T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İNTRAUTERİN BÜYÜME KISITLILIĞI OLAN PREMATÜRELERDE AKUT BÖBREK HASARI SIKLIĞININ VE RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Aycan ÇELEBİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2022

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İNTRAUTERİN BÜYÜME KISITLILIĞI OLAN PREMATÜRELERDE AKUT BÖBREK HASARI SIKLIĞININ VE RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Aycan ÇELEBİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Özge AYDEMİR

ESKİŞEHİR
2022

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Aycan ÇELEBİ'ye ait "İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı Olan Prematürelerde Akut Böbrek Hasarı Sıklığının ve Risk Faktörlerinin Belirlenmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Özge AYDEMİR Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Aslı KAVAZ TUFAN Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Evrim ALYAMAÇ DİZDAR T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun……

Tarih ve .....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarıma, tezimin hazırlanmasında olumlu yaklaşımı, emek ve katkılarından dolayı tez danışman hocam Prof. Dr. Özge Aydemir'e, hayatım boyunca maddi ve manevi olarak varlıklarını her zaman yanımda hissetiğim aileme, bu süreçte birlikte yol aldığımız, destekleriyle güç veren meslektaşlarıma ve istatistiğin yapılmasında yardımcı olan Arş. Gör. Dr. Hülya ÖZEN'e tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

ÖZET

Çelebi, A. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı Olan Prematürelerde Akut Böbrek Hasarı Sıklığının ve Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2021 Prematüreler tamamlanmamış nefronogenez, ek komorbid durumlar ve nefrotoksik etkenlere maruziyet nedeniyle akut böbrek hasarına (ABH) yatkındırlar. Plasental yetmezliğe bağlı intrauterin büyüme kısıtlılığı (İUBK) prematüreliğin en önemli sebeplerinden biridir. Bu bebeklerde intrauterin hayatta gelişen hemodinamik redistribüsyon renal perfüzyonu bozmaktadır. Bu prospektif kohort çalışmasında İUBK ve gebelik haftasına göre normal doğum ağırlıklı (AGA) prematürelerde idrar çıkarımı, serum kreatinini veya glomerular filtrasyon hızını temel alan tanı kriterleri kullanılarak, ABH sıklığının ve risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya gebelik haftası 30^{+6}±3 hafta ve doğum ağırlığı 1486±520 g olan 119 prematüre alınmıştır. Hastaların %28,5'inde ABH saptanmıştır. ABH oranı İUBK ve AGA prematürelerde (sırasıyla; %26,8 ve %30) benzer bulunmuştur. Neonatal RIFLE'ın ABH tanısında en duyarlı kriter olduğu, daha çok hafif böbrek hasarının tanımlanmasında avantaj sağladığı görülmüştür. Düşük APGAR skoru, doğumda entübasyon, respiratuar distres sendromu, hemodinamik anlamlı patent duktus arteriozus, pulmoner ve intraventriküler kanamanın İUBK ve AGA pretermlerde ABH riskini arttırdığı bulunmuştur. Antenatal ultrasonografide ağır plasental yetmezlik ve hemodinamik redistribüsyon bulguları ABH gelişen İUBK bebeklerde iki kat daha sık olmakla birlikte, farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görülmüştür. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile düşük gebelik haftası ve geç sepsis, ABH için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. ABH ataklarının %53,4'ünün geç sepsis nedeniyle geliştiği, ABH gelişen prematürelerin %73,5'inde geç sepsis öyküsü olduğu görülmüştür. ABH gelişen bebeklerde mekanik ventilasyon süresi ve hastane yatışlarının daha uzun, bronkopulmoner displazi ve mortalite oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak ABH; prematürelerde sık görülen, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili bir durumdur. Neonatal RIFLE kriterleri, riskli bebeklerin erken dönemde fark edilmesini sağladığı için prematüre bebeklerde ABH tanısında tercih edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Akut böbrek hasarı, intrauterin büyüme kısıtlılığı, prematürite

ABSTRACT

Çelebi, A. Incidence and risk factors of acute kidney ınjury in preterm infants with intrauterine growth restriction. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics, Eskişehir, 2022. Preterm infants are vulnerable to acute kidney injury (AKI) due to incomplete nephrogenesis, comorbid illnesses, and exposure to nephrotoxic agents. Intrauterine growth restriction (IUGR) caused by placental insufficiency is one of the most important causes of prematurity. The hemodynamic redistribution that IUGR infants experience during fetal life, affects renal perfusion. In this prospective cohort study, we aimed to assess the incidence and risk factors of AKI in IUGR and appropriate for gestational age (AGA) preterm infants separately by using urine output and serum creatinine or glomerular filtration rate based diagnostic criteria. We enrolled 119 preterm infants with a mean gestational age of 30^{+6}±3 weeks and a birth weight of 1486±520g. AKI was detected in 28.5% of the patients. The incidence of AKI was similar in IUGR and AGA preterm infants (26.8% and 30%, respectively). It was observed that neonatal RIFLE is the most sensitive criterion in the diagnosis of AKI and it provides an advantage in the identification of primarly mild kidney injury. Low APGAR score, intubation in the delivery room, respiratory distress syndrome, hemodynamically significant patent ductus arteriosus, pulmonary and intraventricular hemorrhage increase the risk of AKI in IUGR and AGA preterms. Although the findings of severe placental insufficiency and hemodynamic redistribution on prenatal ultrasonography were twice as common in IUGR infants suffering AKI, the difference was not statistically significant. In multivariate logistic regression analysis, low gestational age and late sepsis were identified as independent risk factors for AKI. It was found that 53.4% of AKI attacks in preterms were caused by late sepsis, and 73.5% of preterms with AKI had a history of late sepsis. Mechanical ventilation duration and hospitalizations were longer, and bronchopulmonary dysplasia and mortality rates were higher in newborns with AKI. In conclusion, AKI is a common condition in preterms and is associated with increased morbidity and mortality. Neonatal RIFLE should be used to diagnose AKI in preterms since it allows risky infants to be identified at an early stage.

Key Words: Acute kidney injury, intrauterine growth restriction, prematurity

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yenidoğan Dönemi	3
2.1.1. Prematüre Bebek	3
2.1.2. Prematüre Bebeklerin Sınıflandırılması	4
2.1.3. Prematüre Bebeklerde Sık Görülen Sorunlar	5
2.2. Prematüre Doğum ve İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı	7
2.2.1. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı (İUBK)	7
2.2.2. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı Epidemiyolojisi	8
2.2.3. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı Sınıflaması	9
2.2.4. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı Nedenleri	10
2.2.5. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı İzleminde Kullanılan Parametreler	14
2.2.6. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı'nın Önlenmesi	15
2.2.7. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı Olan Yenidoğanın Özellikleri	16
2.2.8. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı Kısa Dönem Komplikasyonlar	16
2.2.9. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı Uzun Dönem Komplikasyonlar	19
2.3. Böbrek Gelişimi	20
2.3.1. Erişkin Böbrek Hastalığının Fetal Orijini	20
2.4. Yenidoğanda Böbrek Fonksiyonları	22
2.4.1. Akut Böbrek Hasarının Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde İzlemi	22
2.4.2. Akut Böbrek Hasarı Risk Faktörleri	23
2.4.3. Akut Böbrek Hasarının Sınıflandırılması	24
2.4.4. Akut Böbrek Hasarı Tanı Kriterleri	26

2.4.5. Akut Böbrek Hasarı Tedavi 32
3. GEREÇ VE YÖNTEM 34
3.1. Olgular 34
3.2. Klinik Veriler ve Tanımlar 34
3.2.1. Değişkenlerin Tanımı 36
3.2.2. Akut Böbrek Hasarının Tanımlanması 37
3.3. İstatistiksel Yöntem 38
4. BULGULAR 39
4.1. Çalışma Gruplarının Maternal, Antenatal ve Natal Özellikleri 40
4.2. Postnatal Dönemde Karşılaşılan Prematürelik ve İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı İlişkili Sorunlar 43
4.3. Postnatal Dönemde Yapılan Girişimler ve Destek Tedavileri 44
4.4. Akut Böbrek Hasarının nRIFLE, KDIGO ve AKIN Kriterlerine Göre Tanımlanması 44
4.5. Akut Böbrek Hasarı Saptanan Bebeklerin Gebelik Haftası, Doğum Ağırlığı ve Cinsiyete Göre Dağılımı 47
4.5.1. Akut Böbrek Hasarı Olan Bebeklerin Maternal, Antenatal ve Natal Özellikleri 49
4.5.2. Akut Böbrek Hasarı Olan Bebeklerde Postnatal Dönemde Karşılaşılan Prematürelik ve İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı İlişkili Sorunlar 50
4.5.3. Akut Böbrek Hasarı Olan Bebeklerde Girişimler ve Destek Tedavileri 51
4.5.4. Akut Böbrek Hasarı İçin Risk Faktörleri 53
4.5.5. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı Olan Bebeklerde Akut Böbrek Hasarı İçin Risk Faktörleri 56
4.5.6. Çoklu Akut Böbrek Hasarı Atakları ve Zamanlaması 60
4.5.7. Akut Böbrek Hasarının Olası Nedenleri 62
4.5.8. Böbrek Fonsiyon Testleri, İdrar Çıkarımı ve Glomerüler Filtrasyon Hızı 62
5. TARTIŞMA 66
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 87
KAYNAKLAR 93
EKLER
EK.1 Veri Toplama Formu

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABH	Akut böbrek hasarı
AKIN	Akut Kıdney Injury Network
AGA	Gestasyon yaşına uygun
AREDF	Absent or reverse end diastolic flow
ATN	Akut tübüler nekroz
BPD	Bronkopulmoner displazi
BUN	Böbrek üre nitrojeni
ÇDDA	Çok düşük doğum ağırlıklı
DA	Doğum ağırlığı
DDA	Düşük doğum ağırlıklı
DM	Diyabetes mellitus
DV	Duktus venozus
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
GH	Gebelik haftası
GHT	Gestasyonel hipertansiyon
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü
İDDA	İleri dercede düşük doğum ağırlıklı
İVH	İntraventriküler hemoraji
İUBK	İntrauterin büyüme kısıtlılığı
KBH	Kronik böbrek hasarı
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı
KİM-1	Kidney Injury Molecule-1
LGA	Gestasyon yaşına göre büyük
NEK	Nekrotizan enterokolit
NGAL	N-asetil-beta-D-glukozaminidaz
nKDIGO	neonatal Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı

NO	Nitrik oksit
nRIFLE	neonatal Rısk, Injury, Failure, Loss, Endstage
NSAİİ	Non-steroid anti-inflamatuar ilaç
OSA	Orta serebral arter
PAF	Platelet aktive edici faktör
PI	Pulstalite indeksi
PDA	Patent duktus arteriozus
PPHN	Persitan pulmoner hipertansiyon
PR	Prematüre retinopatisi
PVL	Periventriküler lökomalazi
RDS	Respiratuvar distres sendromu
RIFLE	Rısk, Injury, Failure, Loss, Endstage
pRIFLE	peditaric Rısk, Injury, Failure, Loss, Endstage
RRT	Renal replasman tedavisi
SGA	Gestasyon yaşına göre küçük
SK	Serum kreatinini
SPO	Sereproplasental oran
TLR-4	Toll-like reseptör-4
UO	Urıner output
UA	Uterin arter
UNICEF	Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu
VEGFR	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
YYBÜ	Yenidoğan yoğunbakım ünitesi
TNF	Tümör nekroz faktör
TORCH	Toksoplazma, Others, Rubella, Cytomegalovirüs, Herpes Simpleks Virüs
TTTS	Twin to Twin Transfusion Syndrome

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. SGA ve İUBK ilişkisi	8
2.2. İntrauterin büyüme kısıtlılığı nedenleri	10
2.3. Fetal kardiyak outputun yeniden dağılımı	12
2.3. İUBK'nın vücut büyümesine etkisi	12
2.5. İUBK uzun dönem komplikasyonları	19
2.6. Hiperfiltrasyon hipotezi ve ileri dönem böbrek yetmezliği	21
4.1. Akut böbrek hasarı tanısı alan hastalar	45

TABLOLAR

Sayfa

2.1. İntrauterin büyüme kısıtlılığı sınıflaması 9
2.2. İntrauterin büyüme kısıtlılığı için genetik faktörler 14
2.3. İUBK kısa dönem komplikasyonlar ve tedavi 17
2.4. RIFLE kriterleri 27
2.5. Modifiye pediatrik RIFLE kriterleri 27
2.6. Neonatal RIFLE kriterleri 28
2.7. AKIN kriterleri 29
2.8. KDIGO kriterleri 30
2.9. Neonatal KDIGO kriterleri 31
4.1. Gebelik haftası ve doğum ağırlığına göre İUBK ve AGA hastaların dağılımı 39
4.2. Maternal ve antenatal özelliklerine göre İUBK ve AGA bebeklerin dağılımı 40
4.3. Antenatal ultrasonografi bulguları 41
4.4. Antenatal ultrasonografi bulgularının İUBK pretermlerde doğum ağırlığına göre dağılımı 42
4.5. Natal özelliklerine göre İUBK ve AGA bebeklerin dağılımı 42
4.6. Preterm İUBK ve AGA bebeklerde postnatal dönemde karşılaşılan sorunlar 43
4.7. Preterm İUBK ve AGA bebeklerde postnatal dönemde yapılan girişimler ve destek tedavileri 44
4.8. nKDIGO, nRIFLE, Prıfle ve AKIN kriterlerine göre akut böbrek hasarı sıklığı 46
4.9. Gebelik haftası ve doğum ağırlığına göre ABH sıklığı 47
4.10. Gebelik haftası ve doğum ağırlığına göre İUBK ve AGA prematürelerde ABH sıklığının karşılaştırılması 48
4.11. Akut böbrek hasarı olan bebeklerin maternal ve antenatal özellikleri 49
4.12. Akut böbrek hasarı olan bebeklerde natal özellikler 50
4.13. Akut böbrek hasarı olan bebeklerde postnatal dönemde görülen sorunlar 51
4.14. Akut böbrek hasarı olan bebeklerde girişimler ve tedaviler 52

4.15. Akut böbrek hasarı olan bebeklerde nefrotoksik ilaç kullanımı 53
4.16. Nefrotoksik ilaçların tek değişkenli regresyon analizi 53
4.17. Akut böbrek hasarı olan bebeklerde risk faktörleri 54
4.18. Akut böbrek hasarı olan bebeklerde risk faktörlerinin tek değişkenli lojistik regresyon analizi 55
4.19. Akut böbrek hasarı risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle incelenmesi 56
4.20. Akut böbrek hasarı gelişen bebeklerde mortalite ve tek değişkenli lojistik regresyon analizi 56
4.21. İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan bebeklerde akut böbrek hasarı gelişimi ile antenatal ultrasonografi bulguları arasındaki ilişki 57
4.22. İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan pretermlerde ABH ve risk faktörleri 58
4.23. İntrauterin büyüme kısıtlılığı ve ABH olan hastalarda risk faktörlerinin tek değişkenli lojistik regresyon analizi 59
4.24. İntrauterin büyüme kısıtlılığı ve ABH olan hastalarda risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle incelenmesi 59
4.25. Çoklu atakları olan bebeklerde ABH evreleri 60
4.26. Akut böbrek hasarı gelişen hastalarda gebelik haftası ve doğum ağırlığına göre ABH geçirme sayıları 61
4.27. Akut böbrek hasarının olası nedenleri 62
4.28. Akut böbrek olan hastaların elektrolit değerleri ve idrar çıkarımları 63
4.29. Akut böbrek hasarı olan bebeklerin bazal ve ABH geliştiğinde elektrolit değerleri 64
4.30. Prematüre bebeklerin gebelik haftasına göre BUN, kreatinin ve GFH değerleri 64
4.31. Gebelik haftasına göre BUN, kreatinin ve GFH'ın lineer korelasyon analizi 65

1.GİRİŞ

İntrauterin büyüme kısıtlılığı (İUBK) prematüreliğin en önemli sebeplerinden biri olup yüksek mortalite ve morbidite nedenidir (1). Gelişmiş ülkelerde İUBK'nın en önemli nedeni plasental yetmezliktir. Plasental yetmezlikte umbilikal damarlarda direnç artışına bağlı olarak fetüse giden kan akımı azalmaktadır. Bu duruma fetüs; beyin, kalp ve adrenal bezler gibi hayati organlarına giden kan akımını korumak pahasına gastrointestinal sistem, böbrek ve periferik vasküler yatağa giden kan akımını azaltarak yanıt verir (2). Hayati organları hipoksik yaralanmadan korumak amacıyla gerçekleşen hemodinamik redistribüsyon bazı fetal organların gelişimini olumsuz etkileyebilmektedir (3, 4). Böbrek kan akımındaki azalma nedeniyle nefron sayısının azaldığı ve böbrek gelişiminin engellendiği kabul edilmektedir (5). İUBK olan yenidoğanlarda plasental yetmezlik sonucunda; kardiyovasküler disfonksiyon, metabolik sorunlar, bağırsak gelişimi ve kanlanmasının azalması nedeniyle nekrotizan enterokolit (NEK), azalmış pulmoner alveolizasyon nedeniyle kronik akciğer hastalığı gibi komplikasyonlar da sıktır (1, 6). Uzun dönemde nörogelişimsel sorunlar ve erişkin hayatta hipertansiyon, obezite, insulin direnci ve kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık görülmektedir (1, 6).

Prematüre bebeklerde akut böbrek hasarı (ABH) önemli bir mortalite, morbitite nedenidir ve kötü klinik sonuçları öngördürmektedir (7). Nefronogenez gestasyonun 9. haftasında başlayıp 36. haftasında tamamlanmakta ve %60'ı 3. trimesterde gerçekleşmektedir. Prematürite; tamamlanmamış nefronogenez, düşük nefron sayısı ve nefronların rejenerasyon yeteneğinin olmaması nedeniyle ABH açısından bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (7). Böbrek fonksiyonlarının bozulması, nitrojen atıklarının birikmesine, sıvı, elektrolit ve asit baz dengesinin bozulmasına, nefron sayısının daha da azalmasına neden olur. Hiperfiltrasyon hipotezine göre bu bebeklerde ileri dönemde progresif glomerüloskleroz, proteinüri, hipertansiyon ve kronik böbrek hasarı gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (5). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki bebeklerin %3,4-%71'inde ABH görülmektedir. Bu oransal farkın nedeni preterm bebeklerde ABH'nın uluslararası geçerli bir tanımının olmamasıdır (8). Yenidoğanlarda akut böbrek yetmezliği, serum kreatininin >1,5mg/dl olması şeklinde tanımlanmaktaydı. Ancak, kanda kreatinin artışı glomerüler

fonksiyonun %50'si kaybolduğunda gerçekleştiği için kreatinin hafif artışı bile önemlidir ve ABH'nın belirlenmesi için kan kreatinin artışı ile idrar çıkarımının birlikte değerlendirilmesi daha doğru sonuçlar vermektedir (9, 10). Sadece kreatinin belli bir değerin üzerinde olması şeklinde yapılan tanımlamanın yetersiz olması nedeniyle erişkinde kullanılan tanı kriterleri yenidoğanlar için revize edilmiştir. ABH araştırmalarını ve tanımını geliştirmek için "Akut Kıdney Injury Network" (AKIN), "Rısk, Injury, Failure, Loss, Endstage" (RIFLE), "pediatric Rısk, Injury, Failure, Loss, Endstage" (pRIFLE), "neonatal Rısk, Injury, Failure, Loss, Endstage" (nRIFLE) "Kidney Disease Improving Global Outcomes/Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçları İyileştirme Vakfı" (KDIGO) ve "neonatal Kidney Disease Improving Global Outcomes/neonatal Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçları İyileştirme Vakfı" (nKDIGO) olmak üzere farklı tanı sistemleri oluşturulmuştur. Bu tanı kriterleri kullanıldığında yenidoğan döneminde farklı klinik durumlara eşlik eden ABH'nın epidemiyolojisi yeniden tanımlanmaya başlanmıştır (10, 11).

Prematüre ve İUBK olan bebeklerde; perinatal hipoksi, hemodinamik dengesizlikler, invaziv solunum desteği, inotrop ve diüretik kullanımı, resusitasyon, invaziv girişimler, yüksek enfeksiyon oranı ve nefrotoksik ajanlara maruziyet nedeniyle ABH riskinin oldukça fazla olduğu öngörülebilmektedir (11). İUBK olan prematürelerde ABH'nın sıklığı ve eşlik eden faktörlerle ilgili veriler kısıtlıdır ve daha çok eski tanımlamalar kullanılarak elde edilmiştir.

Çalışmamızda antenatal dönemde İUBK tanısı alan veya gebelik haftasına gore küçük ("Small for gestational age", SGA) doğan preterm bebeklerde; pRIFLE, nRIFLE, AKIN, ve nKDIGO kriterleri kullanılarak akut böbrek hasarı sıklığının ve eşlik eden risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yenidoğan Dönemi

Doğumdan sonraki ilk 28 gün yenidoğan dönemidir. Bu dönem, neredeyse tüm sistemleri içeren çeşitli biyokimyasal ve fizyolojik değişikliklerin gerçekleştiği bir uyum dönemidir. Yenidoğan bebeklerin vücut fonksiyonlarının tam olgunluğa erişmemiş olması ve doğum sonrası yaşama uyum zorluğu nedeniyle, bu dönem mortalite ve morbiditenin yüksek olduğu yaşamın en riskli dönemlerinden biridir. Bebek ölümlerinin %62'sini, beş yaş altı ölümlerin ise %43'ünü yenidoğan ölümleri oluşturmaktadır. Yenidoğan dönemindeki mortalite ile morbiditenin başlıca nedeni erken doğum ve bununla ilgili olan komplikasyonlardır (12).

Ayrıca perinatal risk faktörleri ve yenidoğan döneminde gelişen sorunlar hayat boyu devam edecek sıkıntılara yol açmaktadır. Düşük doğum ağırlığı, prematüre doğum, konjenital anomaliler, perinatal asfiksi ve doğumla ilgili komplikasyonlar yenidoğan döneminde yaşanan sorunlara zemin hazırlamaktadır (13). Yılda yaklaşık bir milyon bebek yenidoğan döneminde ölmekte ve bu ölümlerin yaklaşık dörtte üçü ilk bir hafta içinde olmaktadır (14). Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (UNICEF) 2014 yılı raporuna göre neonatal mortalite, beş yaşın altı çocuk ölümlerinin %44 ünü oluşturmaktadır. 2000-2016 yılları arasında dünya genelinde beş yaş altı ölüm oranı %47 (9,9 milyondan 5,6 milyona) azalmasına rağmen, aynı dönemde yenidoğan ölüm oranının sadece %39 azaldığı görülmüştür. Küresel olarak, neonatal ölüm hızı 1990'da 1000 canlı doğumda 33 ölümden 2013'te 20'ye düşmüştür. Yenidoğan ölümleri şu anda toplam beş yaş altı ölümlerin geçmişe göre daha büyük kısmını oluşturmakta olup beş yaş altı ölümlerin önlenmesindeki ilerlemeyi hızlandırmak için yenidoğan dönemine odaklanmak çok önemlidir. Yenidoğan ölümlerinin nedenleri arasında prematüre doğum ve komplikasyonları %35, doğumla ilgili komplikasyonlar %24 ve sepsis %15 oranıyla ilk sıralarda yer almaktadır (15, 16).

2.1.1. Prematüre Bebek

Fetüsün büyümesi ve organ gelişiminin de dış ortama uyum sağlaması için belli bir süreyi anne karnında geçirmesi gerekmektedir. Bu sürenin 37. haftasını

tamamlamadan önce doğanlara prematüre bebek denilmektedir (17). Dünya sağlık örgütü de prematüre doğumu; son adet tarihinden itibaren 259'uncu günden önce olan tüm doğumlar olarak tanımlamaktadır. Tüm gebeliklerin %10'u prematüre doğum olup dünya genelinde yılda yaklaşık 15 milyon bebeğin prematüre doğduğu tahmin edilmektedir (18). Dünya genelinde yılda ortalama 15 milyon bebek prematüre doğmakta olup, yaklaşık bir milyon bebeğin de yenidoğan dönemindeyken prematüreliğe bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedildiği bilinmektedir (19). Bebek ve yenidoğan ölümlerinin ülkemizde de en sık ve en önemli nedeni, prematürelik ve prematüre doğum ile ilişkili morbiditelerdir. Prematüre doğum %47,2 oran ile erken neonatal ölümler arasında ilk sırada yer alırken, prematürelik ve komplikasyonları da %36,1 oran ile geç neonatal ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır (20). Prematüre doğan bebeklerde gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça yani prematüritelik düzeyi arttıkça, mortalite ve morbidite oranı artar. Ülkemizde Koç ve ark. (21) tarafından yapılan çok merkezli bir araştırmada, çok düşük doğum ağırlığı (ÇDDA) olan bebeklerin mortalite oranının %22 olduğu, %78'inin taburcu olana kadar hayatta kaldığı ve sağ kalan bebeklerin de %48'inde majör neonatal morbiditelerinin gözlenmediği bildirilmiştir. Yenidoğan dönemi ve perinatal bakımdaki tüm gelişmelere rağmen, erken doğum hala önemli ve tam olarak önlenememiş bir sorun olarak kalmaya devam etmektedir.

2.1.2. Prematüre Bebeklerin Sınıflandırılması

Prematüre bebekler, doğum ağırlıkları veya gebelik haftalarına göre sınıflandırılabilirler.

Gebelik haftasına göre:

- Geç preterm (gebelik haftası 34- 36 6/7 arası olan prematüreler)
- Orta derece preterm (gebelik haftası 32- 33 6/7 arası olan prematüreler)
- Çok preterm (gebelik haftası 32-27 6/7 hafta arası olan prematüreler)
- İleri derecede preterm (gebelik haftası 26 hafta ve altında doğan prematüreler) olarak sınıflandırılabilir (22).

Doğum ağırlığına göre:

- Düşük doğum ağırlıklı (DDA) (<2500gr doğan bebekler),
- Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) (<1500gr doğan bebekler),

- Aşırı düşük doğum ağırlıklı (İDDDA) (<1000gr doğan bebekler) olarak sınıflandırılabilir (23).

Doğum ağırlığı ile gebelik haftası birleştirilerek büyüme eğrilerine göre yapılan sınıflamalara göre bebeğin gebelik haftasına göre uygun, büyük ya da küçük olduğu belirlenebilmektedir. Gebelik haftasına göre doğum ağırlığını değerlendirmek için intrauterin büyüme eğrileri kullanılmaktadır. Intergrowth-21 büyüme eğrileri, sekiz farklı coğrafi bölgede yaşayan sağlıklı, iyi beslenen, İUBK için düşük riskli annelerin gebelikleri sırasında 14. haftadan doğuma kadar antenatal ultrasonografi ile yapılan fetal antropometrik ölçümlere dayanmaktadır (24).

- **Gebelik haftasına göre küçük (SGA) bebekler:** Gebelik haftasına göre ağırlığı 10. persentilin altında olan ya da iki standart sapma altında olan bebeklerdir.
- **Gebelik haftasına uygun (AGA) bebekler:** Gebelik haftasına göre ağırlığı 10. ve 90. persentiller arasında olan bebeklerdir.
- **Gebelik haftasına göre büyük (LGA) bebekler**: Gebelik haftasına göre ağırlığı 90. persentilin üzerinde ya da iki standart sapmanın üzerinde olan bebeklerdir.

2.1.3. Prematüre Bebeklerde Sık Görülen Sorunlar

Prematürelerde mortalite ve morbidite riski, gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır (25, 26). Prematüre doğan bebekler term doğan bebekler ile karşılaştırıldığında, birçok dezavantaja sahiptir (27-31).

- Emme refleksi 28. haftada gelişmeye başlar ve emme ile yutma koordinasyonunu 34-36. gebelik haftasına kadar sağlanamaz. Bu nedenle enteral beslenmeleri nazogastrik sonda ile desteklenmelidir. Ayrıca gag refleksinin immatür olması nedeniyle de aspirasyon riskleri yüksektir.
- Vücut yağ depoları ve cilt altı yağ dokusu azdır, vücut yüzeyi ağırlıklarına oranla geniştir; bu nedenlerden dolayı ısı kaybı ve gizli sıvı kayıpları fazla olur, hipotermiye yatkındırlar.
- Preterm bebekler, pulmoner immatürite ve sürfaktan eksikliği nedeni ile genişleyebilirliği sınırlı akciğerler, immatür solunum kontrolü sonrası meydana gelebilecek apne, bradikardi, respiratuar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner

displazi (BPD), pnömotoraks, pnömomediastinum, interstisyel amfizem, konjenital pnömoni açısından risk altındadır.

- Kardiyovasküler sistem hastalıklarından patent duktus arteriozus (PDA) ve hipotansiyona yatkınlardır. Duktus arteriozusun doğumdan sonrada açık kalması soldan sağa şant ile pulmoner kanlanmayı artırmakta ve akciğer ödemine yol açarak pulmoner gaz değişimi fizyolojinin bozulmasına yol açmaktadır. Tüm bu sorunlar değişen süre ve düzeyde solunum desteğine ihtiyacı doğurmaktadır.
- Pulmoner immatürite ile birlikte solunum destek tedavisi sırasında oluşabilen hiperoksi, volütravma ve atelektotravma prematüre bebeklere özgü bir kronik akciğer hastalığı olan BPD'ye yol açabilir.
- Serebral yapıların ve damar yapılanmasının immatür olması bu bebeklerde subependimal ve intraventriküler kanamaya ve periventriküler lökomalaziye yatkınlık yaratmaktadır. Bu komplikasyonlar uzun dönemde nöbetler, serebral palsi, mental motor gelişme geriliği, işitme ve görme kaybı ile sonuçlanabilmektedir.
- Metabolik ve endokrin sistem immatüritesi nedeniyle kalsiyum, glikojen ve demir depoları azdır; hipokalsemi, hipoglisemi, hiperglisemi, geç metabolik asidoz riskleri artmıştır.
- Hematolojik hastalıklardan anemi riski yüksektir.
- Enfeksiyonlara yatkınlık artmıştır.
- Gastrointestinal sistem açısından yetersiz absorpsiyon, azalmış motilite, direk ve indirek hiperbilirubinemi riskleri artmıştır. Ayrıca mukozal bariyer, mukozal enzimler ve gastrointestinal hormonların immatüritesi, anti-inflamatuar, pro-inflamatuar faktörler arasındaki dengesizlik, inflamatuar medyatörlerin aktivasyonunda artış, platelet aktive edici faktör'ün (PAF) inaktivasyonunda azalma, prematüre bağırsakta nükleer faktör kappa B aktivasyonunun artış ve anormal *toll-like reseptör-4* (TLR-4) sinyali zincirleme inflamatuar reaksiyonu tetikleyer. Bu nedenle prematüre bağırsakta mukozal hasarı, bağırsak duvarı invazyonu ile bağırsak perforasyonuna neden olan nekrotizan enterokolit gelişimi riskini artmaktadır.
- Böbrekte glomerüler ve tübüler fonksiyonlardaki immatürite nedeniyle, hiponatremi, hipernatremi, hiperkalemi, renal tübüler asidoz gibi sıvı elektrolit

bozukluklarının görülme riski yüksektir. Preterm bebeklerin, tamamlanmamış nefronogenez nedeniyle nefron sayısı ve glomerüler filtrasyon hızları, term bebeklerden daha düşüktür. Akut böbrek hasarı riski artmıştır.

- Preterm bebeklerin, enfeksiyonlara karşı duyarlılığı artmıştır. Konjenital, perinatal ve nazokomiyal infeksiyonlar açısından risk altındadırlar.
- Anne tarafından sağlanan insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) plasentanın uzaklaştırılması ile kaybolur. IGF-1 düzeylerindeki düşme, artmış retinal metabolizma ile artmış oksijen ihtiyacı sonrasında retinal hipoksi nedeniyle vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) düzeylerindeki artış meydana gelir ve bu artış retinal damarlarda anormal vasoproliferasyonunaneden olmaktadır. Oluşan neovaskülerizasyona prematüre retinopatisi (PR) adı verilir. PR zamanında tedavi edilmezse, retina dekolmanı ve körlükle bile sonuçlanabilmektedir.
- Perinatal asfiksi, PDA, BPD, RDS, NEK, enfeksiyonlar (sepsis, menenjit), evre 3-4 intraventriküler kanama (İVH) gibi komplikasyonlar, DDA ve ÇDDA bebeklerde mortalite ve uzun dönemde görülen sekelleri arttıran durumlardan bazılarıdır (32, 33).

2.2.Prematüre Doğum ve İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı

2.2.1. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı (İUBK)

Fetal büyümenin ırk ve cinsiyetine göre, normal büyüme potansiyelinin altında kalmasıdır. Beklenen fetal büyüme paterninde bir sapma veya azalma olarak da tanımlanmıştır (1). İUBK prematüreliğin en önemli sebeplerinden biri olup yüksek mortalite ve morbidite nedenidir. Aynı zamanda kötü perinatal sonuçlar ve uzun vadede kötü klinik sonuçlar ile ilişkilidir (4). Fetal büyümenin kısıtlanmasını tanımanın en iyi yolu henüz belirlenmemiştir. Antenatal takiplerde tahmini fetal ağırlığın veya karın çevresinin 10. persentilin altında olması evrensel olarak en çok kullanılan standarttır (34).

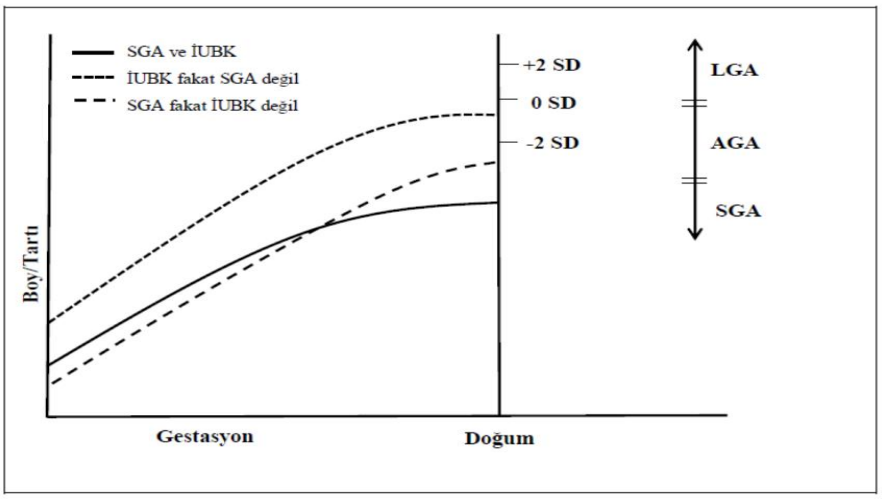
Gestasyonel haftasına göre düsük doğum ağırlığı (SGA= "Small for Gestational Age"): Bu terim yenidoğanın doğum tartısı veya boyunun gestasyonel haftasına göre beklenen değerden düşük olması anlamına gelir. Beklenen değerlerin alt sınırının toplum standartları ile kıyaslandığında 10. persentil altında olması olarak

kabul edilmekte olup son yıllarda da -2 standart deviasyonun (SD) altının alınması önerilmektedir (35, 36).

İntrauterin büyüme kısıtlılığı orta ve şiddetli olarak sınıflandırılmaktadır (37):

- **Orta:** Doğum ağırlığı üçüncü ile onuncu persentil arasında
- **Şiddetli:** Doğum ağırlığı üçüncü persentilden daha az

İntrauterin büyüme kısıtlılığı, büyüme yavaşlamasının prenatal olarak gösterilebildiği bebekleri tanımlar fakat bu yavaşlama sonucunda bebeğin tartısı her zaman 10. persentil altına düşmez. SGA tanımının kesitsel değerlendirmeye dayanması nedeniyle her İUBK olan bebek SGA tanımına uymamaktadır (37)



Şekil 2.1.SGA ve İUBK ilişkisi- Çoban ve ark. (38) 'ndan alınmıştır.

2.2.2. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı Epidemiyolojisi

Az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, gelişmiş ülkelere kıyasla İUBK insidansı yaklaşık altı kat daha yüksektir ve birçok bebek doğum kaydı olmadan evde doğduğundan düşük ve orta gelirli ülkelerde insidans daha da yüksek olabilir. İUBK insidansı ülkeler, popülasyonlar ve ırklar arasında farklılık gösterir (39).

Gelişmiş ülkelerde İUBK'nın en önemli nedeni plasental yetmezliktir (40). Bu durum fetüse kronik olarak yetersiz oksijen ve besin tedarikinin temelini oluşturur. Plasental yetmezlik, preeklampsi veya hamilelik sırasında koryoamniyonit,

gestasyonel diyabet ve hatta maternal obezite gibi herhangi bir enflamatuar durum sırasında meydana gelen artmış plasental vasküler direncin en yaygın sonucudur (3).

2.2.3. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı Sınıflaması

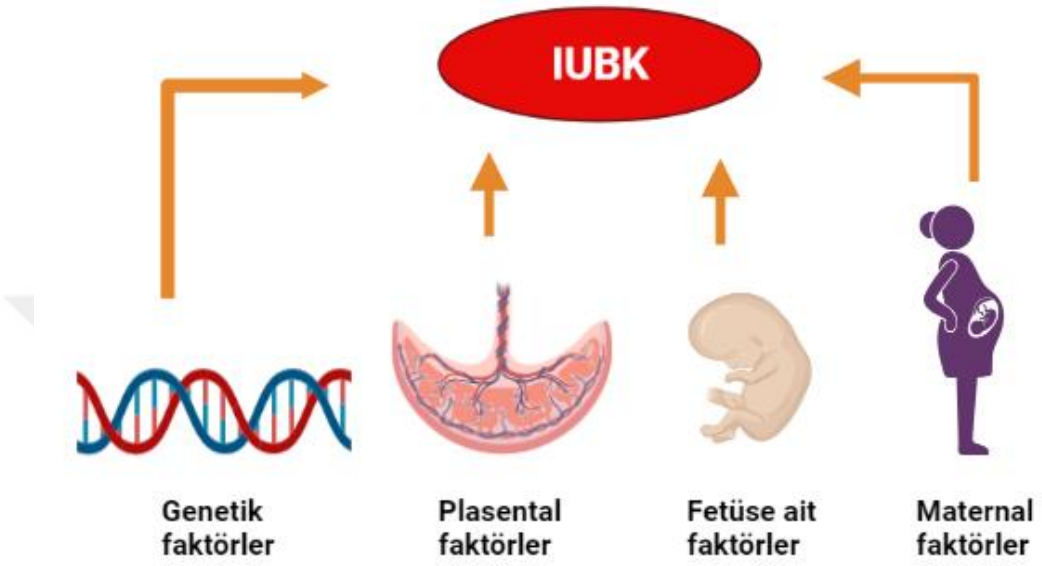
Ağırlıklı olarak üç tip İUBK vardır: asimetrik, simetrik ve karışık. Bu sınıflandırma çeşitli klinik ve antropometrik özelliklere dayanmaktadır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1 İntrauterin büyüme kısıtlılığı sınıflaması-Sharma ark (1)'dan alınmıştır.

ÖZELLİKLER	**SİMETRİK İUBK**	**ASİMETRİK İUBK**
Hasarlanma dönemi	Erken gebelik	Geç gebelik
Tüm İUBK vakaları arasında insidansı	%20 ila %30	%70 ila %80
Etiyoloji	Fetüse özgü genetik bozukluk veya enfeksiyon	Utero-plasental yetmezlik
Antenatal ultrasonografide baş çevresi, karın çevresi, biparietal çap ve femur uzunluğu	Hepsi orantılı olarak düşük	Karın çevresi azalmış, biparietal çap, baş çevresi ve femur uzunluğu normal
Hücre sayısı	Azalmış	Normal
Hücre boyutu	Normal	Azalmış
Ponderal Endeks	Normal (>2)	Düşük (<2)
Doğum sonrası antropometri ağırlık, uzunluk ve baş çevresi	Tüm parametrelerde azalma	Ağırlıkta azalma boy ve baş çevresi normal (Beyin koruyucu büyüme)
Term İUBK bebeklerde baş ve göğüs çevresi arasındaki fark	3 cm'den az	3 cm'den fazla
Yetersiz beslenmenin etkileri	Daha az belirgin	Daha belirgin
Prognoz	Kötü	İyi

2.2.4. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı Nedenleri:

İntrauterin büyüme kısıtlılığı; maternal, plasental, fetal veya genetik faktörlerin ortak sonucudur ve bu faktörlerin herhangi biri veya kombinasyonu nedeniyle ortaya çıkabilir (1, 41) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 İntrauterin büyüme kısıtlılığı nedenleri Sharma ve ark. (1)'dan örnek alınmıştır

a) Anne ile İlgili Nedenler:

Annenin yaşı, gebelikler arası süre, anne sağlığı, davranış alışkanlıkları ve annedeki enfeksiyon gibi çeşitli anne faktörleri fetüsün büyümesini etkiler ve İUBK'na neden olur (42-49). En sık görülen faktörler:

- Annenin 16 yaşından küçük veya 35 yaşından büyük olması
- Düşük sosyoekonomik statü, yetersiz tıbbi bakım, maternal anemi, yetersiz kilo alımı
- Annenin gebelik öncesi boy ve kilosu (vücut kitle indeksinin 20'den az, 45 kg'dan az veya 75 kg ağırlıktan fazla olması)
- Hiç doğum yapmama veya beş doğumdan fazla yapma
- Annede madde kullanımı (hem aktif hem de pasif sigara, alkol, esrar veya kokain gibi yasadışı uyuşturucular)

• Anne ilaçları (varfarin, steroidler, antikonvülsanlar, antineoplastikler, antimetabolitler ve folik asit antagonistleri)

• Gebelikler arası aralık (6 aydan az veya 120 ay veya daha fazla olması)

• Yardımcı üreme teknikleri kullanımı

• Hematolojik ve immünolojik bozukluklar (Anti-kardiyolipin antikorları ve lupus antikoagülanı gibi edinilmiş trombofililer), diğer tıbbi bozukluklar (hipertansif bozukluklar, diyabetle ilişkili vaskülopati, kronik böbrek hastalığı, sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid sendromu, orak hücre hastalığı)

• Anne enfeksiyonu ve paraziter enfestasyonlar (*TORCH* "Toksoplazma, Others, Rubella, Cytomegalovirüs, Herpes Simplex Virüs", sıtma, tüberküloz, idrar yolu enfeksiyonları ve bakteriyel vajinozis)

b) Plasental Nedenler:

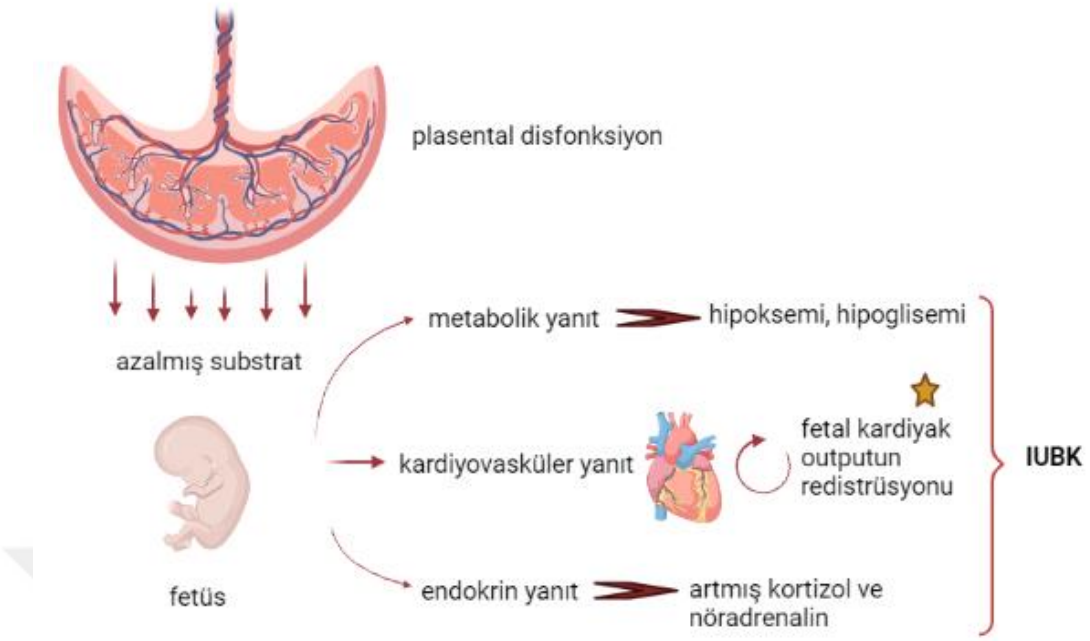
Plasenta tarafından besin temini ile fetüsün talebi arasındaki herhangi bir uyumsuzluk da İUBK'ya yol açar (40).

Plasentada hem villöz yüzey alanında hem de fetal kapiller yüzey alanında anne ve fetüs arasındaki değişim alanının azalmasına ya da bozulmasına yol açan, uteroplasental kan akımını ve vaskülarizasyonu bozan pek çok patoloji fetüse oksijen ve besin transferinin azalmasına yol açar (42, 50-54). En sık nedenler:

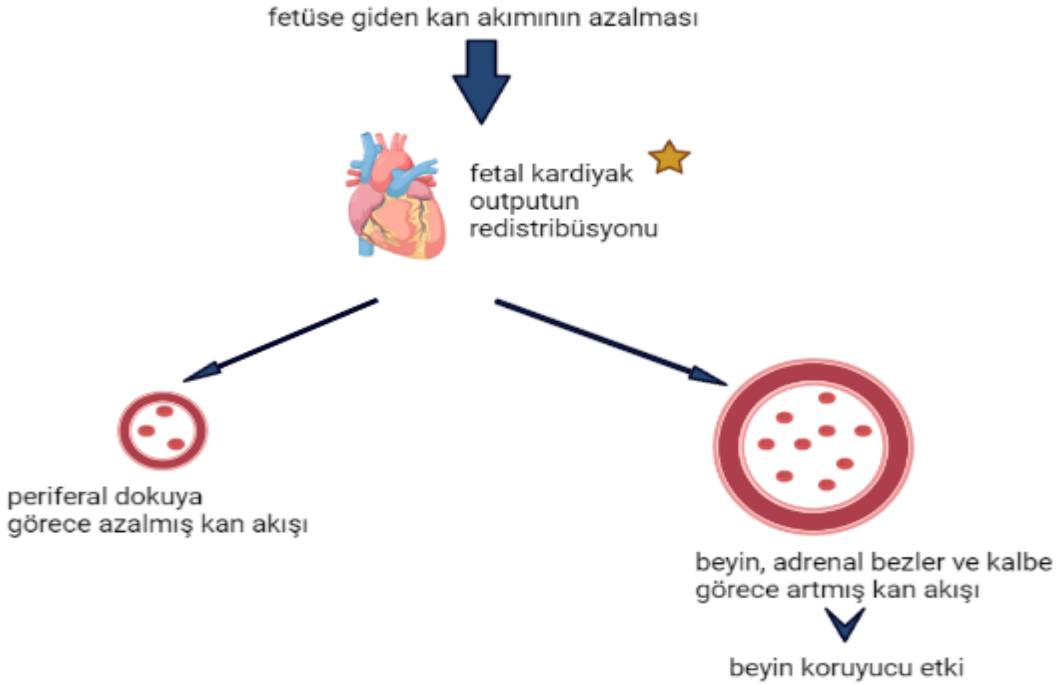
- Anormal uteroplasental damar yapısı, avasküler villus, ablasyo plasenta
- Plasental disfonksiyon (pelvik inflamatuar hastalık, preeklampsi), plasental enfeksiyonlar, kronik inflamatuar lezyonlar
- Trombofili ilişkili uteroplasental patoloji
- Desidual veya spiral arter arteriti, tek umbilikal arter, çoğul gebelik

Fetal Kan Akımının Yeniden Dağılımı:

Plasental yetmezlikte umbilikal damarlarda direnç artışına bağlı olarak fetusa giden kan akımı azalmaktadır. Fetüs bu kan akımındaki azalmaya hayatta kalmak için, fetal kardiyak debiyi yeniden dağıtarak (Şekil 2.3*)* ve vücut büyümesini yavaşlatarak (Şekil 2.4) uyum sağlar (4, 55-58).



Şekil 2.3. Fetal kardiyak outputun yeniden dağılımı, Morrison ve ark'dan örnek alınmıştır.(4)



Şekil 2.4. İUBK'nın vücut büyümesine etkisi, Morrison ve ark'dan örnek alınmıştır (4).

Bu duruma fetüs; beyin, kalp ve adrenal bezler gibi hayati organlarına giden kan akımını korumak için gastrointestinal sistem, böbrek ve periferik vasküler yatağa giden kan akımını azaltarak yanıt verir. Bu hemodinamik redistribüsyon hayati organları hipoksik yaralanmadan korumak için olsa da fetal organ gelişimini olumsuz etkileyebilmektedir (4).

c) Fetüsle İlgili Nedenler:

Fetal malformasyonlar, doğuştan gelen metabolizmal hastalıklar ve kromozomal anormallikler İUBK'dan sorumludur (42, 49). En sık nedenler:

- Yapısal olarak küçük olma (fetal büyüme maternal boyut ve etnik kökene uygun)
- Kromozomal anormallikler (trizomi 13,18,21), otozomal delesyonlar (59, 60).
- Genetik sendromlar (Bloom Sendromu, Russel Silver Sendromu, Cornelia de Lange Sendromu, Brachman-de Lange Sendromu, Mulibrey Nanizm Sendromu, Rubentein-Taybi Sendromu, Dubowitz Sendromu, Seckel Sendromu, Johanson-Blizzard Sendromu, Fanconi Sendromu, Roberts Sendromu ve de Sanctis-Cacchione Sendromu) (61).
- Major konjenital anomaliler (Trakea-özofageal fistül, konjenital kalp hastalığı, diyafragma hernisi, omfalosel ve gastroşizis gibi karın duvarı defektleri, anensefali, anorektal malformasyon gibi nöral tüp defekti) (62-64).
- Konjenital enfeksiyonlar (TORCH, sıtma, konjenital HIV enfeksiyonu, sifiliz) (42, 65, 66).
- Metabolik bozukluklar (pankreas agenezisi, konjenital lipodistrofi, galaktozemi, jeneralize gangliosidoz tip-1, hipofosfatazya, fenilketonüri, mukopolipidoz tip 2, geçici neonatal diabetes mellitus) (42, 67).

d) Genetik faktörler:

Moleküler biyoloji ve genetikteki son gelişmelerle birlikte; çeşitli maternal, fetal ve plasental gen polimorfizmlerinin rolü önemli hale gelmiştir (68-71).

Tablo 2.2. İntrauterin büyüme kısıtlılığı için genetik faktörler: Sharma D ve ark'dan alınmıştır (1).

Plasental Genler: Plasental 11B-Hidroksisteroid Dehidrogenaz Tip 2 azalmış aktivitesi, Plasental büyüme faktörünün azalmış ekspresyonu, SERPINA3 upregülasyonu, Homeobox (DLX3, DLX4, MSX2 ve GAX, ESX1 L, HLX1) azalmış ekspresyonu, Cullin (CUL4B ve CUL7), STOX1, NEAT1 (Nükleer Paraspeckle Assembly Transkript 1) artmış ekspresyonu, Trofoblastik mRNA'lar (mRNA-424 ve mRNA-141) artmış ekspresyonu, Anti-apoptoz Bcl-2 azalmış ekspresyonu, Plasental İnsülin- benzeri büyüme faktörü 1 (IGF1) azalmış ekspresyonu, Plasental insülin benzeri büyüme faktörü 2 (IGF2) artmış ekspresyonu, İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP)-3 artmış ekspresyonu, Epidermal büyüme faktörü (EGF) azalmış ekspresyonu
Maternal Genler: Endotelin-1 (ET-1) artmış ekspresyonu, azalmış Leptin ekspresyonu, Visfatin artmış ekspresyonu, Trombofili genleri (faktör V G1691 A veya faktör II A (20210) mutasyonu, Çözünür vasküler hücresel adezyon molekülü-1 (sVCaM-1) artışı, E-selektin seviyesinde artış, anne serumu ve yenidoğan göbek kordonunda artmış Asimetrik dimetilarjinin (ADMA) seviyeleri
Fetal Genler: Protein S100B artışı, IGF1'in (İnsülin Benzeri büyüme faktörü 1) ve SHOX'un genetik olarak silinmesi, İnsülin benzeri büyüme faktörleri 1 reseptör (IGF-1R) mutasyonu, azalmış IGF-I-reseptör fonksiyonu, N-terminal paratiroid hormonla ilgili proteinin azalmış ekspresyonu.

SGA fetüslerde amniyotik sıvı ölçümü ve ultrasonografi değerlendirmesi yerine SGA fetüsü değerlendirmek için en uygun olan yöntem fetüsün gebelik yaşına göre umblikal arterin doppler çalışmasıdır. Umbilikal arterde (*"Absent or reverse end diastolic flow"* AREDF) olan fetüse sezaryen ile doğum önerilir (72).

2.2.5. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı İzleminde Kullanılan Parametreler:

Fetal iyilik halinin değerlendirilmesi için İUBK tanısı olan fetüslerin izleminde; uterin arter, umbilikal arter (UA), orta serebral arter (OSA) ve duktus venosus (DV) doppler ultrasonografi incelemeleri kullanılır (73). Umbilikal damarların doppler incelemesi daha çok plasental yetmezlik nedeniyle gelişen fetal büyüme kısıtlılığını tanımlayabilmektedir. İUBK'da görülen çeşitli doppler anormallikleri; kan damarlarında artan direnç, diyastol sonu akım kaybı veya ters akımdır (AREDF). Umbilikal arter dopplerinde artmış pulstalite indeksi (PI), İUBK'nın erken tanımlanmasında iyi bir göstergeyken, AREDF fetal organ hasarı ve fetal ölümle ilişkilidir (2).

Umbilikal Arter (UA) Doppler: Erken başlangıçlı plasental yetmezliği tespitinde iyi bir yöntemdir. Gebeliğin 32. haftasından önce saptanan anormal UA doppleri (artmış PI veya AREDF varlığı) İUBK için önemli bir değerlendirme yöntemidir (74). Akut kötüleşmeden ortalama iki hafta önce AREDF ortaya çıkar (75) ve kötü perinatal sonuçlarla ilişkilidir (76).

Orta serebral arter (OSA) Doppler ve SPO: OSA doppleri beyin damarlarında hipoksiye yanıt olarak gerçekleşen kompansatuvar vazodilatasyonu gösterir. Serebro-plasental oran (SPO) OSA PI'nın, UA PI'ya (OSA PI/ UA PI) bölünmesiyle hesaplanan bir tanı indeksidir. Orta serebral arter PI ile birlikte SPO'nun kullanılması duyarlılığı ve özgüllüğü arttırır (77, 78). Uterin arter direncindeki artış ile birlikte OSA direncindeki azalma SPO'nun 1'in altına düşmesine neden olur. SPO diğer parametrelerin normal sınırlarda olduğu plasental yetmezliğe bağlı İUBK'nın erken dönemlerinde düşmeye başlar (79).

Duktus venosus (DV) Doppler: Erken başlangıçlı fetal gelişim geriliğinde kısa vadeli fetal ölüm riskini tahmin etmek için en önemli parametredir. Fetal etkilenmenin ileri aşamalarında bozulur, fetal asidoz ve perinatal mortalite ile yakın ilişkilidir (75, 76). Erken başlangıçlı İUBK'da %46 gibi yüksek perinatal mortalite oranı görülmektedir (80, 81).

Plasenta yetmezliğinin ardından İUBK'nın tanımlanması iki nedenden dolayı önemlidir;

1) Neonatal komplikasyonlar için yüksek risk göstergesi olan bulguların erken tanınması,

2) İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı olan bebeklerin erken tanınması ile sonuçları iyileştirmek.

Çünkü fetal hemodinamik adaptasyon, neonatal dönemde ve sonrasında değişen organ yapısı ve fonksiyonunun temelini oluşturmaktadır (82).

2.2.6. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı'nın Önlenmesi:

Gelişmekte olan ülkelerde İUBK'nın yüksek insidansı çoğunlukla sosyal nedenlerden kaynaklanmaktadır. Adolesan ve gebelik öncesi beslenme, gebelik öncesi

kilo, yoksulluk ve gebelikler arası aralık, düşük ve orta gelirli ülkelerde fetal büyümenin önemli belirleyicileridir. Anne beslenmesine özen gösterilmesi, ilk gebelik yaşının geciktirilmesi gibi sosyal müdahale önlemleri ve kronik hastalıklar ve gebeliğin neden olduğu bozuklukların tedavisi, gelişmekte olan ülkelerde İUBK insidansının azalmasını sağlayacaktır (1).

Bununla birlikte, bazı kanıta dayalı müdahalelerin de İUBK insidansını azalttığı gösterilmiştir (83). Kanıta dayalı müdahaleler arasında; dengeli enerji ve protein takviyesi (84), çoklu mikro besin takviyesi (83), preeklampsi için antiagregan tedavi ve sigarayı bırakma yer alır (85).

2.2.7. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı Olan Yenidoğanın Özellikleri

İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan yenidoğanlar, malnütrisyonun çeşitli tipik özelliklerine sahiptir. Bunlar; vücudun geri kalanına kıyasla büyük baş çevresi (beyin koruyucu etki); büyük ve geniş ön fontanel (membranöz kemiklerin zayıf oluşumu); bukkal yağ dokusunun azalması (yaşlı adam görünümü); küçük veya skafoid karın; genellikle mekonyum ile boyanmış ince göbek kordonu; azalmış iskelet kası kütlesi ve deri altı yağ dokusu; gevşek, kuru ve kolay soyulabilir cilt; uzun tırnaklar; vücuda kıyasla nispeten büyük eller ve ayaklar; ense, aksilla, skapular bölge ve gluteal bölgede gevşek deri kıvrımına sahip deri; aşırı uyanık bebek; zayıf meme tomurcuğu oluşumu ve olgunlaşmamış cinsel organlardır (1).

2.2.8. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı Kısa Dönem Komplikasyonlar

İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan yenidoğanlarda doğumdan sonra bir çok komplikasyon görülür. Bu komplikasyonlar arasında; perinatal asfiksi, mekonyum aspirasyonu, persistan pulmoner hipertansiyon, hipotermi, hipoglisemi, hiperglisemi, hipokalsemi, polisitemi, sarılık, beslenme güçlüğü, beslenme intoleransı, nekrotizan enterokolit, geç başlangıçlı sepsis, pulmoner kanama, akciğer hasarı, böbrek hasarı, artmış neonatal mortalite sayılabilir (1, 6, 86, 87). Bu bebeklerde ayrıca nöro-davranışsal anormallikler (88) görülür.

İntrauterin büyüme kısıtlılığı yüksek perinatal morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Bu bebeklerin hastanede kalış süreleri uzun ve sağlık bakım maliyetleri fazladır (4).

Tablo 2.3. İUBK kısa dönem komplikasyonlar ve tedavi Sharma D, Farahbakhsh N ve ark'dan alınmıştır (86).

MORBİDİTE	PATOGENEZ	ÖNLEME/TEDAVİ
İntrauterin fetal ölüm	• Kronik intrauterin hipoksi • Fetal konjenital malformasyon • Maternal ve fetal enfeksiyon • Plasental anomaliler ve preeklampsi	• Düzenli antepartum izlem ile planlı doğum • Ciddi fetal distres durumunda üçüncü seviye yenidoğan bakımı veren merkezde doğum planlanması
Neonatal mortalite	• Antepartum, intrapartum ve postpartum neonatal morbidite ve komplikasyonlar	Üçüncü seviye yenidoğan bakımı
Perinatal Asfiksi	• Akut fetal ve kronik fetal hipoksi • Plasental anomaliler ve plasental yetersizliğe yol açan sorunlar	• Düzenli antepartum ve intrapartum izlem • USG ile fetal büyüme izlemi ve özelleştirilmiş büyüme grafiği • İUBK'nın erken tespiti
Hipotermi	• Zayıf termoregülasyon mekanizması • Büyük baş, artan yüzey alanı, daha az termojenez ve daha zayıf deri altı ve daha az kahverengi yağ dokusu • Katekolamin eksikliği	• Doğum odası sıcaklığının 26-28 °C olması • Doğum odasında; kurulama, ısıtılmış yatak, nemli ve ısıtılmış gazların kullanımı • Isı kaybının önlenmesi • Anneyle ten tene temas
Hipoglisemi	• Karaciğer ve kas glikojen deposu keton benzeri diğer alternatif enerji kaynakları ve yağ dokusunun az oluşu • Zayıf glukoneogenez ve glikojenolizis sonucu azalmış glikoz üretimi • Epinefrin ve glukagon gibi kontr-regulatuar hormon düzeylerinin düşüklüğü	• Doğumdan sonraki bir saat içinde erken emzirme ve gerekirse mama takviyesi • Doğumdan sonraki ilk 48-72 saatte yakın kan şekeri izlemi

Tablo 2.3. "Devamı" İUBK kısa dönem komplikasyonlar ve tedavi

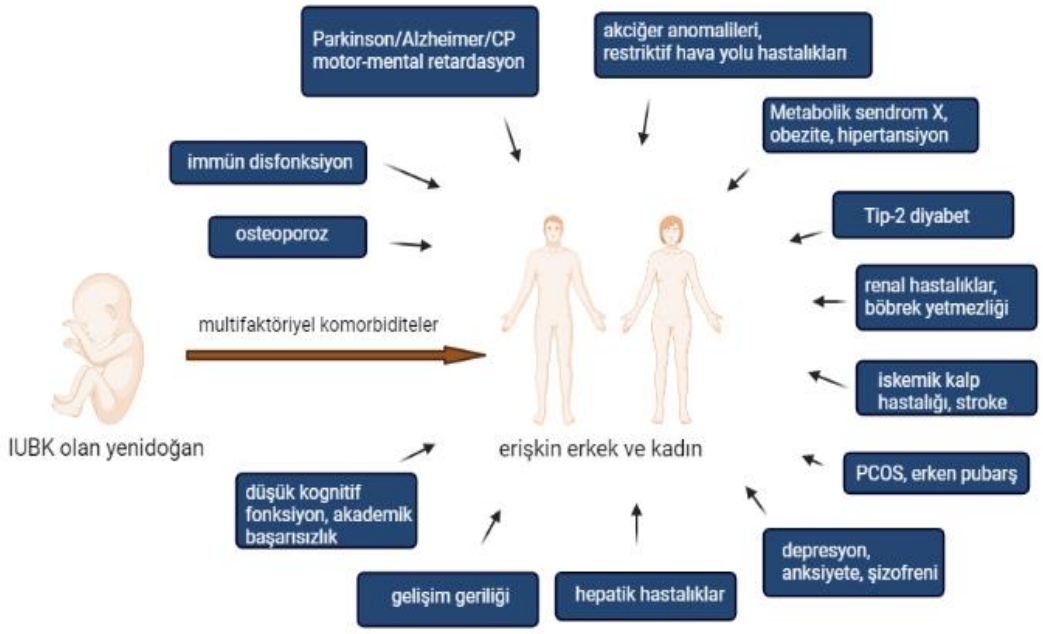
MORBİDİTE	PATOGENEZ	ÖNLEME/TEDAVİ
Hiperglisemi	• İmmatür pankreasa bağlı düşük insülin üretimi • İnsülin direnci, çok fazla ekzojen glukoz infüzyonu	• Kan şekeri izlemi • Yüksek konsantrasyonda glukoz verilmemesi • Semptomatik hiperglisemide insülin tedavisi
Hipokalsemi	• Plasental kalsiyum geçişinde azalma, kronik hipoksinin neden olduğu hiperfosfatemi • Paratiroid bezlerinin immatüritesi	• Kalsiyum düzeylerinin izlenmesi • Kalsiyum takviyesi
Polisitemi/Hiperviskozite **Lökonötropeni**	• Kronik intrauterin hipoksiye sekonder eritropoetin artışı • Anneden fetüse kan transfüzyonu	• Doğumdan sonra hematokrit izlemi • Semptomatik olgularda parsiyel kan değişimi
Persistan pulmoner hipertansiyon (PPHN)	• Kronik hipoksi • Pulmoner vasküler remodeling • Polisitemi ve enfeksiyonlar	• Hipoksinin önlenmesi • Kardiyovasküler destek • Mekanik ventilasyon • Nitrik oksit ve ek tedaviler
Pulmoner Hemoraji	• Hipotermi, polisitemi • Asfiksi • Enfeksiyon veya sepsis	• Dikkatli ventilasyon ve komorbiditelerin yönetimi • Destekleyici bakım
Mekonyum aspirasyonu	• Hipoksi	• Mekonyum geçişi için intrapartum izlem
Beslenme intoleransı/ Nekrotizan enterokolit	• Azalmış bağırsak perfüzyonu, fokal iskemi • Azalmış bağırsak peristaltizmi	• Anne sütü ile beslenme • Enteral beslenme miktarlarının dikkatli arttırılması
Renal disfonksiyon	• Hipoksi/iskemi • Renal tübüler hasar	• Kardiyovasküler destek • Renal perfüzyonu sürdürülmesi
Bağışıklık yetmezliği	• İmmünolojik immatürite • Yetersiz beslenme • Konjenital enfeksiyonlar • Azalmış T ve B lenfosit sayısı	• Erken optimal beslenme • Enfeksiyonlardan koruma • Spesifik antibiyoterapi

2.2.9. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı Uzun Dönem Komplikasyonlar

Bu bebekler, okul çağına geldiklerinde ve yetişkin olduklarında metabolik problemler, büyüme geriliği ve nörogelişimsel sorunlar yaşayabilirler (49, 86, 89).

Nörogelişimsel sorunlar; perinatal asfiksi gibi perinatal olaylara ve hipoglisemi, neonatal sepsis, menenjit, hipoksik iskemik ensefalopati gibi doğum sonrası dönemde gerçekleşen morbiditelere bağlıdır. Bu çocuklarda; kognitif gerilik, okul başarısında düşüklük, motor-metal retardasyon, hiperaktivite, serebral palsi sık görülen nörolojik problemlerdendir (90, 91).

Düşük doğum ağırlıklı bebeklerin erişkin dönemde, yüksek oranda koroner kalp hastalığı, diyabetes mellitus, hiperinsülinemi ve hiperkolesterolemi insidansına sahip olduklarını görülmüş ve bunun fetal yaşamdan kaynaklandığını düşünülmüştür. Bu ilişkilendirme için farklı hipotezler öne sürülmüş olup; fetal insülin hipotezi, tutumlu genotip (açlık ve yetersiz beslenme zamanlarında daha fazla yağ depolama kapasitesinin aktive olması) ve Barker Hipotezi (beyin koruyucu etki ile pankreasta azalmış beta hücreleri, fetal insülin ve IGF-1'e duyarlılık) en çok kabul edilenlerdir (86, 92, 93).



Şekil 2.5. İUBK uzun dönem komplikasyonları, Sharma D ve ark'dan örnek alınmıştır (1)

2.3. Böbrek Gelişimi

İnsanlarda nefronogenez 9. hafta civarında başlar (94, 95) ve nefronların %60'ı üçüncü trimesterde oluşur (96). İnsan böbreğinin nefron yapısı gebeliğin 36'ncı haftasında belirlenir (97); nefronların yenilenme yeteneğine sahip olmaması nedeniyle bu nefronlar yaşam boyu aynı kalır (98). Sağlıklı kişilerde bile, fonksiyonel nefron sayısı zamanla kademeli olarak azalır. Erişkinlerde glomerüler filtrasyon hızında (GFH) yaşa bağlı düşüş yaşanır (99). Bebeklerde nefronogenezi değerlendirecek bir mekanizma olmadığı için, veriler otopsi çalışmaları ile sınırlıdır (100, 101).

2.3.1. Erişkin Böbrek Hastalığının Fetal Orijini

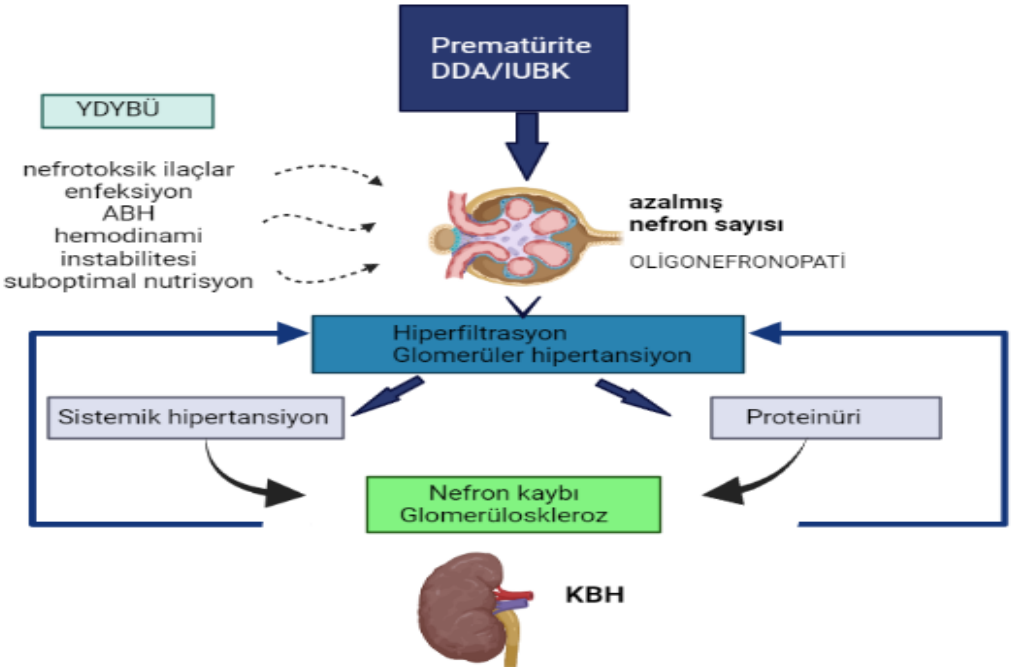
Prematüre veya düşük doğum ağırlığının uzun vadeli sonuçları netleşmemiştir. Prematüre bebeklerin nörogelişimsel sonuçlarına ilişkin çok sayıda araştırma olmasına rağmen, prematüritenin veya düşük doğum ağırlığının diğer organ sistemleri üzerindeki etkisi daha az araştırılmıştır (102, 103). Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) takip edilen prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin uzun vadeli böbrek hastalığı için ciddi risklerle karşı karşıya olduğunu gösteren yayınlar vardır (7).

David Barker; pek çok erişkin hastalığının kökeninin fetal yaşama dayandığını, stresli veya besin açısından zayıf bir ortamda hayatta kalabilmek için fetüsün kısıtlı kaynakların kullanımı konusunda seçimler yapmak zorunda kaldığını, bu seçimlerin de ileri dönemde kronik hastalıklara yatkınlık ve erişkinlikte artan mortaliteye rağmen yaşamın erken dönemlerinde hayatta kalma olasılığını en üst düzeye çıkaracak şekilde gerçekleştiğini ileri sürmüştür (104, 105).

Nefrolog Barry Brenner ise, Barker'ın teorisini kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişimine uyarlamıştır. 1980'lerde Brenner ve arkadaşları İUBK'nın düşük nefron sayısına neden olabileceği varsayımını ortaya atmışlardır (106). İnsanlarda nefron sayısının büyük ölçüde değişken olduğu gözlemine dayanarak (böbrek başına 200.000 ila 2 milyon arasında), nefron sayısında doğuştan veya edinilmiş bir azalma sonucunda bazı bireylerin hipertansiyona ve KBH'a neden daha duyarlı olduğunu açıklayabileceğini ileri sürmüştür (107). Brenner, düşük nefron sayısı olan kişilerde nefronların renal fonksiyonları mevcut toplam yüzey alanını artırmak için genişleyerek (kompansatuar hipertrofi) koruyabileceğini ileri sürmüştür (108). Ancak zamanla bu

adaptif yanıtın zararlı hale geldiği, artan glomerüler yüzey alanına bağlı olarak sodyum tutulumunun arttığı ve sistemik hipertansiyona yol açtığı görülmüştür. Ayrıca glomerüler hiperfiltrasyonun, renal otoregülasyonu bozarak intraglomerüler hipertansiyon ile proteinüriye neden olduğu (107, 109-111) ve daha düşük GFH ile sonuçlandığı görülmüştür (112, 113). Bu süreç nefronlarda skleroz ve yaşlanmaya neden olur. Nefron kaybı, kalan nefronlarda daha fazla hiperfiltrasyona yol açar. Nefron hasarı ve kaybı ile giden bir kısır döngü oluşur (107, 114).

Prematürelik veya DDA ile KBH arasındaki ilişkiyi doğrulamak için ileriye dönük yeterli çalışma yapılmamıştır (7). Prematürite ve DDA ile KBH arasındaki ilişkiyi inceleyen retrospektif kohort ve vaka kontrol çalışmalarını inceleyen bir derleme, DDA'lı bebeklerde yetişkin dönemde KBH sıklığının %70 arttığını göstermiştir (115). 1967'den 2004'e kadar Norveç'te doğan tüm bebekleri içeren ulusal kayıt temelli bir çalışmada, doğum ağırlığı <10. persentil olan bebeklerde 10-90 persentil bebeklere kıyasla, son dönem böbrek hastalığı gelişiminin göreceli risk oranı 1.7 bulunmuştur (116).



Şekil 2.6. Hiperfiltrasyon hipotezi ve ileri dönem böbrek yetmezliği, J Bryan ve ark.'dan örnek alınmıştır (7).

2.4. Yenidoğanda Böbrek Fonksiyonları

İntrauterin dönemde sodyum ve su dengesine böbreklerin etkisi azdır. Bu fonksiyonlar intrauterin dönemde daha çok plasenta tarafından sağlanmaktadır. Prenatal dönemde böbreklerin en önemli görevi amniyotik sıvı için idrar oluşumu ve atılımını sağlamaktır. Yenidoğan dönemi, intrauterin hayattan doğum sonrası dış ortama uyum sağlamaya çalışılan geçiş dönemidir. Yenidoğanın büyüme ve gelişimi ile birlikte renal fonksiyonlarda da ilerleyici bir gelişim olur (117).

Fetal yaşam ile yenidoğan döneminde renal kan akımı böbrekler için oldukça önemlidir. Gebelik ilerledikçe, renal kan akımı ve böbreklere gelen kardiak output oranı artar. GFH, 32-34. gebelik haftasında 14 ml/dk/1.73 m^2 iken, term bebeklerde 21 ml/dk/1.73 m^2 olarak artar ve erişkin değerlere yaklaşık 2 yaş civarında ulaşır (117).

Prematüre bebekler, ABH açısından yüksek riskli gruptadır. Prenatal dönemdeki fetal distres, İUBK, enfeksiyon, plasental yetmezlik, maternal nefrotoksik ilaç kullanımı gibi risk faktörlerine maruz kalırlar. Yoğun bakım takibinde kullanılan ilaç tedavileri, hipotansiyon, sepsis ve hipoksi gibi klinik komplikasyonlar da böbreği olumsuz etkiler. Prematüre doğumun tek başına ABH için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Nefronogenezi tamamlanmamış ve nefron sayısı düşük olan preterm bebeklerde, renal vasküler direnç ve plazma renin aktivitesinde artış, GFH'da düşme, immatür vazoregulasyon, kortikal perfüzyonda azalma, proksimal tübülde sodyum emiliminde azalma olması gibi sorunlar da ayrıca böbrek hasarı riskini arttırır (118-122).

2.4.1. Akut Böbrek Hasarının Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde İzlemi

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde ABH yaygındır. Çok merkezli çalışmaların eksikliği ve değişken tanımlar göz önüne alındığında, yenidoğanlarda ABH insidansını belirlemek zordur (7). Akut böbrek hasarı gelişen hastaların çoğu hastaneden normal serum kreatinin değerleri ile taburcu edildikleri için, böbrek hasarlarının uzun vadeli sonuçları ön görülemeyebilir (123).

Prematüre bebeklerde ABH önemli bir mortalite, morbitite nedenidir ve kötü klinik sonuçları öngördürmektedir (7). Akut böbrek hasarı gelişen yenidoğanlarda

mortalite oranının %14 ile %73 arasında değiştiği bildirilmektedir. Prognoz ile ilişkili en önemli faktör; altta yatan etiyolojidir (124).

Akut böbrek hasarı, serum kreatinin minimal artışından anürik böbrek yetmezliğine kadar değişen farklı kliniklerle karşımıza gelebilir (117). Böbrek fonksiyonlarında meydana gelen bozulma saatler ile günler içerisinde gelişebilir. ABH yenidoğan döneminde sık görülür ve kronik böbrek hastalığı oranı ile ölüm riskini arttırdığı gösterilmiştir (125).

2.4.2. Akut Böbrek Hasarı Risk Faktörleri

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde prematüre ve düşük doğum ağırlıklı olarak doğan bebeklerde, gelişen bakım imkanları ve artan bilgi birikimi nedeniyle sağkalım oranı artmıştır (126). Ancak, gelişen tüm olanaklara rağmen böbrek hasarı riski devam etmektedir (7).

Perinatal asfiksi nedeniyle APGAR skorunun düşüklüğü ile ABH gelişiminin ilişki olduğu görülmüştür. Perinatal asfiksi olgularında, beyin ve adrenal bez gibi yaşamsal organlara kan akımını arrtırmak için ‘dalma refleksi’ aktive olur. Bu refleks etkisi ile gastrointestinal sitem, deri ve böbrek gibi organlara giden kan akımı azalmaktadır. Asfiktik doğan bebeklerde, ABH riski artmakla birlikte görülme sıklığının da % 29,8 ile % 61 arasında değiştiği gösterilmiştir (8, 127-131).

Patent duktus arteriyozus prematüre bebeklerde yaygındır ve hemodinamik anlamlı PDA, artan morbidite ve mortalite riski ile ilişkilidir. Ayrıca duktusu kapatmak amaçlı kullanılan ibuprofen gibi nefrotoksik ilaçlar da akut böbrek hasarı gelişimine neden olabilmektedir (118). Hemodinamik anlamlı PDA’da belirgin soldan sağa şant sistemik kan akımını azaltarak dolaşım yetmezliğine ve renal kan akımının bozulmasına yol açabilir (132).

Akut respiratuar distres sendromu gibi pulmoner sorunlar ve pozitif basınçlı ventilasyon kullanımı YYBÜ’de yaygındır. Bu faktörler azalmış kalp debisi, azalmış renal perfüzyon ve azalmış glomerüler filtrasyon hızına neden olmaktadır. RDS ve ABH olan yenidoğanlarda böbrek fonksiyon bozukluğunun şiddeti genellikle RDS'nin şiddeti ile ilişkilidir (8, 119).

Akut böbrek hasarı görülen prematüre bebeklerin yaklaşık olarak %50'sinde ilaç toksisitesi görülmüştür (133). Nefrotoksik ilaçlar, hem renal hasara neden olur hem de renal perfüzyonu bozarak böbrek yetmezliğine neden olurlar. En sık neden olan ilaçlar; diüretikler ve non-steroid anti-inflamatuar ilaçlardır. Bu ilaçlar pretermlerde; PDA medikal kapatma tedavisinde, elektrolit ve vücudun sıvı dengesi yönetiminde sıkça kullanılmaktadır (134-136).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde maternal enfeksiyon öyküsü, sepsis, kateter varlığı gibi sebeplerle antibiyotikler yaygın kullanılmaktadır. Bu antibiyotiklerin içerisinde glikopeptidler ve aminoglikozidler sık kullanılan ve en olası potansiyel nefrotoksik ajanlardır (118).

Annenin, gebelikte kullandığı antibiyotikler ve non-steroid anti-inflamatuar ilaçların fetus ve yenidoğanda etkileri olduğu gösterilmiştir (118). Prenatal dönemde non-steroid anti-inflamatuar ilaca maruz kalma, geri dönüşümü olmayan ABH'ya neden olabilir (137-139).

2.4.3. Akut Böbrek Hasarının Sınıflandırılması:

Akut böbrek hasarı idrar çıkarımına göre;

1.Oligo-anürik

2.Nonoligürik olarak sınıflandırılır.

Kritik hasta popülasyonu içinde, ABH'ın en fazla yenidoğanlarda görüldüğü bildirilmiştir (140). Prematürelerde ABH sıklıkla non-oligoürik olduğu için bu bebeklerde ABH'nın gerçek insidansının bildirilenin üzerinde olduğu tahmin edilmektedir. Nonoligürik hastalar daha az böbrek hasarı ve daha iyi sıvı ve elektrolit homeostazı nedeniyle oligürik hastalara göre daha iyi prognoza sahiptir. Oligürik olmayan ABH hastalarının mortalitesi %4,5-40 iken, oligo-anürik ABH olan hastalarda %25-78 arasında değişmektedir (8, 11, 141).

Akut böbrek hasarı, hasarlanmanın kaynağına göre de sınıflandırılabilir (142, 143):

1. Prerenal böbrek hasarı: Gerçek böbrek hasarı olmaksızın fonksiyonel bir değişikliği (serum kreatininde artış, idrar çıkarımında düşüş) temsil eder. Genellikle

böbrek kan akımının azalmasından kaynaklanır. Yenidoğanlarda ABH'nın en sık nedenidir ve vakaların %85'ini oluşturur. Renal hipoperfüzyon şiddetli veya uzun süreli ise, iyileşme süreci uzadıkça böbrek parankim hasarı meydana gelebilir. Erken müdahele ile renal fonksiyonlar geri döndürülebilmektedir.

Böbrek kan akımında bozulmaya yol açan intravasküler volüm azlığı; aşırı gastrointestinal kayıp (NEK), immatür cilt ve invaziv mekanik ventilasyon nedeniyle olan insensibl kayıplar, plasental kanama ve ikizden ikize transfüzyon gibi nedenlere bağlı kanama, şok, kalp yetmezliği, hemodinamik anlamlı PDA, sepsise bağlı kapiller geçirgenliğin artması veya hipoalbüminemiden kaynaklanan onkotik basıncın azalması nedeniyle olabilir. Yenidoğan döneminde PDA kapatma tedavisi olarak kullanılan indometazin ve non-steroidal anti-inflamatuarlar (ibuprofen gibi); siklooksijenaz inhibisyonu ile prostaglandin sentezinin bloke ederek renal vazokonstriksiyona ve renal akımının bozulmasına neden olabilirler.

2.Renal böbrek hasarı: Renal parankim hasarına bağlı akut böbrek hasarı %11 insidans ile yenidoğanda ABH'nin ikinci en sık nedenidir. Renal nedenlere bağlı ABH, daha çok akut tübüler nekroz (ATN) varlığı ile karakterizedir. İskemiye bağlı renal hasar ve sepsise bağlı mikrovasküler disfonksiyon da uzun süre devam ederse, gerçek böbrek hasarına ve yetmezliğine yol açar.

Bazı antimikrobiyal ilaçlar böbrek üzerinde direk toksik etkiye neden olurlar. Aminoglikozitler, lizozomal fosfolipazın inhibisyonu yoluyla tübüler epitele zarar vermektedir. Amfoterin B, asiklovir de diğer bilinen nefrotoksik ilaçlardır.

Yenidoğanlar, büyük çocuklar ve yetişkinlerden daha fazla renal ven ve arter trombozuna eğilimlidir. Umbilikal kateter malpozisyonu da riski arttırmaktadır.

İntrinsik böbrek hasarının diğer nedenleri; renal displazi, otozomal dominant ve resesif polikistik böbrek hastalığıdır.

3. Postrenal böbrek hasarı: Neonatal ABH vakalarının yaklaşık %3'ünü oluşturur. Postrenal ABH en sık konjenital idrar yolu darlıklarından kaynaklanır. Tıkanıklığın giderilmesi ile renal fonksiyonlar düzelir. Tıkanıklık uzun süre devam ederse renal hasar gelişir. Posterior üretral valv, bilateral veya unilateral üreteropelvik darlık en önemli nedenlerdir. Daha nadiren taş veya fungus topuna bağlı lümenin içten tıkanması veya tümörlere bağlı dıştan bası da idrar yollarını daraltabilir.

2.4.4. Akut Böbrek Hasarı Tanı Kriterleri

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki bebeklerin %3,4-%71'inde ABH görülmektedir. Bu oransal farkın nedeni preterm bebeklerde ABH'nin uluslararası geçerli bir tanımının olmamasıdır (8). Prematürelerde doğuştan veya edinilmiş düşük nefron sayısı nedeniyle böbrek hasarı gelişme riski yüksektir. Ancak bu bebekler için belirlenmiş bir tarama veya takip kılavuzu yoktur. ABH'nın kısa ve uzun vadeli etkilerini değerlendirmek için, tutarlı bir tanımını yapmak ve benimsemek gereklidir (144).

Uzun dönem sonuçlar için, her hastada bireyselleştirilmiş risk değerlendirmesi ve klinik değerlendirme yapılmalıdır. (7) Akut böbrek hasarı sonrası KBH riski açısından hastaları izlerken; hipertansiyon, mikroalbüminüri ve dislipidemi gibi özgül olmayan bazı bulguları takip etmek gereklidir (145, 146). KBH adayı olan hastaların erken belirlenmesi, böbrek hasarının ilerlemesini hızlandırabilecek risk faktörlerinin (nefrotoksik ilaçlar, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları gibi) kontrol altına alınması açısından önemlidir. Örneğin; obezite, KBH progresyonu için değiştirilebilir bir risk faktörüdür (147).

Yenidoğanlarda akut böbrek yetmezliği, serum kreatininin >1,5mg/dl olması şeklinde tanımlanmaktaydı. Ancak, kanda kreatinin artışı, artan tübüler sekresyon nedeniyle glomerüler fonksiyonun %50'si kaybolduğunda gerçekleşir (148). Bu nedenle kreatinin hafif artışı bile önemlidir ve ABH'nın belirlenmesi için kan kreatinin artışı ile idrar çıkarımının birlikte değerlendirilmesi daha doğru sonuçlar vermektedir (9, 10). Sadece kreatinin belirli bir değerin üzerinde olması şeklinde yapılan tanımlamanın yetersiz olması nedeniyle erişkinde kullanılan tanı kriterleri, pediatrik hastalar ve yenidoğanlar için revize edilmiştir.

Akut böbrek hasarı tanısı iki belirteç olan idrar çıkışı ve serum kreatinin (SK) düzey artışı ve/veya düşüşü temelinde koyulur. Bu sınıflamalar aşağıda sıralanmıştır.

***Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage** (RIFLE):*

"*Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)*" çalışma grubu tarafından, daha çok erişkin yaş grubunda kullanılan, *Risk* (Risk), *Injury* (Hasar), *Failure* (Yetmezlik), *Loss* (Kayıp) ve *End-stage* (Son dönem) böbrek yetersizliği sözcüklerinin baş harflerinin

kısaltmasıyla oluşturulan "RIFLE sınıflaması" akut böbrek hasarı tanı ve sınıflandırmasını içeren kriterleri belirlemiştir (149).

Tablo 2.4. **RIFLE kriterleri (149):**

	Serum kreatinin/GFH	**İdrar çıkışı**
Risk	SK'de 1.5 kat artış/ GFH'nda %25 azalma	<0.5ml/kg/sa 6 saat
İnjury (Hasar)	SK'de 2 kat artış/ GFH'nda %50 azalma	<0.5ml/kg/sa 12 saat
Failure (Yetersizlik)	SK'de 3 kat artış/ GFH'nda %75 azalma	≤0.3ml/kg/sa 24 saat/ 12 saat anüri
Loss (Kayıp)	Persistan AKI/ Böbrek fonksiyonlarında tam kayıp 4 hafta	
End Stage Renal Disase (SDBY)	Son dönem böbrek yetmezliği	

Pediatrik RIFLE:

Akcan ve arkadaşları, çocukluk yaş grubunda RIFLE sınıflamasına benzer modifiye pediatrik RIFLE (pRIFLE) sınıflamasını geliştirmişlerdir.

Tablo 2.5. Modifiye pediatrik RIFLE kriterleri Akcan ve ark. (150):

	Serum kreatinin/GFH	**İdrar çıkışı**
Risk	GFH'da %25 azalma	<0.5ml/kg/sa 8 saat
İnjury (Hasar)	GFH'da %50 azalma	<0.5ml/kg/sa 16 saat
Failure (Yetersizlik)	GFH'da %75 azalma/ GFH<35ml/ dk/1.73 m^2	≤0.3ml/kg/sa 24 saat/ 12 saat anüri
Loss (Kayıp)	Persistan ABH/ Böbrek fonksiyonlarında tam kayıp 4 hafta	
End Stage Renal Disase (SDBY)	Son dönem böbrek yetmezliği	

Serum kreatininde hafif artışın mortalite için risk faktörü olması nedeniyle, kreatininde artış kriterinin erken akut böbrek hasarı tanımında yetersiz kalacağının düşünülmesi, başlangıç serum kreatinin değerinin bilinmemesi, serum kreatinin kas kütlesine bağlı olması nedeniyle GFH'daki azalmayı kullanmışlar ve idrar çıkışı kriterinde bazı değişiklikler yapmışlardır (150).

Neonatal RIFLE:

Dr. Torres de Melo ve çalışma arkadaşları 300'den fazla yenidoğandan oluşan bir kohortta ilk kez neonatal RIFLE (nRIFLE) tanımını yapmışlardır (151). Yenidoğanların kendine özgü fizyopatolojik özellikleri nedeniyle ABH'nın tanımlanmasında orijinal RIFLE kriterlerinin bir başka modifikasyonu önerilmiştir.

Tablo 2.6. Neonatal RIFLE kriterleri Torres ve ark. (151) :

	Serum kreatinin/GFH	**İdrar çıkışı**
Risk	GFH'da %25 azalma	<1.5ml/kg/sa 24 saat
İnjury (Hasar)	GFH'da %50 azalma	<1ml/kg/sa 24 saat
Failure (Yetersizlik)	GFH'da %75 azalma GFH<35ml/ dk/1.73 m^2	<0.7ml/kg/sa 24 saat/ 12 saat anüri
Loss (Kayıp)	Persistan ABH/ Böbrek fonksiyonlarında tam kayıp 4 hafta	
End Stage Renal Disase (SDBY)	Son dönem böbrek yetmezliği	

Yenidoğan yoğunbakım ünitesinde ABH tanısındaki problemler; kreatinin ölçümlerinin sayısının nispeten az olması (riskli hastadan kan alımın azaltılması), normal kreatinin seviyelerindeki belirsizlik, nefronogenezin devam etmesi, değişken GFH (olgunlaşmamış böbrek fonksiyonu) ve sonuç olarak başlangıç/referans değerlerinin olmamasıdır (152).

Yazarlar olgunlaşmamış tübüler fonsiyonlar ve idrar çıkarımı takibinin zor oluşu nedeniyle yenidoğanlar için pRIFLE'ın üriner kriterlerinin çok kısıtlayıcı olduğunu ve yeniden ayarlanması gerektiğini belirtmişlerdir. Yenidoğanda sıklıkla idrar çıkarımında azalma olarak 1ml/kg/sa eşik değeri kabul edilmektedir. Ancak yenidoğanlarda akut böbrek hasarının genellikle nonoligürik oluşu nedeniyle idrar çıkarımın 1,5 mL/kg/sa'den düşük olmasının anormal kabul edilmesi gerektiğini savunmuşlardır (151).

Acute Kidney Injury Network (*AKIN)***:**

Acute Kidney Injury Network (AKIN) çalışma grubu, 2007 yılında akut böbrek hasarı tanısı için yeni tanı kriterleri yayınlamışlardır. AKIN çalışma grubu, RIFLE sınıflamasında olan risk, hasar ve yetmezlik kategorileri gibi; hafif (Evre 1), orta (Evre 2) ve ağır (Evre 3) akut böbrek hasarı evreleme sistemini oluşturmuşlardır (153).

Akut böbrek hasarın ciddiyetini tanımlamak için; RIFLE, serum kreatinin veya GFH'ndaki değişiklikleri değerlendirebilmeyi sağlarken, AKIN serum kreatinin ve idrar çıkarımındaki akut ve kısa dönem değişiklikleri ön planda kullanarak ABH ciddiyetinin 3 farklı evresini tanımlamaya odaklanmaktadır. AKIN kriterleri RIFLE kriterlerindeki GFH hesabı yapılması için boy uzunluğu verisi yoksa da kullanılabilir (154).

Tablo 2.7. AKIN kriterleri (153) :

	Serum kreatinin	**İdrar çıkışı**
EVRE 1	SK'de 1.5-2 kat artış/ SK'de 0.3mg/dl den fazla artıs	<0.5ml/kg/sa 6 saat
EVRE 2	SK'de 2-3 kat artış	<0.5ml/kg/sa 12 saat
EVRE 3	SK'de >3 kat artış/ SK >4mg/dl (en az 0.5mg/dl akut yükselme) RRT ihtiyacı	<0.3ml/kg/sa 24 saat/ >12 sa anüri

Kidney Disease: Improving Global Outcomes/Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçları İyileştirme Vakfı (KDIGO)**:**

2013 yılında KDIGO tarafından yayınlanan son sınıflandırma ile; hem araştırma hem de klinik uygulamada kullanım için hem RIFLE hem de AKIN'in özelliklerini birleştirmek amaçlanmıştır. RIFLE kriterlerinde; temel kreatinin değeri bilinmemesi ve akut böbrek hasarı gelişen hastalarda tahmini GFH hesabının uygun olmaması nedeniyle sınıflamaya GFH hesabı dahil edilmemiştir. Ayrıca diürezin daha önemli olduğu düşünülerek yakın idrar çıkarımı takibi önerilmiştir. Yayınlanan çalışma ile ABH açısından riskli hastaların tespiti, yakından izlemi ve böbrek hasarının önlem ve tedavisi açısından da önerilerde bulunmuşlardır (155).

Tüm bu tanımlar SK'daki ve/veya idrar çıkışındaki değişikliklere dayanmaktadır ve özellikle SK'daki küçük değişikliklerin (örn. >0,3 mg/dL artış) bile önemli olduğu bilinmektedir (143).

Tablo 2.8. KDIGO kriterleri (155):

	Serum kreatinin	**İdrar çıkışı**
EVRE 1	SK'de 1.5-2 kat artış/ SK'de 0.3mg/dl den fazla artıs	<0.5ml/kg/sa 6-12 saat
EVRE 2	SK'de 2-3 kat artış	<0.5ml/kg/sa ≥12 saat
EVRE 3	SK'de >3 kat artış/ SK >4mg/dl (en az 0.5mg/dl akut yükselme)/ RRT ihtiyacı/	<0.3ml/kg/sa 24 saat/ ≥12 saat anüri

Neonatal KDIGO:

Jetton ve Askenazi yenidoğanlarda kullanıma özel bir ABH tanımı (neonatal modifiye KDIGO) önermiştir (143, 156, 157).

Serum kreatinin normalde yaşamın ilk haftasında düştüğü için (158), her serum kreatinin değeri önceki en düşük değerle karşılaştırılır ve görülen yükseklikler patolojik kabul edilir.

Yenidoğanlarda maternal kreatinin etkileri, proksimal tübülde değişken kreatinin emilimi ve prematürelerdeki yüksek kreatinin düzeyleri sonucunda düşük GFH görülmesi nedeniyle daha çok serum kreatinindeki akut yükselmelere odaklanılmıştır. Serum kreatininin 2,5 mg/dL olması, 10 mL/dk/1.73m2'den düşük glomerüler filtrasyon hızını temsil ettiğinden, bu değer ABH evre 3 olarak tanımlanmıştır.

Bu tanım, zorlu klinik sonuçları tahmin etme yeteneğini belirlemek için büyük kohortlarda test edilmemiş olsa da, National Institutes of Health (NIH) Yenidoğan Çalıştayı tarafından en iyi tanım olarak kabul edilmiştir.

Tablo 2.9. Neonatal KDIGO kriterleri Jetton ve ark.(143):

	Serum kreatinin	**İdrar çıkışı**
EVRE 0	SK'de<0.3mg/dl artış/ Değişiklik yok	≥0.5ml/kg/saat
EVRE 1	SK'de>0.3mg/dl artış (48 saatte)/ SK'de 1.5-2 kat artış (7 günde)	<0.5ml/kg/sa 6-12 saat/ <1ml/kg/sa 24 saat
EVRE 2	SK'de 2-3 kat artış	<0.5ml/kg/sa ≥12 saat
EVRE 3	SK'de >3 kat artış/ SK>2.5mg/dl / RRT ihtiyacı	<0.3ml/kg/sa ≥24 saat/ ≥12 saat anüri

2.4.5. Akut Böbrek Hasarı Tedavi

Akut böbrek hasarının önlenmesi yönetimin birincil hedefi olmalıdır. ABH meydana geldiğinde erken teşhis, böbrek hasarını hafifletme, etyolojiye uygun tedaviyi düzenleme ve daha fazla nefrotoksik maruziyetten kaçınmak çok önemlidir.

Hastaya verilen sıvı dengesine (aldığı-çıkardığı) çok dikkat edilmelidir. Yenidoğanda sıvı yönetiminin amacı; gerekli hidrasyonu beslenme, ilaçlar ve kan ürünleri ile sağlarken sıvı homeostazisini sağlamak ve dehidratasyonun yanı sıra sıvı yüklenmesini önlemektir. Verilen sıvı miktarının az olması böbrek kanlanması bozmaktadır. Kritik hastalarda yapılan çalışmalar; aşırı sıvı yükünün hastalığın ciddiyetinden ve eşlik eden hastalıklardan bağımsız olarak morbidite ve mortalite üzerinde belirleyici bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. ABH gelişen yenidoğanlarda diüretik kullanımına ilişkin özel bir kılavuz yoktur. Yenidoğanda aralıklı dozlarda diüretik kullanımı ile sürekli infüzyon arasında karşılaştırmalı çalışma da yoktur. Bununla birlikte, yeterli hidrasyon ile aşırı sıvı yüklenmesini önlemeye çalışarak oligürik yenidoğanlarda sıklıkla diüretik tedavisi denenmektedir. Oluşan elektrolit anormallikleri düzeltilmelidir, akut böbrek hasarında hiponatremi, dilüsyona bağlıdır ve sıvı kısıtlaması yapılmalıdır. Hiperkalemi, ABH'ın yaşamı tehdit eden bir komplikasyonudur ve potasyum düşürücü tedaviler hemen başlanmalıdır (142).

Furosemid ototoksisite ve renal toksisite dahil olmak üzere çeşitli toksisiteler ile ilişkilidir ve loop diüretiklerinden önce tiyazid benzeri diüretiklerin kullanılarak idrar çıkışını artıran diğer rejimler, tek ilaca maruz kalmayı önlerken idrar çıkışını da iyileştirebilir (159). Bhat ve ark. (160) oligüriyi iyileştirmek için aminofilin kullanımını önermektedir.

Medikal tedavi başarısız olduğunda, renal replasman tedavisi (RRT) düşünülmektedir fakat RRT endikasyonları yenidoğanlarda iyi tanımlanmamıştır.

Yenidoğanlarda RRT'nin periton diyalizi, aralıklı hemodiyaliz ve sürekli renal replasman tedavisi olmak üzere 3 ana yöntemi vardır. Akut periton diyalizi; göreceli erişim kolaylığı ve teknik basitliği göz önüne alındığında, yenidoğanlar için RRT'nin temel dayanağı olmuştur. Hemodiyaliz; yenidoğanlarda şiddetli hiperamonyemi

tedavisi için tercih edilen modalite iken, ABH olan yenidoğanlarda genellikle tercih edilen RRT yöntemi değildir. Sürekli renal replasman tedavisi (CRRT), son dönem hastalar için kullanılmaktadır ve intraperitonel cerrahi gibi periton diyalizi kontrendike olduğu durumlarda bir seçenek olarak tanımlanmıştır. CRRT yüksek ultrafiltrasyon ihtiyacı olan hastalarda etkili olup devrelerin çalışması için yüksek kan hacmi gerektiğinden akut hemorajik şok açısından dikkatli olmak gerekir (133, 142, 161). Renal replasman tedavisi alan hastalarda mortalite %70'in üzerindedir. Mortalite oranının diyalizden çok hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (159).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütülen, 01.08.2020-01.08.2021 tarihleri arasında prematüre (<37 hafta) doğan ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen bebeklerin dahil edildiği prospektif kohort çalışmasıdır. Çalışmaya, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28.07.2020 tarihli ve 16 sayılı olumlu kararı alındıktan sonra başlanmıştır. Çalışma öncesi ailelerden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

3.1. Olgular

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde doğan ve YYBÜ'de izlenen prematüre bebekler çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubu ikiye ayrıldı:

1) **Preterm İUBK grubu**: Antenatal dönemde İUBK tanısı alan ve/veya doğum ağırlığı gebelik haftasına göre küçük ("Small for gestational age", SGA) olan prematüreler
2) **Preterm AGA grubu:** Antenatal dönemde İUBK tanısı olmayan ve doğum haftasına uygun doğum ağırlığına sahip ("Appropriate for gestational age", AGA) prematüreler

Majör konjenital anomali, kromozom anomalisi, renal anomali, obstruktif üropati, hidronefroz ve intrauterin enfeksiyon saptanan ve LGA olan bebekler çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca, YYBÜ yatışı takiben 72 saat içerisinde ölen veya taburcu olan bebekler dahil edilmedi.

İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan bebeklerde ABH sıklığını belirlemek için gerekli örneklem büyüklüğü güç analizi sonucunda; %80 güç ve tip 1 hata oranı %5 kabul edilerek orta düzey etki büyüklüğüne göre (EB=0.5), 51 İUBK ve 51 AGA bebek olmak üzere 102 hasta olarak hesaplandı.

3.2. Klinik Veriler ve Tanımlar

Çalışmaya alınan bebeklerin antenatal, natal ve postnatal izlemlerine ait klinik bilgiler veri toplama formuna kaydedildi (Bkz EK-1). Maternal ve antenatal özellikler;

anne yaşı, gebelik sayısı, doğum sayısı, gebelikte hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, gestasyonel veya pregestasyonel diabetes mellitus (DM), erken membran rüptürü, koryoamnionit, idrar yolu enfeksiyonu, plasenta previa, ablasyo plasenta, çoğul gebelik, nefrotoksik ilaç ve antenatal steroid alma öyküsü kaydedildi. Antenatal takiplerde tahmini fetal ağırlığın 10. persentilin altında olması İUBK olarak tanımlandı. İUBK olan bebeklerde antenatal ultrasonografi bulguları; vücut ağırlığı persentili, oligohidroamniyoz, polihidroamniyoz, AREDF varlığı ve SPO öğrenildi. Antenatal dopler ultrasonografide AREDF ve /veya SPO <1 olması ciddi plasental yetmezlik olarak tanımlandı.

Bebeklerin doğum ağırlığı (DA), gebelik haftası (GH), boy, baş çevresi ve cinsiyet bilgileri kaydedildi. Gebelik haftalarına göre doğum ağırlıkları Intergrowt-21'in büyüme eğrilerine (162) göre değerlendirildi ve gebelik haftasına göre 10. persentil altında ağırlığı olan bebekler gebelik haftasına göre küçük (SGA), gebelik haftasına göre 10-90. persentiller arasında ağırlığı olan bebekler gebelik haftasına uygun (AGA) olarak kabul edildi.

Bebeklerin natal öyküsünden; doğum şekli, doğum salonunda entübasyon ihtiyacı, ileri canlandırma gereksinimi (göğüs kompresyonu uygulanması), birinci ve beşinci dakika APGAR skoru, umbilikal kord kan gazının pH'sı, laktat düzeyi ve metabolik asidoz varlığı kaydedildi.

Hastaların postnatal izleminde karşılaşılan sorunlar; hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipotansiyon, RDS, PDA, BPD, pulmoner ve intraventriküler kanama NEK, sepsis ve mortalite varlığı kaydedildi. Ayrıca enteral beslenmeye geçiş süresi, nefrotoksik ilaç (163) (aminoglikozidler, non-steroid anti-inflamatuarlar, meropenem, vankomisin, flukonazol, piperasilin/tazobaktam prostoglandin, amfoterisin B, asiklovir ve diüretikler (loop diüretikleri) ve kafein kullanımı, katater ihtiyacı, kataterin türü ve kullanım süresi, invaziv ve noninvaziv mekanik ventilasyon süresi, toplam oksijen alma süresi ve hastanede yatış süresi de kayıt altına alındı.

Preterm İUBK ve preterm AGA bebeklerin antenatal, natal ve postnatal özellikleri karşılaştırıldı.

3.2.1. Değişkenlerin Tanımı

Metabolik asidoz; kan pH <7,20 ve HCO3 ≤15 mmol/L veya baz açığı <-6 mmol/L olarak tanımlandı (164). Perinatal asfisi; (i) fetal umblikal arter kan gazında; şiddetli asidoz (pH <7,0, baz açığı <-12 mmol/L), (ii) yaşamın 5'inci ve 10'uncu dakikasında Apgar skorunun 5 veya daha küçük olması, (iii) doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde ensefalopati bulgularının görülmesi (iv) ve çoklu organ yetmezliği veya etkilenmesinin olması şeklinde tanımlandı (165).

Hipotansiyon, gebelik haftasına göre sistol, diyastol ve ortalama kan basıncı değerlerinin %95 güven aralığının altında olması olarak tanımlandı (166). Patent duktus arteriozus ekokardiyografi incelemesimde hemodinamik anlamlı duktal şant varlığı olarak tanımlandı (167).

Respiratuar distres sendomu, doğum sonrası erken dönemde takipne, retraksiyon, inleme ve siyanozun eşlik ettiği solunum sıkıntısı, klinikle uyumlu radyolojik bulgular ve sürfaktan ihtiyacı olarak tanımlandı (168). Annesine 24 saat arayla 2 doz 12 mg betametazon verilen bebekler antenatal steroid uygulanmış kabul edildi.

Bronkopulmoner displazi, gebelik haftası 32'den küçük olan prematüre bebekler için postmenstrüel 36. haftada, gebelik haftası 32 ve daha büyük olanlar için postnatal 28. günde veya daha erken gerçekleşirse taburculuk zamanında devam eden O_2 gereksinimi olarak tanımlandı (169).

İntraventrikler kanama değerlendirilmesi için, patofizyoloji zeminine dayanan ve kraniyal ultrasonografi görüntülerini temel alan Volpe Sınıflaması kullanıldı (170). Evre II ve üzeri kanama varlığı İVH olarak belirlendi.

Nekrotizan enterokolit, Modifiye Bell Evrelemesine göre evre II ve III NEK (kesin NEK) olarak tanımlandı (171).

Hipoglisemi kan glukozunun postnatal ilk 48 saatte beslenme öncesi <50 mg/dL, 48 saat sonrası ise <60 mg/dL olması şeklinde tanımlandı (172). Serum total bilirubininin gebelik haftası ve postnatal yaşa göre fototerapi sınırının üzerinde olması hiperbilirubinemi varlığı olarak kaydedildi (173).

Neonatal sepsis tanısında European Medicines Agency (EMA) sepsis skorlaması (174) kullanıldı. Steril vücut sıvılarından alınan kültür sonuçları kaydedildi.

3.2.2. Akut Böbrek Hasarının Tanımlanması

Akut böbrek hasarı tanısı için ABH sınıflandırmalarından; pRIFLE *(Bkz. Tablo 2.6),* nRIFLE *(Bkz. Tablo 2.7),* AKIN *(Bkz. Tablo 2.8)* ve nKDIGO *(Bkz. Tablo 2.10)* kullanıldı. Akut böbrek hasarı sınıflandırma kriterlerinden herhangi birini karşılayan hastalara ABH tanısı kondu. Akut böbrek hasarının tespit edildiği postnatal yaş ve ABH'yı tetiklediği düşünülen klinik tanılar kaydedildi. Hastaların GFH değerleri, Schwartz formülüne göre hesaplandı [Schwartz formülü ile GFH= *k* x boy(cm)/plazma kreatinin(mg/dl)](175). Hastalar prematüre bebeklerden oluştuğu için *k* sabiti 0,33 olarak kabul edildi.

Hastaların postnatal birinci günden itibaren klinik endikasyonlar dahilinde takip eden hekim tarafından planlanan ve ölçülen kan üre nitrojeni (BUN), SK, sodyum, potasyum, klorür, kalsiyum, fosfor ve albümin değerleri kayıt altına alındı. ABH kriterleri açısından SK, GFH ve idrar çıkarımları izlendi. Bebeğin postnatal birinci günden sonra ölçülen en düşük SK, bazal kreatinin değeri olarak belirlendi. Bazal kreatinin değeri ile eş zamanlı ölçülen diğer böbrek fonksiyon testleri bazal değerler olarak alındı.

Doğum sonrası ilk idrar yapma zamanı kaydedildi; idrar çıkarımı bebek bezi tartılarak ve 12 saatlik zaman dilimlerine ayrılarak izlendi. Oligüri postnatal birinci günden sonra idrar çıkarımının <1ml/kg/sa olması olarak tanımlandı. İlk gün gözlenen oligüri ve kreatinin yüksekliği, ABH tanımı için kullanılmadı.

Preterm İUBK ve preterm AGA bebeklerde ABH sıklığı, gebelik haftası ve doğum ağırlığına göre dağılımı belirlendi. Akut böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen bebeklerin antenatal, natal ve postnatal özellikleri karşılaştırılarak ABH ile ilişkili risk faktörleri belirlenmeye çalışıldı.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizi IBM SPSS 21 paket programı ile yapıldı. Nitel değişkenlere ait özet değerler frekans ve yüzde, nicel değişkenlerde ise ortalama±standart sapma ya da medyan (Q1-Q3) olarak gösterildi. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. İki grup kıyaslamalarında normal dağılım görüldüğü durumlarda t testi, görülmediği koşullarda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Grupların nitel değişkenlere göre frekans dağılımı karşılaştırılması Ki kare analizleri (Pearson, Yates, Exact) ile gerçekleştirildi. Akut böbrek hasarı için risk faktörlerine ait odds oranlarının hesaplanması tek değişkenli lojistik regresyon modelleri ile yapıldı. Anlamlı risk faktörleri göz önünde bulundurularak en uygun lojistik regresyon modelinin elde edilmesi için geriye dönük eleme yöntemi (Wald istatistiği ile) kullanıldı. Nicel değişkenler arası ilişki Spearman korelasyon analizi ile yapıldı. Analiz sonucu $P<0.05$ olan durumlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 01.08.2020-01.08.2021 tarihleri arasında doğan ve Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen toplam 119 prematüre bebek alındı. On bebek çeşitli nedenlerle (üç bebek multiple konjenital anomali, bir bebek meningomyelosel, bir bebek multikistik böbrek hastalığı, bir bebek konjenital hidronefroz ve dört bebek LGA) çalışma dışı bırakıldı. Antenatal dönemde tahmini fetal ağırlığı <10p olup İUBK tanısıyla izlenen 52 bebek ve tahmini fetal ağırlığı 10p sınırında veya hafif üzerinde olup SGA doğan dört preterm bebek İUBK grubunu oluşturdu. Geriye kalan 63 bebek ise preterm AGA grubuna dahil edildi.

Preterm İUBK grubundaki bebeklerin gebelik haftası 31^{+5} (29^{+1}-34^{+3}) hf ve doğum ağırlığı 1377 (965-1663) gr saptandı. Pretem AGA grubundaki bebeklerin ise gebelik haftası 30^{+3} (27^{+5}-32^{+5}) hf iken doğum ağırlığı 1545 (1165-1945) gr bulundu. Preterm AGA grubundaki bebeklerin gebelik haftası (p=0,016), preterm İUBK grubundaki bebeklerin ise doğum ağırlığı (p=0,035) daha düşüktü.

Tablo 4.1. Gebelik haftası ve doğum ağırlığına göre İUBK ve AGA bebeklerin dağılımı.

	Preterm İUBK (n=56)	**Preterm AGA** (n=63)	**p**
Gebelik haftası(hafta)*	31^{+5} (29^{+1}-34^{+3})	30^{+3} (27^{+5}-32^{+5})	0,016$^{\alpha}$
34-36 (geç preterm)**	19 (33,9)	11 (17,5)	0,22$^{\beta}$
32-33 (orta preterm)**	9 (16,1)	11 (17,5)	
26-31 (çok preterm)**	26 (46,4)	39 (61,8)	
<26 (ileri preterm)**	2 (3,6)	2 (3,2)	
Doğum ağırlığı(g)*	1377 (965-1663)	1545 (1165-1945)	0,035$^{\alpha}$
>2500	0	5 (7,9)	0,096$^{\beta}$
1500-2499 (DDA)**	22 (39,3)	28 (44,4)	
1499-1000 (ÇDDA)**	19 (33,9)	20 (31,7)	
<1000 (İDDDA)**	15 (26,8)	10 (15,9)	

*Medyan (Q1-Q3), **Sayı (yüzde). α Mann Whithney testi. β Pearson Ki-Kare testi.

. Preterm İUBK ve preterm AGA grubunda geç, orta, çok ve ileri preterm bebeklerin dağılımı benzer bulundu (p>0,05). Gruplar arasında DDA, ÇDDA ve İDDA olan bebeklerin dağılımı da benzerdi (p>0,05). Gebelik haftası ve doğum ağırlığına göre hastaların dağılımı Tablo 4.1'de verilmiştir.

Preterm İUBK grubundaki bebeklerin 34'ü (%60,7) kız, 22'si (%39,3) erkek; AGA grubundaki bebeklerin 25'i (%39,7) kız, 38'i (%60,3) erkekti. Preterm İUBK grubunda kız bebeklerin sayısı daha yüksek saptandı (p=0,022).

4.1. Çalışma Gruplarının Maternal, Antenatal ve Natal Özellikleri

Anne yaşı, gebelik ve doğum sayıları gruplar arasında benzer bulundu (p>0,05).

Tablo 4.2. Maternal ve antenatal özelliklerine göre İUBK ve AGA bebeklerin dağılımı.

	Preterm İUBK (n=56)	**Preterm AGA** (n=63)	**p**
Anne yaşı*	31 (26-36)	31 (26-35)	0,9^
Gebelik sayısı*	2 (1-3)	2 (1-3)	0,28 +
Doğum sayısı*	2 (1-3)	2 (1-3)	0,52 +
Preeklampsi**	13 (23,2)	4 (6,3)	0,018α
Gestasyonel DM**	9 (16,1)	7 (11,1)	0,6α
Pregestasyonel DM **	1 (1,8)	0	0,47 θ
Maternal obezite**	4 (7,1)	5 (7,9)	1θ
Koryoamnionit**	1 (1,8)	4 (6,3)	0,36 θ
İdrar yolu enfeksiyonu**	3 (5,6)	6 (9,5)	0,49 θ
Plasental anomali**	4 (7,1)	9 (14,3)	0,34α
Erken membran rüptürü**	4 (7,1)	11 (17,5)	0,57α
Çoğul gebelik**	22 (39,3)	22 (34,9)	0,73α
Antenatal steroid almayanlar**	26 (46,4)	31 (49,2)	0,76 β

* Medyan (Q1-Q3), **Sayı (yüzde), α(yates) continity correction, β Pearson Ki-Kare testi, θ Fisher's Exact Test, ^Student-t testi. + Mann Whithney testi

Antenatal özellikler incelendiğinde annede preeklampsi oranı İUBK grubunda daha yüksek bulundu (p=0,018). Maternal gestasyonel DM, pregestasyonel DM, obezite, koryoamnionit, idrar yolu enfeksiyonu, plasental anomali ve erken membran rüptürü oranları gruplar arasında benzerdi (p>0,05). İUBK grubunda 22 (%39,2) ve AGA grubunda 22 (%34,9) bebek çoğul gebelikler sonrası dünyaya gelmişlerdi (Tablo 4.2). Çoğul gebeliklerin 11'inde (%25) ikizden ikize trasfüzyon sendromu tanısı mevcuttu.

Antenatal ultrasonografi ölçümlerinde İUBK grubunun vücut ağırlığı persentillerinin 4 (%7,2) bebekte >10p, 23 (%41) bebekte 3-10p aralığında ve 29 (%51,8) bebekte <3p olduğu görüldü. İUBK olan bebeklerin 20'sinde (%38,4) ciddi plasental yetmezlikle uyumlu UA doopler ultrasonografi bulguları (AREDF ve/veya SP oran <1) mevcuttu. Bebeklerin 15'inde (%28,8) serebroplasental oran <1 ve 14'ünde (%26,9) AREDF saptandı, 7'sinde (%12,5) oligohidroamniyoz görüldü. Antenatal ultrasonografide AGA grubundaki bebeklerin tümünün vücut ağırlığı persentili >10p olup, 4 bebekte (%6,3) oligohidroamniyoz mevcuttu. Antenatal ultrasonografide plasental yetmezliği gösteren doppler bulguları sadece antenatal İUBK tanısı olan hastalarda değerlendirilmiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Antenatal ultrasonografi bulguları

	Preterm İUBK (n=56)	**Preterm AGA** (n=63)	**p**
Ciddi plasental yetmezlikle uyumlu doppler USG *	20 (38,4)	-	-
AREDF*	14 (26,9)	-	-
Serebroplasental oran<1*	15 (28,8)	-	-
Usg vücut ağırlığı persentili* ≥10p 3-10p <3p	 4 (7,2) 23 (41) 29 (51,8)	 63 (100) 0 0	 <0,001$^{\beta}$
Oligohidroamniyoz*	7 (12,5)	4 (6,3)	0,4 $^{\alpha}$

*Sayı (yüzde), α (yates)continity correction, β Pearson Ki-Kare testi.

Tablo 4.4. Antenatal ultrasonografi bulgularının İUBK pretermlerde doğum ağırlığına göre dağılımı.

		DDA	ÇDDA	İDDA	p
Ciddi plasental yetmezlikle uyumlu doppler USG *	+	3 (15)	8 (40)	9 (45)	0,012 β
	-	19 (52,3)	11 (30)	6 (16,7)	
AREDF*	+	2 (14,3)	4 (28,6)	8 (57,1)	0,008 β
	-	20 (47,6)	15 (35,7)	7 (16,7)	
Serebroplasental oran<1*	+	2 (13,3)	8 (53,4)	5 (33,3)	0,047 β
	-	20 (48,8)	11 (26,8)	10 (24,4)	

*Sayı (yüzde), β Pearson Ki-Kare testi.

Ayrıca İDDA İUBK olan pretermlerde antenatal usg de ciddi plasental yetmezlik bulgusu ve AREDF oranının daha fazla olduğu görüldü (p<0,05)(Tablo 4.4).

Tablo 4.5. Natal özelliklerine göre İUBK ve AGA bebeklerin dağılımı.

	Preterm İUBK (n=56)	Preterm AGA (n=63)	p
Vajinal doğum/sezaryen	4/52	5/58	1 θ
APGAR-1*	7 (5-8)	6 (4-8)	0,31+
APGAR-5*	9 (8-9)	8 (7-9)	0,56+
Kord kan gazı pH*	7,30 (7,25-7,34)	7,33 (7,28-7,37)	0,047+
Metabolik asidoz**	7 (12,5)	7 (11)	1 α
Kord kan gazı laktat (mmol/L)*	2,7 (1,9-3,8)	2,5 (1,9-3,8)	0,69+
Entübasyon**	14 (25)	26 (41,3)	0,09α
İleri canlandırma gereksinimi**	0	2 (3,2)	0,49 θ

*Medyan (Q1-Q3), **Sayı (yüzde). α (yates) continity correction. θ Fisher's Exact Test, + Mann Whithney testi

Preterm İUBK bebekler ile AGA bebeklerde; doğum şekli, 1. ve 5. dakika APGAR skorları, entübasyon ve ileri canlandırma gereksinimi benzerdi (p>0,05).

İUBK grubundaki bebeklerin kord kan gazı pH'sı daha düşüktü (p=0,047). Gruplar arasında metabolik asidoz varlığı ve kan gazı laktat düzeyleri açısından fark görülmedi (p>0,05) (Tablo 4.5).

4.2. Postnatal Dönemde Karşılaşılan Prematürelik ve İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı İlişkili Sorunlar

Preterm İUBK bebekler ile AGA bebeklerin asfiksi, hipoglisemi, hipotansiyon, PDA, kanama (IVH-pulmoner), erken ve geç sepsis, NEK, BPD, mortalite oranları ve yatış süreleri benzer bulundu (p>0,05). AGA grubundaki bebeklerde RDS sıklığının daha fazla olduğu görüldü (p=0,009) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Preterm İUBK ve AGA bebeklerde postnatal dönemde karşılaşılan sorunlar

	Preterm İUBK (n=56)	**Preterm AGA** (n=63)	**p**
Asfiksi**	0	1 (1,6)	1 θ
Respiratuvar distres sendromu**	25 (44,6)	44 (69,8)	0,009 α
Hipoglisemi**	10 (17,9)	9 (14,3)	0,77 α
Hipotansiyon**	9 (16,1)	14 (22,2)	0,53 α
Patent duktus arteriozus**	25 (44,6)	31 (49,2)	0,61 β
Kanama (IVH-pulmoner)**	5 (8,9)	9 (14,3)	0,4 θ
Erken sepsis**	3 (5,4)	4 (6,3)	1 θ
Geç sepsis**	22 (39,3)	29 (46)	0,57 α
Nekrotizan enterokolit**	2 (3,6)	3 (4,8)	1 θ
Bronkopulmoner displazi**	8 (14,3)	15 (23,8)	0,28 α
Yatış süresi*	35 (20-61)	41 (21-70)	0,34+
Mortalite **	4 (7,1)	3 (4,8)	0,7 β

*Medyan (Q1-Q3), **Sayı (yüzde). α (yates) continity correction, β Pearson Ki-Kare testi, θ Fisher's Exact Test, + Mann Whithney testi

Erken sepsis tanısı alan bebeklerin kültürlerinde üreme saptanmadı. Geç sepsis tanısı alan İUBK bebeklerin 5'inde (%22,7) üreme görülmezken, 5'inde (%22,7) gram pozitif, 10'unda (%45,5) gram negatif, 2'sinde (%9,5) de çoklu üremelerin olduğu; AGA grubundaki bebeklerin 9'unda (%31) üreme görülmezken, 9'unda (%31) gram

pozitif, 8'inde(%27,6) gram negatif, 3'ünde (%10,3) de çoklu üremelerin olduğu görüldü. Gruplar arasında dağılım açısından istatistiksel fark görülmedi (p>0,05).

4.3. Postnatal Dönemde Yapılan Girişimler ve Destek Tedavileri

Preterm İUBK bebekler ile AGA bebekler arasında inotrop kullanımı, PDA tedavisi, fototerapi ihtiyacı, umbilikal katater varlığı, invaziv ve noninvaziv mekanik ventilatasyon süresi, oksijen alma süresi ve tam enteral beslenmeye geçiş süresi açısından istatistiksel fark görülmedi (p>0,05), AGA grubundaki bebeklerde sürfaktan tedavisinin daha fazla olduğu görüldü (p=0,009) (Tablo 4.7).

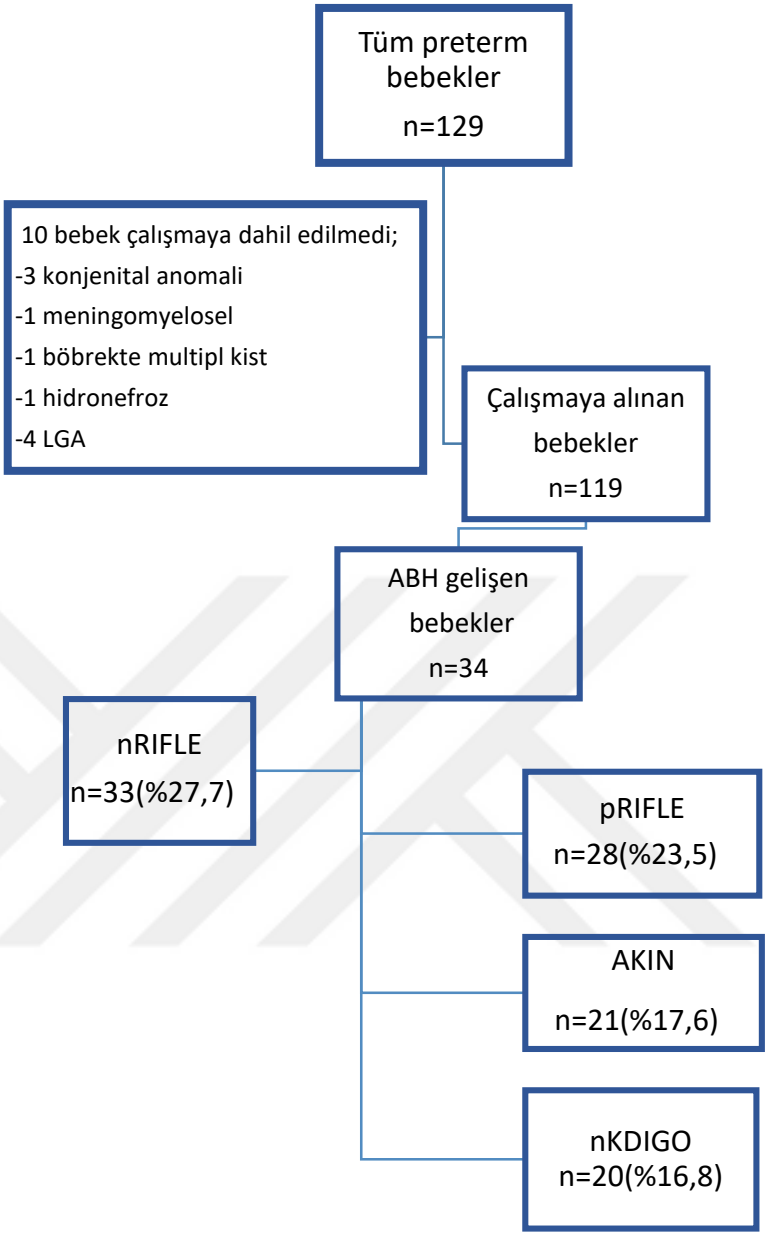
Tablo 4.7. Preterm İUBK ve AGA bebeklerde postnatal dönemde yapılan girişimler ve destek tedavileri

	Preterm İUBK (n=56)	**Preterm AGA** (n=63)	**p**
Sürfaktan	25 (44,6)	44 (69,8)	0,009 $^{\alpha}$
İnotrop / vazopressör kullanımı**	9 (16,1)	9 (14,3)	0,92 $^{\beta}$
PDA tedavisi**	22 (39,2)	26 (41,3)	0,74 $^{\beta}$
Fototerapi ihtiyacı**	51 (91,1)	53 (84,1)	0,38 $^{\alpha}$
Umbilikal arter katateri**	0	2 (3,2)	0,49 $^{\theta}$
Umbilikal ven katateri**	33 (58,9)	39 (61,9)	0,88 $^{\alpha}$
İnvaziv ventilasyon*	7 (4-10)	5 (2-9)	0,16^{+}
Noninvaziv ventilasyon*	6 (2-13)	8 (3-24)	0,17^{+}
Oksijen alma süresi*	20 (7-41)	17 (8-52)	0,39^{+}
Enteral beslenmeye geçiş süresi*	16 (11-24)	15 (10-26)	0,61^{+}

*Medyan (Q1-Q3), **Sayı (yüzde). α (yates) continity correction, β Pearson Ki-Kare testi, θ Fisher's Exact Test, + Mann Whithney testi

4.4. Akut Böbrek Hasarının nRIFLE, KDIGO ve AKIN Kriterlerine Göre Tanımlanması

Tanı kriterlerinden en az birini karşılayan bebekler ABH tanısı aldı. Çalışmaya alınan 119 hastanın 34'ünde (%28,5) akut böbrek hasarı saptandı. İUBK prematürelerin 15'inde (%26,8), AGA prematürelerin ise 19'unda (%30,2) ABH görüldü. Gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0,68).



Şekil 4.1. Akut böbrek hasarı tanısı alan hastalar

KDIGO tanı kriteri kullanıldığında İUBK prematürelerin 9'u (%16), AGA prematürelerin ise 12'si (%19) ABH tanısı aldı. Neonatal RIFLE kriterlerine göre İUBK prematürelerin 15'ine (%26,8), AGA prematürelerin 18'ine (%28,5); pediatrik RIFLE kriterlerine göre ise İUBK prematürelerin 12'sine (%21,4), AGA prematürelerin 17'sine (%26,9) ABH tanısı kondu. AKIN kriterleri kullanıldığında ise İUBK prematürelerin 9'u (%16), AGA prematürelerin ise 13'ü (%20,6) ABH tanısı aldı. Akut böbrek hasarı sıklığının nRIFLE tanı kriterleri kullanıldığında en yüksek olduğu görüldü (Şekil 4.1). ABH gelişen 34 hastadan 1 tanesi nRIFLE kriterlerini karşılamadı. Bu hastada idrar

çıkarımı izlemine göre AKIN evre 1 böbrek hasarı gelişmiş olup sonrasında exitus oldu, 24 saatlik izlem yapılamaması nedeniyle nRIFLE kriterleri ile değerlendirilemedi.

Farklı kriterlere göre tanımlanan ABH sıklığı ve evrelere göre dağılımı İUBK ve AGA pretermler arasında benzer bulundu (p>0,05). Çalışma gruplarının farklı tanı kriterlerine göre ABH oranları ve evrelere göre dağılım Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8. nKDIGO, nRIFLE, pRIFLE ve AKIN kriterlerine göre ABH sıklığı

	İUBK pretermler n=56	**AGA pretermler** n=63	p
Akut böbrek hasarı (ABH)*	15 (%26,8)	19 (%30,2)	0,68 $^{\beta}$
nKDIGO ile tanımlanmış ABH	9 (%16)	12 (%19)	0,85 $^{\alpha}$
Evre 1	7	7	
Evre 2	2	3	
Evre 3	0	2	
nRIFLE ile tanımlanmış ABH	15 (%26,8)	18 (%28,5)	0,99 $^{\alpha}$
"risk"	10	13	
"injury"	4	3	
"failure"	1	2	
"loss"	0	0	
"ESRD"	0	0	
pRIFLE ile tanımlanmış ABH	12 (%21,4)	17 (%26,9)	0,62 $^{\alpha}$
"risk"	10	12	
"injury"	2	3	
"failure"	0	2	
"loss"	0	0	
"ESRD"	0	0	
AKIN ile tanımlanmış ABH	9 (%16)	13 (%20,6)	0,68 $^{\alpha}$
Evre 1	7	8	
Evre 2	2	3	
Evre 3	0	2	
Kan kreatin>1,5mg/dl**	4 (7,1)	5 (7,9)	1 $^{\theta}$

*Kriterlerden en az birine göre akut böbrek hasarı tanısı almış hastalar,). α (yates) continity correction, β Pearson Ki-Kare testi, θ Fisher's Exact Test

İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan prematürelerin ABH sonrası bazal kreatinine dönme süresi 8 (4-15) gün, en düşük GFH değerleri 13,4 (10,6-16,4) mL/min/1,73 m^2, en yüksek SK değerleri 0,94 (0,8-1,16) mg/dL; AGA prematürelerin bazal kreatinine dönme süresi 8 (5-12) gün, en düşük GFH değerleri 14,9 (12-16,7) mL/min/1,73 m^2, en yüksek SK değerleri 0,9 (0,78-1,07) mg/dL olup gruplar arasında fark görülmedi p

(>0,05). Hastaların hiçbirine renal replasman tedavisi uygulanmamış ve son dönem böbrek hastalığı saptanmamıştır.

4.5. Akut Böbrek Hasarı Saptanan Bebeklerin Gebelik Haftası, Doğum Ağırlığı ve Cinsiyete Göre Dağılımı

Akut böbrek hasarı saptanan bebeklerin gebelik haftası $28^{+1}(26^{+3}\text{-}31^{+3})$ hafta akut böbrek hasarı olmayanların 32 $(29^{+4}\text{-}34^{+2})$ hafta bulundu. Gebelik haftası ABH görülen hastalarda daha düşüktü (p<0,001). Gebelik haftalarına göre dağılıma bakıldığında ABH sıklığı 26-31 hafta aralığında en yüksek olduğu görüldü. Akut böbrek hasarına giren bebeklerin %76,4'ünü 26-31 hafta aralığındaki bebekler oluşturmaktaydı. Gebelik haftası azaldıkça ABH gelişiminin daha sık olduğu görüldü. Akut böbrek hasarı saptanan bebeklerin doğum ağırlığı 1090 (800-1400) g, ABH saptanmayanların doğum ağırlığı 1550 (1265-1910) g bulundu. ABH görülen hastaların doğum ağırlığı daha düşük görüldü (p<0,001). İDDDA bebekler ABH gelişen bebeklerin %41,2'sini oluşturmaktaydı. Doğum ağırlığı azaldıkça ABH gelişiminin daha sık olduğu görüldü (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Gebelik haftası ve doğum ağırlığına göre ABH sıklığı

	ABH var (n=34)	**ABH yok** (n=85)	**p**
Gebelik haftası(hafta)*	$28^{+1}(26^{+3}\text{-}31^{+3})$	$32(29^{+4}\text{-}34^{+2})$	$<0,001^{+}$
34-36 (geç preterm)**	4 (13,3)	26 (86,6)	$<0,001^{\beta}$
32-33 (orta preterm)**	1 (5)	19 (95)	
26-31 (çok preterm)**	26 (40)	39 (60)	
<26 (ileri preterm)**	3 (75)	1 (25)	
Doğum ağırlığı(g)*	1090 (800-1400)	1550 (1265-1910)	$<0,001^{+}$
>2500**	1 (25)	4 (75)	$0,002^{\beta}$
1500-2499 (DDA)**	7 (14)	43 (86)	
1499-1000 (ÇDDA)**	12 (30,7)	27 (69,3)	
<1000 (İDDDA)**	14 (56)	11 (44)	

*Medyan (Q1-Q3), **Sayı (yüzde). + Mann Whithney testi. β Pearson Ki-Kare testi α (yates) continity correction

Gebelik haftası ve doğum ağırlığına göre İUBK ve AGA prematürelerde ABH sıklığı karşılaştırıldığında gruplar arasında fark görülmedi (p>0,05) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Gebelik haftası ve doğum ağırlığına göre İUBK ve AGA prematürelerde ABH sıklığının karşılaştırılması

	İUBK Prematüreler n=56	**AGA Prematüreler n=63**	**p**
Geç pretermler (34-36 hafta)	19 (%34)	11 (%18)	1 θ
ABH var	3	1	
ABH yok	16	10	
Orta pretermler (32-33 hafta)	9 (%16)	11 (%18)	1 θ
ABH var	0	1	
ABH yok	9	10	
Çok pretermlerde (26-31 hafta)	26 (%46)	39 (%62)	0,95 α
ABH var	11	15	
ABH yok	15	24	
İleri pretermlerde (<26 hafta)	2 (%4)	2 (%3)	1 θ
ABH var	1	2	
ABH yok	1	0	
Doğum ağırlığı >2500 g bebekler	-	5 (%8)	-
ABH var		1	
ABH yok		4	
DDA (1500-2499g) bebekler	22 (%40)	28 (%44)	1 θ
ABH var	3	4	
ABH yok	19	24	
ÇDDA (1000-1499g) bebekler	19 (%34)	20 (%32)	0,35 α
ABH var	4	8	
ABH yok	15	12	
İDDDA (<1000g) bebekler	15 (%27)	10 (%16)	1 θ
ABH var	8	6	
ABH yok	7	4	

α (yates) continity correction, θ Fisher's Exact Test

Akut böbrek hasarı görülen bebeklerin 15'i (%39,7) kız, 19'u (%55,9) erkek; ABH görülmeyen bebeklerin 44'ü (%51,8) kız, 41'i (%48,2) erkekti. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p>0,05).

4.5.1. Akut Böbrek Hasarı Olan Bebeklerin Maternal, Antenatal ve Natal Özellikleri

Anne yaşı ve doğum sayısı gruplar arasında benzer bulundu (p>0,05). Antenatal özellikler incelendiğinde, ABH olan ve olmayan bebeklerin; preeklampsi, gestasyonel DM, maternal obezite, pregestasyonel DM, koryoamniomit, idrar yolu enfeksiyonu, erken membran rüptürü, plasental anomali, antenatal steroid uygulaması ve antenatal nefrotoksik ilaç kullanım oranları benzerdi (p> 0,05) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Akut böbrek hasarı olan bebeklerin maternal ve antenatal özellikleri

	ABH (+) (n=34)	**ABH (-)** (n=85)	**p**
Anne yaşı*	29 (25-35)	31 (27-36)	0,9 $^{\beta}$
Gebelik sayısı*	2 (1-2)	2 (1-3)	0,002 $^{+}$
Doğum sayısı*	2 (1-2)	2 (1-3)	0,52 $^{+}$
Preeklampsi**	5 (14,7)	12 (14,1)	1$^{\theta}$
Gestasyonel DM**	3 (8,8)	13 (15,3)	0,55 $^{\theta}$
Maternal obezite**	2 (5,9)	7 (8,2)	1$^{\theta}$
Pregestasyonel DM **	0	1 (1,2)	1 $^{\theta}$
Koryoamnionit**	3 (8,8)	2 (2,4)	0,14 $^{\theta}$
İdrar yolu enfeksiyonu**	3 (8,8)	6 (7,1)	0,71 $^{\theta}$
Erken membran rüptürü**	8 (23,5)	7 (8,2)	0,33 $^{\theta}$
Plasental anomali**	4 (11,8)	9 (10,6)	1 $^{\theta}$
Çoğul gebelik**	15 (44,1)	29 (34,1)	0,41$^{\alpha}$
Antenatal steroid almayanlar**	13 (38,2)	44 (51,8)	0,25$^{\alpha}$
Annede nefrotoksik ilaç kullanımı**	10 (29,4)	22 (25,8)	0,87 $^{\alpha}$

*Medyan (Q1-Q3) **Sayı (yüzde), α (yates) continity correction,. θ Fisher's Exact Test, β Student-t testi. θ Fisher's Exact Test, + Mann Whithney testi

Akut böbrek hasarı görülen bebeklerin 15'i (%44,1); ABH görülmeyen bebeklerin 29'u (%34,1) çoğul gebelik sonrası dünyaya gelmişlerdi, gruplar arasında

istatiksel olarak aralarında anlamlı fark görülmedi (p>0,05). Akut böbrek hasarı olan bebekler ile ABH gelişmeyen bebeklerde; doğum şekli, metabolik asidoz, kord kan gazı pH'sı ve laktat düzeyi benzer görüldü (p>0,05). Akut böbrek hasarı olan bebeklerin 1. ve 5. dakika APGAR skorunun daha düşük, doğumda entübasyon oranının daha yüksek olduğu görüldü (p<0,001) fakat ileri canlandırma ihtiyacı açısından gruplar arasından istatiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p>0,05) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Akut böbrek hasarı olan bebeklerde natal özellikler

	ABH (+) (n=34)	**ABH (-)** (n=85)	**p**
Vajinal doğum/sezaryen	5/29	4/81	0,11 $^{\theta}$
APGAR-1*	5 (3-7)	7 (6-8)	<0,001^{+}
APGAR-5*	7 (7-8)	9 (8-9)	<0,001^{+}
Metabolik asidoz**	5 (14,7)	9 (10,6)	0,53$^{\theta}$
Kord kan gazı pH*	7,3 (7,27-7,37)	7,31 (7,27-7,37)	0,68^{+}
Kord kan gazı laktat*	3 (2,4-3,7)	2,5 (1,8-3,4)	0,052^{+}
Doğum entübasyon**	21 (61,8)	19 (22,4)	<0,001$^{\alpha}$
İleri canlandırma gereksinimi **	1 (2,9)	1 (1,2)	0,49 $^{\theta}$

*Medyan (Q1-Q3), **Sayı (yüzde). α (yates) continity correction. β Pearson Ki-Kare testi. θ Fisher's Exact Test, + Mann Whithney testi

4.5.2. Akut Böbrek Hasarı Olan Bebeklerde Postnatal Dönemde Karşılaşılan Prematürelik ve İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı İlişkili Sorunlar

Akut böbrek hasarı gelişen bebeklerde; erken postnatal dönemde patolojik kilo kaybı, RDS, PDA, kanama (IVH-pulmoner) ve geç sepsis sıklığının daha yüksek olduğu saptandı (p<0,05). Asfiksi, hipoglisemi, hipotansiyon, erken sepsis, NEK oranları ABH gelişen ve gelişmeyenlerde benzerdi (p>0,05) (Tablo 4.13).

Erken sepsise giren hastalarda üreme görülmedi. Geç sepsise giren ABH olan bebeklerin 8'inde (%32) üreme görülmezken, 7'sinde (%28) gram pozitif, 6'sında (%24) gram negatif, 4'ünde (%16) de çoklu üremelerin olduğu; ABH görülmeyen

bebeklerin 6'sında (%23) üreme görülmezken, 7'sinde (%27) gram pozitif, 12'sinde (%46) gram negatif, 1'inde (%4) de çoklu üremelerin olduğu görüldü. Gruplar arasında dağılım açısından istatistiksel fark görülmedi (p>0,05). Kültürlerde üreyen mikroorganizma türleri ile ABH ve mortalite arasında ilişki saptanmadı (p=0.27; p=1)

Akut böbrek hasarı olan bebeklerde BPD ve mortalite oranlarının daha yüksek, yoğun bakımda yatış süresinin daha uzun olduğu görüldü (p<0,05) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Akut böbrek hasarı olan bebeklerde postnatal dönemde görülen sorunlar

	ABH (+) (n=34)	**ABH (-)** (n=85)	**p**
Asfiksi**	1 (2,9)	0	0,28 θ
Respiratuar distres sendromu**	28 (82,4)	41 (48,2)	0,001 α
Hipoglisemi**	11 (32,4)	8 (9,4)	0,05 α
Doğum sonrası patolojik kilo kaybı (>%15)**	6 (17,6)	3 (3,5)	0,016 θ
Hipotansiyon**	10 (29,4)	13 (15,3)	0,13 α
Patent duktus arteriozus**	24 (70,6)	32 (37,6)	0,002 α
Kanama (IVH-pulmoner)**	9 (26,5)	5 (5,9)	0,003 θ
Erken sepsis**	4 (11,8)	3 (3,5)	0,102 θ
Geç sepsis**	25 (73,5)	26 (30,5)	<0,001 β
Nekrotizan enterokolit**	3 (8,8)	2 (2,4)	0,14 θ
Bronkopulmoner displazi**	12 (35,3)	11 (12,9)	0,005 β
Yatış süresi*	37 (63-94)	19 (33-55)	0,001+

*Medyan (Q1-Q3), **Sayı (yüzde). α (yates) continity correction. β Pearson Ki-Kare testi. θ Fisher's Exact Test, + Mann Whithney testi

4.5.3. Akut Böbrek Hasarı Olan Bebeklerde Girişimler ve Destek Tedavileri

Akut böbrek hasarı gelişen bebeklerde; sürfaktan tedavisi, inotrop ihtiyacı, PDA'ya yönelik medikal tedavi, umbilikal katater öyküsünün daha sık, mekanik ventilasyon (invaziv, non-invaziv), oksijen alma ve enteral beslenmeye geçiş süresinin

daha uzun olduğu görüldü (p<0,05). Umbilikal arter kateterizasyonu ve fototerapi oranları benzerdi (p>0,05) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14 Akut böbrek hasarı olan bebeklerde girişimler ve tedaviler

	ABH (+) (n=34)	**ABH (-)** (n=85)	**p**
Sürfaktan	28 (82,4)	41 (48,2)	0,001 $^{\alpha}$
İnotrop / vazopressör kullanımı**	9 (26,4)	9 (10,6)	0,02 $^{\beta}$
PDA tedavisi**	21 (60,8)	26 (31)	<0,001 $^{\beta}$
Fototerapi ihtiyacı**	30 (88,2)	74 (87,1)	1 $^{\theta}$
Umbilikal arter katateri**	1 (2,9)	1 (1,2)	0,49 $^{\theta}$
Umbilikal ven katateri**	27 (79,4)	45 (52,9)	0,014 $^{\alpha}$
İnvaziv ventilasyon**	27 (79,4)	36 (42,4)	0,001 $^{\alpha}$
Noninvaziv ventilasyon**	30 (88,2)	84 (98,8)	0,023 $^{\theta}$
İnvaziv ventilasyon süresi*	5 (9-17)	3,5 (2-7,5)	<0,001^{+}
Noninvaziv ventilasyon süresi* NCPAP/NIPPV	7 (22-35)	5 (2-12)	<0,001^{+}
Oksijen alma süresi*	45 (18-75)	13 (6-35)	<0,001^{+}
Enteral beslenmeye geçiş süresi*	24 (15-37)	14 (10-18)	<0,001^{+}

*Medyan (Q1-Q3), **Sayı (yüzde). α (yates) continity correction. β Pearson Ki-Kare testi. θ Fisher's Exact Test, + Mann Whithney testi

Akut böbrek hasarı gelişen bebeklerde diüretik ve nefrotoksik ilaç kullanımının daha fazla olduğu görüldü (p<0,05) (Tablo 4.15).

Hastaların izlemi boyunca kullanılan nefrotoksik ilaçlardan, ABH gelişen hastalarda; meropenem, vankomisin, aminoglikozid, opioid ve kafein kullanımının daha fazla olduğu (p<0,05), piperasilin/tazobaktam, flukonazol, prostoglandin ve non-sterid anti-inflamatuar ilaç kullanımı açısından fark olmadığı görüldü (p>0,05) (Tablo 4.15). Ayrıca ABH'ya neden olan ilaçların tek değişkenli regresyon analizi de Tablo 4.16'da gösterilmiştir.

Tablo 4.15. Akut böbrek hasarı olan bebeklerde nefrotoksik ilaç kullanımı

	ABH (+) (n=34)	**ABH (-)** (n=85)	**p**
Diüretik*	7 (20,6)	4 (4,7)	0,012 θ
Nefrotoksik ilaç*	34 (100)	70 (82,4)	0,006 θ
Meropenem*	15 (44,1)	18 (21,2)	0,02 α
Vankomisin*	23 (67,6)	27 (31,8)	0,001 α
Flukonazol*	23 (67,6)	40 (47,1)	0,67 α
Aminoglikozid*	34 (100)	71 (83,5)	0,01 θ
Amfoterisin B*	1 (2,9)	0	0,28 θ
Opioid*	24 (70,6)	23 (27,1)	<0,001 α
Piperasilin/tazobaktam*	3 (8,8)	2 (2,4)	0,14 θ
Prostoglandin*	0	2 (2,4)	1 θ
NSAİİ*	10 (29,4)	20 (23,5)	0,66 α
Kafein*	25 (73,5)	40 (47,1)	0,016 α

*Sayı (yüzde). α (yates) continity correction. θ Fisher's Exact Test, NSAİİ: Non-steroid anti-inflamatuar ilaç

Tablo 4.16. Nefrotoksik ilaçların tek değişkenli regresyon analizi

	Odds oranı	**95% güven aralığı**	**p**
Diüretik	5,25	1,426-19,329	0,013
Meropenem	2,939	1,251-6,902	0,013
Vankomisin	4,492	1,917-10,523	0,001
Opioid	6,47	2,685-15,585	<0,001
Kafein	3,125	1,305-7,480	0,11

4.5.4. Akut Böbrek Hasarı İçin Risk Faktörleri

Akut böbrek hasarı açısından risk faktörleri incelendiğinde; ABH görülen hastalarda, gebelik haftası ve doğum ağırlığının daha düşük olduğu görüldü (p<0,001). Antenatal ve natal özelliklerde ABH görülen hastaların 5. dakika APGAR skoru daha düşük bulundu (p<0,001) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Akut böbrek hasarı olan bebeklerde risk faktörleri

	ABH (+) (n=34)	**ABH (-)** (n=85)	**p**
Gebelik haftası(hafta)*	$28^{+1}(26^{+3}$-$31^{+3})$	32 (29^{+4}-34^{+2})	<0,001^{+}
Doğum ağırlığı(g)*	1090 (800-1400)	1550 (1265-1910)	<0,001^{+}
5.dk APGAR*	7 (7-8)	9 (8-9)	<0,001^{+}
Entübasyon**	21 (61,8)	19 (22,4)	<0,001$^{\alpha}$
Respiratuar distres sendromu**	28 (82,4)	41 (48,2)	0,001 $^{\alpha}$
Patolojik kilo kaybı (>%15)**	6 (17,6)	3 (3,5)	0,016 $^{\theta}$
Hemodinamik anlamlı PDA**	21 (60,8)	26 (31)	0,002 $^{\beta}$
İnotrop/vazopressör kullanımı**	9 (26,4)	9 (10,6)	0,02 $^{\beta}$
Kanama (IVH-pulmoner)**	9 (26,5)	5 (5,9)	0,003 $^{\theta}$
İnvaziv ventilasyon**	27 (79,4)	36 (42,4)	0,001 $^{\alpha}$
İnvaziv ventilasyon süresi*	5 (9-17)	3,5 (2-7,5)	<0,001^{+}
Noninvaziv ventilasyon süresi*	7 (22-35)	5 (2-12)	<0,001^{+}
Umbilikal ven katateri**	27 (79,4)	45 (52,9)	0,014 $^{\alpha}$
Geç sepsis**	25 (73,5)	26 (30,5)	<0,001 $^{\beta}$

*Medyan (Q1-Q3), **Sayı (yüzde). α (yates) continity correction. β Pearson Ki-Kare testi. θ Fisher's Exact Test, + Mann Whithney testi

Hastaların YYBÜ takiplerinde; ABH görülen hastalarda, invaziv mekanik ventilasyon varlığı, hemodinamik anlamlı PDA, sepsis, kanama, nefrotoksik ilaç kullanımı, patolojik kilo kaybı, umbilikal ven katateri, mekanik ventilasyon süresi (invaziv-noninvaziv), yatış süresi, enteral beslenmeye geçiş ve toplam oksijen ihtiyacı süresi ile mortalite oranlarının daha fazla olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 4.17). Ayrıca ABH risk faktörlerinin tek değişkenli regresyon analizi de Tablo 4.18'de gösterilmiştir.

Tablo 4.18. Akut böbrek hasarı olan bebeklerde risk faktörlerinin tek değişkenli lojistik regresyon analizi

	Odds oranı	95% güven aralığı	p
Gebelik haftası(hafta)	0,95	0,928-0,972	<0,001
Doğum ağırlığı(g)	0,998	0,997-0,999	<0,001
5.dk APGAR	0,47	0,324-0,683	<0,001
Doğum sırasında entübasyon	5,611	2,376-13,254	<0,001
Respiratuar distres sendromu	5,008	1,881-13,331	0,001
Patolojik kilo kaybı (>%15)	5,857	1,373-24,989	0,017
Hemodinamik anlamlı PDA	3,666	1,596-8,419	0,002
İnotrop/vazopressör kullanımı 1 adet 2 adet ve üstü	 1,52 6,080	 0,354-6,530 1,415-26,120	 0,573 0,015
Kanama (IVH-pulmoner)	4,937	1,596-15,277	0,006
İnvaziv ventilasyon	5,25	2,059-13,387	0,001
Umbilikal ven katateri	3,429	1,347-8,725	0,01
Geç sepsis	6,303	2,587-15,360	<0,001

Tek değişkenli analizde gruplar arasında anlamlı fark saptanan değişkenlerden; gebelik haftası, doğum ağırlığı, 5. dakika APGAR skoru, hemodinamik anlamlı PDA, RDS, doğum sırasında entübasyon, kanama, invaziv ventilasyon varlığı, umblikal ven katateri, geç sepsis, 2 adet ve üzeri inotrop kullanımı, patolojik kilo kaybı çok değişkenli regresyon analizine alındı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde gebelik haftası ve geç sepsis ABH gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Gebelik haftasının 1 hafta büyük olmasının ABH riskini yaklaşık 1,3 kat azalttığı görüldü. Geç sepsis geçirmenin ise preterm bebeklerde ABH riskini 3,16 kat arttırdığı saptandı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 4.19'da gösterilmiştir.

Tablo 4.19. Akut böbrek hasarı risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle incelenmesi.

	Odds oranı	95% güven aralığı	p
Gebelik haftası (hafta)	0,755	0,634-0,898	0,002
Geç sepsis	3,164	1,177-8,505	0,02

Çalışmamızda ABH gelişen prematüre bebeklerde mortalitenin %14.7 olduğu görüldü, YYBÜ mortalitesini 7,15 kat arttırdığı görüldü (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Akut böbrek hasarı gelişen bebeklerde mortalite ve tek değişkenli lojistik regresyon analizi

	ABH (+) (n=34)	**ABH (-)** (n=85)	**p**
Mortalite **	5 (14,7)	2 (2,4)	0,02 θ
	Odds oranı	**95% güven aralığı**	**p**
Mortalite	7,155	1,316-38,911	0,023

**Sayı (yüzde). θ Fisher's Exact Test

Akut böbrek hasarı gelişen 34 bebekten 26'sında nonoligürik ABH görülmüş olup 1 (%3,8) bebeğin kaybedildiği, 8'inde oligürik ABH gelişmiş olup 4 bebeğin (%50) kaybedildiği görüldü. Oligürik ABH gelişen hastalarda mortalite oranının daha yüksek olduğu saptandı (p=0.007).

4.5.5. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı Olan Bebeklerde Akut Böbrek Hasarı İçin Risk Faktörleri

İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan bebeklerin antenatal ultrasonografi bulguları ile ABH ilişkisi incelendiğinde; ABH olan bebeklerde ciddi plasental yetmezlikle uyumlu doppler usg bulgusu, AREDF, SPO <1 görülme oranları yaklaşık 2 kat daha yüksek bulundu. Ancak ABH olmayan pretermlerle aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). ABH olan bebekler arasında VA<3p olanların oranı daha yüksek saptandı. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05).

Oligohidroamniyoz oranları benzer saptandı (p>0,05). Antenatal ultrasonografide plasental yetmezliği gösteren doppler bulguları sadece antenatal İUBK tanısı olan hastalarda değerlendirilmiştir (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan bebeklerde akut böbrek hasarı gelişimi ile antenatal ultrasonografi bulguları arasındaki ilişki

	ABH (+) (n=13)	**ABH (-) (n=39)**	**p**
Ciddi plasental yetmezlikle uyumlu doppler USG *	8 (%62)	12 (%31)	0,1$^{\alpha}$
AREDF*	6 (%46)	8 (%21)	0,08 $^{\theta}$
Serebroplasental oran<1*	6 (%46)	9 (%23)	0,16 $^{\theta}$
Usg vücut ağırlığı persentili			0,12 $^{\beta}$
3-10p*	3 (%23,1)	20 (%52)	
<3p*	10 (%76,9)	19 (%48)	
Oligohidroamniyoz*	2 (%15,4)	5 (%12,8)	1 $^{\theta}$

*Sayı (yüzde), α (yates) continity correction. β Pearson Ki-Kare testi. θ Fisher's Exact Test

İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan bebeklerde ABH açısından risk faktörleri ayrı olarak incelendi. Akut böbrek hasarı görülen hastalarda, gebelik haftasının, doğum ağırlığının daha düşük olduğu görüldü (p<0,05). Antenatal, natal ve maternal özellikler incelendiğinde; preeklampsi, çoğul gebelik, oligohidroamniyoz, koryoamnionit, cinsiyet, doğum şekli, kord kan gazında metabolik asidoz açısından fark görülmedi (p>0,05). ABH görülen hastalarda; 5. dakika APGAR skorunun daha düşük olduğu, doğum sırasında entübasyonun daha fazla olduğu görüldü (p<0,05).

İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan bebeklerin YYBÜ takiplerinde; ABH gelişimi açısından umbilikal ven kateterizasyonu, erken sepsis, ibuprofen ve inotrop kullanımı ile patolojik kilo kaybı açısından kontrol grubu hastalar ile arasında fark saptanmadı (p>0,05). ABH görülen bebeklerde invaziv ve non-invaziv mekanik ventilasyon süresi, invaziv ventilasyon varlığı, hemodinamik anlamlı PDA, geç sepsis, kanama ve nefrotoksik ilaç kullanımının daha fazla olduğu görüldü (p<0,05) (Tablo 4.22). Ayrıca ABH risk faktörlerinin tek değişkenli regresyon analizi de Tablo 4.23'de gösterilmiştir.

Tablo 4.22. İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan pretermlerde ABH risk faktörleri

	ABH (+) (n=15)	**ABH (-)** (n=41)	**p**
Gebelik haftası(hafta)*	29^{+2} (27-31^{+4})	32^{+4} (30^{+3}-34^{+5})	0,005^{+}
Doğum ağırlığı(g)*	885 (750-1345)	1460 (1180-1460)	0,002^{+}
Preeklampsi**	3 (20)	10 (24,4)	1$^{\theta}$
Çoğul gebelik**	7 (46,7)	15 (36,6)	0,7$^{\alpha}$
Oligohidroamniyoz**	2 (13,3)	5 (12,2)	1 $^{\theta}$
Koryoamnionit**	1 (6,7)	0	0,26 $^{\theta}$
Cinsiyet (kız/erkek) sayı	11/4	23/18	0,38 $^{\alpha}$
Antenatal steroid**	12 (80)	18 (43,9)	0,05$^{\alpha}$
Sezaryen/NSVY	13/2	39/2	0,28 $^{\theta}$
5.dk APGAR*	8 (7-9)	9 (8-9)	0,006^{+}
Doğum sırasında entübasyon**	7 (46,7)	7 (17,1)	0,037$^{\theta}$
Metabolik asidoz**	3 (20)	4 (9,8)	0,37$^{\theta}$
RDS**	11 (73,3)	14 (34,1)	0,02 $^{\alpha}$
Patolojik kilo kaybı (>%15)**	0	1 (2,4)	1 $^{\theta}$
Hemodinamik anlamlı PDA**	10 (66,7)	11 (26,8)	0,016 $^{\alpha}$
Kanama (IVH-pulmoner), **	4 (28,6)	1 (2,4)	0,012 $^{\theta}$
İnotrop/vazopressör kullanımı**	4 (26,6)	5 (12,2)	0,49 $^{\beta}$
İnvaziv ventilasyon**	12 (80)	11 (26,8)	0,001 $^{\alpha}$
İnvaziv ventilasyon süresi*	9 (5-14)	4 (3-9)	0,026^{+}
Noninvaziv ventilasyon süresi*	7 (13-34)	3 (2-11)	0,002^{+}
Umbilikal ven katateri**	12 (80)	21 (51,2)	0,1 $^{\alpha}$
Geç sepsis**	13 (86,7)	9 (22)	<0,001 $^{\beta}$
Nefrotoksik ilaç**	15 (100)	32 (78)	0,09 $^{\theta}$
Ibuprofen tedavisi**	5 (33,3)	9 (22)	0,48 $^{\theta}$

*Medyan (Q1-Q3), **Sayı (yüzde). α (yates) continity correction. β Pearson Ki-Kare testi. θ Fisher's Exact Test, + Mann Whithney testi, NSVY:normal spontan vajinal doğum

Tablo 4.23. İntrauterin büyüme kısıtlılığı ve ABH olan hastalarda risk faktörlerinin tek değişkenli lojistik regresyon analizi

	Odds oranı	**95% güven aralığı**	**p**
Gebelik haftası(hafta)	0,696	0,591-0,821	<0,001
Doğum ağırlığı(g)	0,997	0,996-0,999	0,004
5.dk APGAR	0,447	0,246-0,811	0,008
Doğum sırasında entübasyon	4,25	1,158-15,599	0,029
RDS	5,304	1,425-19,732	0,13
Hemodinamik anlamlı PDA	5,455	1,522-19,551	0,009
Kanama (IVH-pulmoner)	16	1,607-159,31	0,018
İnvaziv ventilasyon	10,909	2,581-46,112	0,001
Geç sepsis	23,111	4,384-121,823	<0,001

Tek değişkenli analizde gruplar arasında anlamlı fark saptanan değişkenlerden İUBK olan hastalarda ABH'na neden olabilecek faktörlerden; gebelik haftası, doğum ağırlığı, 5.dakika APGAR skoru, doğum sırasında entübasyon, RDS, hemodinamik anlamlı PDA, kanama, invaziv ventilasyon ve geç sepsis çok değişkenli regresyon analizine alındı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde geç sepsis ABH gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olarak bulundu. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 4.24'de gösterilmiştir.

Tablo 4.24. İntrauterin büyüme kısıtlılığı ve ABH olan hastalarda risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle incelenmesi.

	Odds oranı	95% güven aralığı	p
5.dk APGAR	0,503	0,237-1,064	0,072
Geç sepsis	18,808	3,301-107,175	0,01

4.5.6. Çoklu Akut Böbrek Hasarı Atakları ve Zamanlaması

Otuz dört bebekte toplam 45 ABH atağı tespit edildi. Bebeklerin 14'ünde (%41) ilk 1 haftada, 20'sinde (%59) postnatal 1 hafta sonrasında akut böbrek hasarı geliştiği, 34 bebeğin; 24'ünün(%71) 1 kez, 9'unun (%26) 2 kez, 1'inin (%3) 3 kez akut böbrek hasarına girdiği görüldü. ABH'na girme sayıları karşılaştırıldığında mortalite açısından fark görülmedi ($p>0.05$).

İlk ABH atağı geçirilme zamanı median postnatal 8,5 (5-15) gün ve 2. ABH atağı geçirilme zamanı median 18,5 (11-39) gün bulundu. Bir hastada postnatal 38. günde 3. kez ABH geliştiği görüldü.

Tablo 4.25. Çoklu atakları olan bebeklerde ABH evreleri

	1.ABH (n=34)	2.ABH (n=10)	3.ABH (n=1)
AKIN*	21 (61,7)	8 (80)	1 (100)
Evre 1*	15 (71,4)	6 (75)	1 (100)
Evre 2*	5 (23,8)	1 (25)	0
Evre 3*	1 (4,7)	1 (25)	0
nKDIGO*	20 (58,8)	8 (80)	1 (100)
Evre 1*	14 (70)	6 (75)	1 (100)
Evre 2*	5 (23,8)	1 (25)	0
Evre 3*	1 (4,7)	1 (25)	0
pRIFLE*	28 (82,3)	8 (80)	1 (100)
Risk*	22 (78,5)	6 (75)	1 (100)
Injury(Hasar)*	5 (17,8)	1 (25)	0
Failure (Yetersizlik)*	1 (3,5)	1 (25)	0
nRIFLE *	33 (97)	10 (100)	1 (100)
Risk*	24 (70,7)	7 (70)	1 (100)
Injury(Hasar)*	8 (24,2)	1 (10)	0
Failure (Yetersizlik)*	1 (3,1)	2 (20)	0

*Sayı (yüzde)

Akut böbrek hasarı görülen bebeklerde, AKIN kriterlerini karşılayan 21 bebek olup; 22 kez evre 1, 6 kez evre 2, 2 kez evre 3 böbrek hasarı olduğu görüldü. Akut

böbrek hasarı görülen bebeklerde, nRIFLE kriterlerini karşılayan 33 bebek olup; 32 kez risk, 9 kez injury (hasar), 3 kez failure (yetersizlik), pRIFLE kriterlerini karşılayan 28 bebek olup, 29 kez risk, 6 kez injury (hasar), 2 kez failure (yetersizlik) görüldü. Sadece nRIFLE/pRIFLE kriterlerini karşılayan 12 hasta görüldü (Şekil 4.1). nKDIGO kriterlerini karşılayan 20 bebek olup, 21 kez evre 1, 6 kez evre 2, 2 kez evre 3 böbrek hasarı olduğu görüldü (Tablo 4.25).

Bebeklerin 23'ünde (%19,3) ilk 1 hafta içinde kreatinin değerlerinde, ABH kriterlerini karşılamayan yükselme olduğu görüldü (0,096±0,06, min 0,04-max:0,27).

Akut böbrek hasarı gelişme sayısının ve oranının gebelik haftası düştükçe ve doğum ağırlığı azaldıkça arttığı görüldü (Tablo 4.26).

Tablo 4.26. Akut böbrek hasarı gelişen hastalarda gebelik haftası ve doğum ağırlığına göre ABH geçirme sayıları

	ABH 1 kez	**ABH 2 kez**	**ABH 3 kez**
Geç pretermler (34-36 hafta) *	3 (%10)	1 (%3,3)	-
Orta pretermler (32-33 hafta)*	1 (%3,3)	-	-
Çok pretermlerde (26-31 hafta) *	18 (%27,7)	7 (%10,8)	1 (%1,5)
İleri pretermlerde (<26 hafta)*	2 (%50)	1 (%25)	-
Doğum ağırlığı >2500 g bebekler*	1 (%20)	-	-
DDA (1500-2499g) bebekler*	6 (%12)	1 (%2)	-
ÇDDA (1000-1499g) bebekler*	8 (%20,5)	4 (%10,3)	-
İDDDA (<1000g) bebekler *	9 (%36)	4 (%16)	1 (%4)

*Sayı (yüzde)

4.5.7. Akut Böbrek Hasarının Olası Nedenleri

Akut böbrek hasarının olası nedenleri incelendiğinde; 34 bebekte görülen 45 ABH atağının; 24'ünün sepsis (%53,4), 4'ünün kardiyopulmoner arrest (%8,9), 4'ünün geçirilmiş majör cerrahi (%8,9), 2'sinin (%4,4) septik şok ve 1'inin (%2,2) hemorajik şok ile ilişkili olduğu görüldü. ABH ataklarının 10'unda (%22,2) bir neden saptanamadı (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. Akut böbrek hasarının olası nedenleri

	1.ABH (n=34)	2.ABH (n=10)	3.ABH (n=1)
Sepsis*	21 (%61,5)	2 (%20)	1 (%100)
Kardiyopulmoner arrest*	4 (%12)	0	0
Majör cerrahi*	1 (%3)	3 (%30)	0
Septik şok*	0	2 (%20)	0
Hemorajik şok*	1 (%3)	0	0
Nedeni bilinmeyen*	7 (%20,5)	3 (%30)	0

*Sayı (yüzde)

4.5.8. Böbrek Fonsiyon Testleri, İdrar Çıkarımı ve Glomerüler Filtrasyon Hızı

Gelişen toplam 45 akut böbrek hasarının 37'sinin (%82,2) nonoligürik, 8'inin (%17,8) oligürik olduğu görüldü.

Akut böbrek hasarı gelişen bebeklerin ilk idrar çıkarımları incelendiğinde; 25'inin (%73,5) postnatal 0-6 saatte, 9'unun (%26,5) postnatal 6-12 saatte; ABH görülmeyen bebeklerin 64'ünün (%75,3) postnatal 0-6 saatte, 21'inin (%24,7) postnatal 6-12 saatte idrar çıkardığı görüldü. Gruplar arasında istatiksel anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

İdrar çıkarımlarında; postnatal 1. gün, postnatal ilk 3 gün ortalaması ve ilk 7 gün ortalaması incelendiğinde, ABH görülen hastalar ile görülmeyen hastalarda postnatal 1. gün, postnatal ilk 3 gün ortalamasında fark görülmedi ($p>0,05$).

ABH olmayan hastalarda ilk 7 gün idrar ortalamasının normal sınırlarda fakat ABH olan hastalara göre daha az olduğu görüldü. Ayrıca postnatal ilk hafta sonrasında ABH gelişen hastalarda 1. güne göre ilk 7 günde idrar çıkarımlarının daha fazla olduğu görüldü (Tablo 4.28).

Postnatal 1. gün ve bazal elektrolit değerleri karşılaştırıldığında; ABH görülen hastalarda postnatal 1. gün; serum kalsiyum, albümin değerlerinin daha düşük, fosfor düzeylerinin daha yüksek olduğu ve bazal tetkiklerinde; böbrek üre azotu değerlerinin daha yüksek, albümin ve GFH değerlerinin daha düşük olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 4.28). Akut böbrek hasarı gelişen hastaların elektrolit değerleri Tablo 4.29'da verilmiştir.

Tablo 4.28. Akut böbrek hasarı olan hastaların elektrolit değerleri ve idrar çıkarımları

		ABH(+) n=34	**ABH(-) n=85**	**p**
BUN (mg/dL)	Pn1	16,5 (13,7-21,5)	15,1 (11,7-19,6)	0,16 α
	Bazal	26,25 (20-36,8)	20,8 (13,6-31,1)	0,016 α
Kreatinin (mg/dL)	Pn 1	0,87 (0,72-0,98)	0,87 (0,77-1,04)	0,6 α
	Bazal	0,78 (0,63-0,93)	0,7 (0,59-0,81)	0,13 α
Serum Na (mg/dL)	Pn1	138 (136-140)	139 (135-142)	0,33 α
	Bazal	139,9±3,65	138,2±7,53	0,216 β
Serum K (mg/dL)	Pn1	5 (4,7-5,6)	4,91 (4,53-5,6)	0,69 α
	Bazal	4,78±0,9	4,75±0,62	0,86 β
Serum Cl (mg/dL)	Pn1	107,9±4,59	108,2±4,2	0,72 β
	Bazal	108±7,3	107,8±3,6	0,9 β
Serum Ca (mg/dL)	Pn1	8,13 (7,5-8,9)	8,7 (7,9-9,2)	0,035 α
	Bazal	9,3 (8,8-9,8)	9,7 (9,12-10)	0,51 α
Serum P (mg/dL)	Pn1	5,5±1,54	4,8±1,24	0,026 β
	Bazal	4,3±1,46	4,5±1,44	0,45 β
Serum alb (mg/dL)	Pn1	3 (2,7-3,2)	3,2 (3-3,5)	0,003 α
	Bazal	3,1±0,53	3,3±0,42	0,024 β
GFH mL/min/1,73 m^2	Pn1	15 (12-17,5)	15,4 (12,5-17,6)	0,25 α
	Bazal	16 (11,9-21)	20 (16,2-24)	0,012 α
İdrar çıkarımı* cc/kg/sa	İlk gün	2,68±1,13	2,79±0,96	0,58 β
	İlk 3 gün	3,7 (2,76-4,03)	3,27 (2,99-3,76)	0,17 α
	İlk hafta	3,8 (3,3-4,1)	3,42 (3,1-3,8)	0,044 α
İdrar çıkarımı** cc/kg/sa	İlk gün	2,95±0,09		0,014+
	İlk 3 gün	3,69±0,54		
	İlk hafta	3,93±0,48		

ABH gelişen tüm hastalar* ilk hafta sonrası ABH gelişen hastalar α (yates) continity correction. β Pearson Ki-Kare testi. +ilk gün ve ilk hafta idrar çıkarımları arasındaki fark

Tablo 4.29. Akut böbrek hasarı olan bebeklerin bazal ve ABH geliştiğinde elektrolit değerleri

	Bazal	**ABH**
BUN (mg/dL)	29,9±13,83	27,46±18,52
Kreatinin (mg/dL)	0,79±0,25	1,07±0,41
Serum Na (mg/dL)	138,2±7,5	137,6±8,07
Serum K (mg/dL)	4,7±0,9	5,2±1,06
Serum Cl (mg/dL)	108±7,52	105±6,81
Serum Ca (mg/dL)	9,34±0,93	9,31±0,85
Serum P (mg/dL)	4,35±1,46	4,98±1,49
Serum alb (mg/dL)	3,09±0,53	3,07±0,54
GFH (mL/min/1,73 m^2)	17,4±7,13	13,5±6,07

*Mean±standart sapma

Tablo 4.30. Prematüre bebeklerin gebelik haftasına göre BUN, kreatinin ve GFH değerleri

	Geç preterm (34-36 hafta)	Orta preterm (32-33 hafta)	Çok preterm (26-31 hafta)	İleri preterm (<26 hafta)
BUN pn 1*	11,6 (8,8-16,8)	14,5 (12,9-18,6)	16,9 (13,7-21)	27,1 (22,5-41,8)
BUN bazal*	13,2 (9-20)	21,5 (14,5-26,95)	28 (20-37)	36,4 (27,7-45)
Kreatinin pn 1*	0,85 (0,67-0,94)	0,87 (0,73-1,02)	0,89 (0,76-1,06)	1,04 (0,92-1,36)
Kreatinin bazal*	0,62 (0,47-0,72)	0,62 (0,55-0,72)	0,78 (0,67-0,94)	0,82 (0,71-1,2)
GFH pn 1*	17,1 (15,7-22)	16 (13,7-20,8)	14,3 (11,8-15,8)	10,4 (8,1-10,9)
GFH bazal*	23,5 (20,4-30,6)	22,1 (19,9-27,4)	16 (13,4-18,7)	12,3 (9,3-14,8)

*Medyan (Q1-Q3), BUN: böbrek üre nitrojen, GFH: glomerüler filtrasyon hızı

Prematüre bebeklerin böbrek fonksiyon testlerinde gebelik haftalarına göre kabul görmüş normal aralıkları net bilinmemektedir. Çalışmamızda gebelik haftasına göre BUN, kreatinin ve GFH değerleri Tablo 4.30'da verilmiştir.

Yapılan lineer korelasyon analizinde; postanatal 1.gün gebelik haftası ile BUN ve GFH; bazal tetkiklerde de gebelik haftası ile BUN, SK ve GFH arasında orta düzeyde doğrusal ilişki saptandı. Gebelik haftası ne kadar küçükse postnatal 1. gün BUN değerlerinin o kadar yüksek olduğu, GFH'ın ise ileri preterm bebeklerde en düşük olup gebelik haftası büyüdükçe arttığı saptandı. Gebelik haftası ile postnatal 1. gün SK arasında korelasyon analizinde anlamlı bir doğrusallık görülmedi. Bazal tetkiklere bakıldığında; gebelik haftası ne kadar küçükse BUN değerlerinin ve SK'nın o kadar yüksek olduğu, GFH'ın ise düşük olduğu görüldü (Tablo 4.31).

Tablo 4.31. Gebelik haftasına göre BUN, kreatinin ve GFH'ın lineer korelasyon analizi

		BUN pn 1	**Kreatinin pn 1**	**GFH pn 1**
Gebelik haftası	Korelasyon* katsayısı (r)	-0,493	-0,130	0,429
	p*	<0,001	0,15	<0,001
		BUN bazal	**Kreatinin bazal**	**GFH bazal**
Gebelik haftası	Korelasyon* katsayısı (r)	-0,627	-0,510	0,684
	p*	<0,001	<0,001	<0,001

*Spearman korelasyon analizi

5. TARTIŞMA

Yenidoğan ölümlerinin dünyada en sık ve en önemli nedeni, prematürelik ve prematüre doğum ile ilişkili morbiditelerdir (176). İntrauterin büyüme kısıtlığı (İUBK) prematüreliğin en önemli sebeplerinden biri olup kötü perinatal ve uzun dönem sonuçlar ile ilişkilidir. İUBK, gebeliklerin yaklaşık %8 ile %10'unda meydana gelen anormal bir fetal büyüme paternidir (177). Gelişmiş ülkelerdeki gebeliklerin %3-9'unda, düşük-orta gelirli ülkelerdeki gebeliklerin ise %25'inde İUBK olduğu tahmin edilmektedir (82). Fetal büyüme geriliği, artmış intrauterin ve neonatal ölüm insidansı (178, 179) ve yenidoğan döneminde önemli morbiditeler ile ilişkilidir (180). İUBK olan prematürelerde ölüm oranlarının 2-5 kat arttığı bildirilmektedir (181). İntrauterin büyüme kısıtlılığı; maternal, plasental, fetal veya genetik faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Bu bebeklerde; hipoglisemi, NEK, IVH, BPD, sepsis, uzun süreli yatış ve mekanik ventilasyon gibi komplikasyonların ve mortalite oranının arttığı bilinmektedir. (1, 4). Kötü klinik sonuçları nedeniyle antenatal dönemde İUBK bebeklerin izlemi, gelişimi ve doppler ölçümleri önemlidir. Prematüre ve İUBK olan bebekler, böbrek gelişiminin olumsuz olarak etkilenmesi nedeniyle akut böbrek hasarı ve kronik böbrek hastalıkları açısından risklidir (7). Akut böbrek hasarı, yenidoğanlarda önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olması nedeniyle son yıllarda sık araştırılan bir başlık haline gelmiştir.

Çalışmamızda bir yıl süresince yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen 119 prematüre bebek prospektif olarak incelenmiştir. Preterm İUBK ve preterm AGA bebeklerde antenatal, natal ve postnatal özellikleri, yoğun bakım takibinde kısa ve orta dönem sonuçları değerlendirerek, ABH sıklığını belirlemek, farklı ABH tanı kriterlerini karşılaştırmak ve ABH ile ilişkili risk faktörleri incelemek amaçlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar, antenatal dönemde İUBK tanısı alan veya SGA doğan preterm bebekler ile antenatal dönemde İUBK tanısı olmayan ve AGA doğan preterm bebekler şeklinde iki farklı gruba ayrılmıştır. Fetal ultrasonografi ile fetal büyümenin antenatal tanısının duyarlılığının iyi olmaması, antenatal takibi yetersiz hastalarda İUBK'nın atlanması nedeniyle (182) SGA doğan bebekler de İUBK grubuna dahil edilmiştir. Prematüre ve İUBK olan bebeklerde ABH gelişen ve gelişmeyen bebeklerin verileri de birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Plasental yetmezliğe bağlı İUBK olan bebeklerin belirlenmesi ve ABH ile ilişkisinin değerlendirilmesi için; majör konjenital

anomali, kromozom anomalisi, renal anomali, obstruktif üropati, hidronefroz ve intrauterin enfeksiyon saptanan ve LGA olan bebekler çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca, YYBÜ yatışı takiben 72 saat içerisinde ölen veya taburcu olan bebekler çalışmaya dahil edilmemiştir. Yatış gerektirmeyen veya kısa sürede düzelen basit problemleri olan geç pretermler dışlanmıştır. Böylelikle YYBÜ yatan hasta prematürelerden oluşan bir kohort elde edilmiştir.

Çalışmamızda AGA prematüre grubunda gebelik haftası, İUBK prematüre grubunda ise doğum ağırlığı daha düşük saptanmıştır. AGA prematürelerin gebelik haftası ortancası yaklaşık 1 hafta daha küçük bulunmuştur ki, bu durum ABH sıklığının bu grupta daha yüksek olmasına neden olmuş olabilir. Geç, orta, çok ve aşırı preterm bebeklerin iki gruptaki oranları ise benzer bulunmuştur. Doğum ağırlığının <10 persentil olması İUBK'nın tanı kriteri olduğundan doğum ağırlığının bu grupta daha düşük olması beklenen bir sonuçtur. Monica ve ark. tarafından yapılan çok merkezli çalışmada (183) toplam yenidoğan popülasyonunda erkek cinsiyet fazla iken, İUBK grubunda kız cinsiyet fazla görülmüştür. Melamed ve ark. da kız cinsiyetin diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak fetal büyüme geriliği için bir risk faktörü olduğunu öne sürmüşlerdir (184). Çalışmamızda da İUBK olan hastalarda kız cinsiyet daha fazla saptanmıştır.

İntrauterin büyüme kısıtlılığı; maternal, plasental, fetal veya genetik faktörlerin herhangi biri veya birkaçının kombinasyonu nedeniyle de ortaya çıkabilmektedir (1). Çalışmamızda antenatal, maternal ve plasental özellikler incelendiğinde; preeklampsi sıklığının İUBK prematürelerde AGA'lara göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Plasenta, anne ve fetüs arasındaki besin ve oksijen teminini sağlayan en önemli faktör olması nedeniyle uteroplasental kan akımını ve vaskülarizasyonu bozan pek çok patoloji İUBK'ya neden olmaktadır. Bunlardan en sık görülen nedenlerden biri preeklampsidir. Preeklampside; endotelyal disfonksiyon, anormal plasental implantasyon veya azaltılmış trofoblast invazyonu uteroplasental kan akımını etkiler. İntrauterin hipoksi ve iskemi sonucu fetal büyüme etkilenir (42, 185, 186). Srinivas ve ark.'da preeklampsinin büyüme geriliği olan bir fetüse sahip olma riskini 4,3 kat arttırdığını göstermişlerdir (186). Çalışmamızda preeklampsi tüm kohortta ve İUBK pretermler ayrı olarak ele alındığında ABH gelişimi ile ilişkili bulunmamıştır.

Antenatal dönemde İUBK olan bebeklerin izlemi ve doppler ölçümleri önemlidir. Çalışmamızda İUBK olan bebeklerde yapılan doppler ölçümlerinde; %38,4'ünde antenatal ultrasonografide ciddi doppler bozukluğu, %28,8'inde serebroplasental oran <1, %26,9'unda AREDF saptandı. Antenatal doppler ultrasonografide ciddi plasental yetmezlik İDDA olan prematürelerde daha fazla görüldü. Bu durum antenatal doppler bozukluğun ağır fetal etkilenme ile ilişkili olması ve bazı durumlarda preterm doğum endikasyonu oluşturmasına bağlanabilir. Benzer şekilde Baser ve ark. AREDF görülen bebeklerin doğum ağırlığını ve gebelik haftasını daha düşük bulmuşlardır (187). Ferrazzı ve ark. (75) İUBK görülen fetüslerin %50'sinde doğumdan yaklaşık 2-3 hafta öncesinde AREDF saptamış, ilerleyici plasental hastalığın bulgusu olarak tanımlamışlardır. Warsac ve ark. (188) SPO<1 olmasını İUBK olan bebeklerde mortaliteyi arttıran, yatış süresini uzatan ve erken doğuma neden olan bir etmen olarak tanımlamıştır. Bahada ve ark. yaptıkları prospektif çalışmada (189) anormal SPO'nun perinatal risk ile doğru orantılı olduğu göstermiştir. Oligohidramniyoz, ağır plasental yetmezlikte kan akımının redistribüsyonu sonrası renal perfüzyon ve GFH'daki azalmanın bir sonucudur (190). Oligohidroamniozun İUBK bebeklerde daha sık olduğu bilinse de, son yıllarda fetal doppler çalışmalarının olumsuz sonuçları oligohidroamniozdan daha iyi öngördüğü gösterilmiştir (191). Çok merkezli prospektif bir çalışmada (192); umbilikal arter doppler anormalliği (AREDF) ve VA<3p olmasının olumsuz perinatal sonuçlar ve artmış YYBÜ yatış oranları ile ilişkili olduğu, oligohidroamniyozun tek başına olumsuz sonuç riskini arttırmadığı görülmüştür. Amerikan Kadın Doğum ve Jinekologlar Koleji (ACOG) (193) ve Kraliyet Kadın Doğum ve Jinekologlar Koleji (RCOG) (194) umbilikal arter doppler anormalliklerinin yüksek perinatal morbidite ve mortalite ilişkili olduğunu kabul etmekle birlikte; ACOG oligohidroamniozun İUBK olan bebeklerde önemli bir prognostik kriter olduğunu, RCOG ise oligohidroamniyozun fetal büyümeyi değerlendirmede minimum değere sahip olduğunu bildirmektedir. Suneet ark. (195) amniyotik sıvının miktarının ultrasonografiyle tahmininin gerçek hacimle iyi bir korelasyon göstermediğini savunmuş olup, İUBK olan vakaların %6'sında bulunduğunu ve olumsuz sonuçları tahmin etmek için güvenilir bir tanı aracı olmadığını göstermiştir. Çalışmamızda da İUBK prematürelerde oligohidroamnioz oranı %12,5 olup AGA bebekler ile benzer bulunmuştur.

Fetal iyilik halinde bozulma acil sezaryen endikasyonu oluşturabildiği için İUBK olan bebeklerde sezaryen oranı diğer yenidoğanlara göre yüksektir (196, 197). Çalışmamızda sezaryen doğum oranları gruplar arasında benzerdi. Bu durum AGA prematüreler arasında da riskli bebeklerin bulunmasına ve acil sezaryen endikasyonunun sık olmasına bağlanabilir.

Birçok çalışmada İUBK'nın, düşük APGAR skoru, artmış asfiksi ve entübasyon oranı gibi kötü perinatal sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (198, 199). Çalışmamızda İUBK ve AGA pretermlerin APGAR skorları ve canlandırma gereksinimleri benzer bulunmuştur. İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan bebeklerde uteroplasental perfüzyon bozukluğuna bağlı oluşan kronik doku hipoksisi nedeniyle, kord kanında asidoz ve laktat yüksekliğinin AGA bebeklere göre daha sık olduğu gösterilmiştir (200, 201). Çalışmamızda İUBK olan bebeklerde kord kan gazı pH'sı AGA bebeklerden daha düşük saptanmıştır. Kronik fetal hipoksi nedeniyle İUBK bebeklerde kord pH'sının daha düşük olduğu düşünülebilir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olan bu düşüklük klinik olarak anlamlı fark yaratmayacak düzeydedir. Ayrıca İUBK prematürelerin kord kanında metabolik asidoz oranları ve laktat düzeyleri AGA bebekler ile benzer bulunmuştur.

Çalışmamızda İUBK prematürelerde RDS sıklığının ve sürfaktan ihtiyaçlarının daha az olduğu saptanmıştır. İntrauterin büyüme kısıtlılığında fetal strese bağlı endojen steroid üretiminin yüksek olduğu, bu nedenle pulmoner olgunlaşmanın hızlandığı ve RDS riskini azalttığı bilinmektedir (202, 203). Ayrıca anneye verilen kortikosteroidlerin bu nedenle ek fayda sağlamadığını bildiren yayınlar da vardır (202, 204).

Yapılan birçok çalışmada İUBK olan prematürelerde; yetersiz glikojen depoları nedeniyle hipoglisemi (205), IVH (206), beyin koruyucu etki sonucu oluşan mezenter iskemi nedeniyle NEK ve uzamış enteral beslenmeye geçiş süresi, uzamış yatış süresi ve artan tedavi maliyeti (207), uzamış mekanik ventilasyon süresi ve BPD (181, 208), immatür immün yanıt nedeniyle sepsis (209) ve mortalitede artış bildirilmiştir. Çalışmamızda İUBK ve AGA bebeklerin postnatal izlemlerinde RDS dışında sık görülen morbiditeler ve mortalite açısından fark saptanmamıştır. Ayrıca gruplar arasında sık uygulanan tedavi ve girişimlerin oranları da benzer bulunmuştur.

Yenidoğanlarda ABH'ın önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer aldığı ve kötü neonatal sonuçlar açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Son yıllarda ABH'ın yenidoğanlara özgü özellikleri, tanıdaki güçlüklerin aşılması ve prognoz üzerine etkisi ile ilgili araştırmalar hız kazanmıştır. Epidemiyolojik çalışmalar, hafif ve geri dönüşümlü ABH'ın bile kalıcı doku hasarı riskini taşıdığı fikrini desteklemektedir (210, 211). Bu nedenle riskli hastaların belirlenmesi, böbrek fonksiyonundaki değişikliklerin erken tanınması önemlidir (143). Nefronogenez, düşük nefron oluşumuna yol açan ve İUBK tarafından bozulabilen birçok faktörün hassas bir dengesini gerektirir. Brenner ve ark. tarafından geliştirilen hiperfiltrasyon hipotezine göre prematüre doğum ve İUBK nedeniyle azalmış nefron sayısı, kompansatuar glomerüler hipertrofi ve glomerulosklerozsonucunda bu hastalarda ileri döndemde hipertansiyon, albuminüri ve kronik böbrek sorunlarının arttığı görülmüştür (7, 106). Hinchliffe ve ark. doğum sonrası bir yıl içinde ölen İUBK ve AGA bebeklerde postmortem nefron sayısını incelemiş, İUBK olanlarda, kontrollere göre %35 daha düşük glomerüler sayı tanımlamıştır (212). İUBK olan hastalardaki azalmış nefron sayısı nedeniyle ABH oranının artabileceği öngörülmüş fakat insidansı tam olarak belirlenmemiştir. Ayrıca İUBK olan bebekler sıklıkla düşük doğum ağırlıklı prematürlerle birlikte değerlendirilmektedir. Prematürite ve doğum ağırlığına göre sınıflandırılarak yapılan karşılaştırma sayısı yetersizdir.

Literatürde YYBÜ'de izlenen hasta yenidoğanlarda ABH oranı %3,4-%71 gibi geniş bir aralıkta bildirilmiştir. Çalışmalar arasındaki bu farkın nedeni; tanıda farklı kriterlerin kullanılması ve özellikle de preterm bebeklerde ABH'ın uluslararası geçerli bir tanımının olmamasıdır (8, 9, 11, 118, 143, 213). Ülkemizde, Elmas A. Ve ark.'nın prematürelerde yaptığı prospektif çalışmada, ABH oranı %20 bulunmuştur (11). Elli farklı kohort çalışmasının sonuçlarının bir araya getirildiği bir sistematik derleme, prematüre ve ÇDDA bebeklerde ABH sıklığını % 25 olarak bildirmiştir. Bu derlemeye alınan çalışmaların sonuçlarının heterojen olduğu, bu durumun olguların dahil edilme kriterleri ve ABH tanısındaki farklılıklardan kaynaklandığı belirtilmiştir (214), Uluslararası veri tabanı üzerinden yürütülen çok merkezli ve çok uluslu bir kohort çalışması YYBÜ izlenen bebeklerde ABH oranını %30 olarak bildirmiştir (215).

Çalışmamızda 119 hastanın 34'ünde (%28,5) ABH saptandı ve prematüre bebeklerde ABH insidansı, önceki çalışmalarla uyumlu bulundu.

Çalışmamızda ABH oranı İUBK prematürelerde %26,8 ve AGA prematürelerde %30 bulunmuştur. Sonuçlarımız İUBK ve AGA prematürelerde ABH sıklığının benzer olduğunu göstermektedir. Gebelik haftası ve doğum ağırlığına göre İUBK ve AGA prematürelerde ABH sıklığı karşılaştırıldığında da gruplar arasında fark görülmemiştir. İUBK olan bebeklerde SK düzeyleri ve GFH AGA bebeklere benzer olduğu halde, proksimal tübül markerı olan NGAL (N-asetil-beta-D-glukozaminidazın) ve KİM-1'in (Kidney Injury Molecule-1) İUBK bebeklerin idrarlarında anlamlı olarak yüksek olduğu, bunun proksimal tübülün hipoksiye daha duyarlı olmasından kaynaklandığı bildirilmiştir (216, 217).

Çalışmamızda ABH tanısı için idrar çıkarımı, SK veya GFH temel alan klinik tanı kriterler kullanılmıştır. Böbrek hasarını gösteren biyokimyasal belirteçlerin kullanılması kliniğe yansımayan daha hafif düzeyde hasarlanmanın gösterilmesinde daha duyarlı olabilir. Yeni biyobelirteçlerle igili çalışmalar (218) devam etmekle birlikte, bu belirteçlerin henüz rutin kullanıma girmemesi ve her hastada bakılmasının pratik bir yaklaşım olmayışı nedeniyle, SK ve idrar çıkışı kritik hasta bebeklerde ABH'yı tanımlamak için standart olmaya devam etmektedir. Çalışmamızda AKIN, pRIFLE, nRIFLE ve nKDIGO tanı kriterlerinden en az birini karşılayan bebekler ABH tanısı almıştır. Literatürde farklı kriterlere göre ABH değerlendirilmesi ve karşılaştırması yapılmış olsa da, çalışmamız aynı hasta grubunda tüm kriterleri birlikte değerlendiren az sayıda çalışmadan biridir.

Çalışmamızda hastaların çoğu evre 1 veya risk grubu ABH'ya girmiş olup son dönem böbrek yetmezliği hiçbir hastada görülmedi ve renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulmadı. ABH'ın hasarlanma derecesi veya risk grubuna göre dağılımının homojen olduğu, daha çok hafif böbrek hasarının tanımlanmasında fark olduğu görüldü. AKIN ve nKDIGO kriterleri arasında da serum kreatinin artışındaki fark ve oranlar benzer olduğu için fark görülmedi. pRIFLE kriterlerinin GFH'daki azalmaya odaklanması ve serum kreatinin değerlerindeki artışa göre daha hassas olması nedeniyle, AKIN ve nKDIGO kriterlerinden daha fazla hasta tespit ettiği görüldü. Tüm prematüreler ve İUBK bebeklerde ABH sıklığının nRIFLE tanı kriterleri kullanıldığında en yüksek olduğu görüldü. Prematüre bebeklerde ABH tanısında

nRIFLE'ın pRIFLE kriterlerinden daha duyarlı bulunmasının idrar çıkarımındaki düzenlenmeye bağlı olduğu düşünüldü. Oligüri sınırının 1,5ml/kg/saat olarak alınması nRIFLE kriterleri ile daha fazla sayıda bebeğin ABH olarak tanınmasını sağlamaktadır.

Doğumdan sonraki ilk birkaç gün yenidoğanda SK, annenin kreatinin düzeylerini yansıtır ve gebelik yaşına bağlı olarak günler ile haftalar arasında değişen oranlarda azalır. Serum kreatinini hasarlanmadan çok böbrek fonksiyonunun bir temsilidir ve ilk hasarlanmadan 24 ila 48 saat sonra, böbrek fonksiyonunun en az %25 ila %50'si kaybolduğunda artar (143). Serum kreatininin GFH'ya dönüştürülmesi böbrek fonksiyonundaki düşüşün daha kolay yorumlanmasına izin vermesine rağmen, SK artmadan önce önemli sayıda nefron kaybedilebilir ve bu da GFH'daki düşüşün yorumlanmasını güçleştirmektedir (154). Ayrıca kreatinin proksimal tübül tarafından salgılanması nedeniyle GFH'yı tam temsil etmeyebilir, bu da erken dönem ABH açısından GFH'daki minimal değişiklikleri de maskeleyebilir (219). Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde ABH tanısındaki diğer problemler; kreatinin ölçümlerinin sayısının nispeten az olması, normal kreatinin ve GFH seviyelerindeki belirsizlik, nefronogenezin devam etmesi nedeniyle başlangıç/referans değerlerinin olmamasıdır (148, 156).

Çalışmamızda da ABH gelişen hastaların yaklaşık %82'sinin nonoligürik, %18'inin oligürik olduğu görüldü. Bu yenidoğanlardaki ABH'ın daha çok nonoligürük olduğunu gösteren diğer çalışmalarla uyumludur (10, 148, 220, 221). Torres de Melo ve ark. (151) pRIFLE kriterlerinin de erişkin idrar çıkarımlarına göre uyarlandığı, yenidoğanlarda toplam vucüt suyunun (vücut ağırlığının %80'i) yüksekliği, olgunlaşmamış tübüler yapılar nedeniyle idrar çıkarımının diğer yaş gruplarından daha yüksek seyrettiğini, aynı zamanda yenidoğanlarda ABH'ın daha çok nonoligürik olması nedeniyle de oligürinin <1.5ml/kg/sa olarak alınması gerektiğini savunmuşlardır. Ayrıca bu oligüri tanımıyla belirlenen ABH'ın yenidoğanlarda mortalite oranını tahmin etmede daha güvenli olduğunu göstermişlerdir. Yenidoğanlarda genellikle nonoligürik böbrek hasarı geliştiğinden ABH'ın gerçek insidansının daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (148). Farklı bir bakış açısıyla idrar çıkarımlarının fazla olması nedeniyle de ABH'ın yenidoğanlarda daha çok nonoligürik seyrettiği düşünülebilir.

Çalışmamızda, postnatal 1. haftadan sonra ABH'ya giren prematürelerin %19'unun ilk 1 hafta içinde kreatinin değerlerinde, ABH kriterlerini karşılamayan yükselmeler olduğu görüldü. Yaşamın ilk haftasında SK sıklıkla giderek düşer. Ancak birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle SK düzeylerinde dalgalanmalar olabileceği bildirilmiştir (158). Bu nedenle SK düzeyindeki değişikliklerin ABH tanısında duyarlı bir biyobelirteç olmadığı, SK'yı temel alan kriterlerin özellikle postnatal ilk 1 haftada ABH gelişimini tespit etmede yetersiz kalabileceği düşünüldü. Çalışmamızda da SK ve idrar çıkarımını temel alan AKIN ve KDIGO kriterlerinden ziyade, GFH hesabı ve idrar çıkarımına dayalı nRIFLE kriterleri prematüre bebeklerde ABH tanısı için daha duyarlı bulunmuştur.

Çalışmamızda ABH gelişen bebeklerin gebelik haftası ve doğum ağırlığı ABH gelişmeyen bebeklerden daha düşük saptandı. ABH'ya giren bebeklerin %76,4'ünü 26-31 hafta aralığındaki bebekler, %41,2'sini ise İDDDA bebekler oluşturdu ve ABH sıklığı en fazla olan grup gebelik haftası 26-31 hafta ve İDDDA (<1000 gr) olan bebeklerdi. Gebelik haftası ve doğum ağırlığı arttıkça akut böbrek hasarı sıklığının düştüğü gözlendi. Çalışmamızda lojistik regresyon analizinde düşük gebelik haftasının ABH için bağımsız bir risk faktörü olduğu, gebelik haftasının 1 hafta büyük olmasının ABH riskini yaklaşık 1,3 kat azalttığı görülmüştür. Ayesa ve ark. 29 haftanın altında doğanlarda yaklaşık %40'lık bir risk ve 26 haftanın altında doğanlarda %60'ı aşan bir ABH riski olduğunu göstermişler, bunun nefronların yaklaşık %60'ının üçüncü trimesterde oluşması nedeniyle olduğunu öne sürmüşlerdir (222). Rodriguez ve ark. ise bir otopsi çalışması aracılığıyla, prematüre bebeklerde nefron gelişiminin doğum sonrası düzeltilmiş 32 haftaya kadar devam edebileceğini göstermiştir (223). Prematürelik ve düşük doğum ağırlığının yenidoğanlarda; bozulmuş nefronogenez ile düşük nefron sayısı, renal tübüler fonksiyonda bozulma, düşük GFH ve iskemi yoluyla renal vazoregülatuar süreçlerin bozulması, yüksek renal vasküler dirence bağlı böbreğin hasarlanmaya karşı savunmasız hale gelmesi nedeniyle ABH riskini arttırdığı düşünülmektedir (224). Ayrıca prematüre ve düşük doğum ağırlıklı olan bebekler, uzun süreli yatış süresi ile sepsis, nefrotoksik ilaçların kullanımı ve dehidratasyon gibi komorbiditeler nedeniyle böbrek hasarına açıktır (142). Yapılan pek çok çalışmada prematüre doğum ve düşük doğum ağırlığı, yenidoğanlarda artmış ABH ile ilişkilendirilmiştir (157, 215, 222, 225-228). Çalışmamızda <32 hafta aralığında ABH

sıklığı %42, 32-33 hafta aralığında %14,5 ve 34-36 hafta aralığında %13,3 olarak bulunmuştur. Gebelik haftası <32 hafta olan bebekler ABH ile ilişkili olabilecek komorbiditeleri en fazla yaşayan gruptur. Gebelik haftası 32-33 hafta aralığında olanlar prematürelik ilişkili birçok morbidite açısında daha avantajlıdır ve sıklıkla beslenme yetersizliği ve kısa süreli solunumsal morbiditeler sonrası stabil bir seyir göstermektedirler. Çalışmamıza YYBÜ >72 saat yatırılan geç preterm bebekler dahil edilmiş, yatışı gerekmeyen veya kısa sürede düzelen basit sorunları olan bebekler dışlanmıştır. Geç preterm grubumuz sadece prematürelik değil daha komplike sağlık sorunları olan bebeklerden oluşmaktadır. Bu nedenle geç preterm bebeklerimizde ABH sıklığının orta preterm gruba benzer bir oranda bulunduğunu düşünüyoruz. Jetton ve ark. çok merkezli ve çok uluslu kohort çalışmalarında ABH sıklığını 22-28 hafta aralığındaki bebeklerde %47,9, 29-35 hafta aralığında %18,3 ve ≥36 hafta %36,7 olarak bildirmişler. Gebelik haftasına göre ABH insidansındaki bu 'U' şeklindeki değişimin 29-35 hafta aralığındaki bebeklerin kritik hasta olmayıp prematüre oldukları için YYBÜ yatıyor olmalarına ve az oranda komorbid sorunları olmasıyle ilişkilendirmişlerdir. Term bebeklerde ABH insidansının yüksek olmasını ise sıklıkla perinatal asfiksi, mekonyum aspirasyon sendromu veya sepsis gibi yüksek morbidite ve mortalite içeren sorunlara sahip olmalarına bağlamışlardır (215). Çalışmamızda ABH riskinin ve aynı bebekte çoklu ABH sıklığının da gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça arttığı görüldü.

Çalışmamızda ABH gelişen ve gelişmeyen hastaların cinsiyet dağılımı, anne yaşı ve çoğul gebelik oranları benzer bulunmuştur. Literatürde ABH insidansının kız ve erkek bebekler arasında eşit olduğu bildirilmektedir (118, 125). Ancak ABH'yı erkek bebeklerde daha sık bulan çalışmalar da vardır (229).

Çalışmamızda ABH olan bebeklerin maternal ve antenatal özellikleri ABH olmayan bebeklere benzer saptanmıştır. Maternal veya plasental faktörlerin, ABH ile doğrudan ilişkisini inceleyen çalışmalar az sayıda olsa da erken doğum veya düşük doğum ağırlığına neden olduğu bilinmektedir. Elmas ve ark. (11) yaptıkları çalışmada maternal risk faktörlerinin ABH gelişen ve gelişmeyen bebeklerde farklı olmadığını göstermiştir. Antenatal dönemde önemli risk faktörlerinden biri de annenin kullandığı nefrotoksik ilaçlardır. Cataldi ve ark. annenin, gebelikte kullandığı antibiyotikler ve

non-steroid anti-inflamatuar ilaçların fetüs ve yenidoğanda böbrek hasarı açısından kötü etkileri olduğunu göstermişlerdir (118). Birçok çalışmada prenatal dönemde non-steroid anti-inflamatuar ilaca maruz kalmanın; fetüste vazokonstrüksiyon, renal papiller atrofi, bozulmuş idrar konsantrasyon yeteneği ve geri dönüşümü olmayan akut böbrek hasarına neden olduğu gösterilmiştir (138, 139, 230). Bizim çalışmamızda ABH gelişen ve gelişmeyen bebekler arasında maternal nefrotoksik ilaç kullanımı açısından fark saptanmamıştır.

Doğum sırasında asfiksi ve solunum güçlüğü yaşayan bebeklerde ABH oranının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Beyin ve adrenal bez gibi yaşamsal organlara kan akımını arttırmak için 'dalma refleksi' aktive olur. Bu refleks etkisi ile; gastrointestinal sitem, deri ve böbrek gibi organlara giden kan akımı azalmaktadır (131, 231). Cuzzolin ve ark. da prematüre bebeklerde, düşük APGAR skorunun ve entübasyonun ABH'yı arttırdığını, entübasyon öyküsü olan bebeklerde de ABH riskinin yaklaşık 4 kat yüksek olduğunu göstermiştir (232). Cataldi ve ark. yaptıkları vaka kontrol çalışmasında düşük APGAR skoru olan prematürelerde ABH riskinin yaklaşık 2 kat arttığını göstermiştir (118). Kaur ve ark. da asfiksi gelişen bebeklerde ABH insidansını %41,7 saptamış, orta derecede asfiktik bebeklerde %9,1 olan ABH insidansının şiddetli asfikside %56'ya kadar arttığını göstermiştir (233). Çalışmamızda ABH gelişen ve gelişmeyen bebeklerde 1. ve 5.dakika APGAR skorunun daha düşük, doğumda entübasyonun daha fazla olduğu görülmüştür. Çalışma süresince sadece 2 hastada ileri resüsitasyon ihtiyacı olmuştur.

Metabolik asidoz, düşük pH ve yüksek laktat düzeyleri anaerobik metabolizmanın devreye girdiğini ve doku perfüzyonunun ciddi düzeyde bozulduğunu gösteren bulgulardır (234). Çalışmamızda kord kan gazı pH'sı, metabolik asidoz sıklığı ve laktat düzeyleri ABH gelişen ve gelişmeyen bebeklerde benzer bulunmuştur. Bunun çalışmaya alınan bebeklerde doğum sırasında ciddi hipoksi ve asfiksi gelişmemesi nedeniyle olduğu düşünülmüştür. Kohortumuzun prematüre ve riskli bebeklerden oluşuyor olması nedeniyle sezaryen oranlarımız yüksektir. Doğum şekli ile ABH gelişimi arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızda prematürelik ile ilişkili komplikasyonlar incelendiğinde ABH gelişen bebeklerde; RDS varlığının riski 5 kat arttırdığı saptanmıştır. Ayrıca ABH gelişen bebeklerde invaziv ve noninvaziv ventilasyon ihtiyacı ve süresi de daha yüksek

bulunmuştur. Prematürelerde yaygın olan RDS gibi pulmoner sorunlar ve pozitif basınçlı ventilasyon azalmış kalp debisine yol açarak, renal perfüzyon ve GFH'da düşüşe neden olmaktadır (8). Hentschel ve ark. yenidoğanlarda, RDS'nin şiddeti ile böbrek fonksiyon bozukluğu derecesinin ilişkili olduğunu göstermiştir (119).

Prematürelerde hemodinamik anlamlı PDA, belirgin soldan sağa şant ile sistemik kan akımını azaltarak renal kan akımının bozulmasına neden olur (118). Hem hemodinamiyi bozması hem de kapatma tedavisinde kullanılan nefrotoksik ilaçlar nedeniyle PDA, ABH gelişimi önemli bir risk oluşturmaktadır. Tedavide kullanılan non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar; akut interstisyel nefrit, vazodilatör prostaglandin üretiminin inhibisyonu, vazokonstriktif renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu ve GFH düşüşü gibi nefrotoksik etkilere sahiptir (135). Leonhardt ve ark. tarafından kapatma tedavisi için verilen ibuprofen gibi nefrotoksik ilaçların da ABH gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (132). Balachander ve ark. da PDA kapatma tedavisi olarak ibuprofen kullanan bebeklerde, ABH insidansının daha yüksek olduğunu belirtmiştir (235). Çalışmamızda tek değişkenli analizde, hemodinamik anlamlı PDA varlığının ABH riskini 3,6 kat arttırdığı, non-steroid anti-inflamatuar ilaç kullanımın ise ABH ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Sepsis, trombositopeni, aktif kanaması olan ve ABH gelişme riski yüksek prematürelerde, PDA kapatma tedavisinde öncelikli olarak parasetamolün tercih edilmesi nedeniyle non-steroid anti-inflamatuar ilaç kullanımının ABH gelişimine etkileri tam olarak gösterilememiş olabilir.

Akut kan kaybının, sistemik kan akımı ve renal perfüzyonun azalması nedeniyle ABH'ya neden olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda da pulmoner ve intraventriküler kanamanın ABH riskini yaklaşık 4,9 kat arttırdığı görüldü. Kanamanın önemli nedenlerinden olan İVH, prematüre bebeklerde yaşamın ilk haftasında önemli bir komplikasyondur. Bu dönemde sıvı hemostazı oldukça hassas bir denge gerektirir ve organ fonksiyonları için oldukça önemlidir (33). Al-Mouqtad ve ark. İVH'ın böbrek yetmezliğine yol açabilecek sistemik hipotansiyon ve asidoza neden olduğunu savunmuş, IVH'lı bebeklerde ABH gelişme riskinin 2,3 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (236). Ayrıca hemodinamik dengesizlikler nedeniyle ABH gelişen bebeklerin de kanamaya daha çok meyilli olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (237, 238). Backhoum ve ark. çalışmalarında NEK görülen bebeklerin %42,9'unda ABH geliştiğini saptamış ve NEK'in hipotansiyon, sodyum dengesizliği, asidoz ve

inflamatuar sitokinlerde artış nedeniyle ABH'ya zemin hazırladığını öne sürmüşlerdir (239). Nillsen ve ark. (240) NEK'in neden olduğu inflamatuar kaskadın mikrodolaşımı bozarak ilerleyici afferent arteriolar daralmaya ve renal tübüllerde artan basınç nedeniyle glomerüler filtrasyon kaybına yol açtığını göstermiştir. Quian ve ark. da NEK'li yenidoğanlarda ABH riskinin yaklaşık altı kat arttığını bildirmiştir (241). Çalışmamızda NEK ile ABH arasında ilişki saptanmamıştır. Bu durum kohortumuzda NEK insidansının düşük olması ile de ilişkili olabilir. ABH gelişen hastalarda NEK açısından fark görülmese de enteral beslenmeye geçiş süresinin uzun olduğu görüldü. Beslenme intoleransı ve ABH'nın renal ve gastrointestinal perfüzyonun birlikte bozulmasına yol açan; sistemik kan akımında azalma, inflamasyon, sepsis ve diğer prematürelik ilişkili sorunlara bağlı gelişen komormid durumlar olduğu düşünüldü.

Prematürelerde immatür cilt ve mukozalardan artmış insensibl sıvı kaybı ile birlikte idrar konsantrasyon kapasitesinin düşük olması nedeniyle kolaylıkla dehidratasyon gelişebilmektedir. (119). Sıvı kayıpları hızlıca giderilmediğinde ABH gelişebilir. Çalışmamızda da ABH gelişen bebeklerde patolojik kilo kaybının (>%15) fazla olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda geç sepsisin ABH için önemli bir risk faktörü olduğu görüldü. Prematürelerde, maternal IgG antikorlarının transplasental geçişinin büyük oranda üçüncü trimesterde gerçekleşmesi nedeniyle humoral immün yanıt azalmıştır. Bunun yanı sıra preterm bebeklerde; doğal öldürücü hücrelerin ve monositlerin aktivasyonu, nötrofilik öldürme ve kompleman fonksiyonları da yetersizdir (242). Ayrıca, invaziv tıbbi prosedürlere sık ihtiyaç duyulması, prematüre bebeklerde hastane kaynaklı enfeksiyon riskini artırmaktadır (243). Sepsis, yenidoğanlarda çoklu organ yetmezliğinin önemli bir nedenidir. Sepsisin, sistemik inflamasyonla ilişkili hipotansiyon ve renal perfüzyonun bozulmasına bağlı ABH'ya neden olduğu bilinmektedir. Ancak, normotansif prematürelerde de ortaya çıkması nedeniyle daha çok mikrosirkülasyonu bozarak böbrek üzerine doğrudan etkili olduğu düşünülmektedir (244). Momtaz ve ark. (245) verilerin retrospektif olarak toplandığı ve ağırlıklı olarak term bebeklerden oluşan kohort çalışmalarında, ABH gelişen yenidoğanların %77,5'inde en önemli predispozan faktörün sepsis olduğu saptamış, sepsisin neden olduğu ABH olgularında mortalite oranının (%30) en yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Prayong ve ark. da ABH'ın en sık nedeninin sepsis (%30.9) olup, ölüm

riskini yaklaşık 14 kat arttırarak en yüksek ölüm oranına sahip olduğunu göstermiştir (246). Mathur ve ark. nın kohort çalışmasında da sepsis görülen bebeklerin %26'sında ABH geliştiği görülmüştür (247). Çalışmamızda da ABH gelişen bebeklerin %73,5'inde geç sepsis öyküsü bulunduğu, ABH ataklarının %53,4'ünde de sepsisin ABH'ın asıl nedeni olduğu saptanmıştır. Çok değişkenli logistik regresyon analizinde geç sepsisin, gebelik haftası ile birlikte ABH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Geç sepsis geçirmenin prematürelerde ABH görülme olasılığını 3,16 kat arttırdığı saptanmıştır. Kültürlerde üretilen mikroorganizmalar ile ABH ve mortalite arasında ilişki saptanmadı.

Yenidoğanlarda ABH patogenezinde yer alan en önemli patoloji böbrek kanlanmasının bozulmasıdır. Prematürelerde görülen RDS, kanama, PDA, sepsis gibi klinik komplikasyonlar ve patolojik sıvı kaybı gibi durumlarda sistemik kan akımının azalması sonucu böbrek kanlanması bozulmaktadır. Hipotansiyon ve sistemik hipoperfüzyon bulguları olan yenidoğanlarda sıvı resüsitasyonu yanı sıra, inotrop ve vazopressörlerin kullanımı yaygındır. Çalışmamızda, ABH gelişen ve gelişmeyen hastalarda hipotansiyon oranlarının benzer olduğu, ancak ABH gelişen hastalarda inotrop ve/veya vazopressör kullanımının fazla olduğu, ABH'ın inotrop ve/veya vazopressör ihtiyacı bir tane olanlarda 1,5 iki ve üzerinde olanlarda ise yaklaşık 6 kat yüksek olduğu görüldü. Literatürde de birçok çalışma inotrop kullanan hastalarda ABH'ın daha sık olduğu bildirmektedir (9-11, 248). Yaşamın ilk haftasında hipotansiyonu olan ÇDDA bebeklerin %40'ında hedef organ hasarı geliştiği, en sık olarak da ABH (%25,2) görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca hipotansiyona yönelik kullanılan inotrop ve vazopressör tedavilerin yoğunluğunu gösteren vazoaktif inotrop skorunun yüksek olmasının ABH için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (249). Lee ve ark. inotrop kullanan bebeklerde ABH riskinin 2,6 kat arttırdığını göstermiştir (248).

Umbilikal katater kullanımı, prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yaygındır. ABH gelişen hastalarda umbilikal katater kullanımının daha fazla olduğu gösterilmiştir (250). Umbilikal katater kullanımı özellikle de arteriyel yerleşimliler tromboz veya vazospazm yoluyla da renal kan akımını bozabilir (251). Ayrıca katater

kullanımı sepsise yatkınlığı da arttırmaktadır (252). Çalışmamızda da umbilikal katater kullanımının ABH olan bebeklerde daha fazla olduğu görüldü.

Kuiper ve ark. (253) mekanik ventilasyonun pulmoner inflamatuar reaksiyonu ve inflamatuar mediatörlerin salınımını tetikleyerek veya hemodinamik bozulma nedeniyle ABH gelişimine yol açabileceğini öne sürmüştür. Koyner ve ark. da mekanik ventilasyonun intratorasik basınçtaki artış nedeniyle mediastinal ve pulmoner vasküler yapılara baskı yaparak kalbe venöz dönüşü ve kalp debisini azaltacağını, renin anjiotensin ve vazopressin gibi nörohumoral sistemleri etkileyebileceğini öne sürmüştür (254). Yapılan birçok çalışmada ABH gelişen hastaların mekanik ventilatör ihtiyacının ve kullanım süresinin daha uzun olduğu gösterilmiştir (250, 255-261). Bir sistematik derleme, kritik hastalarda invaziv mekanik ventilasyonun ABH riskini üç kat arttıran bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (256). Yuanyuan ve ark. (257) invaziv mekanik ventilasyonun, non-invaziv ventilasyona göre daha yüksek ABH riskine sahip olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca bu hastalarda toplam oksijen kullanım süresi ve BPD daha fazladır (260). Askenazi ve ark. (262) prematüre bebeklerde ABH'ın bağımsız olarak BPD ve ölüm ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda da literatüre uygun olarak ABH gelişen bebeklerde, invaziv mekanik ventilasyon varlığı, mekanik ventilasyon (invaziv, non-invaziv) süresi, toplam oksijen ihtiyacı süresi ve BPD insidansının daha fazla olduğu görüldü.

Çalışmamızda ABH gelişen bebeklerde yatış süresinin daha uzun olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda da ABH gelişen hastalarda morbidite oranlarının daha fazla, yatış sürelerinin daha uzun ve bunlara parelel olarak da hastane maliyetlerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (10, 263-266). Ayrıca kritik hastalar dışında da ABH'ın hastane yatış sürelerini uzattığı gösterilmiştir (267-269).

Çalışmamızda preterm İUBK grubunda ABH'ya eşlik eden risk faktörleri ayrıca incelenmiştir. Bu grupta da gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça ABH sıklığının arttığı görülmüştür. Önceki çalışmalar preeklampsinin anne ve bebekte proinflamatuar süreçleri indükleyerek böbrek hasarına neden olabileceğini göstermiştir (270, 271). Çalışmamızda preeklampsi de dahil olmak üzere antenatal özelliklerin ABH açısından risk oluşturmadığı görülmüştür.

Gelişmiş ülkelerde İUBK'nın en önemli nedeni uteroplasental yetmezliktir. Bu bebeklerde plasental vasküler disfonksiyon, umbilikal damar direncini artmasına, bunun sonucunda oluşan hipoksi ise serebral damar direncinin azalmasına (SPO <1) neden olmakta ve böylece beyin koruyucu etki ortaya çıkmaktadır (272). AREDF de ciddi plasental yetmezliğin en önemli bulgularından biridir (273). Antenatal dönemde şiddetli İUBK ve doppler bozuklukları olan bebeklerde; fetal kan akımının redistribüsyonu ve beyin koruyucu etki nedeniyle böbrek kanlanması bozulmaktadır (274, 275). Ciddi plasental yetmezlikle uyumlu doppler ultrasonografi bulgularının İUBK bebeklerde kötü perinatal sonuçlarla ilişkisi bilinmektedir. Bu hastaların postnatal takiplerinde; antenatal dönemde etkilenen organ fonksiyonları, risk oluşturan ve eşlik edebilecek hastalıklar açısından yakından izlemi önemlidir. Çalışmamızda ABH gelişen İUBK bebeklerde ciddi plasental yetmezlikle uyumlu doppler ultrasonografi bulgusu kabul ettiğimiz; AREDF ve/veya SPO <1 görülme oranının yaklaşık 2 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca ABH gelişen bebeklerin %77'sinde, gelişmeyenlerin ise %48'inde VA 3p altındadır. Ancak doppler bulguları ve VA<3p olanların oranı istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Bu durum, hasta sayısının istatistiksel anlamlılığı test edecek büyüklükte olmayışı (Tip-2 istatistiksel hata) ile açıklanabilir. Çalışmamızın örneklem büyüklüğü preterm İUBK bebeklerde ABH insidansını belirlemeye ve AGA pretermlerle karşılaştırmayı hedef alarak hesaplanmıştır. Bu nedenle hasta sayımız alt grup karşılaştırmaları için yeterli olmayabilir. Bulgularımız antenatal doppler ultrasonografi ile saptanan ciddi plasental yetmezliğin postnatal dönemde ABH gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu ilişkinin netlik kazanması için örneklem büyüklüğünün daha fazla olacağı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tüm kohortta tanımladığımız ABH risk faktörlerinden; düşük APGAR skoru, doğum odasında entübasyon, RDS, hemodinamik anlamlı PDA, kanama, invaziv ventilasyon ve geç sepsisin preterm İUBK bebeklerde de ABH riskini arttırdığı gösterilmiştir. Umbilikal ven kateteri, inotrop ve nefrotoksik ilaç kullanımı ABH gelişen İUBK pretermlerde de yüksek saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Patolojik kilo kaybının İUBK olan hastalarda az olduğu görüldü. Bauer ve ark. SGA bebeklerde kilo kaybının daha az olduğunu bildirmiş, bunun AGA bebeklere göre ilk hafta diürezlerinin daha az olmasına bağlamışlardır (276). Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde geç sepsisin İUBK preterm bebeklerde de

ABH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve ABH görülme olasılığını yaklaşık 18 kat arttırdığı saptanmıştır.

Nefrotoksik ilaçların, yenidoğanlarda ABH'ın yaygın ve potansiyel olarak önlenebilir bir nedeni olarak önemi giderek daha fazla tanınmaktadır. Yenidoğanlarda ilaçların çoğunun ağırlıklı olarak böbrekler yoluyla atılması ve tübüler hiperfiltrasyon nefrotoksisiteyi arttırmaktadır (232). Ek olarak, doğum sonrası devam eden nefronogenez sırasında alınan nefrotoksik ilaçlar nefron oluşumunu engelleyebilmektedir (277). Erika ve ark. (278) nefronogenezin tamamlanmadığı ileri derece prematürelerde ABH'ın daha sık görüldüğünü, ÇDDA bebeklerin %87 kadarının yatışları sırasında en az bir nefrotoksik ilaca maruz kaldığını, nefrotoksik ilaç kullanımı ve kümülatif dozunun bu bebeklerde daha fazla olduğunu göstermiştir. Simeoni ve ark. (279) ilaç toksisitesinin erken doğmuş bebeklerde ABH vakalarının %50'sinde rol oynadığını göstermiştir. Moffett ve ark. (280) kritik olmayan hastalarda bile nefrotoksik ilaçlara maruz kalındığında yaklaşık %30 oranında ABH geliştiğini göstermiştir. Çalışmamızda nefrotoksik ilaç ve diüretik kullanımının ABH gelişen hastalarda daha fazla olduğu görüldü. Furosemid yenidoğanlarda sıvı ve elektrolit yönetiminde yaygın olarak kullanılan bir loop diüretiği olarak bilinmektedir. Kohortumuzda da en yaygın kullanılan diüretik furosemidtir. Furosemidin birçok çalışmada nefrotoksik etkileri nedeniyle ABH'ya neden olduğu gösterilmiştir (118, 281, 282).

Çalışmamızda, sık kullanılan nefrotoksik ilaçlardan; aminoglikozidler, vankomisin, meropenem, opioid ile kafein kullanımının ABH gelişen bebeklerde daha fazla olduğu görülmüştür. Aminoglikozid gentamisin, ampisilin ile birlikte yenidoğan sepsisinin tedavisinde ilk seçenek ampirik antibiyotik kombinasyonudur (283). Aminoglikozidler tamamen idrarla atılır, proksimal tübülde lizozomal fosfolipazın inhibisyonu ile oksidatif strese, intrarenal vazokonstriksiyona ve glomerüler hemodinamiyi bozan glomerüler mezangial hücre kasılmasına neden olmaktadır (224). Yenidoğanlarda, yoğun maruziyet nedeniyle aminoglikozidlerin ABH gelişimindeki rolünü belirlemek zordur. Aminoglikozidlerin, serum kreatinindeki artıştan bağımsız proksimal tübüler hasarı gösteren üriner biyobelirteçlerde yükselmeye neden olduğu gösterilmiştir (284, 285).

Vankomisin, gram pozitif bakterilerin hücre duvarı sentezini bozan bakterisidal etkili, tamama yakını böbrekten atılan bir glikopeptiddir (286). Geç sepsiste sık kullanılan antibiyotiklerden birisi olan vankomisinin yenidoğanlarda immatür böbrek fonksiyonları nedeniyle etkileri tam olarak bilinmemektedir (287). Nefrotoksisitenin, proksimal tübül üzerinde oksidatif etkilerin oluşturduğu hasar nedeniyle olduğu öne sürülmektedir (288). Ayrıca vankomisin alan yenidoğanlarda eşlik eden diğer risk faktörlerinin varlığı nedeniyle aminoglikozid veya piperasilin/tazobaktam ile birlikte kullanıldığında nefrotoksisite riskini arttırdığı gösterilmiştir (289, 290). Xuzhen ve ark. (291) vankomisin ilişkili ABH insidansının önemini ve yüksek risk altındaki hastalarda vankomisin kullanımında dikkatli olunması gerektiğini savunmuştur. Piperasilin ise tübüler sekresyon ile renal klirensi inhibe etmektedir ve vankomisin ile kombinasyonunun, proksimal tübül hücrelerinin doğrudan toksisitesine neden olduğu gösterilmiştir (292). Çalışmamızda yer alan riskli yenidoğanlarda vankomisin ile birlikte daha az nefrotoksik ilaç kombinasyonlarının tercih edilmesi ve kullanımının az olması nedeniyle pip/tazobaktamın ABH ile ilişkili bulunmadığı düşünüldü.

Meropenem, kritik hastalarda hastane enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde sıklıkla kullanılan geniş spektrumlu bir beta laktamdır (293). Sepsis nedeniyle YYBÜ'de sık kullanılan antibiyoterapilerden biridir ve nefrotoksik etkileri bilinmektedir (294). ABH gelişen hastalarda nefrotoksisiteden ve organ disfonksiyonundan korunmak için farmokokinetik etkileri nedeniyle optimal dozaj rejimleri geliştirilmektedir (295).

Yenidoğanda opioid kullanımı ve ABH ilişkisi net tanımlanmamıştır. Opioid kullanımının ABH açısından riskli olduğunu bildiren çalışmalar vardır (296, 297). Opioid kullanımı; nöroendokrin ve parasempatik sinir sitemi etkileri, rabdomiyoliz ve dehidratasyon nedeniyle ABH için risk oluşturmaktadır (298). Yapılan bazı çalışmalarda kafein kullanımın ABH açısından koruyucu olduğu gösterilmiştir (299, 300). Çalışmamızda ise kafein kullanımın ABH gelişen prematürelerde daha yüksek olduğu görülmüştür. Küçük prematürelerde kafeinin BPD'nin önlenmesindeki yaygın kullanılması ve bu bebeklerde ABH'ın sık görülmesi nedeniyle, kafein kullanımı ve ABH birlikteliğinin komorbid durumlar olduğu düşünülmüştür. Diğer nefrotoksik ilaçlardan amfoterisin B (224), asiklovir (301), prostoglandin (302) ve flukonazol (303) kullanımının, ABH gelişen ve gelişmeyen hastalarda benzer olduğu görüldü.

Çalışma grubumuzda amfoterisin B, asiklovir ve prostoglandin kullanımlarının az olması nedeniyle ABH gelişimi üzerine etkileri net değerlendirilememiştir. Flukonazol profilaksisi ise küçük prematüre bebeklerde yaygın bir uygulamadır ve diğer antifungal tedavilere göre daha az nefrotoksiktir. Yenidoğanda ABH; risk faktörleri, önleme stratejileri, seyri, kısa ve uzun vadeli sonuçlar açısından önemlidir. Nefrotoksik ilaç kullanımı önlenebilir ABH nedenleri arasındadır. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde potansiyel önleyici bir strateji olarak sistematik izleme programı uygulanmasının nefrotoksik ilaç kullanımını azaltığı gösterilmiştir (304, 305) .

Birçok hemodinamik değişikliğin gerçekleştiği yaşamın ilk haftası ABH gelişimi açısından riskli bir dönemdir. Çalışmamızda, bebeklerin %41'inde ilk haftada, %59'unda ise postnatal 1. hafta sonrasında ABH geliştiği görüldü. Gelişmiş ülkelerde, giderek daha küçük ve riskli bebeklerin yaşatılması, buna bağlı prematürelik ilişkili komplikasyonlar, sepsis ve nefrotoksik ilaç kullanımının yaygın oluşu nedeniyle ABH gelişme oranları da artmaktadır. Gelişmemiş ülkelerde ise ABH nedenleri arasında primer böbrek hastalıkları ilk sıralarda yer almaya devam etmektedir (306). Primer böbrek hastalığı olan bebeklerin dışlandığı çalışmamızda ABH nedenleri arasında ilk sırayı sepsis (%53,4) alırken, onu kardiyopulmoner arrest (%8,9), geçirilmiş majör cerrahi (%8,9), septik şok (%4,4) ve hemorajik şokun (%2,2) izlediği görüldü. ABH'ın en yaygın nedeninin prerenal böbrek hasarı olduğu bilinmektedir (142). Yenidoğanlarda yapılan çalışmalarda sepsis ve intravasküler sıvı kaybının ABH'ın en önemli nedenlerinden olduğu gösterilmiştir (129, 307, 308). Kardiyopulmoner arrest, septik şok, hemorajik şok intravasküler sıvı hacminde azalmaya neden olarak böbrek kanlanmasını bozmaktadır. Geçirilmiş majör cerrahi de hemodinamik insitabilite, stres ve ek komorbid durumlar nedeniyle ABH gelişimine zemin hazırlamaktadır (309). Sepsis sistemik inflamasyonla ilişkili bozulmuş hemodinami, hipotansiyon ve renal perfüzyon bozukluğuna bağlı ABH'a neden olmaktadır. Sepsiste endotoksin/egzotoksin aracılı olarak tümör nekroz faktör alfa (TNF alfa), nitrik oksit (NO) gibi sistemik inflamatuvar mediatör salınımı artmaktadır (244). TNF alfa akut faz reaksiyonu oluşturur ve NO sentazı indükleyerek NO üretimini arttırır (310). NO sistemik vazodilatasyon sonucu arjinin/vazopressin ve renin anjiotensin siteminin aktivasyonu ile renal damarlarda vazokonstrüksiyona neden olarak böbrek kan akımını bozmaktadır (311). NO üretimi, reaktif nitrojen

ürünlerinin artmasına ve renal tübüler hücrelerde apoptozise neden olan kaspazların aktivasyonuna da yol açar (312). Sitokin fırtınası eş zamanlı olarak pıhtılaşma kaskadını aktive eder ve fibrinolizi bozar, mikrovasküler tromboza yol açar (313). Bu sitokin aracılı endotel hasarı ve bozulan mikrodolaşım, sepsis ilişkili organ yetmezliğinin patogenezindeki önemli faktörlerdendir ve böbrekler en çok etkilenen organlardandır (244). Sepsis hem bozulmuş hemodinami hem de sitokin aracılı bozulan mikrodolaşım nedeniyle renal kan akışını azaltmakta, prerenal ABH'a neden olmaktadır. Çalışmamızda ABH ataklarının %22,2'si net bir sebebe bağlanamamıştır. Bu olgularda prematüritelik ilişkili komplikasyonlar, insensible sıvı kayıpları ve nefrotoksisitenin farklı kombinasyonlar halinde ABH'ya zemin hazırladığı düşünülmüştür.

Akut böbrek hasarı, yenidoğanlarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Literatürde %10-%70 aralığında değişen yüksek ölüm oranları bildirilmiştir (8, 11, 124, 125, 250, 264, 314). Bu oransal fark çalışmalara dahil edilen hastaların ABH gelişimi ve mortalite açısından heterojen risklere sahip olmasına bağlıdır. Çalışmamıza YYBÜ'de izlenen hasta prematüre bebekler dahil edilmiş, ancak yaşamın ilk 3 günü içerisinde ölen veya taburcu edilen bebekler çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamızda ABH gelişen prematürelerde mortalite oranı %14,7 bulunmuş ve ABH'ın mortaliteyi yaklaşık 7 kat arttırdığı saptanmıştır. Bulgularımızla uyumlu olarak, Kriplani ve ark. (259) ABH'nın mortaliteyi yaklaşık 5,5 kat, Vesna ve ark. (9) ise yaklaşık 7,5 kat arttıran bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Literatürle uyumlu olarak, çalışmamızda oligürik ABH gelişen hastalarda mortalite oranı daha yüksek saptanmıştır (8, 11, 141).

Prematürelerde nefron sayısının azlığı, nefronogenezin devamı, olgunlaşmamış böbrek tarafından kreatininin tübüler rezorpsiyonu nedeniyle küçük gebelik haftalarında GFH'ın düşük, SK'nın yüksek olduğu bilinmektedir (219). Çalışmamızda postnatal 1. Gün, gebelik haftası ne kadar küçükse BUN değerlerinin o kadar yüksek olduğu, GFH'ın ise düşük olup gebelik haftası büyüdükçe arttığı saptandı. SK'nın gebelik haftası arttıkça yükseldiği görülse de korelasyon analizinde anlamlı bir doğrusallık görülmedi, bunun SK'nın prematürlerde postnatal 1. gün anne kreatinini yansıtması ve birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle olduğu düşünüldü.

Bazal tetkiklere bakıldığında; gebelik haftası ne kadar küçükse BUN değerlerinin ve SK'nın o kadar yüksek olduğu, GFH'ın ise düşük olduğu görüldü.

Çalışmamızda ABH gelişen hastalarda postnatal 1. gün; serum kalsiyum, albümin değerlerinin daha düşük, fosfor düzeylerinin ise daha yüksek olduğu görüldü. Aynı zamanda ABH gelişenlerde bazal BUN değerlerinin daha yüksek, albümin ve GFH değerlerinin daha düşük olduğu saptandı. Prematüre yenidoğanlarda doğum sonrası düşük GFH, olgunlaşmamış tübüller ve asfiksi nedeniyle hiperfosfatemi ve geçici hipokalsemi görülebilmektir (315, 316). Ayrıca prematüre bebeklerde serum albümin düzeylerinin düşük olduğu, bu düşüklüğün ise mortalite ve morbiditelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (317). Kolloid ozmotik basıncı, intravasküler sıvı homeostazının temel faktörlerindendir ve albümin onkotik basıncın ana belirleyicisidir (318). Düşük albümin düzeyleri intravasküler volüm azalmasına ve böbrek perfüzyonunun bozulmasına yol açabilir. BUN yüksekliği ise bu hastalarda intravasküler völümün azlığı veya böbrek perfüzyon bozukluğunun göstergesi olabilir. Böbrek işlevinin temsili olan GFH, yine renal kan akımının azalması nedeniyle düşük saptanmış olabilir (319). ABH gelişen bebeklerde bazal BUN değerlerinin daha yüksek, albümin ve GFH değerlerinin düşük olması, ABH kliniğinden önce prerenal hasarlanmanın başladığını düşündürmektedir.

Prematüre bebeklerin idrar çıkarımının izlenmesi ABH tanımı ve seyri açısından önemlidir. Çalışmamızda ABH gelişen ve gelişmeyen bebeklerde postnatal ilk idrar çıkarım zamanı incelendiğinde fark görülmedi, bunun yenidoğanlarda ilk gün idrar çıkarımlarının düşük ve değişken seyredebilmesi nedeniyle olduğu düşünüldü. Prematürelerde renal konsatrasyon kapasitesinin düşük, natriürez ve diürezin fazla olması nedeniyle erken postnatal dönemde sıvı kaybı gelişebilir (320). Çalışmamızda ABH gelişen bebeklerde ilk 7 gün idrar miktarının gelişmeyenlere göre daha yüksek, buna paralel olarak postnatal dönemde patolojik kilo kayıplarının da daha fazla olduğu görüldü. Bu bulgular intravasküler volüm azlığına bağlı prerenal etkilenmenin ABH kliniğinden önce başladığı düşüncesini desteklemektedir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı tek merkezin verilerini göstermesi ve az sayıda hasta ile yürütülmüş olmasıdır. Hasta sayısının az olması alt grup değerlendirmelerinde tip 2 istatistiksel hataya neden olabilmektedir. Ayrıca hasta

sayısının az olması nedeniyle mortalite üzerine etkili tüm risk faktörlerini birlikte değerlendirecek çoklu regresyon analizi yapılması da mümkün olmamıştır. Bir diğer kısıtlılığımız, böbrek hasarının yanlızca klinik tanı kriterleriyle SK, idrar çıkarımı ve GFH temel alınarak değerlendirilmiş olması, tübül hasarı ve fonksiyonlarını gösteren biyobelirteçlere yer verilmemesidir. Üriner biyobelirteçlerin incelenmesi özellikle İUBK bebeklerde subklinik böbrek hasarının gösterilmesinde fayda sağlayabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda YYBÜ'de üç günden uzun süre izlenen prematüre bebeklerde ABH insidansı %28,5 bulunmuştur. İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan bebeklerde ABH sıklığı AGA preterm bebeklere benzer saptanmıştır. Çalışmamızda farklı tanı kriterleri karşılaştırılmış ve nRIFLE kriterlerinin prematüre bebeklerde ABH'yı saptamada diğerlerinden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Oligüri sınırının 1,5ml/kg/saat olarak alınmasıyla nRIFLE kriterlerinin riskin başladığı prerenal böbrek hasarı evresinde hastaları belirleyerek renal etkilenme oluşmadan önleyici girişimlere olanak sağlayabileceği, bu nedenle de preterm bebeklerde ABH tanısında en uygun kriter olduğu düşünülmüştür. Akut böbrek hasarı ataklarının %53,4'ü geç sepsis ile eş zamanlı olarak gelişmiş ve ağır sepsis ilişkili ABH olarak düşünülmüştür. Ayrıca ABH gelişen prematürelerin %73,5'inde geç sepsis öyküsü mevcuttur. Düşük gebelik haftası ve geç sepsis ABH için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda hastaların çoğu evre 1 veya risk grubu ABH olarak tanımlanmış olup, bebeklerin tümünde renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulmadan ABH gerilemiştir. Yine de ABH gelişen bebeklerde mekanik ventilasyon süresi ve hastane yatışları daha uzun, BPD ve mortalite oranları daha yüksek bulunmuştur. Düşük doğum ağırlıklı ve prematüre olan bebekler; azalmış nefron sayısı, uzun süreli yatış ve ek komorbid durumlar nedeniyle böbrek hasarı gelişimi açısından risklidir. Bebek ne kadar prematüre ise ABH riskinin o kadar fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ABH gelişen bebeklerin yaklaşık dörtte birinde ABH'ın tekrarladığı tespit edilmiştir. Akut böbrek hasarı prematüre bebeklerde YYBÜ izlemleri boyunca artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1) Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde, 01.08.2020-01.08.2021 tarihleri arasında <37 hafta doğan bebeklerin dahil edildiği prospektif kohort çalışması yürütüldü.

2) Prematüre bebeklerden oluşan kohortumuz preterm İUBK ve preterm AGA bebeklerden oluşan iki gruba ayrıldı. Preterm İUBK grubundaki bebeklerin gebelik haftası 31^{+5} (29^{+1}-34^{+3}) hf ve doğum ağırlığı 1377 (965-1663) gr; pretem AGA grubundaki bebeklerin ise gebelik haftası 30^{+3} (27^{+5}-32^{+5}) hf iken doğum ağırlığı 1545 (1165-1945) gr bulundu. Preterm AGA grubundaki bebeklerin gebelik haftası, preterm İUBK grubundaki bebeklerin ise doğum ağırlığı daha düşüktü. Preterm İUBK grubunda kız bebeklerin sayısı daha yüksek saptandı.

3) Preterm İUBK bebeklerin annelerinde preeklampsi sıklığının daha fazla olduğu görüldü. Preeklampsi tüm kohortta ve İUBK pretermler ayrı olarak ele alındığında ABH gelişimi ile ilişkili bulunmadı. Preterm İUBK ve AGA bebeklerin diğer antenatal ve maternal özellikleri arasında fark saptanmadı. İUBK olan bebeklerin 20'sinde (%38,4) ciddi plasental yetmezlikle uyumlu doopler ultrasonografi bulguları, 15'inde (%28,8) SPO<1 ve 14'ünde (%26,9) AREDF saptandı. Ayrıca İDDA olan İUBK pretermlerde ciddi plasental yetmezlik bulgusu ve AREDF oranının daha fazla olduğu görüldü. İUBK bebeklerin yaklaşık %52'sinde antenatal ultrasonografide VA <3p olduğu görüldü.

4) Natal özellikler incelendiğinde İUBK olan bebeklerde kord kanı pH'nın daha düşük olduğu görüldü, diğer parametrelerde fark saptanmadı.

5) Postnatal izlemlerinde preterm AGA bebeklerde RDS sıklığı ve sürfaktan kullanımının daha fazla olduğu saptandı. RDS dışında prematürelik ilişkili morbiditeler ve mortalite oranı açısından İUBK ve AGA pretermler arasında fark saptanmadı. Ayrıca gruplar arasında sık uygulanan tedavi ve girişimlerin oranları da benzer bulundu.

6) Akut böbrek hasarı sıklığı; idrar çıkarımı, SK ve /veya GFH'ı temel alan AKIN, pRIFLE, nRIFLE, ve nKDIGO tanı kriterleri kullanılarak incelendi. Tanı kriterlerinden en az birini karşılayan bebekler ABH tanısı aldı. Çalışmamızda 119 hastanın 34'ünde (%28,5) akut böbrek hasarı saptandı ve prematüre bebeklerde ABH insidansı, önceki çalışmalarla uyumlu bulundu. ABH oranı İUBK prematürelerde %26,8 ve AGA prematürelerde %30 bulundu. İUBK ve AGA prematürelerde ABH sıklığı benzer olup, gebelik haftası ve doğum ağırlığına göre İUBK ve AGA prematürelerde ABH sıklığı karşılaştırıldığında da gruplar arasında fark görülmedi. Farklı kriterlere göre tanımlanan ABH sıklığı ve evrelere göre dağılımı da İUBK ve AGA pretermler arasında benzer görüldü. İUBK ve AGA bebeklerde en yüksek SK, en düşük GFH ve bazal kreatinine dönme zamanları da benzerdi.

7) AKIN kriterlerine göre 21 (%17,6), nKDIGO tanı kriterlerine göre 20 (%16,8), pediatrik RIFLE kriterlerine göre 28 (%23,5), neonatal RIFLE kriterlerine göre ise 33 (%27,7) preterm ABH tanısı aldı. İUBK prematürelerde; AKIN kriterlerine göre 9 (%16), nKDIGO tanı kriterlerine 9 (%16) göre 20 (%15,6), pediatrik RIFLE kriterlerine göre 12 (%21,4), neonatal RIFLE kriterlerine göre ise 15 (%26,8) bebek ABH tanısı aldı. İUBK olan hastalar ve tüm prematürelerde ABH sıklığının nRIFLE tanı kriterleri kullanıldığında en yüksek olduğu görüldü. ABH'ın hasarlanma derecesi veya risk grubuna göre dağılımının homojen olduğu, daha çok hafif böbrek hasarının tanımlanmasında fark olduğu görüldü. nRIFLE kriterlerinde oligüri sınırının 1,5ml/kg/saat olarak alınmasının daha fazla sayıda bebeğin ABH olarak tanınmasını sağladığı düşünüldü. Oligüri sınırı <1ml/kg/saat olarak tanımlandığında ise ABH gelişen hastaların %82'sinin nonoligürik, %18'inin oligürik olduğu görüldü. Oligüri eşiğinin yüksek tutulmasıyla riskin başladığı prerenal böbrek hasarı evresinde hastalar belirlenerek renal etkilenme oluşmadan önleyici girişimler yapılabilir.

8) Akut böbrek hasarı gelişen bebeklerin gebelik haftası ve doğum ağırlığı ABH gelişmeyen bebeklerden daha düşük bulundu. ABH sıklığı en fazla olan grup gebelik haftası 26-31 hafta aralığında ve İDDDA bebeklerdi. ABH'a giren bebeklerin %76,4'ünü 26-31 hafta aralığındaki bebekler ve %41,2'sini İDDDA bebekler oluşturmaktaydı. Çalışmamızda <32 hafta aralığında ABH sıklığı %42, 32-33 hafta aralığında %14,5 ve 34-36 hafta aralığında %13,3 olarak bulundu. Gebelik haftası ve doğum ağırlığı arttıkça akut böbrek hasarı sıklığının düştüğü gözlendi. Çok değişkenli

lojistik regresyon analizinde düşük gebelik haftasının ABH için bağımsız bir risk faktörü olduğu, 1 hafta geç doğumun ABH riskini yaklaşık 1,3 kat azalttığı görüldü. Akut böbrek hasarı gelişme sayısının ve oranının da gebelik haftası düştükçe ve doğum ağırlığı azaldıkça arttığı görüldü.

9) Çalışmamızda prenatal ve natal risk faktörleri incelendiğinde; ABH gelişen ve gelişmeyen hastaların cinsiyet dağılımı, anne yaşı, çoğul gebelik oranları, maternal nefrotoksik ilaç kullanımı, maternal ve antenatal özellikleri, metabolik asidoz oranı ve kord pH'sı benzer bulundu.

10) Akut böbrek hasarı gelişen bebeklerde 1. ve 5.dakika APGAR skorunun daha düşük olduğu, doğumda entübasyon oranının, patolojik kilo kayıplarının daha fazla olduğu görüldü. ABH gelişen bebeklerde prematürelik ilişkili komplikasyonlar incelendiğinde; ABH riskini RDS'nin 5 kat, hemodinamik anlamlı PDA varlığının 3,6 kat, kanamanın 4,9 kat arttırdığı olduğu görüldü. NEK ile ABH arasında ilişki bulunmadı.

11) Yapılan girişimler ve destek tedavileri incelendiğinde; ABH riskinin inotrop ve/veya vazopressör ihtiyacı bir tane olanlarda 1,5 iki ve üzerinde olanlarda ise yaklaşık 6 kat yüksek olduğu, PDA kapatma tedavisi ihtiyacının daha fazla olduğu görüldü. Ayrıca ABH gelişen hastalarda; umbilikal ven kataterinin, mekanik ventilasyon ihyiyacı ile süresinin, oksijen ihtiyacı süresinin ve enteral beslenmeye geçiş süresinin daha fazla olduğu görüldü.

12) Akut böbrek hasarı gelişen gelişen hastalarda nefrotoksik ilaç ve diüretik kullanımın daha fazla olduğu, ABH riskini sık kullanılan nefrotoksik ilaçlardan; vankomisinin 4,4 kat, meropenemin 2,9 kat, diüretiklerin 5,4 kat, opioidin 6,4 kat arttırdığı görüldü. Aminoglikozid ve kafein kullanımın da ABH gelişen bebeklerde daha fazla olduğu görüldü. Çalışma grubumuzda amfoterisin B, asiklovir ve prostoglandin, flukonazol kullanımında ABH gelişimi açısından fark görülmedi.

13) Çalışmamızda geç sepsisin ABH açısından önemli bir risk faktörü olduğu, ABH gelişen bebeklerin %73,5'inde geç sepsis öyküsü bulunduğu, ABH ataklarının %53,4'ünde de sepsisin ABH'nın asıl nedeni olduğu saptandı. Yapılan çok değişkenli

lojistik regresyon analizinde geç sepsisin ABH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve ABH görülme olasiliğını 3,16 kat arttırdığı görüldü. Geç sepsise giren hastalardaki üreme türleri ile ABH ve mortalite arasında ilişki saptanmadı.

14) Çalışmamızda preterm İUBK grubunda ABH'ya eşlik eden risk faktörleri ayrıca incelendiğinde; gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça ABH sıklığının arttığı görüldü. Maternal risk faktörleri açısından ABH gelişen ve gelişmeyenlerde fark görülmedi. İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan bebeklerin antenatal ultrasonografisinde ciddi plasental yetmezlikle uyumlu doppler bulgusu görülme oranı %62, AREDF %46, SPO <1 %46 olup, ABH gelişmeyenlere kıyasla yaklaşık 2 kat daha yüksek olduğu görüldü. Ayrıca ABH gelişen bebekler arasında VA<3p oranı %76,9 olup ABH gelişmeyenlere göre daha yüksek saptandı. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu durum hasta sayısının istatistiksel anlamlılığı test edecek büyüklükte olmayışına (Tip-2 istatistiksel hata) bağlandı.

15) Çalışmamızda tüm kohortta tanımladığımız ABH risk faktörlerinden düşük APGAR skoru, doğum odasında entübasyon, RDS, hemodinamik anlamlı PDA, kanama, invaziv ventilasyon ve geç sepsisin preterm İUBK bebeklerde de ABH riskini arttırdığı görüldü. Umbilikal ven katateri, inotrop/veya vazopressör ihtiyacı ve nefrotoksik ilaç kullanımı ABH gelişen İUBK pretermlerde de yüksek saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı, patolojik kilo kaybının İUBK olan hastalarda az olduğu görüldü. Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde geç sepsisin bu hastalarda da ABH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve ABH görülme olasiliğını yaklaşık 18 kat arttırdığı görüldü.

16) Akut böbrek hasarı gelişen 34 bebekte toplam 45 ABH atağı tespit edildi. Bebeklerin 24'ünün(%71) 1 kez, 9'unun (%26) 2 kez, 1'inin (%3) 3 kez akut böbrek hasarına girdiği görüldü. Çalışmamızda bebeklerin %41'inde ilk haftada, %59'unda ise postnatal 1. hafta sonrasında ABH geliştiği görüldü. Yenidoğanlarda en riskli dönem postnatal 1. hafta olmakla birlikte postnatal 1. hafta sonrasında da klinik seyri stabil olmayan, sepsis başta olmak üzere çeşitli morbiditeler gelişen bebeklerin ABH açısından yakın izlenmesi gerektiği sonucuna varıldı.

17) Akut böbrek hasarının olası nedenleri incelendiğinde; 34 bebekte görülen 45 ABH atağının; 24'ünün sepsis (%53,4), 4'ünün kardiyopulmoner arrest (%8,9), 4'ünün geçirilmiş majör cerrahi (%8,9), 2'sinin (%4,4) septik şok ve 1'inin (%2,2) hemorajik şok ile ilişkili olduğu görüldü. ABH ataklarının 10'unda (%22,2) bir neden saptanamadı. Bu olgularda prematüritelik ilişkili komplikasyonlar, insensible sıvı kayıpları ve nefrotoksisitenin farklı kombinasyonlar halinde ABH'ya zemin hazırladığı düşünüldü.

18) Akut böbrek hasarı gelişen prematüre bebeklerde mortalitenin %14,7 olduğu, YYBÜ mortalitesini yaklaşık 7 kat arttırdığı görüldü. Oligürik ABH'da mortalitenin daha yüksek olduğu görüldü.

19) Akut böbrek hasarı gelişen prematüre bebeklerde BPD oranının daha yüksek, hastanede yatış süresinin daha uzun olduğı saptandı.

20) Postnatal 1. gün, gebelik haftası ne kadar küçükse BUN değerlerinin o kadar yüksek olduğu, GFH'ın ise düşük olup gebelik haftası büyüdükçe arttığı saptandı. SK'nın gebelik haftası arttıkça yükseldiği görülse de korelasyon analizinde anlamlı bir doğrusallık görülmedi, bunun SK'nın prematürlerde postnatal 1. gün anne kreatinini yansıtması ve birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle olduğu düşünüldü. Bazal tetkiklere bakıldığında; gebelik haftası ne kadar küçükse BUN değerlerinin ve SK'nın o kadar yüksek olduğu, GFH'ın ise düşük olduğu görüldü.

21) Çalışmamızda ABH gelişen hastalarda postnatal 1. gün; serum kalsiyum, albümin değerlerinin daha düşük, fosfor düzeylerinin ise daha yüksek olduğu; ABH gelişenlerde bazal BUN değerlerinin daha yüksek, albümin ve GFH değerlerinin daha düşük olduğu saptandı. Bu bulgular intravasküler volüm azlığına bağlı prerenal böbrek hasarının ABH gelişiminde etkili olduğunu düşündürmektedir.

22) Çalışmamızda ABH gelişen prematürelerde ilk 7 gün ortalama idrar çıkarımının gelişmeyenlere göre daha yüksek olduğu görüldü. Renal immatüriteya bağlı postnatal diürezin fazla olmasının intravasküler volümün azalmasına yol açarak ABH'ya zemin hazırladığı düşünüldü. Bu durum intravasküler volüm azlığına bağlı prerenal etkilenmenin ABH kliniğinden önce başladığı düşüncesini desteklemektedir.

23) Sonuç olarak; düşük doğum ağırlıklı ve prematüre bebekler, azalmış nefron sayısı, uzun süreli yatış ve ek komorbid durumlar nedeniyle böbrek hasarı gelişimi açısından risk altındadır. Risk faktörlerinin tanınmasına ve duyarlılığı yüksek tanı yöntemlerine ihtiyaç vardır. Çalışmamızda prematürelerde ABH için en duyarlı tanı kriterinin nRIFLE olduğu görülmüştür. Bebek ne kadar prematüre ise ABH riskinin o kadar fazla olduğu, ABH gelişen bebeklerin yaklaşık dörtte birinde ABH'ın tekrarladığı tespit edilmiştir. Geç sepsisin prematürelerde özellikler de İUBK bebeklerde ABH gelişimi için en önemli risk faktörü olduğu saptanmıştır. Kohortumuzda bebeklerin çoğunluğunda ABH evre 1 veya risk grubu olarak tanımlanmış, bebeklerin tümünde renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulmadan ABH gerilemiştir. Buna rağmen, ABH'nın prematüre bebeklerde YYBÜ izlemleri boyunca artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. Clin Med Insights Pediatr. 2016;10:67-83.
2. Figueras F, Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017;38:48-58.
3. Giussani DA. The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms. J Physiol. 2016;594(5):1215-30.
4. Morrison JL. Sheep models of intrauterine growth restriction: fetal adaptations and consequences. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2008;35(7):730-43.
5. Schreuder MF, Nauta J. Prenatal programming of nephron number and blood pressure. Kidney Int. 2007;72(3):265-8.
6. Carducci B, Bhutta ZA. Care of the growth-restricted newborn. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;49:103-16.
7. Carmody JB, Charlton JR. Short-term gestation, long-term risk: prematurity and chronic kidney disease. Pediatrics. 2013;131(6):1168-79.
8. Agras PI, Tarcan A, Baskin E, Cengiz N, Gürakan B, Saatci U. Acute renal failure in the neonatal period. Ren Fail. 2004;26(3):305-9.
9. Stojanović V, Barišić N, Radovanović T, Bjelica M, Milanović B, Doronjski A. Acute kidney injury in premature newborns-definition, etiology, and outcome. Pediatr Nephrol. 2017;32(10):1963-70.
10. Daga A, Dapaah-Siakwan F, Rajbhandari S, Arevalo C, Salvador A. Diagnosis and Risk Factors of Acute Kidney Injury in Very Low Birth Weight Infants. Pediatr Neonatol. 2017;58(3):258-63.
11. Elmas AT, Tabel Y, Özdemir R. Risk factors and mortality rate in premature babies with acute kidney injury. J Clin Lab Anal. 2018;32(7):e22441.
12. Nelson L, Swanson A, Buckley M. Lebron v. Gottlieb Memorial Hospital: capping medical practice reform in Illinois. Ann Health Law. 2011;20(1):1-13, 8 p preceding 1.

13. G. C. Yenidoğanın Değerlendirilmesi. NOBEL TIP KİTABEVLERİ. 2010;4.

14. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? Lancet. 2005;365(9462):891-900.

15. Wardlaw T, You D, Hug L, Amouzou A, Newby H. UNICEF Report: enormous progress in child survival but greater focus on newborns urgently needed. Reprod Health. 2014;11:82.

16. Andegiorgish AK, Andemariam M, Temesghen S, Ogbai L, Ogbe Z, Zeng L. Neonatal mortality and associated factors in the specialized neonatal care unit Asmara, Eritrea. BMC Public Health. 2020;20(1):10.

17. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;52:3-12.

18. Quinn JA, Munoz FM, Gonik B, Frau L, Cutland C, Mallett-Moore T, et al. Preterm birth: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. Vaccine. 2016;34(49):6047-56.

19. Howson CP, Kinney MV, McDougall L, Lawn JE. Born too soon: preterm birth matters. Reprod Health. 2013;10 Suppl 1(Suppl 1):S1.

20. Demirel G, Tezel B, Ozbas S, Oguz SS, Erdeve O, Uras N, et al. Rapid decrease of neonatal mortality in Turkey. Matern Child Health J. 2013;17(7):1215-21.

21. Koc E, Demirel N, Bas AY, Ulubas Isik D, Hirfanoglu IM, Tunc T, et al. Early neonatal outcomes of very-low-birth-weight infants in Turkey: A prospective multicenter study of the Turkish Neonatal Society. PLoS One. 2019;14(12):e0226679.

22. Özdil M P, Y. . Yurdakök Pediatri. Güneş Tıp Kitabevleri. 2017;1(gebelik yaşına göre küçük ve ileri derecede düşük doğum ağırlıklı bebekler):7-923.

23. Gomella TL CD, Eyal FG. neonatoloji. Lange Neonatoloji. 2017;7(Gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı sınıflaması.):29-42.

24. Papageorghiou AT, Ohuma EO, Altman DG, Todros T, Cheikh Ismail L, Lambert A, et al. International standards for fetal growth based on serial

ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. Lancet. 2014;384(9946):869-79.

25. Matthews TJ, MacDorman MF, Thoma ME. Infant Mortality Statistics From the 2013 Period Linked Birth/Infant Death Data Set. Natl Vital Stat Rep. 2015;64(9):1-30.

26. Watkins WJ, Kotecha SJ, Kotecha S. All-Cause Mortality of Low Birthweight Infants in Infancy, Childhood, and Adolescence: Population Study of England and Wales. PLoS Med. 2016;13(5):e1002018.

27. Carlo W. The high risk infant. Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF, Berhman RE, eds. Nelson textbook of pediatrics. 19th. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.

28. Gomella TL CD, Eyal FG. Tedavi, Girişimler, Sık Karşılaşılan Sorunlar, Hastalıklar ve İlaçlar. Lange Neonatoloji. 2013:844-8.

29. Gomella TL CD, Eyal FG. Tedavi, Girişimler, Sık Karşılaşılan Sorunlar, Hastalıklar ve İlaçlar. Lange Neonatoloji. 2013:769-75.

30. Rosenberg AA G. The Preterm Infant. Lange Neonatoloji. 2014:40-52.

31. Can G. İZ. Yenidoğan Ve Hastalıkları. In: Neyzi O ET, editor. Olcay Neyzi Pediyatri 1. 4 ed: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010. p. 87-367.

32. Schmidt B, Roberts RS, Davis PG, Doyle LW, Asztalos EV, Opie G, et al. Prediction of Late Death or Disability at Age 5 Years Using a Count of 3 Neonatal Morbidities in Very Low Birth Weight Infants. J Pediatr. 2015;167(5):982-6.e2.

33. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics. 2010;126(3):443-56.

34. Lausman A, Kingdom J. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. J Obstet Gynaecol Can. 2013;35(8):741-8.

35. Çoban A. DF. SGA bebeklerin erken ve geç sorunları. In: S. K, editor. Nobel Tıp Kitapevleri. Yenidoğan endokrin hastalıkları. 1.baskı2011. p. 93-104.

36. Wollmann HA. Children born small for gestational age: definitions and etiology. Small for Gestational Age. 13: Karger Publishers; 2009. p. 1-10.

37. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. Pediatrics. 2003;111(6 Pt 1):1253-61.

38. Kurtoğlu S, Akın M. Yenidoğan dönemi endokrin hastalıkları. 2011.

39. de Onis M, Blössner M, Villar J. Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. Eur J Clin Nutr. 1998;52 Suppl 1:S5-15.

40. Resnik R. Intrauterine growth restriction. Obstet Gynecol. 2002;99(3):490-6.

41. Bendix I, Miller SL, Winterhager E. Editorial: Causes and Consequences of Intrauterine Growth Restriction. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:205.

42. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 1. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(24):3977-87.

43. Fang J, Madhavan S, Alderman MH. Low birth weight: race and maternal nativity--impact of community income. Pediatrics. 1999;103(1):E5.

44. Nomura RM, Paiva LV, Costa VN, Liao AW, Zugaib M. [Influence of maternal nutritional status, weight gain and energy intake on fetal growth in high-risk pregnancies]. Rev Bras Ginecol Obstet. 2012;34(3):107-12.

45. Zuckerman B, Frank DA, Hingson R, Amaro H, Levenson SM, Kayne H, et al. Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth. New England Journal of Medicine. 1989;320(12):762-8.

46. Kharrazi M, DeLorenze GN, Kaufman FL, Eskenazi B, Bernert Jr JT, Graham S, et al. Environmental tobacco smoke and pregnancy outcome. Epidemiology. 2004:660-70.

47. Zhu B-P, Rolfs RT, Nangle BE, Horan JM. Effect of the interval between pregnancies on perinatal outcomes. New England journal of medicine. 1999;340(8):589-94.

48. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LS. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. N Engl J Med. 2002;346(10):731-7.

49. Hendrix N, Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. Semin Perinatol. 2008;32(3):161-5.

50. Zygmunt M. Placental circulation: Clinical significance. Early Pregnancy. 2001;5(1):72-3.

51. Zygmunt M, Herr F, Münstedt K, Lang U, Liang OD. Angiogenesis and vasculogenesis in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003;110 Suppl 1:S10-8.

52. Bjøro K, Jr. Vascular anomalies of the umbilical cord: I. Obstetric implications. Early Hum Dev. 1983;8(2):119-27.

53. Bjøro K, Jr. Vascular anomalies of the umbilical cord. II. Perinatal and pediatric implications. Early Hum Dev. 1983;8(3-4):279-87.

54. Bjøro K, Jr. Gross pathology of the placenta in intrauterine growth retardation. Ann Chir Gynaecol. 1981;70(6):316-22.

55. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000;16(5):407-13.

56. Dubiel M, Gunnarsson GO, Gudmundsson S. Blood redistribution in the fetal brain during chronic hypoxia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002;20(2):117-21.

57. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Diedrich K. Demonstration of fetal coronary blood flow by Doppler ultrasound in relation to arterial and venous flow velocity waveforms and perinatal outcome--the 'heart-sparing effect'. Ultrasound Obstet Gynecol. 1997;9(3):162-72.

58. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. Coronary blood flow in fetuses with intrauterine growth restriction. J Perinat Med. 1998;26(3):143-56.

59. Snijders R, Sherrod C, Gosden C, Nicolaides K. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. American journal of obstetrics and gynecology. 1993;168(2):547-55.

60. Soong Y-K, Wang T-H, Lee Y-S, Chen C-P, Chang C-L, Ho S-Y, et al. Genome-wide detection of uniparental disomy in a fetus with intrauterine growth restriction using genotyping microarrays. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. 2009;48(2):152-8.

61. Hendrix N, Berghella V, editors. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. Seminars in perinatology; 2008: Elsevier.

62. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. Pediatrics. 1988;82(1):83-90.

63. Wallenstein MB, Harper LM, Odibo AO, Roehl KA, Longman RE, Macones GA, et al. Fetal congenital heart disease and intrauterine growth restriction: a retrospective cohort study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25(6):662-5.

64. Balayla J, Abenhaim HA. Incidence, predictors and outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study of 32 million births in the United States. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014;27(14):1438-44.

65. Khan NA, Kazzi SN. Yield and costs of screening growth-retarded infants for torch infections. Am J Perinatol. 2000;17(3):131-5.

66. Rogerson SJ, Grau GE, Hunt NH. The microcirculation in severe malaria. Microcirculation. 2004;11(7):559-76.

67. Priyadarshi A, Verge CF, Vandervliet L, Mackay DJ, Bolisetty S. Transient Neonatal Diabetes Mellitus followed by recurrent asymptomatic hypoglycaemia: a case report. BMC Pediatr. 2015;15:200.

68. Tranquilli AL, Bezzeccheri V, Giannubilo SR, Scagnoli C, Mazzanti L, Garzetti GG. Amniotic levels of nitric oxide in women with fetal intrauterine growth restriction. J Matern Fetal Neonatal Med. 2003;13(2):115-8.

69. Serin S, Bakacak M, Ercan Ö, Köstü B, Avci F, Arıkan D, et al. The evaluation of Nesfatin-1 levels in patients with and without intrauterine growth restriction. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(9):1409-13.

70. Coata G, Pennacchi L, Bini V, Liotta L, Di Renzo GC. Soluble adhesion molecules: marker of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. J Matern Fetal Neonatal Med. 2002;12(1):28-34.

71. Laskowska M, Laskowska K, Leszczyńska-Gorzelak B, Oleszczuk J. Asymmetric dimethylarginine in normotensive pregnant women with isolated fetal intrauterine growth restriction: a comparison with preeclamptic women with and without intrauterine growth restriction. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011;24(7):936-42.

72. RCoOa G. Small-for-gestational-age fetus, investigation and management, Green-top guideline, vol. 31. London: Royal College of Obstetricians and Gynecologists. 2014.

73. Figueras F, Gratacos E. Stage-based approach to the management of fetal growth restriction. Prenat Diagn. 2014;34(7):655-9.

74. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;48(3):333-9.

75. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002;19(2):140-6.

76. Cosmi E, Ambrosini G, D'Antona D, Saccardi C, Mari G. Doppler, cardiotocography, and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses. Obstet Gynecol. 2005;106(6):1240-5.

77. Arbeille P, Maulik D, Fignon A, Stale H, Berson M, Bodard S, et al. Assessment of the fetal PO2 changes by cerebral and umbilical Doppler on lamb fetuses during acute hypoxia. Ultrasound Med Biol. 1995;21(7):861-70.

78. Gramellini D, Folli MC, Raboni S, Vadora E, Merialdi A. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. Obstet Gynecol. 1992;79(3):416-20.

79. Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, De Boer MA, Heymans MW, Schoonmade LJ, Bossuyt PMM, Mol BWJ, et al. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018;51(3):313-22.

80. Cruz-Lemini M, Crispi F, Van Mieghem T, Pedraza D, Cruz-Martínez R, Acosta-Rojas R, et al. Risk of perinatal death in early-onset intrauterine growth restriction according to gestational age and cardiovascular Doppler indices: a multicenter study. Fetal Diagn Ther. 2012;32(1-2):116-22.

81. Baschat AA, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003;22(3):240-5.

82. Malhotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M, Jenkin G, Polglase GR, Miller SL. Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:55.

83. Bhutta ZA, Das JK, Bahl R, Lawn JE, Salam RA, Paul VK, et al. Can available interventions end preventable deaths in mothers, newborn babies, and stillbirths, and at what cost? Lancet. 2014;384(9940):347-70.

84. Ota E, Hori H, Mori R, Tobe-Gai R, Farrar D. Antenatal dietary education and supplementation to increase energy and protein intake. Cochrane Database Syst Rev. 2015(6):Cd000032.

85. Lumley J, Chamberlain C, Dowswell T, Oliver S, Oakley L, Watson L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2009(3):Cd001055.

86. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 2. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(24):4037-48.

87. Tudehope D, Vento M, Bhutta Z, Pachi P. Nutritional requirements and feeding recommendations for small for gestational age infants. J Pediatr. 2013;162(3 Suppl):S81-9.

88. Padidela RN, Bhat V. Neurobehavioral assessment of appropriate for gestational and small for gestational age babies. Indian Pediatr. 2003;40(11):1063-8.

89. Calkins K, Devaskar SU. Fetal origins of adult disease. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2011;41(6):158-76.

90. Guellec I, Lapillonne A, Renolleau S, Charlaluk M-L, Roze J-C, Marret S, et al. Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. Pediatrics. 2011;127(4):e883-e91.

91. Morsing E, Asard M, Ley D, Stjernqvist K, Marsál K. Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth. Pediatrics. 2011;127(4):e874-82.

92. Bo S, Cavallo-Perin P, Scaglione L, Ciccone G, Pagano G. Low birthweight and metabolic abnormalities in twins with increased susceptibility to Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med. 2000;17(5):365-70.

93. Matharu K, Ozanne SE. The fetal origins of disease and associations with low birthweight. NeoReviews. 2004;5(12):e522-e6.

94. Chevalier RL. Developmental renal physiology of the low birth weight pre-term newborn. J Urol. 1996;156(2 Pt 2):714-9.

95. Engle WD. Development of fetal and neonatal renal function. Semin Perinatol. 1986;10(2):113-24.

96. Hinchliffe SA, Sargent PH, Howard CV, Chan YF, van Velzen D. Human intrauterine renal growth expressed in absolute number of glomeruli assessed by the disector method and Cavalieri principle. Lab Invest. 1991;64(6):777-84.

97. Osathanondh V, Potter EL. DEVELOPMENT OF HUMAN KIDNEY AS SHOWN BY MICRODISSECTION. III. FORMATION AND INTERRELATIONSHIP OF COLLECTING TUBULES AND NEPHRONS. Arch Pathol. 1963;76:290-302.

98. Hartman HA, Lai HL, Patterson LT. Cessation of renal morphogenesis in mice. Dev Biol. 2007;310(2):379-87.

99. Winearls CG, Glassock RJ. Classification of chronic kidney disease in the elderly: pitfalls and errors. Nephron Clin Pract. 2011;119 Suppl 1:c2-4.

100. Faa G, Gerosa C, Fanni D, Nemolato S, Locci A, Cabras T, et al. Marked interindividual variability in renal maturation of preterm infants: lessons from autopsy. J Matern Fetal Neonatal Med. 2010;23 Suppl 3:129-33.

101. Sutherland MR, Gubhaju L, Moore L, Kent AL, Dahlstrom JE, Horne RS, et al. Accelerated maturation and abnormal morphology in the preterm neonatal kidney. J Am Soc Nephrol. 2011;22(7):1365-74.

102. Hack M, Taylor HG, Drotar D, Schluchter M, Cartar L, Wilson-Costello D, et al. Poor predictive validity of the Bayley Scales of Infant Development for cognitive function of extremely low birth weight children at school age. Pediatrics. 2005;116(2):333-41.

103. Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Cartar L, Borawski E, Klein N. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. N Engl J Med. 2002;346(3):149-57.

104. Barker DJ, Martyn CN. The fetal origins of hypertension. Adv Nephrol Necker Hosp. 1997;26:65-72.

105. Barker DJP. Sir Richard Doll Lecture. Developmental origins of chronic disease. Public Health. 2012;126(3):185-9.

106. Mackenzie HS, Lawler EV, Brenner BM. Congenital oligonephropathy: The fetal flaw in essential hypertension? Kidney Int Suppl. 1996;55:S30-4.

107. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? Am J Hypertens. 1988;1(4 Pt 1):335-47.

108. Luyckx VA, Brenner BM. Low birth weight, nephron number, and kidney disease. Kidney Int Suppl. 2005(97):S68-77.

109. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. Am J Kidney Dis. 1994;23(2):171-5.

110. Bidani AK, Griffin KA. Pathophysiology of hypertensive renal damage: implications for therapy. Hypertension. 2004;44(5):595-601.

111. Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, Schrier RW. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. Nat Rev Nephrol. 2012;8(5):293-300.

112. Keijzer-Veen MG, Schrevel M, Finken MJ, Dekker FW, Nauta J, Hille ET, et al. Microalbuminuria and lower glomerular filtration rate at young adult age in subjects born very premature and after intrauterine growth retardation. J Am Soc Nephrol. 2005;16(9):2762-8.

113. Hoy WE, Rees M, Kile E, Mathews JD, Wang Z. A new dimension to the Barker hypothesis: low birthweight and susceptibility to renal disease. Kidney Int. 1999;56(3):1072-7.

114. D'Amico G, Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria. Kidney Int. 2003;63(3):809-25.

115. White SL, Perkovic V, Cass A, Chang CL, Poulter NR, Spector T, et al. Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. Am J Kidney Dis. 2009;54(2):248-61.

116. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Hallan S, Iversen BM. Low birth weight increases risk for end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol. 2008;19(1):151-7.

117. Vogt BA, Dell K, Davis I. The kidney and urinary tract. Fanaroff AA, Martin RJ Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of Fetus and Newborn Infant 8th ed St, Louis Mosby. 2006;2:1666-70.

118. Cataldi L, Leone R, Moretti U, De Mitri B, Fanos V, Ruggeri L, 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(6):F514-9.

119. Hentschel R, Lödige B, Bulla M. Renal insufficiency in the neonatal period. Clin Nephrol. 1996;46(1):54-8.

120. Vásárhelyi B, Tóth-Heyn P, Treszl A, Tulassay T. Genetic polymorphisms and risk for acute renal failure in preterm neonates. Pediatr Nephrol. 2005;20(2):132-5.

121. Drukker A, Guignard JP. Renal aspects of the term and preterm infant: a selective update. Curr Opin Pediatr. 2002;14(2):175-82.

122. Rodríguez-Soriano J, Aguirre M, Oliveros R, Vallo A. Long-term renal follow-up of extremely low birth weight infants. Pediatr Nephrol. 2005;20(5):579-84.

123. Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL. Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. Am J Kidney Dis. 2005;45(1):96-101.

124. Andreoli SP. Acute renal failure in the newborn. Semin Perinatol. 2004;28(2):112-23.

125. Askenazi DJ, Griffin R, McGwin G, Carlo W, Ambalavanan N. Acute kidney injury is independently associated with mortality in very low birthweight infants: a matched case-control analysis. Pediatr Nephrol. 2009;24(5):991-7.

126. Brasher MI, Patil M, Hagan J, Suresh GK. Mortality and morbidity in outborn extremely low birth weight neonates: a retrospective analysis. J Perinatol. 2020;40(2):337-43.

127. Aggarwal A, Kumar P, Chowdhary G, Majumdar S, Narang A. Evaluation of renal functions in asphyxiated newborns. J Trop Pediatr. 2005;51(5):295-9.

128. Haycock GB. Management of acute and chronic renal failure in the newborn. Semin Neonatol. 2003;8(4):325-34.

129. Mortazavi F, Hosseinpour Sakha S, Nejati N. Acute kidney failure in neonatal period. Iran J Kidney Dis. 2009;3(3):136-40.

130. Gupta BD, Sharma P, Bagla J, Parakh M, Soni JP. Renal failure in asphyxiated neonates. Indian Pediatr. 2005;42(9):928-34.

131. Durkan AM, Alexander RT. Acute kidney injury post neonatal asphyxia. J Pediatr. 2011;158(2 Suppl):e29-33.

132. Leonhardt A, Seyberth HW. Do we need another NSAID instead of indomethacin for treatment of ductus arteriosus in preterm infants? Acta Paediatr. 2003;92(9):996-9.

133. Gouyon JB, Guignard JP. Management of acute renal failure in newborns. Pediatr Nephrol. 2000;14(10-11):1037-44.

134. Fanos V, Agostiniani R, Cataldi L. Pyelectasis and hydronephrosis in the newborn and infant. Acta Paediatr. 2000;89(8):900-4.

135. Schlondorff D. Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Kidney Int. 1993;44(3):643-53.

136. Norwood VF, Fernandez LG, Tufro A, Gomez RA. Development of the renin-angiotensin system. Fetal and neonatal physiology: Elsevier; 2004. p. 1249-56.

137. Peruzzi L, Gianoglio B, Porcellini MG, Coppo R. Neonatal end-stage renal failure associated with maternal ingestion of cyclo-oxygenase-type-1 selective inhibitor nimesulide as tocolytic. Lancet. 1999;354(9190):1615.

138. Cuzzolin L, Dal Cerè M, Fanos V. NSAID-induced nephrotoxicity from the fetus to the child. Drug Saf. 2001;24(1):9-18.

139. Benini D, Fanos V, Cuzzolin L, Tatò L. In utero exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: neonatal renal failure. Pediatr Nephrol. 2004;19(2):232-4.

140. Moghal NE, Brocklebank JT, Meadow SR. A review of acute renal failure in children: incidence, etiology and outcome. Clin Nephrol. 1998;49(2):91-5.

141. Loza R, Estremadoyro L, Loza C, Cieza J. Factors associated with mortality in acute renal failure (ARF) in children. Pediatr Nephrol. 2006;21(1):106-9.

142. Nada A, Bonachea EM, Askenazi DJ. Acute kidney injury in the fetus and neonate. Semin Fetal Neonatal Med. 2017;22(2):90-7.

143. Jetton JG, Askenazi DJ. Acute kidney injury in the neonate. Clin Perinatol. 2014;41(3):487-502.

144. Goldstein SL. Pediatric acute kidney injury: it's time for real progress. Pediatr Nephrol. 2006;21(7):891-5.

145. Wühl E, Schaefer F. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression. Pediatr Nephrol. 2008;23(5):705-16.

146. Taal MW, Brenner BM. Renal risk scores: progress and prospects. Kidney Int. 2008;73(11):1216-9.

147. Griffin KA, Kramer H, Bidani AK. Adverse renal consequences of obesity. Am J Physiol Renal Physiol. 2008;294(4):F685-96.

148. Askenazi DJ, Ambalavanan N, Goldstein SL. Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? Pediatr Nephrol. 2009;24(2):265-74.

149. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care. 2004;8(4):R204-12.

150. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. Kidney Int. 2007;71(10):1028-35.

151. Bezerra CT, Vaz Cunha LC, Libório AB. Defining reduced urine output in neonatal ICU: importance for mortality and acute kidney injury classification. Nephrol Dial Transplant. 2013;28(4):901-9.

152. Ricci Z, Ronco C. Neonatal rifle. Nephrology Dialysis Transplantation. 2013;28(9):2211-4.

153. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care. 2007;11(2):R31.

154. Ricci Z, Romagnoli S. Acute Kidney Injury: Diagnosis and Classification in Adults and Children. Contrib Nephrol. 2018;193:1-12.

155. Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, Juillard L, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute

kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(12):4263-72.

156. Jetton JG, Askenazi DJ. Update on acute kidney injury in the neonate. Curr Opin Pediatr. 2012;24(2):191-6.

157. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, et al. Neonatal Acute Kidney Injury. Pediatrics. 2015;136(2):e463-73.

158. Gallini F, Maggio L, Romagnoli C, Marrocco G, Tortorolo G. Progression of renal function in preterm neonates with gestational age < or = 32 weeks. Pediatr Nephrol. 2000;15(1-2):119-24.

159. Bunchman TE. Acute kidney injury treatment and the optimization of diuretics in newborns. Pediatr Crit Care Med. 2011;12(2):234-5.

160. Bhat MA, Shah ZA, Makhdoomi MS, Mufti MH. Theophylline for renal function in term neonates with perinatal asphyxia: a randomized, placebo-controlled trial. J Pediatr. 2006;149(2):180-4.

161. Fragasso T, Ricci Z, Goldstein SL. Pediatric Acute Kidney Injury. Contrib Nephrol. 2018;193:113-26.

162. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. Lancet. 2014;384(9946):857-68.

163. Hanna MH, Askenazi DJ, Selewski DT. Drug-induced acute kidney injury in neonates. Curr Opin Pediatr. 2016;28(2):180-7.

164. KR D. Fluid, electrolytes and acid-base homeostazis. In: Martin RJ FA, Walseh MC editor. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and İnfant. 92011. p. 1689-91.

165. Glass HC. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Other Neonatal Encephalopathies. Continuum (Minneap Minn). 2018;24(1, Child Neurology):57-71.

166. Zubrow AB, Hulman S, Kushner H, Falkner B. Determinants of blood pressure in infants admitted to neonatal intensive care units: a prospective multicenter study. Philadelphia Neonatal Blood Pressure Study Group. J Perinatol. 1995;15(6):470-9.

167. Köksal N, Aygün C, Uras N. Turkish Neonatal Society guideline on the management of patent ductus arteriosus in preterm infants. Turk Pediatri Ars. 2018;53(Suppl 1):S76-s87.

168. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. Neonatology. 2017;111(2):107-25.

169. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(7):1723-9.

170. Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ. Preterm intraventricular hemorrhage/posthemorrhagic hydrocephalus. Volpe's Neurology of the Newborn: Elsevier; 2018. p. 637-98. e21.

171. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. Ann Surg. 1978;187(1):1-7.

172. Aliefendioğlu D, Çoban A, Hatipoğlu N, Ecevit A, Arısoy AE, Yeşiltepe G, et al. Management of hypoglycemia in newborn: Turkish Neonatal and Pediatric Endocrinology and Diabetes Societies consensus report. Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi. 2018;53(Suppl 1):S224.

173. Jaundice in newborn babies under 28 days Clinical guideline [Internet]. May 2010

174. EUROPEAN MEDİCİNES AGENCY Report on the Expert Meeting on Neonatal and Paediatric Sepsis [Internet]. 8 June 2010.

175. Brion LP, Fleischman AR, McCarton C, Schwartz GJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in low birth weight infants during the first year of life: noninvasive assessment of body composition and growth. J Pediatr. 1986;109(4):698-707.

176. Harrison MS, Goldenberg RL. Global burden of prematurity. Semin Fetal Neonatal Med. 2016;21(2):74-9.

177. Alkalay AL, Graham JM, Jr., Pomerance JJ. Evaluation of neonates born with intrauterine growth retardation: review and practice guidelines. J Perinatol. 1998;18(2):142-51.

178. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. Bjog. 2003;110(1):27-32.

179. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, Spiegelhalter DJ, Levene M. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. Lancet. 2004;364(9433):513-20.

180. Bloomfield FH, Oliver MH, Harding JE. The late effects of fetal growth patterns. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006;91(4):F299-304.

181. Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. Clin Obstet Gynecol. 2006;49(2):257-69.

182. Ernst SA, Reeske A, Spallek J, Petersen K, Brand T, Zeeb H. Care-related factors associated with antepartal diagnosis of intrauterine growth restriction: a case-control study. BMC Pregnancy Childbirth. 2014;14:371.

183. Hasmasanu MG, Bolboaca SD, Baizat MI, Drugan TC, Zaharie GC. Neonatal short-term outcomes in infants with intrauterine growth restriction. Saudi Med J. 2015;36(8):947-53.

184. Melamed N, Yogev Y, Glezerman M. Fetal gender and pregnancy outcome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2010;23(4):338-44.

185. Maršál K. Preeclampsia and intrauterine growth restriction: placental disorders still not fully understood. J Perinat Med. 2017;45(7):775-7.

186. Srinivas SK, Edlow AG, Neff PM, Sammel MD, Andrela CM, Elovitz MA. Rethinking IUGR in preeclampsia: dependent or independent of maternal hypertension? J Perinatol. 2009;29(10):680-4.

187. Baser E, Celik IH, Bilge M, Kasapoglu T, Isik DU, Yalvac ES, et al. Abnormal Umblical Artery Doppler is Utilized for Fetuses with Intrauterine Growth

Restriction Birth at 28(0/7)-33(6/7) Gestational Weeks. Fetal Pediatr Pathol. 2020;39(6):467-75.

188. Warshak CR, Masters H, Regan J, DeFranco E. Doppler for growth restriction: the association between the cerebroplacental ratio and a reduced interval to delivery. J Perinatol. 2015;35(5):332-7.

189. Bahado-Singh RO, Kovanci E, Jeffres A, Oz U, Deren O, Copel J, et al. The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 1999;180(3 Pt 1):750-6.

190. Budunoglu MD, Yapca OE, Yldildiz GA, Atakan Al R. Fetal renal blood flow velocimetry and cerebro-placental ratio in patients with isolated oligohydramnios. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2019;48(7):495-9.

191. Maulik D. Management of fetal growth restriction: an evidence-based approach. Clin Obstet Gynecol. 2006;49(2):320-34.

192. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. Am J Obstet Gynecol. 2013;208(4):290.e1-6.

193. Intrauterine growth restriction. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet. 2001;72(1):85-96.

194. No GtG. The investigation and management of the small–for–gestational–age fetus. 2002.

195. Chauhan SP, Taylor M, Shields D, Parker D, Scardo JA, Magann EF. Intrauterine growth restriction and oligohydramnios among high-risk patients. Am J Perinatol. 2007;24(4):215-21.

196. Sehested LT, Pedersen P. Prognosis and risk factors for intrauterine growth retardation. Dan Med J. 2014;61(4):A4826.

197. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes

of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;42(4):400-8.

198. Damodaram M, Story L, Kulinskaya E, Rutherford M, Kumar S. Early adverse perinatal complications in preterm growth-restricted fetuses. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2011;51(3):204-9.

199. Kramer MS, Olivier M, McLean FH, Willis DM, Usher RH. Impact of intrauterine growth retardation and body proportionality on fetal and neonatal outcome. Pediatrics. 1990;86(5):707-13.

200. Nicolaides KH, Economides DL, Soothill PW. Blood gases, pH, and lactate in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. Am J Obstet Gynecol. 1989;161(4):996-1001.

201. Westgren M, Divon M, Horal M, Ingemarsson I, Kublickas M, Shimojo N, et al. Routine measurements of umbilical artery lactate levels in the prediction of perinatal outcome. Am J Obstet Gynecol. 1995;173(5):1416-22.

202. Economides DL, Nicolaides KH, Linton EA, Perry LA, Chard T. Plasma cortisol and adrenocorticotropin in appropriate and small for gestational age fetuses. Fetal Ther. 1988;3(3):158-64.

203. Bartels DB, Kreienbrock L, Dammann O, Wenzlaff P, Poets CF. Population based study on the outcome of small for gestational age newborns. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005;90(1):F53-9.

204. Elimian A, Verma U, Canterino J, Shah J, Visintainer P, Tejani N. Effectiveness of antenatal steroids in obstetric subgroups. Obstet Gynecol. 1999;93(2):174-9.

205. Holzmann M, Cnattingius S, Nordström L. Lactate production as a response to intrapartum hypoxia in the growth-restricted fetus. Bjog. 2012;119(10):1265-9.

206. Gilbert WM, Danielsen B. Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 2003;188(6):1596-9; discussion 9-601.

207. Yu VY, Upadhyay A. Neonatal management of the growth-restricted infant. Semin Fetal Neonatal Med. 2004;9(5):403-9.

208. Pierro M, Villamor-Martinez E, van Westering-Kroon E, Alvarez-Fuente M, Abman SH, Villamor E. Association of the dysfunctional placentation endotype of prematurity with bronchopulmonary dysplasia: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. Thorax. 2021.

209. Simchen MJ, Beiner ME, Strauss-Liviathan N, Dulitzky M, Kuint J, Mashiach S, et al. Neonatal outcome in growth-restricted versus appropriately grown preterm infants. Am J Perinatol. 2000;17(4):187-92.

210. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Kidney Int. 2012;81(5):442-8.

211. Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER, Hartle JE, 2nd, Perkins RM. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. Kidney Int. 2012;81(5):477-85.

212. Hinchliffe SA, Lynch MR, Sargent PH, Howard CV, Van Velzen D. The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. Br J Obstet Gynaecol. 1992;99(4):296-301.

213. Csaicsich D, Russo-Schlaff N, Messerschmidt A, Weninger M, Pollak A, Aufricht C. Renal failure, comorbidity and mortality in preterm infants. Wien Klin Wochenschr. 2008;120(5-6):153-7.

214. Wu Y, Wang H, Pei J, Jiang X, Tang J. Acute kidney injury in premature and low birth weight neonates: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Nephrol. 2021.

215. Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, Wazir S, Rohatgi S, Soranno DE, et al. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. Lancet Child Adolesc Health. 2017;1(3):184-94.

216. Kamianowska M, Szczepański M, Kulikowska EE, Bebko B, Wasilewska A. The Tubular Damage Markers: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Kidney Injury Molecule-1 in Newborns with Intrauterine Growth Restriction. Neonatology. 2019;115(2):169-74.

217. Pachì A, Lubrano R, Maggi E, Giancotti A, Giampà G, Elli M, et al. Renal tubular damage in fetuses with intrauterine growth retardation. Fetal Diagn Ther. 1993;8(2):109-13.

218. Marin T, DeRossett B, Bhatia J. Urinary Biomarkers to Predict Neonatal Acute Kidney Injury: A Review of the Science. J Perinat Neonatal Nurs. 2018;32(3):266-74.

219. Kastl JT. Renal function in the fetus and neonate - the creatinine enigma. Semin Fetal Neonatal Med. 2017;22(2):83-9.

220. Karlowicz MG, Adelman RD. Nonoliguric and oliguric acute renal failure in asphyxiated term neonates. Pediatr Nephrol. 1995;9(6):718-22.

221. Patel A, Sharma D, Shastri S, Sharma P. Acute renal failure in critically ill newborns increases the risk of death: a prospective observational study from India. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(17):2878-82.

222. Mian AN, Guillet R, Ruck L, Wang H, Schwartz GJ. Acute Kidney Injury in Premature, Very Low-Birth-Weight Infants. J Pediatr Intensive Care. 2016;5(2):69-78.

223. Rodríguez MM, Gómez AH, Abitbol CL, Chandar JJ, Duara S, Zilleruelo GE. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. Pediatr Dev Pathol. 2004;7(1):17-25.

224. Perico N, Askenazi D, Cortinovis M, Remuzzi G. Maternal and environmental risk factors for neonatal AKI and its long-term consequences. Nat Rev Nephrol. 2018;14(11):688-703.

225. Askenazi DJ, Heagerty PJ, Schmicker RH, Griffin R, Brophy P, Juul SE, et al. Prevalence of acute kidney injury (AKI) in extremely low gestational age neonates (ELGAN). Pediatr Nephrol. 2020;35(9):1737-48.

226. Luyckx VA, Perico N, Somaschini M, Manfellotto D, Valensise H, Cetin I, et al. A developmental approach to the prevention of hypertension and kidney disease: a report from the Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. Lancet. 2017;390(10092):424-8.

227. Coulthard MG, Vernon B. Managing acute renal failure in very low birthweight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1995;73(3):F187-92.

228. Starr MC, Hingorani SR. Prematurity and future kidney health: the growing risk of chronic kidney disease. Curr Opin Pediatr. 2018;30(2):228-35.

229. Airede A, Bello M, Weerasinghe HD. Acute renal failure in the newborn: incidence and outcome. J Paediatr Child Health. 1997;33(3):246-9.

230. Guron G, Friberg P. An intact renin-angiotensin system is a prerequisite for normal renal development. J Hypertens. 2000;18(2):123-37.

231. Nagaraj N, Berwal PK, Srinivas A, Berwal A. A study of acute kidney injury in hospitalized preterm neonates in NICU. J Neonatal Perinatal Med. 2016;9(4):417-21.

232. Cuzzolin L, Fanos V, Pinna B, di Marzio M, Perin M, Tramontozzi P, et al. Postnatal renal function in preterm newborns: a role of diseases, drugs and therapeutic interventions. Pediatr Nephrol. 2006;21(7):931-8.

233. Kaur S, Jain S, Saha A, Chawla D, Parmar VR, Basu S, et al. Evaluation of glomerular and tubular renal function in neonates with birth asphyxia. Ann Trop Paediatr. 2011;31(2):129-34.

234. Leach RM, Treacher DF. Oxygen transport-2. Tissue hypoxia. Bmj. 1998;317(7169):1370-3.

235. Balachander B, Mondal N, Bhat V, Adhisivam B, Kumar M, Satheesh S, et al. Comparison of efficacy of oral paracetamol versus ibuprofen for PDA closure in preterms - a prospective randomized clinical trial. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020;33(9):1587-92.

236. Al-Mouqdad MM, Huseynova R, Khalil TM, Asfour YS, Asfour SS. Relationship between intraventricular hemorrhage and acute kidney injury in premature infants and its effect on neonatal mortality. Sci Rep. 2021;11(1):13262.

237. Adcock B, Carpenter S, Bauer J, Giannone P, Schadler A, Chishti A, et al. Acute kidney injury, fluid balance and risks of intraventricular hemorrhage in premature infants. J Perinatol. 2020;40(9):1296-300.

238. Stoops C, Boohaker L, Sims B, Griffin R, Selewski DT, Askenazi D. The Association of Intraventricular Hemorrhage and Acute Kidney Injury in Premature Infants from the Assessment of the Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates (AWAKEN) Study. Neonatology. 2019;116(4):321-30.

239. Bakhoum CY, Basalely A, Koppel RI, Sethna CB. Acute kidney injury in preterm infants with necrotizing enterocolitis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019;32(19):3185-90.

240. Nillsen A, Kent AL. Sepsis and Neonatal Acute Kidney Injury. Journal of Pediatric Infectious Diseases. 2016;11(03):55-64.

241. Hu Q, Li SJ, Chen QL, Chen H, Li Q, Wang M. Risk Factors for Acute Kidney Injury in Critically Ill Neonates: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Pediatr. 2021;9:666507.

242. Tsafaras GP, Ntontsi P, Xanthou G. Advantages and Limitations of the Neonatal Immune System. Front Pediatr. 2020;8:5.

243. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. Lancet. 2017;390(10104):1770-80.

244. Blatt NB, Srinivasan S, Mottes T, Shanley MM, Shanley TP. Biology of sepsis: its relevance to pediatric nephrology. Pediatr Nephrol. 2014;29(12):2273-87.

245. Momtaz HE, Sabzehei MK, Rasuli B, Torabian S. The main etiologies of acute kidney injury in the newborns hospitalized in the neonatal intensive care unit. J Clin Neonatol. 2014;3(2):99-102.

246. Vachvanichsanong P, McNeil E, Dissaneevate S, Dissaneewate P, Chanvitan P, Janjindamai W. Neonatal acute kidney injury in a tertiary center in a developing country. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(3):973-7.

247. Mathur NB, Agarwal HS, Maria A. Acute renal failure in neonatal sepsis. Indian J Pediatr. 2006;73(6):499-502.

248. Lee CC, Chan OW, Lai MY, Hsu KH, Wu TW, Lim WH, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury in extremely-low-birth-weight infants. PLoS One. 2017;12(11):e0187764.

249. Öncü U. Erken postnatal dönemde hipotansiyon saptanan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde risk faktörleri ve kısa dönem sonuçların retrospektif incelenmesi 2020.

250. Koralkar R, Ambalavanan N, Levitan EB, McGwin G, Goldstein S, Askenazi D. Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants. Pediatr Res. 2011;69(4):354-8.

251. Seibert JJ, Taylor BJ, Williamson SL, Williams BJ, Szabo JS, Corbitt SL. Sonographic detection of neonatal umbilical-artery thrombosis: clinical correlation. AJR Am J Roentgenol. 1987;148(5):965-8.

252. Landers S, Moise AA, Fraley JK, Smith EO, Baker CJ. Factors associated with umbilical catheter-related sepsis in neonates. Am J Dis Child. 1991;145(6):675-80.

253. Kuiper JW, Groeneveld AB, Slutsky AS, Plötz FB. Mechanical ventilation and acute renal failure. Crit Care Med. 2005;33(6):1408-15.

254. Koyner JL, Murray PT. Mechanical ventilation and the kidney. Blood Purif. 2010;29(1):52-68.

255. Vieira JM, Jr., Castro I, Curvello-Neto A, Demarzo S, Caruso P, Pastore L, Jr., et al. Effect of acute kidney injury on weaning from mechanical ventilation in critically ill patients. Crit Care Med. 2007;35(1):184-91.

256. van den Akker JP, Egal M, Groeneveld AB. Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2013;17(3):R98.

257. Fan Y, Ye J, Qian L, Zhao R, Zhang N, Xue L, et al. Risk factors and outcomes of acute kidney injury in ventilated newborns. Ren Fail. 2019;41(1):995-1000.

258. Felipin LCS, Oliveira RR, Merino M, Rodrigues BC, Higarashi IH. Associated factors for acute kidney injury in preterm infants. Rev Bras Enferm. 2019;72(suppl 3):118-24.

259. Kriplani DS, Sethna CB, Leisman DE, Schneider JB. Acute Kidney Injury in Neonates in the PICU. Pediatr Crit Care Med. 2016;17(4):e159-64.

260. Starr MC, Boohaker L, Eldredge LC, Menon S, Griffin R, Mayock D, et al. Acute Kidney Injury is Associated with Poor Lung Outcomes in Infants Born ≥32 Weeks of Gestational Age. Am J Perinatol. 2020;37(2):231-40.

261. Mazaheri M, Rambod M. Risk factors analysis for acute kidney injury in the newborn infants: predictive strategies. Iran J Kidney Dis. 2019;13(5):310-5.

262. Askenazi D, Patil NR, Ambalavanan N, Balena-Borneman J, Lozano DJ, Ramani M, et al. Acute kidney injury is associated with bronchopulmonary dysplasia/mortality in premature infants. Pediatr Nephrol. 2015;30(9):1511-8.

263. Selewski DT, Jordan BK, Askenazi DJ, Dechert RE, Sarkar S. Acute kidney injury in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia. J Pediatr. 2013;162(4):725-9.e1.

264. Carmody JB, Swanson JR, Rhone ET, Charlton JR. Recognition and reporting of AKI in very low birth weight infants. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(12):2036-43.

265. Searns JB, Gist KM, Brinton JT, Pickett K, Todd J, Birkholz M, et al. Impact of acute kidney injury and nephrotoxic exposure on hospital length of stay. Pediatr Nephrol. 2020;35(5):799-806.

266. Charlton JR, Boohaker L, Askenazi D, Brophy PD, D'Angio C, Fuloria M, et al. Incidence and Risk Factors of Early Onset Neonatal AKI. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14(2):184-95.

267. Zappitelli M, Moffett BS, Hyder A, Goldstein SL. Acute kidney injury in non-critically ill children treated with aminoglycoside antibiotics in a tertiary healthcare centre: a retrospective cohort study. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(1):144-50.

268. Rheault MN, Zhang L, Selewski DT, Kallash M, Tran CL, Seamon M, et al. AKI in Children Hospitalized with Nephrotic Syndrome. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(12):2110-8.

269. Fang F, Hu X, Dai X, Wang S, Bai Z, Chen J, et al. Subclinical acute kidney injury is associated with adverse outcomes in critically ill neonates and children. Crit Care. 2018;22(1):256.

270. Capelli I, Vitali F, Zappulo F, Martini S, Donadei C, Cappuccilli M, et al. Biomarkers of Kidney Injury in Very-low-birth-weight Preterm Infants: Influence of Maternal and Neonatal Factors. In Vivo. 2020;34(3):1333-9.

271. Erdemoğlu M, Kuyumcuoğlu U, Kale A, Akdeniz N. Factors affecting maternal and perinatal outcomes in HELLP syndrome: evaluation of 126 cases. Clin Exp Obstet Gynecol. 2010;37(3):213-6.

272. Aditya I, Tat V, Sawana A, Mohamed A, Tuffner R, Mondal T. Use of Doppler velocimetry in diagnosis and prognosis of intrauterine growth restriction (IUGR): A Review. J Neonatal Perinatal Med. 2016;9(2):117-26.

273. Dall'Asta A, Brunelli V, Prefumo F, Frusca T, Lees CC. Early onset fetal growth restriction. Matern Health Neonatol Perinatol. 2017;3:2.

274. Kaponis A, Harada T, Makrydimas G, Kiyama T, Arata K, Adonakis G, et al. The importance of venous Doppler velocimetry for evaluation of intrauterine growth restriction. J Ultrasound Med. 2011;30(4):529-45.

275. Uquillas KR, Grubbs BH, Prosper AE, Chmait RH, Grant EG, Walker DK. Doppler US in the Evaluation of Fetal Growth and Perinatal Health. Radiographics. 2017;37(6):1831-8.

276. Bauer K, Cowett RM, Howard GM, vanEpp J, Oh W. Effect of intrauterine growth retardation on postnatal weight change in preterm infants. J Pediatr. 1993;123(2):301-6.

277. Zaffanello M, Bassareo PP, Cataldi L, Antonucci R, Biban P, Fanos V. Long-term effects of neonatal drugs on the kidney. J Matern Fetal Neonatal Med. 2010;23 Suppl 3:87-9.

278. Rhone ET, Carmody JB, Swanson JR, Charlton JR. Nephrotoxic medication exposure in very low birth weight infants. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014;27(14):1485-90.

279. Simeoni U, Matis J, Messer J. Clinical implications of renal immaturity in tiny, premature infants. Neonatal nephrology in progress Lecce: Agora. 1996;129:40.

280. Moffett BS, Goldstein SL. Acute kidney injury and increasing nephrotoxic-medication exposure in noncritically-ill children. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(4):856-63.

281. Charlton JR, Boohaker L, Askenazi D, Brophy PD, Fuloria M, Gien J, et al. Late onset neonatal acute kidney injury: results from the AWAKEN Study. Pediatr Res. 2019;85(3):339-48.

282. Safina AI, Daminova MA, Abdullina GA. Acute kidney injury in neonatal intensive care: Medicines involved. Int J Risk Saf Med. 2015;27 Suppl 1:S9-s10.

283. Hsieh EM, Hornik CP, Clark RH, Laughon MM, Benjamin DK, Jr., Smith PB. Medication use in the neonatal intensive care unit. Am J Perinatol. 2014;31(9):811-21.

284. Kent A, Turner MA, Sharland M, Heath PT. Aminoglycoside toxicity in neonates: something to worry about? Expert Rev Anti Infect Ther. 2014;12(3):319-31.

285. McWilliam SJ, Antoine DJ, Sabbisetti V, Turner MA, Farragher T, Bonventre JV, et al. Mechanism-based urinary biomarkers to identify the potential for aminoglycoside-induced nephrotoxicity in premature neonates: a proof-of-concept study. PLoS One. 2012;7(8):e43809.

286. Koren G. The nephrotoxic potential of drugs and chemicals. Pharmacological basis and clinical relevance. Med Toxicol Adverse Drug Exp. 1989;4(1):59-72.

287. Bhargava V, Malloy M, Fonseca R. The association between vancomycin trough concentrations and acute kidney injury in the neonatal intensive care unit. BMC Pediatr. 2017;17(1):50.

288. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. Eur J Clin Pharmacol. 2012;68(9):1243-55.

289. Burgess LD, Drew RH. Comparison of the incidence of vancomycin-induced nephrotoxicity in hospitalized patients with and without concomitant piperacillin-tazobactam. Pharmacotherapy. 2014;34(7):670-6.

290. Fauconneau B, Favrelière S, Pariat C, Génévrier A, Courtois P, Piriou A, et al. Nephrotoxicity of gentamicin and vancomycin given alone and in combination as determined by enzymuria and cortical antibiotic levels in rats. Ren Fail. 1997;19(1):15-22.

291. Qin X, Tsoi MF, Zhao X, Zhang L, Qi Z, Cheung BMY. Vancomycin-associated acute kidney injury in Hong Kong in 2012-2016. BMC Nephrol. 2020;21(1):41.

292. Murphy HJ, Thomas B, Van Wyk B, Tierney SB, Selewski DT, Jetton JG. Nephrotoxic medications and acute kidney injury risk factors in the neonatal intensive care unit: clinical challenges for neonatologists and nephrologists. Pediatr Nephrol. 2020;35(11):2077-88.

293. Hassanpour R, Ziaie S, Kobarfard F, Kouchek M, Miri M, Ahmadi Koomleh A, et al. Evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of meropenem in critically ill patients with acute kidney disease. Eur J Clin Pharmacol. 2021;77(6):831-40.

294. Topham JC, Murgatroyd LB, Jones DV, Goonetilleke UR, Wright J. Safety evaluation of meropenem in animals: studies on the kidney. J Antimicrob Chemother. 1989;24 Suppl A:287-306.

295. Niibe Y, Suzuki T, Yamazaki S, Suzuki T, Takahashi N, Hattori N, et al. Population Pharmacokinetic Analysis of Meropenem in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury Treated With Continuous Hemodiafiltration. Ther Drug Monit. 2020;42(4):588-94.

296. Glanzmann C, Frey B, Vonbach P, Meier CR. Drugs as risk factors of acute kidney injury in critically ill children. Pediatr Nephrol. 2016;31(1):145-51.

297. Mallappallil M, Bajracharya S, Salifu M, Yap E. Opioids and Acute Kidney Injury. Semin Nephrol. 2021;41(1):11-8.

298. Mallappallil M, Sabu J, Friedman EA, Salifu M. What Do We Know about Opioids and the Kidney? Int J Mol Sci. 2017;18(1).

299. Carmody JB, Harer MW, Denotti AR, Swanson JR, Charlton JR. Caffeine Exposure and Risk of Acute Kidney Injury in a Retrospective Cohort of Very Low Birth Weight Neonates. J Pediatr. 2016;172:63-8.e1.

300. AlGadeeb K, Qaraqei M, Algadeeb R, Faqeehi H, Al-Matary A. Prediction of risk factors and outcomes of neonatal acute kidney injury. J Nephrol. 2021;34(5):1659-68.

301. Leowattana W. Antiviral Drugs and Acute Kidney Injury (AKI). Infect Disord Drug Targets. 2019;19(4):375-82.

302. Uyar ME, Yucel P, Ilin S, Bal Z, Yildirim S, Uyar AS, et al. Iloprost as an acute kidney injury-triggering agent in severely atherosclerotic patients. Cardiovasc J Afr. 2016;27(3):128-33.

303. Frattarelli DA, Reed MD, Giacoia GP, Aranda JV. Antifungals in systemic neonatal candidiasis. Drugs. 2004;64(9):949-68.

304. Starr MC, Charlton JR, Guillet R, Reidy K, Tipple TE, Jetton JG, et al. Advances in Neonatal Acute Kidney Injury. Pediatrics. 2021;148(5).

305. Stoops C, Stone S, Evans E, Dill L, Henderson T, Griffin R, et al. Baby NINJA (Nephrotoxic Injury Negated by Just-in-Time Action): Reduction of Nephrotoxic Medication-Associated Acute Kidney Injury in the Neonatal Intensive Care Unit. J Pediatr. 2019;215:223-8.e6.

306. Cleto-Yamane TL, Gomes CLR, Suassuna JHR, Nogueira PK. Acute Kidney Injury Epidemiology in pediatrics. J Bras Nefrol. 2019;41(2):275-83.

307. Youssef D, Abd-Elrahman H, Shehab MM, Abd-Elrheem M. Incidence of acute kidney injury in the neonatal intensive care unit. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2015;26(1):67-72.

308. Ali MA, Rehman A, Ahmed E. Association of In-hospital outcome of Acute Kidney Injury (AKI) with etiology among newborns at a tertiary care unit. Pak J Med Sci. 2018;34(1):125-9.

309. Wu Y, Hua X, Yang G, Xiang B, Jiang X. Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury in neonates after surgical procedures. Pediatr Nephrol. 2020;35(7):1341-6.

310. Cunningham PN, Dyanov HM, Park P, Wang J, Newell KA, Quigg RJ. Acute renal failure in endotoxemia is caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney. J Immunol. 2002;168(11):5817-23.

311. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. N Engl J Med. 2004;351(2):159-69.

312. Pathak E, MacMillan-Crow LA, Mayeux PR. Role of mitochondrial oxidants in an in vitro model of sepsis-induced renal injury. J Pharmacol Exp Ther. 2012;340(1):192-201.

313. Gando S. Microvascular thrombosis and multiple organ dysfunction syndrome. Crit Care Med. 2010;38(2 Suppl):S35-42.

314. Arcinue R, Kantak A, Elkhwad M. Acute kidney injury in ELBW infants (< 750 grams) and its associated risk factors. J Neonatal Perinatal Med. 2015;8(4):349-57.

315. Salle BL, Delvin E, Glorieux F, David L. Human neonatal hypocalcemia. Biol Neonate. 1990;58 Suppl 1:22-31.

316. Otto Buczkowska E. [Calcium and phosphorus homeostasis in the developmental population. Part II: neonatal disturbances in the serum calcium and phosphorus concentration]. Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw. 2002;8(2):105-10.

317. Morris I, McCallion N, El-Khuffash A, Molloy EJ. Serum albumin and mortality in very low birth weight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008;93(4):F310-2.

318. Fanali G, di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P. Human serum albumin: from bench to bedside. Mol Aspects Med. 2012;33(3):209-90.

319. Meola M, Nalesso F, Petrucci I, Samoni S, Ronco C. Clinical Scenarios in Acute Kidney Injury: Pre-Renal Acute Kidney Injury. Contrib Nephrol. 2016;188:21-32.

320. Sulyok E, Varga F, Györy E, Jobst K, Csaba IF. Postnatal development of renal sodium handling in premature infants. J Pediatr. 1979;95(5 Pt 1):787-92.