



PRETERM YENİDOĞANLARDA AKUT BÖBREK HASARI RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE YENİ İDRAR BELİRTEÇLERİ İLE ERKEN DÖNEMDE TANINMASI

Elmas AT, Tabel Y, Karadağ A, Özdemir R, Otlu G
İnönü Üniversitesi, Malatya

Giriş ve Amaç

2

- Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) **ABH %6-29** arasında bildirilmesine karşın gerçek sıklık bilinmemekte
- Yenidoğanlarda ABH'nin tanımlanması için kesin bir **sınıflandırma sistemi yok**
- YYBÜ'de ABH'nin erken tanısı morbidite ve mortalitenin azaltılmasına önemli katkı sağlayacaktır

Giriş ve Amaç

3

- **ABH** tanısında sıklıkla serum kreatinin (Cr) düzeyleri kullanılır. Ancak **Cr** değerleri ABH'nin tanısında yeteri kadar duyarlı değildir;
 - Serum Cr değerlerinde değişiklik ancak böbrek fonksiyonlarının **%25-50'si** kaybedildikten sonra tespit edilebilmekte,
 - Yaşamın ilk birkaç gününde serum Cr değerleri **maternal** böbrek fonksiyonlarını yansıtmakta,
 - Dahası **normal Cr düzeyleri** prematüritenin derecesine bağlı olarak farklılık göstermektedir.
- Bu sebeplerle, ABH'nin erken tanısında **kreatininden daha duyarlı göstergelerin** tespiti için son zamanlarda birçok araştırma yapılmakta

Sistatin C, KIM-1 ve NGAL

4

- **Sistatin C**, sabit bir hızla üretilip-atıldığı için serum düzeyleri değişmez ve yaş, cins, boy, vücut kitle indeksi gibi demografik özelliklerden etkilenmez
- İskemik ABH'nin belirlenmesinde ve böbrek nakli sonrası gecikmiş graft fonksiyonu ile doğru orantılı olarak idrar **KIM-1** düzeylerinde yükselme tespit edilmiştir
- Bir çok çalışmada **NGAL**'in ABH'nin erken döneminde tanısal bir belirteç olduğu gösterilmiştir
- Biz bu çalışmada;
 - ▣ **hem pretermlerdeki ABH risk faktörlerini ve**
 - ▣ **hem de ABH'yi kreatinin artışından önce tanımayı hedefleyerek**

Materyal ve metod

5

- Çalışma için İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje birimine başvurularak proje desteği sağlandı (Proje No: 2013/98).
- Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 06.03.2013 tarih ve 2012/244 karar sayılı yazısı ile etik kurul onayı alındı.
- Ailelerden onamlar alındı

Materyal ve metod

6

- Bu çalışma Kasım 2012-Nisan 2013 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Prematüre YYBÜ'de yatan hastalarda gerçekleştirildi
- Çalışmaya gebelik haftası **28–32 hafta** arasında olan bebekler alındı.
- Tüm olguların antenatal/natal öyküleri ve postnatal bulguları kaydedildi.
- Gestasyon yaşları annelerin son adet tarihine, eğer varsa antenatal ultrasonografiye ve doğum sonrasında Ballard skorlama sistemine göre tespit edildi.

Materyal ve metod

7

- Tüm grupların doğum ağırlıkları, boyları, baş çevreleri, doğum şekilleri (sezeryan/normal doğum), cinsiyetleri, vücut ısıları, sistolik ve diastolik KB'ları, SGA varlığı, erken membran rüptürü (EMR) olup olmadığı ve varsa süresi, doğumda resüsitasyon ve entübasyon gerekip gerekmediği, amnion mayisinde mekonyum varlığı ve mekonyum aspirasyon sendromu varlığı, doğumsal anomali veya konjenital kalp hastalığı (KKH) varlığı kaydedildi.
- **Kromozomal ya da sendromik hastalık şüphesi olan, doğuştan böbrek anomalisi, patent duktus arteriozus (PDA) dışında doğumsal kalp hastalığı olan olgular çalışmaya alınmadı.**

Materyal ve metod

- Anne yaşı, gebelik sayısı ve yaşıyan sayısı, anne baba arasında akrabalık olup olmadığı, antenatal steroid uygulamaları, preeklampsi/eklampsi, annede enfeksiyon ve ateş olup olmadığı, gestasyonel diabet veya tip 2 diabetes mellitus, klinik korioamnionit, oligohidramniyos/polihidramniyos ve renal patolojiler, çoğul gebelik, plasenta previa, abruptio plasenta, anneye medikasyon, idrar yolu enfeksiyonu, alkol veya sigara kullanımı ve ailede böbrek hastalığı kaydedildi.

Materyal ve metod

9

- Olguların 1 ve 5. dk **APGAR** skorları, 5. dk APGAR skorunun 5'in altında olması, doğumdan sonra entübasyon gerekip gerekmediği ve resüsitasyon uygulanıp uygulanmadığı kaydedildi.
- Doğumdan sonra oral beslenme başlanma zamanı, İV yol kullanılıp kullanılmadığı ve kullanıldıysa süresi, göbek kateteri veya santral venöz kateter kullanılıp kullanılmadığı ve süresi, hiperbilirubinemi olup olmadığı ve fototerapi alıp almadığı kaydedildi.

Materyal ve metod

10

- Respiratuar distres sendromu olup olmadığı, nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) veya serbest O₂ uygulamaları, ekzojen sürfaktan kullanımı ve kullanım sayıları, sepsis, nekrotizan enterokolit (NEK), pnömotoraks, metabolik asidoz, mekanik ventilasyon, entübasyon süreleri, bronkopulmoner displazi, hipoksik iskemik ensefalopati (HIE), intrakranial kanama (IKK) ve PDA varlığı kaydedildi.
- Endikasyon halinde renal USG yapıldı ve sonuçları kaydedildi.
- Hastanede kalış süreleri, sepsis varlığı, uygulanan NSAID'ler, kullanılan antibiyotikler ve gelişen komplikasyonları kaydedildi.

Materyal ve metod

11

- Hastalardan **kord kanından kan gazı** alındı.
- Hastalardan **1. günlerde** tam kan sayımı, acil biyokimya ve CRP alındı.
- **3. ve 7. günlerde** böbrek fonksiyon testleri (BUN, serum kreatinin ve ürik asit), serum sodyum, potasyum, klor, kalsiyum ve bilirubin düzeyleri tekrarlandı
- Doğum sonrası **1-3-7. günlerdeki üriner Sistatin-C, NGAL ve KIM-1** düzeyleri değerlendirildi
- Ek olarak yine doğum sonu **1-3-7. günlerde** idrar sodyumu ve idrar kreatinini çalıştırılarak **GFH ve FENa** değerleri hesaplandı

Materyal ve metod

12

- Akut böbrek hasarı kriterleri olarak;
 - anne serum kreatinini normal olduğu halde bebeğin serum kreatininin herhangi bir zamanda **1,5 mg/dL'nin** üzerinde olması,
 - serum kreatininde **0,3 mg/dL** yükselme ya da hastanın bazal kreatininde **%50** veya daha fazla yükselme veya
 - GFH'de **%25** veya daha fazla azalma olması olarak belirtildi.
- Bu kriterleri taşıyan bebeklerde kreatinin düzeyi normale gelene kadar günlük serum kreatinini ve elektrolitleri takip edildi.

Materyal ve metod

13

- Olgularda ilk idrar örnekleri ilk 24 saatte, ikinci ve üçüncü idrar örnekleri ise 3. ve 7. günlerde alındı. İdrarlar alındıktan hemen sonra santrifüj edildi ve üstte kalan süpernatant kısmı ependorf tüplere ilk 4 saat içinde konuldu. Örnekler analize kadar **-70 °C'de** saklandı.
- Örnekler İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi **Biyokimya** Anabilim Dalı tarafından çalışıldı
- Üriner NGAL/Lipocalin-2 ve Sistatin-C Biovendor marka kit ile (sırasıyla Cat. No; RD191102200R ve RD191009100) ile (Biovendor Research and Diagnostic Products), üriner KIM-1 ise Eastbiopharm kit (Cat. No; CK-E90273) ile (Hangzhou Eastbiopharm Co. Ltd) Brio marka Seac SRL model cihazda, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (**ELISA**) yöntemi ile çalışıldı (Brio, Seac SRL, Radim Company, Calenzano, Firenze, Italy).
- Konsantrasyonlar **ng/mL** olarak ifade edildi.

İstatiksel Değerlendirme

14

- İstatistiksel hesaplamalar Scientific Package for Social Sciences (SPSS) 16,0 bilgisayar paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk normalite testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılıma uymayan değişkenler ise ortanca (minimum-maksimum) olarak belirtildi. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren değişkenler için paired t testi; normal dağılıma uymayan değişkenler için ise non-parametrik Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ki-kare veya uygun olduğunda Fisher exact testi kullanıldı. Tüm testler için p değeri verildi ve istatistiksel olarak $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Sonuçlar

15

- Bu çalışmada gebelik haftaları **28–32. haftalar** arası olan **64 preterm** bebek alındı.
- Hastalar ABH gelişen hasta grubu ile ABH gelişmeyen kontrol grubu olarak 2 gruba ayrıldı.
 - **Grup 1:** Akut böbrek hasarı gelişen hasta grubu (**13 olgu**),
 - **Grup 2:** Akut böbrek hasarı gelişmeyen kontrol grubu (**51 olgu**).

Hastaların doğum haftalarına göre gruplandırılması

16

	28–30 haftalık	30–32 haftalık
Tüm hastalar (n, %)	27 (42,2)	37 (57,8)
ABH (n, %)	8 (29,6)	5 (13,5)
Non-ABH (n, %)	19 (70,4)	32 (86,5)

Demografik özellikler

17

Değişken	ABH	Non-ABH	p
Gestasyonel yaş (hafta)	29,1±1,3	29,9 ±1,4	0,071
Doğum kilosu (gr)	1145,9±304,8	1396,0±340,6	0,019
Doğum boyu (cm)	35,2±3,6	39,2±3,7	0,001
Baş çevresi (cm)	27,3±1,4	28,8±2,7	0,074
Cinsiyet (E/K)	7/6	24/27	0.761
Sistolik KB (mmHg)	50 (50–65)	65 (60–80)	0,0001
Diastolik KB (mmHg)	30 (20–30)	30 (30–40)	0,0001
Doğum şekli (C/S-NVY)(n, %)	13/0	49/2	0.632
SGA (n, %)	6	11	0.089
1. dk APGAR skoru	3 (3–5)	5 (3–5)	0,002
5. dk APGAR skoru	3 (3–7)	5 (3–7)	0,0001

8. UÇUK, Antalya-2014 24.12.2014

Klinik özellikler

18

Değişken	ABH	Non-ABH	p
Resüsitasyon (n, %)	8 (61,5)	17 (33,3)	0,109
Entübasyon (n, %)	9 (69,2)	16 (31,4)	0,023
MAS (n, %)	1 (7,7)	0 (0)	0,203
Göbek kateteri (n, %)	10 (76,9)	22 (43,1)	0,060
Hiperbilirubinemi (n, %)	13 (100,0)	44 (%86,3)	0,328
Serbest O ₂ /Nazal CPAP (n, %)	13 (100)	49 (96,1)	0,632
RDS (n, %)	7 (53,8)	18 (35,3)	0,340
Sepsis (n, %)	2 (15,4),	1 (2,0)	0,102
Perinatal asfiksi-HİE (n, %)	2 (15,4)	0 (0)	0,039
PDA (n, %)	7 (53,8)	10 (19,6)	0,030
İKK (n, %)	2 (15,4)	0 (0)	0,039

Hastaların maternal verileri

19

Değişken	ABH	Non-ABH	p
Anne yaşı (yıl)	28,0±6,1	30,7±5,0	0,095
Gebelik sayısı	1,4±0,7	2,2±1,4	0,093
Çoğul gebelik (n, %)	7 (53,8)	16 (31,4)	0,195
Akrabalık (n, %)	0 (0)	1 (2)	0,797
Prenatal steroid (n, %)	1 (7,7),	9 (17,6)	0,672
Preeklampsi/eklampsi (n, %)	1 (7,7)	14 (27,5)	0,269
Diabetes mellitus (n, %)	1 (7,7)	5 (9,8)	0,648
Gestasyonel diabetes mellitus (n, %)	0 (0)	2 (3,9)	0,632
Hipertansiyon (n, %)	1 (7,7)	14 (27,5)	0,269
Erken membran rüptürü (n, %)	1 (7,7)	6 (11,8)	0,563
Plasenta previa (n, %)	0 (0)	1 (2,0)	0,797
Abruptio plasenta (n, %)	2 (15,4)	0 (0)	0,039
Klinik korioamnionit (n, %)	1 (7,7)	1 (2,0)	0,368

8. UÇNK, Antalya-2014 24.12.2014

Kan gazı değerleri

20

Değişken	ABH	Non-ABH	p
pH	7,23±0,1	7,30±0,08	0,02
PCO ₂ (mmHg)	36,2±13,0	38,8±11,9	0,500
HCO ₃ (mmol/L)	15,5±4,6	15,5±4,6	0,018
BE (mmol/L)	-11,2±5,3	-7,5±3,9	0,006

Serum biyokimyasal değerleri

21

Değişken	Gün	ABH	Non-ABH	p
BUN (mg/dL)	1	12,8±5,9	12,7±5,2	0.943
	3	24,0±16,4	13,8±7,7	0.002
	7	22,7±18,4	10,2±6,6	0.001
Kreatinin (mg/dL)	1	0,65±0,1	0,65±0,1	0,974
	3	0,98±0,4	0,62±0,09	0,0001
	7	1,0±0,4	0,57±0,1	0,0001
Ürik asit (mg/dL)	1	6,7±2,5	5,8±2,0	0,216
	3	7,9±6,9	3,3±1,8	0,0001
	7	6,1±4,4	2,5±0,8	0,0001

GFH ve FENa değerleri

22

Değişken	Gün	ABH	Non-ABH	p
GFH (ml/dk/1,73m ²)	1	18,6±4,4	20,9±5,1	0,149
	3	14,0±6,8	21,0±4,6	0,0001
	7	13,8±6,1	23,2±5,3	0,0001
FENa (%)	1	0,79 (0,16–5,3)	1,6 (0,26–4,4)	0,931
	3	1,16 (0,60–5,28)	2,21 (0,29–31,2)	0,727
	7	1,92 (0,37–4,49)	1,42 (0,55–6,10)	0,495

İdrar belirteçleri

Değişken	Gün	ABH	Non-ABH	p
Sistatin-C (ng/mL)	1	87,85 (71,02–102,97)	8460,9 (2,00–105,81)	0,468
	3	86,77 (75,95–98,80)	86,05 (58,75–110,89)	0,823
	7	90,14 (66,69–106,32)	87,13(65,97–132,77)	0,325
KIM-1 (ng/mL)	1	1,21 (0,50–1,84)	0,77 (0,20–1,54)	0,198
	3	0,71 (0,43–1,67)	0,96 (0,51–1,70)	0,197
	7	0,69 (0,38–1,74)	1,14 (0,41–1,69)	0,284
NGAL (ng/mL)	1	10 (0,52–10)	1,47 (0,15–10)	0,016
	3	10 (0,63–10)	2,60 (0,15–10)	0,007
	7	3,22 (3,0–10)	2,93 (0,15–10)	0,014

Tartışma

- Akut böbrek hasarı hastanede yatan, özellikle yoğun bakım ve YYBÜ'de yatan veya perioperatif dönemdeki hastalarda sık rastlanan bir durumdur. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde ABH görülme **sıklığı %6–38** gibi geniş bir aralıkta bildirilmektedir [*Andreoli SP. Semin Perinatol 2004;28:112–123.*].
- Akut böbrek hasarının tanınması, duyarlı ve özgül klinik belirleyiciler ve tanısal testlerin yeterli olmaması nedeni ile gecikmekte ve anlaşılammaktadır.
- Ancak ileri yaşlarda kronik böbrek yetmezliğine giren hastalardaki prematürite oranının yüksekliği, ABH gelişen hastalardaki mortalite oranının, hastanede yatış ve diğer komplikasyonların sık görülmesi böbrek yetmezliğinin erken tanı ve tedavisinin önemini ortaya koymuştur [*Abitbol CL. Pediatr Nephrol 2003;18:887–893.*].
- Çalışmamızda daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu olarak prematüre YYBÜ'mizdeki **ABH sıklığını %20,3** olarak belirledik.

Tartışma

25

- Preterm bebeklerde böbrek hasarı gelişmesindeki **risk faktörleri**;
 - Entübasyon, kateterizasyon, fototerapi uygulanması, düşük APGAR skoru, PDA, nefrotoksik ilaçların (antibiyotikler, diüretikler ve NSAID'ler) kullanımı, magnezyum sülfat ile prenatal tedavi, hipovolemi, perinatal asfiksi, septisemi, intrauterin büyüme geriliği, böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileri olarak sıralanabilir [*Cataldi L. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 200;90(6):F514-9*].
- Çalışmamızda daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu olarak;
 - **1. ve 5. dk APGAR skorlarının düşük olması, doğum odasında entübasyon girişiminin uygulanması ve perinatal asfiksi-HIE gibi nedenleri ABH gelişiminde bebeğe ait risk faktörleri olarak tespit ettik**

Tartışma

26

- Çalışmamızda Cataldi ve ark.'nın çalışması ile benzer olarak antenatal steroid kullanım sıklığı açısından hem ABH gelişen hem de ABH gelişmeyen gruplar arasında anlamlı farklılık saptayamadık ve **antenatal steroidin kullanımının ABH gelişimine etkisinin olmadığını** tespit ettik.
- Çalışmamızda ABH gelişen hastaların hem sistolik hem de diastolik KB'ları ABH gelişmeyen hastaların KB'larından anlamlı olarak daha düşük tespit edildi ve daha önceki çalışmalar ile uyumlu olarak **hipotansiyonun ABH gelişimi için bir risk faktörü olduğunu** saptadık.

Tartışma

- Kreatinin esas olarak glomerüler filtrasyon kapasitesinin fonksiyonel değişikliğini yansıtmaktadır ve dolayısı ile hasar belirteci değildir. Hatta kreatininin GFH %50'nin altına indikten sonra yükseldiği bilinmektedir.
- Bu nedenle böbrek hasarının erken dönemde tespiti için **IL-18, Sistatin-C, NGAL** ve **KIM-1** gibi çeşitli belirteçlerin ABH'nın erken tanısındaki rolü araştırılmıştır [Askenazi DJ. *J Pediatr* 2012;161(2):270-275].
- Ancak bu çalışmaların büyük çoğunluğu erişkin yaş grubunda yapılmıştır.

Tartışma

28

- **Sistatin–C** ile ilgili yapılan çalışmalar GFH tayininde serum kreatinininden daha iyi bir değişken olduğunu göstermiştir.
- İdrar Sistatin–C ile ilgili yenidoğanlarda yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Renal matürasyonun artmasıyla Sistatin–C düzeylerinin azaldığı ve idrar Sistatin–C düzeylerinin ABH'yi göstermede erken ve non-invaziv bir belirteç olduğu belirtilmiştir [*Li Y. Pediatr Nephrol 2012;27(5):851–60*].
- Çalışmamızda ABH gelişen ve gelişmeyen gruptaki **idrar Sistatin–C düzeyleri arasında günler arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.**

Tartışma

29

- Tip I transmembran proteini **KIM-1**'in, iskemi-nefrotoksisite sonrası idrarda yoğun olarak bulunduğu ve ABH'nın erken belirleyicisi olduğu bildirilmiştir [71–74].
- İskemik ATN olan olgularda KIM–1 düzeyinin ABH'nın diğer formlarına göre daha fazla arttığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada özellikle renal proksimal ATN'de erken belirleyici olarak kullanılabileceği gösterilmiştir [*Han WK. Kidney Int 2002;62(1):237–244*].
- Çalışmamızda ABH gelişen ve gelişmeyen gruptaki **idrarda KIM–1 düzeyleri arasında hem 1. ve 3. günlerde hem de 7. günde anlamlı bir farklılık saptanmadı.**

Tartışma

- Çeşitli klinik çalışmalarda idrar ve serum **NGAL**'inin farklı hastalık süreçlerinde ABH'yı tespit etmede duyarlı, spesifik ve prediktif bir erken belirteç olduğu gösterilmiştir [*Mishra J. J Am Soc Nephrol 2003;14:2534–2543*].
- Lavery ve ark. [*Lavery AP, et al. Pediatr Res 2008;64:423–428*] 20 prematüre bebeği değerlendirdikleri ve bazal idrar NGAL düzeylerine baktıkları çalışmalarında idrar NGAL seviyelerinin doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş ile ters orantılı olduğunu ve ilk günlerde yüksek seviyede olan NGAL değerlerinin olasılıkla böbrek gelişmesine bağlı olarak 14. günden sonra azaldığını bildirmişlerdir.

Tartışma

- Sarafidis ve ark. [*Sarafidis K. Pediatr Nephrol 2012;27:1575–1582*] asfiktik ve ABH gelişen yenidoğanlarda yaptıkları çalışmalarında hem serum hem de idrar NGAL'in ABH'yı tanımlamada duyarlı ve erken bir belirteç olduğunu belirtmişlerdir.
- Krawczeski ve ark. [*Krawczeski CD. J Pediatr 2011;158:1009–1015*] kardiyopulmoner bypass cerrahisi sonrasında ABH gelişimini değerlendirdikleri çalışmalarında hem serum hem de idrar NGAL'in ABH'yı tanımlamada erken bir belirteç olduğunu belirtmişlerdir
- Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak **ABH gelişen hastalardaki idrar NGAL düzeyleri hem 1–3. günlerde hem de 7. günde ABH gelişmeyen hastalardan anlamlı olarak yüksek tespit edildi (sırasıyla $p=0,016$, $p=0,007$ ve $p=0,0014$).**

Sonuçlar

32

- Preterm yenidoğanlarda hem ABH risk faktörlerini ve hem de idrarda Sistatin-C, KIM-1 ve NGAL seviyelerine bakarak ABH'yi erken dönemde tespit etmeyi ve hangi idrar belirtecinin ABH'yi göstermede daha hassas olduğunu bulmayı amaçladığımız bu çalışmada;
- Akut böbrek hasarı gelişen hastalarda,
 - ▣ **1. ve 5. dk APGAR skorlarının düşük olması, doğum odasında entübasyon girişiminin uygulanması, perinatal asfiksi-HIE ve postnatal hipotansiyonun bebeğe ait, abruptio plasentanın da anneye ait risk faktörleri olduğunu**
 - ▣ **idrara NGAL düzeylerinin ABH'yi göstermede erken ve hassas bir belirteç olduğunu**
 - ▣ **idrara Sistatin-C ve KIM-1 düzeylerinin ise ABH'yi erken dönemde tanımlamada yeterli olmadığını**

Sonuçlar

33

- Sonuç olarak prematürelere **idrara NGAL düzeyi takibi**
 - **böbrek hasarının erken tanısı ve izleminde kullanılacak duyarlı, hassas ve non-invaziv bir parametredir**
 - NGAL'in doğum sonrası günlük idrar düzeylerinin (belki gelecekte idrar strimi ile) izlemi hastalardaki böbrek hasarının değerlendirilmesi ve sıvı uygulamaları, aminoglikozid ve nefrotoksik ilaç dozları, NSAID kullanımını gibi faktörlerin yeniden düzenlenmesinde yol gösterici olabilir

Sabrınız için teŖekkür ederim...

