



**T.C.**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İZLENEN OLGULARDA AKUT  
BÖBREK HASARI VE pRIFLE KRİTERLERİNİN TANI VE PROGNOZDAKİ  
ÖNEMİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Kudret Ebru ÖZCAN**

**Ankara 2013**



**T.C.**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İZLENEN OLGULARDA AKUT  
BÖBREK HASARI VE pRIFLE KRİTERLERİNİN TANI VE PROGNOZDAKİ  
ÖNEMİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Kudret Ebru ÖZCAN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Esra Baskın**

**Ankara 2013**

## **TEŐEKKÜR**

Hastanemiz kurucusu sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal'a, uzmanlık eğitimim süresince yetiŐmemde ve tez çalıŐmamda büyük katkısı olan çalıŐmamın tüm aŐamalarında her konuda destek, katkı ve yardımını gördüğüm tez danıŐmanım Prof. Dr. Esra BASKIN'a, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle yetiŐmemde büyük katkıları olan değerli hocalarıma ve uzman doktorlarımıza, birlikte çalıŐtıđım asistan arkadaşlarıma ve hastane çalıŐanlarına teŐekkürlerimi sunarım.

Her konuda büyük bir sevgi, güven, inanç ve fedakarlıkla bana destek olan, varlıklarıyla beni güçlü kılan ailem ve çok sevdiğim BABAM'a teŐekkür ederim.

Dr. Kudret Ebru Özcan

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	3
İÇİNDEKİLER	4
SİMGELER VE KISALTMALAR	6
TABLolar	9
ŞEKİLLER	10
ÖZET	11
SUMMARY	13
1. GİRİŞ AMAÇ	15
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Yenidoğanlarda Akut Böbrek Yetmezliği	17
2.1.1. Tanım	18
2.1.2. Epidemiyoloji ve İnsidans	23
2.1.3. Patogenez	23
2.1.4. Etyoloji	25
2.1.4.1. Prerenal Akut Böbrek Yetmezliği	27
2.1.4.2. İskemik Akut Böbrek Yetmezliği	30
2.1.4.3. Nefrotoksik Akut Böbrek Yetmezliği	31
2.1.4.4. Vasküler Hasar	33
2.1.5. Akut Böbrek Hasarı Tanısı	34
2.1.5.1. Serum Kreatinini	34
2.1.5.2. Serum Üre Nitrojeni (BUN)	36
2.1.5.3. Serum Üre/Kreatinin Oranı	36
2.1.5.4. Fraksiyone Sodyum Atılımı (FeNa)	37
2.1.5.5. İdrar Volümü	38
2.1.5.6. İdrar Analizi	38

2.1.5.7. Akut Böbrek Yetmezliğinin Yeni Belirteçleri	39
2.1.5.7.1. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)	39
2.1.5.7.2. İnterlökin-18 (IL-18)	40
2.1.5.7.3. Böbrek Hasarı Molekülü (Kidney Injury Molekül=KIM)	40
2.1.5.7.4. Cystatin-C	41
2.1.5.8. Görüntüleme	
2.1.5.8.1. Ultrasonografi (US)	42
2.1.5.8.2. Nükleer Tıp	43
2.1.5.8.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	43
2.1.5.8.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme	43
2.1.5.9. Böbrek Biyoksisisi	44
2.1.6. Tedavi	44
2.1.6.1. Koruyucu Tedavi	45
2.1.6.2. Yenidoğanlarda ABY' nin Medikal Tedavisi	45
2.1.6.3. Renal Replasman Tedavisi (RRT)	49
2.1.6.3.1. Periton Diyalizi	51
2.1.6.3.2. Hemodiyaliz	52
2.1.6.3.3. Hemofiltrasyon	54
2.1.7. Prognoz	54
3. GEREÇ VE YÖNTEM	56
4. İSTATİSTİK YÖNTEMLERİ	58
5. BULGULAR	59
5.1. Demografik Özellikler	59
5.2. Tanı Anındaki Belirti ve Bulgular	64
5.3. Akut Böbrek Hasarı Gelişen Olgularda Altta Yatan Nedenler	67
5.4. Laboratuvar	70
5.5. Diyaliz Gereksinimi	73
5.6. Ölüm Oranı	73
5.7. Prognoz	74
6. SONUÇLAR	76
7. TARTIŞMA	78
8. KAYNAKLAR	83

## **SİMGELER ve KISALTMALAR**

<b>ABH</b>	: Akut Böbrek Hasarlanması
<b>ABY</b>	: Akut Böbrek Yetmezliği
<b>ACE</b>	: Anjiotensin Converting Enzim
<b>ADH</b>	: Antidiüretik Hormon
<b>ADQI</b>	: Acute Dialysis Quality Initiative
<b>AGE</b>	: Akut Gastroenterit
<b>AGN</b>	: Akut Glomerülonefrit
<b>AIN</b>	: Akut İnterstisyel Nefrit
<b>AKI</b>	: Acute Kidney Injury
<b>AKIN</b>	: Acute Kidney Injury Network
<b>ANP</b>	: Atrial Natriüretik Peptid
<b>ATN</b>	: Akut Tubuler Nekroz
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>CK</b>	: Kreatinin Kinaz
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>FeNa</b>	: Fraksiyone Sodyum Atılımı
<b>GFH</b>	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>GN</b>	: Glomerülonefrit

<b>HD</b>	: Hemodiyaliz
<b>Kr</b>	: Kreatinin
<b>Kr Kl</b>	: Kreatinin klirensi
<b>KBY</b>	: Kronik Böbrek Yetmezliği
<b>KIM-1</b>	: Kidney Injury Molekül-1
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>MDB</b>	: Multikistik Displastik Böbrek
<b>MPN</b>	: Membranoproliferatif Glomerulonefrit
<b>MR</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MRU</b>	: Manyetik Rezonans Urografi
<b>NaCl</b>	: Sodyumklorür
<b>NaHCO<sub>3</sub></b>	: Sodyum Bikarbonat
<b>NGAL</b>	: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin
<b>NSAİ</b>	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
<b>PD</b>	: Periton Diyalizi
<b>PDA</b>	: Patent Duktus Arteriyosus
<b>PUV</b>	: Posterior Üretral Valv
<b>RAA</b>	: Renin-Anjiotensin-Aldosteron
<b>RAS</b>	: Renin Anjiotensin Sistemi
<b>RIFLE</b>	: Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disesase
<b>pRIFLE</b>	: Pediatrik 'Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disesase'

<b>RRT</b>	: Renal Replasman Tedavisi
<b>RVT</b>	: Renal Ven Trombozu
<b>SDBH</b>	: Son Dönem Böbrek Hastalığı
<b>SVVH</b>	: Sürekli Venö-Venöz Hemofiltrasyon
<b>SVVH-D</b>	: Sürekli Venö-Venöz Hemodiyaliz
<b>SVVH-DF</b>	: Sürekli Venö-Venöz Hemodiyafiltrasyon
<b>SIRS</b>	: Sistemik İnflamatuar Response Sendromu
<b>SRRT</b>	: Sürekli Renal Replasman Tedavisi
<b>TGF-β</b>	: Transforming Growth Faktör-beta
<b>TNF-α</b>	: Tümör Nekrotizan Faktör-alfa
<b><sup>99m</sup>Tc - DTPA</b>	: <sup>99m</sup> Tc işaretli dietilen- triamin penta asetik asit
<b>US</b>	: Ultrasonografi
<b>VUR</b>	: Vezikoureteral Reflü
<b>YBÜ</b>	: Yoğun Bakım Ünitesi
<b>YDYB</b>	: Yenidoğan Yoğun Bakım



## TABLolar

- Tablo 1.** RIFLE Kriterleri
- Tablo 2.** AKIN Kriterleri
- Tablo 3.** PRIFLE Kriterleri
- Tablo 4.** Yenidoğanlarda ABH nedenleri
- Tablo 5.** Yenidoğanlarda, Çocuklarda ve Ergenlerde Normal GFH Değerleri
- Tablo 6.** ABY Tedavisine Genel Yaklaşım
- Tablo 7.** Renal Replasman Tedavisi Yöntemlerinin Karşılaştırılması
- Tablo 8.** Demografik Özellikleri-1
- Tablo 9.** Demografik Özellikler-2
- Tablo 10.** pRIFLE Sınıflaması ve Demografik Özellikler
- Tablo 11.** pRIFLE Sınıflaması ve Doğum Zamanı
- Tablo 12.** pRIFLE Sınıflaması ve Doğum Ağırlığı
- Tablo 13.** pRIFLE Sınıflaması ile Tanı Anındaki Belirti ve Bulgular
- Tabla 14.** ABH'da Belirti ve Bulguların PRIFLE Sınıflamasına Göre Korelasyon Çizelgesi
- Tablo 15.** pRIFLE Sınıflaması ve ABH gelişen Hastalarda Olası Risk Faktörleri
- Tablo 16.** ABH'da Olası Risk Faktörlerinin pRIFLE Kriterlerine Göre Korelasyon Çizelgesi
- Tablo 17.** Akut Böbrek Hasarı Şiddet Sınıflamasına Göre Laboratuvar Bulguları
- Tablo 18.** ABH'da Laboratuvar Bulgularının pRIFLE Kriterlerine Göre Korelasyon Çizelgesi
- Tablo 19.** pRIFLE Sınıflaması ve Hastaların Diyaliz Gereksinimleri
- Tablo 20.** pRIFLE Sınıflamasına Göre Ölen Hastaların Dağılımı
- Tablo 21.** ABH'da pRIFLE Kriterlerine Göre Korelasyon Çizelgesi
- Tablo 22.** Akut Böbrek Hasarı Gelişen Yenidoğanlarda Ölüm Oranını Etkileyen Faktörler

## ŞEKİLLER

**Şekil 1.** Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde İzlenen Hastaların Dağılımı

**Şekil 2.** pRIFLE Sınıflamasına Göre Hastaların Dağılımı

## ÖZET

### **Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde İzlenen Olgularda Akut Böbrek Hasarı ve pRIFLE Kriterlerinin Tanı ve Prognozdaki Önemi**

**GİRİŞ:** Akut böbrek hasarı (ABH) yenidoğan yoğun bakım ünitesinde sık karşılaşılan bir problem olup, mortaliteyi önemli oranda etkilemektedir. Çocuklarda ABH tanısında kullanılan kriterler standart bir hale getirilmeye çalışılmaktadır. Bu amaçla pediatrik RIFLE kriterleri geliştirilmiştir. Bu çalışmada yenidoğanlarda pRIFLE kriterleri kullanılarak hastalığın şiddetinin belirlenmesi ve bu ölçütlerin prognoz ile ilişkisinin tespiti amaçlandı.

**HASTALAR ve METOD:** Bu çalışmada Ocak 2009- Mart 2013 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatırılan 820 hasta retrospektif olarak incelendi. ABH tanısı almış 257 hasta çalışmaya dahil edildi. Pediatrik RIFLE (Risk=risk, Injury=hasar, Failure=yetmezlik, Loss=kayıp, End Stage Renal Disease=son dönem böbrek yetmezliği) kriterlerine göre hastalar sınıflandırıldı.

**SONUÇLAR:** Çalışmaya alınan 257 hastanın 155'i (%60,3) erkek, 102'si (%39,7) kız olup ortalama yaşları ortalama yaşları  $3,77 \pm 7,16$  gün idi. Vakaların %64,2'sinin preterm, %35,8'inin term, %43'ünün 2500 g. altında olduğu görüldü. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış süreleri ortalama  $37,28 \pm 33,58$  gün idi. Hastaların 98'inin (%38,1) 'Risk', 89'u (%34,6) 'Hasar', 66'sı (%25,7) 'Yetmezlik' ve 4'ü (%1,6) 'Kayıp' grubuna dahil edildi. Tanı anında en sık karşılaşılan bulgu metabolik asidozdu (%64,1). pRIFLE skoru arttıkça metabolik asidoz görülme sıklığının da arttığı gösterildi. Hastaların, %66,1'i non-oligürik idi. Yetmezlik ve kayıp grubundaki hastalarda oligüri oranının daha yüksek olduğu ve oligüri varlığının ABY şiddeti ile ilişkili olduğu saptandı ( $p < 0,001$ ). Akut böbrek hasarı gelişen yenidoğanlarda altta yatan en sık olası risk faktörü mekanik ventilasyon ihtiyacı idi ve %64,6 oranında bulundu ( $p < 0,001$ ). Ayrıca mekanik ventilasyon süresi uzadıkça pRIFLE şiddet skornun arttığı görüldü. Diğer risk faktörleri sırası ile nefrotoksisite (%50,6), cerrahi nedenler (%47,9), sepsis (%44,7), asfiksi/hipoksi (%31,9), konjenital üriner anomali (%21,8) ve dehidratasyondan (%9,7). Hastaların 35'ine (%13,6) diyaliz tedavisi uygulandı. pRIFLE skoru yüksek olan hastaların diyaliz gereksinimi daha sık idi ( $p < 0,001$ ). Hastalarda ölüm oranı %24,1 idi. pRIFLE skoru yüksek olan hastaların ölüm oranının yüksek olduğu gösterildi

( $p < 0,001$ ). Ölüm oranını etkileyen faktörlerin mekanik ventilasyon ihtiyacı, metabolik asidoz, nefrotoksik ajana maruziyet, oligüri/anüri, sepsis ve diyaliz gereksinimi olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ).

YORUM: Sonuç olarak çalışmamız yenidoğan ve prematürelde ABY'nin sık karşılaşılan bir sorun olduğunu ve pRIFLE kriterlerinin hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir. pRIFLE kriterlerinin ABY'nin erken tanisi ve prognozunu göstermede yararlı bir yol gösterici olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak bu kriterlerin yeni yapılacak araştırmalarla yenidoğanlara özgün bir hale getirilmesinin daha yararlı olacağını ve kriterlerin güvenilirliğini artıracığını düşünmekteyiz.

## SUMMARY

### **Acute renal injury in cases being followed up in newborn intensive care units and significance of pRIFLE criteria on diagnosis and prognosis.**

#### **Introduction:**

Acute kidney injury (AKI) is a common problem and associated with significant morbidity and mortality in neonates. Pediatric-modified RIFLE (pRIFLE) ) classification system was developed to standardize the definition of AKI in children. We aimed to evaluate the performance of pRIFLE score diagnosis, severity and prognosis of AKI in term and preterm neonates.

#### **Method:**

In this retrospective study, charts of 820 patients who were admitted to neonatal intensive care unit (NICU) of the Baskent University Hospital over a 4 year period (between January 2009-May 2012) were analyzed for development of AKI. A diagnosis of AKI was determined for 257 patients (31 %) according to the pRIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Renal Disease) criteria.

#### **Results:**

Of the 257 patients included in this study, 101 of them were girls and 153 were boys. Mean age was  $3,77 \pm 7,16$  days, 64,2% of cases were preterm, 35,8% of cases were term infants, 43% of infants had lower birth weight (<2500 g.). Length of NICU stay was  $37,28 \pm 33,58$  days. According to the RIFLE criteria, 98 (38,1%) patients were in risk, 89 (34,6%) patients were in injury, 66 (25,7%) patients were in failure, 4 (1,6%) patients were in loss category. The most frequent problem during the hospitalization was metabolic acidosis. Metabolic acidosis rate was associated with increasing the level of pRIFLE. A total of 66,1% patients had non-oliguric AKI. It was observed that oliguria rate in the patients of failure and loss category was higher than the other categories of pRIFLE. The existence of oliguria was directly related with the level of pRIFLE ( $P < 0,001$ ). The most frequent causes of AKI in NICU were mechanical ventilation (64,6%) ( $p < 0,001$ ). The risk of AKI was also higher in the patients who have received nephrotoxic drugs, have sepsis, hypoxia, dehydration and surgery. Renal replacement

therapy (RRT) was needed for 35 patients (13,6%). Mortality rate was 24,1%. Dialysis and mortality rates were associated with increasing the level of AKI ( $p < 0,001$ ). Mortality rate was associated with mechanical ventilation, metabolic acidosis, oliguria, sepsis and dialysis requirement.

**Conclusion:**

We observed a high incidence of significant AKI in NICU population. Using pediatric RIFLE criteria in neonates with AKI is an efficient way to assess the severity and prognosis of disease.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut böbrek yetmezliği (ABY) klasik olarak böbrek fonksiyonlarının saatler ve günler içinde ani kaybı olarak tanımlanmaktadır (1). Böbrek fonksiyonlarının ani kaybı ile serum kreatinin (kr) konsantrasyonunda artış, glomerüler filtrasyon hızında azalma ve böbreklerin sıvı-elektrolit, asit-baz dengesini sağlamadaki yetersizliği ile karakterize morbidite ve mortalitesi yüksek klinik bir durumdur (2). Akut böbrek yetmezliği, klinik bulgularda kendini gösteren böbreklerin hafif disfonksiyonundan anürik böbrek yetmezliğine kadar değişebilen kompleks bir hastalıktır.

Yenidoğanlarda ABY'nin insidansı ve prevelansı kesin olarak bilinmemektedir ama bazı çalışmalar yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde ABY'nin yaygın olduğunu göstermiştir (2-10). Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde (YDYB) yenidoğanlarda ABY'nin insidansı %6'dan %24'e kadar değişen bir aralıktadır (2).

Yenidoğanlarda ABY'nin en yaygın nedenleri, prerenal yetmezlik, vazomotor nefropati/akut tübüler nekroz, nefrotoksik hasar ve vasküler hasardır. Kardiyak cerrahi, hipotansiyon, hipovolemi, hipoksemi, perinatal ve postnatal asfiksi, sepsis, düşük doğum ağırlığı, düşük APGAR skoru, patent duktus arteriozis, maternal antibiyotikler ve nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAİ) ilaç kullanımının ABY gelişimi ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (2, 11).

Neonatal-perinatal tıptaki gelişmeler kritik yenidoğanların yaşam oranlarının artmasını sağlamıştır ancak mortalitenin yanısıra morbidite da oranları oldukça önemlidir (12). Kritik infantlarla ilgili araştırmalar genellikle retrospektif kesitsel çalışmalar ve ABY'nin yetersiz tanımlandığı prospektif çalışmalar ile sınırlıdır (13, 14). Bu çalışmalarda ABY'nin bağımsız etkileri, genellikle örneklem kısıtlılığına veya tutarlı bir tanım eksikliğine bağlı olarak yeterince araştırılmamıştır.

Hastalığın erken döneminde ABY'ni teşhis edebilmek, tedavi edici ve koruyucu müdahaleleri uygulamak ve geliştirmek için gerekli ilk adımdır. Bu nedenle önlem ve tedavi açısından yol gösterici olan RIFLE kriterleri geliştirilmiştir. RIFLE kriterleri ABY'nin tanı ve sınıflamasında kullanılan altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir (15). RIFLE kriterlerine göre ABY, şiddetine göre üç evreye (risk, hasar, yetmezlik) ve klinik seyrine göre iki evreye (kayıp ve son dönem böbrek yetmezliği) ayrılmaktadır (12, 16). İlk üç evre, serum

kreatinin düzeyindeki bazal değere göre olan artış ve/veya idrar çıkımındaki azalmaya göre belirlenmiştir. Son iki evre olan kayıp evresi 4 haftadan, son dönem böbrek hastalığı evresi ise 3 aydan daha uzun süreli diyaliz ihtiyacının olması şeklinde tanımlanmaktadır (17).

pRIFLE kriterlerinin kullanımı ile ABY'nin Yoğun Bakım Ünitesinde (YBÜ) yatan çocuklarda sanılandan daha sık olarak görüldüğü ve morbiditeyi arttırdığı görülmüştür.

ABY'ni tanımlayan bu sınıflama sistemi yenidoğanlarda henüz çalışılmamıştır. Yenidoğan ABY'de geniş prospektif çalışmalarda bu sınıflama modellerinin kullanılması ABY'ni daha iyi anlamamızı sağlayacaktır (12).

Bu çalışmanın amacı; ABY tanısı ile yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan ve izlemi sırasında ABY gelişen yenidoğanlarda, etiyolojik faktörlerin araştırılması, pRIFLE ölçütlerine göre hastalığın şiddetinin belirlenmesi ve ölçütlerin prognoz ile ilişkisinin tespit edilmesi, pRIFLE'nin yenidoğanlarda ABY'ni değerlendirmede rutin kullanımının öneminin gösterilmesidir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Yenidoğanlarda Akut Böbrek Yetmezliği

Neonatal-perinatal tıptaki gelişmeler kritik yenidoğanların yaşam oranlarının artmasını sağlamıştır, ancak mortalitenin yanısıra morbidite oranları oldukça önemlidir (12). Akut böbrek yetmezliğinin klinik bulguları, böbreklerin hafif fonksiyon bozukluğundan anürik böbrek yetmezliğine kadar değişebilen geniş aralıkta görülen kompleks bir hastalıktır. Yenidoğan döneminde görülen ABY'nin epidemiyolojisi ile ilgili bilgilerimiz genellikle kısıtlı sayıdadır. Yine de ulaşılabilen mevcut veriler asfiktik yenidoğanlarda ABY'nin insidansının yüksek olduğunu ve non-oligürik ABY'nin kötü sonuçların habercisi olduğunu gösterir (12, 13, 18). Kritik infantlarla ilgili yayınlar retrospektif kesitsel çalışmalar ve ABY'nin yetersiz tanımlandığı prospektif çalışmalar ile sınırlıdır (12-14). Bu çalışmalarda ABY'nin bağımsız etkileri, genellikle örneklem kısıtlılığına veya tutarlı bir tanım eksikliğine bağlı olarak araştırılmamıştır.

Yenidoğan döneminde ABY birçok vakada renal fonksiyonlarda normale dönme şeklinde sonuçlanırken bazı vakalarda kalıcı renal hasar ile sonuçlanır, bazı vakalarda da başlangıç hasarından yıllar sonra renal hastalık gelişebilir. Renal displazi, obstrüktif üropati ve kortikal nekroz gibi renal hastalıkların kronik böbrek hastalıklarına sebep olabildiği iyi bilinmektedir. Geçmişte hipoksik iskemik hasar ve nefrotoksik ajanlara bağlı gelişen ABY'nin böbrek fonksiyonlarında normale dönme ile sonuçlanan geri dönüşümlü bir hasar olduğu düşünülüyordu ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar hipoksik ve iskemik hasarın ilerleyen zamanlarda kalıcı böbrek hastalığına sebep olabilecek fizyolojik ve morfolojik değişim ile sonuçlanabileceğini göstermiştir (2). Bu sebeple ABY nedenleri ilerleyen zamanlarda gelişebilecek kronik ve kalıcı böbrek hastalıkları açısından risk faktörleridir.

#### 2.1.1. Tanım

Akut böbrek yetmezliği, böbrek fonksiyonlarının ani kaybı ile serum kreatinin ve nitrojen konsantrasyonunda artış, glomerüler filtrasyon hızında azalma ve böbreklerin sıvı-elektrolit,

asit-baz dengesini sağlamadaki yetersizliği ile karakterize morbidite ve mortalitesi yüksek klinik durumdur (2).

Doğumu takiben bakılan kan kreatinin değeri annenin renal fonksiyonlarını yansıtacağından, yenidoğanın renal fonksiyonların bir göstergesi olarak kullanılamaz (2, 8).

Term ve sağlıklı yenidoğanlarda glomerüler filtrasyon hızı (GFH) hızla yükselirken, serum kreatinin değeri yaşamın ilk 2 haftasında 0,4-0,6 mg/dl'ye kadar düşer, bu düşüş prematürelde daha yavaştır (2, 7, 8). Bu nedenle serum kreatinin değerini böbrek hasarının göstergesi olarak kullanabilmek için maternal faktörleri hesaba katmak, doğum sırasındaki gebelik haftasını ve postnatal yaşı bilmek önemli ve gereklidir. Serum kreatinin düzeyindeki değişikliklerin, böbrek fonksiyonlarındaki değişiklikleri göstermede kabaca bir ölçü olduğu açıktır. Son dönemdeki çalışmalar ABY'nin erken belirteçlerinin, ABY'ni serum kreatinin düzeyindeki değişikliklerden önce tanımladığını göstermiştir (2, 9).

İdrar çıkışındaki azalma ABY'nin yaygın bir klinik belirtisidir ancak bazı formlarında idrar çıkışı normaldir (2).

Hipoksik iskemik hasar ve kortikal nekroza bağlı prerenal veya akut renal yetmezliği olan yenidoğanlarda oligüri (<1.0 cc/kg/sa) ve anüri daha sık görülürken, aminoglikozidlere ve kontrast maddeye bağlı nefrotoksik renal hasar gelişen yenidoğanlarda normal idrar çıkışı daha sık görülür. Non-oligürik ABY'nin morbidite ve mortalitesi oligürik renal ABY'den önemli derecede daha azdır (2-7, 18).

'Akut böbrek yetmezliği' terimi, literatürde halen akut azotemi ve oligo/anüri olan şiddetli formlar için kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda orta derecede azalmış böbrek fonksiyonlarının da önemli olduğu vurgulanmıştır. Özellikle hastanede yatan hastalarda, böbrek fonksiyonlarındaki küçük değişiklikler bile hastanın prognozunu önemli derecede etkilemektedir. Bu yüzden akut böbrek yetmezliği yerine artık 'akut böbrek hasarlanması (ABH)- akut kidney injury (AKI)' teriminin kullanılması kabul görmüştür (9, 19, 20). Ayrıca ABH'nin klinik tanımı ya da tanı kriterleri için bir uzlaşımın olamaması literatürde ABH için 30'dan fazla tanımlama bulunmasına sebep olmuştur (1, 21). Klinik çalışmalarda bu şekilde farklı tanımlamaların kullanılması ve ABH'nin standart bir tanımının olmaması nedeni ile literatürde ABH'nin insidansı (%1-31) ve ölüm oranı (%19-83) ile ilgili çok geniş aralıkta ve değişik sonuçlar bildirilmiştir (22).

ABH tanımlamasındaki bu karmaşayı ortadan kaldırmak için 2004 yılında çocuk ve erişkin nefrolog ve yoğunbakım uzmanlarından oluşan Akut Dialysis Quality Initiative (ADQI) grubu ABH için standart bir tanımlama ve sınıflama sistemi geliştirmişlerdir (17). Akut böbrek hasarlanması gelişen kritik hastalar RIFLE kriterleri ile sınıflandırılmaktadır. ‘Risk of renal dysfunction’, ‘Injury to the kidney’, ‘Failure of kidney function’, ‘Loss of kidney function’ ve ‘End stage renal disease (ESRD)’ sözcüklerinin ilk harflerinden oluşan RIFLE sınıflaması serum kreatin ve idrar miktarına dayalı bir sınıflamadır ve hafif dereceden orta ve ciddi formlara kadar ilerleyebilen dinamik bir süreçtir (17). RIFLE kriterlerine göre ABH şiddetine göre üç evreye (risk, hasar, yetmezlik) ve klinik seyrine göre iki evreye (kayıp ve son dönem böbrek hastalığı) ayrılmaktadır (12, 16, 22). İlk üç evre, serum kreatin düzeyindeki bazal değere göre olan artış ve/veya idrar çıkımındaki azalmaya göre belirlenmiştir. Son iki evre olan kayıp evresi 4 haftadan, son dönem böbrek hastalığı (SDBH) evresi ise 3 aydan daha uzun süreli diyaliz ihtiyacının olması şeklinde tanımlanmaktadır (17) (Tablo 1).

Tablo 1. RIFLE Kriterleri (7 gün içerisinde) (12)

Sınıf	GFH Kriterleri	İdrar Çıkış Kriterleri
<b>Risk</b>	Kreatinin artışı x 1,5 ya da GFH azalması >%25	<0,5 ml/kg/sa x 6 sa
<b>Hasar</b>	Kreatinin artışı x 2 ya da GFH azalması >%50	<0,5 ml/kg/sa x 12 sa
<b>Yetmezlik</b>	Kreatinin artışı x 3 ya da GFH azalması >%75 ya da kreatinin artışı >4 mg/dl (akut artış >0,5 mg)	<0,3 ml/kg/sa x 24 sa ya da anüri x 12 sa
<b>Kayıp</b>	Kalıcı böbrek fonksiyon kaybı (>4 hafta)	
<b>SDBH</b>	Son dönem böbrek hastalığı (>3 ay)	

Mart 2007’de nefroloji ve yoğunbakım komitelerinden oluşan Akut Kidney Injury Network (AKIN) grubu ‘Risk’ evresinde de mortalitede belirgin artış saptandığı için bazı düzeltmeler

yaparak ABH tanı ve sınıflandırmasını değiştirdi. RIFLE kriterlerindeki risk, hasar ve yetmezlik katagorilerine benzer şekilde hafif ABH (evre 1), orta ABH (evre 2), ağır ABH (evre 3) şeklinde bir yeni bir evreleme önerildi (12, 23). Bu sınıflamanın RIFLE kriterlerinden temel farkı; hafif ABH olarak kabul edilen kategoride serum kreatinin eşik değerindeki azalma (0,3 mg/dl) ve diyalize giren her hastanın evre 3 denilen ağır böbrek yetmezliğinin görüldüğü kategoriye alınmasıdır (12). Ek olarak AKIN kriterlerinde böbrek fonksiyonlarındaki akut değişiklikleri göstermek için kullanılan zaman faktörü 48 saatte indirmiştir (12) ve GFH kriteri kaldırılmıştır. İdrar miktarı ise değiştirilmemiştir (Tablo 2).

Tablo 2. AKIN Kriterleri (48 saat içerisinde) (12)

<b>Evre</b>	<b>Serum Kreatin kriterleri</b>	<b>İdrar Çıkış Kriterleri</b>
<b>1</b>	Kreatinin artışı x 1,5-2 ya da >0,3 mg/dl (48 saat içerisinde)	<0,5 ml/kg/sa x 6 sa
<b>2</b>	Kreatinin artışı x 2-3	<0,5 ml/kg/sa x 12 sa
<b>3</b>	Kreatinin artışı x 3 ya da >4 mg/dl (akut artış >0,5 mg/dl) ya da renal replasman tedavisi (RRT)	<0,3 ml/kg/sa x 24 sa ya da anüri x 12 sa

RIFLE ve AKIN kriterlerin geçerliliği 1 milyona yakın hastada araştırılmıştır ve her bir çalışmada binleri geçen hasta sayıları yer almıştır. Erişkin, çocuk, yoğun bakım, organ nakli, yanık, kardiyak cerrahi, travma, sepsis, siroz gibi çok çeşitli hasta grupları ayrı ayrı çalışılmıştır. Bu kriterlerin hastane mortalitesi, böbrek fonksiyonlarının iyileşme süresi, RRT ihtiyacı ve hastanede kalma süresi ile anlamlı olarak ilişkili olduğu saptanmıştır. Serum kreatin düzeyindeki çok ufak artışların (>0,3 mg/dl) bile mortalite üzerine anlamlı etkisi olduğu gösterilmiştir.

Akut böbrek hasarlanması pediatrik YBÜ'lerinde sık karşılaşılan ve yüksek oranda mortalite ile ilişkili bir sorundur. Bu nedenle erken tanı ve tedavi çok önemlidir. RIFLE ve AKIN kriterlerinin her ikisi de, ABH'nın erken tanısında çok faydalı olmalarına rağmen, pediatrik hastalarda ABH'nın erken tespitinde yeterince hassas değillerdir. Özellikle küçük çocuklar,

büyük çocuklar ve erişkinler ile karşılaştırıldığında kas kütlelerinin az olmasına bağlı olarak çok daha düşük bazal serum kreatinin değerlerine sahiptir. Yani, bazal serum kreatinin değeri  $<0,6$  mg/dl'nin altında olan çocuklarda, ABH'nın erken tespitinde, serum kreatinin düzeyinde  $>0,3$  mg/dl artış bir anlam ifade etmemektedir. Aynı şekilde serum kreatinininde  $0,3$  mg/dl artış olmadan çok daha önce kreatinin değeri normalin  $1,5$  katına çıkabilir (21). Tüm bu kısıtlamalar nedeni ile çocuk hastalarda kullanılmak üzere yeni bir sınıflama sistemi geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur. Akcan-Arikan ve arkadaşları RIFLE kriterlerini, Schwartz formülüne göre hesaplanmış kreatinin klirensini (kr.kl) kullanarak, YBÜ'de yatan çocuk hastalara uyarlamışlardır (24). Çünkü çocuk hastalarda kreatinin klirensindeki düşüş, serum kreatinin düzeyindeki artıştan çok daha hassastır (21). Akut böbrek hasarlanması tanısında bu sınıflamaya göre en önemli fark; yetmezlik kategorisine (F) ulaşmak için beklenen serum kreatinin eşik değerinin erişkine göre daha düşük alınmasıdır, çünkü çocuklarda bazal serum kreatinin değeri zaten düşüktür. Ayrıca ağır böbrek yetmezliğinin göstergesi olarak serum kreatinin değerinin erişkinde olduğu gibi  $4.0$  mg/dl olmasını beklemeye gerek yoktur (12). Pediatrik RIFLE (pRIFLE) kriterlerinin kullanımı ile ABH'nın YBÜ'de yatan çocuklarda sanılandan daha sık olarak görüldüğü ve morbiditeyi arttırdığı görülmüştür (Tablo 3).

ABH'nı tanımlayan bu sınıflama sistemi yenidoğanlarda henüz çalışılmamıştır. Yenidoğan ABH'da geniş prospektif çalışmalarda bu sınıflama modellerinin kullanılması ABH'nı daha iyi anlamamızı sağlayacaktır (12).

Tablo 3. pRIFLE Kriterleri (12)

<b>Sınıf</b>	<b>Schwartz Formülüne Göre Kreatin Klirens (Kr.Kl)</b>	<b>İdrar Çıkış Kriterleri</b>
<b>Risk</b>	Kr.Kl azalması >%25	<0,5 ml/kg/sa x 8 sa
<b>Hasar</b>	Kr.Kl azalması >%50	<0,5 ml/kg/sa x 16 sa
<b>Yetmezlik</b>	Kr.Kl azalması >%75 ya da <35 ml/dk/ 1.73 m <sup>2</sup>	<0,3 ml/kg/sa x 24 sa ya da anüri x 12 sa
<b>Kayıp</b>	Kalıcı böbrek fonksiyon kaybı (>4 hafta)	
<b>SDBH</b>	Son dönem böbrek hastalığı (>3 ay)	

### 2.1.2. Epidemiyoloji ve İnsidans

Yenidoğanlarda ABH'nin insidansı ve prevalansı kesin olarak bilinmemektedir ancak bazı çalışmalarda YDYB'da ABH'nin yaygın olduğunu gösterilmiştir (3-10). Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yenidoğanlarda ABH'nin insidansı %6'dan %24'e kadar değişen bir aralıktadır.

Gelişmekte olan ülkelerde yenidoğanlarda ABH insidansı 1000 canlı doğumda 3,9 ve YDYB'a alınan 1000 yenidoğanda 34,5 olarak bulunmuştur. (2).

Çalışmalarda, akut böbrek hasarının %60 oranında non-oligürik, %25 oranında oligürik ve %15 oranında anürik olduğu saptanmıştır (18). Orta derecede asfiksi gelişen yenidoğanlarda ABH insidansı daha az görülürken, ağır asfiksi gelişen yenidoğanlarda ABH insidansı daha yüksek bulunmuştur ve ABH'nin kardiyak cerrahi yapılan yenidoğanlarda daha yaygın olduğu görülmüştür (3, 5, 7, 8).

Çok düşük doğum ağırlığı (<1500 g.), düşük APGAR skoru, patent duktus arteriozis (PDA), maternal antibiyotik ve nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAİ) ilaç kullanımının ABH gelişimi ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (10). Ayrıca düşük APGAR skoru ve maternal NSAİ ilaç

alımının prematürelere böbrek fonksiyonlarında azalma ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (25).

Çocuklarda ve yenidoğanlarda ABH tanımlaması ile ilgili fikir birliğinin olmaması, insidans ve prevalans ile ilgili verilerin literatürde net olarak bildirilmesini zorlaştırmaktadır.

### **2.1.3. Patogenez**

Akut böbrek hasarının çoğu intravasküler volüm kaybına bağlı olarak ortaya çıkar. Burada temel sorun glomerüler perfüzyonun azalmasıdır. Efektif dolaşan kan akımının azalması (ör: hipovolemi) glomerüler perfüzyonun bozulmasına yol açar (11).

Yenidoğanlarda hipoksik iskemik hasar ve toksik hasara bağlı gelişen böbrek hasarı genellikle postnatal dönemde akkiz olarak ortaya çıkar. Büyük çocuklarda olduğu gibi yenidoğanlarda da hastanede gelişen ABH sıklıkla multifaktörial kökenlidir (3-7, 18). Nefrogenesis yaklaşık olarak 34. gebelik haftasına kadar devam eder. Prematürelere nefrogenesisin başlamasından sonra gelişen hipoksik iskemik hasar ve toksik hasar sadece ABH ile sonuçlanmaz, uzun dönemde ortaya çıkabilecek komplikasyonlar da nefrogenesisin kesilmesi ile ilişkilidir. Yenidoğanlarda ABH konjenital de olsa, edinsel de olsa sıvı elektrolit dengesini ve böbrek yetmezliğinin diğer yan etkilerini uygun bir şekilde düzeltmek prognoz açısından önemlidir (2).

Yenidoğanlarda, ABH'nın, obstrüktif üropatinin eşlik ettiği veya etmediği renal displazi gibi konjenital hastalıklarda ve otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı gibi genetik hastalıklarda prenatal başlagıcı olabilir. Prenatal başlangıçlı konjenital ve genetik böbrek hastalığı olan yenidoğanlar, inutero oligüri nedeni ile oligohidramniyozu neden olan Potter's sendromu belirtilerine sahip olabilirler. Potter's sendromlu yenidoğanlarda oligohidramniyozun bir sonucu olarak fetal kısıtlanmaya bağlı yaşamı tehdit eden pulmoner yetmezlik, basık buruk kökü, düşük yerleşimli kulaklar, eklem kontraktürleri ve diğer ortopedik anomaliler görülebilir (2).

Ayrıca, anjiyotensin converting enzim (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin 2 reseptör blokerleri (ARB) ve belki siklooksijenaz (COX) inhibitörleri gibi böbrek gelişimi sırasında nefrogenesisi etkileyen ajanlara inutero maruziyet akut ve kronik böbrek hastalıklarına sebep

olabilir (26, 27). Gelişmekte olan fetüste ACE inhibitörleri ve ARB'ne maruziyet, akut ve kronik böbrek fonksiyon bozukluğu, fetal ölüm ve kafatası kemiklerinde mineralizasyon eksikliği ile ilişkilidir (26). İkinci ve 3. trimesterde ACE inhibitörleri veya ARB'lerine maruziyetin böbrek gelişimine verdiği hasar çok fazladır. İlk trimesterdaki maruziyetin de konjenital defektlerle ilişkili olduğu yakın zamanda gösterilmiştir (27).

Yapılan çalışmalar, bazı yenidoğanların ABH açısından genetik risk faktörüne sahip olduğunu göstermiştir. Anjiotensin converting enzim gen veya anjiotensin reseptör gen polimorfizmi ile renin anjiotensin sistemi (RAS) aktivitesindeki değişiklik ABH gelişimde rol oynayabilir (2). Ayrıca tümör nekrozis faktör alfa (TNF $\alpha$ ), interlökin 1b (IL-1b), interlökin 6 (IL-6) ve interlökin 10 (IL-10) gen polimorfizmi aşırı inflamatuvar cevaba yol açarak yenidoğanlarda ABH gelişimine zemin hazırlayabileceği fikrinden yola çıkılarak yapılan çalışmalar mevcuttur (28). Bu çalışmalarda ABH gelişen ve gelişmeyen yenidoğanlar arasında tek genlerin allelik sıklığında fark bulunamamıştır ancak TNF $\alpha$ /IL-6 AG/GC haplotipi ABH gelişen yenidoğanlarda %26 bulunurken, ABH gelişmeyen yenidoğanlarda %6 bulunmuştur. Araştırmacılar bu polimorfizm kombinasyonunun büyük bir inflamatuvar cevaba yol açarak, enfeksiyonlu yenidoğanlarda ABH gelişiminde rol oynayabileceğini ortaya koymuştur (28). Diğer çalışmalarda, ACE I/D allel genotipleri veya anjiotensin 1 reseptör gen varyantlarının insidansı ABH'li ve ABH'siz yenidoğanlarda farklı bulunmamıştır ama bu durum PDA ve kalp yetmezliği ile ilişkili olabilmekte ve indirekt olarak böbrek yetmezliğine katkıda bulunabilmektedir (29).

Isı şok protein 72(1267) GG genetik varyasyonunu taşıyan çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda ABH yaygın olarak görülmektedir (30). İskemik renal hasarda ısı şok proteinlerinin önemli bir rolü vardır ve bu bulgular bazı yenidoğanların iskemik hasara daha duyarlı olduğunu desteklemektedir (30). Gelecek çalışmalar, genetik zeminde ilaç ve toksin maruziyetine, hipoksik iskemik hasara ve diğer hasarlara bağlı ABH riski taşıyan yenidoğanlarda tedavi başarısını etkileyecektir.

#### **2.1.4. Etyoloji**

Yenidoğanlarda ABH'nin birçok nedeni vardır (Tablo 4).



Tablo 4. Yenidoğanlarda ABH Nedenleri

---

### Prerenal yetmezlik

İntravasküler volümde azalma

- Dehidratasyon
- Gastrointestinal kayıp
- Tuz kaybettiren renal veya adrenal hastalık
- Santral veya nefrojenik diabetes insipidus
- Üçüncü boşluğu kayıp (sepsis, travmatik doku)

Efektif intravasküler kan volümünde azalma

- Konjestif kalp yetmezliği, Perikardit, Kardiyak tamponat

### İntrensek renal hastalık

Akut tübüler nekroz

- İskemik/hipoksik hasar
- İlaçlar
  - Aminoglikozidler
  - İntravasküler kontrast madde
  - Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar
- Endojen toksinler
  - Rabdomiyoliz, Hemoglobinüri

İnterstisyel nefrit

- İlaçlar (antibiyotikler, antikonvülsanlar)
- İdiyopatik

Vasküler hasarlanma

- Kortikal nekroz
- Renal arter/ven trombozu

Enfeksiyonlar

- Sepsis, Pyelonefrit

### Obstrüktif üropati

Tek/bilateral üreteral obstrüksiyon

Üretral obstrüksiyon (posterior üretral valv)

### Konjenital renal hastalıklar

Displazi/hipoplazi

Kistik renal hastalıklar

- Otozomal resesif/dominant polikistik böbrek hastalığı
  - Kistik displazi
-

Hipotansiyon, hipovolemi, hipoksemi, perinatal ve postnatal asfiksi ve sepsis gibi prerenal mekanizmalarla ilişkili ABH en yaygındır formdur (2).

Yenidoğanlarda akut böbrek yetmezliğinin en yaygın nedenleri, prerenal yetmezlik, vazomotor nefropati/akut tübüler nekroz, nefrotoksik hasar ve vasküler hasardır (Tablo 4).

#### **2.1.4.1. Prerenal Akut Böbrek Yetmezliği**

Prerenal ABY, böbreğin hipoperfüzyona verdiği fonksiyonel bir cevaptır ve parankim yapısı bozulmadığı için böbrek kan akımı normale döndüğünde hızla düzelir. Renal perfüzyonun düzelmesi ile böbrek fonksiyonları normale dönerken, akut tübüler nekroz gelişirse böbreklerde yapısal hasar belirlenir. Prerenal yetmezlikten yapısal renal yetmezliğe dönüşüm ani değildir ve renal perfüzyon riske girdiğinde, perfüzyonu sürdürüebilmek için birçok kompensatuar mekanizma birlikte çalışır (31).

Böbrek kan akımı birçok organda olduğu gibi otoregülatör işlemler ile sağlanmaktadır. Otoregülatör mekanizmalar hipotansiyon ya da hipoperfüzyon olduğu dönemlerde böbrek kan akımını korumaya çalışmaktadır. Otoregülatör sürecin birincil hedefi glomerüler kapiller perfüzyon basıncının korunmasıdır. Afferent ve efferent glomeruler arterioller arasındaki vasküler direnç farklılığı kapiller yatak düzeyinde basınç farkını korumayı sağlamaktadır. Hipoperfüzyon sırasında transglomerüler basınç farkını korumak ve glomerüler filtrasyonu sağlamak amacıyla afferent arteriolde vazodilatasyon, efferent arteriolde vazokonstriksiyon olmaktadır (32).

Böbrek kan akımını düzenlemede birçok mediatör rol almaktadır. Renin-anjiyotensin sistemi (RAS) hem böbrek hem de sistemik vasküler tonusu koruyan iyi tanımlanmış bir mediatör sistemidir. Bu sistem kan hacminin, kan basıncının ve glomerüler kapiller basıncın dolayısıyla GFH'nın düzenlemesi yönünde çalışan bir sistemdir. Azalmış etkin intravasküler hacime yanıt olarak jukstaglomerüler aparattan renin salgılanmaktadır. Afferent arterioldeki azalmış perfüzyon basıncı, distal nefrona ulaşan sodyumun azalması ve intravasküler hacim kaybı sırasında artan beta-1 adrenerjik agonistler renin salınımını uyarmaktadır. Proteolitik bir enzim olan renin, anjiyotensinojene bağlanarak anjiyotensin-1'i oluşturmaktadır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), anjiyotensin-1'i anjiyotensin-2'ye dönüştürmektedir. Anjiyotensin-2 güçlü vazokonstriktör etkiye sahiptir. Efferent arteriolde vazokonstriksiyona neden olarak

glomerül kapillerlerdeki basıncı yükseltir. Anjiotensin-2 aynı zamanda sistemik vazokonstriksiyona neden olarak kan basıncını yükseltmektedir (33). Endotelin, tromboksan A<sub>2</sub> ve adenozin de hasarlı endotelden ve tübüler epitelden sentezlenerek vazokonstriktör otoregülatör süreçte yer almaktadır. Endotelin, damar düz kaslarındaki endotelde yapılan parakrin ve otokrin etki gösteren, 21 aminoasitli, bilinen en potent vazokonstriktör bir polipeptiddir. Hipoksiye cevap olarak endotelin-A reseptörlerine bağlanarak vazokonstriksiyona neden olmaktadır (11). Adenozin, glomerüler arteriollerden doku hasarı sonrasında salgılanmaktadır. Makula densada volüm artışına yanıt olarak lokal adenozin salgılanır. Adenozin kinaz enzimi ile adenozin trifosfattan (ATP) adenozin monofosfat (AMP) oluşumu sırasında üretilen adenozin, renin salınımını inhibe ederek afferent arteriolde vazodilatasyona sebep olur. Tromboksan A<sub>2</sub> prostanooidlerin metabolizması sırasında, özellikle de tromboksan sentetaz tarafından prostoglandin H<sub>2</sub>'nin dönüşümü sırasında üretilmektedir. G-protein ilişkili alfa reseptörler aracılığıyla damarlar üzerinde direkt etkilidir. Katekolaminerjik aktivitesi nedeni ile de vazokonstriktör ve vazodilatörlerin üretimini değiştirerek vazokonstriktör etki göstermektedir. Hem afferent hem de efferent arteriollerde vazokonstriksiyonun olması GFH için gerekli basınç farkını sağlayamaz. Bu farkın oluşmasında sadece afferent vazodilatasyon gereklidir. Filtrasyon için transglomerüler kapiller farkın oluşmasında prostoglandinler seçici vazodilatasyonda önemli rol oynamaktadır. Prostoglandin sentez ve salınımı RAS tarafından uyarılmakta, lokal vasküler endotelyal kontrol altında süreç devam etmektedir.

Kısaca; renal perfüzyondaki azalma; katekolamin sekresyonunda artma, RAS aktivasyonu ve prostoglandinlerin üretimi ile sonuçlanır. Renal hipoperfüzyon sırasında, prostosiklin gibi vazodilatör prostoglandinlerin intrarenal üretimi, renal mikrovasküleritenin vazodilatasyonu aracılığı ile renal perfüzyonun sürdürülmesini sağlar (31). Prostoglandin sentezini inhibe eden asetilsalisilik asit ve NSAİ ilaçların kullanımı bu kompensatuar mekanizmaları engeller ve renal hipoperfüzyon sırasında akut tübüler nekroz (ATN) ve ABY gelişimini hızlandırır. Prematüre yenidoğanlarda PDA'nın indometazin ile tedavisi sırasında da renal hasar riskinde azımsanmayacak derecede artış görülebilmektedir (34). Yakın zamana kadar selektif COX-2 inhibitörlerinin böbreğe zarar vermediği düşünülüyordu ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda selektif COX-2 inhibitörlerinin non-selektif COX-2 inhibitörleri gibi renal hemodinamiyi olumsuz etkilediği fark edilmiştir (35). Ek olarak selektif COX-2 inhibitörlerinin klinik kullanımı erişkin hastalarda ABY ile ilişkilendirilmiştir (35). Renal perfüzyon basıncı renal arter stenozundaki gibi düşük olduğunda filtrasyonun devam

edebilmesi için gerekli olan intraglomerüler basınç, efferent arteriolar direnci arttırabilmek için intrarenal anjiotensin-2'nin üretimini artışı ile dengelenmeye çalışılır (31, 36). Bu şartlarda ACE inhibitörlerinin uygulanması filtrasyon için gerekli olan basınç gradiyentini ortadan kaldırılabılır ve ABY'ne gidişi hızlandırılabilir (31, 36, 37). Bu şekilde ilaç uygulamaları renal perfüzyonun sürdürülmesini sağlayan kompensatuar mekanizmaları engelleyebilir ve ABY'ne sebep olabilir.

Prerenal yetmezlik efektif kan volümündeki azalma yada volüm kaybına bağlı renal hipoperfüzyon sonucunda gelişir (31). Volüm kaybı hemoraji, gastrointestinal kayba bağlı dehidratasyon, tuz kaybettiren renal veya adrenal hastalıklar, santral veya nefrojenik diabetes insipidus, insensibl kayıpta artış ve 3. boşluğa kaçışa sebep olan sepsis, doku travması ve kapiller kaçış sendromu gibi hastalıklar sonucunda ortaya çıkarken, konjestif kalp yetmezliği ve kardiyak tamponad gibi hastalıklara bağlı renal perfüzyonun azaldığı durumlarda efektif kan volümünde azalma görülür ancak gerçek kan volümü normal veya armıştır (31). Prerenal yetmezlik gerçek volüm kaybı veya efektif kan volümünde azalma sonucunda ortaya çıkar ve altta yatan rahatsızlık düzeltilirse renal fonksiyonlar normale döner.

İdrar osmolaritesi, idrar sodyum konsantrasyonu, fraksiyone sodyum ekskresyonu ve renal yetmezlik indeksi, prerenal yetmezliği vazomotor nefropati/akut tübüler nekrozisten ayırmaya yardımcı olması amacıyla kullanılan parametrelerdir. Prerenal yetmezlikte tübül fonksiyonları normalken, vazomotor nefropatide tübüllerde geri dönüşümsüz hasar gelişir ve sodyum korunamaz (31). Prerenal yetmezlik sırasında tübüller sodyum ve suyu koruyarak renal perfüzyondaki düşüğe cevap verebilir. Çocuklarda idrar osmolalitesi  $>400-500$  mOsm/L, idrar sodyumu  $<10-20$  meq/L, fraksiyone sodyum ekskresyonu (FeNa)  $<1\%$  olur. Yenidoğanlarda ve prematürelde büyük infantlara ve çocuklara oranla renal tübüller nispeten daha immatürdür. Renal hipoperfüzyonda öngörülen uygun değerler; idrar osmolalitesi  $>350$  mOsm/L, idrar sodyumu  $<20-30$  meq/L ve FeNa  $<2,5\%$  (17, 74, 75). Renal tübüllerde hasar devam ederse ATN gelişir, gerektiği şekilde sodyum ve su korunamaz ve idrar osmolalitesi  $<350$  mOsm/L, idrar sodyumu  $>30-40$  meq/L ve FeNa  $>2\%$  olur. Prerenal böbrek yetmezliğini ATN'dan ayırmada bu değerleri kullanabilmemiz için başlangıçta hastalardaki tübül fonksiyonların normal olması gerekir. Bazı pediatrik hastalarda, yenidoğanlarda ve özellikle tübülleri immatür olan prematürelde mevcut olan prerenal yetmezlik ATN olarak yorumlanabilir. Bu nedenle tübüllerin önceki fonksiyonel durumunu bilmek, vazomotor nefropati/ATN'a gidiş açısından önemlidir.

#### 2.1.4.2. İskemik Akut Böbrek Yetmezliği

İskemik ATN, uzamış prerenal nedenler veya ağır hipoksik hasarlanmalar sonucu gelişir. Prerenal yetmezlikte meydana gelen hasar vazokonstriksiyon ve ATN gelişecek kadar şiddetli ise akut iskemik renal yetmezlik (akut tübüler nekroz ve/veya vazomotor nefropati olarak da bilinir) gelişebilir. İskemik/hipoksik ATN patofizyolojisinin, erken vazokonstriksiyon ile ilişkili olduğu düşünülür (2). Glomerüler filtrasyon hızındaki azalmanın nedeni dış medulla ve makula densada solüt birikiminin azalması sonucu tubuler geri kaçış mekanizmasının aktivasyonu ile oluşan persistan vazokonstriksiyondur. Vazokonstriksiyon endotelin, adenozin ve anjiotensin-2 gibi mediatörler aracılığıyla olmaktadır. Vazokonstriksiyon, nitrit oksit (NO) sentetaz aktivitesindeki azalmanın sonucunda NO azalması ve vazodilatasyonun olamaması ile de artmaktadır. Böylece dış medullada bölgesel kanlanma azalırken, tübül hücrelerinde şişme, adezyon ve lökosit aktivasyonunda artışa bağlı olarak tübüler hasarlanma oluşur, bu da böbrek kan akımının daha fazla azalmasına yol açar (32, 38).

İskemik ATN'un oluşum mekanizmaları şunlardır:

- a) Glomerüler perfüzyon ve filtrasyonda azalma
- b) Hücreler ve iskemik tübül epitelinden dökülen debrislerin oluşturduğu tübüler obstrüksiyon
- c) Glomerüler filtratın iskemik tübül epitelinden intersitisyuma geri kaçması (tübüler backleak). Böbrek damar duvarındaki nötrofil aktivasyonu ve nötrofil aracılı hücre zedelenmesi de olaya eklenmektedir. (39)

İskemik hasara en duyarlı nefron kısımları, göreceli olarak hipoksik ve metabolik olarak en aktif bölgeler olan proksimal tübülün S3 segmenti ve henle kulpunun kalın çıkan koludur. İskemide hücre hasarını başlatan ilk olay ATP azalmasıdır. Bunu ATP-bağımlı taşıyıcı sistemlerin işlev bozuklukları, hücre aktin iskeletinin bozulması, hücre içi iyon dengelerinin bozulması ve oksidan hasar izler. Perfüzyon sağlandıktan sonraki hücre içi değişiklikleri de hasarı arttırmaktadır (reperfüzyon hasarı). Sonuç olarak; tübüler hücre tam olarak ölmese de, subletal işlev bozukluğu tübüler kaçak ve tıkanmaya, bu da GFH'da azalmaya yol açmaktadır (40).

İskemik ATN'un erken saptanmasında idrar tetkiki yetersiz olabilir ancak ilerleyen zamanlarda idrarda düşük derecede proteinüri ve tübüller fonksiyonun su ve tuz

tutulundaki yetersizliği çeşitli idrar parametreleri ile saptanabilir. Kreatinin tipik olarak her gün 0,5-1,0 mg/dl artar. Radyografik çalışmalarda kortikomedüller diferansiasyon kaybı ve normal böbrek boyutları görülürken, radyonkleer çalışmalarda (teknesyum-99-MAG3 veya teknesyum 99-DTPA) normal veya hafif azalmış renal kan akımı, zayıf fonksiyon ve renal parankimde gecikmiş radyoizotop birikimi görülür.

Geçmişte iskemik renal yetmezliğin prognozunun, vasküler hasar, mikrotromboz ve kortikal nekroza neden olacak kadar ağır hasar olmadığı sürece iyi olduğu düşünülüyordu. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar kronik değişikliklerin görülebildiğini ve bazı hastaların sonraki komplikasyonlar açısından risk altında olduğunu göstermiştir (41). Nefrojeniz tamamlanmadan önce gelişen ABY nefrojenizisin durması ve nefron sayısında azalma ile sonuçlanabilir (42, 43).

Yenidoğanın ve renal fonksiyonlarının iyileşmesi iskemik/hipoksik hasara neden olan veya hızlandıran altta yatan olaya bağlıdır. Akut böbrek yetmezliği gelişen yenidoğanların mortalitesi ve morbiditesi multiorgan yetmezliği varlığında daha kötüdür (2-4, 18, 44). Akut tübüler nekrozdan sonra düzelen yenidoğanlarda renal fonksiyonlar normale döner fakat iyileşmeden önceki srenin uzunluğu değişkendir. Bazı yenidoğanlarda renal fonksiyonlarda iyileşme renal yetmezliğin başlangıcından sonra günler içerisinde başlarken, diğer yenidoğanlarda birkaç hafta iyileşme görülmez. Böbrek fonksiyonlarının geri dönmesi sırasında, tübüller hasar henüz su ve elektrolitleri uygun bir şekilde rezorbe edebilecek kadar iyileşmediğinde aşırı idrar çıkışının olduğu diüretik faz gelişebilir. İyileşme sırasında diüretik faz görüldüğünde sıvı ve elektrolit dengesine dikkat etmek çok önemlidir. Akut tübüler nekrozda yeterli sıvı tedavisini sağlamak iyileşmeyi destekler ve ekren hasarı önler. Akut böbrek yetmezliği gelişen yenidoğanların uzun süreli izlemi geç komplikasyonların gelişimi açısından önemlidir.(2)

#### **2.1.4.3. Nefrotoksik Akut Böbrek Yetmezliği**

Yenidoğanlarda birçok farklı ilaç ve ajana bağlı olarak nefrotoksik ABY gelişebilir. Yenidoğanlarda nefrotoksik ABY sıklıkla aminoglikozidler, NSAİ ilaçlar, amfoterasin B ve intravasküler kontrast madde ile ilişkilidir (2). Altta yatan böbrek hastalığının olması, birden fazla nefrotoksik ajana maruz kalma ve dehidratasyon toksisite riskini arttırır (45, 46). Aminoglikozidler glomerüllerden serbestçe filtre edilip, proksimal tübül epitel hücreleri

içinde birikirler. Tübül hücre membran bütünlüğünü ve hücre içi organellerin fonksiyonunu bozarak etki eder. Aminoglikozidlere bağlı gelişen ABY çoğu zaman idrar tetkikinde minimal anormallik görülen non-oligürik, akut ve geçici bir durumdur (46, 47). Aminoglikozid nefrotoksisitesinin insidansı ilaç dozuna ve antibiyotik tedavisi esnasında ve öncesinde başlangıç renal fonksiyonların seviyesine bağlıdır. Aminoglikozid nefrotoksisitesinin etyolojisinin proksimal tübüllerin lizozomal fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu ve tedavi sonlandırıldığında geri dönüşümlü olduğu düşünülmüştür. Ancak tedavi kesildikten sonra, aminoglikozidin parankimal düzeyinin yüksek seyretmesine bağlı olarak tübüller hasar devam eder ve serum kreatin seviyelerindeki yükseliş günlerce sürebilir (37). Amfoterasin B'ye bağlı nefrotoksisite, genellikle doz bağımlı olarak renal vazokonstriksiyon ve tübüller hasarlanma sonucu ortaya çıkar. Günümüzde metisiline rezistans *staphylococcus aureus* enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılan vankomisine bağlı gelişen nefrotoksisite nadir görülmekle birlikte, aminoglikozidlerle birlikte kullanımında risk artmaktadır. Kontrast maddelere bağlı gelişen nefrotoksisitenin nedeni, akut intrarenal vazokonstriksiyon, direk tübüller toksisite, intratübüler presipitasyon ve obstrüksiyondur (46, 47). Ayrıca ACE kullanımından sonra da intrarenal hemodinamiklerdeki değişime bağlı olarak ABY görülebilir (37).

Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar intrarenal hemodinamikler üzerine etkileri ile ABY'ni hızlandırabilirler (31). Prematürelde PDA'nın kapanmasına katkıda bulunan indometazin tedavisi üriner akım hızında %56, glomerüler filtrasyon hızında %27 ve serbest su klirensinde %66 düşüş içeren renal fonksiyon bozukluğuna sebep olur (48). İndometazin ve ibuprofen kullanımından sonra görülen diğer fizyolojik değişimler, üriner endotelin-1 (ET-1) ve arjinin vazopresin (AVP) de azalma ve bunun yanı sıra üriner sodyum ekskresyonunda ve fraksiyone sodyum ekskresyonunda düşüştür (34). İndometazin almış prematürelere yaklaşık %40'nın renal fonksiyonlarında değişim görülür ve bu değişim çoğu zaman geri dönüşümlüdür. Patent duktus arteriozis kapatılması amacıyla indometazin ile tedavi edilmiş 2500'den fazla prematüre üzerinde yapılan bir çalışmada, başlangıçta renal ve elektrolit anormalliği olan annesi indometazin tokoliz tedavisi alan veya koryoamnioniti olanlarda renal bozulma riski önemli ölçüde artmıştır (49).

Hemoliz ve rabdomiyoliz sonucu fazla miktarda açığa çıkan hemoglobin ve miyogloblin de tübüller hasarı indükleyerek ABY'ne neden olabilir. Hemoglobin ve miyogloblin kendisi nefrotoksik olmamasına rağmen, bu moleküllerin yapısında bulunan hem proteinlerine bağlı toksisite görülür. Buradaki renal hasarlanma; renal vazokonstriksiyon, hem proteinine bağlı

direk tübüler toksisite ve hem proteinin indüklediği oksidan stres, tübüler lümende pigmentlerin  okmesi ve intraluminal silendir oluşumu sonucu gerçekleŐir. Hipovolemi ve asidoz, intratübüler silendir oluŐumunu kolaylaŐtırarak ABY oluŐumuna katkıda bulunur (50). Çocuklarda rabdomiyoliz sırasında ABY risk faktörleri; dehidratasyon, myoglobinin serum konsantrasyonunda artış, diğer organ yetmezliklerinin varlığı ve sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) varlığıdır (50).

#### **2.1.4.4. Vasküler Hasar**

Renal arter ve renal ven trombozu bilateral olduklarında ya da tek böbrek varlığında renal yetmezlik ile sonuçlanır. Yenidoğanlarda renal arter trombozu sıklıkla umbilikal arter kateteri ve PDA varlığında görülür (51). Çocuklarda ABY’de ek olarak hipertansiyon, gross veya mikroskopik hematüri, trombositopeni ve oligüri görülebilir. Renal arter trombozunda başlangıçta ultrasonografi (US) bulguları normaldir ya da minimal anormallikler saptanabilir, radyon kleer incelemede ise kan akımının yokluğu çok nadir saptanır. Oysa renal ven trombozunda US’de böbrekler geniŐlemiŐ ve ŐiŐkin olarak görülür, radyon kleer inceleme ise tipik olarak kan akımının ve böbrek fonksiyonlarının azaldığını gösterir. Tedavide pıhtının büyümesi durdurmak amaçlanmalı ve renal arter kateteri çıkarılmalıdır. Pıhtı çok geniş ise antikoagülan ve fibrinolitik tedavi düşünülebilir (51).

Perinatal anoksi, plasenta ablasyonu, ve ikizden ikize ya da ikizde anneye transfüzyon koagülasyon kaskadını aktiveŐtirerek hipoksik/iskemik hasara sebep olur ve bunun sonucunda kortikal nekroz gelişir (52). Kortikal nekroz gelişen yenidoğanlarda sıklıkla gross veya mikroskopik hematüri, oligüri veya hipertansiyon görülebilir. Laboratuvar bulgularında kan üre nitrojenindeki (BUN) ve kreatinindeki yükselmeye ek olarak mikrovasküler hasara bağlı trombositopeni de görülebilir. Radyografik olarak US ile erken fazda normal bulgular elde edilirken, geç fazda böbreğin atrofiye gittiği, esas olarak boyutlarının k c ld ğ  görülür. Akut tübüler nekrozda radyon kleer incelemede böbrek perfüzyonunda ve fonksiyonlarında bozulma görülür ve bozulma derecesi radyoizotop maddenin gecikmiŐ alımı ile kontrast tutulumundaki gecikmeye göre belirlenir. Kortikal nekrozun prognozu ATN’dan daha kötüdür. Kortikal nekrozu olan çocuklarda parsiyel düzelme görülebilir ya da hiç düzelme görülmez. Tipik olarak kortikal nekrozu olan çocuklar kısa veya uzun süreli diyaliz tedavisine



ihitiyaç duyarlar ancak renal fonksiyonlarında yeterli iyileşme görülen çocuklar ilerleyen dönemlerde halen KBY gelişimi açısından risk altındadırlar.

### **2.1.5. Akut Böbrek Hasarı Tanısı**

Akut böbrek hasarının tanısı, dikkatli bir öykü ve fizik muayene sonrası yapılacak laboratuvar testleri, radyolojik incelemeler ve gerekirse böbrek biyopsisi sonrasında konulur. Günümüzde böbrek fonksiyonlarının en iyi göstergesinin ne olduğu konusu tartışmalıdır. Serum kreatinin ve BUN artışı ile idrar miktarındaki azalma; ABH gelişen olgularda sıklıkla görülmekte ve tanı koymada kullanılmakla birlikte, her zaman ABH'lı olguları doğru ve yeterli olarak yansıtmamaktadır (53)

Kullanılmakta olan sınıflama sistemlerinin faydalı olmasına rağmen ABH tanısı halen bir sorundur. Serum kreatinin düzeyindeki değişiklik ve oligüri böbrek hasarının geç sonuçlarıdır ve sadece böbrek hasarına spesifik değildir. Akut böbrek hasarını belirten ideal belirteçler böbrek hasarından çok kısa süre sonra ortaya çıkmalı ve GFH'dan bağımsız olmalıdır.

Tanı koymada kullandığımız yöntemler şunlardır:

#### **2.1.5.1. Serum Kreatinini:**

Serum kreatinin düzeyi böbrek fonksiyonlarını göstermede kullanılan en yaygın metottur ancak önemli eksiklikler içermektedir. Bunlar:

- ❖ Serum kreatinin konsantrasyonu, böbrek fonksiyonlarının %25-50'si kaybolana kadar değişmez. Böylece kreatinin düzeyinde önemli bir artış görülmesi günler sürebilir.
- ❖ Düşük GFH'lı hastalarda, kreatininin tübüler sekresyonundan dolayı böbrek fonksiyonlarını daha abartılı buluruz.
- ❖ Serum kreatinin düzeyi kas kütlesi, hidrasyon durumu, yaş ve cinsiyete göre değişir.
- ❖ İlaçlar ve bilirubin kreatinin ölçümünü etkileyebilir (12).

- ❖ Hasta diyalize girdiğinde serum kreatinini böbrek fonksiyonlarını belirlemede kullanılamaz çünkü kreatinin kolayca diyalizle atılır.

Akut böbrek hasarında serum kreatinini kullanmanın yenidoğanlara spesifik ek problemleri:

- ❖ Yenidoğanın kreatinin değeri yaşamın ilk birkaç gününde annenin renal fonksiyonlarını yansıtır.
- ❖ Sağlıklı term yenidoğanlarda nefroenez gebeliğin 8. haftasında başlar ve 34. haftasına kadar devam eder. Bu süreçte nefron sayısı 1,6-2,4 milyona ulaşır bu da yaklaşık olarak erişkin nefron sayısı kadardır (12). Yenidoğanın prematürite derecesi azaldıkça GFH artmaktadır. Doğumdan sonraki ilk hafta 10-20 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'den, ikinci hafta 30-40 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'ye yükselir. GFH yaşamın ilk birkaç ayında sürekli artmaya devam eder ve buna böbrek kan akımındaki artış da eşlik eder (12) (Tablo 5).
- ❖ Term ve preterm yenidoğanların hepsinde GFH düşüktür. Normal serum kreatinin değerinde çok geniş bir dağılım söz konusudur ve bu prematüritenin derecesine ve yaşa bağlıdır (12).
- ❖ Prematüre infantlarda bilirubin seviyesi doğumda normaldir, ilk birkaç gün içinde yükselir ve birkaç hafta içinde normale döner. Bu sırada serum kreatinin değeri ölçülürse yanlış sonuçlar elde edilebilir.

Tablo 5. Yenidoğanlarda, Çocuklarda ve Ergenlerde Normal GFH Değerleri (54)

Yaş	Ortalama GFH ± SD (ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )
29-34 gebelik haftası ve postnatal 1 hafta	15.3 ± 5.6
29-34 gebelik haftası ve postnatal 2-8 hafta	28.7 ± 13.8
29-34 gebelik haftası ve postnatal >8 hafta	51.4
Term erkek ve kızlar ve postnatal 1 hafta	41 ± 15
Term erkek ve kızlar ve postnatal 2-8 hafta	66 ± 25
Term erkek ve kızlar ve postnatal >8 hafta	96 ± 22
2-12 yaş erkekler ve kızlar	133 ± 27
13-21 yaş erkekler	140 ± 30
13-21 yaş kızlar	126 ± 22

Tüm bu zorluklar nedeni ile ABH'nı yenidoğanda güvenilir bir şekilde tanımlayabilmemiz çok zordur. Akut böbrek hasarı tanısında erken hasar belirteçleri, GFH ve idrar çıkışı gibi fonksiyonel belirteçleri kullanmak mortalite ve morbiditeyi belirlemede oldukça önemlidir.

#### 2.1.5.2. Serum Üre Nitrojeni (BUN):

Böbrek fonksiyon bozukluğunda olduğu gibi gastrointestinal kanama, yüksek proteinli diyet vb. böbrek dışı çeşitli nedenlerle de yükseldiğinden, böbrek fonksiyonları hakkında serum kreatinin konsantrasyonu kadar güvenilir değildir.

#### 2.1.5.3. Serum Üre/Kreatinin Oranı:

Üre, hipovolemide serum sodyum ve su reabsorpsiyonunun azalmasının bir sonucu olarak proksimal tübülünden geri emilmektedir. Bu yüzden serum üre/kreatinin oranının yüksek olması prerenal ABH'nı düşündürmektedir. Serum üre ve kreatinin değerleri mg/dl cinsinden

belirtilmektedir, oranın 20:1 olması prerenal ABY'ni desteklerken, 10:1-15:1 ATN'un göstergesi olmaktadır. Serum kreatinin değeri  $\mu\text{mol/L}$ , üre değeri  $\text{mmol/L}$  olarak belirtildiğinde üre/kreatinin oranı 0.10'dan ve üre değeri 10  $\text{mmol/L}$ 'den (60  $\text{mg/dl}$ ) fazla olduğunda prerenal ABY düşünülmelidir (55). Yüksek katabolik durumlarda, kortikosteroid kullanımında ve gastrointestinal kanama durumlarında üre yükseleceğinden bu oranın kullanımı sınırlı olmaktadır. Kas kitlesinin azaldığı durumlarda da üre/kreatinin oranı yüksek saptanabilmektedir. Karaciğer hastalığında ya da protein alımının azaldığı durumlarda üre/kreatinin oranının normal olarak bulunması prerenal olguları dışlayamaz (32).

#### **2.1.5.4. Fraksiyone Sodyum Atılımı (FeNa):**

Akut böbrek hasarı gelişen hastalarda sıklıkla öykü ile prerenal ABY ayırımı yapılabilmektedir. Bu ayırımın yapılması takip ve tedavi açısından önemlidir. İdrar sodyumu hastanın volüm durumunu tahmin etmede kullanılabilir. Hipovolemi durumlarında idrar sodyumu genelde 20  $\text{mEq/L}$ 'nin altındadır (56). Bununla birlikte normovolemik akut glomerülonefritli (AGN) hastalarda idrar sodyumu düşüktür. Ayrıca diüretik kullanımı, Bartter sendromu, adrenal yetmezlik, tübülointerstisyel nefrit ve kronik böbrek hastalığı olan hipovolemik hastalarda idrar sodyumu yüksek tespit edilmektedir (57). İdrar sodyumunu etkileyen bir diğer faktör sıvı geri emilimidir. Örneğin diabetes insipiduslu poliürik hastalarda dilüsyona bağlı olarak günlük atılım normal olduğu halde idrar sodyumu düşük olabilmektedir. Bu durumu önlemek için FeNa kullanılarak suyun renal dağılımının değeri ölçülebilmektedir. FeNa herhangi bir idrar örneğinden hesaplanabilir. Hipovolemi durumlarında sodyumun büyük kısmı proksimal tübülünden emilir, böylece FeNa %1'den az olmalıdır. ATN'de olduğu gibi tübüler hasarlanma durumunda ise FeNa sıklıkla %2-3 arasındadır. Fraksiyone sodyum atılımı şu şekilde hesaplanmaktadır (58):

İdrar Na x Serum Kr.

$$\text{FeNa (\%)} = \frac{\text{İdrar Na x Serum Kr.}}{\text{Serum Na x İdrar Kr.}} \times 100$$

Serum Na x İdrar Kr.

Bu denklemde atılan sodyum miktarı, idrar sodyum konsantrasyonu ve idrar volümünün çarpımına eşittir. Filtrelenen sodyum ise plazma sodyum konsantrasyonu ve GFH'nın çarpımına eşittir.

FeNa'nun %1'den daha az olduğu diğer durumlar nefrotik sendrom, konjestif kalp yetmezliği ve karaciğer sirozudur. Kontrast nefropati ve hem pigment nefropatisinde de %1'den az olabilmektedir. Hasta diüretik alıyorsa idrar sodyumu ve FeNa yanlış sonuç verebilmektedir. Diüretik alan hastalara ölçüm yapılmak isteniyorsa ilaç alındıktan 12 saat sonra idrar örneği alınmalıdır. Furosemid kullanımında idrar örneği ilaç alındıktan en az 6 saat sonra alınmalıdır. Yenidoğanlarda bu oran kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Yenidoğanlarda intrauterin yaşamdan ekstrauterin yaşama geçişte FeNa yükselmektedir. Preterm bebeklerde daha az güvenilir bir yöntemdir (56).

#### **2.1.5.5. İdrar Volümü:**

Ani gelişen oligüri ya da anüri; ABY'nin spesifik bir göstergesi olmasına rağmen, non-oligürik ya da poliürik ABY'de olabilir. Örneğin akut interstisyel nefrit ve nefrotoksik ATN gibi bazı formlar, oligüri ile birlikte değildir. İdrar çıkışındaki değişiklikler, biyokimyasal değişikliklerden önce başlayabilir (59).

#### **2.1.5.6. İdrar Analizi:**

Böbrek hastalığı şüphesi olan hastalarda mutlaka idrar analizi değerlendirilmelidir. ABY tanısı ve ayırıcı tanısında çok önemlidir. İdrar örneği diüretik veya sıvı tedavisi başlamadan önce alınmalıdır. İdrar sedimenti, prerenal ABY'de aselüler olup bazen hiyalin silendir içerebilir. ATN'da kirli kahverengi granüler silendirler ve tübüler epitelyal hücre silendirleri karakteristiktir. Genellikle mikroskopik hematüri ve tübüler proteinüri ile birlikte bulunurlar. Bununla birlikte idrar bulgularının olmayışı ATN'u dışlamaz. Postrenal ABY'de aselüler sediment olabilir ancak intralüminal tıkanma varsa hematüri ve piyüri gelişir. İdrar biyokimyası prerenal ABY'yi ATN'dan ayırmada faydalıdır.

### **2.1.5.7. Akut Böbrek Yetmezliğinin Yeni Belirteçleri**

Akut böbrek yetmezliğinin en kolay ölçülen belirteci serum kreatininidir. Ancak kreatinin, hatalı bir belirteç olabilmektedir. Çünkü kreatinin yükseldiğinde hasar çoktan gerçekleşmiş olabilir. ABY'nin insidansının artmaya devam etmesi ve elimizdeki verilerin erken tanıda yetersiz olması nefrologları ve araştırmacıları yeni parametreler bulmaya yönlendirmiştir. ABY'nin erken belirteçleri alanındaki son gelişmeler umut vericidir (12). Gelişmiş moleküler biyoloji teknikleri ile ABY'nin yeni belirteçleri keşfedilmeye başlanmıştır (60). Bu belirteçler, böbreklerin daha fazla hasar görmesini önlemek için hasarın erken tespitinde kullanılabilir. Belirteçler ideal olarak invazif olmayan, tekrarlanabilir, güvenilir ve hatasız olmalı, özgüllük ve duyarlılığı yüksek olmalıdır. Kolay uygulanabilir olmalı ve hızlı sonuç vermelidir.

ABH'da, hasar geliştikten günler sonra serum kreatininini yükselmeye başlarken, yeni bulunan serum ve idrar belirteçleri saatler içerisinde hasarı gösterebilmektedir. Bu durum ABH'na yaklaşımımızın değişmesini sağlayacaktır. Bu belirteçler ABH'da şuan kullandığımız fonksiyonel belirteçlerin aksine (GFH ve idrar çıkışı) erken hasar sinyali vererek ABH'na, ABY gelişmeden müdahale edebilme şansı vermektedir (61). Bugüne kadar prospektif çalışmalarda birkaç belirteçten söz edilmiştir. Akut böbrek hasarında en umut verici invazif olmayan belirteçler; serum ve idrar 'neutrophil gelatinase-associated lipocalin' (NGAL), idrar 'interlökin-18' (IL-18), 'kidney injury molekül-1' (KIM-1) ve 'serum cystatin-C' dir (61).

#### **2.1.5.7.1. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)**

NGAL jelatinaza bağlı bir lipoproteindir. İlk kez nötrofillerde tanımlanmıştır. NGAL normalde proksimal tübüllerden geri emilmekte ve iskemi sonrasında çıkan kalın koldan sekrete edilerek idrara geçmektedir (62).

Akut iskemiden sonra kanda ve idrarda en çarpıcı yükselişi NGAL yapmaktadır. Özellikle kardiopulmoner cerrahi geçiren yenidoğanlarda ve kritik çocuk hastalarda ABH'da serum ve idrar düzeyleri yüksek bulunmuştur (63).

Kardiyopulmoner by-pass cerrahisi geçiren 71 çocukla yapılan bir çalışmada operasyondan 2 saat sonra idrarda NGAL ölçülmüş, 20 çocukta idrar NGAL düzeyinin arttığı, bu yükselmenin serum kreatininindeki yükselmeden 2-4 gün önce gerçekleştiği bulunmuştur (63).

Lavery ve arkadaşları 20 prematürede idrarda bazal NGAL düzeyini incelemişlerdir ve sonuçları doğum ağırlığı ve gebelik haftası ile ters orantılı olarak bulmuşlar. İki hafta sonra bazal NGAL düzeylerinde düşüş görülmüş, bu durumun böbrek gelişimine bağlı olabileceği düşünülmüştür (64).

#### **2.1.5.7.2. İnterlökin-18 (IL-18)**

IL-18 iskemi sonrasında idrarda bulunan bir sitokindir. Proinflamatuvar sistemin proteaz olan kaspaz-I tarafından aktif forma dönüşmektedir. Birçok çalışmada hastalarda idrarda IL-18 artışının serum kreatininindeki yükselmeyi gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca ABY'nin çeşitli nedenlerini ayırt etmede de kullanılabilir. NGAL ile birlikte kardiyak cerrahi sonrası ABY'nin sürecini tahmin edebilmektedir (65). IL-18 düzeyleri ayrıca kardiyopulmoner cerrahiyi takiben ABH gelişen yenidoğanlarda da yüksektir (65)

Erişkinlerde iskemik renal hasarda IL-18' in idrar düzeyindeki artış, renal hasara sebep olan diğer nedenlere (idrara yolu enfeksiyonu, nefrotik sendrom ve kronik renal yetmezlik) oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (65).

#### **2.1.5.7.3. Böbrek Hasarı Molekülü (Kidney Injury Molekül=KIM)**

Bir transmembran reseptörü olan KIM-1 iskemi sonrasında parçalanarak idrara geçmektedir. KIM-1 ile ilgili yapılan küçük bir çalışmada KIM-1 ölçümünün iskemik böbrek hasarı diğer prerenal nedenlerden ve kronik böbrek hastalığından ayırt edebildiği gösterilmiştir. Çocuklarda ABH'da KIM-1 ile ilgili çalışmalar kısıtlı sayıdadır (66).

#### **2.1.5.7.4. Cystatin-C**

Cystatin-C sistein proteaz inhibitör proteindir. Serum kreatininin aksine serbestçe filtre edilebilmekte, tamamı geri emilmektedir. Tübüler epitelyal hücreler tarafından katabolize edilen Cystatin-C sekrete edilmemektedir. Bu stabil molekül vücut kitlesi, yaş ve cinsiyetten de etkilenmemektedir. Ayrıca ölçümü basittir. Erişkinlerde ABY risk araştırması ile ilgili yapılan bir çalışmada serum Cystatin-C düzeyinde %50 artışın serum kreatininde yükselme olmadan 1-2 gün önce ABY'ni tahmin ettiği gösterilmiştir (67). Başka bir çalışmada ise kritik erişkin hastalarda Cystatin-C'nin serum kreatinine göre GFH ile daha ilişkili olduğu gösterilmiştir (67).

NGAL, IL-18, KIM-1, cystatin C ve diğer bazı belirteçler pediarik ve erişkin kritik hasta popülasyonlarında yoğun bir şekilde test edilmeye ve geliştirilmeye devam edilmektedir. ABH'nın bu invaziv olmayan belirteçlerinin kritik yenidoğan hasta popülasyonunda daha çok araştırılması gerekmektedir. Prematürelde bu belirteçlerin bazal değerinin ekstra uterin böbrek gelişimine bağlı olarak değişmesi, ABH'nın erken teşhisinde ek zorluklar yaratacaktır. Birden fazla belirteci birarada kullanmak böbrek hasarının zamanını ve nedenini daha iyi tanımlayabilir. Erken dönemde ABH'nı tespit edebilmek, koruyucu ve tedavi edici müdahaleler için gerekli ilk adımdır (12).

#### **2.1.5.8. Görüntüleme:**

Her iki böbreğin varlığını, boyutlarını, böbrek kan akımının yeterliliğini ve üriner sistem obstrüksiyonu olup olmadığını saptamak amacıyla uygun radyolojik tetkikler yapılır. Üriner sistemin görüntülemesinde düz karın grafisi, ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) kullanılmaktadır. Uygun yöntemin seçiminde hastanın klinik ve laboratuvar bulguları yol gösterici olmaktadır. Tüm bu görüntüleme yöntemlerinin her birinin tanısal yetenekleri ve olası yan etkileri açısından belirli avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. (32)



### 2.1.5.8.1. Ultrasonografi (US)

Ultrasonografi ABY tanısı almış çocuk hastalarda en sık tercih edilen görüntüleme yöntemlerindedir. Anatomik detayların görüntülenmesinde etkili bir yöntem olan US'de kontrast madde ya da radyasyon maruziyeti söz konusu değildir. Bununla birlikte böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi sınırlı düzeyde kalmaktadır. Akut böbrek yetmezliğinde birincil olarak postrenal olguların belirlenmesinde kullanılmaktadır (hidronefroz yokluğunda obstrüksiyon gözden kaçabilmektedir). Ultrasonografi ABY'de anatomik bozuklukların değerlendirilmesinde çok kıymetlidir. Böbrek boyutlarının ölçümü akut ve kronik böbrek yetmezliğinin ayırımında fikir verebilmektedir. Hasta yaşına göre böbrek boyutunun artmış olması renal ven trombozu (RVT) ya da enfeksiyona bağlı akut intersitisyel nefrit (AIN) gibi böbrek hastalıklarının neden olduğu ABY'ni desteklemektedir. Böbrek boyutlarının küçük olarak tespit edilmesi ise kronik böbrek yetmezliğini (KBY) destekleyen bir bulgudur. Ultrasonografi böbreklerin ekojenitesindeki değişiklikleri gösterebilmesi açısından mükemmel bir yöntemdir. Ekojenitedeki artış akut ya da kronik böbrek hastalığını işaret edebilmektedir. Yenidoğan döneminde hasta yaşına bağlı olarak ekojenitenin artmış olarak tespit edilebileceği unutulmamalıdır (32).

Renal vasküler bozuklukların değerlendirilmesinde doppler görüntülemenin önemli rolü bulunmaktadır. Çocuklarda direnç indekslerinin kullanımı güvenilir değildir ve standardize edilmemiştir. Bununla birlikte ABY olgularının çoğunda böbrek kan akımı azalmıştır. Doppler akım görüntüleme böbrek kanlanmasını bozan renal arter stenozu ya da tam tromboz gibi patolojik bulguları gösterebilmektedir (32).

US'nun diğer yöntemler üzerinde sayısız avantajı vardır. Hasta yatağında yapılabilir. Sedasyona ihtiyaç duyulmaz. İnvazif olmayan bir yöntemdir. Hastalarda radyasyon ya da kontrast madde maruziyeti söz konusu değildir. Böbrek anatomisi hakkında detaylı fikir verebilir. Ancak ABY'nin değerlendirilmesinde fonksiyonel olarak bilgi vermemektedir. Son olarak diğer görüntüleme tekniklerinden farklı olarak kullanımı ve değerlendirilmesi tek bir kişi tarafından yapılmaktadır (32).

### **2.1.5.8.2. Nükleer Tıp**

$I^{131}$  işaretli iodohippurat ya da  $^{99m}Tc$  işaretli dietilen-triamin penta asetik asitin ( $^{99m}Tc$ -DTPA) kullanıldığı radyonüklid görüntüleme ABY'de tübüler fonksiyon ve kan akımını değerlendirmede kullanılabilir. Bununla birlikte bu testlerin faydaları doppler akım görüntüleme ile benzerlik göstermektedir. Prerenal ve intrinsik renal ABY'de tübüllerden nükleer madde atılımında önemli derecede gecikmeler olabilmektedir. Böylece kan akımı tamamen yok olmadıkça kullanımı da sınırlı olmaktadır (32).

### **2.1.5.8.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)**

Ultrasonografinin teknik nedenlerle kullanımının sınırlı olduğu durumlarda BT görüntülemeye yararlanılabilmektedir. Böbrekleri içine alan travmaların değerlendirilmesinde faydalı bir yöntemdir. Kontrastsız BT taramaları ile böbrek pelvis ve proksimal üreter enine sekans kesitleri alınarak üreteral obstrüksiyonun derecesinin görüntülenmesi mümkün olabilmektedir. Taş, tümör ya da konjenital anomaliler gibi tıkaçıcı olguların tanımlanmasında değerli bir yöntemdir. Rezidü böbrek fonksiyonların değerlendirilmesinde kontrastlı BT kullanılabilir. Ancak bu yararlı tekniğin, böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açabilecek kontrast nefropatiye neden olabilmesi ve çocuklarda uygun çalışma yapabilmek için anestezi gerektirmesi açısından kullanımı sınırlı olabilmektedir. Ayrıca tekrarlanan görüntülemelerde yüksek kümülatif radyasyona maruziyete ve uzun dönemde radyasyon toksisitesine neden olabilmektedir (32).

### **2.1.5.8.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Son yıllarda MR ürografi (MRU) çocuklarda böbrek hastalığı ve ABY değerlendirilmesinde birçok avantaj sağlamaktadır ve boşaltma fonksiyonuna bakılmaksızın toplayıcı sistem morfolojisini tanımlayabilmektedir. Ayrıca yüksek duyarlılık ve özgüllük ile tıkanmaya bağlı postrenal ABY olgularını tanımlayabilmektedir. MRU'de hem statik hem de dinamik teknikler kullanılabilir. Furosemid verilmesi ile kontrast maddenin toplayıcı sistemden atılması sağlanarak görüntü kalitesi artırılabilir. Küçük böbrek ve oligüri varlığında MRU kullanımının klinik olarak yararlı ürografik etkisi anlaşılmayabilir (32).

### 2.1.5.9. Böbrek Biyopsisi

Akut böbrek yetmezliği tanısı için rutin olarak yapılan bir işlem değildir ancak ABY'nin altta yatan nedeninin belirlenmesinde altın standarttır. Böbrek biyopsisi hikaye, biyokimyasal tetkikler ve görüntüleme yöntemleri kullanıldığı halde hastalığın altta yatan nedeninin belirsiz olduğu durumlarda düşünülmelidir. Risk faktörleri arasında enfeksiyon, kanama/transfüzyon, yetersiz örnekleme, böbrek kaybı, anestezi gerektirmesi yer almaktadır (32).

### 2.1.6. Tedavi

ABY tedavisinde ilk yapılması gereken altta yatan nedeni düzeltmektir. Prerenal ABY uygun sıvı desteği, postrenal ABY ise obstrüksiyonun giderilmesi ile düzeltilir. Renal ABY'de, konservatif tedaviler ve diyaliz tedavisi uygulanmaktadır.

ABY tedavisine genel yaklaşım Tablo 6' de gösterilmiştir.

Tablo 6. ABY Tedavisine Genel Yaklaşım

---

1.	Koruyucu tedavi
2.	Sıvı elektrolit dengesinin korunması
3.	Enfeksiyonların tedavisi
4.	Beslenme desteği
5.	Renal replasman tedavisi (RRT)

---

### **2.1.6.1. Koruyucu Tedavi:**

ABY tedavisindeki en önemli aşama, böbrek yetmezliği gelişiminin önlenmesidir. ABY' nin büyük bir kısmı hastanede geliştiğinden; riskli hastaların belirlenerek, bu hastalara uygun sıvı tedavisinin verilmesi ve gerekli kardiyovasküler desteğin sağlanması büyük önem taşımaktadır. Riskli hastalarda böbrek yetmezliği gelişiminden önce koruyucu olarak medikal tedavi kullanılmaktadır.

### **2.1.6.2. Yenidoğanlarda ABY' nin Medikal Tedavisi**

Yenidoğanda akut böbrek yetmezliğinin metabolik komplikasyonlarının tedavisi, uygun sıvı dengesinin sağlanmasına, elektrolit değerlerine, asit-baz dengesine, nutrisyon ve gerekli olduğunda renal replasman tedavisine başlamasına bağlıdır. İdrar çıkışını uyarmak için kullanılan diüretikler ABY tedavisini kolaylaştırır ve bazı hastalarda oligürük ABY'ni non-oligürük ABY'ne çevirebilmektedirler. Ancak ABY'nin doğal seyrini değiştirdiğine dair güvenilir bir kanıt yoktur (68). Diüretik tedavisinin teorik olarak etki mekanizması; önleme, sınırlandırma ve renal fonksiyonları iyileştirme esasına dayanır. Mannitol (0,5-1,0 g/kg) osmotik bir diüretiktir ve intratübüler idrar akışını artırarak tübüler obstrüksiyonu azaltabilir. Hücresel şişmeyi önleyerek ve serbest radikal tutucusu veya reaktif oksijen molekülü gibi davranarak hücre hasarını sınırlandırabilir. Loop diüretiklerinden olan furosemid (1-5 mg/kg/doz), vazodilatör etkilidir ve idrar akımını artırarak intratübüler obstrüksiyonu azaltır. Hipoksiye bağlı hasar görmüş tübüllerde NaKATPazı inhibe ederek oksijen tüketimini sınırlandırır. Diüretik tedavi sadece yeterli dolaşan kan hacmi sağlandıktan sonra düşünülmelidir (69). Akut böbrek yetmezliği gelişen yenidoğanlarda mannitol kullanımında tedaviye yeterli cevap alınmaması konjestif kalp yetmezliği gelişmesine neden olabilir, özellikle mannitol infüzyonundan önce yenidoğanın intravasküler volümü artmışsa seyri hızlandırılabilir. Ayrıca mannitol atılımındaki eksiklik hiperosmolarite ile sonuçlanabilir. Benzer şekilde renal yetmezlikte yüksek doz furosemid uygulanması ototoksisite ile ilişkilidir (68). ABY gelişen yenidoğanlarda diüretik tedavisi kullanıldığında potansiyel riskler ve faydalar düşünülmelidir. Eğer diüretik tedavisine yanıt yoksa diüretik tedavisi kesilmelidir. Bu durumda sıvı kısıtlaması tedavisi önem kazanır. Diğer yandan önemli derecede hipervolemik hastalarda artan intravasküler hacmi azaltmak için insensibl sıvı kaybı, idrar çıkışı ve böbrek dışı kayıpları ihmal ederek daha fazla sıvı kısıtlaması yapmak gerekebilir.

Genel olarak elektrolitsiz glukoz içeren sıvılar idame sıvısı olarak kullanılır ve elektrolit dengesine göre sıvının içeriği düzenlenir. Posterior üretral valv gibi idrar yolu obstrüksiyonu düşünülen yenidoğanlarda idrar akımının sağlanması için hemen idrar sondası takılmalıdır (69). Yenidoğan diüretik tedavisine cevap vermediğinde, diüretiklere yüksek dozda devam edilmesi potansiyel yan etkiler açısından olumsuz olabileceğinden önerilmemektedir. Tedaviye cevap veren yenidoğanlarda sürekli diüretik infüzyonu daha etkili olabilir ve bolus uygulamaya göre daha az toksisite ile ilişkilidir.

İskemik hasarı takiben renal perfüzyonu arttırmak için renal dozda dopamin kullanımı (0,5'den 3-5 ug/kg/dk) YBÜ'lerinde çok yaygındır ve birçok klinisyen diüretik tedavisiyle birlikte dopamin uygulamaktadır. Dopamin selektif bir renal vazodilatatördür. Renal dozda kullanıldığına vazodilatasyon yaparak böbrek kan akımını arttırırken, natriürezi uyararak idrar çıkışında artış sağlar. Ancak bu tedaviyi destekleyecek kontrollü klinik veri yoktur (69). Yapılan değişik klinik çalışmalarada, ABY'li hastalarda düşük doz dopamin kullanımının diyaliz gereksinimini azaltma ya da sağ kalımı artırma üzerine önemli bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (70). Erişkin hastalarda plasebo kontrollü randomize bir çalışmada düşük doz dopamin kullanımının faydalı olmadığı gösterilmiş ve böbrek fonksiyon bozukluğundan korunmada klinik öneminin olmadığı düşünülmüştür (70). Ayrıca ABY tedavisinde renal dozda dopaminin kullanımının etkili olmadığını göstermiş ve bir çalışmada da düşük doz dopaminin renal perfüzyonu ve renal fonksiyonları daha da kötüleştirdiği görülmüştür (70).

Ağır asfiktik yenidoğanlara, doğumdan sonraki ilk saat içinde uygulanan intravenöz teofilin infüzyonu, nörolojik ve respiratuar komplikasyonlar üzerine etkisi olmaksızın sıvı dengesini ve kreatinin klirensini düzenler ve serum kreatinin düzeylerini düşürür (71). Yine doğumdan sonra ilk saat içerisinde teofilin uygulanan asfiktik yenidoğanlarda renal fonksiyonların düzeldiği ve B<sub>2</sub> mikroglobulin atılımının azaldığı görülmüştür (71). Yine de renal fonksiyonların gelişimi açısından klinik önemi kesin değildir ve teofilin alan yenidoğanlarda persistan pulmoner hipertansiyon riski yüksektir (71). Ek çalışmalar ile bu bulgular ve teofilinin potansiyel yan etkileri daha detaylı araştırılmalıdır.

ABY'li hastalarda başlangıç değerlendirmesinde volüm durumunun belirlenmesi kritik öneme sahiptir. ABY'nin nedenine göre hastalar hipovolemik, övolemik ya da hipervolemik olabilir. Tedavide amaç; mevcut sıvı-elektrolit dengesizliğini düzeltmek ve klinik durumu stabil devam ettirecek uygun sıvı ve elektrolit tedavisini vermektir (69).

ABY’de hafif derecede hiponatremi çok yaygındır. Dehidratasyona bağlı da gelişebilmekle birlikte sıvı yüküne bağlı dilüsyonel hiponatremi çok daha yaygındır. Serum sodyumu >120 meq/L ise sıvı kısıtlaması veya diyaliz ile sıvı çekimi serum sodyumunu düzelterektir. Ancak serum sodyumu <120 meq/L ise, çocuk hiponatremiye bağlı nöbet ve letarji açısından risk altındadır ve hipertonic salin ile sodyum düzeyi yaklaşık 125 meq/L olacak şekilde düzeltilmelidir (17). Serum sodyumu akut olarak aşağıdaki formül kullanılarak düzeltilmeye çalışılmalıdır (69).

$$\text{İhtiyaç duyulan mEq NaCl} = 0.6 \times \text{kilo (kg)} \times (130 - \text{serum Na [mEq/L]})$$

Diyetle alınan potasyumun yaklaşık %90’ı geri atılmaktadır ve vücuttaki potasyum dengesi böbreklerin sıkı kontrolü altındadır. Bu nedenle hiperkalemi ABY’de görülen ve yaşamı tehdit eden en önemli elektrolit bozukluğudur. Kan alım tekniği travmatik ya da alınan numune hemolizli ise kan potasyum seviyesi gerçekte olduğundan yüksek çıkabilir. Hiperkalemi kardiyak iletim yollarındaki depolarizasyon etkisine bağlı olarak kardiyak ritimde bozulmaya yol açar. Asit-baz dengesizliği ve diğer serum elektrolitlerindeki bozukluk, serum potasyum konsantrasyonundaki artışa katkıda bulunarak aritmiye neden olur. Böbrek yetmezliğinde hipokalsemi yaygındır ve hiperkaleminin kardiyak ileti yolundaki yan etkilerini ağırlaştırır. Sivri T dalgaları kardiyotoksisitenin ilk bulgusudur. PR intervalinde uzama, P dalgalarında düzleşme ve QRS kompleksinde genişleme daha sonra görülen elektrokardiyografi (EKG) anormallikleridir. Ağır hiperkalemi en sonunda ventriküler taşikardiye ve fibrilasyona, takibinde de kardiyak arrest ve ölüme neden olabilir. Bu durum sodyum bikarbonat, intravenöz glukoz ve insülin, intravenöz kalsiyum glukonat ve albuterol ile hızlı tedavi gerektirir (69). Albuterol infüzyonu 400 ug dozunda gerektiğçe her 2 satte bir verilir ve serum potasyum düzeyinde hızlı bir düşüş görülür. Bu tedaviler geçici çözümlerdir ve potasyumu vücuttan uzaklaştırmazlar. Kayeksalat oral olarak, nazogastrik tüpten ya da rektal yoldan verilir. Gastrointestinal sistemde sodyum potasyum ile yer değıştirerek potasyumun atılmasını sağlar. Kayeksalat tedavisinin komplikasyonları; hipernatremi, sodyum retansiyonu ve konstipasyondur. Ek olarak kayeksalat tedavisi intestinal nekrozis ile ilişkilidir. Hiperkaleminin derecesi ve diğer metabolik dengesizliklerin düzeltilme ihtiyacına bağlı olarak, ABY’de hiperkalemi tedavisi sıklıkla diyaliz veya hemofiltrasyon gerektirir.

Diyetle alınan ve metabolizma ile ortaya çıkan asit atılımından böbrekler sorumlu olduğ için ABY’de asidoz çok yaygındır. Hafif metabolik asidoz hidrojen iyonu, forfor ve sülfat retansiyonu sıklıkla görülür ancak nadiren tedavi gerektirir. Eğer asidoz ciddi ise (arteriyel pH

<7.15; serum bikarbonat <8 mEq/L) veya hiperkalemiye katkısı varsa tedavi edilmelidir. Asidoz parsiyel olarak intravenöz olarak düzeltilmelidir. Genellikle arteriyel pH'ı 7.20'ye yükseltecek kadar bikarbonat verilir. Kalan düzeltme serum kalsiyum ve fosforunu düzelttikten sonra oral NaHCO<sub>3</sub> ile yapılabilir, gerekirse diyaliz ile tedavi edilmelidir (69).

ABY'de hipokalsemi yaygındır ve asidoz tedavisinde serum iyonize kalsiyum seviyelerine dikkat edilmelidir. Normal durumlarda, total kalsiyumun yaklaşık yarısı proteine bağlıdır, diğer yarısı ise serbest şekilde iyonize formda bulunur. Asidoz total kalsiyumun iyonize forma dönüşmesine sebep olur. Asidozun tedavisi, artmış olan iyonize kalsiyumun tekrar normal forma dönmesini sağlar ancak bu sırada iyonize kalsiyum düşer ve bu durum tetani ve/veya nöbetlere sebep olur. Özetle böbrek yetersizliği olan hastalarda metabolik asidozun intravenöz bikarbonatla düzeltilmesi iyonize kalsiyumu düşürerek tetaniye neden olabilmektedir. Hipokalsemi esas olarak serum fosforu düşürülerek tedavi edilir. Dokularda kalsiyum tuzlarının depolanmasını engellemek için tetani haricinde kalsiyum intravenöz olarak verilmemelidir (69).

Böbrekler büyük miktarda fosforun atılımını sağlar. Hiperfosatemi ABY'de bilinen yaygın elektrolit bozukluklarından biridir. Hiperfosatemi diyetle fosfor kısıtlaması ve fosfor bağlayıcılarının kullanımı ile tedavi edilmelidir. Oral kalsiyum karbonat veya diğer kalsiyum bileşikleriyle fosfor bağlanarak gastrointestinal absorpsiyonu engellenir. Akut böbrek yetmezliği gelişen birçok hastada hipokalsemi vardır. Hastaya kalsiyum içeren forfor bağlayıcılarının kullanımı fosfor bağlama kapasitesinde artış sağlamasının yanı sıra kalsiyum kaynağı da sağlar.

Akut böbrek yetmezliğinde enfeksiyonlar çok sık olarak görülmektedir ve ABY'ne bağlı morbidite ve mortalitenin büyük kısmından sorumludur. ABY'de en sık ölüm nedeni sepsis olduğundan, enfeksiyonlara bağlı komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi büyük önem taşır. Özellikle YBÜ'lerinde sepsise sekonder ABY yaygın tanıdır (53)

ABY'li hastalarda artmış protein katabolizma hızına bağlı olarak, negatif nitrojen dengesi izlenir ve hızla malnutrisyon gelişir. Bu durum ABY'den iyileşmede gecikmeye yol açar. ABY gelişen yenidoğanlarda hızlı ve uygun nutrisyon, tedavinin en önemli parçasıdır. Gastrointestinal sistem normal ve fonksiyonel ise, formüle ile enteral beslenmeye mümkün olduğunca erken başlanmalıdır. Beslenme desteğinin amacı katabolizmayı önleyip, yeterli kalori desteğini sağlamaktır. Eğer yenidoğan oligo-anürik ise ve uygun sıvı desteğine rağmen yeterli kalori sağlanamıyorsa, diyaliz tedavisine daha erken başlanabilir (53, 59).

### **2.1.6.3. Renal Replasman Tedavisi (RRT)**

Renal Replasman Tedavisi; endojen ve ekzojen toksinlerin uzaklaştırılması, renal fonksiyonlar düzeline kadar sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesinin sağlanması veya böbrek nakli yapılana kadar yenidoğanın yaşatılması amacıyla yapılmaktadır. Renal replasman tedavisi periton diyalizi, aralıklı hemodiyaliz veya hemofiltrasyon yöntemleri ile yapılabilir. Periton diyalizi ve hemodiyaliz renal fonksiyonları düzelmeyen yenidoğanlarda uzun dönem diyaliz için bir seçenek iken hemofiltrasyon ABY'de tercih edilmektedir. Renal replasman tedavilerinin her bir çeşidinin farklı avantaj ve dezavantajları vardır (Tablo 8).



Tablo 7. Renal Replasman Tedavisi Yöntemlerinin Karşılaştırılması (2)

<b>Parametreler</b>	<b>PD</b>	<b>HD</b>	<b>SVVH(D)</b>
Solüt çekimi	+++	++++	+ (+++)
Sıvı çekimi	++	+++	+++ (+++)
Toksin klirensi	+	++++	- (+)
Potasyum klirensi	++	++++	+ (++)
Amonyak klirensi	+	++++	+ (+++)
Hemodinamik stabilizasyon ihtiyacı	-	+++	- (-)
Antikoagülasyon ihtiyacı	-	++	- / + (- / +)
Kullanım kolaylığı	+++	-	-
Süreklilik	+++	-	+++ (+++)
Solunum problemleri	++	-	- (-)
Peritonit	++++	-	-
Hipotansiyon	+	+++	+++ (+++)
Disekilibriyum	-	+++	- (-)
Ters osmoz	-	++++	- (-)

Kısaltmalar; PD, periton diyalizi; HD, hemodiyaliz; SVVH(D), sürekli venovenöz hemofiltrasyon (diafiltrasyon)

Akut böbrek yetmezliğinde hemofiltrasyon pediatrik nefrologlar tarafından gittikçe artan oranlarda tercih edilmektedir ve periton diyalizinin yenidoğanlar ve küçük infantlar haricinde kullanımını azalmaktadır (2).

Yenidoğanlarda akut böbrek yetmezliği durumlarında, değişik RRT yöntemlerinin kullanıldığı ve bunlardan elde edilen verilerin karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Pediatrik nefrologlar tarafından yapılan güncel bir çalışmada ABY'li çocuklarda periton diyalizi,

hemodiyaliz ve hemofiltrasyon yöntemlerinin kullanımı sırasıyla, yaklaşık olarak %30, %20 ve %40 oranlarında bulunmuştur (2). Çocuğun yaşı ve boyutları, renal yetmezliğin nedeni, metabolik bozukluğun derecesi, kan basıncı ve besinsel ihtiyaçlar gibi birçok faktör, RRT' nin başlatılması ve uygun yöntemin seçilmesi sırasında göz önünde bulundurulmuştur (2).

Renal replasman tedavisi başlatma endikasyonları kesinlik kazanmamakla birlikte böbrek yetmezliğin nedeni, hastalığın başlangıç hızı, sıvı elektrolit bozukluğunun derecesi ve yenidoğanın besinsel ihtiyaçları gibi birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Yenidoğanların kas kitlesinin düşük olması sebebi ile büyük çocuklarla karşılaştırıldığında daha düşük serum kreatinin ve BUN seviyelerinde RRT başlatılması gerekmektedir. Diüretik tedavisine yanıt vermeyen sıvı yükü ve enteral beslenme veya hiperalimentasyon ihtiyacı RRT başlatmada göz önünde bulundurulması gereken önemli faktörlerdir (2).

#### **2.1.6.3.1. Periton Diyalizi**

Periton diyalizi, yenidoğanlarda damar yoluna ulaşım ve idamesinin zor olması nedeni ile ABY tedavisinde kullanılan majör yöntemdir (2, 3, 4). Periton diyalizinin avantajları; uygulama kolaylığı, heparinizasyon gerektirmemesi ve hemodinamik stabilizasyona gerek duyulmamasıdır. Dezavantajları ise; metabolik parametrelerin yavaş düzeltilebilmesi ve potansiyel peritonit riskidir. Periton diyalizinin etkinliğini arttırmak için saat başı olacak kadar sık değişim yapılması ve yüksek glukoz konsantrasyonu içeren diyalizat kullanılması daha çok su ve solüt uzaklaştırılmasını sağlayacaktır. Göreceli kontrendikasyonlar; yakın zamanlı abdominal cerrahi geçirilmiş olması, masif organomegali, intraabdominal kitleler ve peritonit riskini arttıran ostomilerdir (2).

Periton boşluğuna ulaşım genellikle Tenckhoff kateteri yolu ile olmaktadır. Farklı düzeyde glukoz içeren solüsyonlar periton diyalizi için kullanılabilir. Büyük çocuklarda periton diyalizi genellikle 15-20 cc/kg volümde başlatılmakta iken yenidoğanlarda 5-10 cc/kg volüm kullanılmaktadır. Düşük volümlü periton diyalizinin yenidoğanın hemodinamik durumu üzerinde daha hafif bir etkisi olmaktadır, ayrıca yenidoğan ve çocuklarda üreminin kontrolü ve ultrafiltrasyonun sağlanmasında daha etkili olduğu gösterilmiştir (2). Diyalizat volümü solüt ve sıvı çekilme ihtiyacı ile kardiyovasküler ve respiratuar durumlara bağlı olarak arttırılabilir. Yenidoğanda laktik asidoz mevcut ise standart solüsyonlar laktat yükünü

arttırarak asidozu ağırlaştırabileceğinden bikarbonatla tamponlanmış diyalizat solüsyonları kullanılmalıdır (2).

Özellikle sık çevrim gerektiren durumlarda, periton diyalizi esnasında sıvı ve elektrolit dengesizlikleri oluşabilir. Ayrıca hipertonik glukoz solüsyonlarının uzun süre kullanımı hiperglisemi, hipernatremi ve hipovolemiye neden olabilir. Peritonit (diyalizat lökosit sayısı >100 mm<sup>3</sup>) periton diyalizinin diğer bir komplikasyonudur ve intraperitoneal antibiyotiklerle tedavi edilebilir. Diyaliz esnasında yenidoğanda hipokalemi veya hipofosfatemi gelişirse diyalizata 3-5 meq KCL veya 3-5 meq KPO<sub>4</sub> eklenebilir. Hipotermi gelişmesini önlemek için işlem öncesinde diyalizat vücut ısısında olmalıdır (2).

Teknik olarak zor olmakla birlikte, çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlara (930 g.) uzun dönem periton diyalizinin uygulanması ve daha küçük prematürelde de kısa dönem periton diyalizinin uygulanması başarılıdır (2). Kardiyopulmoner cerrahi sonrası ABY gelişen yenidoğanlarda, periton diyalizinin yeterli klirensi sağladığı gösterilmiştir. Uzun dönem periton diyalizi uygulanan yenidoğanların çoğunun büyüme ve gelişiminin normal olduğu gösterilmiştir. Oligürisi ve ekstrarenal anomalileri olan yenidoğanların, izole renal hastalığı ve non-oligürik böbrek yetmezliği olan yenidoğanlarla karşılaştırıldığında mortalite hızının daha yüksek olduğu saptanmıştır (2).

#### **2.1.6.3.2. Hemodiyaliz**

Hemodiyaliz çocukluk çağında ABY tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Avantajları; metabolik anormalliklerin daha hızlı düzeltilmesi ve hipervoleminin hızlı ultrafiltrasyon ile düzeltilebilmesidir. Dezavantajları; vasküler yol ile ilgili zorluklar, heparinizasyon ihtiyacı, ters osmoz sistemi ile temizlenen sıvı ihtiyacı ve eğitimli personel gereksinimidir. Hemodializ sıklıkla üre siklus defektlerinin neden olduğu hiperamonemi durumlarında kullanılmaktadır. Göreceli kontrendikasyonlar; hemodinamik instabilite veya ağır kanamadır. Aktif kanayan veya kanama riski olan çocuklarda bölgesel heparinizasyon, sitrat antikoagülasyonu veya heparinsiz diyaliz kullanılması kanama riskini azaltmaktadır (2).

Hemodiyaliz esnasında hızlı ultrafiltrasyon, renal iskemiye neden olarak ABY süresini uzatabilecek hipotansiyona neden olabilmektedir (2). Eğer diyalize yüksek BUN oranları ile başlanıyorsa (>120-150 mg/dl), BUN'ın hızlı düşürülmesi ve diğer üremik ürünlerin hızlı

çekilmesi diyaliz diseqilibriyumu na neden olabilir. Bu durumun patogenezi kompleks ve multifaktöriyeldir ancak kandaki üre düzeyinin diseqilibriyum oluřturacak řekilde beyindeki düzeyden daha hızlı olarak dūřürölmesi ile iliřkili olabilir. Semptomlar; huzursuzluk, yorgunluk, bař ağrısı, bulantı-kusma, konfüzyon, nöbet ve komadır. Bu ağır komplikasyonlar hemodiyaliz esnasında BUN deęerinin yavaş dūřürölmesi ve hemodiyaliz esnasında profilaktik mannitol infüzyonu (0,5-1 g/kg) uygulanarak, serum osmolalitesindeki dūřüřün karřılanması ile önlenabilir (2).

Yenidoğanlarda vasküler ulaşım umblikal damarlar aracılığı ile sağlanırken daha büyük bebek ve çocuklarda büyük damarların kateterizasyonu gerektirmektedir. Kateterler internal veya eksternal jugüler venler veya femoral vene yerleştirilebilir. Hipotansiyonun önlenmesi için diyalizat setinin total volümü, yenidoğanın kan volümünün %10'unu geçmemelidir. 1,5-3,0 ml/kg/dk klirens ulaşabilmek için gereken kan akım hızı; diyaliz endikasyonu, başlangıç BUN seviyeleri, azoteminin derecesi ve yenidoğanın klinik durumuna bağlı olarak ayarlanmalıdır. Çocuğun klinik durumu ve azoteminin derecesine bağlı olarak takip eden diyaliz seanslarında klirens 3-5 cc/kg/dk'ya kadar arttırılabilir. Azoteminin düzeltilmesi ve ABY esnasında yeterli beslenmenin sağlanması için özellikle yenidoğanlarda günlük hemodiyaliz ihtiyacı olabilir (2).

Akut böbrek yetmezliği olan çocuklarda hemodiyaliz ile tedavi esnasında göz önünde bulundurulması gereken diğer bir önemli husus da diyaliz membranı seçimidir. Özellikle yenidoğanlarda biyoyumlu membranların kullanımı önerilmektedir (17).

### **2.1.6.3.3. Hemofiltrasyon**

Hemofiltrasyon ile yapılan RRT'si, sürekli venövenöz hemofiltrasyon (SVVH) veya hemofiltreye diyaliz seti eklenmesi ile yapılan sürekli venövenöz hemodiafiltrasyon (SVVHD) yöntemlerini içermektedir ve günümüzde bu uygulamalar ile yapılan RRT'nin çocukluk döneminde kullanım sıklığı giderek artmaktadır (2). SVVH, plazmadan yüksek miktarlarda ultrafiltrat çekimi ile izosmotik elektrolit solüsyonu replasmanı prensibine dayanmaktayken, SVVHD eklenmiş olan diyaliz seti aracılığı ile solüt çekimini sağlamaktadır. Hemofiltrasyonun avantajları (diyaliz seti olsun veya olmasın); hızlı sıvı çekimi sağlaması, hemodinamik stabilizasyon gerektirmemesi ve sürekli olması sebebi ile diyalizdeki hızlı solüt ve sıvı şiftlerine neden olmamasıdır. Dezavantajları ise; sürekli heparinizasyon gerektirebilmesi ve yüksek volümlü sıvı çekimi ve replasmanı nedeni ile ciddi sıvı ve elektrolit anormalliklerine sebep olabilme riskidir. Hemofiltrasyon/hemodiafiltrasyon; iyi sıvı-elektrolit kontrolü ve asit-baz dengesi sağlamakta ve metabolik hastalığı olan yenidoğanlarda sıklıkla kullanılmaktadır (2). SVVH'a alınan 10 kg altındaki çocuklarda yaşam oranı, daha büyük çocuklara ve erişkinlere benzerdir. Hemodiyalizde de olduğu gibi yenidoğanlarda vasküler ulaşım umbilikal damarlar ile sağlanırken daha büyük bebek ve çocuklarda büyük damarların kateterizasyonu gerekmektedir. Kateterler, internal veya eksternal jugüler venler veya femoral vene yerleştirilebilir. Hemodializ'e benzer şekilde ekstrakorporeal setin total volümü yenidoğanın kan volümünün %10'unu geçmemelidir (2).

### **2.1.7. Prognoz**

Yenidoğan döneminde ABY prognozu ve iyileşme süreci böbrek yetmezliğinin etyolojisi ile yüksek oranda ilişkilidir (2-7, 44). Mortalite ile ilişkili faktörler multiorgan yetmezliği, hipotansiyon, vazopresör ihtiyacı, hemodinamik dengesizlik, mekanik ventilasyon ve diyaliz ihtiyacıdır (2-7, 44). Akut böbrek yetmezliği gelişen yenidoğanlarda mortalite %10-61 arasındadır ve multiorgan yetmezliği olan infantlarda en yüksek düzeydedir (2-7). Akut böbrek yetmezliği nedeni ile periton diyalizi uygulanan oligo/anürik yenidoğanlarda mortalite %64 iken, yeterli miktarda idrar çıkışı olan yenidoğanlarda bu oran %20'dir (18). Akut böbrek yetmezliği gelişen çocukların uzun dönem izleminde, ABY'ni takiben 3-5 yıl içinde ölüm ve renal hasarın sık olduğunu gösterilmiştir. Bu durum ABY'nin hasar bırakan yıkıcı etkilerinin uzun süreli olduğunu düşündürmektedir (72).

Obstrüktif üropatili veya obstrüktif üropatisiz displazi, kortikal nekroz veya kistik böbrek hastalığı gibi konjenital hastalığı olan yenidoğanların ileri dönemde kronik böbrek hastalığı geliştirme riski mevcuttur. Bunun aksine iskemik ve nefrotoksik renal hasarın geri dönüşümlü olduğu düşünülmektedir. Ancak güncel çalışmalarda hipoksik iskemik ve nefrotoksik hasarların da geç dönemde böbrek hastalığına yol açabileceği gösterilmiştir (41-43). Bu nedenle sebebi ne olursa olsun ABY'nin ileri dönemde böbrek hastalığı için bir risk faktörü olduğu söylenebilir. Term yenidoğanlardaki ABY geç dönemde renal hastalıkla ilişkilidir. Yenidoğan döneminde diyaliz gerektirmeyen ABY öyküsü olan 6 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, sadece 2'sinin normal olduğu, 3'ünün KBY geliştirdiği ve 1'inin halen diyaliz almakta olduğu gösterilmiştir (73). Çalışmaya alınan hasta sayısı az olmakla birlikte bu çalışma ABY'li çocukların uzun dönemdeki renal fonksiyonları ile ilişkili endişeleri arttırmaktadır. Doğum ağırlığı ile erişkin dönemdeki hipertansiyon ve proteinüri gelişimi arasında ters ilişki bildirilmiştir (73).

Yenidoğan döneminde ABY'nin uzun dönem etkileri, nefronların antenatal gelişimi tam olarak tamamlanmadan hasar geliştiği takdirde karmaşık olmaktadır. Nefrogenezin 34. gestasyonel haftaya kadar devam etmesi sebebi ile bu dönemden önce gelişen ABY azalmış nefron sayısına neden olabilir. ABY'li pretermelerde yıllar sonra düşük glomerüler filtrasyon hızı ve artmış proteinüri sıklığının yüksek olduğu gösterilmiştir (42) ve morfolojik çalışmalarda azalmış nefron sayısı ve glomerülomegali saptamıştır (43). Hayvan modellerinde yapılan birçok çalışma ve bazı insan çalışmaları kalan nefronlardaki hiperfiltrasyonun progresif glomerulosikleroza neden olabileceğini göstermiştir (2).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2009- Mart 2013 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatırılan 820 hasta retrospektif olarak incelendi. Başvuru sırasında ya da yatış süresi içinde ABH tanısı almış 257 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastalar tanı anındaki vücut ağırlığı ve boyu, hastalığın belirti ve bulguları (asfiktik doğum, hipoksi, sepsis, konjenital kalp hastalığının varlığı, hipovolemi, beslenememe, kusma, uykuya eğilim, nöbet varlığı, dehidratasyon, hipotansiyon, hipertansiyon, ödem, oligüri, anüri), mekanik ventilasyon öyküsü ve süresi (gün), cerrahi operasyon öyküsü ve operasyon tipi, eşlik eden doğumsal anomaliler, genetik hastalıklar, konjenital kalp hastalığı ve tipi, nefrotoksik ajanlara maruziyet (kullanılan antibiyotikler ve diğer ilaçlar, radyokontrast madde alımı) açısından değerlendirildi.

Laboratuvar tetkiklerinden; tam idrar analizi, spot idrar protein, kreatinin, sodyumu, değerleri, idrar osmolaritesi, idrar kültürü, kan gazı, serum üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, ürik asit, kan osmolaritesi, kan kültürü değerleri kaydedildi. FeNa ekskresyonu, proteinüri ve kreatinin klirensi (Schwartz formülüne göre) hesaplandı ve sonuçlar doğum haftasına ve postnatal yaşına göre değerlendirildi.

Schwartz Formülüne göre kreatinin klirensi hesabı (54)

$$\text{Kreatinin Klirensi} = k \times \text{boy (cm)} \times \text{serum kr (mg/dl)}$$

$$(k \text{ değeri: } <1 \text{ yaş preterm: } 0,33, <1 \text{ yaş term: } 0,45)$$

Sepsis gelişen hastaların kan ve idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve kullanılan antibiyotikler kaydedildi.

Hastaların YBÜ'ne yatış nedeni, doğum haftası, ABH tanı tarihi, tanı anındaki postnatal yaşı, cinsiyeti, yoğunbakımda kalış süresi kaydedildi. Kırkiki haftanın üzeri postterm, 37-42 haftalar arası term, 32-37 haftalar arası geç preterm ve 32 haftanın altı erken preterm olarak kabul edildi. Hastaların gebelik haftalarından bağımsız olarak, 4000g. ve üzeri yüksek doğum ağırlığı, 2500-3999 g. arası normal doğum ağırlığı, 1500-2499g. arası düşük doğum ağırlığı, 1000-1499g. arası çok düşük doğum ağırlığı ve 1000g. altı aşırı düşük doğum ağırlığı olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınan hastaların renal US ve dopler US sonuçları değerlendirildi. Saptanan renal anomaliler kaydedildi.

Akut böbrek hasarlanması tanısında, yenidoğanın doğum sırasındaki gebelik haftası ve postnatal yaşı göz önünde bulundurularak serum kreatinin yüksekliği ve idrar çıkımının azalması esas alındı.

Günlük idrar miktarının  $>5,5$  ml/kg/saat olması poliüri,  $<1$  ml/kg/saat olması oligüri, idrar çıkışının hiç olmaması ise anüri olarak tanımlandı (74). Hastalarda saptanan ABH oligürik ve non-oligürik olarak sınıflandırıldı.

Akut Dialysis Quality Initiative (ADQI) grubunun ABH tanımı ve sınıflaması için geliştirdiği RIFLE kriterlerine (17) ve Akcan-Arikan ve arkadaşlarının çocuk hastalara uyarladığı pRIFLE kriterlerine (24) göre hastalığın şiddet sınıflaması yapıldı.

- Risk (serum kreatinin artışı x 1,5, kreatinin klirensinde %25 azalma ya da idrar çıkışı 0,5 ml/kg/sa x 8 saat),
- Hasar (serum kreatinin artışı x 2, kreatinin klirensinde %50 azalma ya da idrar çıkışı 0,5 ml/kg/sa x 16 saat),
- Yetmezlik (serum kreatinin artışı x 3, kreatinin klirensinde %75 azalma ya da idrar çıkışı 0,3 ml/kg/sa x 24 saat ya da 12 saat anürik),
- Kayıp (yetmezlik tablosunun 4 haftadan uzun sürmesi),
- Son dönem böbrek yetmezliği (yetmezlik tablosunun 3 aydan uzun sürmesi).

Diyaliz tedavisine ihtiyaç gösteren hastalar ayrıca değerlendirildi. Son dönem böbrek yetmezliğine gidip gitmedikleri pRIFLE sınıflamasına göre belirlendi. Hastaların diyaliz ihtiyacı 24 saat boyunca süren oligüri ya da 12 saatten uzun süren anüri, hiperürisemi, hiperkalemi, hipervolemi ve metabolik asidoz durumlarına göre belirlendi.

Akut böbrek hasarı geliştiği sırada postnatal 28 günden büyük term yenidoğanlar ya da düzeltilmiş yaşı hesaplandığında 28 günden büyük preterm yenidoğanlar, kayıtlarda yeterli veriye ulaşılamayan ve ilk 24 saat içinde ölen yenidoğanlar çalışma dışı bırakıldı.

Başkent Üniversitesi etik kurulundan onay alınarak çalışma başlatıldı (KA 12/103).



## 4. İSTATİSTİK YÖNTEMLERİ

Öncelikle sürekli değerlerin tanımlayıcı istatistikleri verilmiştir. Tanıtıcı istatistikler gösterilirken (ort±SD) ve ortanca (min.-max.) olarak belirtilmiştir. Değişkenler normallik, varyansların homojenliği ön şartlarının kontrolü yapıldıktan sonra (Shapiro Wilk ve Levene Testi) değerlendirilmiştir.

Veri analizi yapılırken iki grup olan değişkenler kendi birimi cinsinden aldığı değerler karşılaştırılırken, bağımsız iki grup T testi (Student's t test) analizi ya da önşartları sağlamıyorsa Mann Whitney-U istatistiği kullanılarak yapılmıştır.

Üç ve daha fazla grup olan değişkenler kendi birimi cinsinden aldığı değerler karşılaştırılırken tek yönlü varyans analizi ve çoklu karşılaştırma testlerinden Tukey ya da önşartları sağlamıyorsa Kruskal Wallis istatistiği ve çoklu karşılaştırma testlerinden Dunn Testi kullanılmıştır.

Sürekli değişkenler ilişki bakımından değerlendirildiğinde Pearson korelasyon katsayısı yada parametrik test önşartlarını sağlamıyorsa Spearman Korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

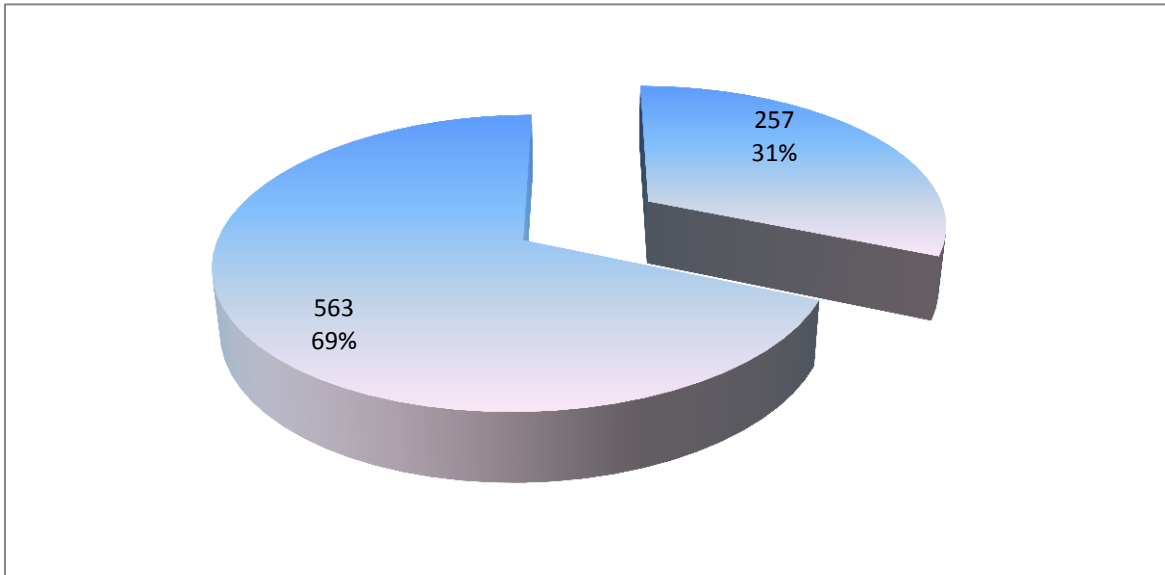
**Anlamlılık düzeyi  $\alpha=0,05$  olarak gösterilmiştir.** Veriler (SPSS, Chicago IL, Version 17) paket programında değerlendirilmiştir.

## 5. BULGULAR

### 5.1. Demografik Özellikler

Ocak 2009 – Mart 2013 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatan 820 hasta retrospektif olarak incelendi. 4 yıllık izlemde 820 hastanın 257'sinde (%31) ABH tespit edildi (Şekil 1). Bu hastaların klinik ve laboratuvar verileri ayrıntılı olarak değerlendirildi.

Şekil 1. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde İzlenen Hastaların Dağılımı.



Akut böbrek hasarı gelişen 257 hastanın 102'si (%39,7) kız, 155'i (%60,3) erkek olup ortalama yaşları  $3,77 \pm 7,16$  gün (ortanca; 1 gün, min-max; 1-47 gün) idi. Hastaların ortalama gebelik haftası  $33,7 \pm 5,12$  hafta (ortanca; 35 hafta, min-max; 24-42 hafta) bulundu. Hastaların 2'si (%0,8) postterm, 90'ı (%35) term, 58'i (%22,6) geç preterm ve 107'si (%41,6) erken preterm olarak değerlendirildi (Tablo 8-9).

Tablo 8. Demografik Özellikler-1

Parametreler	Hasta Sayısı	%
<b>Cinsiyet</b>		
<b>Kız</b>	102	39,7
<b>Erkek</b>	155	60,3
<b>Doğum zamanı</b>		
<b>Postterm (42 hafta üzeri)</b>	2	0,8
<b>Term (37-42 hafta)</b>	90	35
<b>Geç preterm (32-37 hafta)</b>	58	22,6
<b>Erken preterm (32 hafta altı)</b>	107	41,6
<b>Doğum Ağırlığı Sınıfı</b>		
<b>Yüksek (4000 g. ve üzeri)</b>	10	3,9
<b>Normal (2500-3999 g.)</b>	102	39,7
<b>Düşük (1500-2499 g.)</b>	52	20,2
<b>Çok düşük (1000-1499 g.)</b>	46	17,9
<b>Aşırı düşük (1000 g. altı)</b>	47	18,3

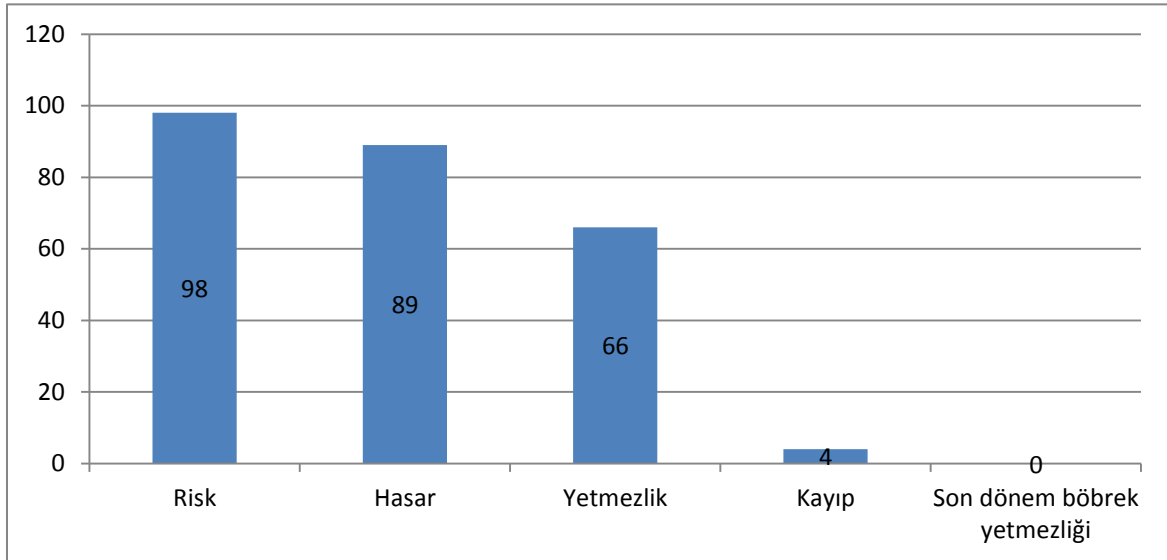
Ortalama doğum kilosu  $2169,36 \pm 1046,86$ g. (median; 2240g. min-max; 580-4600g.) idi. Hastaların 10'u (%3,9) yüksek doğum ağırlığı, 102'si (%39,7) normal doğum ağırlığı, 52'si (%20,2) düşük doğum ağırlığı, 46'sı (%17,9) çok düşük doğum ağırlığı ve 47'si (%18,3) aşırı düşük doğum ağırlığı sınıfında idi. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış süreleri ortalama  $37,28 \pm 33,58$  gün (ortanca; 23 gün, min-max; 2-165 gün) olarak saptandı (Tablo 8-9).

Tablo 9. Demografik Özellikler-2

Parametreler	Ortalama±SD	Ortanca (Min-Max)
Gebelik haftası (hafta)	33,7±5,12	35 (24-42)
Doğum ağırlığı (g.)	2169,36±1046,86	2240 (580-4600)
Boy (cm)	42,33±7,34	43 (24-56)
Yaş (gün)	3,77±7,16	1 (0-47)
Yatış süresi (gün)	37,28±33,58	23 (2-165)

Hastalar pRIFLE kriterlerine göre sınıflandırıldıklarında 98'inin (%38,1) 'Risk', 89'unun (%34,6) 'Hasar', 66'sının (%25,7) 'Yetmezlik' ve 4'ünün (%1,6) 'Kayıp' grubunda olduğu görüldü ve 'Son dönem böbrek yetmezliği' grubunda hasta yoktu (Şekil 2).

Şekil 2. pRIFLE Sınıflamasına Göre Hastaların Dağılımı



Hastaların pRIFLE sınıflamasına göre demografik özellikleri incelendiğinde gebelik haftası, yaş, doğum ağırlığı ve boy gibi parametrelerin birbirine benzer olduğu görüldü. Hastanede yatış süresinin ise ‘Kayıp’ grubunda anlamlı olarak uzun olduğu gösterildi ( $p<0,05$ ) (Tablo 10).

Tablo 10. pRIFLE Sınıflaması ve Demografik Özellikler

Parametreler	Risk n=98	Hasar n=89	Yetmezlik n=66	Kayıp n=4	* p
<b>Gebelik haftası (hafta)</b> (ortalama±sd) Ortanca (min-max)	33,2±4,95 32,5 (25-42)	33,24±5,32 35 (25-41)	34,74±4,96 37 (24-41)	39,25±2,21 40 (36-41)	>0,05
<b>Tanı Yaşı (gün)</b> (ortalama±sd) ortanca (min-max)	2,8±5,58 0 (0-30)	2,46±5,02 1 (0-28)	6,2±9,78 2 (0-47)	17±10,55 15,5 (7-30)	>0,05
<b>Doğum ağırlığı (g.)</b> (ortalama±sd) ortanca (min-max)	2069,4±1000,49 1859 (700-4500)	2109,83±1128,54 2100 (580-4600)	2325±971,98 2475 (620-4100)	3375±650 3500 (2500-4000)	>0,05
<b>Boy (cm)</b> (ortalama±sd) ortanca (min-max)	42,19±6,92 42 (27-53,5)	41,38±7,67 43 (27-56)	43,34±7,38 45 (24-55)	50,5±2,64 51 (47-53)	>0,05
<b>Yatış süresi (gün)</b> (ortalama±sd) ortanca (min-max)	33,99±27,14 27 (2-93)	39,43±31,2 29 (2-107)	30,49±33,99 26 (3-107)	62,75±40,38 71 (31-100)	0,046

\*  
p <0,05

Akut böbrek hasarı gelişen 257 hastanın 92’si (%35,8) term, 165’i (%64,2) preterm idi. Term ve preterm hastalar pRIFLE sınıflamasına göre karşılaştırıldı (Tablo 11) ve istatistiki olarak anlamlı bulundu ( $p=0,005$ ) (Tablo 12). Pretermelerde, hastaların büyük çoğunluğunun ‘Risk’ ve ‘Hasar’ grubunda olduğu görüldü. ‘Kayıp’ grubunda sadece 1 hasta preterm idi. Buna

karşılık ‘Kayıp’ grubundaki kalan 3 hastanın ise miadında doğduğu görüldü. Doğum zamanı ile pRIFLE şiddet skoru arasında negatif ilişki olduğu gösterildi ( $r = - 0,190$ ,  $p = 0,002$ ).

Tablo 11. pRIFLE Sınıflaması ve Doğum Zamanı

<b>PRIFLE</b> <b>n (%)</b>	<b>Preterm</b> <b>165 (64,2)</b>	<b>Term</b> <b>92 (35,8)</b>
<b>Risk (n=98)</b>	69 (70,4)	29 (29,6)
<b>Hasar (n=89)</b>	59 (66,3)	30 (33,7)
<b>Yetmezlik (n=66)</b>	36 (54,5)	30 (45,5)
<b>Kayıp (n=4)</b>	1 (25)	3 (75)
<b>*p değeri</b>	0,005	0,005

\* $p < 0,05$

Hastaları doğum ağırlığına göre gruplandırdığımızda ABH gelişen 257 hastanın 112’si (%43,6) 2500 g. altında, 145’i (%56,4) 2500 g. ve üzerinde idi. ‘Kayıp’ grubundaki 4 hastanın tamamının 2500 g. ve üzerinde olduğu görüldü. Buna karşılık ‘Risk’ ve ‘Hasar’ grubundaki hastaların büyük çoğunluğu 2500 g. altında bulundu. Ancak 2500 g. altındaki hastaların hiçbiri ‘Kayıp’ grubunda değildi ( $p = 0,029$ ) (Tablo 12).

Tablo 12. pRIFLE Sınıflaması ve Doğum Ağırlığı

<b>PRIFLE n (%)</b>	<b>2500 g. ve Üzeri 145 (56,4)</b>	<b>2500 g. Altı 112 (43,6)</b>
<b>Risk (n=98)</b>	37 (37,8)	61 (62,2)
<b>Hasar (n=89)</b>	38 (42,7)	51 (57,3)
<b>Yetmezlik (n=66)</b>	33 (50)	33 (50)
<b>Kayıp (n=4)</b>	4 (100)	0
<b>* p değeri</b>	<0,029	

\*  
p <0,05

## 5.2. Tanı Anındaki Belirti ve Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların pRIFLE sınıflaması ile tanı anındaki belirti ve bulguları sıklık sırasına göre Tablo 13’de görülmektedir.

Tablo 13. pRIFLE Sınıflaması ile Tanı Anındaki Belirti ve Bulgular

<b>**Belirti ve Bulgular n (%)</b>	<b>Risk n=98</b>	<b>Hasar n=89</b>	<b>Yetmezlik n=66</b>	<b>Kayıp n=4</b>	<b>Toplam n (%)</b>
<b>Metabolik Asidoz</b>	28 (32,6)	65 (78,3)	55 (85,9)	4 (100)	152 (64,1)
<b>Oligüri/Anüri</b>	19 (19,4)	21 (23,6)	44 (66,7)	3 (75)	87 (33,9)
<b>Ödem</b>	20 (20,4)	20 (22,5)	42 (63,6)	4 (100)	86 (33,5)
<b>Konvülsiyon</b>	16 (16,3)	11 (12,4)	28 (42,4)	3 (75)	58 (22,6)
<b>Kanama</b>	14 (14,3)	13 (14,6)	13 (19,7)	1 (25)	41 (16)
<b>Yetersiz beslenme, Kusma ve İshal</b>	5 (5,1)	7 (7,9)	11 (16,7)	2 (50)	25 (9,7)
<b>Hipertansiyon</b>	6 (6,1)	4 (4,5)	5 (7,6)	1 (25)	16 (6,2)

\*p<0,05

\*\*Aynı hastada birden fazla belirti ve bulgu olabilir

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatan ABH gelişen hastalarda tanı anında en sık görülen bulgu metabolik asidoz (%64,1) olarak saptandı (Tablo 13). Metabolik asidoz görülme sıklığı arttıkça pRIFLE şiddetinin de arttığı bulundu ( $r=0,470$ ,  $p<0,001$ ) (Tablo 14).

Hastalar idrar çıkışına göre gruplandırıldığında 152'sinin (%59,1) idrar çıkışı normal iken, 66'sı (%25,7) oligürik, 21'i (%8,2) anürik ve 18'si (%7) poliürik idi. Genel olarak değerlendirildiğinde hastaların %33,9'unun oligürik, %66,1'inin non-oligürik ABH grubunda olduğu görüldü. Oligürik hastaların 19'u (%19,4) 'Risk', 21'i (%23,6) 'Hasar', 44'ü (%66,7) 'Yetmezlik' ve 3'ü (%75) 'Kayıp' sınıfında idi (Tablo 13). 'Yetmezlik' ve 'Kayıp' grubundaki hastalarda oligüri oranının daha yüksek olduğu ve oligüri varlığının ABH şiddeti ile anlamlı pozitif ilişkili olduğu saptandı ( $r=0,430$ ,  $p<0,001$ ) (Tablo 14).

Fizik inceleme sonucunda 86 (%33,5) hastada ödem saptandı. 'Risk' grubundaki hastaların 20'sinde (%20,4), 'Hasar' grubundaki hastaların 20'sinde (%22,5), 'Yetmezlik' grubundaki hastaların 42'sinde (%63,6), 'Kayıp' grubundaki hastaların ise 4'ünde (%100) ödem geliştiği



görüldü (Tablo 13). Ödem pRIFLE şiddet skoru arttıkça, sıklığının da arttığı görüldü ve bu durum istatistiki olarak anlamlı idi ( $r=0,350$ ,  $p<0,001$ ) (Tablo 14).

Hastaların %22,6'sında (58 hasta) tanı anında konvülsiyon geçirme öyküsü vardı. 'Risk' grubundaki hastaların 16'sında (%16,3), 'Hasar' grubundaki hastaların 11'inde (%12,4), 'Yetmezlik' grubundaki hastaların 28'inde (%42,4), 'Kayıp' grubundaki hastaların 3'ünde (%75) konvülsiyon görüldü. 'Yetmezlik' ve 'Kayıp' grubundaki hastalarda konvülsiyon oranının yüksek olduğu saptandı (Tablo 13). Konvülsiyon ile pRIFLE sınıflaması arasında anlamlı pozitif ilişki bulundu ( $r=0,240$ ,  $p<0,001$ ) (Tablo 14).

Tanı anında 41 (%16) hastada kanama saptandı. Bu kanamaların büyük kısmı intrakraniyel olup daha az oranda pulmoner ve abdominal kanamalardı. Tanı anında 16 (%6,2) hastada hipertansiyon mevcuttu. Kanama ve hipertansiyon ile pRIFLE sınıflaması arasında anlamlı ilişki gösterilemedi (sırasıyla;  $p=0,749$ ,  $p=0,370$ ) (Tablo 13).

Yetersiz beslenme, kusma ve ishal gibi dehidratasyona yol açan bulgularla başvuran 25 hasta saptandı (Tablo 13). Bu bulgularla başvuran hastaların sıklığı pRIFLE sınıflamasına göre değerlendirildiğinde, şiddetin artması ile doğru orantılı olarak sıklığın da arttığı görüldü ( $r=0,200$ ,  $p<0,005$ ) (Tablo 14).

Tablo 14. ABH'da Belirti ve Bulguların PRIFLE Sınıflamasına Göre Korelasyon Çizelgesi

<b>Belirti ve Bulgular</b>	<b>r değeri</b>	<b>p değeri</b>
<b>Metabolik Asidoz</b>	0,470	<0,001
<b>Oligüri/Anüri</b>	0,430	<0,001
<b>Ödem</b>	0,350	<0,001
<b>Konvülsiyon</b>	0,240	<0,001
<b>Yetersiz beslenme, kusma ve ishal</b>	0,180	0,003

### 5.3. Akut Böbrek Hasarı Gelişen Olgularda Altta Yatan Nedenler

Akut böbrek hasarı tanısı olan hastaların ABH oluşumunda altta yatan sebep olarak belirlenen olası risk faktörleri ve pRIFLE sınıflamasına göre dağılımları Tablo 15’de gösterilmiştir.

Tablo 15. pRIFLE Sınıflaması ve ABH gelişen Hastalarda Olası Risk Faktörleri

<b>Risk Faktörleri n (%)</b>	<b>Risk n=98</b>	<b>Hasar n=89</b>	<b>Yetmezlik n=66</b>	<b>Kayıp n=4</b>	<b>Toplam n (%)</b>
<b>Mekanik Ventilasyon</b>	50 (51)	64 (71,9)	49 (74,2)	3 (75 )	166 (64,6)
<b>Nefrotoksisite</b>	41 (41,8)	55 (61,8)	31 (47)	3 (75)	130 (50,6)
<b>Cerrahi nedenler</b>	44 (44,9)	52(58,4)	24 (36,4)	3 (75)	123 (47,9)
<b>Sepsis</b>	38 (38,8)	36 (40,4)	37 (56,1)	4 (100)	115 (44,7)
<b>Solunum Yolu Problemleri</b>	40 (40,8)	40 (44,9)	23 (34,8)	0	103 (40,1)
<b>Konjenital Kalp Hastalığı</b>	28 (28,6)	36 (40,4)	25 (37,9)	2 (50)	91 (35,4)
<b>Asfiksi/Hipoksi</b>	20 (20,4)	30 (33,7)	30 (45,5)	2 (50)	82 (31,9)
<b>Konjenital Üriner Anomali</b>	19 (19,4)	17 (19,1)	16 (24,2)	4 (100)	56 (21,8)
<b>Dehidratasyon</b>	5 (5,1)	7 (7,9)	11 (16,7)	2 (50)	25 (9,7)
<b>Genetik Hastalık</b>	5 (5,1)	8 (9)	6 (9,1)	1 (25)	20 (7,8)
<b>Metabolik Hastalık</b>	4 (4,1)	2 (2,2)	5 (7,6)	1 (25)	12 (4,7)

Akut böbrek hasarı gelişen yenidoğanlarda altta yatan en sık olası risk faktörü mekanik ventilasyon ihtiyacı idi. Hastaların 166'sı (%64,6) mekanik ventilasyon tedavisi aldı. Bu hastaların 50'si (%51) 'Risk', 64'ü (%71,9) 'Hasar', 49'u (%74,2) 'Yetmezlik', 3'ü 'Kayıp' (%75) grubunda idi (Tablo 15). Mekanik ventilasyon ve pRIFLE sınıflaması arasında istatistiki olarak anlamlı pozitif ilişki bulundu ( $r=0,210$ ,  $p=0,001$ ) (Tablo 16). Mekanik ventilasyonda kalış süresi değerlendirildiğinde, 'Risk' grubunda ortanca değer 7 gün (min-max:1-51 gün), 'Kayıp' grubunda ortanca değer ise 13 gün (min-max: 9-86 gün) olduğu görüldü. Mekanik ventilasyon süresi ile pRIFLE sınıflaması arasında anlamlı pozitif ilişki tespit edildi ( $r=0,180$ ,  $p: 0,011$ ).

İkinci sıklıkta risk faktörü olarak nefrotoksik ajana maruziyet (%50,6) bulundu (Tablo 15). Özellikle aminoglikozid, vankomisin ve amfoterasin B gibi nefrotoksik antibiyotikler, PDA kapatılmasında kullanılan NSAİ ilaçlar ve tomografi çekilen hastalarda kullanılan raydokontrast maddeler nefrotoksik ajan olarak kabul edildi. Nefrotoksik ajana maruziyet ve pRIFLE sınıflaması arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki bulundu ( $r=0,180$ ,  $p=0,016$ ) (Tablo 16).

Üçüncü sıklıkta cerrahi nedenler (%47,9) görüldü (Tablo 15). Çalışmadaki hasta popülasyonunda prematüre yoğunluğunun fazla olmasına bağlı olarak nekrotizan enterokolit ve retino oftalmopatiye sıkça rastlandı. Bu durumun cerrahi işlem uygulanan hasta sayısında artışa yol açmış olabileceği düşünüldü. Hastaların 52'sinin (%20,2) nekrotizan enterokolite bağlı gelişen barsak perforasyonu, imperfore anüs, özefagus atrezisi, trakeoözefageal fistül, inguinal herni, diyafragma hernisi ve gastroşizis gibi gastrointestinal anomaliler, 30'unun (%11,7) konjenital kalp hastalığı, 12'sinin (%4,7) diğer nedenler ile ameliyat edildiği ve 46 (%17,9) hastaya lazer fotokoagülasyon uygulandığı görüldü. Cerrahi işlemlerin ABH gelişimi ile ilişkili olduğu bulundu ( $p=0,025$ ) (Tablo 15).

Hastaların 115'inde (%44,7) izlem sırasında sepsis gelişti (Tablo 15). Kültür incelemelerinde sıklıkla stafilococcus, enterococcus, ecoli, klepsiella, candida, pseudomonas ve serratia gibi mikroorganizmalar görüldü. 'Risk' grubundaki hastaların 38'inde (%38,8), 'Hasar' grubundaki hastaların 36'sında (%40,4), 'Yetmezlik' grubundaki hastaların 37'sinde (%56,1), 'Kayıp' grubundaki hastaların 4'ünde (%100) sepsis saptandı (Tablo 15). Sepsis varlığının pRIFLE sınıflaması ile pozitif ilişkili olduğu gösterildi ( $r=0,250$ ,  $p=0,003$ ) (Tablo 16).

Hastaların 103'ünde (%40,1) RDS, yaş akciğer, pnömoni, pnömotoraks, hemotoraks, kojenital diyafragma hernisi, atelektazi ve amfizem gibi solunum yolu problemlerine sebep olan bulgular saptandı (Tablo 15). Solunum problemleri ve pRIFLE sınıflaması arasında anlamlı ilişki bulunamadı ( $p=0,228$ ).

Hastaların 91'inde (%35,4) konjenital kalp hastalığı bulundu ve bunların 42'sinde (%46) siyanotik, 49'unda (%54) asiyanotik kalp hastalığı vardı. Otuz hastaya kardiyak cerrahi uygulanmıştı (Tablo 15). Konjenital kalp hastalığı ve ABH şiddet sınıflaması arasında anlamlı ilişki gösterilemedi ( $p=0,319$ ).

Asfiksi/hipoksi 82 (%31,9) hastada görüldü ve hastaların 20'si (%20,4) 'Risk', 30'u (%33,7) 'Hasar', 32'si (%48,5) 'Yetmezlik' grubunda idi. 'Kayıp' grubunda hasta yoktu (Tablo 15). Asfiksi/hipoksi ve pRIFLE sınıflaması arasında anlamlı pozitif ilişki gösterildi ( $r=0,280$ ,  $p=0,001$ ) (Tablo 16).

Hastaların 56'sında (%21,8) konjenital üriner anomali bulundu. Hastaların 19'u (%19,4) 'Risk', 17'si (%19,1) 'Hasar', 16'sı (%24,2) 'Yetmezlik' ve 4'ü (%100) 'Kayıp' grubunda bulunmakta idi. Görüntüleme yöntemleri ile hastaların 16'sında (%6,2) hidronefroz, 30'unda (%11,7) nefrokalsinozis, 27'sinde (%10,5) renal displazi, hipoplazi ve agenezi, 13'ünde (%5,1) polikistik böbrek, 9'unda (%3,5) vezikoüretal reflü, 7'sinde (%2,7) posterior üretral valv saptandı. Konjenital üriner anomali ve pRIFLE sınıflaması arasında zayıf pozitif ilişki bulundu ( $r=0,130$ ,  $p=0,030$ ) (Tablo 16).

Dehidratasyon ise 25 (%9,7) hastada görüldü ve hastaların 5'i (%5,1) 'Risk', 7'si (%7,9) 'Hasar', 11'i (%16,7) 'Yetmezlik', 2'si (%50) 'Kayıp' grubunda bulunmakta idi (Tablo 15). Dehidratasyon ve pRIFLE sınıflaması arasında anlamlı ilişki gösterildi ( $r=0,200$ ,  $p=0,003$ ) (Tablo 16).

Tablo 16. ABH’da Olası Risk Faktörlerinin pRIFLE Kriterlerine Göre Korelasyon Çizelgesi

<b>Risk Faktörleri</b>	<b>r değeri</b>	<b>p değeri</b>
<b>Asfiksi/Hipoksi</b>	0,280	0,001
<b>Sepsis</b>	0,250	0,003
<b>Mekanik Ventilasyon</b>	0,210	0,001
<b>Dehidratasyon</b>	0,200	0,003
<b>Nefrotoksisite</b>	0,180	0,016
<b>Konjenital Üriner Anomali</b>	0,130	0,030

#### **5.4. Laboratuvar**

Akut böbrek hasarı gelişen hastaların laboratuvar tetkikleri teker teker gözden geçirildiğinde ‘Risk’, ‘Hasar’, ‘Yetmezlik’ ve ‘Kayıp’ grupları arasında üre, kreatinin ve ürik asit değerleri istatistiki olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). ‘Kayıp’ grubunda diğer gruplara göre üre ve kreatinin değerlerinin daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 17-18).

Kan elektrolitlerinden potasyum ve fosfor değerleri ‘Risk’, ‘Hasar’, ‘Yetmezlik’ ve ‘Kayıp’ grupları arasında istatistiki olarak anlamlı bulundu (sırasıyla  $r=0,090$ ,  $p=0,002$ ,  $r=0,200$ ,  $p=0,001$ ). ‘Yetmezlik’ ve ‘Kayıp’ gruplarında potasyum ve fosfor düzeylerinin arttığı saptandı (Tablo 17-18).

Kan gazı incelemesinde, ‘Risk’, ‘Hasar’, ‘Yetmezlik’ ve ‘Kayıp’ grupları arasında pH ve  $\text{HCO}_3$  değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla;  $r=-0,210$ ,  $p<0,001$ ,  $r=-0,300$ ,  $p<0,001$ ). ‘Kayıp’ grubunda asidozun derinleştiği ve  $\text{HCO}_3$  değerinin daha düşük olduğu saptandı (Tablo 17-18).

‘Risk’ grubundaki hastaların FeNa değerlerinin diğer gruplara göre anlamlı şekilde düşük olduğu görüldü. pRIFLE sınıflaması ile FeNa arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki bulundu ( $r=0,450$ ,  $p<0,001$ ) (Tablo 17-18).

Kreatinin klirensi ile pRIFLE sınıflaması arasındaki ilişkiye bakıldığında, beklendiği üzere şiddet skoru arttıkça klirensin anlamlı olarak azaldığı görüldü ( $r=-0,81$ ,  $p<0,001$ ) (Tablo 17-18).

Hastaların diğer laboratuvar bulguları Tablo 17’de özetlendi.

Tablo 17. Akut Böbrek Hasarı Şiddet Sınıflamasına Göre Laboratuvar Bulguları

<b>Bulgular ort±SD</b>	<b>Risk n=98</b>	<b>Hasar n=89</b>	<b>Yetmezlik n=66</b>	<b>Kayıp n=4</b>
<b>Üre (mg/dl)</b>	22,89±12,65	34,25±20,1	63,1±45,04	115,25±88,17
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0,94±0,13	1,44±0,18	3,27±1,68	8,03±0,82
<b>Sodyum (mmol/l)</b>	136,35±8,10	139,24±10,97	139,35±15,43	136,5±20,02
<b>Potasyum (mmol/l)</b>	4,88±1,14	5,03±1,18	5,61±1,79	5,25±1,44
<b>Kalsiyum (mg/dl)</b>	8,45±1,44	8,13±1,39	8,64±1,67	8,4±0,83
<b>Fosfor (mg/dl)</b>	5,44±1,78	5,65±2,46	6,57±3,16	8,14±1,4
<b>Ürik asit (mg/dl)</b>	5,31±2,64	8,81±4,38	15,57±6,94	12,97±9,47
<b>pH</b>	7,28±0,12	7,26±0,14	7,19±0,13	7,17±0,11
<b>HCO<sub>3</sub> (mmol/l)</b>	17,27±5,19	14,94±4,63	13,86±4,85	9,52±4,59
<b>FeNa (%)</b>	3,42±4,93	7,32±6,68	20,22±21,73	23,24±22,2
<b>* Kreatin klirensi (ml/dk/1.73m<sup>2</sup>)</b>	20,57±4,7	13,1±2,95	6,93±2,45	2,84±0,29

\* Schwartz formülüne göre hesaplandı.

Hastaların laboratuvar bulgularının pRIFLE kriterleri ile ilişkisi incelendiğinde; üre, kreatinin, potasyum, fosfor, ürik asit ve FeNa ile ABH şiddet sınıflaması arasında anlamlı pozitif, pH, HCO<sub>3</sub> ve kreatin klirensi ile anlamlı negatif ilişki olduğu gösterildi (Tablo 18).

Tablo 18. ABH’da Laboratuvar Bulgularının pRIFLE Kriterlerine Göre Korelasyon Çizelgesi

<b>Laboratuvar Bulguları</b>	<b>r değeri</b>	<b>p değeri</b>
<b>Üre (mg/dl)</b>	0,520	<0,001
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0,720	<0,001
<b>Sodyum (mmol/l)</b>	0,090	0,110
<b>Potasyum (mmol/l)</b>	0,190	0,002
<b>Kalsiyum (mg/dl)</b>	0,030	0,580
<b>Fosfor (mg/dl)</b>	0,200	0,001
<b>Ürik asit (mg/dl)</b>	0,610	<0,001
<b>pH</b>	- 0,210	<0,001
<b>HCO<sub>3</sub> (mmol/l)</b>	- 0,300	<0,001
<b>FeNa (%)</b>	0,450	<0,001
<b>Kreatinin klirensi* (ml/dk/1.73m<sup>2</sup>)</b>	- 0,81	<0,001

### 5.5. Diyaliz Gereksinimi

Hastaların 35’inde (%13,6) diyaliz ihtiyacı olduğu görüldü. ‘Kayıp’ grubundaki hastaların tamamı diyaliz ihtiyacı gösterirken, ‘Yetmezlik’ grubundaki hastaların %33,3’ünde diyaliz gereksinimi oldu ( $p<0,001$ ) (Tablo 19). pRIFLE sınıflaması ile diyaliz gereksinimi arasında anlamlı pozitif ilişki olduğu gösterildi ( $r=0,380$ ,  $p<0,001$ ) (Tablo 21).

Tablo 19. pRIFLE Sınıflaması ve Hastaların Diyaliz Gereksinimleri

PRIFLE	Diyaliz	
	Hasta Sayısı	( %)
Risk (n=98)	3	3,1
Hasar (n=89)	6	6,7
Yetmezlik (n=66)	22	33,3
Kayıp (n=4)	4	100
Total (n=257)	35	13,6
* p değeri	<0,001	

\*  
p <0,05

### 5.6. Ölüm Oranı

Çalışmaya alınan hastaların 62’sinin (%24,1) öldüğü görüldü. ‘Risk’ grubunda ölen hastaların oranı %10 iken, ‘Kayıp’ grubunda ölen hastaların oranının %50 olduğu görüldü ( $p<0,001$ ) (Tablo 20). Ölüm oranı ile pRIFLE sınıflaması arasında anlamlı pozitif ilişki tespit edildi ( $r=0,330$ ,  $p<0,001$ ) (Tablo 21).



Tablo 20. pRIFLE Sınıflamasına Göre Ölen Hastaların Dağılımı

PRIFLE	Ölüm	
	Hasta Sayısı	(%)
<b>Risk (n=98)</b>	10	10,2
<b>Hasar (n=89)</b>	19	21,9
<b>Yetmezlik (n=66)</b>	31	47
<b>Kayıp (n=4)</b>	2	50
<b>Total (n=257)</b>	62	24,1
<b>* p değeri</b>	<0,001	

\* p <0,05

Tablo 21. ABH'da pRIFLE Kriterlerine Göre Korelasyon Çizelgesi

Parametreler	r değeri	p değeri
Diyaliz Gereksinimi	0,380	<0,001
Ölüm Oranı	0,330	<0,001

### 5.7. Prognoz

Ölüm oranını etkileyen faktörler incelendiğinde asidoz, oligüri, sepsis, nefrotoksik ajana maruziyet, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve diyaliz gereksinimlerinin anlamlı risk faktörleri olduğu görüldü (Tablo 22).

Mekanik ventilasyon tedavisi alan 166 hastanın 55'i (%33,1) öldü. Diğer yandan çalışmada ölen 62 hastanın, 55'inde (%88,7) mekanik ventilasyon ihtiyacı vardı. Mekanik ventilasyon ve ölüm oranı arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki bulundu ( $p<0,001$ ) (Tablo 22).

Metabolik asidozu olan 152 hastanın 54'ü (%35,5) öldü. Diğer yandan çalışmada ölen 62 hastanın 54'ünde (%87,1) metabolik asidoz görüldü. Metabolik asidoz ve ölüm oranı arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki bulundu ( $p<0,001$ ) (Tablo 22).

Oligüri gelişen 87 hastanın 39'u (%44,8) ölüyor, non-oligürik 170 hastanın 23'ü (%13,2) öldü. Ölen 62 hastanın 39'unda (%62,9) oligüri/anüri görüldü. Oligürik hastaların ölüm oranının non-oligürik hastalara göre daha yüksek olması istatistiki olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ) (Tablo 22).

Diyaliz gereksinimi olan 35 hastanın 23'ü (%65,7) öldü. Diğer yandan çalışmada ölen 62 hastanın 23'ü (%37,1) diyaliz tedavisi aldı. Diyaliz ve ölüm oranı arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki bulundu ( $p<0,001$ ) (Tablo 22).

Tablo 22. Akut Böbrek Hasarı Gelişen Yenidoğanlarda Ölüm Oranını Etkileyen Faktörler

Parametreler	Ölen Hasta sayısı (%)	Yaşayan Hasta sayısı (%)	* p
Mekanik Ventilasyon (n=166)	55 (88,7)	111 (56,9)	<0,001
Metabolik Asidoz (n=152)	54 (87,1)	98 (56)	<0,001
Nefrotoksik ajan (n=130)	40 (64,5)	90 (46,1)	0,012
Oligüri/Anüri (n=87)	39 (62,9)	48 (24,7)	<0,001
Sepsis (n=115)	37 (59,7)	78 (40)	0,008
Cerrahi operasyon (n=123)	32 (51,6)	91 (46,7)	0,560
Diyaliz (n=35)	23 (37,1)	12 (6,2)	<0,001
Asfiksi/hipoksi (n=82)	20 (32,3)	62 (31,8)	1,000
Dehidratasyon (n=25)	3 (4,8)	22 (11,3)	0,150

\*  
p <0,05

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda YDYB ünitesinde yatan hastalarda ABH görülme sıklığının %31 oranında olduğu gösterildi.
2. Çalışmaya alınan hastaların %64,2'sinin preterm, %35,8'inin term olarak doğduğu ve vakaların %43'ünün 2500 g. altında olduğu görüldü. Bu çalışmada YDYB ünitemizde ABH tanısı ile yatan hastaların büyük bir kısmının prematürelere oluştuğu görüldü.
3. Hastalar pRIFLE kriterlerine göre sınıflandırıldığında 'Risk' ve 'Hasar' grubunun vakaların yarısından fazlasını oluşturduğu görüldü.
4. Hastaların pRIFLE kriterleri ile demografik özellikleri arasında ilişki gösterilemedi. Sadece hastanede yatış süresinin 'Kayıp' grubunda anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü.
5. Hastaların doğum zamanı ile pRIFLE kriterleri arasındaki ilişkiye bakıldığında preterm hastalarda 'Risk' ve 'Hasar' grubunun daha sık olduğu görüldü. Doğum zamanı ile pRIFLE şiddet skoru arasında anlamlı negatif ilişki gösterildi. Bu sonuç ile preterm hastaların büyük kısmının daha hafif böbrek yetmezliği skoruna sahipken, term hastaların şiddet skorunun daha ağır olduğu kanaatine varıldı.
6. Tanı anında en sık karşılaşılan bulgunun metabolik asidoz olduğu görüldü. pRIFLE skoru arttıkça metabolik asidoz görülme sıklığının da arttığı gösterildi.
7. Çalışma grubumuzda ABH'lı hastalarımızın %66'sının non-oligürik grupta olduğu görüldü. 'Yetmezlik' ve 'Kayıp' grubundaki hastalarda oligüri oranının daha yüksek olduğu ve oligüri varlığının pRIFLE şiddet skoru ile anlamlı pozitif ilişki gösterdiği tespit edildi.
8. pRIFLE şiddet skoru arttıkça ödemin sıklığının da arttığı görüldü. Ödem varlığının önemli bir risk faktörü olduğu sonucuna varıldı.
9. Konvülsiyon ve dehidratasyonun pRIFLE şiddet skoru ile doğru orantılı olduğu görüldü.
10. Akut böbrek hasarı gelişen yenidoğanlarda altta yatan en sık olası risk faktörü mekanik ventilasyon ihtiyacı olarak bulundu. Hastaların %64,6'sına mekanik ventilasyon desteği verildi. Mekanik ventilasyon ve pRIFLE sınıflaması arasında istatistiki olarak anlamlı pozitif

ilişki gösterildi. Ayrıca mekanik ventilasyon süresi uzadıkça pRIFLE şiddet skorunun arttığı görüldü.

11. Nefrotoksik ajana maruziyet ve cerrahi işlemlerin ABH'nın ortaya çıkmasında önemli risk faktörü olduğu gösterildi.

12. Hastaların yarısına yakın bir kısmında izlem sırasında sepsis geliştiği görüldü. Sepsis varlığı ile pRIFLE şiddet skorunun anlamlı pozitif ilişkisi mevcuttu. Sepsis varlığının önemli bir risk kriteri olduğu düşünüldü.

13. Solunum problemleri ve konjenital kalp hastalığı varlığı ile pRIFLE şiddet şiddet skoru arasında anlamlı ilişki gösterilemedi.

14. Asfiksi ve hipoksi hastalarımızın %31,9'unda görüldü. Asfiksi ve hipoksi ile pRIFLE kriterleri arasında anlamlı pozitif ilişki gösterildi.

15. Hastaların laboratuvar bulgularının pRIFLE kriterleri ile ilişkisi incelendiğinde; üre, kreatinin, potasyum, fosfor, ürik asit ve FeNa ile ABH şiddet sınıflaması arasında anlamlı pozitif, pH, HCO<sub>3</sub> ve kreatin klirensi ile anlamlı negatif ilişki olduğu gösterildi.

16. Çalışma grubundaki hastaların %13,6'sında diyaliz ihtiyacı oldu. pRIFLE şiddet skoru ile diyaliz gereksinimi arasında anlamlı pozitif ilişki gösterildi. Şiddet skoru yüksek olan hastaların diyaliz gereksinimi yüksek bulundu.

17. Çalışmamızda mortalite oranı %24,1 olarak gösterildi. Mortalite ile pRIFLE sınıflaması arasında anlamlı pozitif ilişki gösterildi. pRIFLE skoru yüksek olan hastaların ölüm oranının yüksek olduğu gösterildi.

18. Ölüm oranını etkileyen faktörler incelendiğinde asidoz, oligüri, sepsis, nefrotoksik ajana maruziyet, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve diyaliz gereksinimlerinin anlamlı risk faktörleri olduğu görüldü.

## TARTIŞMA

Neonatal ve perinatal tıptaki gelişmeler yenidoğan ve prematürelerin yaşam oranlarının artmasını sağlamıştır. Ancak özellikle YDYB ünitesinde morbidite ve mortalite halen yüksek düzeydedir. Akut böbrek yetmezliği bu sorunlar arasında önemli bir risk faktörü olarak yerini korumaya devam etmektedir.

Yenidoğanlarda ABY'nin insidansı ve prevalansı kesin olarak bilinmemektedir, ancak çalışmalar yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde ABY'nin yaygın olduğunu göstermiştir (2-10). Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde (YDYB) ABY'nin insidansı %6-24 arasında değişmektedir (2). Çalışmalarda da görüldüğü üzere çocuklarda ABY'nin tanımlanması ile ilgili fikir birliğinin olmaması, insidans ve prevalans ile ilgili verilerin literatürde net olarak bildirilmesini zorlaştırmaktadır. Ayrıca yenidoğanlarda oligürik böbrek yetmezliğinin daha yaygın olması, ABY'nin bildirilen vakalardan daha fazla olduğunu düşündürmektedir (12).

Moghal ve arkadaşları yenidoğanlarda ABY insidansının diğer kritik hasta popülasyonlarına göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (12). Biz de çalışmamızda YDYB ünitemizde ABY sıklığını %31 oranında bulduk. Bu oranın yüksek olması vakalarımız arasında prematürite oranının yüksek olmasına bağlanabilir. Benzer şekilde Koralkar ve arkadaşları yalnızca prematürelde yaptıkları bir çalışmada ABY insidansını %19 olarak bildirmişlerdir (75). Bizim ABY'li vakalarımızın da %64,2'sinin preterm olduğu görülmektedir. Preterm bebekleri kritik hastalar grubunda kabul ettiğimize göre, pretermelerde ABY sıklığının daha yüksek olduğunu söylemek mümkün olabilecektir.

Akut böbrek yetmezliğinin klinik tanısı ve tanı kriterleri için erişkin hastalarda geliştirilen RIFLE kriterleri 2007 yılında Akcan-Arıcan tarafından modifiye edilmiş ve pediatrik RIFLE kriterleri geliştirilmiştir (24). pRIFLE kriterleri çocuklarda ABY'nin tanısı ve standartizasyonunun sağlanmasında önemli bir adım olarak değerlendirilmektedir. Çocukluk çağında pRIFLE kriterlerinin önemi ve kullanımı giderek artmaktadır. Bu kriterlerin kullanımı ile hastaların erken tanısı ve tedavisi mümkün olabilecektir. Yenidoğan döneminde pRIFLE kriterlerinin kullanımı ve değeri ile ilgili çalışmalar kısıtlı sayıdadır (12).

Bizim çalışmamızda ABY'li hastaları değerlendirdiğimizde vakaların %70'inin 'Risk' ve 'Hasar' grubunda olduğu görüldü. Vakaların %25'i ise 'Yetmezlik' grubunda idi. Bu veriler

literatür bilgileri ile uyum gösteriyordu. Solar ve arkadaşları 'Risk' ve 'Hasar' grubunu %79, 'Yetmezlik' grubunu %20,5 oranında (76), Düzova ve arkadaşları ise 'Risk' ve 'Hasar' grubunu %56, 'Yetmezlik' grubunu %43 oranında tespit etmişlerdir (77). Bizim çalışmamızda ayrıca hastalarımızın çoğunun prematüre olması ve YDYB ünitesinde uzun süreli yatmaları nedeni ile 'Kayıp' grubu da değerlendirilmiş ve %1,6 oranında olduğu görülmüştür. Literatürde birçok çalışmada 'Kayıp' grubunun değerlendirmeye alınmadığı görülmektedir. Bizim çalışmamız bu bakımdan diğer çalışmalara göre farklılık göstermektedir. 'Kayıp' grubunun da değerlendirilmesi vaka sayısı çok az olmasına rağmen iyi bir prognostik kriter olarak kabul edilmektedir.

Çalışmamızda vakaların demografik özellikleri ile pRIFLE kriterleri arasındaki ilişki incelendiğinde hastanedeki yatış süresinin 'Kayıp' grubunda anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü. Yapılan çalışmalarda hastanede yatış süresinin hastalığın ciddiyeti ve mortalite ile anlamlı ilişkisi olduğu bildirilmektedir (12)

Hastaların doğum zamanı ile pRIFLE kriterleri arasındaki ilişki gözden geçirildiğinde preterm hastalarda 'Risk' ve 'Hasar' grubunun daha sık olduğu görüldü. Doğum zamanı ile pRIFLE skorunun arasında anlamlı negatif ilişki gösterildi. Bu sonuç ile preterm hastaların daha sık böbrek yetmezliğine girmelerine rağmen, daha hafif böbrek yetmezliği skoruna sahip olduğu, aksine term hastaların şiddet skorunun daha ağır olduğu kanaatine varıldı. Bu bulgular preterm bebeklerin böbrek matürasyonunun henüz tamamlanmamış olması, onları ABY gelişimine karşı daha hassas hale getiriyor olabileceği fikrini desteklemektedir. Term yenidoğanlarda ise perinatal asfiksi gibi altta yatan risk faktörleri ABY'nin daha ağır seyretmesine neden olabilir. Nitekim Askenazi ve arkadaşları term veya terme yakın yenidoğanlarda ABY'nin daha ağır seyrettiğini ve mortalitenin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (78).

Çalışmamızda pRIFLE kriterleri ile tanı anındaki klinik bulgular arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldığında en sık karşılaşılan bulgunun metabolik asidoz (%64) olduğu gösterildi. pRIFLE skoru arttıkça asidozun görülme sıklığının da arttığı tespit edildi. Yenidoğan grubu ile büyük çocukların karşılaştırıldığı bir çalışmada yenidoğanlardaki ABY'de metabolik asidozun (%59) anlamlı olarak diğer çocuklardan daha sık görüldüğü gösterilmiştir (77).

Yenidoğan döneminde ABY genellikle non-oligürik seyredir. Yapılan çalışmalarda vakaların %50'sinden fazlasının non-oligürik olduğu bildirilmektedir (2). Biz de çalışmamızda %66 oranında non-oligürik ABY tespit ettik. Oligüri ve ödem varlığının pRIFLE ile ilişkisi olup olmadığını araştırdığımızda 'Yetmezlik' ve 'Kayıp' grubunda oligüri ve ödem varlığının daha yüksek olduğunu gösterdik. Bu sonuca göre oligüri ve buna eşlik eden hipervolemi ABY seyrinin daha ağır olacağı konusunda ön fikir verebilir. Askenazi çalışmasında (78) hipervoleminin özellikle term ve terme yakın yenidoğanlarda ABY prognozunu etkileyen önemli bir faktör olduğunu göstermiştir.

Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada (77) çocuklarda ABY'nin etyolojisi ve seyri araştırılmıştır. Bu çalışmada hastalar yenidoğan ve 1 aydan büyük hastalar olarak gruplandırılmış ve 154 yenidoğanın verisi diğer yaş grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre asfiksi, oligüri, hipervolemi, mekanik ventilasyon ihtiyacı, metabolik asidoz gibi bulguların yenidoğanlarda anlamlı olarak daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (77). Nefrotoksik ajan ve sepsis gibi faktörler ise her iki yaş grubunda benzer sıklıkta görülmüştür. Dehidratasyonun ise büyük çocuklarda daha sık olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da ödem ve oligüri yanında mekanik ventilasyon ihtiyacı, sepsis, nefrotoksik ajan, hipoksi/asfiksi sık görülen bulgular arasında bulundu. Aynı zamanda bu bulguların pRIFLE skoru ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi. Bizim çalışmamızda da yenidoğanlarda dehidratasyon bir risk faktörü olarak görülmekle birlikte bizim 2004 yılındaki çalışmamızda (13) görülen sıklığın son 8-9 yılda yarı yarıya azaldığı belirlendi. Bu da yenidoğan bakımında hem aile hem de sağlık personelinin bilinçlenmesindeki artışla ilişkili olabilir.

Bizim her iki çalışmamızda da mekanik ventilasyon ihtiyacı önemli bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Buradaki çalışmamızda ek olarak mekanik ventilasyon süresinin de anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Bu konuda yapılan diğer çalışmalar da bu sonucu destekler niteliktedir (79, 80).

Çalışmamızda hastalarımızın toplam %13,6'sında diyaliz ihtiyacı geliştiği görüldü. Dokuz yıl önceki çalışmamızda ise diyaliz ihtiyacının %22,2 olduğu görülmektedir. İki sonucu karşılaştırdığımızda yıllar içinde yoğun bakım şartlarının gelişmesi ve muhtemelen prediktif risk faktörlerinin daha iyi tanınmasının diyaliz ihtiyacını azalttığı düşünülebilir. Duzova ve arkadaşları yenidoğan hastalarda diyaliz ihtiyacının %30,1 olduğunu bildirmişlerdir. Bizim sonuçlarımıza göre bu oldukça yüksek bir değerdir. Ancak çalışmanın ayrıntıları incelendiğinde farklı merkezlerin sonuçlarını içermesi nedeni ile bu çalışmada diyaliz

endikasyonlarının heterojen dağılımından dolayı sonuçların yüksek çıktığı düşünülebilir. Ayrıca Duzova ve arkadaşları bizim çalışmamıza benzer şekilde pRIFLE kriterleri ile diyaliz gereksinimini karşılaştırmışlar ve onlar da pRIFLE skoru arttıkça diyaliz gereksiniminin arttığını göstermişlerdir (77).

Ölüm oranları incelendiğinde, çalışmamızda ölüm oranının %24,1 olduğu görülmektedir. Literatürü incelediğimizde Duzova ve arkadaşları yenidoğanlarda ölüm oranını %41,8 bulurken (77), Plötz ve arkadaşları %17 (82), Gupta ve arkadaşları ise (81) %14,1 olarak bildirmişlerdir. Bu sonuçlar ölüm oranının merkezlere göre değiştiğini göstermektedir. pRIFLE kriterleri ile mortalite ilişkisi incelendiğinde çalışmamızda pRIFLE skoru yüksek hastaların ölüm oranının daha yüksek olduğu gösterildi. Bu oranlar Duzova ve arkadaşlarının sonuçları ile benzerlik göstermekteydi (77). Ancak Plötz ve arkadaşlarının çalışmasında bizim çalışmamızdaki sonuçların aksine mortalite oranlarının pRIFLE skorları ile ilişkili olmadığı pRIFLE skoru ne olursa olsun mortalite oranının benzer olduğu tespit edilmiştir (82). Mortalite oranlarını, ABY nedeni, altta yatan hastalık, eşlik eden bozukluklar ve diyaliz tedavisine ulaşabilme gibi faktörler önemli oranda etkilemektedir.

Çalışmamızda ölüm oranını etkileyen faktörler incelendiğinde metabolik asidoz, oligüri/anüri, sepsis, nefrotoksik ajana maruziyet, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve diyaliz gereksiniminin anlamlı risk faktörleri olduğu görüldü. Bir çalışmada mekanik ventilasyon ihtiyacının ölüm riskini 17 kat arttırdığı gösterilmiştir. Hipervoleminin 12,9, metabolik asidoz varlığının ise 7,5 kat ölüm riskini arttırdığı bildirilmektedir (77). Literatürde farklı hasta gruplarında risk faktörlerinin değişik oranlarda olduğu görülmektedir. Örneğin Soler ve arkadaşları (76) bizim ve diğer birçok çalışmanın aksine mortalite ile mekanik ventilasyon arasında ilişki gösterememişlerdir. Ancak bu çalışma yenidoğan dışı yaş grubunda yapılmıştır. Baska bir çalışmada ise kalp cerrahisi sonrası gelişen ABY'li vakalarda mekanik ventilasyon ihtiyacının mortalitede önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (80).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda yenidoğanlarda oligürinin tanımlanmasında bazı değişiklikler öne sürülmektedir. Bezerra ve arkadaşları oligüri tanımının yenidoğanlarda 1,5 ml/kg/saat altında olması şeklinde değiştirilmesini önermektedir. Oligürinin yenidoğanda mortaliteyi etkileyen önemli bir faktör olduğu ve oligüri tanımının değişmesinin pRIFLE kriterlerinin değerini daha da arttıracığı öne sürülmektedir (83). Ricci ve arkadaşları ise yenidoğanlar için ayrı bir RIFLE kriteri geliştirilmesinin gerektiğini vurgulamakta ve oligüri



tanımının değişmesinin yararlı olacağını desteklediklerini bildirmekte ve bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmektedir. (84).

Sonuç olarak çalışmamız yenidoğan ve prematürelerde ABY'nin sık karşılaşılan bir sorun olduğunu ve pRIFLE kriterlerinin hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Mekanik ventilasyon ihtiyacı, oliguri varlığı, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde uzun süreli yatış, sepsis varlığı, diyaliz gereksinimi olmasının prognozu ve mortaliteyi etkileyen faktörler olduğu gösterilmiştir. pRIFLE kriterlerinin ABY'nin erken tanısı ve prognozunu göstermede yararlı bir yol gösterici olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak bu kriterlerin yeni yapılacak araştırmalarla yenidoğanlara özgün bir hale getirilmesinin daha yararlı olacağını ve kriterlerin güvenilirliğini artıracığı düşünmekteyiz.

## 8. KAYNAKLAR

1. Kellum JA, Levin N, Bouman C, et al. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002, 8:509-514.
2. Andreoli SP: Renal failure in the neonate. In Polin RA, Oh W, Baumgart S. *Neonatology Questions and Controversies* 2008, 13:208-225.
3. Mathews DE, West KW, Rescorla FJ, Vane DW, Grosfeld JL, Wappner RS, Bergstein J, Andreoli SP. Peritoneal dialysis in the first 60 days of life. *J Pediatr Surg* 1990, 25:110-116.
4. Andreoli SP. Acute renal failure. *Curr Opin Pediatr* 2002, 17:713-717.
5. Mogal NE, Brocklebank JT, Meadow SR. A review of acute renal failure in children: incidence, etiology and outcome. *Clin Nephrol* 1998, 49:91-95.
6. Andreoli SP: Renal failure in the newborn unit. In Polin RA, Yoder MC, Berg FD, (eds) *Workbook in Practical Neonatology* (pp. 322-337). Philadelphia, PA: W.B. Saunders Co.2000.
7. Gouyon JB, Guignard JP. Management of acute renal failure in newborns. *Pediatr Nephrol* 2000, 14:1037-1044.
8. Drukker A, Guignard JP. Renal aspects of term and preterm infant: a selective update. *Current Opinion in Pediatrics* 2002, 14:175-182.
9. Goldstein SL. Pediatric acute kidney injury: it's time for real progress. *Pediatr Nephrol* 2006, 21:891-895.
10. Cataldi L, Leone R, Moretti U, et al. Potential risk factors for the development of acute renal failure in preterm newborn infants: A case controlled study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005, 90:514-519.
11. Holley JL. Clinical approach to the diagnosis of acute renal failure. In: Greenberg A. *Primer on Kidney Diseases* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005, 287-292.
12. Askenazi DJ, Ambalavanan N, Goldstein SL. Acute kidney injury in critically ill newborns: What do we know? What do we need to learn? *Pediatr Nephrol* 2009, 24:265-274.

13. Agras PI, Tarcan A, Baskin E, Cengiz N, Gurakan B, Saatci U. Acute renal failure in the neonatal period. *Ren Fail* 2004, 26:305-309.
14. Mathur NB, Agarwal HS, Maria A. Acute renal failure in neonatal sepsis. *Indian J Pediatr* 2006, 73:499-502.
15. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Definition and classification of acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2008, 109:182-187.
16. Bellomo R. Defining, quantifying and classifying acute renal failure. *Crit Care Clin* 2005, 21:223-237.
17. 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:R204-212.
18. Karlowicz MG, Adelman RD. Nonoliguric and oliguric acute renal failure in asphyxiated term neonates. *Pediatr Nephrol* 1995, 9:718-722.
19. Hoste E AJ, Kellum JA. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Curr Op Crit Care* 2006, 12:5.
20. Zappitelli M. Epidemiology and diagnosis of acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2008, 28(5):436-446.
21. Kavaz A, Ozcakar ZB, Kendirli T, Ozturk BB, Ekim M, Yalcinkaya F. Acute kidney injury in a pediatric intensive care unit: comparison of the PRIFLE and AKIN criteria. *Acta Paediatrica* 2012, 101(3):126-129.
22. Hoste E AJ, Clermont G, Kertsen A, Venkarataman R, Angus DC, Bacquer DD, Kellum JA. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: A cohort analysis. *Critical Care* 2006, 10:1-10.
23. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG. Acute Kidney Injury Network (AKIN): report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007, 11:R31.

24. Arıkan AA, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007, 71:1028-1035.
25. Cuzzolin L, Fanos V, Pinna B, et al. Postnatal renal function in preterm newborns: a role of diseases, drugs and therapeutic interventions. *Pediatr Nephrol* 2006, 21:931-938.
26. Martinovic J, Benachi A, Laurent N, et al. Fetal toxic effects and angiotensin -2 receptor antagonists. *Lancet* 2001, 358:241-242.
27. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first trimester exposure to ACE inhibitors. *N Eng J Med* 2006, 354:2443-2451.
28. Vasarhelyi B, Toth-Heyn P, Treszl A, Tulassay T. Genetic polymorphism and risk for acute renal failure in preterm infants. *Pediatr Nephrol* 2005, 20:132-135.
29. Treszl A, Toth-Heyn P, Koscić I. Interleukin genetic variants and the risk of renal failure in infants with infection. *Pediatr Nephrol* 2002, 17:713-717.
30. Fekete A, Treszl A, Toth-Heyn P, et al. Association between heat shock protein 72 gene polymorphism and acute renal failure in neonates. *Pediatr Res* 2003, 54:452-455.
31. Badr KF, Ichikawa I. Prerenal failure: a deleterious shift from renal compensation to decompensation. *N Engl J Med* 1998, 319:623-628.
32. Phan V, Brophy PD, Fleming GM. Acute renal failure: prevention, causes and investigation. In: Geary DF, Schaefer F. *Comprehensive Pediatric Nephrology* 2008, 607-627.
33. Dell KM, Avner ED. Tubular disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics* 18th Ed 2007, 2196-2204.
34. Zanardo V, Vedovato S, Lago P, et al. Urinary ET-1, AVP and sodium in premature infants treated with indomethacin and ibuprofen for patent ductus arteriosus. *Pediatr Nephrol* 2005, 20:1552-1556.
35. Brater DC. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function : Focus on cyclooxygenase-2-selective inhibitors. *Am J Med* 1999, 107:65S-71S.

36. Tack ED, Perlman JM. Renal failure in sick hypertensive premature infants receiving captopril therapy. *J Pediatr* 1988, 112:805-810.
37. Dutta S, Narnag A. Enalapril induced acute renal failure in a newborn infant. *Pediatr Nephrol* 2003, 18:570-572.
38. Bonventre JV, Weinberg JM. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003, 14:2199-2210.
39. Alpers CE, Fogo AB. Diseases affecting tubules and interstitium. In: Kumar V, Mitchell R, Abbas AK, Fausto N, editors. *Robbins Basic Pathology*. 8th ed. United States: Elsevier Science Health Science div 2007, 559-566.
40. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis and therapy. *J Clin Invest* 2004, 114:5-14.
41. Basile D. Rarefaction of peritubular capillaries following ischemic acute renal failure: a potential factor predisposing progressive nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004, 13:1-13.
42. Abitbol CL, Bauer CR, Montane B, et al. Long term follow up of extremely low birth weight infants with neonatal renal failure. *Pediatr Nephrol* 2003, 18:887-893.
43. Rodriguez MM, Gomez A, Abitbol C, Chandar J, Montane B, Zilleruelo G. Comparative renal histomorphometry: A case study of oligonephropathy of prematurity. *Pediatr Nephrol* 2005, 20:945-949.
44. Gallego N, Perez-Caballero C, Estepa R, Liano F, Ortuno J. Prognosis of patients with acute renal failure without cardiomyopathy. *Arch Dis Childhood* 2001, 84:258-260.
45. Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2008, 23:2159-2173.
46. Schnellmann RG, Kelly KJ. Pathophysiology of nephrotoxic acute renal failure. In: Schrier RW, Berl T, Bonventre JV, editors. *Atlas of Diseases of the Kidney (volume one)*. Philadelphia: Blackwell publishing. Chapter 15, 1999.
47. Kaizu K. Acute renal failure and nephrotoxic drugs. *Internal Medicine* 1998, 37:724-725.

48. Allegaert K, Vanhole C, de Hoon J, et al. Nonselective cyclo-oxygenase inhibitors and glomerular filtration rate in preterm infants. *Pediatr Nephrol* 2005, 20:1557-1561.
49. Itabashi K, Ohno T, Nishida H. Indomethacin responsiveness of patent ductus arteriosus and renal abnormalities in preterm infants treated with indomethacin. *J Pediatr* 2003, 143:203-207.
50. Watanabe T. Rhabdomyolysis and acute renal failure in children. *Pediatr Nephrol* 2001, 16:1072-1075.
51. Ellis D, Kaye RD, Bontempo FA. Aortic and renal artery thrombosis in a neonate: Recovery with thrombolytic therapy. *Pediatr Nephrol* 1997, 11:641-644.
52. Christensen AM, Daouk GH, Norling LL, Catlin EA, Ingelfinger JR. Postnatal transient renal insufficiency in the feto-fetal transfusion syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999, 13:117-120.
53. Lameire N, Biesen WV, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005, 365:417-430.
54. Geary DF, Schaefer F. *Comprehensive Pediatric Nephrology* 2008, 2:42-43.
55. Morgan DB, Carver ME, Payne RB. Plasma creatinin and urea: creatinine ratio in patients with raised plasma urea. *Br Med J* 1977, 2:929-32.
56. Rose DB. Meaning and application of urine chemistries. In: Rose BD, editor, *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*, ed 5, McGraw-Hill 2001, 405-414.
57. Jeck N, Konrad M, Hess M, Seyberth HW. The diuretic-and Bartter-like salt-losing tubulopathies. *Nephrol Dial Transplant* 2000, 15:19-20.
58. Miller TR, Anderson RJ, Linas SL, et al. Urinary diagnostic indices in acute renal failure: a prospective study. *Ann Intern Med* 1978, 89:47-50.
59. Andreoli SP. Acute renal failure: clinical evaluation and management. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. *Pediatric Nephrology*. 5 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins, 2004, 1233-1251.
60. Zhou H, et al. Acute kidney injury biomarkers-need, present status, and future promise. *J Am Soc Nephrol* 2006, 5:63-71.

61. Trof RJ, Di Maggio F, Leemreis J, Groeneveld AB. Biomarkers of acute renal injury and renal failure. *Shock* 2006, 26:245-253.
62. Kjeldsen L, Cowland JB, Borregaard N. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and Mouse. *Biochim Biophys Acta* 2000, 1482:272-283.
63. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005, 365:1231-1238.
64. Lavery AP, Meinen-Derr JK, Anderson E, Ma Q, Bennett MR, Devarajan P, Shibley KR. Urinary NGAL in premature infants. *Pediatr Res* 2008, 64:423-428.
65. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2006, 70:199-203.
66. Han WK, Bailly V, Abichandani R, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002, 62:237-244.
67. Villa P, Jimenez M, Soriano MC, et al. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care* 2005, 9:139-143.
68. Kellum JA. Use of diuretics in the acute care setting. *Kidney Int* 1998, 53:67-70.
69. Vogt BA, Avner ED. Acute renal failure. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of pediatrics* 18th Ed 2007, 2206-2210.
70. Kellum JA, Decker JM. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2001, 29:1526-1531.
71. Bhat M, Shah ZA, Makidoomi MS, Mufti MH. Theophylline for renal function in term neonates with perinatal asphyxia: a randomized, placebo controlled trial. *J Pediatrics* 2006, 149:180-184.
72. Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM, et al. 3-7 year longitudinal follow up of pediatric patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006, 69:184-189.

73. Polito C, Papale MR, LaManna AL. Long term prognosis of acute renal failure in the full term newborn. *Clin Pediatr* 1998, 37:381-386.
74. Andreoli SP. Clinical evaluation of acute kidney injury in children. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. *Pediatr Nephrol* 6th ED. 2009, 1603-1618.
75. Koralkar R, Ambalavanan N, Levitan EB, McGwin G, Goldstein S, Askenazi D. Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2011, 69:354-358.
76. Soler YA, Nieves-plaza M, MS, Prieto M, de-Jesus RG. Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage Renal Disease Score Identifies Acute Kidney Injury and Predicts Mortality in Critically Ill Children: A Prospective Study. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2013, 14:189-195.
77. Duzova A, Bakkaloğlu A, Kalyoncu M, Poyrazoğlu H, Delibaş A, Ozkaya O, et al. Etiology and outcome of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2010, 25:1453-1461.
78. Askenazi DJ, Krolkar R, Hundley HE, Montesanti A, Patil N, Ambalavanan N. Fluid overload and mortality are associated with acute kidney injury in sick near-term/term neonate. *Pediatr Nephrol* 2012, 28:661-666.
79. Bresolin N, Bianchini AP, Haas CA. Pediatric acute kidney injury assessed by pRIFLE as a prognostic factor in the intensive care unit. *Pediatr Nephrol* 2012, 28:485-492.
80. Ricci Z, Di Nardo M, Lacoella C, Netto R, Picca S, Cogo P. Pediatric RIFLE for acute kidney injury diagnosis and prognosis for children undergoing cardiac surgery: A single center prospective observational study. *Ped. Cardiol* 2013, 34(6):1404-1408.
81. Gupta BD, Sharma P, Bagla J, Parakh M, Soni JP. Renal failure in asphyxiated neonates. *Indian Pediatr* 2005, 42:928-934.
82. Plötz FB, Bouma AB, Kneyber MCJ. Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria. *Intensive Care Medicine* 2008, 34:1713-1717.
83. Bezerra CT, Vaz Cunha LC, Liboria AB. Defining reduced urine output in neonatal ICU: Importance for mortality and acute kidney injury classification. *Nephrol Dial Transplant* 2013, 28(4):901-909.



84. Ricci Z, Ronco C. Neonatal RIFLE. *Nephrol Dial Transplant* (Epub ahead of print), April, 25, 2013.