T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREMATÜRE BEBEKLERİN UZUN DÖNEM BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Emine ÇELİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Nisan 2023
İSTANBUL

T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREMATÜRE BEBEKLERİN UZUN DÖNEM BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Emine ÇELİK

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nuran ÜSTÜN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Nisan 2023
İSTANBUL

ONAY

PREMATÜRE BEBEKLERİN UZUN DÖNEM BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

(Doç. Dr. Nuran ÜSTÜN) (imza) …….

(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul Medeniyet)

(Ünvanı, Adı ve Soyadı)** (imza) …….

(Anabilim Dalı, Üniversite Adı)

(Ünvanı, Adı ve Soyadı) (imza) …….

(Anabilim Dalı, Üniversite Adı)

Tarih:...../……/……

YAZAR BİLDİRİMİ

“PREMATÜRE BEBEKLERİN UZUN DÖNEM BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Emine Çelik

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Nisan, 2023

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Doç. Dr. Nuran ÜSTÜN katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Emine ÇELİK

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bizi eğitmekten, bize öğretmekten bir an olsun vazgeçmeyen İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Eğitim Sorumlusu Sayın Prof. Dr. Fahri OVALI başta olmak üzere çocuk kliniğinin tüm değerli hocalarına

Bilgi ve deneyimleri ile ufkumu genişleten, dünya görüşü ahlaki ilkeleri ile birlikte çalışmaktan onur duyduğum, tez konumun seçiminden son anına kadar tüm süreçte bana her anlamda destek olan, sabır ve hoşgörüsü ile hocadan çok daha öte "ablalık" hissini bana tattıran tez hocam Doç. Dr. Nuran ÜSTÜN'e

Asistanlığımın en başından beri gecesiyle gündüzüyle, zorluğu kolaylığı ile beni bir an bile yalnız bırakmayan, her anında maddi manevi destekleyen, ben "acaba yapabilecek miyim?" dediğimde dahi bana olan güveni ile yola devam etmeme teşvik eden biricik kıymetli eşim Bünyamin Tarık ÇELİK'e.

Hayatımı renklendiren, bana verilmiş en güzel hediye olan, anneliği tattıran minik yol arkadaşım, nergis çiçeğim uslu durarak bu süreçte bana çok büyük destek vermiş sevgili kızım Ruveyda ÇELİK'e

Beni yetiştiren bugünlere gelmemde emeği çok büyük olan maddi manevi her türlü desteklerini esirgemeyen babam Ali ALACA, annem Ayşe ALACA ve kardeşlerim Şeyma, Begüm ve Fahreddin'e ve kilometrelere rağmen her an desteğini hissettiğim Betül Ablacığıma

Bu hastanedeki eğitimime başladığım ilk günden itibaren beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım bana eş kıdemlikten çok kardeşlik eden canım eşkıdemlerim Eda, Taha, Nihal ve Gamze'ye ve tüm asistan doktor arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız hemşire arkadaşlarıma ve tüm hastane personelimize,

Çalışmalarımı yaparken biyokimya bölümünde bana her türlü yardımı yapan Dr. Ahmet KADO'ya

Tez sürecinin en zor zamanında yardımıma koşarak bu süreci kısa sürede iyi bir şekilde tamamlamama vesile olan eski intörnüm taze meslektaşım Dr. Aybike ASLANA

Sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Dr. Emine ÇELİK

İÇİNDEKİLER

YAZAR BİLDİRİMİ iii
BİLGİLENDİRME iv
TEŞEKKÜR v
İÇİNDEKİLER vi
KISALTMALAR viii
TABLO LİSTESİ ix
ŞEKİL LİSTESİ x
ÖZET xi
ABSTRACT xiii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. PREMATÜRİTE 3
2.1.1. Risk Faktörleri ve Önemi 3
2.2. PREMATÜRE BEBEKLERİN SORUNLARI 4
2.2.1. Solunum Sistemi Problemleri 4
2.2.2. Kardiyovasküler Sistem 5
2.2.3. Santral Sinir Sistemi 5
2.2.4. Gastrointestinal Sistem 6
2.2.5. Oftalmolojik Sorunlar 6
2.2.6. Enfeksiyon 7
2.3. BÖBREK GELİŞİMİ 8
2.4. BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ 8
2.4.1. Glomeruler Filtrasyon Hızı 8
2.4.2. Proteinuri-Mikroalbüminüri 9
2.5. PREMATÜRİTENİN RENAL ETKİLERİ 10
2.5.1. Prematürite ve Böbrek Gelişimi 10
2.5.2. Prematüritenin Neonatal Dönem Renal Etkileri 10
2.5.3. Prematüritenin Uzun Dönem Renal Etkileri 11
2.5.4. Prematüre Bebeklerde Böbrek Fonksiyonları İle İlişkili Faktörler 12
3. GEREÇ ve YÖNTEM 15
3.1. OLGULARIN SEÇİMİ 15
3.2. VERİ TOPLANMASI 16
3.3. LABORATUVAR VERİLERİ 17
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 17
4. BULGULAR 18

5. TARTIŞMA 23
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 29
KAYNAKLAR 30
EKLER 38
EK 1. ÇALIŞMA VAKA KAYIT FORMU 38
EK 2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU 39

KISALTMALAR

ABH	Akut Böbrek Hasarı
ADDA	Aşırı Düşük Doğum Ağırlığı
AGA	Gestasyon Yaşına Uygun
ANS	Antenatal Steroid
Ark	Arkadaşları
BPD	Bronkopulmoner Displazi
cm	Santimetre
ÇDDA	Çok Düşük Doğum Ağırlığı
DA	Doğum Ağırlığı
DDA	Düşük Doğum Ağırlığı
DOHaD	Sağlık ve Hastalığın Gelişimsel Kökenleri
GFH	Glomerül Filtrsayon Hızı
GH	Gestasyon Haftası
GM	Germinal Matriks
gr	Gram
GY	Gestasyon Yaşı
IUBK	İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı
IVK	İntraventriküler Kanama
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
Kg	Kilogram
ml	Mililitre
ml/sa	Mililitre/Saat
NEK	Nekrotizan Enterokolit
NSAID	Nonsteroid Antienflamatuar
O2	Oksijen
PDA	Patent Duktus Arteriozus
RDS	Respiratuvar Distres Sendromu
ROP	Prematüre Retinopatisi
SGA	Gestasyon Yaşına Göre Küçük
TND	Türk Neonatoloji Derneği

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Prematürelerde sık rastlanan kısa ve uzun dönem komplikasyonlar. 7
Tablo 2.2. Prematüre bebeklerde gestasyon yaşına göre ortalama GFH değerleri, ml/dk/1.73 m^2 11
Tablo 4.1. Çalışma ve kontrol grubunun prenatal ve natal özellikleri. 18
Tablo 4.2. Çalışma ve kontrol grubunun postnatal özellikleri. 19
Tablo 4.3. Çalışma ve kontrol grubunun 12-36 aydaki yaş, muayene ve böbrek fonksiyonları. 20
Tablo 4.4. Çalışma grubunda prenatal ve natal özelliklerinin GFH üzerindeki etkisi. 21
Tablo 4.5. Çalışma grubunda postnatal özelliklerin GFH üzerindeki etkisi. 22

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Nefrogenezisi etkileyen faktörler. 14
Şekil 3.1. Çalışma dizaynı. 16

ÖZET

PREMATÜRE BEBEKLERİN UZUN DÖNEM BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

GİRİŞ: Her sene yaklaşık 15 milyon prematüre bebek dünyaya gelmektedir. Yenidoğan yoğun bakım alanındaki gelişmeler ile prematüre bebeklerin yaşam şansları artmıştır. Bununla beraber bu bebekler uzun dönem kronik hastalıklar açısından da risk altındadır. Nörolojik, solunumsal ve kardiyovasküler sistem sorunlarının yanında son yıllarda renal sistem problemleri gündeme gelmiştir. Brennerin azalmış nefron hipotezine göre doğuştan eksik nefron ile doğan prematüreler postnatal faktörlerin de ekstra etkisi ile akut ve kronik böbrek hastalığı açısından risk altındadır (1,2).

AMAÇ: Çalışmamızda prematüre doğmuş bebeklerin 12-36 aydaki böbrek fonksiyonlarını değerlendirmeyi ve böbrek fonksiyonlarına etki edebilecek antenatal ve postnatal faktörleri belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışma Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yüksek Riskli Bebek İzlem polikliniğinde Şubat 2021 - Aralık 2021 tarihleri arasında gerçekleştirildi

Çalışmaya Ocak 2018- Aralık 2019 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesinde, 32 gestasyon haftası ve altı doğup, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş bebekler doğumhane kayıtlarından belirlendi. Bu bebeklerden sağlıkla taburcu edilmiş konjenital böbrek veya herhangi kromozomal anomalisi olmayan düzeltilmiş 12-36 ay arası bebekler belirlenerek çalışmayı kabul eden 75 bebek çalışma grubuna dahil edildi. Sağlıklı gebelik sonucunda term doğmuş 12-36 aylık 50 bebek kontrol grubu olarak alındı. Çalışma ve kontrol grubunun antropometrik ölçümleri ve fizik muayeneleri yapıldı. Serum kreatinin, üre ve sistatin C düzeyleri ile idrarda kreatinin ve mikroalbümin düzeyleri çalışıldı. Çalışma ve kontrol gruplarının antenatal ve postnatal faktörleri hastanenin bilgi kayıt sisteminden bakılarak not edildi.

BULGULAR: Çalışmamıza 12-36 ay arası 75 preterm doğum öykülü ve 50 term doğum öykülü toplamda 125 çocuk dahil edildi. Hesaplanan ortalama GFH düzeyleri, çalışma grubunda 102,70±21,06 ml/dk/1.73m2, kontrol grubunda 105.33±19,02 ml/dk/1.73m2 idi. Gruplar arasında ortalama GFH değerleri açısından anlamlı bir fark yoktu (p = 0,479). Mikroalbüminüri çalışma grubunun %26'sında, kontrol grubunun ise %22'sinde saptandı (p = 0,554). İki grubun glomerül filtrsayon hızı (GFH) ve mikroalbüminüri değerleri benzerdi, anlamlı fark saptanmadı. Preterm grubun antenatal faktörlerinin (antenatal steroid, preeklamsi, erken membran rüptürü, gestasyonel diyabet, hipotiroidi) böbrek fonksiyonları üzerine anlamlı bir etkisi yoktu. Postnatal faktörlerden gestasyon haftası, intrauterin gelişim geriliği, bronkopulmoner displazi (BPD), nefrotoksik antibiyotik kullanmanın böbrek fonksiyonlarına anlamlı etkisi saptanmadı. Patent duktus arteriozus tedavisi için ibuprofen ve BPD için steroid kullanımının GFH düzeylerini anlamlı olarak azalttığı saptandı (sırasıyla, p=0.027 ve p=0.042).

SONUÇ: Çalışmamızda prematüre bebeklerin 12-36 aydaki böbrek fonksiyonları term bebeklerle benzer saptandı. Prematüre bebeklerdeki azalmış nefron sayısı ve diğer nefronlarda kompansatuar hiperfiltrasyon gelişmesi sonucunda erken dönemde böbrek fonksiyonlarının korunduğu ancak uzun dönemde glomeruloskleroz riskinin artabileceği değerlendirilmiştir. Ayrıca prematüre bebeklerde sık kullanılan ibuprofen ve steroidin böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi saptanmıştır. Bu nedenlerle prematüre bebeklerin uzun dönem böbrek fonksiyonlarının izlemi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Prematürite, Glomerül filtrasyon hızı, mikroalbüminüri

ABSTRACT

EVALUATION OF LONG-TERM KIDNEY FUNCTIONS OF PRETERM INFANTS

INTRODUCTION: Approximately 15 million premature babies are born every year. With the developments in neonatal intensive care, the survival chances of premature babies have increased. However, these babies are also at risk for long-term chronic diseases. In addition to neurological, respiratory and cardiovascular system problems, renal system problems have come to the fore in recent years. According to Brenner's diminished nephron hypothesis, premature babies born with congenitally missing nephrons are at risk for acute and chronic kidney disease with the extra effect of postnatal factors. (1)(2)

OBJECTIVE: In our study, we aimed to evaluate the kidney functions of premature babies at 12-36 months and to determine the antenatal and postnatal factors that may affect the kidney functions.

MATERIALS and METHODS: This study was carried out in Istanbul Medeniyet University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, High-Risk Baby Follow-up Clinic between February 2021 and December 2021.

Babies born at 32 weeks of gestation and below between January 2018 and December 2019 and followed up in the Istanbul Medeniyet University Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital neonatal intensive care unit (NICU) were determined from the delivery room records. Among these babies, 75 preterm baby who accepted the study were included in the study at an age of corrected 12-36 months who were discharged with good health, without congenital kidney or any chromosomal anomaly. Healthy 50 babies aged 12-36 months, with normal birth weight according to the term gestational week, were taken as the control group. Anthropometric measurements and physical examinations of the patient and control groups were performed. Serum creatinine, urea and cystatin C levels and urinary creatinine and microalbumin levels were studied.

Antenatal and postnatal factors of the patient and control groups were noted by looking at the hospital's information registry system.

RESULTS: A total of 125 children (75 preterm and 50 term infants) aged 12-36 months were included in our study. The calculated mean GFR levels were 102,70±21,06 ml/min/1.73m2 in the study group and 105,33±19,02 ml/min/1.73m2 in the control group. There was no significant difference between the groups in terms of mean GFR values (p = 0.479). Microalbuminuria was detected in 26% of the study group and 22% of the control group (p = 0.554).Glomerular filtration rate (GFR) and microalbuminuria values of the two groups were similar, no significant difference was found. Antenatal factors (antenatal steroid, preeclampsia, premature rupture of membranes, gestational diabetes, hypothyroidism) in the preterm group did not have a significant effect on kidney functions. There was no significant effect of postnatal week of gestation, intrauterine growth retardation, bronchopulmonary dysplasia (BPD), and use of nephrotoxic antibiotics on kidney functions. It was determined that the use of ibuprofen for patent ductus arteriosus (p=0.027) and the use of steroids for BPD (0.042) significantly reduced kidney functions.

CONCLUSION: In our study, the kidney functions of premature babies at 12-36 months were found to be similar to term babies. As a result of the decreased number of nephrons in premature babies and compensatory hyperfiltration in other nephrons, it has been evaluated that renal functions are preserved in the early period, but the risk of glomerulosclerosis may increase in the long term. In addition, negative effects of ibuprofen and steroids, which are frequently used in premature babies, on kidney functions were determined. For these reasons, it is important to monitor the long-term kidney functions of premature babies.

Keywords: Prematurity, glomerular filtration rate, microalbuminuria

1. GİRİŞ

Dünya çapında erken doğum insidansının yaklaşık yüzde 10 olduğu tahmin edilmektedir (Avrupa'nın bazı bölgelerinde yüzde 5, Afrika'nın bazı bölgelerinde yüzde 18 arasında değişmektedir) (1, 2). Her yıl yaklaşık 15 milyon çocuk erken doğmaktadır (12 ila 18 milyon arasında) (1, 2). Ülkemizde Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü verilerine göre 2020 yılında canlı doğumların %7.7'si düşük doğum ağırlıklı, %11'i preterm doğumdur (3). Perinatal ve neonatal bakım alanındaki olumlu gelişmelere paralel olarak yüksek riskli yenidoğanların yaşam oranı yükselmiştir. Türk Neonatoloji Derneği'nin (TND) 2019 yılında gerçekleştirdiği çalışmanın verilerine göre gestasyonel yaş (GY) ve doğum ağırlığına (DA) göre yaşama oranları, <1000 gram (gr) bebeklerde %74,6; 1000 - 1499 gr bebeklerde %92,6 dır (4). Ancak artan yaşama oranları ile birlikte prematüre bebeklerde görülen uzun dönem morbiditeler önemli bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır.

Nefrogenez yaklaşık 5'inci gestasyon haftasında başlar ve 34-36 haftaya kadar devam eder. Nefrogenezisin %60'ı 3üncü trimesterda tamamlanır (5). Prematüre bebekler tamamlanmamış bir nefrogenezle doğmakta, extrauterin oluşan nefronlar ise termlere göre daha az ve anormal yapıda olmaktadır (6). Brenner'in hipotezine göre nefron sayısındaki azalma ile beraber artan metabolik gereksinimleri kompanse etmek için tek nefronun glomerül filtrasyon hızı (GFH) artar (7). Bu telafi edici artış, toksinleri ve metabolizmanın son ürünlerini ortadan kaldırma ihtiyacına bir yanıttır. Bu telafi edici durum uzun dönemde glomerüler hipertansiyon, glomerüloskleroz ve böbrek fonksiyonlarında ilerleyici bir düşüşe yol açabilir (8,9).

Barker'ın Sağlık ve Hastalığın Gelişimsel Kökenleri (DOHaD) hipotezine göre birçok yetişkin hastalığının kökeni fetal yaşamdan kaynaklanır (10). Bu sonuç ilk olarak düşük doğum ağırlığı ve yetişkin hipertansiyonu arasındaki epidemiyolojik ilişkilerden çıkarılmıştır (11). Bu fetal programlanma prematüre bebeklerde yaşamın ilerleyen dönemlerinde koroner arter hastalığı (11), hipertansiyon (12) ve obezite (13) gelişmesi ile gösterilmiştir. Ayrıca 2 milyonda fazla düşük doğum ağırlıklı (DDA) bebeğin yer aldığı bir sistematik değerlendirmede, kronik böbrek hastalığı gelişme riskinin 1.73 oranında arttığı saptanmıştır (14).

Prematüre bebeklerde azalmış nefron sayıları ve sınırlı işlev, postnatal faktörlerin böbrek fonksiyonlarına etkisinin daha da ağırlaşmasına yol açabilir. Kardiyovasküler

dekompansasyon, hipotansiyon, asfiksi, kan kaybı, sepsis veya patent duktus arteriyozus (PDA) gibi faktörlerin renal perfüzyon bozukluğuna ve böbrek hasarına yol açabileceği gösterilmiştir (15). Ayrıca prematüre bebeklerde sık kullanılan antibiyotikler, nonsteroid anti-inflammatuar ilaçlar ve diüretikler gibi nefrotoksik ilaçlar böbrek hasarı riskini artırır (16, 17).

Prematüre bebeklerde uzun dönem kardiyopulmoner ve nörogelişimsel sonuçlar iyi gözetim altındayken, renal etkiler daha az dikkate alınmıştır. Prematüreliğin neonatal sonuçları tanımlanmış olsa da çocukluk döneminde böbrek fonksiyonu üzerindeki uzun vadeli etkileri henüz tam olarak belirlenmemiştir.

Bu çalışmanın amacı prematüre bebeklerin uzun dönemdeki böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek ve böbrek fonksiyonlarına etki edebilecek risk faktörlerini belirlemektir. Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla prematüre bebeklerin uzun dönem böbrek fonksiyonlarını inceleyen Türkiye'deki ilk çalışmadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PREMATÜRİTE

Gestasyonel yaş (GY), annenin son adet tarihinin ilk günü ile doğuma kadar geçen gün arasındaki hafta sayısı olarak tanımlanır. Bir başka deyişle, gestasyonel yaş; gebe kalma tarihinden önceki 14 gün ile doğum tarihi arasındaki farktır. Gestasyonel yaş, kadın doğum hekimi açısından obstetrik riskleri, neonatolog açısından ise yüksek riskli bebekleri belirlemek için kullanılan önemli parametrelerden biridir (18).

Prematürite 37 gestasyonel haftadan (259 günden) önce doğan bebekler olarak tanımlanır. Farklı prematürelik dereceleri, gestasyon yaş veya doğum ağırlığı (DA) ile tanımlanır. Prematürite haftasına (GH) göre şu şekilde tanımlanır (18).

- Aşırı derecede erken preterm: ≤28 hafta
- Çok erken preterm: 28 hafta ile 31 hafta 6/7 gün
- Orta derecede erken preterm: 32 hafta ile 33 hafta 6/7 gün
- Geç preterm: 34 hafta ile <36 hafta 6/7 gün

Doğum ağırlığına göre yapılan sınıfladırma

- Düşük doğum ağırlığı (DDA): 1500 - 2500 gr
- Çok düşük doğum ağırlığı (ÇDDA): 1000 - 1499 gr
- Aşırı düşük doğum ağırlığı (ADDA): < 1000 gr

2.1.1. Risk Faktörleri ve Önemi

Prematürite doğumun (PTD) birçok nedeni mevcuttur. PTD'lerin %70 ile %80'i spontandır. Bunların %40 ile %50'si preterm eylem, %20 ile %30'u ise doğum eylemi öncesi membran rüptürü nedeniyledir. Nadiren de servikal yetmezlik spontan PTD (sPTD) ile sonuçlanır. PTD'lerin kalan %20 ile %30'u iyatrojeniktir (19). Buna annenin veya fetüsün sağlığını tehlikeye atan maternal veya fetal sorunlar (preeklampsi, plasenta previa, ablasyo plasenta, fetal büyüme kısıtlaması, çoğul gebelik, prenatal bakım azlığı, genç-ileri anne yaşı, yardımcı üreme teknikleri, oligohidroamniyoz, düşük öyküsü) neden olmaktadır (19).

Prematüre bebeklerin %84'ü 32-36 gestasyonel hafta arası, %10'u 28-32 gestasyonel hafta arası, %5'i de 28 gestasyonel haftanın altında doğmaktadır (1). Amerika birleşik devletlerinde 2019 yılındaki doğumların yaklaşık %10'u preterm doğum olup bunların da yaklaşık 6,5'nin 28 hafta altında olduğu tespit edilmiştir (20). Her yıl yaklaşık

1 milyon çocuk prematürite ile ilişkili komplikasyonlar nedeniyle ölmektedir. Küresel olarak, prematürite 5 yaşın altındaki çocuklarda önde gelen ölüm nedenidir (21). Türkiye'de ise neonatal ölüm oranları 2000 yılında binde 17'iken neonataoloji alanındaki gelişmelere paralel olarak 2020 yılında binde 5,5'e kadar düşmüştür (3). Gestasyon yaşı 25 hafta veya daha düşük doğan bebekler yaklaşık %50 ile en yüksek ölüm oranına sahiptir. Bu bebekler hayatta kalırlarsa ciddi morbiditeler açısından yüksek risk altındadır (22).

2.2. PREMATÜRE BEBEKLERİN SORUNLARI

Prematüre doğmaya bağlı gelişen komplikasyonların insidansı ve şiddeti GY ve DA ile ters orantılı olarak artar. Komplikasyonların çoğu olgunlaşmamış organ sistemlerinin işlev bozukluğu ile ilgilidir. Bazı durumlarda komplikasyonlar tamamen düzelse de devam eden organ hasarları da görülebilir. Bu önemli komplikasyonlar aşağıda belirtilmiştir.

2.2.1. Solunum Sistemi Problemleri

Prematüre bebeklerde en sık solunum komplikasyonları; respiratuar distres sendromu (RDS), prematürite apnesi ve bronkopulmoner displazi (BPD) dir.

Prematüre bebekler akciğer gelişimini tamamlayamadan doğmakta, buna bağlı olarak yetersiz sürfaktan üretimi sonucu azalmış kompliyans, azalmış akciğer volümü, yetersiz gaz değişimi ile karakterize Respiratuvar Distres Sendromu (RDS) gelişmektedir. RDS doğum sonrası erken dönemde solunum sıkıntısı (takipne, inleme, siyanoz, oksijen ihtiyacı); akciğer grafisinde klasik buzlu cam görünümü ve hava bronkogramı ile karakterize klinik bir durumdur (23). Hastaların çoğunda oksijen ihtiyacı vardır. Ağır vakalarda sürekli pozitif havayolu basıncı (Contnous Positive Airway Pressure/CPAP) desteği, daha ağır vakalarda ise endotrakeal entübasyon, mekanik ventilasyon veya ekzojen sürfaktan tedavisi gerekebilir (24).

BPD, prematüre bebeklerde akciğerde gelişimin bozulması ve hasarlanmaya bağlı kronik akciğer hastalığı durumudur. BPD'nin etiyolojisinde inflamasyon, mekanik ventilasyon, oksijen toksisitesi ve enfeksiyona bağlı gelişen akciğer hasarı sonucu akciğer gelişiminin bozulması gibi birçok faktör rol alır. Doğum ağırlığı <1250 g olan bebekler, BPD vakalarının yüzde 97'sini oluşturur. Aşırı erken doğmuş bebekler için (GY<28 hafta), BPD insidansı yaklaşık yüzde 40'tır ve GY azaldıkça risk artar (25).

Klinik olarak BPD, doğum sonrası 28. günde veya 36 gestasyonel haftada oksijen takviyesi gereksinimi ile tanımlanır. Yıllar içinde çeşitli tanımlar geliştirilmiştir ancak en sık kullanılan 2001 yılında National Institute of Child Health and Human Development

(NICHD) çalıştayında BPD şiddeti, gestasyon yaşı ve postmenüstriyel yaşı dikkate alan bir sınıflama (26) aşağıda belirtilmiştir.

	Gebelik yaşı < 32 hafta	**Gebelik yaşı > 32 hafta**
Değerlendirme zamanı	Postmenstrüel 36.haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)	>28.gün-<56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)
Hafif BPD	En az 28 gün ≥%21 O2 gereksinimi + PM 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O2 gereksiniminin olmaması	En az 28 gün ≥%21 O2 gereksinimi + Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O2 gereksiniminin olmaması
Orta BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O2gereksiniminin olması	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O2 gereksiniminin olması
Ağır BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ≥%30 O2 gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ≥%30 O2 gereksinimi veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi

2.2.2. Kardiyovasküler Sistem

Prematüre doğan bebeklerde en sık görülen kardiyak komplikasyon duktus arteriozusun kapanmasındaki gecikme (PDA) dır. PDA'nın fizyolojik sonuçları soldan sağa şantın boyutuna ve kalp ve akciğerlerin şanta verdiği yanıta bağlıdır. Pulmoner dolaşımda yüklenme ve sistemik hipoperfüzyon bulguları hemodinamik anlamlı (HA) PDA olarak kabul edilir. Hemodinamik anlamlı PDA ÇDDA bebeklerin yaklaşık yüzde 30'unda görülür (27). Bu bebekler pulmoner ödem ve kanama, intraventriküler kanama (IVK) ve BPD açısından risk altındadır. PDA'nın neden olduğu diastolik çalma sonucu sistemik kan akımı ve renal perfüzyon bozulabilmektedir. PDA yönetiminde konservatif yaklaşım, destek tedavisi, siklooksijenaz inhibitörleri (indometazin, ibuprofen ve parasetamol), perkütan transkateter oklüzyonu ve cerrahi ligasyon gibi yaklaşımlar kullanılmaktadır.

2.2.3. Santral Sinir Sistemi

Germinal matriks (GM), fetal beyinde nöronal ve glial öncü hücrelerin beyin dokusuna dağılmadan önce çoğaldığı yoğun vasküler ağa sahip bir yapıdır. Prematüre bebeklerde bu damar ağı oldukça frajildir ve kanamaya yatkındır. Ortaya çıkan kanamalar kolaylıkla ependimal tabakayı geçerek ventrikül içine ulaşabilir (intraventriküler kanama

(IVK). GMK-İVK insidansı %20-25 civarında bildirilmektedir. GMK-İVK sıklığı matürite ile ters orantılıdır ve 32. GH ve 1500 gramın altında doğan preterm bebeklerde sıktır (28).

GMK-İVK'ya bağlı birincil beyin hasarı ve takiben gelişen enflamasyona bağlı ikincil beyin hasarı (beyaz cevher hasarı ile karakterize) oluşur. Uzun dönemde gebelik haftası, eşlik eden morbiditeler ve GMK-İVK'nın şiddetine bağlı olarak serebral palsi, nöro-sensöryel gerilik (kognitif / motor / işitme / görme problemleri) ortaya çıkabilir (29).

2.2.4. Gastrointestinal Sistem

Prematüre bebekler emme yutma reflekslerinin immatür olması, gastrik ve intestinal motilitenin yetersizliği nedeniyle beslenme intoleransına yatkındır. Özellikle ÇDDA bebeklerde parenteral beslenme yoluyla bebeğin gestasyonel haftasına göre uygun miktarda ve uygun içerikte (protein, lipid, yağ, vitamin ve mineral) beslenme yapılması optimal büyümenin sağlanması için gereklidir.

Nekrotizan enterekolit (NEK) yenidoğan bebeklerde en sık görülen gastrointestinal acil durumlardan biridir. Nekrotizan enterokolit genellikle kanlı dışkı, beslenme intoleransı ve distandü, hassas bir karın ile kendini gösterir. Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte şiddetli inflamasyon, enterik gaz oluşturan organizmaların invazyonu ve gazın barsak duvarı ve portal venöz sisteme diseksiyonu ile ilişkili bağırsak mukozasının iskemik nekrozu ile karakterize bir hastalıktır (30). NEK öncelikle sağlıklı, büyüyen ve beslenen ÇDDA prematüre bebeklerde de görülür. Etkilenen bebeklerin büyük çoğunluğu 32 gestasyon haftasının altındaki prematürelerdir. Erken tanı ve tedaviyle bile mortalite oranı %15-30 civarındadır (31).

2.2.5. Oftalmolojik Sorunlar

Prematüre retinopatisi (ROP), retinal vaskülarizasyonu tamamlanmamış olarak doğan prematüre bebeklerin retinasında meydana gelen gelişimsel vasküler proliferatif bir bozukluktur. ROP, çocukluk çağında ciddi görme bozukluğunun önemli bir nedenidir. Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı azaldıkça hem insidans hem de şiddeti artar (32). ROP taraması için kriterler ülkelere göre değişiklik göstermektedir. Türk Neonatoloji Derneği GY < 34 hafta veya DA <1700 gram olan tüm bebekler ROP açısında taranmasını önermektedir. Ayrıca GY>34 hafta veya DA>1700 gram olup kardiyopulmoner destek tedavisi almış bebeklerin veya klinisyenin ROP açısından riskli gördüğü bebeklerin de taranması önerilmiştir (33).

2.2.6. Enfeksiyon

Erken doğmuş bebeklerde sepsis olasılığı yaklaşık 4 kat daha fazladır ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin neredeyse %25'inde görülür. Kalıcı intravasküler kateterler, endotrakeal tüpler, belirgin şekilde azalmış serum immünoglobulin seviyelerinden ötürü prematüre bebeklerde sepsis oranı yüksektir. Neonatal sepsis klinik bulguların ortaya çıkış zamanına göre erken başlangıçlı sepsis ve geç başlangıçlı sepsis olmak üzere ikiye ayrılır. Erken başlangıçlı sepsis yaşamın 3. gününden (<72 saat) önce, geç başlangıçlı sepsis yaşamın 4-30. günlerinde gelişir (34). Yenidoğan sepsisinde bulgu ve semptomlar genellikle nonspesifiktir. Beslenme güçlüğü, huzursuzluk, ateş veya hipotermi, hipotoni, apne, sarılık, hipotansiyon, dolaşım bozukluğu, peteşi, purpura ve enfeksiyon ile ilişkili deri lezyonları görülebilir. Tanı için en özgün yöntem patojen organizmanın kandan izole edilmesidir. Ancak kan kültüründe üreme olmaması tanıyı ekarte ettirmez. Bu nedenle tanı için, klinik değerlendirme ve lökosit sayımı, total nötrofil sayımı, immatür polimorfonükleer lökositlerin matür ya da total lökositlere oranı, trombosit sayısı, C-reaktif protein (CRP) veya prokalsitonin (PCT) gibi laboratuvar bulguları da kullanılmaktadır (35). Sepsiste rutin kültürler alındıktan sonra hızlıca geniş spektrumlu parenteral antibiyoterapi başlanmalıdır. Antibiyoterapi yanında destekleyici tedavi de önemli rol oynar.

Prematüre bebeklerde görülen komplikasyonlar Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Prematürelerde sık rastlanan kısa ve uzun dönem komplikasyonlar (36).

Etkilenen sistem	Kısa dönem komplikasyonlar	Uzun dönem komplikasyonlar
Solunum sistemi	Respiratuar distres sendromu Apne Hava kaçağı	Bronkopulmoner displazi Reaktif hava yolu hastalıkları
Kardiyovasküler sistem	Patent duktus arteriozus Hipotansiyon	Pulmoner hipertansiyon
Santral sinir sistemi	Konvülsiyonlar İntraventiküler kanamalar Hidrosefali	Serebral palsi Hidrosefali Nörogelişimsel bozukluklar
Gastrointestinal sistem	Nekrotizan enterokolit Beslenme intoleransı Gastroözofageal reflü	Büyüme ve gelişme geriliği Kısa bağırsak sendromu
Hematolojik	Anemi, sarılık, polisitemi Trombositopeni Koagulasyon bozukluklukları	
Oftalmolojik	Prematüre retinopatisi	Strabismus, myopi, görme kaybı
Üriner sistem	Elektrolit dengesizliği Böbrek yetmezliği	Hipertansiyon Kronik böbrek hastalığı
Diğer	Hipotermi Hipoglisemi Enfeksiyonlar	

2.3. BÖBREK GELİŞİMİ

İntrauterin böbrek gelişimi Wolf kanalının ortaya çıkması ile başlar ve üç safhada gerçekleşir: pronefroz, mezonefroz ve metanefroz. Birkaç tübüler yapıdan ibaret nonfonksiyonel pronefroz 3. haftada ortaya çıkıp 4. haftanın sonlarına doğru kaybolurken, mezonefroz ortaya çıkar (37). Mezonefroz 20 çift glomerül-tübüler sistemden oluşur ve idrar oluşturma kapasitesine sahiptir. Mezonefroz, metanefrozun görev yapmaya başladığı 11-12'nci haftalarda kızlarda kaybolurken, erkeklerde bu yapıdan üreme organları gelişir (37). Kalıcı böbreğin gelişimi, metanefroz, Wolf kanalından üreter tomurcuğunun büyümesiyle yaklaşık 30. gebelik gününde başlar. Nefronların çoğu, 20'nci haftadan başlayarak 34 ila 36. gebelik haftalarına kadar oluşur. Nefronların %60'ı gebeliğin son trimesterinde oluşur(38). Termde genellikle 300.000 ila bir milyonun üzerinde nefron vardır ve bu sayı doğum ağırlığıyla yakından ilişkilidir (39).

Mezonefron ve metanefronların gelişmesiyle beraber yaklaşık 9. gestasyonel haftada idrar üretimi başlar (40). 20'nci haftada fetal böbrekler günde 800 ml idrar üreterek amniyon sıvısının %80'ini oluşturur (41). Fetal idrar üretim hızı 20-25. haftada ortalama 2-5ml/saat, 26-30. haftada 5-10 ml/saat ve 30-40. haftada 15-30 ml/saat olarak bildirilmiştir (41). Sağlıklı bir insanda kardiak outputun yaklaşık %25'i böbreklere giderken, intrauterin hayatta kan akımının %3'ü böbreklere gider (41). Rahim içinde, renal vasküler direnç yüksek, renal kan akışı ve glomerüler filtrasyon hızı (GFH) düşüktür. Zira fetüste toksik metabolitlerin uzaklaştırılması plasenta aracılığı ile sağlanır (42).

2.4. BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

2.4.1. Glomeruler Filtrasyon Hızı

Böbrek, başta azotlu atıkların yok edilmesi olmak üzere sıvı, elektrolit, asit-baz ve mineral dengesinin düzenlenmesi; kan basıncının kontrolü; eritropoietin ve diğer hormonların sentezi ve salgılanması gibi birçok fizyolojik işlevde rol alır. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), böbreğin bu çeşitli işlevleri yerine getirme yeteneğinin en iyi göstergesi olarak kabul edilir. Her iki böbreğin tüm nefronlarında birim zamanda üretilen glomerüler filtrat miktarına GFH denir. Gerçek GFH insanlarda doğrudan ölçülemez. Bunun yerine, esas olarak glomerüler filtrasyon ile elimine edilen eksojen veya endojen filtrasyon belirteçlerinin klirens ölçümlerinden veya serum seviyelerinden belirlenir.

Normal GFH seviyeleri yaş, cinsiyet ve vücut büyüklüğüne göre değişir. GFH, bebeklikten itibaren büyüdükçe artar ve iki yaşında yetişkin değerine yaklaşır. 2 yaş üzeri çocuklarda normal GFH ≥90 mL/dk/1.73 m^2'dir.

GFH hesaplanacak markerin ideal olarak plazmada üretilen, glomerüllerden serbestçe süzülen, renal tübüller tarafından reabsorbe ya da sekrete olmayan bir madde olması gerekmektedir. İnülin bu kriterleri karşılamasına rağmen pahalılık ve erişim zorluğundan ötürü pratikte kullanılmamaktadır.

Rehberg, klirens özelliklerinden dolayı serum kreatinin ölçümlerinin GFH belirlemek için kullanılabileceğini öne sürmüştür (43). Daha sonraki çalışmalarda, bazı kısıtlılıkları gösterilse de, serum kreatinin ölçümleri maliyet ve kolaylık nedeniyle kullanılmaya devam etmektedir. Doğumdan hemen sonra ölçülen kreatinin, maternal kreatinini yansıtır (44). Ayrıca, böbrek tübüllerinde kreatinin pasif bir geri emilimi vardır ve bu da GFR hesaplamasında yanlışlıklara yol açabilir. Bazı proteinler ve yenidoğan döneminde fizyolojik olarak yükselen bilirubin sonucu olarak kreatinin yüksek ölçülebilir. Son olarak, kreatinin kas kütlesi ve kas kaybından etkilenebilir (45). Bu nedenlerle, kreatinin ölçümleri analitik duyarlılıktan yoksun ve özellikle küçük bebeklerde böbrek fonksiyonunu doğru bir şekilde belirlemede sınırlı değere sahiptir.

Sistatin C (CysC), hücre metabolizmasının bir ürünüdür ve böbrek fonksiyonunun daha güvenilir bir biyobelirteci olarak giderek daha fazla kabul görmektedir (45). Sistatin C, tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit bir oranda üretilir, glomerül tarafından serbestçe filtrelenir ve böbrek tübüllerinde yeniden emilmez, bu da onu GFR'nin ideal bir biyobelirteç ölçüsü haline getirir. CysC ayrıca kas kütlesinden bağımsızdır ve yenidoğanda maternal CysC seviyeleri ile korele değildir (44). Nakhjavan ve ark. yaptığı sistematik bir incelemede, CysC'nin geleneksel tanı ölçütlerine uygun bir alternatif olabileceği ve çocuklarda akut böbrek hasarı (ABH) tahmini için kabul edilebilir bir prognostik değer olduğu sonucuna varmıştır (46). Sistatin C'nin postnatal yaş, cinsiyet ve kas kütlesinden etkilenmediği gösterilmiştir (47). Ancak sistatin c ölçümü yüksek maliyeti nedeniyle rutin laboratuvar testi olarak kullanılmamaktadır.

2.4.2. Proteinuri-Mikroalbüminüri

Proteinüri varlığının ve ciddiyetinin çocuklarda azalan böbrek fonksiyonunun göstergesi olduğuna dair kanıtlar vardır. 2 yaşından büyük çocuklarda idrar protein/kreatinin oranının 0,2 mg/mg altında olması normal değer olarak kabul edilmektedir (48).

İdrar albumin/keratinin oranı 30 mg/g altı normal, 30-300 mg/g orta derecede yüksek, 300 mg/g üstü ciddi yükseklik olarak değerlendirilmektedir (49).

2.5. PREMATÜRİTENİN RENAL ETKİLERİ

Prematüre doğum olduğunda organogenez bozulmakta ve gelişmeye başlamış organlarda çeşitli evrelerde duraksamalar olmaktadır. Preterm doğum sonucu bu gelişimsel adaptasyonlar ekstrauterin bir ortamda gerçekleşir. Bu organlarda fibroproliferasyon, dismorfik kılcal damarlar ile adaptif mikroyapısal değişikliklerde benzerlikler vardır (50, 51).

2.5.1. Prematürite ve Böbrek Gelişimi

Prematürite, gebelik haftasının düşüklüğü ile orantılı olarak nefron düzeneğinin bozulmasına sebep olur (5,7). Nefron donanımını bozan moleküler patolojik mekanizmalar çok faktörlüdür. Rodriguez ve arkadaşlarının prematüre bebek otopsileri üzerine yaptıkları çalışmada, prematüre bebeklerde nefrogenezin doğum sonrası yaklaşık 40 gün devam ettiği, term bebeklerde ve 40 günden fazla yaşayan prematüre bebeklerde aktif nefrogenezisin olmadığı saptanmıştır (6). Nefron üretimi, 23-24 haftalık doğan bir bebekte sadece 29-30.uncu haftaya kadar olabilir ancak normalde 36. haftaya kadar devam etmektedir. Sutherland ve arkadaşlarının 28 tane prematüre böbrek otopsisinin incelediği çalışmada prematüre böbreğinin daha az fonksiyonel nefron sayısında sahip olduğu ve %13'e kadar anormal yapıda böbrek olduğu bildirilmiş (52). Primatlarda yapılan bir başka çalışmada da prematüre doğanlarda glomerül oluşma hızının vaktinde doğanlara göre benzer olduğu ama böbrek gram başına düşen glomerül sayısının pretermlerde önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır (53). Gubhaju ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise ekstraüterin oluşan glomerüllerin preterm insan böbreğinde %1'den %13'e kadar değişen oranda; preterm babun böbreğinde %22'ye varan oranda anormal gelişim gösterdiği ve çoğunun nonfonksiyonel olduğu saptanmıştır (54).

2.5.2. Prematüritenin Neonatal Dönem Renal Etkileri

Glomerüler ve tübüler maturasyon prematürite ve postnatal yaş ile ilişkilidir. Doğum sonrası böbrek kan akımının artması ve damar direncinin düşmesi nedenli doğum sonrası ilk günler GFH artar. Doğumun ilk günlerinde böbrek kalp debisinin %2,5-4'ünü alırken, bu oran zamanla artarak 6 hafta içinde %15-18'e çıkar (%20-25 olan erişkin değerine yaklaşır). GFH günler içinde 10-20 ml/dk/1.73 m^2'den 30-40 ml/dk/1.73 m^2'ye yükselir ve 2 yıl içinde erişkin değeri olan 75 ml/dk/1.73 m^2'nin üstüne çıkar (Tablo 2.2) (15).

Tablo 2.2. Prematüre bebeklerde gestasyon yaşına göre ortalama GFH değerleri, ml/dk/1.73 m^2 (55).

Postnatal gün	27 hafta	28 hafta	29 hafta	30 hafta	31 hafta
7. gün	13.4	16.2	19.1	21.9	24.8
14.gün	16.2	19.1	21.9	24.8	27.6
21. gün	18	20.8	23.7	26.5	29.4
28.gün	21	23.9	26.7	29.6	32.4

Prematüre bebeklerde sodyumun tübüler geri emilimi ve idrar konsantrasyon kabiliyeti yetersizdir. Maksimum idrar osmolitesi termlerde 800 mOsm/L iken prematürelerde yaklaşık 400 mOsm/L dir (55). Prematüre tübülopatisi, çoğunlukla geçici bir "sızdıran tübül" durumunu ifade eden klinik bir tablodur. Aldosterona sınırlı yanıt sonucu, prematüre böbreklerin serbest su, elektrolitler, küçük proteinler ve bikarbonatı yeterince tutamadığı bir renal olgunlaşmamışlık durumudur (56). Bozulmuş renal konsantrasyon yeteneği serbest suyun artışına yol açarak ventilatör bağımlılığı, ödem ve BPD gelişme riskine neden olmaktadır (57). Bikarbonat, elektrolitler ve küçük proteinlerin kaybı metabolik asidoza, elektrolit dengesizliğine ve zayıf büyümeye yol açar.

Prematüre bebeklerde tamamlanmamış nefrogenezis, immatür otoregülasyon mekanizmaları ve uygulanan medikal tedaviler neticesinde neonatal akut böbrek hasarı (nABH) riski artmıştır. Kreatinin klirensinde sürekli aşırı düşüş olarak tanımlanan akut böbrek hasarının preterm yenidoğanlarda görülme oranı, gestasyon yaşına bağlı olarak %12 ila %48 oranında değişir (58, 59).

2.5.3. Prematüritenin Uzun Dönem Renal Etkileri

Bugüne kadar, prematürelik ile kronik böbrek hastalığı (KBH) arasındaki ilişkiyi doğrulayan prospektif, toplum temelli çalışma yoktur. Prematüre doğan birçok bebekte aynı zamanda IUBK, çoklu tıbbi problemler ve ilaca maruz kalma olduğu için prematüreliğin etkisini tek başına incelemek zordur. Bu karıştırıcılara rağmen, çalışmalar daha az glomerül ile daha yüksek proteinüri, hipertansiyon, kan basıncında tuz duyarlılığı ve ilerleyici KBH riski arasında güçlü ilişkiler olduğunu defalarca göstermiştir (60, 61).

Prematüre böbrekte nefron eksikliği, vasküler direncin fazlalığı, vasküler çap azalması ve mikrovasküler endotelyal disfonksiyon olduğuna dair kanıtlar vardır (62). Azalmış glomerüller üzerindeki artmış glomerüler kapiller basınç ve afferent renal arteriyollerin gelen basıncı ayarlama yeteneğinin azalması, kompansatuar glomerülomegali, hiperfiltrasyon, renin-angiotensin sisteminin (RAS) aktivasyonu yoluyla proteinüri ve zamanla glomerülosklerozile sonuçlanır (62).

Eriksson ve ark. yaptığı, 1924'ten 1944'e kadar doğan ve ölüme kadar takip edilen 20.000'den fazla kişiyi içeren geniş bir ulusal kayıt tabanlı çalışmada, hem prematüreliğin hem de DDA'nın artmış KBH riski ile ilişkili olduğu ve 34 haftadan önce doğan bebeklerde KBH gelişme riskinin 2,6 kat arttığı gösterilmiştir (63). Rodriguez-Soriano ve arkadaşlarının ÇDDA doğan çocuklar ile yaptıkları araştırmada ÇDDA grupla sağlıklı doğmuş grup arasında anlamlı GFH farkı saptanmıştır (64).

Preterm doğumu takiben uzun süreli böbrek fonksiyonu çalışmaları daha çok çocuklarda ve ergenlerde yapılmıştır. Bu nispeten kısa takip süresine rağmen, birçok çalışma preterm doğanlarda idrar albümin atılımında artış ve GFH'da azalma tanımlanmıştır (65, 66). Prematüre doğan bir adolesan kohortunda, DDA'lı bebeklerin mikroalbüminüri ve azalmış GFH'na sahip olma olasılığı 1,4 kat daha fazla; IUBK'ı olanlarda albüminüride 2,4 kat artış olduğu saptanmıştır (67). Çocuklukta başlayan KBH olan Japon çocuklar üzerinde yakın zamanda yapılan bir vaka kontrol çalışması, KBH vakalarının %21'inin DDA'na atfedilebileceğini ve prematürelik ile KBH arasında (GFR <90 ml/dk/1.73 m^2) güçlü bir korelasyon gözlemlendiğini bulunmuştur (68). Ek olarak, prematüre doğan bebeklerin böbrek ultrasonunda daha küçük böbreklere sahip oldukları görülmektedir, bu da aynı yaştaki kontrollere kıyasla azalmış nefron sayısını yansıtabilir (69).

2.5.4. Prematüre Bebeklerde Böbrek Fonksiyonları İle İlişkili Faktörler

Doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı nefron oluşumundaki başlıca belirleyiciler olmakla birlikte; preterm yenidoğanda prenatal ve postnatal maruziyetler böbrek hasarı riskini artırabilmektedir.

Anne sağlığı, genetik ve plasental vasküler biyoloji fetal nefrogenez dahil olmak üzere genel fetal gelişimde büyük rol oynar. Preeklampsi ve diyabet gibi plasental vasküler anormalliklere yol açan durumlar, çocuklukta KBH açısından yüksek risk taşıyan gestasyon haftasına göre küçük (SGA) bebeklerle sonuçlanabilir (69).

Prematüre yenidoğanlarda ekstrauterin büyüme kısıtlamasının (EUBK: büyüme beklentisinin 10. persentilinin altında büyüme olarak tanımlanır) da devam eden nefrogenez ve dolayısıyla yetişkin yaşamında böbrek fonksiyonu üzerinde önemli etkileri olması muhtemeldir (70). Bacchetta ve ark IUBK ve EUBK öyküsü olan 7 yaşındaki çocuklarla normal büyüme paterni olan çocukların böbrek fonksiyonlarını inceledikleri çalışmada iki grup arasında GFH açısından anlamlı fark saptanmıştır (71).

Antenatal steroidler (ANS), preterm doğumlarda uzun yıllardır rutin olarak uygulanmaktadır. ANS uygulamasının ortalama arteriyel basıncı, renal kan akışını ve

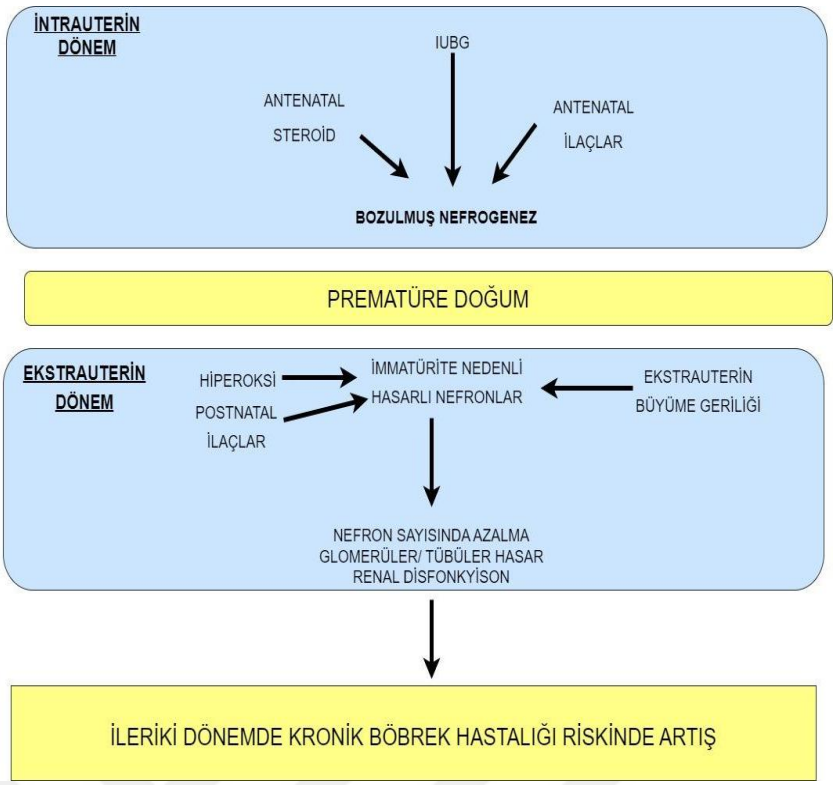
GFH' nı artırdığını gösterilmiştir (72). Bununla birlikte, hayvan çalışmalarında, gebeliğin erken ve orta dönemindeki ANS maruziyetinin fetal büyüme kısıtlaması ve nefron sayısında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (73). Bir primat çalışmasında, gebeliğin geç döneminde olan ANS maruziyetinin prematüre yenidoğanlarda böbrek hipertrofisine ve böbrekte gelişen glomerül sayısında bir artışa yol açtığı gösterilmiştir (74).

Preterm yenidoğanda, nefrojenezin halen devam ettiği yenidoğan döneminde, nefrotoksik ilaçların uygulanmasıyla nefrogenez daha da engellenebilmektedir. Cataldi ve arkadaşlarının yaptığı bir vaka kontrol çalışmasında, yaşamın ilk birkaç gününde daha fazla ilaç (antibiyotikler, nonsteroid anti-iflammatuar ilaçlar ve diüretikler) alan yenidoğanlarda ve daha fazla ilaç alan annelerde (antibiyotikler) akut böbrek yetmezliği prevalansının arttığı gösterilmiştir (75).

Preterm yenidoğanlarda, özellikle aşırı preterm doğanlarda görülen patent duktus arteriyozus'u kapatmak için prostaglandin inhibitörleri kullanılmaktadır. İndometasin ve ibuprofen gibi nonsteroid antiinflamatuar ilaçların (NSAID), özellikle gelişmekte olan böbreğe zarar verdiği bilinmektedir (76). Preterm yenidoğanda, NSAID'lerin doğumdan sonra GFH'ndaki normal artışı geciktirdiği ve idrar çıkışında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (77). Kent ve meslektaşları tarafından yapılan deneysel bir çalışmada, embriyonik 16 ila 20 günler arasında maternal indometasin veya ibuprofen'e maruz kalan sıçan yavrularında podosit ayak sürecinin silindiğini ve daha yüksek ilaç dozlarının daha şiddetli patolojiye yol açtığı gösterilmiştir (78).

Preterm yenidoğanda postnatal hiperoksiye maruz kalma, BPD ve prematüre retinopatisi gelişimi ile bağlantılıdır; bu koşulların her birinde bozulmuş anjiyogenez mevcuttur. Preterm doğum sonrası glomerüler vaskülarizasyonun da ekstrauterin ortamdaki hiperoksiden olumsuz etkilenip etkilenmediği araştırılmamıştır. Preterm doğanlarda devam eden glomerüler vaskülarizasyon sonucu böbrek oldukça vasküler bir organdır. İntrauterin nefrojenez sırasında fetal ortam nispeten hipoksiktir; düşük (%1-%3) oksijen konsantrasyonlarının hem vaskülojenez hem de tübülogenez için optimal olduğu gösterilmiştir (79). Preterm bebekler doğumdan sonra en azından atmosferik (%21) oksijen seviyelerine maruz kalmaktadır ve bu fizyolojik hiperoksi, yenidoğan döneminde ek oksijen kullanımıyla daha da artabilir. Bu nedenle, yüksek oksijen konsantrasyonlarının glomerüler kapiller gelişimi olumsuz etkileyeceği düşünülebilir (80). Yzydorczyk ve arkadaşları doğum sonrası nefrojenez döneminde hiperoksiye maruz kalan yetişkin sıçanlarda (25-35 haftalık) nefron oluşumunun %25 oranında azaldığını göstermiştir (81).

Nefrogenezisi etkileyen faktörler Şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Nefrogenezisi etkileyen faktörler (5).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

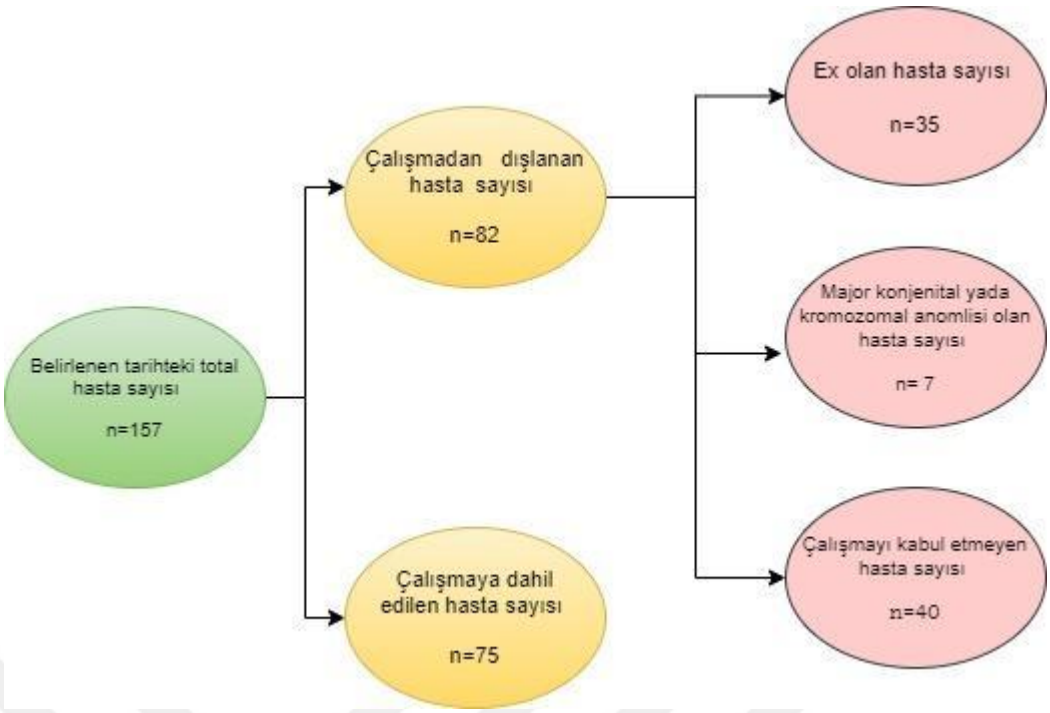
Bu kesitsel gözlemsel çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi yenidoğan polikliniğinde Şubat 2021 - Aralık 2021 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışma protokolü İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı ve Helsinki deklarasyonu prensiplerine göre yapıldı(karar no:2021/0065).

3.1. OLGULARIN SEÇİMİ

Ocak 2018- Aralık 2019 yılları arasında doğmuş ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde izlenmiş gestasyon yaşı 32 hafta ve altında olan 157 prematüre bebeğin hasta dosyaları tarandı. İzlemde eksitus olanlar, majör konjenital anomalisi ve böbrek anomalisi olan olgular çalışmadan çıkartıldı. Ayrıca ailesi çalışmayı kabul etmeyen bebekler, çalışma dışında bırakıldı. Çalışma kriterlerimizi karşılayan ve düzeltilmiş yaşı 12-36 ay arası 75 bebek belirlenerek çalışma grubu oluşturuldu (Şekil 3.1).

Kontrol grubu ise, düzeltilmiş yaş ve cinsiyet olarak çalışma grubu ile uyumlu term, AGA doğup sarılık, geçici takipne gibi nedenlerle YYBÜ de izlenmiş, ailesi çalışmayı kabul eden sağlıklı 50 bebekten oluşturuldu.

Hasta ailelerine hastane veri tabanından edinilen iletişim bilgileri aracılığı ile ulaşıldı ve çalışmanın amacı anlatılarak değerlendirme için davet edildi.



Şekil 3.1. Çalışma dizaynı.

3.2. VERİ TOPLANMASI

Tüm olguların düzeltilmiş 12-36 ay değerlendirmesinde antropometrik ölçümleri (ağırlık, boy ve baş çevresi) ve genel fizik muayeneleri yapıldı. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla kan ve idrar örnekleri alındı.

Hastane elektronik bilgi sisteminden ve hasta dosyalarından çalışma grubunun doğum bilgileri (gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, doğum şekli, Apgar skorları ve SGA durumu) ve maternal özellikleri (anne yaşı, ANS tedavisi, gestasyonel diyabet, preeklampsi ve hipotiroidi varlığı) kaydedildi. Ek olarak neonatal dönem özellikleri (RDS, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı, IVK, PDA tedavisi, kültür pozitif sepsis, NEK, nefrotoksik antibiyotik (vankomisin ve aminoglikozid) kullanımı, BPD, steroid tedavisi, mekanik ventilasyon ve yatış süresi) de kaydedildi. Tüm kayıt, prenatal, natal, postnatal bilgi ve izlemlerin yer aldığı "Çalışma Takip Formu" (Ek A) oluşturulmuş ve tüm toplanan veriler her hasta için ayrı formlara kaydedilmiştir.

Gebelik haftası ilk trimesterdeki ultrason bulguları, son adet tarihi veya Ballard skorlamasına göre değerlendirildi. SGA Fenton eğrisine göre tanımlandı. ANS 1 veya 2 doz betametazon tedavisi olarak kabul edildi. Nefrotoksik antibiyotik kullanımı 5 günden uzun süre vankomisin veya aminoglikozid kullanımı olarak tanımlandı. BPD, TND'nin bronkopulmoner displazi rehberine göre tanımlandı.

3.3. LABORATUVAR VERİLERİ

Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla periferik venden üre, kreatinin ve sistatin c için kan örnekleri ve mikroalbümin, kreatinin çalışılması için spot idrar örnekleri alındı.

Hastalardan alınan kan ve idrar örnekleri (kan kreatinin, üre, spot idrar kreatinin, protein, mikroalbümin) Kamu Hastaneleri Başkanlığı İstanbul İSLAB-2 merkez vtuarına gönderildi. Laboratuvarda; kan kreatinin, Jaffe yöntemi ile kinetik kolorimetrik test olarak; kan üre, üreaz ve glutamat dehidrogenaz ile kinetik test olarak; spot idrar mikroalbümin, immünotorbidimetrik test; spot idrar kreatinin, Jaffe yöntemi ile Roche 6000 cobas c 501 makinesinde çalışılarak sonuçları değerlendirildi. Kan örnekleri alınırken sistatin c için alınan ekstra bir tüp kan örneği 4000 devride 10 dakika santrifüj edilerek -20 derecede muhafaza edildi. Sistatin c numuneleri Elisa yöntemi ile reader biotek ELx800 cihazında çalışılarak sonuçlar değerlendirildi.

GFH hesaplamasında sistatin C düzeylerine dayalı aşağıdaki formül kullanıldı (82).

GFH (mL/dk/ 1.73 m^2) = 70.69 x (Sistatin C)$^{-0.931}$

Mikroalbüminüri: mikroalbümin/kreatinin > 30 mg/g olarak tanımlandı (83).

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veri analizinde SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-smirnov normallik testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ile ifade edildi. Gruplar arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında student t testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson, Yates ya da Fisher ki-kare testleri kullanıldı. Gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı ile GFH arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile analiz edildi.

4. BULGULAR

Grupların prenatal ve natal özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Çalışma grubunun 41'i kız (%54,7), 34'ü erkek (%45,3) olup, ortalama GY 28.95±2.30 hafta ve ortalama DA 1214,04±477,48 gramdı. Kontrol grubunun 24'ü kız (%48) ve 26'sı erkek (%52) bebekten oluşuyordu ve ortalama GY 39,1±0,8 hafta, ortalama DA 3098,20±267,01 gramdı. Cinsiyet dağılımı gruplar arasında benzer iken, diğer özellikler gruplar arasında anlamlı olarak farklıydı.

Tablo 4.1. Çalışma ve kontrol grubunun prenatal ve natal özellikleri.

	Çalışma grubu (n=75)	**Kontrol grubu (n=50)**	**p**
Gestasyon yaşı (hafta), ort±ss	28,9±2,3	39,1±0,8	**<0,001**
Doğum ağırlığı (gram), ort±ss	1214.04±477,48	3098,20±267,01	**<0,001**
Cinsiyet, n (%)			0,462
Kız	41 (54.7)	24 (48)	
Erkek	34 (45.3)	26 (52)	
Doğum şekli, n (%)			**0,002**
Vajinal	19 (25,3)	26 (52)	
Sezaryen	56 (74,7)	24 (48)	
SGA, n (%)	11 (14.7)	0 (0)	**0,005**
1dk Apgar skoru,ort±ss	5.4±2.0	7,8±1,3	**<0,001**
5 dk Apgar skoru, ort±ss	7.8±1.4	9,1±0,6	**<0,001**
Anne yaşı, ort±ss	32,1±7,0	27,0±5,2	**0,002**
Antenatal steroid, n (%)	33 (44)	0 (0)	**<0,001**
Erken membran rüptürü, n (%)	17 (22,7)	1 (2)	**0,001**
Preeklampsi, n (%)	31 (41.3)	2 (4)	**<0,001**
Diyabetes mellitus, n (%)	9 (12)	2 (4)	**<0,001**
Hipotiroidi, n (%)	6 (8)	0 (0)	**0,040**
P<0.05 anlamlı kabul edildi			

Grupların postnatal özelliklerinin karşılaştırılması tablo 4.2'de gösterilmiştir. Çalışma grubunda RDS %60, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı %34,7, BPD %21,3 ve postnatal steroid kullanımı %14,7 oranında gözlendi. Ayrıca bu grupta nefrotoksik antibiyotik maruziyeti %44, kültür pozitif sepsis %12, PDA tedavisi %24 oranında saptandı. Tüm postnatal morbiditeler çalışma grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti.

Tablo 4.2. Çalışma ve kontrol grubunun postnatal özellikleri.

	Çalışma grubu (n=75)	**Kontrol grubu (n=50)**	**p**
RDS, n (%)	45 (60)	0 (0)	**<0,001**
İVK, n (%)	8 (10,7)	0 (0)	**<0,001**
PDA tedavisi, n (%)	18 (24)	0 (0)	**<0,001**
İbuprofen	12 (16)	-	
Parasetamol	12 (16)	-	
İbuprofen+parasetamol	6 (8)	-	
Ligasyon	2 (2,7)	-	
Kültür pozitif sepsis, n (%)	9 (12)	0 (0)	**<0,001**
Nefrotoksik antibiyotik kullanımı, n (%)	33 (44)	2 (4)	**<0,001**
NEK, n (%)	4 (5,3)	0 (0)	**<0,001**
BPD, n (%)	16 (21,3)	0 (0)	**<0,001**
Postnatal steroid, n (%)	11 (14,7)	0 (0)	**<0,001**
Tam enteral beslenmeye geçiş süresi (gün), ort±ss	19,5±14,2	2,5±1,3	**<0,001**
İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı, n (%)	26 (34,7)	0 (0)	**<0,001**
Invaziv mekanik ventilasyon süresi (gün), ort±ss	6.6±14,1	-	**<0,001**
Yatış süresi (gün), ort±ss	54,9±35,2	4,2±1,1	**<0,001**

P<0.05 anlamlı kabul edildi

RDS: Respiratuvar distres sendromu; IVK: Intraventriküler kanama, PDA: Patent duktus arteriozus, BPD: Bronkopulmoner displazi , NEK: Nekrotizan enterekolit

Grupların 12-36 aydaki antropometrik ölçümleri ve böbrek fonksiyonlarının karşılaştırılması tablo 4.3'de gösterilmişti. Grupların düzeltilmiş yaşları benzerdi. Çalışma grubundaki bebeklerin vücut ağırlıkları ve boyları kontrol grubundan anlamlı olarak küçük saptandı (sırasıyla, p=0.033 ve p=0.047). Çalışma grubunun BUN ve kreatinin düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük idi (sırasıyla, p<0,001 ve p=0.005). Ortalama serum sistatin C düzeyleri çalışma grubunda 0,71±0,19 mg/L, kontrol grubunda ise 0,67±0,13 mg/L olup iki grup arasında benzerdi. Hesaplanan ortalama GFH düzeyleri, çalışma grubunda 102,70±21,06 ml/dk/1.73m2, kontrol grubunda 105,33±19,02 ml/dk/1.73m2 idi. Gruplar arasında ortalama GFH değerleri açısından anlamlı bir fark yoktu (p = 0,479). Mikroalbüminüri çalışma grubunun %26'sında, kontrol grubunun ise %22'sinde saptandı (p = 0,554).

Tablo 4.3. Çalışma ve kontrol grubunun 12-36 aydaki yaş, muayene ve böbrek fonksiyonları.

	Çalışma grubu (n=75)	**Kontrol grubu (n=50)**	**p**
Kronolojik yaş (ay), ort±ss	25.85±7.11	23.22±6.91	**0.042***
Düzeltilmiş yaş (ay), ort±ss	23.32±7.06	22.38±7.34	0.474
Ağırlık (kg), ort±ss	11.72±2.56	12.75±2.66	**0.033***
Boy (cm), ort±ss	84.09±8.15	87.04±7.93	**0.047***
Baş çevresi, ort±ss	47,10±1,02	47,31±0,87	0,241
Kan üre azotu (mg/dl), ort±ss	13.28±3.86	8.951±2,5484	**<0.001**
Serum kreatinin (mg/dl), ort±ss	0.32±0.07	0.29±0.06	**0.005**
Serum sistatin C (mg/l), ort±ss	0,71±0,19	0,67±0,13	0.296
GFH (ml/dk/1.73m2), ort±ss	102,70±21,06	105.33±19,02	0.479
Albumin-kreatinin oranı (mg/g), ort±ss	21,07±17,68	18,41±15,18	0,386
Mikroalbüminüri, n (%)	20 (26,7)	11 (22)	0,554
P<0.05 anlamlı kabul edildi			

Çalışma grubunda prenatal ve natal özelliklerin GFH üzerindeki etkisi Tablo 4.4'te gösterilmiştir. ANS maruziyeti olan ve olmayan bebeklerin GFH değerleri benzerdi. Ayrıca diğer prenatal özelliklerin (EMR, Preeklampsi ve GDM) GFH üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmadı. SGA ve AGA doğanların GFH değerleri benzerdi. Gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı ile GFH arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı(sırasıyla, p=0,318 ve p=0,269).

Tablo 4.4. Çalışma grubunda prenatal ve natal özelliklerinin GFH üzerindeki etkisi.

		GFH	**P**
		Ort±SS	
ANS	Var, n=33	100,62±23,60	0,453
	Yok, n=42	104,33±18,97	
EMR	Var, n=17	98,97±23,34	0,410
	Yok, n=58	103,79±20,44	
Preeklampsi	Var, n=31	99,99±21,65	0.354
	Yok, n=44	104,61±20,67	
GDM	Var, n=9	97,31±19,86	0.417
	Yok, n=66	103.43±21,26	
Gebelik yaşı , n			
< 28 hafta	23	101,70±20,95	0,786
> 28 hafta	52	103,14±21,30	
Doğum ağırlığı, n			
< 1000	30	101,58±21,55	0,709
> 1000	45	103,45±20,94	
Doğum şekli, n			
Vajinal	18	106,80±15,45	0,347
Sezaryen	57	101,40±22,51	
Cinsiyet, n			
Kız	41	104,54±21,87	0,411
Erkek	34	100,49±20,01	
SGA, n	11	101,31±21,93	0,815
	64	102,94±21,08	
5. dk Apgar skoru < 7, n	12	101,21±20,65	0,163
	63	110,50±20,61	
P<0.05 anlamlı kabul edildi ANS: antenatal steroid EMR: erken memebran rüptürü GDM: Gestasyonel diabetes mellitus			

Çalışma grubunda postnatal özelliklerin GFH üzerie etkisi Tablo 4.5'te gösterilmiştir. PDA tedavisi alan olguların GFH değerleri, tedavi almayanlara göre daha düşük olmakla birlikte anlamlı bir fark yoktu (p=0.077). Ancak PDA tedavisi için ibuprofen kullanılan bebeklerin ortalama GFH düzeyi ibuprofen kullanılmamış bebeklerden anlamlı olarak düşük idi (p=0.027). BPD tanılı olguların GFH düzeyleri BPD olmayanlarda daha düşük olmakla birlikte aralarında anlamlı bir fark yoktu (p=0,176). Bununla birlikte BPD nedeniyle steroid tedavisi almış olguların GFH düzeyleri steroid uygulanmamış olgulardan anlamlı olarak düşük olarak saptandı (p=0.042). Diğer klinik özelliklerin GFH düzeyleri ile anlamlı bir ilişkisi görülmedi.

Tablo 4.5. Çalışma grubunda postnatal özelliklerin GFH üzerindeki etkisi.

		GFH	P
		Ort±SS	
RDS	Var, n=45	101,43±21,87	0.526
	Yok, n=30	104,61±20.10	
İVK	Var, 8	100,56±20,79	0,763
	Yok, 67	102,95±21,24	
PDA tedavisi	Var, n=18	95.05±25.21	0.077
	Yok, n=57	105,11±19,20	
İbuprofen	12	90,45±26,08	**0,027**
	63	105,03±19,35	
Parasetamol	12	101,58±27,06	0,842
	63	102,91±19,98	
Kültür pozitif sepsis	Var, n=9	94,67±20,97	0.235
	Yok, n=66	112.87±28.84	
Antibiyotik kullanımı	Var, n=33	97,79±19,94	0.073
	Yok, n=42	106,56±21,35	
İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı	26	99,03±22,72	0,275
	49	104,64±20,10	
BPD	Var, n=16	95,48±21,83	0.176
	Yok, n=59	104,21±20,76	
Postnatal steroid	Var, n=11	90,80±21,24	**0.042***
	Yok, n=64	104,74±20,51	

P<0.05 anlamlı kabul edildi
RDS: Respiratuvar distres sendromu; IVK: Intraventriküler kanama, PDA: Patent duktus arteriozus, BPD: Bronkopulmoner displazi ,

5. TARTIŞMA

Son yıllarda prematüritenin uzun dönem böbrek fonksiyonlarına olan etkilerinin incelendiği çalışmalar artmıştır. Bu çalışmalarda böbrek fonksiyonlarının göstergeleri olarak GFH, proteinüri/mikroalbüminüri, kan basıncı, böbrek hacmi, idrar analizleri ve kronik böbrek hastalığı varlığı gibi parametreler değerlendirilmiştir. Çalışmamızda prematüre bebeklerde 12-36 aydaki böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek ve etkileyen risk faktörlerini belirlemek amaçlanmıştır. Böbrek fonksiyonlarının göstergesi olarak GFH ve mikroalbüminüri kullanılmıştır. Çalışmamız prematüre bebeklerin uzun dönem böbrek fonksiyonları üzerine ülkemizdeki ilk çalışmadır.

Preterm doğumun uzun dönem böbrek fonksiyonlarına etkisi ile ilgili çalışmaların çoğu 2 yaş üstü çocuklarda yapılmıştır. Çalışmalarda olguların yaş grupları ve GFH hesaplamasında kullanılan yöntem farklılıkları nedeniyle sonuçlar çelişkilidir. South ve arkadaşlarının preterm ÇDDA (<1500 gram) doğmuş 14 yaşındaki çocuklarla yaptığı bir çalışmada prematüritenin GFH düşüklüğü ve kan basıncında yükselme ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (83). Rodriguez ve arkadaşlarının ADDA (<1000 gram) doğmuş prematüre bebeklerin 6-12 yaş böbrek fonksiyonlarını term doğanlarla karşılaştırdığı bir çalışmada GFH da önemli azalma saptanmıştır (64). Benzer sonuçlar aşırı preterm (< 28 hafta) çocuklar için de bildirilmiştir (84). Abitbol ve arkadaşları, prematüre doğmuş çocukların 5 ve 7 yaşında normal GFH'na sahip olduğunu, ancak 9 yaşında değerlendirilen çocukların GFH'nın azaldığını göstermişlerdir (85). Horie ve arkadaşlarının çalışmasında, GY< 35 hafta çocuklarda GFH'nın term doğmuş olanlardan anlamlı olarak düşük olduğu; %10.7'sinde de düşük GFH (<90 mL/dk/1.73 m2) olduğu bildirilmiştir (86). Askenazi ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada da GY< 28 hafta doğan 22-26 aylık çocuklarda düşük GFH oranı (%16) bulunmuştur (87).

Bazı çalışmalarda ise prematüritenin GFH etkilemediği sonucu bildirilmiştir. Chan ve arkadaşlarının adölesan yaş grubunda yaptığı bir çalışmada preterm doğmanın GFH'nı etkilemediği gösterilmiştir (88). Rakow ve arkadaşlarının prematüre ve term doğan çocukların 7 yaşındaki böbrek hacim ve fonksiyonları üzerine yaptıkları çalışmada; prematüre doğanların böbrek hacimleri anlamlı olarak küçük saptanırken, serum sistatin C ile hesaplanmış GFH'ları arasında fark saptanmamıştır (89). Kandasamy ve arkadaşları aşırı preterm (<28 hafta) bebeklerin 6'ncı ay, 1 ve 2 yaştaki GFH değerlerini term doğanlarla benzer saptamıştır (90). Bu çalışmada GFH değerleri serum sistatin C düzeyleri

ile hesaplanmıştı. Sadece bir çalışmada, zamanında doğan bebeklerin GFH, prematüre doğanlara göre yüksek saptanmıştır (91).

Prematüritenin uzun dönem böbrek fonksiyonları üzerindeki etkileri ile ilgili son yıllarda yapılan bir derlemede 31 çalışma değerlendirilmiştir (92). Bu derlemede prematüre ve term gruplar arasında GFH bakımından anlamlı bir fark olmadığını destekleyen çalışmaların 6 ay ile 13,5 yaşındaki çocuklarda; iki popülasyon arasında anlamlı farklılığı destekleyen çalışmaların ise 7,5 ile 20 yaş arası çocuklarda yapıldığı vurgulanmıştır (92).

Bizim çalışmamızda GY≤ 32 hafta olan 75 preterm bebek ile 50 term bebeğin 12-36 aydaki böbrek fonksiyonları değerlendirildi. Preterm bebeklerin ortalama 22. Ayda GFH düzeyi 102,70±21,06 mL/dk/1.73 m^2, term bebeklerin 22. Ayda ortalama GFH düzeyi 105.33±19,02 mL/dk/1.73 m^2 idi ve aralarında anlamlı bir fark yoktu. Bu sonuç prematüritenin 2 yaş civarı bebeklerin böbrek fonksiyonlarını etkilemediğini gösteren çalışmaları desteklemektedir.

Kısa vadede GFH'nın prematüriteden önemli ölçüde etkilenmemesi mümkündür. Preterm bebeklerdeki eksik nefron sayısı, diğer nefronlarda kompansatuar bir hipertrofi ve hiperfiltrasyona neden olduğu için erken dönemde böbrek fonksiyonları korunmaktadır. Bununla birlikte, prematüre popülasyon yaşlandıkça, böbrek fonksiyonları term popülasyonuna kıyasla önemli ölçüde azalabilir. Bunun nedeni prematüre bebeklerin azalmış nefron sayısı ile doğmuş olması olabilir. Yapılan birçok çalışmada ileriki dönem kronik böbrek hastalığı ile prematüre arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu sebeple prematüre doğum öyküsü olan bebeklerin klinik ya da laboratuvar bulgusu olmasa da uzun dönem böbrek hastalığı açısından yakın takip edilmesi gerekmektedir. Biz çalışmamızda prematürelerin erken dönemdeki böbrek fonksiyonlarını normal saptadık lakin daha uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Albüminüri veya proteinüri, böbrek hasarının ve hastalığının ilerlemesinin belirtileridir. Mikroalbüminüri kronik böbrek hastalığını göstermesi açısından önemli bir bulgudur. 30 GH altı doğmuş 5 yaşındaki çocuklar ile term doğmuşların böbrek fonksiyonlarının incelendiği bir çalışmada da iki grup arasında mikroalbüminüri açısından anlamlı fark bulunamamıştır (yaş ort 30-35 aylık)(91). Term ve preterm grupların karşılaştırıldığı yaş aralığı 6 ay-14 yaş olan çalışmada 2 grup arasında protein kaçağı bakımından anlamlı fark saptanmamıştır(92). Askenazi ve arkadaşlarının 22-26 aylık prematüre doğanlar üzerine yaptıkları bir çalışmada olguların %35inde mikroalbüminüri 30mg/g üzeri saptanmıştır (87). Sanderson ve ark yaptığı bir başka çalışmada da prematüre doğmuş 15 yaş 42 çocuğun yüzde 12'sinde mikroalbüminüri tespit edilmiştir (93). 27-31 hafta arası doğmuş çocukların 3, 4 ve 5 yaşında böbrek fonksiyonları açısından

değerlendirildiği bir çalışmada; albuminüri oranı 3 yaşında %11, 4 yaşında %13, 5 yaşında %14 saptanmıştır (94). Çalışmamızda 30 mg/g üstü albüminüri oranı preterm grupta %26,7, term grupta %22 saptandı. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda preterm gruptaki mikroalbüminüri prevalansı literatür bilgisi ile uyumlu saptanmıştır.

Düşük doğum ağırlığının böbrek boyutu ve fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca SGA doğmanın böbrek fonksiyonlarını etkilediğini gösteren çalışmalar vardır. Drougia ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 2 yaşına kadar SGA bebeklerin böbrek uzunluğunun AGA bebeklere kıyasla daha küçük olduğunu göstermişti (95). 11 yaşındaki çocukların böbrek fonksiyonlarının incelendiği bir çalışmada da SGA doğmuş olanların GFH'ları, AGA'lara göre daha düşük saptanmıştır (84). SGA prematürelerde fetal böbrekte apoptotik hücrelerin arttığı ve renin-anjiotensinojenin azaldığı bildirilmiştir (96). Bu nefron sayısı ve oluşumunun bozulmasına ve GFH'nın düşmesine yol açabilir. Bacchetta ve ark. yaptığı bir başka çalışmada, GY< 30 hafta ve DA<1000 gram doğum öyküsü olan okul çağı çocuklarında IUBK öyküsü olan çocukların AGA doğmuş olanlara göre daha düşük GFH'na sahip oldukları saptanmıştır (61). Reddy ve arkadaşları GY<35 hafta olan 90 AGA ve 30 SGA bebeği karşılaştırmış ve kreatinin bazlı GFH değerlerinin SGA grupta daha düşük olduğunu göstermiştir (97). Çalışmamızda 75 olgunun 13'ü SGA idi ve bunların 12-36 aydaki ortalama sistatin C ve GFH düzeyleri AGA olan bebeklerle benzerdi. Çalışmamız yukarda belirtilen literatür sonuçlarından farklıdır. Bu durumun olgu sayısının azlığı ve GFH hesaplamasındaki farklılıklar ile açıklanabileceği değerlendirilmiştir. Nakashima ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 261 preterm bebeği ilk bir yıl boyunca takip edilmiş ve serum sistatin C seviyeleri doğumdan sonra 6-30 gün, 3-5 ay, 7-9 ay ve 12-14 ayda ölçülmüştür. Bu çalışmada SGA bebeklerin 12-14 aydaki sistatin C düzeylerinin AGA grupla benzer olduğu gösterilmiştir (98). Ayrıca bu çalışmada olgular GY'na göre (27-30 hafta), (31-33 hafta) ve (34-36 hafta) olarak 3 gruba ayrılmış ve sistatin C değerlerinin üç grupta benzer olduğu gözlenmiştir.

Preterm yenidoğanlarda hemodinamik olarak anlamlı PDA neonatal ABH ile ilişkilidir. Bu durum iki farklı böbrek hasarı mekanizması ile açıklanır: birincisi, aorttaki diyastolik akışın tersine çevrilmesi ve etkili renal kan akışını azalmasına ve ikincisi, tedavi etmek için kullanılan NSAID ilaçlar renal vasküler kan akışının daha fazla azalmasına neden olur (76,77,78). Hayvan çalışmalarında postnatal NSAID'lerin podosit ayak çıkıntısının silinmesine ve böbrek interstisyel ödemine yol açtığı gösterilmiştir (99). Bu durum ilerde muhtemel bir glomerüler kayba yol açabilir (100). Ancak preterm bebeklerde neonatal dönemde NSAID maruziyetinin uzun dönem böbrek fonksiyonları üzerindeki

etkisi üzerindeki çalışmalar sınırlıdır. Horie ve arkadaşlarının çalışmasında GY<35 hafta çocuklarda düşük GFH ve normal GFH grupları arasında PDA tedavisi açısından bir fark bildirilmemiştir (86). Çalışmamızda PDA tedavisi için ibuprofen alan bebeklerin GFH değerleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Bu sonuç NSAID'lerin olumsuz renal etkilerini desteklemektedir. Ancak bu olgularda birlikte kullanılan diğer nefrotoksik ilaçların ve diğer klinik özelliklerin çalışma sonucuna etkisi olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle ibuprofenin uzun dönem böbrek fonksiyonlarına etkisini değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Antenatal steroidin renal etkileri tam olarak bilinmemekte olup bu konuda çeşitli çalışmalar mevcuttur. Hayvan çalışmalarında gebeliğin 15 ve 16. gününde deksametazon uygulanmış farelerin yavruları kontrol grubuna göre %30 daha az glomerüle, gebeliğin 17 ve 18. gününde deksametazon uygulanmış farelerin yavrularının %20 daha az glomerüle sahip olduğu saptanmıştır (74). Aynı zamanda bu yavruların kontrol grubuna göre sistolik kan basınçları daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. ANS uygulamasının neonatal dönem böbrek fonksiyonlarını olumlu etkilediğini gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Van Den Anker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ANS almış (24 saat ara ile 2 doz betametazone) prematürelerin GFH'larının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (100). Üstün ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada antenatal betametazon uygulamasının neonatal ABH riskini azalttığı saptanmıştır (101). Carballo-magdaleno ve arkadaşlarının GY< 35 hafta preterm bebeklerle yaptığı bir çalışmada ANS nin 12-36 aydaki GFH değeri üzerinde bir etkisi saptanmamıştır (102). Çalışmalarda farklı preparat, doz ve zamanda glukokortikoid uygulandığı için sonuçlar birbirinden farklı çıkmıştır. Çalışmamızda GFR ve ANS arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. ANS'nin uzun dönem renal etkileri açısından daha geniş popülasyonda prospektif uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yenidoğan yoğun bakımda yatan yeni doğanların %87'si en az bir nefrotoksik ilaca maruz kalmaktadır (103). Taburcu olana kadar yaklaşık iki hafta veya her 6 günlük hastanede yatış için 1 nefrotoksik ilaç aldığı, ABH öyküsü olan prematürelerin daha çok nefrotoksik ilaca maruziyeti tespit edilmiştir (104). Kobay sıçan annelerine uygulanan aminoglikozidlerin yavrularda nefron azalmasına yol açtığı gösterilmiştir (105). Ayrıca, deneysel metanefrik organ kültürü çalışmalarında, gelişmekte olan böbreğin gentamisin ile inkübasyonunun üreter ağacının dallanmasında bozulmaya ve dolayısıyla nefronun azalmasına yol açtığı gösterilmiştir (106). Klinik araştırmalar, preterm yenidoğanlarda postnatal gentamisin maruziyetinin, fraksiyonel sodyum ve protein atılımında belirgin bir artışa ve ek olarak GFH'nda azalmaya yol açtığını da bildirmiştir (107). Özellikle gentamisin olmak üzere aminoglikozid ve vankomisin maruziyetin neonatal ABH

insidansını arttırdığı gösterilmiştir [108,109]. Çalışmamızda nefrotoksik antibiyotik maruziyeti 5 günden fazla aminoglikozid veya vankomisin kullanımı olarak tanımlanmış ve olguların %44'ünde saptanmıştır. Bu olguların GFH değerlerinde anlamlı bir düşüklük gözlenmemiştir. Kullanılan antibiyotik çeşitliliğinin eşit olduğu geniş popülasyonlu çalışmalar ile daha farklı sonuçlar elde edilebilir.

Yenidoğan döneminde hiperoksiye maruz kalmanın akciğer ve göz üzerine etkileri bilinmektedir (BPD ve Prematüre Retinopatisi). Ancak hiperoksinin uzun dönem renal etkileri tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Hayvan çalışmalarında hiperoksinin nefron sayısını azalttığı, kan basıncını artırdığı gösterilmiştir (81). Başka bir çalışmada yenidoğan döneminde hiperoksiye maruz bırakılan farelerin böbrek fonksiyonları postnatal 5. ayda bozuk saptanmışken, 1 ve 11. ayda normal saptanmıştır (109). Jiang ve arkadaşlarının yaptığı hayvan çalışmasında, yüksek oksijen verilen farelerin böbreklerinin mikroskopik incelemesinde; glomerül kortekslerinde genişleme, hipertorfik glomerül, tübüllerinde hasar ve böbreklerdeki kollejen miktarını artışta bağlı glomerüler fibrozis olduğu görülmüştür (110) . Bir başka çalışmada yüksek oksijenin nefrogenezisi oda havasında oksijen alan gruba göre anlamlı şekilde % 39 azalttığı ve apoptozise neden olduğu saptanmıştır (111). Oda havası ile yüksek oksijen konsantrasyonlarının karşılaştırıldığı bir başka çalışmada da oda havasının daha az oksidatif strese neden olarak böbrek hasarını engellediği gösterilmiştir (112). Askenazi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada neonatal dönemde akut böbrek hasarı ile BPD arasında bağımsız bir ilişki saptanmıştır (113). Literatürde neonatal dönemde hiperoksi maruziyeti ve BPD'nin böbrek fonksiyonları üzerine etkisi ile ilgili kısa dönem çalışmalar varken uzun dönemli çalışma bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda orta-ağır BPD saptanan 16 olgunun 12-36 ayda GFH değerleri, BPD olmayanlardan daha düşük olmakla birlikte aralarında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.176). Bu konuda daha geniş kapsamlı uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Klinik çalışmalar, postnatal sistemik kortikosteroid tedavisinin, BPD olan bebeklerin kısa süreli akciğer fonksiyonlarını ve pulmoner sonuçlarını iyileştirdiğini ve yüksek riskli preterm bebeklerde BPD riskini azalttığını göstermiştir. Sistemik kortikosteroidlerin (öncelikle deksametazon) uzun dönem nörogelişimsel etkileri bilinmekle birlikte, renal etkileri konusunda çalışmalar sınırlıdır. Hayvan çalışmalarında neonatal dönemde deksametazon uygulanmış farelerde uzun dönemde glomerulosklerozve renal kistler saptanmıştır (114). Başka bir çalışmada ise deksametazonun erken inflamatuar cevabı indükleyerek progresif renal hasara yol açtığı gösterilmiştir (115). Ayrıca steroid verilenlerde ölüm oranı yüksek saptanırken, ölenlerin %83'ünde ileri derece böbrek hastalığı olduğu gözlenmiştir(115). Mhanna ve arkadaşlarının ÇDDA bebeklerle yaptığı bir

çalışmada steroid verilen bebeklerde taburculuk sırasında %16 oranında hipertansiyon bildirilmiştir. Aynı zamanda steroid dozu ve veriliş süresi arttıkça kreatinin klirensinde anlamlı artış olduğu görülmüştür (116). Ancak GFH'daki bu artışın muhtemelen bir hiperfiltrasyon durumuna bağlı olarak geliştiği ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde kronik böbrek hastalığına yol açabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda yenidoğan döneminde steroid tedavisi almış 11 olgunun GFH değerleri almayanlara göre anlamlı olarak düşük saptandı. Bu sonuç postnatal steroid tedavisinin böbrek gelişimi üzerindeki olumsuz etkisine işaret etmektedir. Ancak bu olgular aynı zamanda en fazla hiperoksiye maruz kalmış olgulardır. Bu olguların nefrotoksik başka etkilere maruz kalma durumları da olabilir. Dolayısıyla GFH düşüklüğünün hiperoksi, steroidler ve muhtemel diğer etkenleri de içeren multifaktöryel bir sonuç olabileceği değerlendirilmiştir. Ayrıca, postnatal steroidlerin dozu ve süresi ile ilgili veriler çalışmamızda yoktur. Postnatal steroidlerin böbrek fonksiyonlarıa etkisi konusunda daha geniş ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları mevcuttur. İlk olarak, bu çalışma için uygun hastaların yalnızca bir kısmı (%47,8) çalışmaya alındı. Bebeklerin ebeveynlerinden bazıları testler ve tarama için Covid-19 pandemisi nedeniyle hastaneye gelemedi. Ayrıca böbrek fonksiyonlarının göstergesi olarak kullanılan kan basıncı ve böbrek boyutları değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte çalışmamızda böbrek fonksiyonlarını belirlemede en sık kulllanılan parametreler olan GFH ve mikroalbüninüri düzeyleri kullanılmıştır.

Sonuç olarak, çalışmamızda prematüre bebeklerin term bebeklerle benzer GFH ve mikroalbüminüri değerlerine sahip olduğu gösterildi. Ayrıca postnatal ibuprofen veya steroid tedavisi almış bebeklerde GFH düzeyleri düşük saptandı. Prematüre bebeklerde term bebeklere benzer olacak GFH artışı tek nefron hiperfiltrasyonu ile açıklanabilir. Ancak bu durum prematüre bebeklerde intraglomerüler hipertansiyon ve glomerüloskleroz gelişmesi riskini artırır. Bu nedenle prematüre bebeklerde, özellikle iboprofen veya postnatal steroid almış bebeklerde uzun dönem böbrek fonksiyonlarının izlemi önemlidir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Çalışmamızda GY< 32 hafta olan 75 preterm ve 50 term bebek düzeltilmiş 12-36 ayda böbrek fonksiyonları açısından karşılaştırıldı.
2. Preterm bebeklerin serum kreatinin ve kan üre azot değerleri term bebeklerden daha düşük saptandı.
3. Serum sistatin C düzeyleri preterm ve term grupta benzer olarak gözlendi.
4. Serum sistatin C'ye göre hesaplanan GFH değerleri preterm ve term grupta benzerdi.
5. Mikroalbüminüri oranları arasında preterm ve term bebekler arasında fark yoktu.
6. Maternal faktörlerin (ANS, EMR, GDM ve preeklampsi) 12-36 aydaki böbrek fonksiyonları üzerine anlamlı etkisi saptanmadı.
7. Preterm grupta gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı ile GFH arasında bir ilişki saptanmadı.
8. Preterm grupta PDA tedavisi için ibuprofen verilen olguların GFH değerleri daha düşük olarak saptandı.
9. Preterm grupta neonatal dönemde 5 günden fazla nefrotoksik antibiyotik kullanmış olguların GFH değerleri düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0.07).
10. Preterm grupta orta-ağır BPD geçirmiş olguların GFH değerleri BPD olmayanlardan daha düşük olmakla birlikte istatistiksel bir fark gözlenmedi (p=0,14).
11. Preterm grupta postnatal steroid tedavisi alan olguların GFH değerleri steroid almayanlardan anlamlı olarak daha düşüktü (p=0.04).

KAYNAKLAR

1. Howson CP, Kinney MV, Lawn JE, editor. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, World Health Organization. New York; 2012. http://www. who.int/pmnch/media/news/2012/preterm_birth_report/en/index1.html
2. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. Lancet 2012; 379(9832)
3. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ç ve E, [Internet]. SDB. No Title [Internet]. 2020. Available from: https://hsgm.saglik. gov.tr/depo/birimler/cocuk_ergen_db/dokumanlar/istati stikler/ Prem.pdf
4. Koc E, Demirel N, Bas AY, Ulubas Isik D, Hirfanoglu IM, Tunc T, et al. Early neonatal outcomes of very-low-birth-weight infants in Turkey: A prospective multicenter study of the Turkish Neonatal Society. PLoS One. 2019 Dec 18;14(12):e0226679. doi: 10.1371/journal.pone .0226679.
5. Gubhaju L, Sutherland MR, Black MJ. Preterm Birth and the Kidney. Reprod Sci. 2011;18(4):322-333. doi:10.1177/1933719111401659
6. Rodríguez MM, Gómez AH, Abitbol CL, Chandar JJ, Duara S, Zilleruelo GE. Histomorphometric Analysis of Postnatal Glomerulogenesis in Extremely Preterm Infants. Pediatr Dev Pathol. 2004;7(1):17-25. doi:10.1007/s10024-003-3029-2
7. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and Blood Pressure: Less of One, More the Other? Am J Hypertens. 1988; 1(4 Pt 1):335–47. [PubMed: 3063284]
8. Luyckx VA, Brenner BM. Low birth weight, nephron number, and kidney disease. Kidney Int Suppl. 2005; 68(97):S68–77
9. Brenner BM, Chertow GM. Congenital Oligonephropathy and the Etiology of Adult Hypertension and Progressive Renal Injury. Am J Kidney Dis. 1994; 23(2):171–5
10. Barker DJP. Intrauterine programming of adult disease. Mol Med Today. 1995;1(9). doi:10.1016/S1357-4310(95)90793-9
11. Barker DJ, Martyn CN. The fetal origins of hypertension. Adv Nephrol Necker Hosp 1997;26:65-72.
12. Barker DJ, Osmond C, Golding J, et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. BMJ. 1989; 298(6673):564–7.
13. Barker DJ. The fetal origins of coronary heart disease. Acta Paediatr. 1997; 86(S422):78–82.
14. White SL, Perkovic V, Cass A, Chang CL, Poulter NR, Spector T, Haysom L, Craig JC, Salmi IA, Chadban SJ, Huxley RR (2009) Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. Am J Kidney Dis 54:248–261

15. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ et al (2015) Neonatal acute kidney injury. Pediatrics 136:e463–e473

16. Hanna MH, Askenazi DJ, Selewski DT (2016) Drug-induced acute kidney injury in neonates. Curr Opin Pediatr 28:180–187

17. Zaffanello M, Bassareo PP, Cataldi L, Antonucci R, Biban P, Fanos V (2010) Long-term effects of neonatal drugs on the kidney. J Matern Fetal Neonatal Med 23(Suppl 3):87–89

18. Balest AL. Premature Infants. 2021; Available from: https://www. msdmanuals.com/professional/pediatrics/perinatal-problems/ premature-infans

19. Robinson JN, Norwitz ER. Preterm Birth: Risk Factors, Interventions for Risk Reduction and Maternal Prognosis [Internet]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/preterm-birth-risk-factors-inter ventions-for-risk-reduction-and-maternal-prognosis?search=prema türeriskfactors&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type= default&display_rank=2

20. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK. Births: Final Data for 2019. Natl Vital Stat Rep 2021; 70:1.

21. Preterm Birth [Internet]. World Health Organization. 2019. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth

22. Mandy GT. Incidence and Mortality of the Preterm Infant [Internet]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/incidence-and-mortality-of-the-preterm-infant?search=prematüre&source=search_r esult&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H1018659388

23. Martin R. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of respiratory distress syndrome in the newborn. U: UpToDate, Garcia-Prats JA, Kim MS ur: UpToDate. 2017.

24. Lista G, Castoldi F. Which clinical markers for appropriate timing of surfactant therapy? Acta Biomed. 2013;84 Suppl 1:15-7.

25. Walsh MC, Szefler S, Davis J, et al. Summary proceedings from the bronchopulmonary dysplasia group. Pediatrics 2006; 117:S52.

26. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1723

27. Benitz WE. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2016;137(1). doi:10.1542/peds.2015-3730

28. Inder TE Perlman JM, Volpe JJ. Preterm Intraventricular Hemorrhage/Posthemorrhagic Hydrocephalus. In: Volpe's Neurology of the Newborn, 6th, Volpe JJ (Ed), Elsevier, Philadelphia 2018:637-98.

29. McCrea HJ, Ment LR. The Diagnosis Management and Postnatal Prevention of Intraventricular Hemorrhage in the Preterm Neonate. Vol. 35, Clinics in Perinatology. Elsevier; 2008. p. 777–92.

30. Martin CR, Walker WA. Intestinal immune defences and the inflammatory response in necrotising enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11:369-377.

31. Berman L, Moss RL. Necrotizing enterocolitis: an update. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16:145-150.

32. Coats DK. In Uptodate 2020: Retinopathy of prematurity: Pathogenesis, epidemiology, classification, and screening. https://www. uptodate.com/contents/retinopathy-of-pre-maturity-pathogenesis-epidemiology-classification-and-screening.

33. Koç E, Baş AY, Özdek Ş, Ovalı F. Türk Neonatoloji Derneği- Türk Oftalmoloji Derneği Türkiye Premature Retinopatisi Rehberi 2021 Güncellemesi

34. Leonard EG, Dobbs K. Postnatal Bacterial Infections. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (Eds.). Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. 10th ed. Volume 1, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015: 734-750.

35. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Yenidoğan Enfeksiyonlari Tani ve Tedavi Rehberi. Turk Pediatr Ars [Internet]. 2018;Suppl 1:S88-100. Available from: http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2017/ 12/yenidogan_enfeksiyonlari_tanı_ve_tedavi_rehberi_2018.pdf

36. Mandy T. Short-term complication of preterm infant. Up-to-Date Eyl 2016. Avaliable: https://www.uptodate.com/contents/short-term-complications-of-the-preterm-infant

37. Kuure S, Vuolteenaho R, Vainio S (2000) Kidney morphogenesis: cellular and molecular regulation. Mech Dev 92:31–45

38. Fanos V, Loddo C, Puddu M, Gerosa C, Fanni D, Ottonello G, Faa G (2015) From ureteric bud to the first glomeruli: genes, mediators kidney alterations. Int Urol Nephrol 47:109–116

39. Mackenzie HS, Brenner BM (1995) Fewer nephrons at birth: a missing link in the etiology of essential hypertension? Am J Kidney Dis 26:91–98

40. Filler G, Bhayana V, Schott C, Díaz-González de Ferris ME. How should we assess renal function in neonates and infants? Acta Paediatr Int J Paediatr. 2021;110(3):773–80.

41. Abitbol CL, DeFreitas MJ, Strauss J. Assessment of kidney function in preterm infants: lifelong implications. Pediatr Nephrol. 2016;31(12):2213–22.

42. Engle W. Development of fetal and neonatal renal function. Semin Perinatol. 1986;10(2):113-124.

43. Rehberg PB. Studies on kidney function: the rate of filtration and reabsorption in the human kidney. *Biochem J*. 1926;20(3):447-460.

44. Kuppens M, George I, Lewi L, Levtchenko E, Allegaert K. Creatinaemia at birth is equal to maternal creatinaemia at delivery: does this paradigm still hold? J Matern-Fetal Neonat Med. 2012;25(7):978-980.

45. Allegaert K, Mekahli D, van den Anker J. Cystatin C in newborns: a promising renal biomarker in search for standardization and validation. J Matern Fetal Neonat Med. 2015;28(15):1833-1838

46. Nakhjavan-Shahraki B, Yousefifard M, Ataei N, et al. Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels: which one works better? A systematic review and meta-analysis. BMC Nephrol. 2017;18(1):120.

47. Kandasamy Y, Rudd D. Cystatin C: A more reliable biomarker of renal function in young infants? A longitudinal cohort study. Acta Paediatr. 2021 Apr;110(4):1341-1345. doi: 10.1111/apa.15538.

48. Warady BA, Abraham AG, Schwartz GJ, Wong CS, Muñoz A, Betoko A, Mitsnefes M, Kaskel F, Greenbaum LA, Mak RH, Flynn J, Moxey-Mims MM, Furth S: Predictors of rapid progression of glomerular and nonglomerular kidney disease in children and adolescents: The chronic kidney disease in children (CKiD) cohort. Am J Kidney Dis 65: 878–888, 2015 doi:10.1053/j.ajkd.2015.01.008

49. Levin A, Stevens PE: Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: Behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int* 85: 49–61, 2014

50. Niver D (2014) Bronchopulmonary dysplasia: structural challenges and stem cell treatment potential. Adv Neonatal Care 14:E1–E11

51. Lewandowski AJ, Augustine D, Lamata P, Davis EF, Lazdam M et al (2013) Preterm heart in adult life: cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry, and function. Circulation 127:197–206

52. Sutherland MR, Gubhaju L, Moore L, et al. Accelerated maturation and abnormal morphology in the preterm neonatal kidney. J Am Soc Nephrol. 2011;22(7):1365-1374. doi:10.1681/ASN.2010121266

53. Zohdi V, Sutherland MR, Lim K, Gubhaju L, Zimanyi MA, Black MJ. Low birth weight due to intrauterine growth restriction and/or preterm birth: Effects on nephron number and long-term renal health. Int J Nephrol. 2012;2012. doi:10.1155/2012/136942

54. Gubhaju L, Sutherland MR, Yoder BA, Zulli A, Bertram JF, Black MJ. Is nephrogenesis affected by preterm birth? Studies in a non-human primate model. Am J Physiol - Ren Physiol. 2009;297(6):1668-1677. doi:10.1152/ajprenal.00163.2009

55. Yanik M, Askenazi D, Ambalavanan N. Acute kidney injury in neonates. *Neoreviews*. 2015;16(10). doi:10.1542/neo.16-10-e586

56. Martinerie L, Pussard E, Yousef N, Cosson C, Lema I, Husseini K, Mur S, Lombès M, Boileau P (2015) Aldosterone-signaling defect exacerbates sodium wasting in very preterm neonates: the Premaldo Study. J Clin Endocrinol Metab 100:4074–4081

57. Kojima T, Fukuda Y, Hirata Y, Matsuzaki S, Kobayashi Y (1990) Changes in vasopressin, atrial natriuretic factor, and water homeostasis in the early stage of bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Res 27:260–263

58. Stojanovic V, Barisic N, Radovanovic T, Bjelica M, Milanovic B, Doronjski A. Acute kidney injury in premature newborns-definition, etiology, and outcome. Pediatr Nephrol. 2017; https://doi.org/ 10.1007/s00467-017-3690-8.

59. Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, et al. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational observational cohort study. Lancet Child & Adolescent Health. 2017; 1(3):184–94

60. Salgado CM, Jardim PC, Teles FB, Nunes MC. Influence of low birth weight on microalbuminuria and blood pressure of school children. Clin Nephrol. 2009; 71(04):367–74. [PubMed: 19356368]

61. Bacchetta J, Harambat J, Dubourg L, et al. Both extrauterine and intrauterine growth restriction impair renal function in children born very preterm. Kidney Int. 2009; 76(4):445–52. [PubMed: 19516242]

62. Langley-Evans SC, Sherman RC, Welham SJ, Nwagwu MO, Gardner DS, Jackson AA (1999) Intrauterine programming of hypertension: the role of the renin-angiotensin system. Biochem Soc Trans 27:88–93

63. Eriksson JG, Salonen MK, Kajantie E, Osmond C. Prenatal Growth and CKD in Older Adults: Longitudinal Findings From the Helsinki Birth Cohort Study, 1924–1944. Am J Kidney Dis. 2017 Aug 22.

64. Rodríguez-Soriano J, Aguirre M, Oliveros R, Vallo A. Long-term renal follow-up of extremely low birth weight infants. Pediatr Nephrol. 2005;20(5):579-584. doi:10.1007/s00467-005-1828-6

65. Frankfurt JA, Duncan AF, Heyne RJ, Rosenfeld CR. Renal function and systolic blood pressure in very-low-birth-weight infants 1-3 years of age. Pediatr Nephrol. 2012; 27(12):2285–91. [PubMed: 22832668]

66. Khalsa DDK, Beydoun HA, Carmody JB. Prevalence of chronic kidney disease risk factors among low birth weight adolescents. Pediatr Nephrol. 2016; 31(9):1509–16. [PubMed: 27117307]

67. Starr MC, Charlton JR, Guillet R, Reidy K, Tipple TE, Jetton JG, et al. Advances in neonatal acute kidney injury. Vol. 148, Pediatrics. 2021.

68. Hirano D, Ishikura K, Uemura O, et al. Association between low birth weight and childhood-onset chronic kidney disease in Japan: a combined analysis of a nationwide survey for paediatric chronic kidney disease and the National Vital Statistics Report. Nephrol Dial Transplant. 2016; 31(11):1895–900.[PubMed: 26953592]

69. Greenbaum LA, Munoz A, Schneider MF, Kaskel FJ, Askenazi DJ, Jenkins R, et al. The association between abnormal birth history and growth in children with CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(1):14–21. https://doi.org/10.2215/CJN.08481109.

70. Clark R, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. Pediatrics. 2003;111(5 pt 1):986-990.

71. Bacchetta J, Harambat J, Dubourg L, et al. Both extrauterine and intrauterine growth restriction impair renal function in children born very preterm. Kidney Int. 2009;76(4):445-452.

72. Stonestreet BS, Hansen NB, Laptook AR, Oh W. Glucocorticoid accelerates renal functional maturation in fetal lambs. Early Hum Dev. 1983;8(3-4):331-341.

73. al-Dahan J, Stimmler L, Chantler C, Haycock GB. The effect of antenatal dexamethasone administration on glomerular filtration rate and renal sodium excretion in premature infants. Pediatr Nephrol. 1987;1(2):131-135.

74. Ortiz L, Quan A, Weinberg A, Baum M. Effect of prenatal dexamethasone on rat renal development. Kidney Int. 2001;59(5): 1663-1669.

75. Cataldi L, Leone R, Moretti U, et al. Potential risk factors for the development of acute renal failure in preterm newborn infants: a case-control study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005; 90(6):F514-F519.

76. Giniger R, Buffat C, Millet V, Simeoni U. Renal effects of ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in premature infants. J Maternal Fetal Neonatal Med. 2007;20(4):275-283.

77. Butler-O'Hara M, D'Angio CT. Risk of persistent renal insufficiency in premature infants following the prenatal use of indomethacin for suppression of preterm labor. J Perinatol. 2002; 22(7):541-546.

78. Kent AL, Maxwell LE, Koina ME, et al. Renal glomeruli and tubular injury following indomethacin, ibuprofen, and gentamicin exposure in a neonatal rat model. Pediatr Res. 2007;62(3): 307-312.

79. Rodesch F, Simon P, Donner C, Jauniaux E. Oxygen measurements in endometrial and trophoblastic tissues during early pregnancy. Obstet Gynecol. 1992;80(2):283-285.

80. Tufro-McReddie A, Norwood VF, Aylor KW, et al. Oxygen regulates vascular endothelial growth factor-mediated vasculogenesis and tubulogenesis. Dev Biol. 1997;183(2):139-149.

81. Yzydorczyk C, Comte B, Cambonie G, et al. Neonatal oxygen exposure in rats leads to cardiovascular and renal alterations in adulthood. Hypertension. 2008;52(5):889-895

82. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. Kidney Int. 2012;82(4):445-453.

83. South AM, Nixon PA, Chappell MC, Diz DI, Russell GB, Jensen ET, et al. Renal function and blood pressure are altered in adolescents born preterm. Pediatr Nephrol. 2019;34(1).

84. Vollsæter M, Halvorsen T, Markestad T, Øymar K, Ueland PM, Meyer K, Midttun Ø, Bjørke-Monsen AL. Renal function and blood pressure in 11 year old children born extremely preterm or small for gestational age. PLoS One. 2018 Oct 12;13(10):e0205558. doi: 10.1371/journal.pone.0205558. PMID: 30312323; PMCID: PMC6185834.

85. Abitbol CL, Bauer CR, Montané B, et al. Long-Term follow-up of extremely low birth weight infants with neonatal renal failure. Pediatr Nephrol 2003;18:887–93.

86. Horie A, Abe Y, Koike D, Hirade T, Nariai A, Ito T, et al. Long-term renal follow up of preterm neonates born before 35 weeks of gestation. Pediatr Int. 2019;61(12):1244–9.

87. Askenazi DJ, Heagerty PJ, Schmicker RH, Brophy P, Juul SE, Goldstein SL, Hingorani S; PENUT Trial Consortium. The Impact of Erythropoietin on Short- and Long-Term Kidney-Related Outcomes in Neonates of Extremely Low Gestational Age. Results of a Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. J Pediatr. 2021 May;232:65-72.e7. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.01.031.

88. Chan PYL, Morris JM, Leslie GI, et al. The long-term effects of prematurity and intrauterine growth restriction on cardiovascular, renal, and metabolic function. Int J Pediatr 2010;2010:1–10.

89. Rakow A, Johansson S, Legnevall L, et al. Renal volume and function in school-age children born preterm or small for gestational age. Pediatr Nephrol 2008;23:1309–15.

90. Kandasamy Y, Rudd D, Lumbers ER, Smith R. An evaluation of preterm kidney size and function over the first two years of life. Pediatr Nephrol. 2020;35(8):1477–82.

91. Vashishta N, Surapaneni V, Chawla S, Kapur G, Natarajan G. Association among prematurity (<30 weeks' gestational age), blood pressure, urinary albumin, calcium, and phosphate in early childhood. Pediatr Nephrol. 2017;32(7):1243–50.

92. Sangla A, Kandasamy Y. Effects of prematurity on long-term renal health: A systematic review. BMJ Open. 2021;11(8).

93. Sanderson KR, Chang E, Bjornstad E, Hogan SL, Hu Y, Askenazi D, et al. Albuminuria, Hypertension, and Reduced Kidney Volumes in Adolescents Born Extremely Premature. Front Pediatr. 2020;8(May):1–8.

94. Vieux R, Gerard M, Roussel A, Sow A, Gatin A, Guillemin F, et al. Kidneys in 5-year-old preterm-born children: A longitudinal cohort monitoring of renal function. Pediatr Res. 2017;82(6):979–85.

95. Drougia A, Giapros V, Hotoura E, et al. The effects of gestational age and growth restriction on compensatory kidney growth. Nephrol Dial Transplant. 2009;24(1):142-148.

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

97. Reddy KV, Pawale D, Shah M, Mouli D, Murki S. Assessment of Renal Growth and Function in Preterm Infants at Corrected Age of 12-18 Month. Indian Pediatr. 2020 May 15;57(5):411-414. PMID: 32444513.

98. Nakashima T, Inoue H, Fujiyoshi J, Matsumoto N. Longitudinal analysis of serum cystatin C for estimating the glomerular filtration rate in preterm infants. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(6):983-989

99. Kent AL, Douglas-Denton R, Shadbolt B, et al. Indomethacin, ibuprofen and gentamicin administered during late stages of glomerulogenesis do not reduce glomerular number at 14 days of age in the neonatal rat. Pediatric Nephrol. 2009;24(6): 1143-1149

100. van den Anker JN, Hop WC, de Groot R, van der Heijden BJ, Broerse HM, Lindemans J, Sauer PJ: Effects of prenatal exposure to betamethasone and indomethacin on the glomerular filtration rate in the preterm infant. Pediatr Res 1994; 36: 578–581.

101. Üstün N, Arslanoglu S, Ovali F. Antenatal Steroids and Acute Kidney Injury in Preterm Infants. Am J Perinatol. 2021;

102. Carballo-Magdaleno D, Guízar-Mendoza JM, Amador-Licona N, et al. Renal function, renal volume, and blood pressure in infants with antecedent of antenatal steroids. Pediatr Nephrol 2011;26:1851–6

103. Hanna MH, Askenazi DJ, Selewski DT, Diseases C, Mott CS, Arbor A. Cognitive function and white mtter changes associatd with renal tranpslant. Curr Opin Pediatr [Internet]. 2017;28(2):180–7. Available from: https://link.springer.com/article/10.2165/00003088-200948 020-00001

104. El-Farrash RA, El Shimy MS, El-Sakka AS, Ahmed MG, Abdel-Moez DG. Efficacy and safety of oral paracetamol versus oral ibuprofen for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. J Matern Neonatal Med. 2019;32(21):3647–54.

105. Gilbert T, Lelievre-Pegorier M, Merlet-Benichou C. Immediate and long-term renal effects of fetal exposure to gentamicin. Pediatr Nephrol. 1990;4(4):445-450.

106. Cullen L, Young R, Bertram J. Studies on the effects of gentamicin on rat metanephric development in vitro. Nephrology. 2000;5(4-6):115-123

107. Giapros VI, Cholevas VI, Andronikou SK. Acute effects of gentamicin on urinary electrolyte excretion in neonates. Pediatr Nephrol. 2004;19(3):322-325

108. Giapros VI, Andronikou S, Cholevas VI, Papadopoulou ZL. Renal function in premature infants during aminoglycoside therapy. Pediatr Nephrol. 1995;9(2):163-166.

109. Sutherland MR, Béland C, Lukaszewski MA, Cloutier A, Bertagnolli M, Nuyt AM. Age- and sex-related changes in rat renal function and pathology following neonatal hyperoxia exposure. Physiol Rep. 2016;4(15):1–12.

110. Jiang JS, Chou HC, Yeh TF, Chen CM. Neonatal Hyperoxia Exposure Induces Kidney Fibrosis in Rats. Pediatr Neonatol [Internet]. 2015;56(4):235–41. Available from: http://dx.doi.org/10.1016 /j.pedneo.2014.11.003

111. Popescu CR, Sutherland MR, Cloutier A, Benoît G, Bertagnolli M, Yzydorczyk C, et al. Hyperoxia exposure impairs nephrogenesis in the neonatal rat: Role of HIF-1α. PLoS One. 2013;8(12).

112. Vento M, Sastre J, Asensi MA, Viña J. Room-air resuscitation causes less damage to heart and kidney than 100% oxygen. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172(11):1393–8.

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

114. De Vries WB, Van Den Borne P, Goldschmeding R, De Weger RA, Bal MP, Van Bel F, et al. Neonatal dexamethasone treatment in the rat leads to kidney damage in adulthood. Pediatr Res. 2010;67(1):72–6.

115. Liu Y, Van Goor H, Havinga R, Baller JFW, Bloks VW, Van Der Leij FR, et al. Neonatal dexamethasone administration causes progressive renal damage due to induction of an early inflammatory response. Am J Physiol - Ren Physiol. 2008;294(4):768–76.

116. Mhanna C, Pinto M, Kmoechley H, Kannekanti N, Raina R, Parimi P, et al. Postnatal glucocorticoid use impacts renal function in VLBW neonates. Pediatr Res [Internet]. 2021;(May):1–6. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41390-021-01624-1

EKLER

EK 1. ÇALIŞMA VAKA KAYIT FORMU

Hasta no					
Doğum / Yatış tarihi		Neonatal tanılar		Muayene ve LAB	
cinsiyet		Yatış süresi		Kilo	
Anne yaşı		Sepsis		Boy	
G/Y/P/A		RDS		Baş çevresi	
Spontan/IVF gebelik		İnvaziv MV tedavisi		FM	
Gebelik haftası		BPD		Serum sistatin c	
Gestasyonel DM		NEK		İdrar kreatinin	
Preeklampsi/eklampsi		ANS durumu		İdrar mikroalbümin	
Ek anne hastalıkları		IVK			
		PDA tedavisi			
		Steroid tedavisi			
İlaç		Nefrotoksik antibiyotik			
Sigara/Alkol					
Prenatal testler					
EMR/Koryoamnionit					
Doğum yeri					
CS/NSVD					
APGAR (1/5/10.dk)					
Doğum ağırlığı gr(z)					
Akrabalık					
Ailede hastalık öyküsü					

EK 2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Çalışmanın başlığı:

"32 Gestasyon Haftası Altında Doğmuş Prematüre Bebeklerin Düzeltilmiş 12 Aylık Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi"

Gönüllünün bilgilendirilmesi:

Sayın Aile;

Prematüre doğan bebekler tüm organların gelişimini tamamlamadan doğmaktadir. Bu bebeklerin akciğerleri, beyin, kalp ve diğer organları gibi böbrek fonksiyonları da tam olarak gelişmemiştir. Bu bebekler normal zamanında doğan bebekler gibi böbrek fonksiyonlarına sahip olamayabilirler. Diğer organlarımız gibi böbreğin oluşması ve işleyişi de bebek, anne karnında iken gelişme süreci içindedir. Erken doğmuş bebekte bu gelişme süreci tamamlanmamış olduğundan böbrekler yetersiz kalabilir. Bu nedenle prematüre bebeklerde böbrek fonksiyonlarında bozukluk zamanında doğan bebeklere göre daha çok görülebilir. Böbrekler, bebek doğduktan sonra gelişimine çok az devam etmektedir. Bu nedenle prematüre doğan bebeklerin böbrekleri yeteri kadar gelişmiş olmadığı için böbrek hasarına yatkın olmaktadır. Bebeğiniz ne kadar çok erken doğmuşsa böbrekleri de o kadar çok risk altında olabilir. Annenin gebeliğinde yaşadığı hastalıklar ve bebek doğduktan sonra geçirdiği durumlar da her organına olduğu gibi bebeğin böbreğini de etkileyebilir.
Çalışmayı kabul ettiğiniz takdirde bebeğinizin 1inci yaştaki rutin çocuk takibi esnasında alınan rutin kanlardan böbrek fonksiyonları değerlendirilecektir. Bebeğinizin takip ve tedavisi klinik prensipler dahilinde aynı şekilde yapılmaya devam edilecektir. Bebeğinize ek bir ilaç veya tedavi verilmeyecek, rutin alınan kan harici ek kan alınmayacaktır.
Çalışmayı kabul ettiğiniz takdirde yapılan değerlendirme sonucunda size sonuçlar hakkında geri bildirimde bulunulacak ve gerekli sağlık hizmeti verilecektir.

Ailenin Beyanı:

Uzm. Dr. Nuran Üstün ve asistan doktor Emine Çelik tarafından İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğinde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya 'katılımcı ebeveyn' olarak davet edildim.

Eğer araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygıyla yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarını eğitim ve bilimsel araçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güvence verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep gösterilmeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışında tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal yükümlülüğün altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunu ortaya çıkması halinde, her türlü müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunuyla karşılaştığımda Asistan Doktor Emine Çelik'i **05522130585** numaralı telefondan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda çocuğum adına adı geçen bu araştırma projesine 'katılımcı ebeveyn' olarak yer alma kararı aldım.

Katılımcı (aynı zamanda katılımcı veli/vasi)

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

Araştırmacı