hücre nekrozu, tübüler hücre iskeletinde bozulma ve tübüler lümenin nekrotik hücre parçacıkları ile tıkanması gözlenir [68, 69]. Prerenal böbrek yetmezliği olan infantlarda kortikal ve meduller alanlarda geniş nekrotik alan oluşumları izlenir [70].

#### **2.4.7. ABH’de prognoz ve mortalite**

Böbrek hasarı gelişen yenidoğanların uzun dönem izlenimlerinde kronik böbrek yetmezliği %45 oranında bildirilmiştir. En önemli risk faktörleri bir yaşında idrar protein/kreatinin oranının artmış olması ve serum kreatinin düzeyinin 0,6 mg/dl üzerinde olması olarak belirtilmiştir [71]. Kardiyak cerrahi alanında yapılan çalışmalarda idrarda erken dönemde postoperatif NGAL yüksekliğinin ABH süreci, renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı riski ve mortalite ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir [72, 73]. Yapılan çalışmalarda da sistatin C, alfa1 mikroglobin, N-asetil beta- glukozaminidaz ve retinol bağlayıcı protein gibi belirteçlerin ciddi ABH ve RRT ihtiyacı ile korele olduğu tespit edilmiştir [72-74]. ABH şiddeti ve mortalite arasında güçlü bir ilişki mevcuttur [75]. RRT uygulanan vakalarda mortalite oranları %50-60 civarında gözlenmektedir [59, 67].

#### **2.4.8. ABH’nin tanımlanması**

ABH için tanımlamaların çeşitliliği epidemiyolojik çalışmalarda ve klinik araştırmalarda önemli sorunlara yol açmıştır [9, 76]. Acute Dialysis Initiative Group 2004 yılında ABH’yi beş aşamada değerlendirilmiş ve RIFLE (R: Risk, I: Hasar, F: Yetmezlik, L: Kayıp, E: Son dönem böbrek yetmezliği) olarak yayınlamıştır [9, 76]. İlk üç aşama (RIF) serum kreatinin ve idrar çıkış miktarına göre değerlendirilirken son 2 aşama (LE) renal replasman tedavisi süresine göre sınıflandırılmıştır. RIFLE sınıflandırması klinik çalışmalarda ve çalışma sonuçlarında uygulanmıştır [11]. Acute Kidney Injury Network (AKIN ) 2007’de bu sınıflamayı daha da geliştirip, çocuk hastalarda uygulanabilecek şekilde tekrar gözden geçirmiştir [77-79] (Tablo 6) .

Akut böbrek hasarı (injury) terimi yetmezlik yerine 2011’de ulusal tıp kütüphanesi tarafından medikal konu başlığı (Medical Subject Heading (MeSH)) olarak kabul edildi. AKIN akut böbrek hasarını RIFLE kriterleri ile 3 evrede değerlendirdi. Evre 1 risk, evre 2 hasar (injury) ,evre 3 yetmezlik (failure) dir.

Bu sınıflandırmanın da kısıtlamaları vardır. Bu sınıflama kişinin bazal kreatinin değerine dayanılarak yapılmaktadır. Genellikle bazal kreatinin değeri bilinmediğinden, tanı konulduğu sırada akut böbrek hasarı geç dönemde yakalanmaktadır.

Çocuk hastalar için modifiye edilen pRIFLE sınıflamasına göre;

**Risk (R):** Tahmini glomerüler filtrasyon hızında (GFH) %25 oranında azalma ve/veya idrar çıkarımının 8 saat boyunca 0,5 ml/kg/saat' in altında olması,

**Injury (I):** GFH'de %50 oranında azalma ve/veya idrar çıkarımının 16 saat boyunca 0.5ml/kg/saat' in altında olması,

**Failure (F):** GFH'de %75 oranında azalma ve/veya idrar çıkarımının 24 saat boyunca 0,3 ml/kg/saat' in altında veya anürik olması,

**Loss (L):** Dört haftadan uzun süre böbrek yetmezliği olması

**End stage renal disease (E):** Üç aydan uzun süre böbrek yetmezliği olması

Yenidoğanlarda ABH tanımı;

- ✓ Serum kreatininde 0.3 mg/dl yükselme ya da hastanın bazal kreatininde %50 veya daha fazla yükselme veya
- ✓ GFH'de %25 veya daha fazla azalma veya idrar çıkışının 8 saatten daha uzun süre 0,5 ml/kg/saatin altında olması olarak belirtilmiştir [80].

Son olarak Koralkar ve arkadaşları 229 ÇDDA'lı (doğum ağırlıkları 500-1500 g arasında) bebeği doğumdan itibaren 36. gebelik haftasına kadar takip etmişler. Her bebeği modifiye AKIN tanımlamasına göre kategorize etmişler ve ÇDDA'lı bebeklerde non-oligürik böbrek yetmezliği yüksek oranda görüldüğünden, tanımlamalarında idrar çıkarımlarını göz önüne almamışlardır [81] (Tablo 6).

**Tablo 6** Neonatal ABH sınıflandırması

Evre	
0	Serum kreatinini değişiklik yok ya da artış <0,3 mg/dl
1	Serum kreatinini 0,3 mg /dl↑ ya da daha yüksek veya Serum kreatinini önceki değerden %150-200 daha yüksek
2	Serum kreatinini önceki değerinden %200-300 daha yüksek
3	Serum kreatinini önceki değerinden %300 den daha yüksek ya da 2,5 mg/dl ya da diyalize gitmiş olması

SKr: Serum kreatinini

Pediyatrik ABH sınıflandırmaları aynı tabloda ve toplu olarak Tablo 7'de verilmiştir.

**Tablo 7.** Akut böbrek hasarı sınıflandırma sistemi

Evre	Kreatinin kriteri	İdrar çıkış kriterleri
<b>RIFLE sistemi</b>		
<b>Risk</b>	Serum kreatinin değerinde 1,5-2 kat artış ya da GFH da %25 azalma	İdrar çıkışında < 0,5 ml/kg/saat 6 saat süresince
<b>Hasar</b>	Serum kreatinin değerinde 2-3 kat artış ya da GFH da %50 azalma	İdrar çıkışında < 0,5 ml/kg/saat 12 saat süresince
<b>Yetmezlik</b>	Serum kreatinin değerinde > 3 kat artış ya da GFH da %75 azalma ya da serum kreatinin konsantrasyonunda >0,5 mg /dl lik akut yükseklikle birlikte >4 mg/dl	İdrar çıkışında < 0,3 ml/kg/saat 24 saat süresince ya da 12 saat boyunca anüri
<b>Kayıp</b>	Dört haftadan daha uzun süre renal fonksiyonların tam kaybı	
<b>Son dönem böbrek hastalığı</b>	Üç aydan daha uzun süre renal fonksiyonların tam kaybı	
<b>AKIN sistem</b>		
<b>1</b>	Serum kreatinin değerinde 1,5-2 kat artış ya da serum kreatinin değerinde $\geq 0,3$ mg/dl artış	İdrar çıkışında < 0,5 ml/kg/saat 6 saat süresince
<b>2</b>	Serum kreatinin değerinde 2-3 kat artış	İdrar çıkışında < 0,5 ml/kg/saat 12 saat süresince
<b>3</b>	Serum kreatinin değerinde > 3 kat artış ya da GFH da %75 azalma ya da serum kreatinin konsantrasyonunda >0,5 mg /dl lik akut yükseklikle birlikte >4 mg/dl	İdrar çıkışında < 0,3 ml/kg/saat 24 saat süresince ya da 12 saat boyunca anüri

### 2.5.Yeni Tanısal Belirteçler

Günümüzde ABH tanısı serum kreatinin ve idrar çıkışı ile konulmaktadır. Son zamanlarda yapısal böbrek hasarını gösteren ve onay almış yeni belirteçler kullanılmaya başlanmıştır. Nasıl ki akut myokard infarktüsünde troponinin yükselmesi erken miyokard infarktüsü tanısı ve tedavisine olanak veriyorsa, böbrek hasarlanmaya başladığında da benzer belirteçlerin erken dönemde gösterilmesi erken tanı konulması, patogenezin, hastalık ciddiyetinin ve prognozun belirlenmesi amaçlanmıştır.

Son yıllarda ABH'nin erken belirlenmesi amacı ile NGAL, KİM-1, N-asetil- $\beta$ -D glukozaminidaz, İnterlökin-18, sistatin-C gibi belirteçler yaygın bir şekilde kullanılmışsa da yeni ve diğer faktörlerden etkilenmeyen belirteçler araştırılmaktadır. Mishra ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kardiyopulmoner bypass yapılan çocukların 2 saat sonra bakılan NGAL düzeyleri ile birinci ve ikinci gün içerisinde ABH gelişme olasılığı arasında ilişki bulunmuştur [82]. ABH sonrası belirteçlerde yükselme hızları değerlendirildiğinde NGAL; 8-12 saat sonra, IL-18; 18 saat sonra, KİM-1; 24 saat sonra, kreatinin; 48 saat sonra maksimum düzeyde tespit edilmektedir.

### 2.5.1 Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL)

NGAL nötrofillerin sekonder granüllerinden izole edilen nötrofil jelatinaz ile kovalent bağlı 25 kDa ağırlığında bir proteindir [83, 84]. Olgun periferel nötrofillerde NGAL mRNA ekspresyonu yoktur. NGAL proteini granülopoezin erken miyelosit aşamasında sekonder granüllerde sentezlenir. NGAL mRNA normal olarak kemik iliği, uterus, prostat, tükürük bezi, mide, kolon, trakea, akciğer, karaciğer ve böbrekte eksprese edilir [85]. Bu dokuların bazıları mikroorganizmalarla karşılaşmaya yatkındırlar ve bu dokularda düşük seviyelerde NGAL proteini eksprese edilir. NGAL geninin promotor bölgesi nükleer faktör (NF)-κB içeren bir dizi transkripsiyon faktörü bağlayan yer içerir [85]. NGAL diğer lipokalinler gibi küçük lipofilik moleküller bağlayan hidrofobik kaliksli fiçı şeklinde tersiyer yapıdadır [86]. NGAL için majör ligandlar küçük demir bağlayan moleküllerdir [87]. NGAL bakteriyel infeksiyonlara karşı doğal bağışıklığın önemli bir bileşimidir. Sideroforlar çevreden demiri yakalamak için bakteriler tarafından sentezlenir ve demir desteğini sağlayan siderofor-demir kompleksini ayırmak için spesifik taşıyıcılar kullanılır. NGAL'in siderofor bağlayıcı özelliği onu bakteriostatik bir ajan olarak kılar [87, 88]. Bu rolün deneysel delili olarak genetik olarak NGAL geni eksikliği sağlanmış farelerde onların gram negatif bakteriyel infeksiyonlara daha duyarlı ve sepsisten ölüme yatkın oldukları gösterilmiştir [89].

Diğer taraftan ökaryotlar tarafından üretilen sideroforlar proliferasyon ve diferansiasyon gibi çeşitli hücrelerde önemli olan NGAL aracılı demir bağlama mekiğine katılırlar [90]. Bu özellik NGAL'in epitelyal fenotipi artırmada potansiyel moleküler mekanizmasını sağlar. Böbrek gelişimi süresince NGAL glomerüllerin, proksimal tübülün, henle kulpunun ve distal tübüllerin geliştiği mezenkimal projenitörlerin epitelyal diferansiasyonunu sağlar [91, 92]. Bununla birlikte NGAL ekspresyonu böbrek, kolon, karaciğer ve akciğerleri içeren zarar görmüş hücrelerde belirgin olarak indüklenir. Bu, büyük olasılıkla akut hasarlardan sonra epitelyal hücrelerde hızla aktive olduğu bilinen NF-κB aracılığı ile [93] ve hücre yaşamını ve proliferasyonunu kontrol etmede santral bir rol oynar [94]. Böbrek gibi zarar görmüş matür organlarda NGAL indüksiyonunun biyolojik olarak rolü; fonksiyonun belirgin olarak korunması, apopitozisin zayıflatılması ve artmış proliferatif cevaptan birisidir [95]. Bu koruyucu etki ekstraselüler çevreden toksik demirin şelasyonuna ve sideroforlarda düzenli ayrılmasına ve intraselüler alana aktarılmasına bağlıdır.

NGAL bir dizi insan kanserinde belirgin olarak indüklenir ve kötü prognozun bir belirteci olarak kabul edilir [96]. NGAL geninin SV40 ve polyoma virüs, forbol

esterleri, transforming faktör neu, hepatosit büyüme faktör, retinoik asit, glukokortikoidler ve NF- $\kappa$ B içeren bir dizi tümör kurucu ajan tarafından indüklendiği bilinir [97]. Aşırı eksprese edilen NGAL proteini matriks metalloproteinaza (MMP-9) bağlanır, böylece MMP-9 degradasyonu önlenir ve MMP-9 enzim aktivitesi artar. Sırasıyla MMP-9 aktivitesi bazal membran ve ekstraselüler matriksi ayırarak, VEGF salarak ve böylece angiogenesisi, invazyon ve metastası sağlayarak kanser progresyonunu ilerletir. Buna karşı son çalışmalarda bazı tümör hücre hatlarında NGAL'in epitelyal fenotipi artırdığı, tümör büyümesini azalttığı ve metastazı süprese ettiği gösterilmiştir. NGAL'in bu aktivitesi onun demiri bağlayabilmesi ve hücre içine taşıyabilmesi aracılığı ile [96, 97].

NGAL'in insan biyolojisindeki rolleri Şekil 3' de gösterilmiştir.

NGAL megalin gibi reseptörler ile hücre içine alınır ve endozomlarla hücre içinde taşınır. Siderofor ve demirsiz olan NGAL hızla intraselüler demiri yakalar. İntraselüler demir tüketimi sonucunda memeli hücrelerinin proliferere olma yeteneği azalır ve apoptozis indüklenir. Diğer taraftan NGAL siderofor ve demire bağlandığında demir bağımlı moleküler yolların düzenlenmesi ile demir hızla serbestlenir, proliferasyonun indüksiyonunda ve epitelizasyonda artış olur.

Son olarak NGAL MMP-9 ile kompleks yaptığında proanjiojenik ve proinvasiv özellikleri iyi bilinen MMP-9 upregulasyonu olur ve aktif MMP-9 havuzunda artış olur [97].

Prelinik transkript profil hayvan modellerinde akut hasardan sonra erken dönemde böbrekte en fazla upregüle olan genlerden birisinin NGAL (ayrıca lipokalin 2 LCN 2 olarak ta bilinir) olduğu gösterilmiştir [98, 99]. Hayvan modellerinde iskemik ya da nefrotoksik akut böbrek hasarından sonra, böbrekte en yüksek düzeyde indüklenen proteinlerden birinin NGAL olduğu gösterilmiştir [100, 101].

Hayvan çalışmalarında akut böbrek hasarından hemen sonra NGAL proteinin idrarda kolayca saptanması akut böbrek hasarında NGAL'in noninvasiv bir belirteç olarak değerlendirildiği bir dizi translassyonel çalışmaları başlatmıştır. Erişkinlerde çeşitli etyolojilerden kaynaklanan akut böbrek hasarının değerlendirildiği çalışmalarda normal kontrol ile karşılaştırıldığında idrar ve serum NGAL'inin belirgin arttığı western blot ile gösterilmiştir [101].

Akut böbrek hasarı gelişen kişilerin idrar ve serum NGAL seviyeleri serum kreatinini ile koreledir. Bu kişilerin kortikal tübüllerinde immünreaktif NGAL'in yoğun

birikimi gösterilmiştir. Bu yüzden bir dizi çalışmada NGAL'in akut böbrek hasarının erken döneminde tanısal bir belirteç olduğu gösterilmiştir [97].

Pediyatrik yoğun bakım hastalarında akut böbrek hasarı sık görülen bir komplikasyondur ve %45-60 oranında hastane mortalitesi ile sonuçlanır [67, 102]. Bu hasta grubu çok heterojendir ve akut böbrek hasarının etyolojisi ve zamanlanması sıklıkla belirlenemez. Yoğun bakımlarda takip edilen hastaların %60'ına yakın kısmında akut böbrek hasarı gelişebilir [103]. Pediyatrik yoğun bakımda akut böbrek hasarı gelişen hastaların %30-50'sinde sepsis vardır ve genellikle düşük yaşam süresi ile kötü prognoz habercisidir [104].

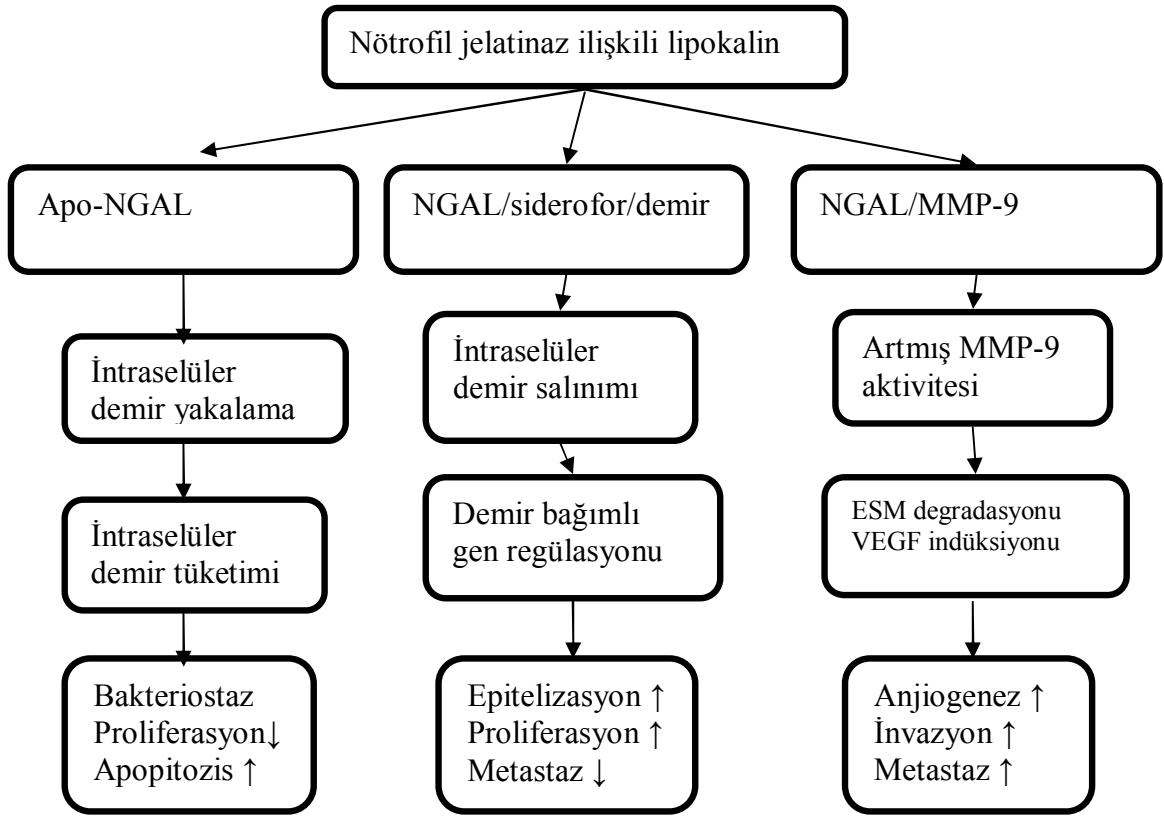
Akut böbrek hasarının diğer nedenleri arasında nefrotoksinlere maruziyet, hipotansiyon, böbrek iskemisi, mekanik ventilasyon ve multiorgan hastalığı yer alır. Pediyatrik yoğun bakım ünitelerinde serum kreatinini yükselmeden iki gün önce akut böbrek hasarını tahmin etmede idrar ve plazma NGAL ölçümlerinin erken belirteçler olarak kullanılabileceği gösterilmiştir [105, 106].

Mishra ve arkadaşları kardiyopulmoner bypass sonrası akut böbrek yetmezliği gelişen çocuklarda serum kreatinini yükselmeden iki gün önce idrar NGAL'de belirgin bir artış gözlemlemişlerdir [82]. Kardiyak cerrahiden sonra akut böbrek yetmezliği gelişen erişkin hastalarda operasyondan üç saat sonra idrar NGAL'inde belirgin bir artış saptandığı bildirilmiştir [107]. Diğer insan çalışmalarında renal transplantasyon, hemolitik üremik sendrom ve lupus nefritinde idrar NGAL ve akut böbrek hasarı arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir [108, 109].

Plazma NGAL'i glomerülden serbestçe filtre edilmesine rağmen büyük oranda megalin bağımlı endositoz ile proksimal tübülden reabsorbe edilir [90]. Etiketlenmiş NGAL sistemik injeksiyondan sonra proksimal tübülde yoğun izlenirken hayvan idrarında görülmez [101]. Böylece NGAL reabsorbsiyonunu önleyen proksimal renal tübüler hasarı olduğunda ya da denovo NGAL sentezi arttığında NGAL'in üriner atılımı olasıdır. Bununla birlikte akut böbrek hasarında gen ekspresyon çalışmalarında distal nefron segmentinde özellikle henle kulpunun kalın asendan kolunda ve toplayıcı kanallarda hızlı ve masif bir NGAL mRNA upregülasyonu gösterilmiştir [90]. Üriner NGAL atılımının büyük kısmını distal nefronda NGAL proteininin sentezi ve idrara sekresyonu oluşturur [90, 101]. NGAL'in distal tübülde aşırı ekspresyonu ve alt üriner trakta hızlı sekresyonu antimikrobial fonksiyonu ile uyumludur. Ayrıca çeşitli hayvan ve insan modellerinde distal nefron segmentinde aşırı apoptotik hücre ölümü NGAL'in hücre yaşamında ve proliferasyonunda rol aldığını göstermiştir [110, 111].

Plazma NGAL'i ile ilgili olarak böbreğin kendisi majör bir kaynak olarak görünmez. Hayvan çalışmalarında, tek taraflı iskemiden sonra, direk ipsilateral renal ven örneklemesinde göstermiştir ki böbrekte sentezlenen NGAL dolaşımdaki NGAL varlığını göstermez fakat büyük oranda ipsilateral üreterde saptanır [90].

Bununla birlikte iyi bilinir ki akut böbrek hasarı uzak organlarda özellikle karaciğer ve akciğerde artmış NGAL mRNA ekspresyonu ile sonuçlanır ve dolaşıma salınan aşırı ekprese edilmiş NGAL proteini ayrı bir sistemik havuz oluşturabilir [112]. NGAL akut faz reaktandır ve nötrofillerden, makrofajlardan ve diğer immün hücrelerden de salınabilir. Üstelik akut böbrek hasarından kaynaklanan GFH'de herhangi bir azalma ile NGAL'in renal klirensinde azalma beklenir ve sistemik dolaşımda birikir. Bu mekanizmalar ile akut böbrek hasarından sonra plazma NGAL'inde yükseliş saptanabilir.



Şekil 3. NGAL in Biyolojik Rolü



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hastaların Seçimi

Bu çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi yeni doğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen, gebelik haftası 28-34 olan 51 prematüre bebek alındı.

Hastalar RDS gelişen ile RDS gelişmeyen kontrol grubu olarak 2 gruba ayrıldı.

Grup 1: RDS gelişen hasta grubu (21 olgu),

Grup 2: RDS gelişmeyen kontrol grubu (30 olgu),

RDS tanısı; yaşamın ilk saatinde ortaya çıkan en az 24 saat süreyle devam eden solunum zorluğu, CPAP dahil olmak üzere mekanik ventilasyon desteği gerekmesi, tipik akciğer radyografik bulguları ve kan gazı değerleri ile konuldu. RDS tanısı alan hastalara intratrakeal sürfaktan (Survanta®, Ross Products Division, Abbott Laboratories, Columbus) tedavisi verildi.

Kromozomal ya da sendromik hastalık şüphesi olan, doğuştan böbrek anomalisi, doğumsal kalp hastalığı olan olgular çalışmaya alınmadı.

Tüm olguların antenatal/natal öyküleri ve postnatal bulguları kaydedildi. Gestasyon yaşları annelerin son adet tarihine, eğer varsa antenatal ultrasonografiye ve doğum sonrasında Ballard skorlama sistemine göre tespit edildi. Tüm grupların cinsiyetleri, doğum ağırlıkları, doğum şekilleri (sezeryan/normal doğum), antenatal steroid uygulamaları, anneye medikasyon, annede enfeksiyon, oligohidramniyos/polihidramniyos, çoğul gebelik, ailede böbrek hastalığı kaydedildi. Olguların APGAR skorları, ekzojen sürfaktan kullanım sayıları, resüsitasyon uygulanıp uygulanmadığı, nekrotizan enterokolit (NEK), metabolik asidoz, mekanik ventilasyon, nazal CPAP, serbest oksijen uygulamaları, entübasyon süreleri, bronkopulmoner displazi, hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), patent duktus arteriozus (PDA) varlığı, böbrek fonksiyon testleri (kan üre azotu (BUN), kreatinin), hastanede kalış süreleri, birinci ve yedinci gün spot idrar NGAL düzeyleri, sepsis varlığı, uygulanan antibiyotikler, komplikasyon ve prognozları kaydedildi.

Antenatal steroid uygulaması: Anneye doğumdan en az 24 saat önce 24 mg betametazon uygulanması antenatal steroid profilaksisi olarak kabul edildi.

Patent Duktus Arteriosus: Pediatrik kardiyoloji uzmanı tarafından ekokardiyografi ile PDA tanısı konuldu.

### 3.2.Örneklerin alınması ve saklanması

Çalışmaya alınan olguların aileleri testle ilgili olarak bilgilendirildi ve toplanan referans örneklerde sadece belirlenen testler yapıldı. Analizler olguların mahremiyet hakkına saygı duyularak yapıldı. Olgularda ilk idrar örnekleri 24-48. saat ve ikinci idrar örnekleri de 7. günde alındı. İdrarlar alındıktan hemen sonra santrifüj edildi ve üstte kalan süpernatant kısmı ependorf tüplere ilk 4 saat içinde konuldu. Örnekler analize kadar -70° C derecede saklandı.

### 3.3.Örneklerin çalışılması

Örnekler İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Bilim Dalı' nda ELISA'yı çalışacak olan uzman tarafından hasta ve kontrol grupları bilinmeden çift kör olarak çalışıldı.

**NGAL/Lipocalin-2 tayini:** NGAL, Boster marka kit ile (Boster Biological Technology, Ltd.) Brio marka Seac SRL model cihazda, Elisa yöntemi ile çalışıldı (Brio, Seac SRL, Radim Company, Calenzano, Firenze, Italy).

Çalışmaya başlamadan önce kit içinde bulunan liyofilize 10.000 pg/ml konsantrasyonundaki stok standart, dilüsyon tamponuyla çözüldü. Seri dilüsyon yapılarak 5000 pg/ml, 2.500 pg/ml, 1.250 pg/ml, 0.625 pg/ml, 0.312 pg/ml ve 0.156 pg/ml konsantrasyonlarında standartlar hazırlandı.

-70°C' de muhafaza edilen idrar örnekleri oda ısısında çözülüp dilüsyon tamponuyla 10 kat sulandırıldı.

Dilue standart ve dilue örneklerden 100 µl alınıp, 96 kuyucuklu Lipocalin-2/NGAL antikoruyla kaplı plaktaki kuyucuklara pipetlendi. Blank olarak seçilen kuyucuklara 100 µl dilüsyon tamponu pipetlendi. Plak 37°C'de 90 dk inkübe edildi. İnkübasyondan sonra plak içeriği ters olarak çevrilip boşaltıldı ve plak yine ters olarak kağıt havlu üzerine konuldu. Daha sonra tüm kuyucuklara 100 µl biyotinlenmiş Lipocalin-2/NGAL solüsyonu pipetlendi ve plağın yüzeyi kapatıldı. Plak oda ısısında 37°C'de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyonun sonunda her bir kuyucuk 3 kez 300 µl,

fosfat tamponu (0.01 M) ile yıkandı. Yıkama işleminden sonra her bir kuyucuğa 100 µl ABC solüsyonu (Avidin- Biotin-Peroxidase Complex ) pipetlenip, plağın yüzeyi kapatıldı ve 37°C’de 30 dk oda ısısında inkübe edildi. Her bir kuyucuk 5 kez 300 µl fosfat tamponu (0.01 M) ile yıkandı. Yıkama aşamasını takiben plağa 90 µl stabilize edilmiş kromojen (TMB solüsyonu) ilave edildi. 37°C’de 25 dk oda ısısında karanlıkta plağın inkübasyonu yapıldı. Plaklara 100 µl H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> içeren stop solüsyonu ilave edilip reaksiyon durduruldu. Çalışma sonunda plaklardaki optik yoğunluk (OD) 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda (ELX800, BIO-TEK Instruments) değerlendirildi.

### **3.4. İstatistiksel değerlendirme**

İstatistiksel analiz SPSS 16.0 (Statistical Program in Social Sciences) yazılım programı kullanılarak yapıldı. Ölçülebilir değişkenlere ilişkin veriler ortalama ± standart sapma ile, kategorik değişkenlere ilişkin veriler sayı ve yüzde ile ifade edildi. Ölçülebilir değişkenlerin normal dağılım gösterdiği shapiro wilk normallik testi ile saptandı (p>0,05). Grupların karşılaştırılmasında günlere ilişkin değişimin test edilmesinde unpaired t testi, grup içinde paired t testi kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ise pearson ki-kare ve fisher’in kesin ki-kare testi kullanıldı. p< 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Bu çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi yeni doğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen, gebelik haftası 28-34 olan 51 prematüre bebek alındı.

Hastalar RDS gelişen ile RDS gelişmeyen kontrol grubu olarak 2 gruba ayrıldı.

Grup 1: RDS gelişen hasta grubu (21 olgu),

Grup 2: RDS gelişmeyen kontrol grubu (30 olgu),

Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde hastaların gebelik haftaları 28-34 hafta arasında idi. RDS gelişen hastaların gebelik haftası  $29,14 \pm 1,35$  ve RDS gelişmeyen hastaların gebelik haftası  $31,56 \pm 1,71$  hafta idi. Gebelik haftaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,0001$ ). RDS gelişen hastaların doğum ağırlıkları  $1288,95 \pm 385,18$ , RDS gelişmeyen hastaların doğum ağırlıkları  $1600,46 \pm 386,49$  idi. Gruplar arasında doğum ağırlıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,007$ ). RDS gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,394$ ). Gruplar arasında anne yaşları, anne baba akrabalığı, çoğul gebelik, antenatal steroid uygulaması, annede enfeksiyon, doğum şekli açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 8’de toplu olarak verilmiştir.

**Tablo 8.** Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Grup 1 n=21	Grup 2 n=30	P
Doğum ağırlığı (gram)	1288,95±385,18	1600,46±386,49	<b>0,007</b>
Gebelik haftası	29,14±1,35	31,56±1,71	<b>0,0001</b>
Cinsiyet (E/K)	13/8	14/16	0,394
Anne baba akrabalığı	3/21 (% 14,3)	3/30 (% 10,0)	0,680
Çoğul gebelik	6/21 (%28,6)	14/30 (% 46,7)	0,193
Doğum şekli C/S	19/21 (%90,5)	27/30 (%90)	1,000
Sürfaktan uygulaması	21 (%100)	0(%0)	
Antenatal steroid uygulaması	1/21 (% 4,8)	3/30 (%10,0)	0,634

Değerler ortalama ±standart sapma (minimum- maksimum) ve yüzde olarak verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen ve RDS tanısı alan tüm olgulara en az bir defa sürfaktan uygulandı. Klinik ve laboratuvar parametreleri ile komplikasyonlar açısından gruplar karşılaştırıldığında resüsitasyon gereksinimi, mekanik ventilasyon uygulanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. RDS gelişen hastalarda resüsitasyon uygulanmasının daha çok olduğu tespit edildi (p=0,024). Mekanik ventilasyon uygulanmasının grup 1 de daha çok olduğu tespit edildi (p=0,0001). Oligüri, CPAP uygulanması ve sarılık gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 9).

**Tablo 9.** RDS gelişen ve gelişmeyen olguların kliniklerinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	p
Resüsitasyon	4/21 (%19)	0/30 (% 0)	<b>0,024</b>
CPAP	21/21 (%100)	25/30 (%83,3)	0,069
Mekanik ventilasyon	18/21 (%5,7)	4/30 (% 13,3)	<b>0,0001</b>
Oligüri	2/21 (%9,5)	0/30 (%0)	0,165
Sarılık	6/21 (% 28,6)	5/30 (%16,7)	0,327

Enfeksiyon, PDA, İKK ve NEK gelişmesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) gelişmesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0,003). Grup 1’de HİE gelişmesi 21 vakadan 6’sında tespit edilirken, RDS gelişmeyen olgularda HİE tespit edilmedi. Gruplar arasında ibuprofen kullanımı açısından fark yoktu. Gruplar arasında aminoglikozid ve vankomisin-teikoplanin kullanımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Bu antibiyotiklerin Grup 1’de daha fazla kullanıldığı tespit edildi (sırasıyla p=0,036 ve p=0,003) (Tablo 10).

**Tablo 10.** RDS gelişen ve gelişmeyen olguların komplikasyonlarının karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	p
Enfeksiyon	20/21 (% 95,2)	22/30 (% 73,3)	0,064
PDA	6/21 (% 28,6)	3/30 (% 10)	0,136
İKK	6/21 (% 28,6)	2/30 (% 6,7)	0,052
NEK	6/21 (% 28,6)	3/30 (%10)	0,136
HİE	6/21 (%28,6)	0/30 (%0,00)	<b>0,003</b>
Aminoglikozid kullanımı	20/21 (% 95,2)	24/30 (% 80)	<b>0,036</b>
İbuprofen kullanımı	4/21 (% 19)	2/30 (% 6,7)	0,214
Vankomisin-teikoplanin kullanımı	13/21 (%61,9)	3/30 (% 10)	<b>0,003</b>

Grup 1’de 1. ve 7. gün BUN ve kreatinin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken idrar kreatinin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Birinci gündeki BUN ve kreatinin değerlerinin, yedinci gün BUN ve kreatinin değerlerinden daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla p=0,028 ve p=0,001). Birinci ve 7. gün NGAL düzeylerinde ve NGAL/iKre (idrар kreatinini) oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 11), (şekil 4, 5, 6,7).

**Tablo 11.** Grup 1 1. ve 7. gün BU N, kreatinin, NGAL, NGAL/idrar kreatinini ve idrar kreatinini değerlerinin karşılaştırılması

	1. Gün	7. gün	P
BUN (mg/dl)	19,95±11,02	13,19±8,37	<b>0,028</b>
Kreatinin (mg/dl)	0,70±0,189	0,51±0,122	<b>0,001</b>
NGAL(ng/ml)	20,3±18,01	18,00±16,11	0,525
İdrar kreatinini (mg/dl)	16,37±9,37	17,25±18,5	0,815
NGAL/ idrar kreatinin	1,70 ± 1,80	1,47±1,55	0,376

Grup 2’de ki RDS gelişmeyen olgularda 1. ve 7. gün BUN ve kreatinin düzeyindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. NGAL’in 1. ve 7. gün değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. İdrar kreatinin ve NGAL/idrar kreatinini arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 12, Şekil 4, 5, 6, 7).

**Tablo12.** Grup 2 1. ve 7. gün BUN, kreatinin, NGAL, NGAL/idrar kreatinini değerlerinin karşılaştırılması

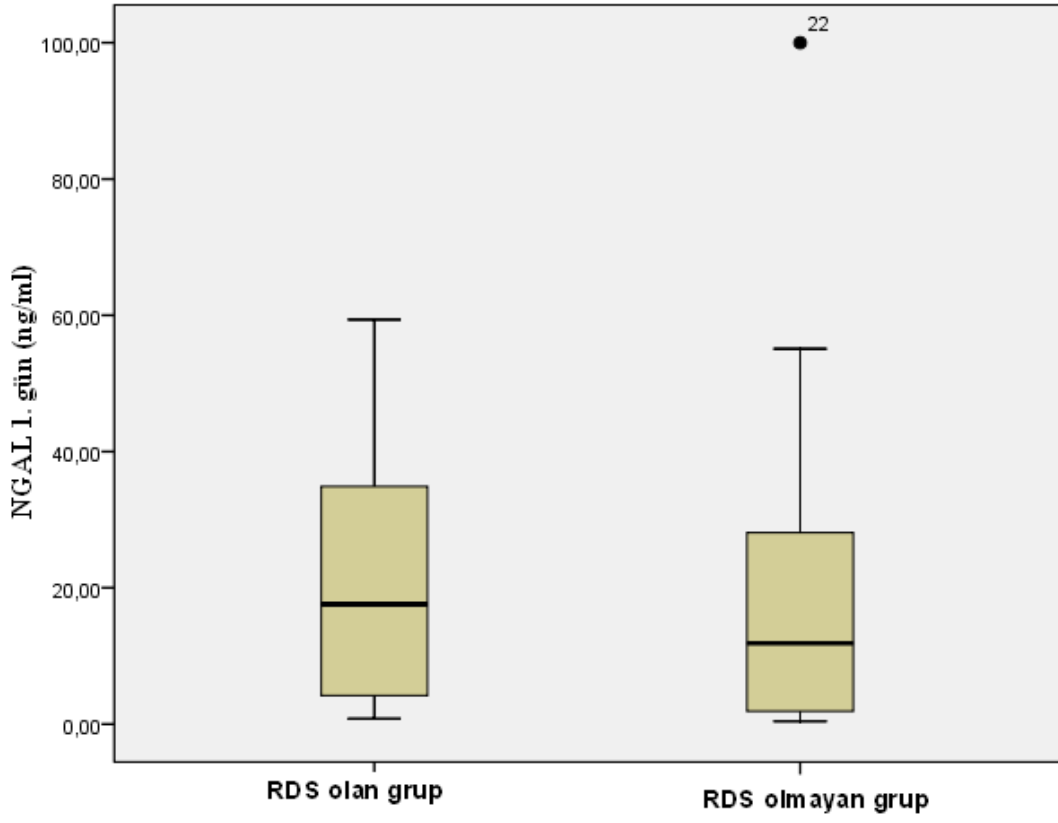
	1. gün	7. gün	P
BUN (mg/dl)	14,6±6,81	10,63±8,23	<b>0,034</b>
Kre (mg/dl)	0,74±0,24	0,52±0,09	<b>0,0001</b>
NGAL(ng/ml)	18,97±21,83	12,16±15,00	0,102
i Kre (mg/dl)	15,94± 13,18	12,61± 6,70	0,191
NGAL/ i Kre	1,45± 1,90	1,22±1,60	0,591

Gruplar arasında NGAL'in 1. ve 7. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla p=0,81 ve p=0,19). Ancak istatistiksel farkın anlamlı olmamasına rağmen grup 1'in 1. gün ve 7. gün NGAL değerlerinin grup 2'den daha yüksek olduğu belirlendi.

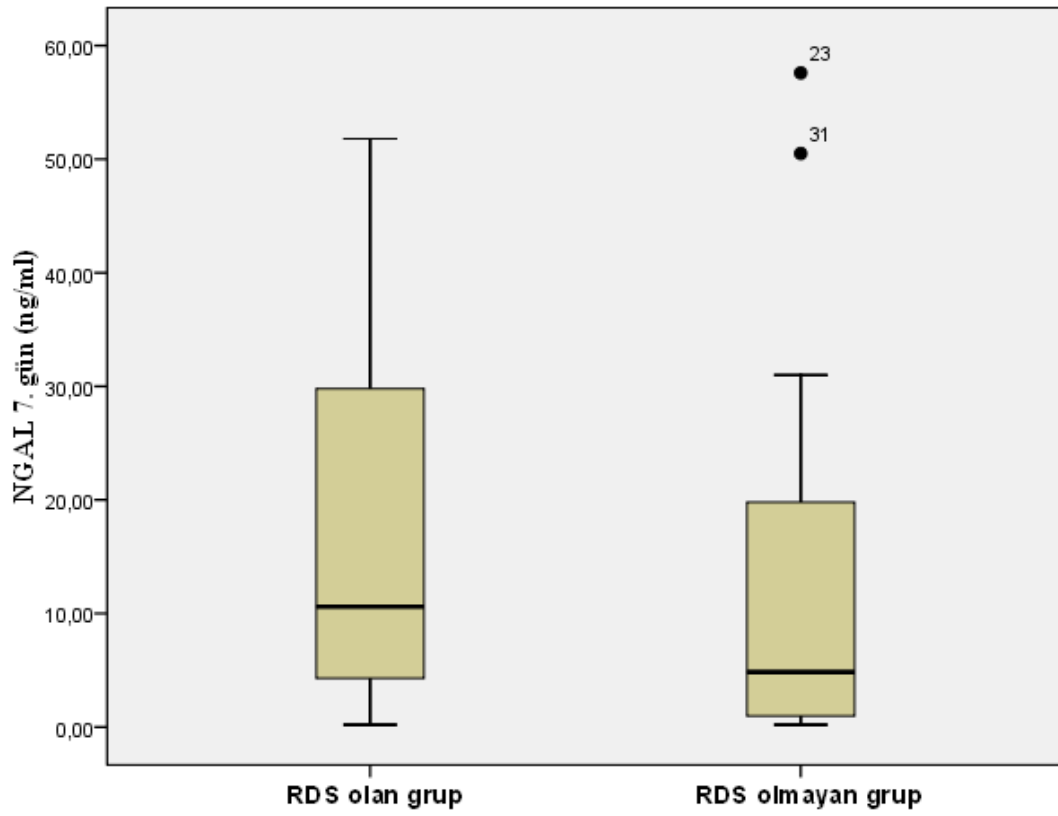
Gruplar arasında 1. ve 7. gün NGAL/idrar kreatinini değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla p=0,63 ve p=0,59). Gruplar arasında GFH, kreatinin ve idrar kreatinini 1. ve 7. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla p=0,79, p=0,69, p=0,59, p=0,85, p=0,89, p=0,21). Gruplar arasında 7. gün BUN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yokken, 1. gün BUN değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Grup 2'nin BUN değeri daha düşüktü (p=0,04) (Tablo 13).

**Tablo13.** Gruplar arasında NGAL, GFH, NGAL/iKre, BUN, kreatinin ve idrar kreatinin değerlerinin 1. ve 7. gün karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	P
NGAL 1	20,30±18,01	18,97±21,83	0,81
NGAL 7	18,00±16,11	12,16±15,00	0,19
GFH 1	19,60±6,67	19,19±4,51	0,79
GFH 7	27,26±11,65	27,26±11,65	0,69
NGAL/iKre 1	1,7±1,8	1,45±1,9	0,63
NGAL/iKre 7	1,47±1,55	1,22±1,60	0,59
BUN 1	19,95±11,02	14,63±6,81	<b>0,04</b>
BUN 7	13,19±8,37	10,63±8,23	0,28
Kre 1	0,70±0,18	0,74±0,24	0,59
Kre 7	0,51±0,12	0,52±0,09	0,85
iKre 1	16,37±9,37	15,94±13,18	0,89
iKre 7	17,25±18,50	12,61±6,70	0,21

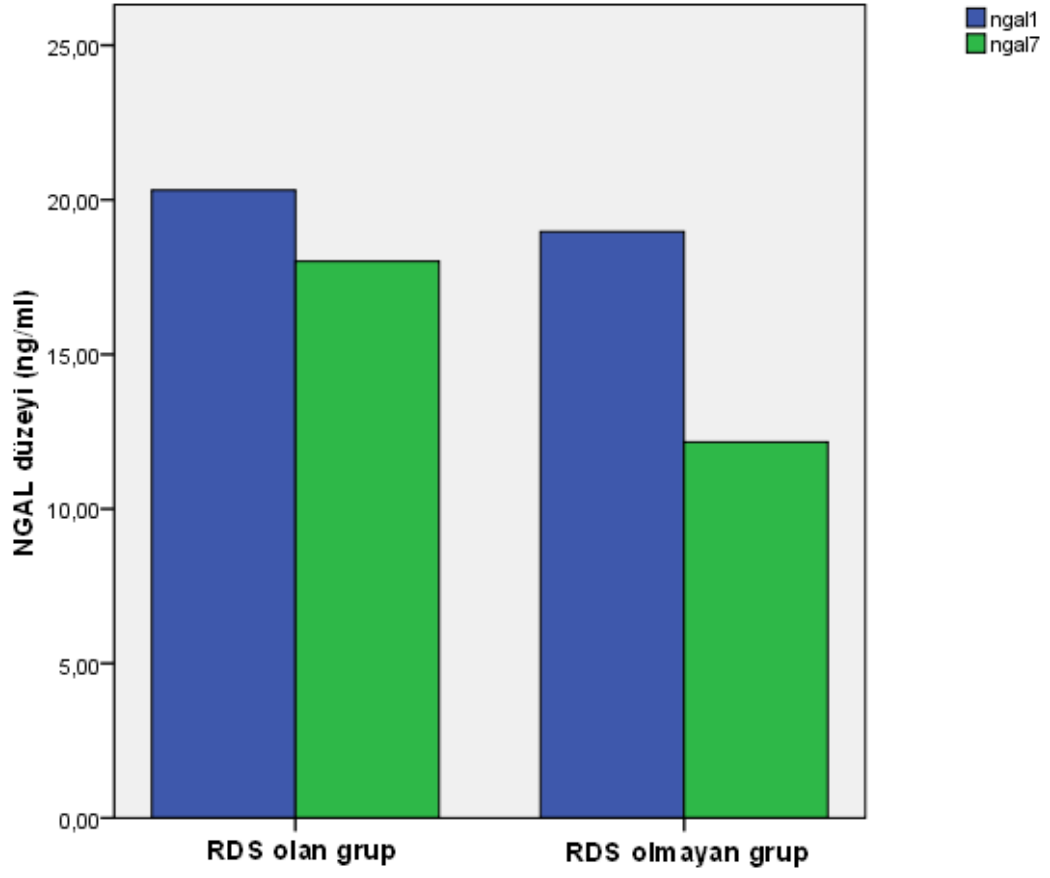


Şekil 4. NGAL düzeylerinin 1. gün değerlerinin gruplara göre grafiksel dağılımı

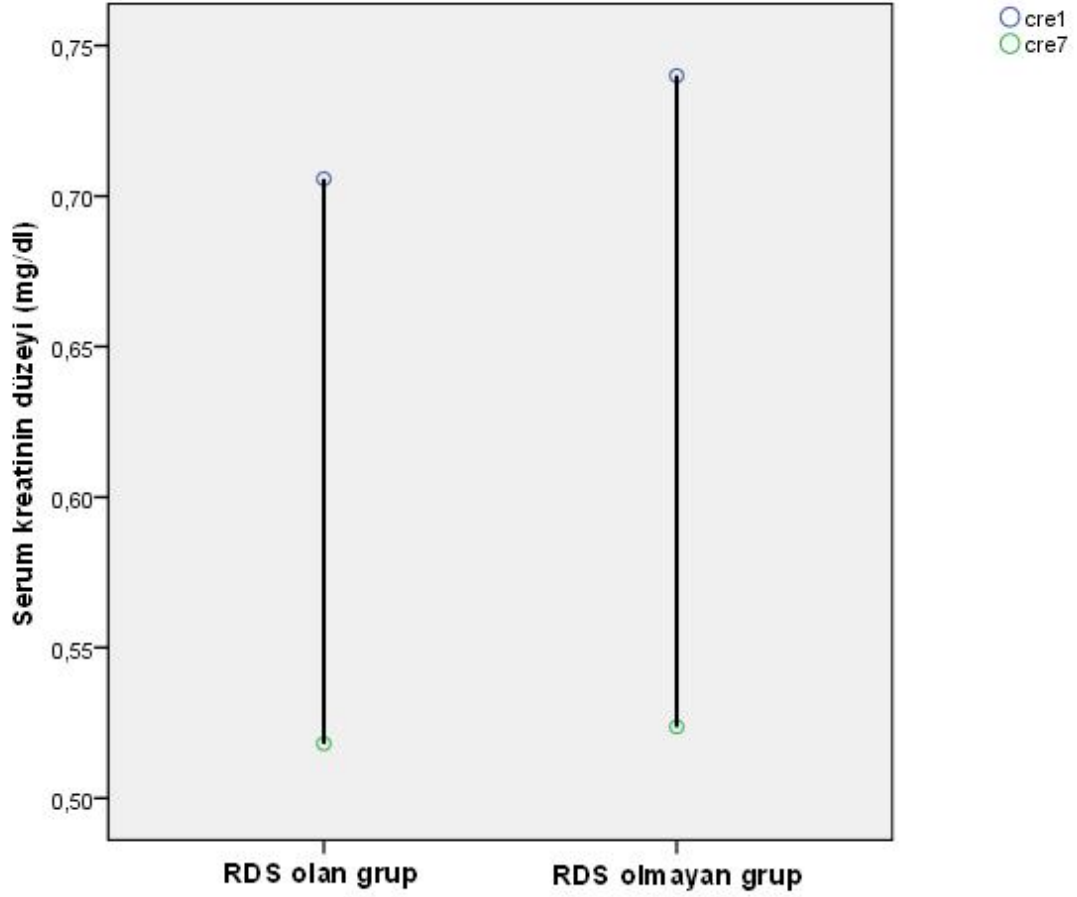


Şekil 5. NGAL düzeylerinin 7. gün değerlerinin gruplara göre grafiksel dağılımı





Şekil 6. NGAL düzeylerinin zaman içerisindeki değişimleri



Şekil 7. Serum kreatinin düzeylerinin zaman içerisindeki değişimleri

Hastaların klinik ve demografik özelliklerinin, NGAL düzeylerini etkileyip etkilemediğini araştırmak için univariate regresyon analizi yapıldı. Gebelik haftası, doğum ağırlığı, anne yaşı, sürfaktan sayısı, anne-baba akrabalığı, annede enfeksiyon, doğum şekli, çoğul gebelik, anneye steroid uygulamasının 1. ve 7.gün NGAL düzeylerini etkilemediği ( $p>0,05$ ), resüsitasyon, sarılık, CPAP, mekanik ventilasyon, sepsis, aminoglikozid, NSAİİ kullanımının 1. ve 7.gün NGAL düzeyini değiştirmediği ( $p>0,05$ ) belirlendi. Boy, İKK, vankomisin-teikoplanin kullanımının 1. gün NGAL düzeylerini etkilediği ( $p<0,05$ ), NEK ve oligürinin 1. ve 7.gün NGAL düzeyini ( $p<0,05$ ), HİE ve PDA'nın 7. gün NGAL düzeyini etkilediği ( $p<0,05$ ) istatistiksel olarak belirlendi (Tablo 14).

**Tablo 14.** Tüm hastaların 1. ve 7. gün NGAL düzeylerine etkili faktörlerin univariate regresyon analizi

	NGAL 1. gün (p değeri)	NGAL 7. gün (p değeri)
Gebelik haftası	0.142	0.166
Doğum ağırlığı	0.107	0.50
Boy	<b>0.024</b>	0.112
Anne yaşı	0.304	0.997
Süfaktan sayısı	0.694	0.465
Anne-baba akrabalığı	0.763	0.848
Annede enfeksiyon	0.581	0.586
Doğum şekli	0.541	0.883
Çoğul gebelik	0.478	0.922
Anneye steroid	0.969	0.666
Resüsitasyon	0.596	0.475
Sarılık	0.536	0.121
NEK	<b>0.021</b>	<b>0.045</b>
İKK	<b>0.013</b>	0.104
CPAP	0.676	0.963
Mekanik ventilasyon	0.999	0.304
Oligüri	<b>0.033</b>	<b>0.017</b>
HİE	0.078	<b>0.004</b>
Sepsis	0.871	0.450
Aminoglikozid	0.980	0.816
Vankomisin-Teikoplanin	<b>0.023</b>	0.483
PDA	0.208	<b>0.033</b>
NSAİD	0.686	0.151
TPN	<b>0.048</b>	0.441

Grup 1’de 1. ve 7. gün idrar NGAL değerleri, serum kreatinini ve GFH arasında korelasyon tespit edilmedi (Tablo 15).

**Tablo 15.** NGAL düzeylerinin GFR ve kreatinin düzeyleri ile korelasyonu

		NGAL 1.gün	NGAL 7. gün	Kreatinin 1. gün	Kreatinin 1. gün	GFR 1. gün	GFR 7. gün
NGAL 1.gün	Pearson Correlation	1	,408**	,045	,029	-,168	-,058
	Sig. (2-tailed)		<b>,003</b>	,755	,837	,238	,685
	N		51	51	51	51	51
NGAL 7.gün	Pearson Correlation		1	,214	,247	-,230	-,231
	Sig. (2-tailed)			,131	,080	,104	,103
	N			51	51	51	51
Kreatinin 1. gün	Pearson Correlation			1	,147	-,846**	-,010
	Sig. (2-tailed)				,303	<b>,000</b>	,944
	N				51	51	51
Kreatinin 7. gün	Pearson Correlation				1	-,152	-,898**
	Sig. (2-tailed)					,286	<b>,000</b>
	N					51	51
GFR 1. gün	Pearson Correlation					1	,033
	Sig. (2-tailed)						,819
	N						51
GFR 7. gün	Pearson Correlation						1
	Sig. (2-tailed)						
	N						51

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Grup 1'in 1. ve 7. gün idrar dansitesi, idrar pH'sı, kan şekeri, serum potasyumu, total protein ve albumini arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Birinci gün serum sodyum değerleri  $134,76 \pm 6,27$  (mmol/L) ve 7. gün serum sodyum değerleri  $139,66 \pm 6,56$  (mmol/L) idi. Birinci gün serum kalsiyum değerleri  $7,00 \pm 0,30$  (mg/dl) ve 7. gün serum kalsiyum değerleri  $8,8 \pm 0,82$  (mg/dl) idi. İstatistiksel olarak Grup 1'in 1. ve 7. gün serum sodyum ve serum kalsiyum değerleri arasında anlamlı fark vardı (sırasıyla  $p=0,026$  ve  $p=0,0001$ ) (Tablo 16).

**Tablo 16.** Grup 1 1. ve 7. gün laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	1. Gün	7. gün	P
İdrar dansitesi	1012,90±5,65	1010,66±3,77	0,063
İdrar pH	6,23±0,56	6,35±0,39	0,366
Na (mmol/L)	134,76± 6,27	139,66±6,56	<b>0,026</b>
Ca (mg/dl)	7,00±0,30	8,8±0,82	<b>0,0001</b>
Kan şekeri (mg/dl)	90,04±48,29	79,85±27,71	0,349
Potasyum (mmol/L)	5,39±0,97	4,98±1,03	0,088
Total protein (g/dl)	4,52±0,91	4,69±0,88	0,297
Albumin (g/dl)	2,42±0,44	3,13±2,14	0,178

Değerler ortalama ±standart sapma olarak verilmiştir

Grup 2'nin 1. ve 7. gün idrar pH'sı, serum Na'u, Kan şekeri, serum Ca'u, serum potasyumu ve albumini arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Birinci gün idrar dansitesi 1008,93±5,4 ve 7. gün idrar dansitesi 1008,53±5,03 idi. Birinci gün total proteini 4,82±0,55 (g/dl) ve 7. gün total proteini 5,00±0,48 (g/dl) idi. Birinci ve 7. gün idrar dansitesi ve total protein değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (sırasıyla p=0,01 ve p=0,003) (Tablo 17).

**Tablo 17.** Grup 2 1. ve 7. gün laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	1. gün	7. gün	P
İdrar dansitesi	1008,93±5,4	1008,53±5,03	<b>0,010</b>
İdrar pH	6,11±0,38	5,72±0,88	0,623
Na (mmol/L)	136,23±4,97	139,2±3,46	0,639
Ca (mg/dl)	7,81±0,73	9,43±0,86	0,696
Kan şekeri (mg/dl)	61,7±33,12	70,23±20,77	0,160
Potasyum (mmol/L)	5,4±0,81	5,18±0,71	0,090
Total protein (g/dl)	4,82±0,55	5,00±0,48	<b>0,003</b>
Albumin (g/dl)	3,21±0,75	2,58±0,31	0,638

Değerler ortalama ±standart sapma olarak verilmiştir

Gruplar arasında BUN, Kre ve Na değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (Tablo 18).

**Tablo 18.** Gruplar arasında BUN, Kre, ve Na değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	P
BUN (mg/dl)	6,76 (±13,06)	4(±9,8)	0,640
Kre (mg/dl)	0,18 (±0,22)	0,21 (±0,23)	0,66
Na (mmol/L)	4,9(±9,36)	2,9 (±5,8)	0,36

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir

## 5.TARTIŞMA

Akut böbrek hasarı böbrek fonksiyonlarının ani kaybı ile sıvı elektrolit ve asit-baz dengesinin bozulması sonucu gelişir. ABH hastanede yatan, özellikle yoğun bakım ve yenidoğan yoğun bakım servislerinde yatan veya perioperatif dönemdeki hastalarda sık rastlanan bir durumdur. Bu hastalarda sıklıkla hastanede kalma sürelerinde uzama, yoğun bakım ihtiyacı, diyaliz ihtiyacı, yeni kronik böbrek hastalığı gelişmesi durumu gibi morbidite ve artmış mortalite riski mevcuttur. Bu nedenle; etkili faktörlerin önceden belirlenmesine çalışılarak ve bu konudaki öngörüyü artırarak akut böbrek hasarından korunmak, gelişen bir akut böbrek hasarını ise doğru bir şekilde tedavi etmek amaç olmalıdır.

Annenin son adet tarihinin ilk gününden başlayarak bebeğin 37 haftadan önce doğması olarak tanımlanan prematüre infantların organ sistemleri immatürdür ve yaşam sürelerini uzatmak için yapılan müdahaleler komplikasyonlara neden olabilmektedir. Prematür bebeklerde düşük APGAR skoru, terapötik yaklaşımlar, nefrotoksik ilaçlar ve sepsis gibi klinik durumlarla ilişkili olarak akut böbrek hasarı başta olmak üzere tüm sistemlerin fonksiyonlarında bozulma yüksek oranda tespit edilmektedir [19]. Preterm bebeklerde böbrek hasarı gelişmesindeki risk faktörleri; nefrotoksik ilaçların kullanımı, magnezyum sülfat ile prenatal tedavi, hipovolemi, perinatal asfiksi, septisemi, intrauterin büyüme geriliği, böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileri olarak sıralanabilir [113-115].

Çalışmamızda tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde hastaların gebelik haftaları 28–34 hafta arasında idi. RDS gelişen ve gelişmeyen hastaların gebelik haftaları ve doğum ağırlıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. RDS grubunda hem gebelik haftaları ve hem de doğum ağırlıkları RDS gelişmeyen gruba göre daha düşüktü. Tüm olgularımızı 28–34 hafta arasındaki prematüre bebekler

arasından seçmemize rağmen, RDS gebelik yaşı ve doğum kilosu daha düşük olan bebeklerde daha sık görüldüğünden; bu anlamda gruplarımız arasında cinsiyet, anne-baba akrabalığı, çoğul gebelik, doğum şekli ve antenatal steroid verilmesi açısından sağladığımız benzerliği, doğum kilosu ve gebelik yaşı için sağlayamamış olduk. İleride planlanacak benzer çalışmalarda bu bulgumuzu dikkate alarak ve vaka sayısını artırarak bu benzerliğin sağlanmaya çalışılmasının faydalı olacağını düşünüyoruz.

Gebelik yaşı küçüldükçe RDS'nin görülme sıklığı eşlik eden komplikasyonlar ile birlikte mortalite ve morbiditeyi olumsuz yönde etkileyecek şekilde artar. Bu hastalarda CPAP uygulanması başta olmak üzere; resüsitasyon, mekanik ventilasyon, sepsis, sepsise yönelik nefrotoksisite riski taşıyan antibiyotik kullanımı gibi hastalarda ABH etiyojisinde de rol oynayan faktörler yüksek oranda saptanmaktadır [8, 113-115]. Bizim çalışmamızda gruplar arasında resüsitasyon gereksinimi ve mekanik ventilasyon uygulanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. RDS gelişen hastalarda resüsitasyon uygulanmasının daha çok olduğu tespit edildi. Mekanik ventilasyon uygulanmasının da RDS grubunda daha fazla olduğu tespit edildi.

Benzer şekilde perinatal asfiksi yenidoğanlarda önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir [116]. Perinatal asfiksi, iskemiye neden olarak neonatal böbrek hasarı gelişmesine neden olabilir [27]. Renal problemler ve anoksi arasında açık bir ilişki bildirilmiştir [117]. Çalışmamızda RDS gelişen ve gelişmeyen hastalarda oligüri gelişimi CPAP uygulanması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. RDS'nin GFH'yi ve renal kan akımını azaltarak prerenal hasara neden olduğu düşünüldüğü [37] için oligürinin RDS'li hastalarda daha fazla gözlenmesi beklenirdi. Ancak çalışmamızda gruplar arasında oligüri açısından fark yoktu. RDS'li hastalarda neonatal hipoksik iskemik ensefalopati gelişme sıklığı artmıştır [118]. HİE gelişmesi açısından gruplar arasında anlamlı fark vardı. Grup 1'de HİE gelişmesi 21 vakadan 6'sında tespit edilirken, RDS gelişmeyen olgularda HİE tespit edilmedi. Çalışmamızda grup 1'de HİE gelişmesindeki istatistiksel olarak anlamlı fark çıkması bunu doğrulamaktadır

Aminoglikozid ve glikopeptid antibiyotikler gibi nefrotoksik antibiyotiklerin kullanılması ABH gelişimi için risk faktörleri arasındadır [114, 115]. Gruplar arasında aminoglikozid ve vankomisin-teikoplanin kullanımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Bu antibiyotiklerin grup 1'de daha fazla kullanıldığı tespit edildi. Ancak annede enfeksiyon, bebekte PDA, İKK ve NEK gelişmesi ve ibuprofen kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Günümüzde yenidoğan ABH tanısı serum kreatinin ve idrar çıkışında azalma ile konulmaktadır. ABH'yi değerlendirmek için hastaların serum BUN, kreatinin, idrar kreatinin değerlerini ve idrar çıkışlarını monitörize ettik. Her iki grup birlikte değerlendirildiğinde hastalarımızda neonatal akut böbrek hasarı kriterlerine uyan ABH tespit etmedik. RDS gelişen ve gelişmeyen hastalarımızdaki ortalama 1. ve 7. gün BUN, kreatinin ve GFH değerleri arasında da anlamlı fark yoktu. Çalışmamızda Grup 1'de 1. ve 7. günde BUN ve kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken, idrar kreatinin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Birinci gündeki BUN ve kreatinin değerleri, yedinci gün BUN ve kreatinin değerlerinden daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı idi. Grup 2'de de 1. ve 7. gün BUN ve kreatinin düzeyindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Premature infantlarda başlangıçta yüksek olan plazma kreatinin düzeyinin yaşamın ilk ayı içinde düştüğü bilinmektedir [31, 119]. Prematüre infantlarda doğumda plazma kreatinin seviyesinin annenin kreatinin seviyesini yansıttığı gösterilmiştir [33]. Prematüre bebeklerde plazma kreatinin seviyesindeki düşmenin matür infantlara göre daha geç olduğu gösterilmiştir [33]. Çalışmamızda da hem RDS gelişen hem de RDS gelişmeyen hastalarda kreatinin değerlerinin yaşamın 1. gününde yüksek olduğu ve 7. gününde azalmış olduğu gösterildi.

NGAL'in iskemiden sonra proksimal renal tübül epitel hücrelerinde yüksek oranda salındığı ve prelinik çalışmalarda fare ve rat modellerinde renal iskemi-reperfüzyon hasarının erken döneminde idrarda kolaylıkla saptandığı gösterilmiştir [100]. Daha sonraki çeşitli klinik çalışmalarda idrar ve serum NGAL'inin farklı hastalık süreçlerinde ABH'yi tespit etmede sensitif, spesifik ve prediktif bir erken belirteç olduğu gösterilmiştir [82, 100, 107]. Lavery ve arkadaşları 20 prematüre bebeği değerlendirdikleri ve bazal idrar NGAL düzeylerine baktıkları çalışmalarında idrar NGAL seviyelerinin doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş ile ters orantılı olduğunu bulmuşlardır. İlk günlerde yüksek seviyede olan NGAL değerlerinin olasılıkla böbrek gelişmesine bağlı 14 günden sonra azaldığı bildirilmiştir [120].

ABH'nin erken fazı süresince henle kulpunun çıkan kalın kolunda ve toplayıcı kanallarda NGAL'in masif ve hızla upregüle olduğu gösterilmiş ve NGAL'in distal nefronlarda birikiminin, idrar NGAL atılımında anlamlı bir artışa neden olduğu bildirilmiştir [121]. Aynı zamanda ABH'nin uzak organlardaki özellikle karaciğer ve akciğerde NGAL mRNA'nın artmış ekspresyonunu indüklediği, NGAL proteininin aşırı eksprese edildiği ve dolaşıma salındığı gösterilmiştir. Sonuçta idrar NGAL'i



dolaşımdaki ve distal nefronlardaki NGAL'den kaynaklanabilir [90]. Sepsis ya da renal hastalıkta üretilen sistemik NGAL'in proksimal tübüler hasarı sınırlandırdığı, böbrekte lokal olarak üretilen NGAL'in distal ürogenital yolda bakteriostatik etki gösterdiği düşünülür. İdrar NGAL'indeki değişiklikler ABH'yi tahmin etmede plazmadaki değerlerden daha erken ve spesifik olarak değerli olabilir [122].

Çalışmamızda RDS gelişen ve gelişmeyen hastaların idrar NGAL seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen, 1. gün idrar NGAL değerinin 7. gün değerine göre daha yüksek olduğu tespit edildi. Çalışmamızda grup 1'in 1. ve 7. gün NGAL düzeylerinde ve NGAL/idrar kreatinini oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Grup 2'de NGAL'in 1. ve 7. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. İdrar kreatinin ve NGAL/idrar kreatinini arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Grup 1 ve grup 2'nin 1. ve 7. gün NGAL düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamasına rağmen yine de 1. gün idrar NGAL düzeylerinin 7. güne göre daha yüksek olduğu tespit edildi. Bebeklerimizde her iki grupta da akut böbrek hasarı gelişmedi. İdrarda NGAL seviyelerinin yükselmemiş olması buna bağlı olabilir. Eğer hastalarımızda akut böbrek hasarı gelişmiş olsaydı idrarda NGAL değerlerini daha yüksek saptayabilirdik. Bundan dolayı çalışmamızda idrar NGAL'inin ABH gelişimini erken evrede göstermede değerli olup olmadığını belirleyemedik.

Gruplar arasında ve her grubun 1. ve 7. gün idrar NGAL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen hem grup 1'de grup 2'ye göre hem de her iki grupta 1. günde 7. güne göre saptanan NGAL yüksekliğine etkili faktörleri regresyon analizi ile test ettiğimizde de ne serum kreatinini ne de GFH ile idrar NGAL değerleri arasında korelasyon tespit etmedik. Değerlendirdiğimiz diğer parametrelerden; boy ( $p=0,024$ ), NEK gelişimi ( $p=0,021$ ), İKK olması ( $p=0,013$ ) ve oligüri gelişmesi ( $p=0,033$ ) 1. gün NGAL değerleri üzerinde etkili olduğu saptandı. NEK ( $p=0,045$ ), oligüri ( $p=0,017$ ), HİE ( $p=0,004$ ) ve PDA ( $p=0,033$ )' nında 7. gün NGAL seviyelerinin etkilediği saptandı.

Anne sütü ile beslenen veya mamasına ek sodyum ilavesi yapılmayan preterm bebekler gerek immatür proksimal tübülüslerden sodyum emiliminin düşük olması, gerekse distal tübülüslerin aldosterona rölatif direnci nedeniyle sodyum kaybetmeye devam ederler ve genellikle hiponatremiktirler [23, 26, 27]. Ayrıca doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan preterm bebeklerde hızlı büyüme ve vücut depolarına artmış sodyum girişi nedeniyle 2–6. haftalarda geç hiponatremi ortaya çıkabilir. Genellikle bu

durum asemptomatiktir ve kendiliğinden düzelir [31]. Grup 1'in 1. ve 7. gün idrar dansitesi, idrar pH'sı, kan şekeri, serum potasyumu, total proteini ve albümini arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yokken sadece grup 1'in 1. ve 7. gün serum Na değerleri arasında anlamlı fark vardı. Gebelik haftası grup 2'ye göre daha düşük olan grup 1 hastalarının 1. gün serum Na değerlerinin 7. güne göre daha düşük olması literatürdeki klasik bilgi ile de benzerdi. Ancak her iki grupta da 1. ve 7. günde hiponatremi saptanmadı.

İntrauterin hayattan dış ortama bir uyum süreci olarak değerlendirilen yenidoğan dönemindeki bebekler birçok prenatal, natal ve postnatal risklerin yanı sıra prematüritenin getirdiği RDS gibi sorunlarla da karşı karşıyadır. Böbrekler olgunlaşmasını 35. haftada tamamlamakta, bundan daha önce doğan prematüre bebeklerde diğer sistemlerdeki yetersizlikler ile birlikte akut böbrek hasarı da daha fazla gelişebilmektedir. Çalışmamızda RDS gelişen ve gelişmeyen hastalarda idrarda NGAL seviyelerine bakarak ABH'ını erken dönemde tespit etmeyi amaçladık. Ancak hastalarımızda neonatal akut böbrek hasarı kriterlerine uygun akut böbrek hasarı saptamadık. Bu nedenle biz bu çalışmada idrarda NGAL tayininin ABH'yı erken evrede tespit edebilmek için değerli olup olmadığını belirleyemedik.

Literatürde RDS gelişen prematüre bebeklerde idrar NGAL'i ile ABH'yi erken saptamaya yönelik benzer çalışmalar olmadığı için bu verilerimizin daha geniş, homojen ve ABH'yi de içeren hasta gruplarındaki çalışmalarla desteklenmesi gerektiğine inanıyoruz.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmamız 28-34 haftalar arasındaki 51 prematüre bebekte yapıldı. Bu bebeklerin 21 tanesi RDS gelişen ve 30 tanesi de RDS gelişmeyen grupta idi.
2. Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde hastaların gebelik haftaları 28-34 hafta arasında idi. RDS gelişen hastaların gebelik haftası  $29,14 \pm 1,35$  ve RDS gelişmeyen hastaların gebelik haftası  $31,56 \pm 1,71$  hafta idi. Gebelik haftaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,0001$ ).
3. RDS gelişen hastaların doğum ağırlıkları  $1288,95 \pm 385,18$ , RDS gelişmeyen hastaların doğum ağırlıkları  $1600,46 \pm 386,49$  idi. Gruplar arasında doğum ağırlıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,007$ ).
4. RDS gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında cinsiyet, anne yaşları, anne baba akrabalığı, çoğul gebelik, antenatal steroid uygulaması, annede enfeksiyon, doğum şekli açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı.
5. RDS gelişen hastalarda resüsitasyon uygulanmasının daha çok olduğu tespit edildi ( $p=0,024$ ). Mekanik ventilasyon uygulanmasının grup 1'de daha çok olduğu tespit edildi ( $p=0,0001$ ). Oligüri, CPAP uygulanması ve sarılık gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) gelişmesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $p=0,003$ ). Grup 1 de HİE gelişmesi 21 vakadan 6 sında tespit edilirken, RDS gelişmeyen olgularda HİE tespit edilmedi.
6. Gruplar arasında enfeksiyon, PDA, İKK, NEK gelişmesi ve ibuprofen kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Gruplar arasında aminoglikozid ve vankomisin-teikoplanin kullanımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Bu antibiyotiklerin Grup 1 de daha fazla kullanıldığı tespit edildi (sırasıyla  $p=0,036$  ve  $p=0,003$ ).

7. Gruplar arasında 7. gün BUN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yokken, 1. gün BUN değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Grup 2'nin BUN değeri daha düşüktü ( $p=0,04$ ). Grup 1'de 1. ve 7. gün BUN ve kreatinin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken idrar kreatinini düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Birinci gündeki BUN ve kreatinin değerlerinin, yedinci gün BUN ve kreatinin değerlerinden daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla  $p=0,028$  ve  $p=0,001$ ). Grup 2'de ki 1. ve 7. gün BUN ve kreatinin düzeyindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
8. Gruplar arasında GFH, kreatinin ve idrar kreatinini 1. ve 7. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla  $p=0,79$ ,  $p=0,69$ ,  $p=0,59$ ,  $p=0,85$ ,  $p=0,89$ ,  $p=0,21$ ).
9. Gruplar arasında NGAL'in 1. ve 7. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla  $p=0,81$  ve  $p=0,19$ ). Ancak istatistiksel farkın anlamlı olmamasına rağmen grup 1'in 1. gün ve 7. gün NGAL değerlerinin grup 2'den daha yüksek olduğu belirlendi. Gruplar arasında 1. ve 7. gün NGAL/idrar kreatinini değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla  $p=0,63$  ve  $p=0,59$ ). Grup 1'de 1. ve 7. gün NGAL düzeylerinde ve NGAL/iKre oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Grup 2'de NGAL'in 1. ve 7. gün değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. İdrar kreatinini ve NGAL/idrar kreatinini arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.
10. Gebelik haftası, doğum ağırlığı, anne yaşı, sürfaktan sayısı, anne-baba akrabalığı, annede enfeksiyon, doğum şekli, çoğul gebelik, anneye steroid uygulamasının 1. ve 7.gün NGAL düzeylerini etkilemediği ( $p>0,05$ ), resüsitasyon, sarılık, CPAP, mekanik ventilasyon, sepsis, aminoglikozid, NSAİİ kullanımının 1. ve 7.gün NGAL düzeyini değiştirmedeği ( $p>0,05$ ) belirlendi. Boy, İKK, vankomisin-teikoplanin kullanımının 1. gün NGAL düzeylerini etkilediği ( $p<0,05$ ), NEK ve oligürinin 1. ve 7.gün NGAL düzeyini ( $p<0,05$ ), HİE ve PDA'nın 7. gün NGAL düzeyini etkilediği ( $p<0,05$ ) belirlendi.
11. Grup 1 deki hastaların idrar indekslerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. 1. ve 7. gün serum Na değerleri arasında anlamlı fark vardı ( $p=0,026$ ). Grup 2 deki hastaların 1. gün ve 7. gün idrar dansitesi ve total protein değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (sırasıyla  $p=0,01$  ve  $p=0,003$ )
12. Gruplar arasında BUN, Kre ve Na değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

## 7. ÖZET

### **RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMLU PREMATÜR BEBEKLERDE AKUT BÖBREK HASARININ İDRAR NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİN İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Amaç;** Böbrek hasarı prematüre bebeklerde sık görülmektedir. Kreatinin, glomerüler filtrasyon hızının azalmış olduğunu gösteren geç bir belirteçtir. Bu yüzden ABH tanı ve tedavisi gecikmektedir. Akut böbrek hasarını erken dönemde saptayabilmek için NGAL gibi yeni tanısal belirteçler kullanılmaya başlanmıştır. Çalışmamızda; prematüre bebeklerde böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla idrarda NGAL düzeylerini RDS'li ve RDS'li olmayan hastalarda saptayarak, böbrek fonksiyonlarını karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve yöntem;** Bu çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi YYBÜ'nde takip edilen, gebelik haftası 28-34 olan 51 prematüre bebek alındı.

Hastalar RDS gelişen ile RDS gelişmeyen kontrol grubu olarak 2 gruba ayrıldı.

Grup 1: RDS gelişen hasta grubu (21 olgu),

Grup 2: RDS gelişmeyen kontrol grubu (30 olgu),

Hastaların klinik, laboratuvar özellikleri, postnatal komplikasyonları kaydedildi. 1. ve 7. gün idrar NGAL değerleri ELİSA yöntemi ile çalışıldı. İstatistiksel analiz SPSS 16.0 yazılım programı kullanılarak yapıldı.

**Bulgular;** Çalışmamızda RDS gelişen ve gelişmeyen hastaların idrar NGAL seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen, 1. gün idrar NGAL değerinin 7. gün değerine göre daha yüksek olduğu tespit edildi.

**Sonuç;** Çalışmamızda 1. ve 7. gün bakılan idrar NGAL düzeylerinde yükselme tespit edilmedi. RDS gelişen ve gelişmeyen olgularda neonatal ABH sınıflandırmasına

uygun ABH tespit edilmediği için idrar NGAL düzeylerinde yükselme tespit edilmemiş olabilir. Bundan dolayı çalışmamızda idrar NGAL'inin ABH gelişimini erken evrede göstermede değerli olup olmadığını belirleyemedik. Bu çalışmamızdaki verilerimizin daha geniş serilerde yapılacak benzer çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler; NGAL, RDS, akut böbrek hasarı, prematürite

## 8. SUMMARY

### THE RELATIONSHIP BETWEEN URINE NEUTROPHIL GELATINASE ASSOCIATED LIPOCALIN AND ACUTE RENAL INJURY IN PREMATURE INFANTS WITH RESPIRATORY DISTRESS SENDROME

**Purpose:** Kidney injury is common in premature infants. We considered markers which rising in renal injury earlier than creatinine, for early diagnosis and treatment of acute renal disease. NGAL is a new marker to detect early stage in acute kidney injury. In our study, we aimed to compare the renal function in premature infants with and without RDS by measuring urine NGAL levels.

**Materials and Methods:** In this study were followed in our clinic, 51 premature infants which gestational age was 28-34 weeks.

Patients divided into two group;

Group 1: Group of patients who developed RDS (21 cases),

Group 2: Control group who didn't develop RDS (30 cases),

Clinical, laboratory features and postnatal complications of patients were recorded. 1<sup>st</sup> and 7<sup>th</sup> days of urinary NGAL values were determined by ELISA method.

Statistical analysis using SPSS 16.0 was performed using the software program.

**Findings:** In our study, urinary NGAL levels between patients with and without RDS were not significantly different statistically. 1th days of urine NGAL was found to be higher than from 7<sup>th</sup> days value.

**Results:** In our study, urinary NGAL levels rise in the 1<sup>st</sup> and 7<sup>th</sup> day not been detected. We could not identify if NGAL measurement is valuable to the early detection of acute kidney injury. This study must be supported by similar studies on larger series.

**Key words:** NGAL, RDS, acute kidney injury, premature

## 9. KAYNAKLAR

1. Nafday SM BL, Benchimal C, Satlin LM, Flynn ST, Edelman CM. Renal disease. In Avery' s Neonatology, 6 Edition. Lippincott Williams and Wilkins 2005; 981-1065.
2. Askenazi DJ, Griffin R, McGwin G et al. Acute kidney injury is independently associated with mortality in very low birthweight infants: a matched case-control analysis. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 991-997.
3. Devarajan P. Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. *Expert Opin Med Diagn* 2008; 2: 387-398.
4. Battaglia FC FT, Helleggers AE. Obstetric and pediatric complications of juvenile pregnancy. 1963; 32: 902-910.
5. Lubchenco L HC, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics* 1966; 37: 403-408.
6. Gilstrap LC OW, Greene MF, et al Obstetric and medical complications. *Guidelines for Perinatal Care (5th ed)* 2002; 163–185.
7. Trompeter RS, Chantler C, Haycock GB. Tolazoline and acute renal failure in the newborn. *Lancet* 1981; 1: 1219.
8. Moss TJ. Respiratory consequences of preterm birth. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33: 280-284.
9. Türk Neonatoloji Dernek Bülteni 2008 Sayı 16. 2008; 16.
10. Whitsett JA RW, Warnwr BB, Wert SE, Pryhuber GS. . Acute respiratory disorders. 2005.
11. Hermansen CL, Lorah KN. Respiratory distress in the newborn. *Am Fam Physician* 2007; 76: 987-994.
12. Cole FS, Hamvas A, Rubinstein P et al. Population-based estimates of surfactant protein B deficiency. *Pediatrics* 2000; 105: 538-541.
13. Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. *Respir Care* 2003; 48: 279-286; discussion 286-277.
14. Yurdakok M. Inherited disorders of neonatal lung diseases. *Turk J Pediatr* 2004; 46: 105-114.
15. Gomella T. *Neonatology. USA: Appleton & Lange* 2004.
16. Dağoğlu Türkan OF. In *Neonatoloji*, 2 Edition. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2007.
17. Watts CL FA, Bruce MC. In *The Respiratory Distress Syndrome and its Manegement in Neonatal-Perinatal Medicine Disease of The Fetus and Infant*, 6th Ed Edition. New York: Mosby 1998.
18. Engle WA, American Academy of Pediatrics Committee on F, Newborn. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics* 2008; 121: 419-432.
19. Toth-Heyn P, Drukker A, Guignard JP. The stressed neonatal kidney: from pathophysiology to clinical management of neonatal vasomotor nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 227-239.
20. Guignard J. Renal morphogenesis and development of renal function. Philadelphia: In: Taesch HW, Ballard RA, eds 1988.
21. Sever L. Yenidoğanın böbrek ve üriner sistem hastalıkları. In T D (ed) *Neonataloji*. . İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd 2000; 603-622.



22. Strauss J, Daniel SS, James LS. Postnatal adjustment in renal function. *Pediatrics* 1981; 68: 802-808.
23. Robillard JE SF. Developmental aspects of renal function during fetal life. In *Pediatric Kidney Disease*. 1992; 3-18.
24. Kher K. Neonatal renal function. In Kher KK MS (ed) *Clinical Pediatric Nephrology*. Singapore: Mc-Graw-Hill 1992; 727-743.
25. Corey HE SA. Renal blood flow and glomerular filtration rate during development. In CM E (ed) *Pediatric Kidney Disease*. Boston: Little, Brown and Company 1992; 49-77.
26. Blackburn ST LD. The renal system and fluid and elektrolyte homeostasis. In Blackburn ST LD (ed) *Maternal, Fetal and Neonatal Physiology*. Mexico: WB. Saunders Company 1992; 336-378.
27. Guignard JP DA. Clinical neonatal nephrology. In Barratt TM AE, Harmon WE (ed) *Pediatric Nephrology*. Pennsylvania: Lippincott Williams&Wilkins 1999; 1051-1066.
28. Vieux R, Hascoet JM, Merdarius D et al. Glomerular filtration rate reference values in very preterm infants. *Pediatrics* 2010; 125: e1186-1192.
29. Gallini F, Maggio L, Romagnoli C et al. Progression of renal function in preterm neonates with gestational age < or = 32 weeks. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 119-124.
30. Siegel SR, Oh W. Renal function as a marker of human fetal maturation. *Acta Paediatr Scand* 1976; 65: 481-485.
31. Bueva A, Guignard JP. Renal function in preterm neonates. *Pediatr Res* 1994; 36: 572-577.
32. 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: 698-707.
33. Miall LS, Henderson MJ, Turner AJ et al. Plasma creatinine rises dramatically in the first 48 hours of life in preterm infants. *Pediatrics* 1999; 104: e76.
34. Bauer R, Walter B, Ihring W et al. Altered renal function in growth-restricted newborn piglets. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 735-739.
35. Tommiska V, Heinonen K, Ikonen S et al. A national short-term follow-Up study of extremely low birth weight infants born in Finland in 1996-1997. *Pediatrics* 2001; 107: E2.
36. Andreoli SP. Acute renal failure in the newborn. *Semin Perinatol* 2004; 28: 112-123.
37. Hentschel R, Lodige B, Bulla M. Renal insufficiency in the neonatal period. *Clin Nephrol* 1996; 46: 54-58.
38. Karlowicz MG, Adelman RD. Nonoliguric and oliguric acute renal failure in asphyxiated term neonates. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 718-722.
39. Moghal NE, Embleton ND. Management of acute renal failure in the newborn. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 207-213.
40. GB H. Disorders of kidney and urinary tract. In Robertson's *Textbook of Neonatology* 4Edition. Elsevier 2005; 929-954.
41. Chevalier RL, Campbell F, Brenbridge AN. Prognostic factors in neonatal acute renal failure. *Pediatrics* 1984; 74: 265-272.
42. Guignard JP, Torrado A, Mazouni SM, Gautier E. Renal function in respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1976; 88: 845-850.
43. Stapleton FB, Jones DP, Green RS. Acute renal failure in neonates: incidence, etiology and outcome. *Pediatr Nephrol* 1987; 1: 314-320.

44. Mattioli L, Zakheim RM, Mullis K, Molteni A. Angiotensin-I-converting enzyme activity in idiopathic respiratory distress syndrome of the newborn infant and in experimental alveolar hypoxia in mice. *J Pediatr* 1975; 87: 97-101.
45. Wald R, Quinn RR, Luo J et al. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA* 2009; 302: 1179-1185.
46. Malin SW, Baumgart S, Rosenberg HK, Foreman J. Nonsurgical management of obstructive aortic thrombosis complicated by renovascular hypertension in the neonate. *J Pediatr* 1985; 106: 630-634.
47. Payne RM, Martin TC, Bower RJ, Canter CE. Management and follow-up of arterial thrombosis in the neonatal period. *J Pediatr* 1989; 114: 853-858.
48. Cunniff C, Jones KL, Phillipson J et al. Oligohydramnios sequence and renal tubular malformation associated with maternal enalapril use. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 187-189.
49. Rosa FW, Bosco LA, Graham CF et al. Neonatal anuria with maternal angiotensin-converting enzyme inhibition. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 371-374.
50. Tack ED, Perlman JM. Renal failure in sick hypertensive premature infants receiving captopril therapy. *J Pediatr* 1988; 112: 805-810.
51. Halliday HL, Hirata T, Brady JP. Indomethacin therapy for large patent ductus arteriosus in the very low birth weight infant: results and complications. *Pediatrics* 1979; 64: 154-159.
52. Heijden AJ, Provoost AP, Nauta J et al. Renal functional impairment in preterm neonates related to intrauterine indomethacin exposure. *Pediatr Res* 1988; 24: 644-648.
53. Seyberth HW, Rascher W, Hackenthal R, Wille L. Effect of prolonged indomethacin therapy on renal function and selected vasoactive hormones in very-low-birth-weight infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1983; 103: 979-984.
54. Espandiari P, Rosenzweig B, Zhang J et al. Age-related differences in susceptibility to cisplatin-induced renal toxicity. *J Appl Toxicol* 2010; 30: 172-182.
55. Lip GY, Churchill D, Beevers M et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in early pregnancy. *Lancet* 1997; 350: 1446-1447.
56. Benini D, Fanos V, Cuzzolin L, Tato L. In utero exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: neonatal renal failure. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 232-234.
57. Fildes RD, Springate JE, Feld LG. Acute renal failure. II. Management of suspected and established disease. *J Pediatr* 1986; 109: 567-571.
58. Grylack L, Medani C, Hultzen C et al. Nonoliguric acute renal failure in the newborn: a prospective evaluation of diagnostic indexes. *Am J Dis Child* 1982; 136: 518-520.
59. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 431-439.
60. Gouyon JB, Guignard JP. Functional renal insufficiency: role of adenosine. *Biol Neonate* 1988; 53: 237-242.
61. Bailly V, Zhang Z, Meier W et al. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. *J Biol Chem* 2002; 277: 39739-39748.
62. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007; 35: 1837-1843; quiz 1852.
63. 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.

64. Mathur NB, Agarwal HS, Maria A. Acute renal failure in neonatal sepsis. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 499-502.
65. Singri N, Ahya SN, Levin ML. Acute renal failure. *JAMA* 2003; 289: 747-751.
66. Guignard JP, Gillieron P. Effect of modest hypothermia on the immature kidney. *Acta Paediatr* 1997; 86: 1040-1041.
67. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813-818.
68. Lieberthal W, Koh JS, Levine JS. Necrosis and apoptosis in acute renal failure. *Semin Nephrol* 1998; 18: 505-518.
69. Nissenson AR. Acute renal failure: definition and pathogenesis. *Kidney Int Suppl* 1998; 66: S7-10.
70. Lerner GR, Kurnetz R, Bernstein J et al. Renal cortical and renal medullary necrosis in the first 3 months of life. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 516-518.
71. Symons JM, Chua AN, Somers MJ et al. Demographic characteristics of pediatric continuous renal replacement therapy: a report of the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 732-738.
72. Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS et al. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 904-912.
73. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2006; 70: 199-203.
74. Herget-Rosenthal S, Poppen D, Husing J et al. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem* 2004; 50: 552-558.
75. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int* 2008; 73: 538-546.
76. Weismann DN, Herrig JE, McWeeny OJ et al. Renal and adrenal responses to hypoxemia during angiotensin-converting enzyme inhibition in lambs. *Circ Res* 1983; 52: 179-187.
77. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007; 71: 1028-1035.
78. Levin A, Warnock DG, Mehta RL et al. Improving outcomes from acute kidney injury: report of an initiative. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 1-4.
79. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.
80. Duzova A, Bakkaloglu A, Kalyoncu M et al. Etiology and outcome of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1453-1461.
81. Koralkar R, Ambalavanan N, Levitan EB et al. Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2011; 69: 354-358.
82. Mishra J, Dent C, Tarabishi R et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231-1238.
83. Xu SY, Carlson M, Engstrom A et al. Purification and characterization of a human neutrophil lipocalin (HNL) from the secondary granules of human neutrophils. *Scand J Clin Lab Invest* 1994; 54: 365-376.
84. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem* 1993; 268: 10425-10432.

85. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics* 1997; 45: 17-23.
86. Flower DR. Experimentally determined lipocalin structures. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1482: 46-56.
87. Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N et al. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell* 2002; 10: 1033-1043.
88. Flo TH, Smith KD, Sato S et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004; 432: 917-921.
89. Berger T, Togawa A, Duncan GS et al. Lipocalin 2-deficient mice exhibit increased sensitivity to *Escherichia coli* infection but not to ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 1834-1839.
90. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 407-413.
91. Yang J, Goetz D, Li JY et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell* 2002; 10: 1045-1056.
92. Yang J, Blum A, Novak T et al. An epithelial precursor is regulated by the ureteric bud and by the renal stroma. *Dev Biol* 2002; 246: 296-310.
93. Meldrum KK, Hile K, Meldrum DR et al. Simulated ischemia induces renal tubular cell apoptosis through a nuclear factor-kappaB dependent mechanism. *J Urol* 2002; 168: 248-252.
94. Haussler U, von Wichert G, Schmid RM et al. Epidermal growth factor activates nuclear factor-kappaB in human proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F808-815.
95. Mishra J, Mori K, Ma Q et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3073-3082.
96. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: new paths for an old shuttle. *Cancer Ther* 2007; 5: 463-470.
97. Devarajan P. The promise of biomarkers for personalized renal cancer care. *Kidney Int* 2010; 77: 755-757.
98. Supavekin S, Zhang W, Kucherlapati R et al. Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion. *Kidney Int* 2003; 63: 1714-1724.
99. Yuen PS, Jo SK, Holly MK et al. Ischemic and nephrotoxic acute renal failure are distinguished by their broad transcriptomic responses. *Physiol Genomics* 2006; 25: 375-386.
100. Mishra J, Ma Q, Prada A et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2534-2543.
101. Mori K, Lee HT, Rapoport D et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005; 115: 610-621.
102. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1692-1702.
103. Guerin C, Girard R, Selli JM et al. Initial versus delayed acute renal failure in the intensive care unit. A multicenter prospective epidemiological study. Rhone-Alpes Area Study Group on Acute Renal Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 872-879.

104. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, Committee ADM. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care* 2008; 12: R47.
105. Zappitelli M, Washburn KK, Arikian AA et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care* 2007; 11: R84.
106. Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36: 1297-1303.
107. Wagener G, Jan M, Kim M et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006; 105: 485-491.
108. Brunner HI, Mueller M, Rutherford C et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2577-2584.
109. Trachtman H, Christen E, Cnaan A et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in D+HUS: a novel marker of renal injury. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 989-994.
110. Ma Q, Devarajan P. Induction of proapoptotic Daxx following ischemic acute kidney injury. *Kidney Int* 2008; 74: 310-318.
111. Srichai MB, Hao C, Davis L et al. Apoptosis of the thick ascending limb results in acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1538-1546.
112. Grigoryev DN, Liu M, Hassoun HT et al. The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 547-558.
113. Guignard JP. The adverse renal effects of prostaglandin-synthesis inhibitors in the newborn rabbit. *Semin Perinatol* 2002; 26: 398-405.
114. Tugay S, Bircan Z, Caglayan C et al. Acute effects of gentamicin on glomerular and tubular functions in preterm neonates. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1389-1392.
115. Anderson BJ, Allegaert K, Van den Anker JN et al. Vancomycin pharmacokinetics in preterm neonates and the prediction of adult clearance. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 75-84.
116. Costello AM, Manandhar DS. Perinatal asphyxia in less developed countries. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994; 71: F1-3.
117. Cataldi L, Leone R, Moretti U et al. Potential risk factors for the development of acute renal failure in preterm newborn infants: a case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F514-519.
118. Pryds O, Greisen G, Lou H, Friis-Hansen B. Heterogeneity of cerebral vasoreactivity in preterm infants supported by mechanical ventilation. *J Pediatr* 1989; 115: 638-645.
119. Feldman H, Guignard JP. Plasma creatinine in the first month of life. *Arch Dis Child* 1982; 57: 123-126.
120. Lavery AP, Meinen-Derr JK, Anderson E et al. Urinary NGAL in premature infants. *Pediatr Res* 2008; 64: 423-428.
121. Schmidt-Ott KM, Mori K, Kalandadze A et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 442-449.
122. Mussap M, Noto A, Fravega M, Fanos V. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL) and netrin-1: are they effectively improving the clinical management of sepsis-induced acute kidney injury (AKI)? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24 Suppl 2: 15-17.

## 10. EKLER

### 10.1. EK 1. 28-34 HAFTALIK PRETERM YENİDOĞANLARDA İDRAR NGAL

#### ÇALIŞMA FORMU

Bebek....., Cinsiyet; 1-Erkek, 2-Kız  
RDS/Surfaktan kullanımı; 1-Evet (... kez) 2-Hayır  
Gestasyon yaşı;..... hafta, Doğum kilosu;.....gr, Doğum boyu;.....cm  
Tüm tanıları:

Sonuç: Taburcu: (... günde) Exitus: (... günde)

#### Antenatal/Natal öykü:

Anne yaşı....., A/B akrabalığı; 1-Var 2-Yok,  
Annede enf.; 1-Var 2-Yok, Anneye medikasyon; 1- Var (.....), 2-Yok  
Oligo/polihidramnios; 1-Oligoh. 2-Polih. 3-Yok,  
Doğum şekli; 1-C/S 2-NSVY  
Çoğul gebelik 1-Var (... ) 2-Yok, Antenatal steroid: 1-Var (... kez) 2-Yok,  
Ailede böbrek hastalığı: 1-Var 2-Yok,

#### Postnatal bulgular:

APGAR; 1.dk..... 5 dk..... 10 dk.....  
Ressüsitasyon; 1-Var 2-Yok,  
Sarıklık; 1- Var 2-Yok,  
NEK; 1-Var 2-Yok,  
IKK; 1-Var 2-Yok,  
Mekanik ventilasyon: 1-Var (... Saat) 2-Yok,  
Nazal CPAP: 1-Var (... Saat) 2-Yok,  
Serbest oksijen: 1-Var (... Saat) 2-Yok,  
Oliguri 1-Var 2-Yok,  
Bronkopulmoner displazi 1-Var 2-Yok,  
Hipoksik iskemik ensefalopati 1-Var ( Evre .... ) 2-Yok,  
Enf; 1-Var 2-Yok, Aminoglikozid kullanımı; 1-Var (...gün) 2-Yok,  
Vanko- Teiko kullanımı 1-Var (...gün) 2-Yok,  
PDA; 1-Var 2-Yok, NSAİİ kullanımı; 1-Var (ibuprofen ... günde başlandı ... gün verildi ) 2-Yok,  
TPN; 1-Var (...gün) 2-Yok

**Kan değerleri:** **24-48. h** **7.gün**

KŞ;  
BUN;  
Kreatinin;  
Na;  
K;  
Ca;  
Cl;  
T.protein;  
Albümin;  
Ürik asit;  
GFR;

**İdrar değerleri:** **24-48. h** **7.gün**

pH;  
Dansite;  
Glukoz;  
Protein;  
BKH  
KKH;

#### Ek 1 devamı

NGAL;  
Kreatinin;  
NGAL/idrar kreatinin;  
İdrar kreatinin;

**10.2 EK 2. GRUP 1 VE GRUP 2'DEKİ HASTALARIN İDRAR NGAL VE NGAL/İDRARKREATİNİN DEĞERLERİ**

Grup	Hasta No	NGAL1	NGAL7	NGAL/iKre1	NGAL/ iKre7
RDS+	1	0.9	30.3	0.1	1.4
RDS+	2	5.2	5.4	0.3	0.5
RDS+	3	4.2	9.3	1.1	0.1
RDS+	4	37.8	29.8	3.4	2.4
RDS+	5	0.8	4.3	0.16	0.4
RDS+	6	46.4	27.5	1.3	2.4
RDS+	7	1.1	0.6	0.1	0.1
RDS+	8	9.96	18.3	0.54	0.91
RDS+	9	38.9	10.6	1.8	0.7
RDS+	10	1.6	1.7	0.1	0.1
RDS+	11	25.6	35.4	2.8	3.1
RDS+	12	32.9	28.68	6.1	3.5
RDS+	13	34.88	27.6	3.0	2.6
RDS+	14	5.3	5.4	0.4	0.4
RDS+	15	17.6	51.8	1.9	3.7
RDS+	16	59.35	37.4	5.0	2.3
RDS+	17	38.91	42.7	4.5	5.5
RDS+	18	0.9	1.1	0.07	0.04
RDS+	19	32.5	0.2	2.2	0.03
RDS+	20	12.5	9.1	0.5	0.6
RDS+	21	19.2	1.01	0.5	0.13
RDS-	1	100.0	9.6	10.12	1.2
RDS-	2	31.5	57.6	0.4	3.2
RDS-	3	24.8	23.03	2.4	2.1
RDS-	4	30.5	0.49	3.32	0.05
RDS-	5	24.8	31.0	1.4	1.6
RDS-	6	1.2	27.0	0.12	1.6
RDS-	7	4.0	0.9	0.3	0.2
RDS-	8	54.2	19.8	3.1	2.2
RDS-	9	4.4	1.1	0.3	0.1
RDS-	10	24.9	50.5	2.6	2.5
RDS-	11	35.4	11.5	2.0	0.8
RDS-	12	15.8	2.3	1.5	0.1
RDS-	13	28.1	5.2	1.0	0.3
RDS-	14	1.5	1.2	0.3	0.2
RDS-	15	1.2	1.2	0.1	0.1
RDS-	16	10.9	2.8	0.6	0.4
RDS-	17	55.1	26.9	2.3	1.8
RDS-	18	23.8	4.5	1.3	1.9
RDS-	19	1.2	0.8	0.1	0.1
RDS-	20	0.6	0.9	0.9	0.8
RDS-	21	2.0	9.7	0.2	1.6
RDS-	22	11.8	0.7	1.6	0.1
RDS-	23	7.6	0.9	0.8	0.2
RDS-	24	11.9	15.4	1.4	1.4
RDS-	25	0.4	0.2	0.5	0.01
RDS-	26	26.0	23.7	2.43	3.52
RDS-	27	1.9	17.9	0.2	0.5
RDS-	28	4.34	0.98	0.25	0.08
RDS-	29	28.6	15.9	2.02	7.87
RDS-	30	0.7	1.1	0.4	0.32