



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PRETERM BEBEKLERDE İLK HAFTA MİKROALBUMİNÜRİNİN
ERKEN NEONATAL SEPSİS VE RESPIRATUAR DİSTRES
SENDROMU İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Beril ÖZDEMİR

ANKARA, 2012



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PRETERM BEBEKLERDE İLK HAFTA MİKROALBUMİNÜRİNİN
ERKEN NEONATAL SEPSİS VE RESPIRATUAR DİSTRES
SENDROMU İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Beril ÖZDEMİR

Tez DanıŐmanı: Prof. Dr. Aylin TARCAN

ANKARA, 2012

Tıp Fakültesinde okumamdam dolayı çok mutlu olduğumu bildiğim,
Benimle her zaman gurur duyan,
Biricik Dedem'e ithaf edilmiştir.....

TEŞEKKÜR

Ülkemizde değerli bir çok bilim adamının yetişmesinde büyük katkıya sahip, asistanlığım ve tez çalışmam için sağladığı imkanlardan dolayı Başkent Üniversitesi kurucu Rektörü Sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimi boyunca yanında çalışmaktan onur duyduğum, Tıp Fakültesi öğrenciliğimden itibaren her aşamada bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren Anabilim Dalı Başkanı çok değerli hocam Prof. Dr. Namık Özbek'e,

Tezimin planlanmasında ve yürütülmesinde her aşamada bilgi ve deneyimleriyle çalışmayı yönlendiren, tezimin yazımında en büyük katkıya sahip olan Prof. Dr. Aylin Tarcan'a ve tezimin yazımında bilimsel ve manevi desteğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Ayşe Ecevit'e,

Asistanlık eğitimim süresince tüm bilgi ve birikimlerini bizlerle paylaşan, sonsuz hoşgörüyü sahip tüm hocalarıma, tezimde yardımlarından dolayı Prof. Dr. Hande Gülcan'a,

Tezimin planlanması ve istatistiksel analizdeki katkılarından dolayı arkadaşım Dr. Barış Emiroğlu'na,

İhtisasım boyunca beraber çalışmaktan çok mutlu olduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, değerli uzman hekimlere, tüm yenidoğan yoğun bakım ekibine,

Canım kardeşim benim için çok değerli arkadaşım Betül Orhan'a, dostum Özlem Yurtsever'e ve hayatta daha önce 'sen nerdeydin' dediğim Deniz Çelik'e,

Bugünlere gelmemde büyük emeğe sahip, tüm yaşamım boyunca bana her zaman destek olan fedakar anneme, babama, kardeşime, anneanneme ve dayıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Beril Özdemir

ÖZET

Özdemir B., Preterm bebeklerde ilk hafta mikroalbuminürinin erken neonatal sepsis ve respiratuar distres sendromu ile ilişkisi. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 2012.

Erken neonatal sepsis ve respiratuar distres sendrom, preterm bebeklerde erken dönemde görülen ve mortalite oranı yüksek hastalıklardır. Ciddi hastalık durumlarında serum albumin düzeylerinin düştüğü ve hipoalbumineminin hastalık ciddiyeti ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu konuda çocuklarda daha sınırlı sayıda çalışma olmasına rağmen özellikle yoğun bakım hastalarında hipoalbumineminin morbidite ve mortaliteyi artırdığı bildirilmiştir. Yenidoğanlarda serum albumin düzeyi ile mikroalbuminüri arasındaki ilişkiyi ise gösteren çalışma yoktur. Preterm bebeklerde mikroalbuminürinin hastalık durumlarında değişimi ve mortaliteye etkisi ise bilinmemektedir. Preterm bebeklerde mortalitenin önemli nedenlerinden olan erken neonatal sepsis ve respiratuar distres sendromunun erken dönemde tanınması ve tedavisi önem taşımaktadır. Bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatırılarak izlenen, gebelik haftası 34 hafta ve altında olan preterm bebeklerde serum albumin, kreatinin ve C-reaktif değerleri ile, spot idrar mikroalbumin kreatinin oranının, protein ve kreatinin düzeylerinin 1. 3. ve 7. günlerdeki değişimi, bu parametrelerin her birinin erken neonatal sepsis ve respiratuar distres sendromuna etkisi araştırıldı. Çalışmaya toplam 126 preterm bebek alındı. Serum kreatinin, albumin, CRP değerlerinin ve idrar mikroalbumin kreatinin oranının, protein, kreatinin düzeylerinin ortalama değerleri oluşturuldu. İlk haftada bakılan serum albumin düzeyi ile spot idrar mikroalbumin kreatinin oranı arasında anlamlı ilişki gösterilemedi. İdrar mikroalbuminüri ile gebelik haftası ve doğum ağırlığı arasında korelasyon ve respiratuar distres sendrom ile mikroalbuminüri arasında etkileşim gösterilemedi. İdrar mikroalbumin kreatinin oranının ve serum C-reaktif düzeyinin 1., 3. ve 7. günlerdeki değişimi ile erken neonatal sepsis arasında ise anlamlı etkileşim bulundu.

Anahtar Kelimeler: Mikroalbuminüri, spot idrar mikroalbumin kreatinin oranı, hipoalbuminemi, prematürite, erken neonatal sepsis, respiratuar distres sendromu, prognoz

ABSTRACT

Özdemir B., Relationship between first week urinary mikroalbuminuria and early neonatal sepsis and respiratory distress syndrome in preterm infants. Baskent University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics, 2012.

Early onset neonatal sepsis and respiratory distress syndrome occur in preterm infants during the early neonatal period and the mortality rate is high. Several pediatric studies have also suggested an association between low serum albumin and adverse clinical sequelae such as prolonged length of intensive care stay and mortality. There is no study about relationship between serum albumin concentration and microalbuminuria in infants. In preterm infants how diseases affects microalbuminuria and relationship between mortality and microalbuminuria is unknown. Early neonatal sepsis and respiratory distress syndrome are the most important causes of mortality in preterm infants. Early diagnosis and treatment are important in early neonatal sepsis and respiratory distress syndrome. In this study, we evaluated the relationship between hypoalbuminemia and microalbuminuria. The purpose of this study was to compare serum concentrations of albumin, creatinine, CRP and urinary microalbuminuria, protein and creatinine levels on the first, third and seventh day of the life, to evaluate the influence of early neonatal sepsis and respiratory distress syndrome in preterm infants smaller than 34 weeks of gestational age. One hundred and twenty six infants were included in the study. Variations of serum albumin, creatinine, CRP concentrations and urinary microalbuminuria, protein and creatinine values and means levels on the first, third and seventh day of the life were presented. No significant relationship was found in serum albumin concentration between urinary microalbumin creatinine ratio in the first week. Also, no convincing relation between gestational age, birth weight and mikroalbuminuria was found. There was no correlation between respiratory distress syndrome and microalbuminuria. In preterm infants we found a significant correlation between the first week urinary microalbumin creatinine ratio and early neonatal sepsis, between serum CRP level and early neonatal sepsis.

Key Words: Microalbuminuria, urinary microalbumin creatinine ratio hypoalbuminemia, prematurity, early onset neonatal sepsis, respiratory distress syndrome, prognosis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Prematüritenin Tanımı.....	2
2.2 Respiratuar Distres Sendromu.....	2
2.3 Yenidoğan Sepsisi.....	3
2.3.1 Erken Neonatal Sepsis.....	3
2.3.2 Geç Neonatal Sepsis.....	4
2.3.3 Çok Geç Neonatal Sepsis.....	4
2.4 Yenidoğanın Böbrek Fonksiyonları.....	6
2.5 Serum Kreatinini.....	6
2.6 İdrarda Protein.....	7
2.6.1 Proteinlerin Tübüllerden Reabsorpsiyonu.....	7
2.6.2 Glomerüler Proteinüri.....	8
2.6.3 Tübüler Proteinüri.....	8
2.7 İdrarda Mikroalbuminüri.....	8
2.8 Spot İdrar Mikroalbumin Kreatinin oranı.....	8
2.9 Albumin Metabolizması.....	9
2.10 Albuminin Fizyolojik Fonksiyonları.....	9
2.11 Normal Serum Albumin Düzeyleri.....	9
2.12 Hipoalbuminemi.....	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	11
4. BULGULAR.....	13
5. TARTIŞMA.....	37
KAYNAKLAR.....	41

SİMGELER ve KISALTMALAR

ANOVA	tek yönlü varyans analizi
APACHE	“ <i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i> ”
BPD	bronkopulmoner displazi
CRP	c-reaktif protein
dk	dakika
FPF	Fibroblast pnomosit faktör
GFR	glomeruler filtrasyon hızı
GKD	glomeruler kapiller duvarı
g/dl	gram/desilitre
IL-6	interlökin-6
İKK	intrakraniyal kanama
mg/dL	miligram/desilitre
mg/gr	miligram/gram
mg/L	miligram/litre
NEK	nekrotizan enterokolit
PDA	patent duktus arteriosus
PVL	periventriküler lökomalazi
RDS	respiratuvar distress sendromu
ROP	prematüre retinopatisi
SGA	gebelik haftasına göre küçük
SPSS	“ <i>Statistical Program for Social Sciences</i> ”
TNF	tümör nekrozis faktör

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1 Sepsisin başlangıcına göre sınıflandırılması.....	4
4.1 Preterm bebeklerin demografik ve klinik özellikleri	13
4.2 Anneye ait özellikler.....	14
4.3 Serum kreatinin düzeyinin 1., 3. ve 7. günler ortalama değerleri (mg/dL).....	14
4.4 Serum albumin düzeyinin 1., 3. ve 7. günler ortalama değerleri (g/dL).....	15
4.5 Serum CRP düzeyinin 1., 3. ve 7. günler ortalama değerleri (mg/L).....	15
4.6 Spot idrar mikroalbumin kreatinin oranının 1., 3. ve 7. günler ortalama değerleri (mg/g).....	15
4.7 Spot idrar protein düzeyinin 1., 3. ve 7. günler ortalama değerleri (mg/dL).....	16
4.8 Spot idrar kreatinin düzeyinin 1., 3. ve 7. günler ortalama değerleri (mg/dL).....	16
4.9 Serum albumin düzeyleri (g/dL) ile idrar mikroalbumin kreatinin oranı (mg/g) arasındaki korelasyon.....	17
4.10 Gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile idrar mikroalbumin kreatinin oranı (mg/g) arasındaki korelasyon.....	17
4.11 RDS olan ve olmayan grupta 1., 3. ve 7. günlerde serum kreatinin düzeylerinin ortalama değerleri (mg/dL).....	18
4.12 RDS olan ve olmayan grupta 1., 3. ve 7. günlerde serum albumin düzeylerinin ortalama değerleri (g/dL).....	19
4.13 RDS olan ve olmayan grupta 1., 3. ve 7. günlerde serum CRP düzeylerinin ortalama değerleri (mg/L).....	20
4.14 RDS olan ve olmayan grupta spot idrar mikroalbumin kreatinin oranının 1., 3. ve 7. günler ortalama değerleri (mg/g).....	21
4.15 RDS olan ve olmayan grupta spot idrar protein düzeylerinin 1., 3. ve 7. günler ortalama değerleri (mg/dL).....	22
4.16 RDS olan ve olmayan grupta spot idrar kreatinin düzeylerinin 1., 3. ve 7. günler ortalama değerleri (mg/dL).....	23
4.17 Serum kreatinin düzeyi ile RDS arasındaki etkileşim.....	23
4.18 Serum albumin düzeyi ile RDS arasındaki etkileşim.....	24
4.19 Serum CRP düzeyi ile RDS arasındaki etkileşim.....	25
4.20 Spot idrar mikroalbumin kreatinin oranı ile RDS arasındaki etkileşim.....	25

4.21 Spot idrar protein düzeyi ile RDS arasındaki etkileşim.....	26
4.22 Spot idrar kreatinin düzeyi ile RDS arasındaki etkileşim.....	26
4.23 Erken neonatal sepsis olan ve olmayan grupta 1., 3. ve 7. günlerde serum kreatinin düzeylerinin ortalama değerleri (mg/dL).....	27
4.24 Erken neonatal sepsis olan ve olmayan grupta 1., 3. ve 7. günlerde serum albumin düzeylerinin ortalama değerleri (g/dL).....	28
4.25 Erken neonatal sepsis olan ve olmayan grupta 1., 3. ve 7. günlerde serum CRP düzeylerinin ortalama değerleri (mg/L).....	29
4.26 Erken neonatal sepsis olan ve olmayan grupta spot idrar mikroalbumin kreatinin oranının 1., 3. ve 7. günler ortalama değerleri (mg/g).....	30
4.27 Erken neonatal sepsis olan ve olmayan grupta spot idrar protein düzeylerinin 1., 3. ve 7. günler ortalama değerleri (mg/dL).....	31
4.28 Erken neonatal sepsis olan ve olmayan grupta spot idrar kreatinin düzeylerinin 1., 3. ve 7. günler ortalama değerleri (mg/dL).....	32
4.29 Serum kreatinin düzeyi ile erken neonatal sepsis arasındaki etkileşim.....	32
4.30 Serum albumin düzeyi ile erken neonatal sepsis arasındaki etkileşim.....	33
4.31 Serum CRP düzeyi ile erken neonatal sepsis arasındaki etkileşim.....	34
4.32 Spot idrar mikroalbumin kreatinin oranı ile erken neonatal sepsis arasındaki etkileşim.....	34
4.33 Spot idrar protein düzeyi ile erken neonatal sepsis arasındaki etkileşim.....	35
4.34 Spot idrar kreatinin düzeyi ile erken neonatal sepsis arasındaki etkileşim.....	35
4.35 Tekrarlanan ölçümlerle bakılan serum ve idrar parametrelerinin erken neonatal sepsis ve RDS ile etkileşimi.....	36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preterm doğumlar neonatal morbiditenin ve mortalitenin önemli bir kısmını oluşturmaktadır (1). Preterm bebeklerde farklı biyolojik yapı ve fizyolojik özelliklerin yanı sıra, respiratuar distres sendromu (RDS), nekrotizan enterokolit (NEC), prematüre retinopatisi (ROP), intrakraniyal kanama (İKK), bronkopulmoner displazi (BPD) gibi ciddi morbiditelerin de görülmesi mortaliteyi etkilemektedir.

Albumin, kolloid ozmotik basıncın sağlanmasında, metabolitlerin, ilaçların ve hormonların geri dönüşümlü olarak bağlanarak dolaşımında taşınmalarında görev almaktadır (2-5). Serum albumin düzeyinin prognostik değeri ile ilgili olarak yapılan araştırmalarda, preterm bebeklerde hipoalbumineminin kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (6-11). Normalde günlük idrar albumin atılımı 30 mg'dan azdır. Bunun 30-300 mg/gün olması mikroalbuminüri olarak adlandırılır. Preterm bebeklerde serum albumin düzeyi ile mikroalbuminüri arasındaki ilişki ve mikroalbuminürinin hastalık durumlarındaki değişimi bilinmemektedir. Preterm bebeklerde renal fonksiyonlar ve tübüler yapılar immatürdür. Bu nedenle preterm bebeklerde idrarda protein atılımı belirgin olarak artmaktadır (12-14). Ojala ve ark. preterm bebeklerde üriner protein atılımının antibiyotik ve ventilatör tedavisi ile değişimini değerlendirmişler ve antibiyotik kullanımı ile uzun süreli ventilatör tedavisinin tübüler proteinüriye neden olarak protein atılımını artırdığını göstermişlerdir (13).

Erken neonatal sepsis ve RDS, preterm bebeklerde erken neonatal dönemde görülen ve mortalite oranı yüksek olan hastalıklardır. Bu nedenle preterm bebeklerde erken neonatal sepsis ve RDS'nun erken dönemde tanınması ve tedavisi önem taşımaktadır.

Bu çalışmada 34 hafta ve altında doğan preterm bebeklerde postnatal 1., 3., 7. günlerde alınan serum ve idrar örneklerinde serumda albumin, kreatinin, CRP idrarda ise mikroalbumin kreatinin oranı, protein ve kreatinin düzeyleri bakılarak, bu parametrelerin her biri için 1., 3., 7. günlerde elde edilen ölçüm değerlerindeki değişim ile yenidoğan dönemi sorunlarından erken neonatal sepsis ve RDS arasında ilişki olup olmadığının araştırılması ve sonuçta her parametrenin prognostik değerinin ortaya konulması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Prematüritenin Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü tarafından, son adet tarihinin ilk gününden itibaren 37. haftadan önce doğan bebekler prematüre (preterm) olarak tanımlanmıştır (15). Term bebeklere oranla, preterm bebeklerde yaşamın ilk yılında prematüriteye bağlı sorunlar, enfeksiyonlar, nörolojik komplikasyonlar nedeni ile yeniden hastaneye yatırılma sıklığı yüksektir (16). Preterm doğumların etyolojisi multifaktöriyeldir ve fetal, plasental, uterin ve maternal faktörler etyolojide rol oynamaktadır (15,16). Preterm bebeklerin başlıca sorunları RDS, NEC, ROP, İKK, BPD ve enfeksiyonlardır.

2.2 Respiratuar Distres Sendromu

Hyalen membran hastalığı olarak da bilinen RDS, genellikle 34 haftanın altındaki preterm bebeklerde doğumdan sonraki 4-6 saat içerisinde görülen ve solunum yetmezliğine neden olan bir tablodur. Preterm bebeklerin en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinin başında gelen RDS'nun esas nedeni, erken doğum nedeniyle akciğerlerin gelişimsel aşamalarını tamamlayamamasıdır (17-20). RDS tüm yenidoğanların ortalama %1-2'sinde görülür (18, 20). Doğumun akciğer gelişimi tamamlanmadan gerçekleşmesi beraberinde surfaktan eksikliğini de getirmekte ve akciğerlerde solunum işlevi gerçekleşmemektedir (17-20).

Genellikle yenidoğan bebek doğumdan sonraki ilk saatlerde solunum sıkıntısı bulguları göstermeye başlar. 1960 yılında Rudolph ve Smith RDS tanısı için kriterleri; doğumdan sonraki ilk 4 saatte ortaya çıkan ve 24 saat boyunca devam eden takipne (solunum sayısı > 60/dk), inleme, interkostal-subkostal retraksiyon ve siyanoz olarak tanımlamıştır. Fizik muayenede bu bulgulara ek olarak; akciğer havalanmasında azalma, raller, apne, solukluk, bradikardi, hipotansiyon ve ödem olabilir (19, 21).

Tanıda akciğer grafisinde hava bronkogramları ve yaygın retikülogranüler paternin görülmesi önemlidir. Hiç havalanmayan akciğerdeki görüntü ise 'buzlu cam görüntüsü' olarak tanımlanır (22).

Tedavide eksik olan surfaktanın intratrakeal yolla verilmesi ve kan gazı parametrelerinin optimumda tutulması için solunum desteği önemlidir. Preterm bebeğin bu süreçte gerek surfaktan döngüsünü inhibe eden, gerekse morbiditesine ve mortalitesine neden olan faktörler açısından izlenmesi gerekmektedir (22, 23).

RDS'nun en önemli komplikasyonları santral sinir sistemi kanamaları, patent duktus arteriosus (PDA), pulmoner hava kaçağı, akciğer ödemi, akciğer kanaması, nozokomiyal enfeksiyonlar ve ölümdür (24, 25).

Antenatal dönemde uygulanan steroid akciğer fibroblastlarından fibroblast pnömosit faktör (FPF) salınımını artırır. FPF tip II pnömositlerden surfaktan fosfolipidlerinin sentezini artırır. Steroid aynı zamanda SP-A, SP-B ve SP-C gen ekspresyonunu da uyararak surfaktan proteinlerin sentezini de artırır (24). Gebeliğin 34. haftasından önce meydana gelen erken eylemlerde, doğumdan 24- 48 saat önce anneye yapılan steroid, RDS sıklığını ve şiddetini belirgin olarak azaltmaktadır (17, 18, 20).

2.3 Yenidoğan Sepsisi

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında sistemik enfeksiyon bulgularının olduğu ve kandan bir patojenin izole edildiği klinik sendromdur (26-29). Hayatın ilk bir ayında ortaya çıkan, bakteriyemi ile birlikte görülen sistemik bulguları anlatmak için kullanılır. Neonatal sepsis başlangıç zamanına göre erken başlangıçlı, geç başlangıçlı ve çok geç başlangıçlı olmak üzere üç gruba ayrılır.

2.3.1 Erken Neonatal Sepsis

Sıklıkla anneden bebeğe vertikal geçen bakterilerle, postnatal ilk 72 saatte meydana gelir. Yenidoğan bebekler mikroorganizmayı intrapartum süreçte annenin genital bölgesinden alır. Erken başlangıçlı sepsis fulminan seyreder ve multisistemik tutulum olur. Hastalar hızla septik şoka ilerler. Geç başlangıçlı sepsise göre daha yüksek mortaliteye sahiptir. Erken neonatal sepsise en sık neden olan patojenler *grup B streptokok (GBS)* ve *Escherichia coli (E. coli)*'dir (26, 27, 30-34).

2.3.2 Geç Neonatal Sepsis

Genellikle postnatal 72. saatten sonra görülür (31). Etken doğum sırasında maternal genital bölgeden alınabileceği gibi sıklıkla doğumdan sonra insanlarla temas ya da kontamine eşyalarla da alınır. Bu yüzden horizontal geçiş geç başlangıçlı sepsiste daha önemlidir.

Nozokomiyal sepsis, geç başlangıçlı sepsis grubu içinde yer alır. Ortalama başlangıç yaşı postnatal 2.-3. haftalardır (26). Nozokomiyal enfeksiyonlar için risk faktörleri preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, invazif girişimler, vasküler kateter veya ventriküler şant takılması, lipit emülsiyonlarıyla parenteral beslenme, endotrakeal entübasyon, geniş spektrumlu antibiotiklerin sık kullanımı ve hastanede kalış süresinin uzamasıdır.

2.3.3 Çok Geç Neonatal Sepsis

Yenidoğan bebeklerde ilk 1 aydan sonra görülür ve genellikle etken olarak kandida türleri ve koagülaz negatif stafilokoklar görülmektedir (28). İnvazif girişimler ve intravenöz lipit solüsyonlarının verilmesi gibi hazırlayıcı etkenler de söz konusudur. Genellikle yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde görülür.

Tablo 2.1 Sepsisin başlangıcına göre sınıflandırılması

	Erken başlangıçlı	Geç başlangıçlı	Çok geç başlangıçlı
Başlangıç yaşı	Doğum-4. gün	4.-30. gün	30. günden sonra
Klinik bulgular	Multisistem tutulum, fulminan gidiş pnomoni sık	Multisistem tutulum, yavaş ve ilerleyici gidiş, menenjit sık	Multisistem tutulum, fokal enfeksiyon
Mortalite	%15-50	%10-20	%5-10
Obstetrik komplikasyonlar	Genellikle var	Genellikle yok	değişken
Patojen	<i>GBS, E.coli, Listeria</i>	<i>Stafilokok, klebsiella</i>	<i>Stafilokok, kandida</i>

Yenidoğan sepsisinin sıklığı 1000 canlı doğumda 1 ile 8 arasında bildirilmiştir (28). Sepsis insidansı gestasyon yaş ve doğum ağırlığıyla ters orantılıdır. Doğum ağırlığı 1000-1500 g arasında olanlarda sepsis sıklığı % 12-14, 500-1000 g arası yenidoğanlarda ise % 25-40'tır (28-30).

Sepsis, yenidoğan ölümlerinin büyük kısmından sorumludur. Örneğin 1500 g'ın üstünde, malformasyonu olmayan bebeklerdeki ölümlerin %50'den fazlasının nedeni sepsistir (31-33). Ancak son 15 yıl içinde prenatal izlemde artma, maternal enfeksiyon kontrolü, antimikrobiyal ajanların giderek daha etkin kullanımı ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki teknolojik gelişmelere bağlı olarak mortalite azalmış ve erken başlangıçlı sepsis için % 5-20'ye, geç başlangıçlı sepsis için % 5'e gerilemiştir (35).

Ağır bakteriyel enfeksiyonun erken tanısında günümüzde halen geçerli olan en pratik yöntem klinik gözlemdir. Sepsisin başlangıç dönemindeki klinik bulgular çok belirgin değildir. Bebeğin iyi görünmemesi genellikle ilk belirtidir. Bebeğin hafif hipotonik oluşu, beslenmeyi reddetmesi veya beslenme sonrasında rezidü kalması, bebeğin renginin soluk veya *cutis marmoratus* şeklinde olması öncü belirtiler olarak ele alınabilir. Daha belirgin bulgular olarak solunum güçlüğü, apne, letarji, ateş veya hipotermi, sarılık, kusma, ishal, peteşi ve sklerem olabilmektedir (36-40).

Birçok nonenfeksiyöz hastalık yenidoğan enfeksiyonu ile birlikte görülebilmektedir ve bu da enfeksiyon tanısını güçleştirmektedir. Sepsise en sık eşlik eden hastalık ise RDS'dur.

Sepsis tanısı için altın standart vücut sıvılarından bakterinin izolasyonudur. Bütün kültürler en erken 24 saatte sonuç verdikleri için bu süre içinde bebeğin değerlendirilmesi ve gerekli girişimlerin yapılması gerekir. Yenidoğan sepsisine birkaç saat içinde kesin tanı koyduracak hassasiyet ve özgüllüğü yüksek bir test bugüne kadar bulunamamıştır. Bu nedenle birçok değişik testin bir arada kullanılması gündeme gelmiş ve erken tanı için birçok değişik test grubu önerilmiştir (40-43).

2.4 Yenidoğanın Böbrek Fonksiyonları

Antenatal dönemde metabolik artıklar plasenta yolu ile uzaklaştırılırken, yenidoğan döneminde böbrekler sıvı dengesi, elektrolit ve nitrojen ekskresyonunda önem kazanmaktadır (44, 45).

Fetal yaşam süresince, yıkım ürünlerinin atılımından plasenta sorumludur. Fetus birinci trimesterin sonunda idrar çıkarmaya başlar, bu dönemde idrar bir plazma ultrafiltratı şeklindedir. İkinci trimesterde, tübüler geri emilim oldukça yetersiz olduğundan idrar hacmi yüksektir. Gestasyon haftası arttıkça idrar miktarı artmaktadır (46). Doğuma doğru su ve tuz geri emilimi arttığından idrar miktarı önceki dönemlere göre azalır. Fetal böbreğin en önemli işlevi, akciğer gelişimi için gerekli olan amniyon sıvısının oluşumunu sağlamaktır (44, 47).

Nefronlar intrauterin 36. haftadan sonra sayıca erişkin düzeye erişmektedir, ancak immatür olduklarından ve renal damar gelişimi tamamlanmamış olduğundan renal kan akımı çok düşüktür (46). Dış ortama adaptasyon sürecinde renal kan akımı, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve böbreğin konsantrasyon kabiliyeti hızlı bir şekilde artış göstermektedir (47, 48). Böbrek fonksiyonları erişkin düzeylere iki yaş civarında erişmektedir (48, 49). Yenidoğan döneminde böbrek tübül fonksiyonları da yeterli düzeyde değildir ve gelişme sürecindedir (50). Yenidoğanın idrarı dilüe etme ve konsantre etme düzeyleri de kısıtlıdır (46). Renal kan akımının, kan basıncı değişikliklerine karşın uygun düzeyde sürmesini sağlayacak otonom mekanizmalarının yenidoğan döneminde erişkin bireylerdeki kadar gelişmiş olmadığı da bilinmektedir (48, 51).

2.5 Serum Kreatinini

Kreatinin çoğunlukla iskelet kasında sentez edilir ve kas kitlesi ile doğrudan ilişkilidir (44, 52). Kreatinin esas olarak böbrek glomerüllerinden süzülerek atılır, küçük miktarlarda tübüllerden sekrete edilir (53). Kreatinin sentez oranı sabittir. Serum kreatinin konsantrasyonu, böbrekten atılım oranını yansıtmaktadır. Artan serum kreatinin konsantrasyonu kreatininin renal klirensinin azaldığını, glomerüler filtrasyon oranının düştüğünü gösterir.

Serum kreatininin neonatal dönemde normal aralığı 0,3-1 mg/dL'dir (54). Yenidoğanda ilk günlerde plazma kreatinin düzeyi yüksektir (55). Prematürelde ise nefrogenezisin tamamlanması ile 34. haftadan sonra plazma kreatininini normal sınırlara düşmektedir (56). Doğum ağırlığı ile serum kreatininini arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Düşük doğum ağırlığında serum kreatininini artmaktadır (57).

2.6 İdrarda Protein

Proteinürinin saptanması ve miktarının izlenmesi önemlidir. Proteinüri altta yatan ciddi bir böbrek hastalığının ilk bulgusu olabilir. Proteinürinin miktarı böbrekteki hasarın derecesini yansıtır. Normalde idrarla günlük protein atılımı 150 mg'ın altındadır ve bunun 30 mg/gün'den az bir kısmını da albumin oluşturmaktadır. İdrarla günlük protein kaybı 300 mg'ı geçtiğinde idrarda protein pozitif bulunur. Genellikle böbreğin tübülointerstisyel hastalıklarında idrarla günlük protein kaybı 2 g'dan azdır. Bu nedenle 2 g/gün'den fazla proteinüriler glomerüler hastalıkları akla getirmelidir. Serum albumini normal iken günlük 3,5 g/1,73 m²'den fazla proteinüri nefrotik proteinüri olarak adlandırılır (46).

Glomeruler kapiller duvar (GKD) yüksek ultrafiltrasyon kapasitesine sahip bir membrandır. Bu membran küçük solütlere ve suya oldukça geçirgen iken daha büyük moleküllerin geçişine karşı önemli bir engel oluşturmaktadır. Glomeruler kapiller duvar üç katmandan oluşmaktadır. Bu katmanlar vasküler endotelial hücreler, glomeruler bazal membran ve epitelyal hücrelerdir. Bu katmanlardan moleküllerin geçişi büyüklüklerine, yüklerine ve şekillerine göre değişiklik göstermektedir. Makromoleküllerin GKD'dan filtre olması glomerüler bariyerin yük seçici ve büyüklük seçici özelliklerine göre belirlenmektedir. Herhangi bir molekülün glomerüler kapiller duvardan filtre olması molekülün büyüklüğü ile ters orantılıdır. Dolaşımdaki makromoleküllerin büyük kısmı fizyolojik pH da anyonik özellik taşımaktadır. Bu da albumin gibi büyük anyonların geçişine engel olmaktadır.

2.6.1 Proteinlerin Tübüllerden Reabsorpsiyonu

Albuminin proksimal tubulusta iki protein reseptörüne bağlandığı (megalin ve cubilin) ve reseptör aracılıklı endositoz ile geri emildiği gösterilmiştir. Yirmi kD'nun altında olan ve serbestçe filtre olan proteinler özellikle proksimal tubülde reabsorbe

olmakta sonra da katabolize edilmektedirler. Böbrek düşük molekül ağırlıklı proteinlerin, peptidlerin, hormonların (PTH, insülin gibi), immünglobulin (Ig) parçacıklarının (hafif zincir, β 2 mikroglobulin) ve çeşitli enzimlerin (lizozom, amilaz gibi) katabolize edildiği primer organdır.

2.6.2 Glomerüler Proteinüri

Makramoleküllerin glomerüler kapiller duvar permeabilitesinin artması sonucunda idrara geçmelerini tanımlar. Başlıca albumin, transferrin ve daha az oranda IgG gibi yüksek moleküler ağırlıklı proteinlerin ve çok az oranda da düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin geçişi söz konusudur.

2.6.3 Tübüler proteinüri

Glomerülden normal oranda filtre olan proteinlerin proksimal tübüllerden reabsorbe edilememesi sonucu oluşur. Günlük atılan protein miktarı genellikle 150 mg ile 1.5 g arasındadır. Beta 2 mikroglobulin, immünglobulin hafif zincirleri, retinol bağlayan protein ve aminoasitlerin atılımı söz konusudur. Proksimal tübüler hasara yol açan herhangi bir hastalık tübuler proteinüriye neden olabilmektedir.

2.7 İdrarda Mikroalbuminüri

Normalde idrarla albumin atılımı günde 30 mg'dan azdır. Bunun 30-300 mg/gün (20-200 mikrog/dk) olması mikroalbuminüri olarak adlandırılır ve erişkin hastalarda diyabetes mellitus ve hipertansiyon gibi pek çok durumda böbrek hasarının ve kardiyovasküler artmış riskin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (51). Günlük 300 mg ve üzeri albuminüri ise makroalbuminüri olarak nitelendirilir. İdrarda mikroalbuminüri özel yöntemlerle ölçülmektedir.

2.8 Spot idrar mikroalbumin kreatinin oranı

Preterm bebeklerde gebelik haftası azaldıkça spot idrar mikroalbumin kreatinin oranı artmaktadır (12). Mikroalbuminüri idrarda albumin konsantrasyonunun normalin üstünde olduğu durumlarda görülmektedir. Normalde albuminin az bir kısmı renal

glomerülden filtre olur ve renal tübüler yapıdan reabsorbe olur. Albuminin glomerüler geçirgenliği tübüler reabsorbsiyonu aştığında idrarda tespit edilmektedir. Erişkinlerde spot idrar mikroalbumin kreatinin oranı 0-30 mg/g'dır (12). Preterm ve term bebeklerde ayrıca belirtilmiş referans değerleri bulunmamaktadır.

2.9 Albumin Metabolizması

Albumin, insan plazmasında en sık bulunan proteindir ve sentezi hepatositlerde endoplazmik retikuluma bağlı polizomlarda gerçekleşir (2). Albuminin karaciğerde rezervi yoktur ve gerektiğinde sentezi en fazla 2-3 kat artırılabilir (2-4). İnterstisyel sıvının kolloid ozmotik basıncı albumin sentezinin en önemli düzenleyicisidir. Beslenme, hormonal ve inflamatuvar faktörler de albumin sentezini etkilemektedir (3, 4, 58). Tümör nekrozis faktör (TNF) ve interlökin-6 (IL-6) gibi inflamatuvar sitokinlerin arttığı inflamasyon durumlarında albumin sentezi azalır (2-5). Albumin sentezlendikten sonra intravasküler ve ekstravasküler kompartmanlara dağılır. Albumin katabolizması dokularda vasküler endotel hücrelerde gerçekleşir (2). Albumin yıkımının %50'si kas ve cilt dokusunda, %15'i karaciğerde gerçekleşirken, %10'u gastrointestinal sistemden kaybedilir (4, 5). Üriner sistem ile albumin kaybı ise çok az miktardadır (5, 58).

2.10 Albuminin Fizyolojik Fonksiyonları

Albumin plazma kolloid ozmotik basıncının %75-80'inden sorumludur (2, 5). Albumin birçok metabolitin dolaşımında depolandığı ve taşındığı molekül olarak görev yapar (2). Albuminin ilaçlar ile bağlanması, ilaçların dokulara ulaşması ve metabolizması için de önemlidir. Ayrıca albuminin antikoagülan (59, 60) ve antioksidan (2, 61) etkileri de bulunmaktadır. Mikrovasküler bütünlüğün (4, 5, 62) ve asit baz dengesinin korunmasında görevlidir (58, 63).

2.11 Normal Serum Albumin Düzeyleri

Yenidoğan bebeklerde patolojik hipoalbuminemi tanımlamak üzere kesin referans değerleri bulunmamaktadır. Normal serum albumin konsantrasyonu yetişkinlerde ortalama 3,5-5 mg/dL'dir (64). Yenidoğanlarda serum albumin düzeyleri yetişkinlere göre daha düşüktür. Kanakoudi ve ark. serum albumininin normal değer aralığını term yenidoğanlarda 2,8-4,3 mg/dL, preterm yenidoğanlarda 2,42-4,3 mg/dL olarak

bildirmişlerdir (65). Preterm bebeklerde gebelik haftası azaldıkça serum albumin düzeyleri düşmektedir (66).

2.12 Hipoalbuminemi

Hipoalbuminemi albumin sentezini, katabolizmasını, vasküler ve ekstravasküler dağılımını ve ekzojen kaybını etkileyen birçok faktör sonucu gelişebilir. Protein-kalori malnutrisyonunda, inflamatuvar olaylarda, sepsiste hipoalbuminemi görülmektedir.

İnflamatuvar olaylar hipoalbumineminin en sık nedenidir. İnflamatuvar sitokinler, özellikle IL-6 ve TNF- α albumin gen transkripsiyonunu inhibe ederek albumin sentezini baskılar (5, 64). Ayrıca inflamasyon alanlarında vasküler geçirgenliğin artışına bağlı olarak albuminin ekstravasküler alana kaybı olur ve hücrelerde albumin tüketimi artar (58). Sepsiste hipoalbuminemi en sık kapiller geçirgenliğin artışına bağlı olarak albumin dağılımının değişimi sonucu gelişir (67-70).

Böbreklerden filtre edilen albumin normalde proksimal tübüler hücrelerden geri emilir (58, 64). Protein kaybettiren nefropatilerde ise idrarla belirgin albumin kaybı olur. Herediter analbuminemi dışında en düşük plazma albumin düzeyleri nefrotik sendromlu hastalarda görülür (58).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Aralık 2010 ile Ocak 2012 tarihleri arasında hastanemizde doğan veya yaşamın ilk 24 saati içinde hastanemize gelen gebelik haftası 34 hafta ve altında olan preterm bebekler yenidoğan yoğun bakım ünitesinde prospektif olarak izlendi. Majör konjenital anomalisi ve/veya renal anomalisi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların veli/vasisinden onay alındı (Etik Kurul Onayı, Sayı: KA10/180).

Hastaların yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabulü sırasında rutin kanları (tam kan sayımı ve kan grubu) alınırken postnatal 1.,3. ve 7. günlerinde serum kreatinin, albumin ve CRP düzeylerinin çalışılması için de kan alındı. Hastalara postnatal 1., 3. ve 7. günlerde ek olarak idrar torbası bağlanarak, spot idrar mikroalbumin kreatinin oranı, protein, kreatinin düzeyleri çalışıldı. Spot idrar kreatinin düzeyinin ölçümü için *kinetic alkaline picrate*, mikroalbumin kreatinin oranının belirlenmesi için de *immunoturbidimetric* metodolojisi yöntemi kullanılarak Abbott Architect C 8000 otoanalizerinde çalışıldı.

Hastaların yatışında demografik özellikleri (gebelik haftası, doğum ağırlığı, 1. ve 5. dk Apgar skoru, cinsiyet, doğum şekli, intrauterin gelişme geriliğinin olup olmadığı, gestasyonel haftasına göre küçük bebek (SGA) olma durumu) kaydedildi. Hastaların prenatal özellikleri (annede preeklampsi, diyabet, erken membran rüptürü, erken doğum eylemi, koryoamniyonit, çoğul gebelik olması, anneye antenatal steroid uygulanması) kaydedildi.

Erken neonatal sepsis ve RDS erken dönem sorunları olarak belirlendi. Erken neonatal sepsiste ve RDS'nda serum kreatinin, albumin ve CRP değerleri ile spot idrar mikroalbumin kreatinin oranı, spot idrar protein ve kreatinin değerlerinin her birinin 1., 3. ve 7. günlerdeki değişimi ayrı ayrı değerlendirildi. Serum albumin düzeyi ile mikroalbuminüri düzeyi arasındaki ilişki araştırıldı. Postnatal 1., 3. ve 7. günlerdeki idrar mikroalbumin kreatinin oranının gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile korelasyonu verildi.

Hastaneden taburcu olan veya eksitus olan hastaların hastanede yatış süresi ve taburculuk ağırlığı kaydedildi.

Pretermelerde tekrarlanan ölçümlerle elde edilen spot idrar ve serum değerlerinin erken neonatal sepsis ve RDS ile ilişkisini tanımlamak üzere istatistiksel analiz yapıldı.

3.1 Temel İstatistiksel Analizin Seçimi Ve Uygulanması

İstatistiksel analiz ve verilerin kaydedilmesi için "SPSS 17.0 for Windows" paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, kesikli değişkenler ise sayı ve yüzdeler olarak verildi. Çalışmada her hastanın tekrarlanan ölçümleri bulunmaktadır ve bu ölçümler aynı hasta için birbirleri ile bağımlıdır. Bu nedenle tekrarlanan ölçümler için varyans analizi (*mixed design ANOVA*) uygulandı. Küresellik (*sphericity*) şartının sağlanmadığı durumlarda çok değişkenli teknikler kullanıldı. $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlılık sınırı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 26 ile 34. gebelik haftaları arasında doğan toplam 126 preterm bebek dahil edildi. Bu bebeklerin demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1’de verildi.

Tablo 4.1 Preterm bebeklerin demografik ve klinik özellikleri

	Preterm (n=126) Ortalama (±SD)*
Doğum ağırlığı (gram)	1686,8±429,5
Gebelik haftası	31,7 ± 1,9
Cinsiyet (kız/erkek)	57/69
Doğum şekli (normal doğum/sezaryen)	14/112
SGA (var/toplam)	16/126
APGAR 1.dakika	6,7±1,3
APGAR 5. dakika	8±1,1
Surfaktan uygulanma durumu (var/toplam)	54/126
Çoğul gebelik	
İkiz gebelik sonucu doğan bebek sayısı	41
Üçüz gebelik sonucu doğan bebek sayısı	11

*Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların annelerinin özellikleri tablo 4.2’de verildi. Mortalite oranı % 3,1 (4 hasta) olarak belirlendi.

Tablo 4.2 Anneye ait özellikler

Annelerin Özellikleri	Hasta sayısı (%)
Preeklampsi	37 (29,3)
Gestasyonel diabet	4 (3,1)
Erken membran rüptürü (>24 saat)	38 (30,1)
Koryoamniyonit	2 (1,5)
Erken doğum eylemi	61 (48,4)
Antenatal steroid kullanımı	102 (80,9)

Çalışmada preterm bebeklerin hastalık durumlarında serum albumin, kreatinin, CRP düzeylerinin ve spot idrarda protein, kreatinin düzeyi ile mikroalbumin kreatinin oranının ortalama değerleri oluşturuldu.

Serum ve spot idrar değerlerinin ortalama değerleri Tablo 4.3-8' da verildi.

Tablo 4.3 Serum kreatinin düzeyinin 1., 3. ve 7. günler ortalama değerleri (mg/dL)

Serum kre düze y	95% C ₁			
	Ortalama	Standart hata	Alt sınır	Üst sınır
1. gün	0,59	0,01	0,55	0,63
3. gün	0,66	0,02	0,61	0,71
7. gün	0,60	0,01	0,56	0,63

Tablo 4.4 Serum albumin düzeyinin 1., 3. ve 7. günler ortalama değerleri (g/dL)

Serum alb düzeyi			95% CI	
	Ortalama	Standart hata	Alt sınır	Üst sınır
1. gün	2,98	0,08	2,81	3,16
3. gün	2,97	0,04	2,89	3,06
7. gün	3,05	0,05	2,94	3,16

Tablo 4.5 Serum CRP düzeyinin 1., 3. ve 7. günler ortalama değerleri (mg/L)

Serum CRP düzeyi			95% CI	
	Ortalama	Standart hata	Alt sınır	Üst sınır
1. gün	1,10	0,22	0,67	1,54
3. gün	6,55	1,16	4,24	8,85
7. gün	7,76	1,74	4,30	11,22

Tablo 4.6 Spot idrar mikroalbumin kreatinin oranının 1., 3. ve 7. günler ortalama değerleri (mg/g)

İdrar mikro-albumin /kre			95% CI	
	Ortalama	Standart hata	Alt sınır	Üst sınır
1. gün	160,73	22,86	115,47	205,98
3. gün	129,19	16,75	96,01	162,36
7. gün	118,35	17,92	82,88	153,83

Tablo 4.7 Spot idrar protein düzeyinin 1., 3. ve 7. günler ortalama değerleri (mg/dL)

İdrar protein düzeyi			95% CI	
	Ortalama	Standart hata	Alt sınır	Üst sınır
1. gün	25,43	3,18	19,13	31,74
3. gün	28,51	2,89	22,77	34,24
7. gün	22,47	2,45	17,61	27,33

Tablo 4.8 Spot idrar kreatinin düzeyinin 1., 3. ve 7. günler ortalama değerleri (mg/dL)

İdrar kre düzeyi			95% CI	
	Ortalama	Standart hata	Alt sınır	Üst sınır
1. gün	17,40	1,33	14,76	20,04
3. gün	16,30	0,93	14,45	18,14
7. gün	15,39	1,35	12,71	18,08

Serum albumin düzeyleri ile idrar mikroalbumin kreatinin oranı arasında ilişki saptanmadı (Tablo 4.9).

Gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile ilk hafta mikroalbumin kreatinin oranı arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 4.10).

Tablo 4.9 Serum albumin düzeyleri (g/dL) ile idrar mikroalbumin kreatinin oranı (mg/g) arasındaki korelasyon

Serum alb düzeyi		İdrar mikroalbumin/kre	İdrar mikroalbumin/kre	İdrar mikroalbumin/kre
		1. gün	3. gün	7. gün
1. gün	r	-0,11	-0,14	-0,12
	p	0,21	0,10	0,18
3. gün	r	0,00	0,02	-0,06
	p	0,96	0,80	0,45
7. gün	r	-0,0	0,05	0,12
	p	0,91	0,56	0,15

r: pearson korelasyon katsayısı

Tablo 4.10 Gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile idrar mikroalbumin kreatinin oranı (mg/g) arasındaki korelasyon

İdrar mikroalbumin /kre		Gebelik haftası	Doğum ağırlığı
		1. gün	r
	p	0,5	0,2
3. gün	r	-0,03	0,04
	p	0,6	0,6
7. gün	r	-0,1	-0,04
	p	0,1	0,6

r: pearson korelasyon katsayısı

Hastalar erken dönem sorunlarından RDS olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. RDS olan grupta 49 hasta, RDS olmayan grupta 77 hasta mevcuttu. Her iki grupta da 1., 3. ve 7. günlerde serum albumin, kreatinin, CRP değerleri ile spot idrar mikroalbumin kreatinin oranının, protein ve kreatinin düzeylerinin ortalama değerleri verildi (Tablo 4.11-16).

Tablo 4.11 RDS olan ve olmayan grupta 1., 3. ve 7. günlerde serum kreatinin düzeylerinin ortalama değerleri (mg/dL)

Serum kre düzeyi	RDS	Ortalama	Standart sapma
1. gün	var	0,56	0,14
	yok	0,60	0,16
	Toplam	0,58	0,15
3. gün	var	0,63	0,28
	yok	0,61	0,14
	Toplam	0,62	0,21
7. gün	var	0,59	0,17
	yok	0,55	0,13
	Toplam	0,57	0,15

Tablo 4.12 RDS olan ve olmayan grupta 1., 3. ve 7. günlerde serum albumin düzeylerinin ortalama değerleri (g/dL)

Serum alb düzeyi	RDS	Ortalama	Standart sapma
1. gün	var	3,00	1,04
	yok	3,12	0,43
	Toplam	3,08	0,73
3. gün	var	2,94	0,29
	yok	3,08	0,37
	Toplam	3,02	0,35
7. gün	var	3,11	0,46
	yok	3,10	0,43
	Toplam	3,11	0,44

Tablo 4.13 RDS olan ve olmayan grupta 1., 3. ve 7. günlerde serum CRP düzeylerinin ortalama değerleri (mg/L)

Serum CRP düzeyi	RDS	Ortalama	Standart sapma
1. gün	Var	0,90	1,61
	Yok	1,02	1,92
	Toplam	0,98	1,80
3. gün	Var	5,01	14,95
	Yok	2,89	4,61
	Toplam	3,72	9,99
7. gün	Var	5,15	20,43
	Yok	2,89	10,00
	Total	3,77	14,91

Tablo 4.14 RDS olan ve olmayan grupta spot idrar mikroalbumin kreatinin oranının 1., 3. ve 7. günler ortalama değerleri (mg/gr)

İdrar mikro- albumin/kre RDS	Ortalama	Standart sapma
1. gün var	181,63	234,74
yok	90,28	139,23
Toplam	125,36	186,43
3. gün var	167,72	170,26
yok	82,98	94,32
Toplam	115,52	134,73
7. gün var	167,24	200,86
yok	72,30	72,13
Toplam	108,76	143,63

Tablo 4.15 RDS olan ve olmayan grupta spot idrar protein düzeylerinin 1., 3. ve 7. günler ortalama değerleri (mg/dL)

İdrar protein düzeyi	RDS	Ortalama	Standart sapma
1. gün	var	21,69	18,06
	yok	23,00	29,49
	Total	22,50	25,63
3. gün	var	25,35	20,06
	yok	24,96	25,42
	Total	25,11	23,42
7. gün	var	21,04	18,82
	yok	23,31	20,18
	Toplam	22,44	19,63

Tablo 4.16 RDS olan ve olmayan grupta spot idrar kreatinin düzeylerinin 1., 3. ve 7. günler ortalama değerleri (mg/dL)

İdrar kreatinin düzeyi	RDS	Ortalama	Standart sapma
1. gün	var	14,40	9,48
	yok	16,94	11,44
	Toplam	15,96	10,76
3. gün	var	14,57	7,42
	yok	16,45	7,46
	Toplam	15,73	7,47
7. gün	var	12,81	7,64
	yok	17,73	12,12
	Toplam	15,84	10,86

Erken dönem sorunlarından RDS'nun serum ve idrarda düzeyleri ölçülen parametrelerin ayrı ayrı her biri ile etkileşimi Tablo 4.17-22 arasında gösterildi.

Tekrarlanan ölçümleri olan bağımlı değişken (serum kreatinin düzeyi) ile sonuç faktörü (RDS) arasında 'serum kre x RDS' şeklinde tanımlanan etkileşim istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17 Serum kreatinin düzeyi ile RDS arasındaki etkileşim

		Değer	F	Hipotezin serbestlik derecesi	Hatanın serbestlik derecesi	p
Serum kre x RDS	<i>Pillai's Trace</i>	0,04	2,53	2	123	0,08
	<i>Wilks' Lambda</i>	0,96	2,53	2	123	0,08
	<i>Hotelling 's Trace</i>	0,04	2,53	2	123	0,08
	<i>Roy's Largest Root</i>	0,04	2,53	2	123	0,08

Serum kre x RDS	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	p
<i>Sphericity Assumed</i>	2	0,05	2,41	0,09
<i>Greenhouse-Geisser</i>	1,63	0,06	2,41	0,12
<i>Huynh-Feldt</i>	1,66	0,06	2,41	0,10
<i>Lower-bound</i>	1	0,10	2,41	0,12
<i>Linear</i>	1	0,08	5,07	0,02
HATA (Kre)				
<i>Linear</i>	124	0,01		

Tekrarlanan ölçümleri olan bağımlı değişken (serum albumin düzeyi) ile sonuç faktörü (RDS) arasında 'serum alb x RDS' şeklinde tanımlanan etkileşim istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18 Serum albumin düzeyi ile RDS arasındaki etkileşim

		Değer	F	Hipotezin serbestlik derecesi	Hatanın serbestlik derecesi	p
Serum alb x RDS	<i>Pillai's Trace</i>	0,02	1,62	2	123	0,20
	<i>Wilks' Lambda</i>	0,97	1,62	2	123	0,20
	<i>Hotelling 's Trace</i>	0,02	1,62	2	123	0,20
	<i>Roy's Largest Root</i>	0,02	1,62	2	123	0,20

Serum alb x RDS	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	p
<i>Sphericity Assumed</i>	2	0,21	0,87	0,41
<i>Greenhouse-Geisser</i>	1,49	0,28	0,87	0,39
<i>Huynh-Feldt</i>	1,52	0,27	0,87	0,39
<i>Lower-bound</i>	1,0	0,42	0,87	0,35
<i>Linear</i>	1	0,28	0,84	0,35
HATA (alb)				
<i>Linear</i>	124	0,34		

Tekrarlanan ölçümleri olan bağımlı değişken (serum CRP düzeyi) ile sonuç faktörü (RDS) arasında 'serum CRP x RDS' şeklinde tanımlanan etkileşim istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19 Serum CRP düzeyi ile RDS arasındaki etkileşim

		Değer	F	Hipotezin serbestlik derecesi	Hatanın serbestlik derecesi	p
Serum CRP x RDS	<i>Pillai's Trace</i>	0,01	0,84	2	123	0,43
	<i>Wilks' Lambda</i>	0,98	0,84	2	123	0,43
	<i>Hotelling 's Trace</i>	0,01	0,84	2	123	0,43
	<i>Roy's Largest Root</i>	0,01	0,84	2	123	0,43

Serum CRP x RDS	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	p
<i>Sphericity Assumed</i>	2	53,20	0,83	0,43
<i>Greenhouse-Geisser</i>	1,39	76,57	0,83	0,39
<i>Huynh-Feldt</i>	1,41	75,37	0,83	0,39
<i>Lower-bound</i>	1,0	106,41	0,83	0,36
<i>Linear</i>	1	84,62	0,80	0,37
HATA (CRP)				
<i>Linear</i>	124	105,75		

Tekrarlanan ölçümleri olan bağımlı değişken (spot idrar mikroalbumin kreatinin oranı) ile sonuç faktörü (RDS) arasında 'idrar mikroalb/kre x RDS' şeklinde tanımlanan etkileşim istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20 Spot idrar mikroalbumin kreatinin oranı ile RDS arasındaki etkileşim

		Değer	F	Hipotezin serbestlik derecesi	Hatanın serbestlik derecesi	p
İdrar mikroalb/kre x RDS	<i>Pillai's Trace</i>	0,00	0,16	2,0	122,0	0,85
	<i>Wilks' Lambda</i>	0,99	0,16	2,0	122,0	0,85
	<i>Hotelling 's Trace</i>	0,00	0,16	2,0	122,0	0,85
	<i>Roy's Largest Root</i>	0,00	0,16	2,0	122,0	0,85

İdrar mikroalb/kre x RDS	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	p
<i>Sphericity Assumed</i>	2	789,88	0,07	0,93
<i>Greenhouse-Geisser</i>	1,51	1041,88	0,07	0,88
<i>Huynh-Feldt</i>	1,54	1023,37	0,07	0,88
<i>Lower-bound</i>	1,0	1579,76	0,07	0,79
<i>Linear</i>	1	190,53	0,01	0,91
HATA (idrar mikroalb)				
<i>Linear</i>	123	6531,07		

Tekrarlanan ölçümleri olan bağımlı değişken (spot idrar protein düzeyi) ile sonuç faktörü (RDS) arasında 'idrar protein x RDS' şeklinde tanımlanan etkileşim istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21 Spot idrar protein düzeyi ile RDS arasındaki etkileşim

		Değer	F	Hipotezin serbestlik derecesi	Hatanın serbestlik derecesi	p
İdrar protein x RDS	<i>Pillai's Trace</i>	0,00	0,11	2	122	0,89
	<i>Wilks' Lambda</i>	0,99	0,11	2	122	0,89
	<i>Hotelling 's Trace</i>	0,00	0,11	2	122	0,89
	<i>Roy's Largest Root</i>	0,00	0,11	2	122	0,89

İdrar protein x RDS	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	p
<i>Sphericity Assumed</i>	2	53,24	0,1	0,89
<i>Greenhouse-Geisser</i>	1,98	53,58	0,1	0,89
<i>Huynh-Feldt</i>	2,0	53,24	0,1	0,89
<i>Lower-bound</i>	1,0	106,49	0,1	0,74
<i>Linear</i>	1	13,44	0,02	0,87
HATA (idrar protein)				
<i>Linear</i>	123	510,78		

Tekrarlanan ölçümleri olan bağımlı değişken (spot idrar kreatinin düzeyi) ile sonuç faktörü (RDS) arasında 'idrar kre x RDS' şeklinde tanımlanan etkileşim istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 4.22).

Tablo 4.22 Spot idrar kreatinin düzeyi ile RDS arasındaki etkileşim

		Değer	F	Hipotezin serbestlik derecesi	Hatanın serbestlik derecesi	p
İdrar kre x RDS	<i>Pillai's Trace</i>	0,01	1,03	2	122	0,35
	<i>Wilks' Lambda</i>	0,98	1,03	2	122	0,35
	<i>Hotelling 's Trace</i>	0,01	1,03	2	122	0,35
	<i>Roy's Largest Root</i>	0,01	1,03	2	122	0,35

İdrar kre x RDS	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	P
<i>Sphericity Assumed</i>	2	75,46	0,89	0,41
<i>Greenhouse-Geisser</i>	1,82	82,86	0,89	0,40
<i>Huynh-Feldt</i>	1,86	81,04	0,89	0,40
<i>Lower-bound</i>	1,0	150,92	0,89	0,34
<i>Linear</i>	1	83,83	0,76	0,38
HATA (idrar kre)				
<i>Linear</i>	123	109,79		

Hastalar erken neonatal sepsis durumlarına göre iki gruba ayrıldı. Erken neonatal sepsis olan grupta 8 hasta, erken neonatal sepsis olmayan grupta 118 hasta mevcuttu. Her iki grupta da 1., 3. ve 7. günlerde serum albumin, kreatinin, CRP değerlerinin ve spot idrar mikroalbumin/kre, protein ve kreatinin düzeylerinin ortalama değerleri verildi (Tablo 4.23-28).

Tablo 4.23 Erken neonatal sepsis olan ve olmayan grupta 1., 3. ve 7. günlerde serum kreatinin düzeylerinin ortalama değerleri (mg/dL)

Serum kre düzeyi	Erken neonatal sepsis	Ortalama	Standart sapma
1. gün	var	0,53	0,16
	yok	0,59	0,15
	Toplam	0,58	0,15
3. gün	var	0,58	0,11
	yok	0,62	0,21
	Toplam	0,62	0,21
7. gün	var	0,52	0,11
	yok	0,57	0,15
	Toplam	0,57	0,15

Tablo 4.24 Erken neonatal sepsis olan ve olmayan grupta 1., 3. ve 7. günlerde serum albumin düzeylerinin ortalama değerleri (g/dL)

Serum alb düzeyi	Erken neonatal sepsis	Ortalama	Standart sapma
1. gün	var	2,96	0,51
	yok	3,08	0,74
	Toplam	3,08	0,73
3. gün	var	3,01	0,38
	yok	3,02	0,34
	Toplam	3,02	0,35
7. gün	var	2,87	0,24
	yok	3,12	0,45
	Toplam	3,11	0,44

Tablo 4.25 Erken neonatal sepsis olan ve olmayan grupta 1., 3. ve 7. günlerde serum CRP düzeylerinin ortalama değerleri (mg/L)

Serum CRP düzeyi	Erken neonatal sepsis	Ortalama	Standart sapma
1. gün	var	2,12	2,79
	yok	0,91	1,71
	Toplam	0,98	1,80
3. gün	var	21,85	36,21
	yok	2,65	4,29
	Toplam	3,72	9,99
7. gün	var	23,47	53,0
	yok	2,61	8,27
	Toplam	3,77	14,91

Tablo 4.26 Erken neonatal sepsis olan ve olmayan grupta spot idrar mikroalbumin kreatinin oranının 1., 3. ve 7. günler ortalama değerleri (mg/g)

İdrar mikro- albumin/kre	Erken neonatal sepsis	Ortalama	Standart sapma
1. gün	var	300,71	478,41
	yok	114,96	152,15
	Toplam	125,36	186,43
3. gün	var	128,71	166,17
	yok	114,74	133,46
	Toplam	115,52	134,73
7. gün	var	100,77	145,65
	yok	109,23	144,12
	Toplam	108,76	143,63

Tablo 4.27 Erken neonatal sepsis olan ve olmayan grupta spot idrar protein düzeylerinin 1., 3. ve 7. günler ortalama değerleri (mg/dL)

İdrar protein düzeyi	Erken neonatal sepsis	Ortalama	Standart sapma
1. gün	var	27,15	18,80
	yok	22,22	26,01
	Toplam	22,50	25,63
3. gün	var	45,80	28,42
	yok	23,88	22,65
	Toplam	25,11	23,42
7. gün	var	18,47	12,98
	yok	22,67	19,97
	Toplam	22,44	19,63

Tablo 4.28 Erken neonatal sepsis olan ve olmayan grupta spot idrar kreatinin düzeylerinin 1., 3. ve 7. günler ortalama değerleri (mg/dL)

İdrar kreatinin düzeyi	Erken neonatal sepsis	Ortalama	Standart sapma
1. gün	var	12,15	8,52
	yok	16,19	10,87
	Toplam	15,96	10,76
3. gün	var	18,92	9,05
	yok	15,54	7,37
	Toplam	15,73	7,47
7. gün	var	12,84	7,38
	yok	16,02	11,03
	Toplam	15,84	10,86

Erken neonatal sepsisin serum ve idrarda düzeyleri ölçülen parametrelerin ayrı ayrı her biri ile etkileşimi Tablo 4.29-34 arasında gösterildi.

Tekrarlanan ölçümleri olan bağımlı değişken (serum kreatinin düzeyi) ile sonuç faktörü (erken sepsis) arasında ‘serum kre x erken sepsis’ şeklinde tanımlanan etkileşim istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 4.29).

Tablo 4.29 Serum kreatinin düzeyi ile erken neonatal sepsis arasındaki etkileşim

		Değer	F	Hipotezin serbestlik derecesi	Hatanın serbestlik derecesi	p
Serum kre x Erken sepsis	<i>Pillai's Trace</i>	0,00	0,01	2	123	0,98
	<i>Wilks' Lambda</i>	1,00	0,01	2	123	0,98
	<i>Hotelling 's Trace</i>	0,00	0,01	2	123	0,98
	<i>Roy's Largest Root</i>	0,00	0,01	2	123	0,98

Serum kre x Erken sepsis	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	p
<i>Sphericity Assumed</i>	2	0,0	0,01	0,98
<i>Greenhouse-Geisser</i>	1,63	0,0	0,01	0,96
<i>Huynh-Feldt</i>	1,66	0,0	0,01	0,96
<i>Lower-bound</i>	1,0	0,0	0,01	0,89
<i>Linear</i>	1	3,02	0,0	0,96
HATA (Kre)				
<i>Linear</i>	124	0,01		

Tekrarlanan ölçümleri olan bağımlı değişken (serum albumin düzeyi) ile sonuç faktörü (erken sepsis) arasında ‘serum alb x erken sepsis’ şeklinde tanımlanan etkileşim istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 4.30).

Tablo 4.30 Serum albumin düzeyi ile erken neonatal sepsis arasındaki etkileşim

		Değer	F	Hipotezin serbestlik derecesi	Hatanın serbestlik derecesi	p
Serum alb x Erken sepsis	<i>Pillai's Trace</i>	0,01	0,88	2	123	0,41
	<i>Wilks' Lambda</i>	0,98	0,88	2	123	0,41
	<i>Hotelling 's Trace</i>	0,01	0,88	2	123	0,41
	<i>Roy's Largest Root</i>	0,01	0,88	2	123	0,41

Serum alb x Erken sepsis	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	p
<i>Sphericity Assumed</i>	2	0,09	0,38	0,68
<i>Greenhouse-Geisser</i>	1,49	0,12	0,38	0,62
<i>Huynh-Feldt</i>	1,52	0,12	0,38	0,62
<i>Lower-bound</i>	1,0	0,18	0,38	0,53
<i>Linear</i>	1	0,05	0,15	0,69
HATA (alb)				
<i>Linear</i>	124	0,34		

Tekrarlanan ölçümleri olan bağımlı değişken (serum CRP düzeyi) ile sonuç faktörü (erken sepsis) arasında ‘serum CRP x erken sepsis’ şeklinde tanımlanan etkileşim istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$) (Tablo 4.31).

Tablo 4.31 Serum CRP düzeyi ile erken neonatal sepsis arasındaki etkileşim

		Değer	F	Hipotezin serbestlik derecesi	Hatanın serbestlik derecesi	p
Serum CRP x Erken sepsis	<i>Pillai's Trace</i>	0,19	14,53	2	123	0,00
	<i>Wilks' Lambda</i>	0,80	14,53	2	123	0,00
	<i>Hotelling 's Trace</i>	0,23	14,53	2	123	0,00
	<i>Roy's Largest Root</i>	0,23	14,53	2	123	0,00

Serum CRP x Erken sepsis	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	p
<i>Sphericity Assumed</i>	2	785,12	13,58	0,00
<i>Greenhouse-Geisser</i>	1,38	1131,66	13,58	0,00
<i>Huynh-Feldt</i>	1,41	1113,97	13,58	0,00
<i>Lower-bound</i>	1,0	1570,24	13,58	0,00
<i>Linear</i>	1	1275,95	13,27	0,00
HATA (CRP)				
<i>Linear</i>	124	96,15		

Tekrarlanan ölçümleri olan bağımlı değişken (spot idrar mikroalbumin kreatinin oranı) ile sonuç faktörü (erken sepsis) arasında 'idrar mikroalb/kre x erken sepsis' şeklinde tanımlanan etkileşim istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$) (Tablo 4.32).

Tablo 4.32 Spot idrar mikroalbumin kreatinin oranı ile erken neonatal sepsis arasındaki etkileşim

		Değer	F	Hipotezin serbestlik derecesi	Hatanın serbestlik derecesi	p
İdrar mikroalb/kre x Erken sepsis	<i>Pillai's Trace</i>	0,07	4,61	2	122	0,01
	<i>Wilks' Lambda</i>	0,93	4,61	2	122	0,01
	<i>Hotelling 's Trace</i>	0,07	4,61	2	122	0,01
	<i>Roy's Largest Root</i>	0,07	4,61	2	122	0,01

İdrar mikroalb/kre x Erken sepsis	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	p
<i>Sphericity Assumed</i>	2	74594,12	7,12	0,001
<i>Greenhouse-Geisser</i>	1,55	96254,62	7,12	0,003
<i>Huynh-Feldt</i>	1,57	94496,53	7,12	0,002
<i>Lower-bound</i>	1,0	149188,25	7,12	0,009
<i>Linear</i>	1	124624,55	8,53	0,004
HATA (İdrar mikroalb/kre)				
<i>Linear</i>	123	14598,67		

Tekrarlanan ölçümleri olan bağımlı değişken (spot idrar protein düzeyi) ile sonuç faktörü (erken sepsis) arasında ‘idrar protein x erken sepsis’ şeklinde tanımlanan etkileşim istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 4.33).

Tablo 4.33 Spot idrar protein düzeyi ile erken neonatal sepsis arasındaki etkileşim

		Değer	F	Hipotezin serbestlik derecesi	Hatanın serbestlik derecesi	p
İdrar protein x Erken sepsis	<i>Pillai's Trace</i>	0,04	2,59	2	122	0,07
	<i>Wilks' Lambda</i>	0,95	2,59	2	122	0,07
	<i>Hotelling 's Trace</i>	0,04	2,59	2	122	0,07
	<i>Roy's Largest Root</i>	0,04	2,59	2	122	0,07

İdrar protein x Erken sepsis	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	p
<i>Sphericity Assumed</i>	2	1160,69	2,38	0,09
<i>Greenhouse-Geisser</i>	1,98	1171,75	2,38	0,09
<i>Huynh-Feldt</i>	2,0	1160,69	2,38	0,09
<i>Lower-bound</i>	1,0	2321,39	2,38	0,12
<i>Linear</i>	1	275,82	0,54	0,46
HATA (İdrar protein)				
<i>Linear</i>	123	508,65		

Tekrarlanan ölçümleri olan bağımlı değişken (spot idrar kreatinin düzeyi) ile sonuç faktörü (erken sepsis) arasında ‘idrar kre x erken sepsis’ şeklinde tanımlanan etkileşim istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 4.34).

Tablo 4.34 Spot idrar kreatinin düzeyi ile erken neonatal sepsis arasındaki etkileşim

		Değer	F	Hipotezin serbestlik derecesi	Hatanın serbestlik derecesi	p
İdrar kre x Erken sepsis	<i>Pillai's Trace</i>	0,02	1,84	2	122	0,16
	<i>Wilks' Lambda</i>	0,97	1,84	2	122	0,16
	<i>Hotelling 's Trace</i>	0,03	1,84	2	122	0,16
	<i>Roy's Largest Root</i>	0,03	1,84	2	122	0,16

İdrar kre x Erken sepsis	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	p
<i>Sphericity Assumed</i>	2	108,68	1,29	0,27
<i>Greenhouse-Geisser</i>	1,81	119,99	1,29	0,27
<i>Huynh-Feldt</i>	1,85	117,37	1,29	0,27
<i>Lower-bound</i>	1,0	217,37	1,29	0,25
<i>Linear</i>	1	2,44	0,02	0,88
HATA (İdrar kre)				
<i>Linear</i>	123	110,45		

Yaptığımız analiz sonuçlarında RDS ile tekrarlanan ölçümlerle bakılan serum albumin düzeyi ve spot idrar mikroalbumin kreatinin oranı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. İdrar mikroalbumin kreatinin oranının 1., 3. ve 7. günlerdeki değişimi ile erken sepsis arasında ise anlamlı etkileşim bulunmuştur. Diğer etkileşimler özet olarak Tablo 4.35’de verilmiştir.

Tablo 4.35 Tekrarlanan ölçümlerle bakılan serum ve idrar parametrelerinin erken neonatal sepsis ve RDS ile etkileşimi

	Serum kre	Serum alb	Serum CRP	İdrar mikroalb/kre	İdrar protein	İdrar kre
Erken neonatal sepsis	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)
RDS	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

(+): etkileşim olanlar

(-): etkileşim olmayanlar

5. TARTIŞMA

Erken neonatal sepsis ve RDS preterm bebeklerde erken neonatal dönemde görülen mortalite oranı yüksek hastalıklardır. Bu nedenle erken neonatal dönemde hastalıkların tanınması ve tedavisi önemlidir. Bu çalışmada gebelik haftası 34 hafta ve altında olan preterm bebeklerde serum albumin, kreatinin, CRP ve spot idrar mikroalbumin kreatinin oranı, kreatinin ve protein düzeylerinin her birinin 1., 3. ve 7. günlerde tekrarlanan ölçümlerinin erken neonatal sepsis ve RDS açısından prognoztik değerleri (öngördürücü olup olmadıkları) araştırıldı.

Yenidoğanlarda serum albumin düzeyi yetişkinlere göre daha düşüktür ve preterm bebeklerde gebelik haftası azaldıkça serum albumin düzeyleri de düşmektedir (10, 65, 66). Düşük serum albumin düzeyleri ile ciddi hastalık ve kötü prognoz arasında ilişki olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (71, 72). Hipoalbuminemi hastanede yatan hastalarda yatış süresini, komplikasyon oranlarını ve mortaliteyi artırmaktadır (71, 73, 74). Serum albumin düzeyinin prognoztik değeri ile ilgili yapılan bir çalışmada hipoalbumineminin pediatrik yoğun bakım hastalarında ventilatörde kalış süresini ve mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (9). Ayrıca hipoalbumineminin yenidoğanlarda NEC riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (75). Bizim çalışmamızda postnatal 1., 3. ve 7. günlerde bakılan serum albumin düzeylerinin erken neonatal sepsis ve RDS ile ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir.

Albumin böbreklerden filtre edilerek proksimal tübüler hücrelerden geri emilir (58, 64). Preterm bebeklerde serum albumin düzeyi ile mikroalbuminüri arasındaki ilişki ise bilinmemektedir. Preterm bebeklerde renal fonksiyonlar tam gelişmemiştir, tübüler ve glomerüler yapılar immatürdür ve nefrogenesis 36. haftaya kadar devam etmektedir (44, 57). Term bebeklere kıyasla, preterm bebeklerde üriner protein atılımı immatürasyon nedeniyle daha yüksektir. Preterm bebeklerde gestasyonel hafta azaldıkça protein atımları da artmaktadır (14, 45). Fell ve ark. üriner alfa1 mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein ve albumin değerlerinin kreatinin oranlarına bakmışlar, preterm bebeklerde gestasyonel hafta düştükçe idrar değerlerinin daha da arttığını göstermişlerdir (45). Nishimaki ve ark. preterm ve koryoamniyonitli hasta grubunda üriner beta2 mikroglobulin düzeyinin değişimini incelemişler, sonuç olarak preterm bebeklerde üriner protein atılımının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (76). Chan ve ark. çalışmalarında doğum ağırlığı azaldıkça protein atılımının arttığını bildirmişlerdir (77). Ancak çalışmamızda idrar mikroalbumin kreatinin oranı ile gebelik haftası ve doğum ağırlığı arasında korelasyon

saptanmamıştır. Gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile spot idrar mikroalbumin kreatinin oranı arasında anlamlı ilişki bulunmamasının, küçük gebelik haftalarındaki bebek sayısının az olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda ayrıca preterm bebeklerde erken neonatal sepsis ve RDS durumlarında spot idrar mikroalbumin kreatinin oranı, protein ve kreatinin düzeylerinin 1., 3. ve 7. günlerdeki ortalama değerleri verildi. Üriner protein atılımının preterm bebeklerde yüksek olduğu gösterildi.

Hipoalbuminemide doku aralığına kayıp olmaktadır. Serum albumin düzeyinin idrar mikroalbumin kreatinin oranına etkisi bilinmemektedir. Çalışmamızda postnatal 1., 3. ve 7. günlerde bakılan serum albumin düzeyleri ile idrar mikroalbumin kreatinin oranı arasında anlamlı korelasyon bulunamadı. Bu da mikroalbuminürinin, albuminin serum değerinden çok tübüler problemlerle ilişkili olabileceğini göstermektedir. Tübüler hasara neden olabilecek hastalık durumlarında ve renal eşik değerinin aştığı durumlarda mikroalbuminüri görülebilmektedir.

Preterm bebeklerde hastalıklar, tedavide kullanılan ilaçlar ve antibiyotik tedavileri tübüler hasara neden olmaktadır (13). Proksimal renal tübüler disfonksiyon nedeniyle, preterm bebeklerde düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin atımları artar (12, 45, 78, 79). Ozgo ve ark. da preterm bebeklerde tübüler reabsorpsiyon immatüritesi nedeniyle üriner protein atılımının arttığını göstermiştir (14). Neonatal proteinüri birçok çalışmada gösterilmiştir (14, 80, 81), ancak tekrarlanan ölçümlerle idrar mikroalbumin kreatinin oranının değişimini ve hastalıklarla ilişkisini gösteren çalışma yoktur. Ojala ve ark. preterm ve term bebeklerde tekrarlanan ölçümlerle tübüler proteinüriye değerlendirmek üzere üriner alfa 1 mikroglobulin kreatinin oranına bakmışlar ve prematürite arttıkça üriner protein atılımının arttığını gösterilmişlerdir. İnotrop ihtiyacının, verilen antibiyotik tedavilerinin ve ventilatör süresinin uzunluğunun tübüler proteinüriye neden olduğu bildirilmiştir (13). Hipoksi, mekanik ventilasyon ihtiyacı, RDS, postnatal dönemde nefrotoksik ilaçlara maruziyet de böbrek fonksiyonlarını etkilemektedir (13).

Preterm bebeklerde RDS'nda prematüriteye bağlı endojen surfaktan eksikliği vardır. Atektazi gelişimi sonrasında venöz ve lenfatik drenaj bozulur, akciğerlerde sıvı birikimi görülür. Preterm bebeklerde RDS'nun patogenezinde alveoler kapiller membran geçirgenliğindeki artış önemli rol oynamaktadır (82-84). Akciğer yapısının bozulmasıyla kapiller sıvı ve proteinler akciğer interstisyumuna sızar ve pulmoner ödem nedeniyle akciğer kompliansı azalır. Albumin ve diğer proteinlerin alveolar aralığa sızması nedeniyle

alveolar sıvıda albumin düzeyi yüksektir (84). Alveolar aralıktaki albumin surfaktanı inaktive ederek RDS patogenezeine katkıda bulunur (85, 86). Preterm bebeklerde RDS'nda erken postnatal dönemde sıvı ve elektrolit dengesi sıklıkla bozulabilmektedir (87, 88). Bland ve ark. çalışmalarında plazma protein düzeylerinin RDS'nda düşük olduğunu göstermişlerdir (89). Moison ve ark.'nın çalışmasında da RDS olan preterm bebeklerin tümünde doğumda hipoalbuminemi saptanmış, RDS bulguları düzelen hastaların 4. günden sonra albumin düzeyleri yükselmeye başlarken kronik akciğer hastalığı gelişen hastaların 10. güne kadar albumin düzeylerinin düşük kaldığı gösterilmiştir (82). Preterm bebeklerde ilk 24 saatte serum albumin düzeyine bakılan Törer'in tezinde, serum albumin düzeyinin hastalıklarla ilişkisi araştırılmış ve hipoalbuminemi grubunda RDS sıklığı diğer gruplara göre anlamlı oranda yüksek bulunmuş, mekanik ventilasyon desteği ve oksijen tedavi süreleri açısından albumin persentil grupları arasında fark saptanmamıştır (83). Bizim çalışmamızda ise RDS ile serum albumin düzeyi ve spot idrarda mikroalbumin kreatinin oranı arasında ilişki gösterilememiştir. Çalışmaya aldığımız 34 hafta ve altı bebeklerde antenatal steroid uygulanması ve surfaktan tedavisi oranı anlamlı olarak yüksektir. Antenatal steroidlerin fetal akciğer maturasyonunu hızlandırarak RDS gelişimini önlediği bilinmektedir (90, 91). Hayvan çalışmalarında antenatal kortikosteroidlerin pulmoner kapiller geçirgenliği azaltarak protein kaçağını azalttığı gösterilmiştir (90, 91, 92). Bu da RDS'nun albumin atılımını neden etkilemediğini açıklamaktadır.

CRP yenidoğan sepsisi tanısında çok sık olarak kullanılan bir parametredir. Enfeksiyöz olayın başlamasından 4-6 saat sonra CRP salınımı başlar, 24-48 saatte de pik noktaya ulaşır ve inflamasyon gerileyince miktarı azalır (38, 40). Tedavinin başlaması ile birlikte CRP düzeyleri düşmeye başlar ve bu düşüş tedavinin etkinliğinin izlenmesinde kullanılabilir. CRP plasentayı çok düşük miktarda geçebilir. Bu yüzden yenidoğandaki CRP yüksekliği maternal orijinli değildir ve bir patolojiye işaret eder. Çalışmamızda serum CRP düzeyinin inflamasyonla ilişkili olduğu ve erken neonatal sepsiste yükseldiği gösterilmiştir.

Albumin negatif akut faz proteinidir ve IL-6 ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinler albumin gen transkripsiyonunu inhibe eder (93). İnflamasyonda sitokin aracılı gelişen akut faz yanıtında CRP, fibrinojen, antiproteazlar, alfa-1 antitripsin, kompleman C3 gibi bir çok plazma proteininin yapımı ve sekresyonu artarken albumin ve transferrin gibi proteinlerin plazma konsantrasyonları düşer. İnflamasyonda konsantrasyonu düşen bu proteinlere

negatif akut faz proteinleri denir (2, 64). Sepsiste kapiller geçirgenliğin artması, lenfatik fonksiyonların kapiller kaçış hızını kompanze edememesi, protein katabolizmasının artışı ve inflamasyon alanlarında vasküler geçirgenliğin artışına bağlı albuminin ekstravasküler alana kaybı da serum albumin düzeyinin düşmesine neden olur (68, 69). Sepsis durumunda böbreklerden de aynı şekilde kayıp olabilir. Törer'in çalışmasında hipoalbuminemi grubunda erken sepsis sıklığının diğer gruplara göre anlamlı oranda yüksek olduğu gösterilmiş, hayatın ilk 24 saatinde serum albumin değerinin düşük olmasının erken sepsiste sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (83). Bizim çalışmamızda ise tekrarlanan ölçümlerle bakılan serum albumin düzeyleri ile erken sepsis arasında ilişki saptanamamıştır. Çalışmamızda tekrarlanan ölçümlerle bakılan serum CRP düzeyleri ve spot idrar mikroalbumin kreatinin oranları ile erken sepsis arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Tekrarlanan ölçümlerle anlamlı ilişkinin saptanması serum CRP düzeyinin erken sepsiste önemli olduğunu göstermektedir. İdrar mikroalbumin kreatinin oranının 1., 3. ve 7. günlerdeki değişimi ile erken sepsis arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu da erken sepsiste böbreklerden vasküler alana kayıpla beraber tübüler hasarın olduğunu göstermektedir. Ayrıca yenidoğanın erken dönem sorunlarından olan erken neonatal sepsis için serum CRP değeri ile spot idrar mikroalbumin kreatinin oranının izlemde belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; çalışmamızda postnatal 1., 3. ve 7. günlerde bakılan serum albumin düzeyleri ile spot idrar mikroalbumin kreatinin oranı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Gebelik haftasının ve doğum ağırlığının idrar mikroalbumin kreatinin oranını etkilemediği gösterilmiştir. RDS ile postnatal 1., 3. ve 7. günlerdeki idrar mikroalbumin kreatinin oranı arasında etkileşim yoktur. Erken neonatal sepsiste ise postnatal 1., 3. ve 7. günlerdeki serum CRP değerinin ve idrar mikroalbumin kreatinin oranının belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. Çalışmamız preterm bebeklerde spot idrar mikroalbumin kreatinin oranının postnatal ilk hafta değişimini ve spot idrar mikroalbumin kreatinin oranının RDS ve erken neonatal sepsis ile etkileşimini gösteren ilk çalışmadır.

KAYNAKLAR

1. Waldemar C. The high-risk infant. Nelson Textbook of Pediatrics (Kliegman RM, Behrman RE, Joseph W, Stanton BF, Schor NF eds). 19th edition. Saunders Company Philadelphia. 2012;552-553.
2. Margaron MP, Soni N. Serum albumin: touchstone or totem? Anaesthesia. 1998;53(8):789-803.
3. Soni N, Margaron M. Albumin. Where are we now? Current Anaesthesia and Critical Care. 2004;15:61-68.
4. Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. Br J Anaesth. 2000;85(4):599-610.
5. Vincent JL. Relevance of albumin in modern critical care medicine. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2009 Jun;23(2):183-91.
6. Wong CS, Hingorani S, Gillen DL, Sherrard DJ, Watkins SL, Brandt JR, Ball A, Stehman-Breen CO. Hypoalbuminemia and risk of death in pediatric patients with end-stage renal disease. Kidney Int. 2002;61(2):630-7.
7. Durward A, Mayer A, Skellett S, Taylor D, Hanna S, Tibby SM, Murdoch IA. Hypoalbuminaemia in critically ill children: incidence, prognosis, and influence on the anion gap. Arch Dis Child. 2003;88(5):419-22.
8. Leite HP, Fisberg M, de Carvalho WB, de Camargo Carvalho AC. Serum albumin and clinical outcome in pediatric cardiac surgery. Nutrition. 2005;21(5):553-8.
9. Horowitz IN, Tai K. Hypoalbuminemia in critically ill children. Arch Pediatr Adolesc Med. 2007;161(11):1048-52.
10. Morris I, McCallion N, El-Khuffash A, Molloy EJ. Serum albumin and mortality in very low birth weight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008;93(4):F310-2.
11. Chris HP, Henk S, Trinet R, Andras V. Human fetal albumin synthesis rates during different periods of gestation. Am J Clin Nutr. 2008;88:997-1003.
12. Clark PM, Bryant TN, Hall MA, Lowes JA. Neonatal renal function assessment. Archives of Disease in Childhood. 1989;64:1264-1269.
13. Ojala R, Houhala MA, Uotila J, Tammela O. Tubuler proteinuria in preterm and fullterm infants. Pediatr Nephrol. 2006;21:68-73.
14. Ozgo M, Skrzypczak W, Drzezdzon D, Lepczynski A. Urinary excretion of low molecular weight proteins in goats during the neonatal period. Journal of Physiology and Pharmacology. 2009;60:119-125.

15. Lawn JE, Cousens, Bhutta ZA, et al. Why are 4 million newborn babies dying each year? *Lancet* 2004; 31-364:399-401.
16. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanatoff AA, Kilpatrick S, Lacoric M, et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics* 2002; 110:143-151.
17. Rodriguez RJ, Martin RJ, Fanaroff AA. Respiratory Distres Syndrome and its management. In: Neonatal –Perinatal Medicine (Fanaroff AA, Martin RJ eds). 7th Ed. Mosby, St. Louis, 2002;1001-1011.
18. Greenough A, Roberton NRC. Respiratory Distres Syndrome. Neonatal Respiratory Disorders (Greenough A, Milner AD, Roberton NRC. eds). 1st Ed. Arnold, The Hodder Headline Group, London, 1996;238-279.
19. Rudolph AJ, Smith CA. Idiopathic RDS of the newborn. *J Pediatrics* 1960;57:905-21.
20. Whitsett JA, Pryhuber GS, Rice WR, Warner BB, Wert SE. Acute respiratory Disorders. Neonatology Pathophysiology and management of the Newborn (Avery GB, Fletcher AM, Macdonald MG eds). 5th Ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 1999;485-508.
21. Hansen T, Corbet A. Disorders of the Transition; hyaline membrane disease (RDS). Avery’s Diseases of the Newborn (Avery GB, Toesch HW, Ballard RA eds). 7th Ed. WB. Saunders Company, Philadelphia, 1998; 602-613.
22. Neyzi O, Ertuğrul T. Yenidoğan hastalıkları. *Pediatrici*. 3.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd, 2000; 295-444.
23. Adam A. Rosenberg, MD, Elizabeth H Thilo, MD. The preterm infant “CURRENT Pediatric Diagnosis & Treatment.” Sixth Edition, Mosby, St Luis-U.S.A, 1997; 3-12.
24. Greenough A. Chronic Lung Disease. Neonatal Respiratory Disorders (Greenough A, Milner AD, Roberton NRC. eds). 1st Ed. Arnold, The Hodder Headline Group, London, 1996;393-425.
25. Seri, I ve Evans, J. Acid-base, fluid and electrolyte management. “Avery’s Dieases of the Newborn” Seventh Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia-U.S.A. 1998;372-393.
26. Barbara J. Stoll. Infections of The Neonatal Infant. Nelson Textbook of Pediatrics (Kliegman RM, Behrman RE, Joseph W, Stanton BF, Schor NF eds). 19th edition. Saunders Company, Philadelphia, 2012;629-44.
27. Asuman Ç. Yenidoğan Enfeksiyonları. *Pediatrici*. 3. baskı. 2002;431-44.
28. Ronald N. Infectious diseases. *Lange Neonatology*. 2004;434-40.
29. Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin. Perinatal*. 1991;18(2):361-81.

30. The National Institute of Child Health and Human Development, Neonatal Research, Network, 01-09-1998/31-07-2000.
31. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatrics Clinics of North America*. 2004;939-59.
32. Baker CJ. Summary of the workshop on perinatal infections due to group B *Streptococcus*. *J Infect Dis*.1977;136:137-52.
33. Bayer KM, Godzala CA, Burd LI, et al. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease: Epidemiologic rationale. *J. Infect Dis*. 1983;148:795-801.
34. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Risk factors for early-onset Group B streptococcal sepsis:estimation off odds ratios by critical literature review. *Pediatrics*.1999;103(6):77.
35. Morven S. Postnatal bacterial infections. *Neonatal-Perinatal Medicine*, 7th Edition. 2002;706-18.
36. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. *Krugman's Infectious Diseases of Children* (Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL eds. 11th ed. Philadelphia: Mosby; 2004;545-61.
37. Saez-Llorens X, McCracken GH. Perinatal bacterial diseases. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases* (Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ eds. 5th ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders. 2004; 929-66.
38. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, et al. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clin Chem* 2004;50:279-87.
39. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:45- 49.
40. Schrag S, Schuchat A. Prevention of neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2005;32:601-15.
41. Zaidi AK, Thaver D, Ali SA, Khan TA. Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:10-8.
42. Weisman LE. Coagulase-negative staphylococcal disease: emerging therapies for the neonatal and pediatric patient. *Curr Opin Infect Dis*. 2004;17:237-41.
43. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:635-9.
44. Falcao M, Okay Y, Ramos JL. Relationship between plasma creatinine concentration and glomerular filtration in preterm newborn infants. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med*. 1999;54(4):121-126.

45. Fell JME, Thakkar H, Newman DJ, Price CP. Measurement of albumin and low molecular weight proteins in the urine of newborn infants using a cotton wool ball collection method. *Acta Pediatr.* 1997;86:518-22.
46. Guignard JP. Renal Morphogenesis and Development of Renal Function. *Avery's Diseases of the Newborn* (Avery GB, Roberto A, Seri I eds). 7th Ed. WB. Saunders Company, Philadelphia. 1998; 1257-61.
47. Brion LP, Satlin LM. Renal diseases. *Avery's Diseases of the Newborn* (Phavery GB, Fletcher MA eds). Philadelphia, Lippincott. 1994;792-886.
48. Robillard JE, Smith FG. Developmental aspects of renal function during fetal life. In: Edalman CM, ed. *Pediatric Kidney Disease*. Boston: Little, Brown and Company. 1992;3-18.
49. Kher KK. Neonatal renal function. *Clinical Pediatric Nephrology*. 1992;727-43.
50. Award H, El-Safty I, Imam S. Evaluation of renal glomerular and tubular functional and structural integrity in neonates. *Am J Med Sci.* 2002;324:251-6.
51. Corey HE, Spitzer A. Renal blood flow and glomerular filtration rate during development. *Pediatric Kidney Disease* (Edalman CM ed.). Boston: Little, Brown and Company. 1992;49-77.
52. Woo J, Cannon DC. Metabolic and inorganic ions. In: Henry JB, ed. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. Philadelphia, Saunders. 1991;140-71.
53. Tulassay T, Ritvay J, Bors Z et al. Alteration in creatinine clearance during respiratory distress syndrome. *Biol Neonate*. 1979;35:258-63.
54. Rudd PT, Hughes EA. Reference ranges for plasma creatinine during the first month of life. *Arch Dis Child*. 1983;58:212-15.
55. Aperia A, Broberger O, Elinder G. Postnatal development of renal function in preterm and full-term infants. *Acta Pediatr Scand*. 1981;70:183-7.
56. Arant JR. Estimating glomerular filtration rate in infants. *J Pediatr*. 1984;104:890-3.
57. Mandy G, Keijzer V, Schrevel M et al. Microalbuminuria and lower glomerular filtration rate at young adult age in subjects born very premature and after intrauterine growth retardation. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:2762-2768.
58. Carl A. Burtis and Edward R. Ashwood. *Tietz, Textbook of Clinical Chemistry* 3rd edition, Philadelphia, Pa, WB Saunders Co, 1999.
59. Jørgensen KA, Stoffersen E. Heparin like activity of albumin. *Thromb Res*. 1979;16(3-4):569-74.

60. Jørgensen KA, Stoffersen E. On the inhibitory effect of albumin on platelet aggregation. *Thromb Res.* 1980 Jan 1-15;17(1-2):13-8.
61. Halliwell B. Albumin--an important extracellular antioxidant? *Biochem Pharmacol.* 1988;37(4):569-71.
62. Zoellner H, Höfler M, Beckmann R, Hufnagl P, Vanyek E, Bielek E, Wojta J, Fabry A, Lockie S, Binder BR. Serum albumin is a specific inhibitor of apoptosis in human endothelial cells. *J Cell Sci.* 1996;109(Pt 10):2571-80.
63. Ballmer PE, Ochsenbein AF, Schütz-Hofmann S. Transcapillary escape rate of albumin positively correlates with plasma albumin concentration in acute but not in chronic inflammatory disease. *Metabolism.* 1994 Jun;43(6):697-705.
64. Theodore Peters Jr. All about albumin. Biochemistry, Genetics, and Medical Applications. First Edition, San Diego, California ACADEMIC PRESS , 1996.
65. Kanakoudi F, Drossou V, Tzimouli V, Diamanti E, Konstantinidis T, Germeis A, Kremenopoulos G. Serum concentrations of 10 acute-phase proteins in healthy term and preterm infants from birth to age 6 months. *Clin Chem.* 1995;41(4):605-8.
66. Cartlidge PH, Rutter N. Serum albumin concentrations and oedema in the newborn. *Arch Dis Child.* 1986;61(7):657-60.
67. Ellman H. Capillary permeability in septic patients. *Crit Care Med.* 1984;12(8):629-33.
68. Fleck A, Raines G, Hawker F, Trotter J, Wallace PI, Ledingham IM, Calman KC. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet.* 1985;1(8432):781-4.
69. Elias RM, Johnston MG, Hayashi A, Nelson W. Decreased lymphatic pumping after intravenous endotoxin administration in sheep. *Am J Physiol.* 1987;253:H1349-57.
70. Johnston MG, Elias RM, Hayashi A, Nelson W. Role of the lymphatic circulatory system in shock. *J Burn Care Rehabil.* 1987;8(6):469-74.
71. Phillips A, Shaper AG, Whincup PH. Association between serum albumin and mortality from cardiovascular disease, cancer, and other causes. *Lancet.* 1989;2(8677):1434-6.
72. Finestone HM, Greene-Finestone LS, Wilson ES, Teasell RW. Prolonged length of stay and reduced functional improvement rate in malnourished stroke rehabilitation patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996 Apr;77(4):340-5.
73. Herrmann FR, Safran C, Levkoff SE, Minaker KL. Serum albumin level on admission as a predictor of death, length of stay, and readmission. *Arch Intern Med.* 1992;152(1):125-30.

74. Zlotkin SH, Casselman CW. Percentile estimates of reference values for total protein and albumin in sera of premature infants (less than 37 weeks of gestation). *Clin Chem.* 1987;33(3):411-3.
75. Atkinson SD, Tuggle DW, Tunell WP. Hypoalbuminemia may predispose infants to necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 1989;24(7):674-6.
76. Nishimaki S, Shima Y, Sato M et al. Urinary β - microglobulin in very preterm neonates with chorioamnionitis. *Pediatr Nephrol.* 2011;1924-8.
77. Chan YL, Morris J, Leslie G, Kelly P. The long-term effects of prematurity and in utero growth restriction on cardiovascular, renal and metabolic function. *Int J of Pediatr.* 2010;10:1155.
78. Portman RJ, Kissane JM, Robson AM. Use of beta-2-microglobulin to diagnose tubulo-interstitial renal lesions in children. *Kidney Int.* 1986;30:91-8.
79. Tomlinson PA. Low molecular weight proteins in children with renal disease. *Pediatr Nephrol.* 1992;6:565-71.
80. Wakim KG. The mechanism of proteinuria. *J Urol.* 1996;96:541-545.
81. Smith GC, Winterborn MH, Taylor CM, Lawson N, Guy M. Assessment of retinol-binding protein excretion in normal children. *Pediatr Nephrol.* 1994;8:148-150.
82. Moison RM, Haasnoot AA, Van Zoeren-Grobbe D, Berger HM. Plasma proteins in acute and chronic lung disease of the newborn. *Free Radic Biol Med.* 1998;25(3):321-8.
83. Törer B. Prematüre bebeklerde hipoalbumineminin yenidoğan dönemi sorunları ve mortalite üzerine etkisi. *Yandal Uzmanlık Tezi.* 2010;23-24.
84. Groneck P, Götze-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer CP. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates. *Pediatrics.* 1994;93(5):712-8.
85. Zimmerman JJ. Bronchoalveolar inflammatory pathophysiology of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol.* 1995 Jun;22(2):429-56.
86. Jefferies AL, Coates G, O'Brodovich H. Pulmonary epithelial permeability in hyaline-membrane disease. *N Engl J Med.* 1984 Oct 25;311(17):1075-80.
87. Güra A, Dursun O, Oygür N, Yeğin O. Respiratuar distres sendromunda ilk günlerdeki idrar miktarı ve vücut ağırlık farkları ile kronik akciğer hastalığı gelişimi arasındaki ilişki. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi:* 2003;46:10-14.
88. Jamie B. Warren and JoDee M. Anderson. Core Concepts: Respiratory Distress Syndrome. *Neoreviews* 2009;10: e351-e361.

89. Bland RD. Cord-blood total protein level as a screening aid for the idiopathic respiratory-distress syndrome. *N Engl J Med.* 1972 Jul 6;287(1):9-13.
90. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD004454.
91. Ikegami M, Berry D, elKady T, Pettenazzo A, Seidner S, Jobe A. Corticosteroids and surfactant change lung function and protein leaks in the lungs of ventilated premature rabbits. *J Clin Invest.* 1987;79(5):1371-8.
92. Rebello CM, Ikegami M, Ervin MG, Polk DH, Jobe AH. Postnatal lung function and protein permeability after fetal or maternal corticosteroids in preterm lambs. *J Appl Physiol.* 1997;83(1):213-8.
93. Haupt W, Holzheimer RG, Riese J, Klein P, Hohenberger W. Association of low preoperative serum albumin concentrations and the acute phase response. *Eur J Surg.* 1999;165(4):307-13.