



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

**PREMATÜRE BEBEKLERDE GELİŞEN AKUT
BÖBREK HASARININ İNTRAVENTRİKÜLER
KANAMA GELİŞİMİNDEKİ ROLÜ**

Dr. Duygu CAN ÇOĞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Haziran 2023
İSTANBUL**



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

**PREMATÜRE BEBEKLERDE GELİŞEN AKUT
BÖBREK HASARININ İNTRAVENTRİKÜLER
KANAMA GELİŞİMİNDEKİ ROLÜ**

Dr. Duygu CAN ÇOĞ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hüsnü Fahri OVALI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Haziran 2023
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde asistan hekim olan Dr. Duygu CAN ÇOĞ'un hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "PREMATÜRE BEBEKLERDE GELİŞEN AKUT BÖBREK HASARININ İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA GELİŞİMİNDEKİ ROLÜ" başlıklı uzman tezi başarılı kabul edilmiştir

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Hüsnü Fahri OVALI
(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
Neonatalji Bilim Dalı,
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi)

(imza)

Üyeler

Doç. Dr. Ebru YALIN İMAMOĞLU
(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
Neonatoloji Bilim Dalı,
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi)

(imza)

Prof. Dr. Çağatay NUHOĞLU
(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi)

(imza)

Tarih: __/__/2023

YAZAR BİLDİRİMİ

“PREMATÜRE BEBEKLERDE GELİŞEN AKUT BÖBREK HASARININ İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA GELİŞİMİNDEKİ ROLÜ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Duygu CAN ÇOĞ

- 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.

Haziran, 2023

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Prof. Dr. Hüsnü Fahri OVALI 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. Duygu CAN ÇOĞ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle hep yol gösteren, tez hazırlama sürecimde desteğini, güler yüzünü hiç esirgemeyen, kendisinden eğitim aldığım için hep şanslı hissettiğim İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Eğitim Sorumlusu Sayın Prof. Dr. H. Fahri OVALI hocama,

Asistanlık eğitim sürecimde bilgilerini ve tecrübelerini bizlerden eksik etmeyen değerli hocalarım, uzmanlarım ve her daim yanımızda olan yan dal asistanı abla ve abilerimize,

Birlikte sayısız günler geçirdiğimiz hep omuz omuza çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarım, hemşire arkadaşlarım ve tüm sağlık personeli arkadaşlarıma,

Mesleğimizin en güzel yanları olan, bir gülümsemeleriyle tüm yorgunlukları unutturan hep güçlü olan en büyük kahramanlarımız bebeklerimiz ve çocuklarımıza,

Onlar olmadan bu eğitim sürecimin geçebileceğine inanmadığım, gecemizi gündüzümüzü hep beraber geçirdiğimiz, her türlü sorunu birlikte göğüslediğimiz ve her daim hep yan yana olacağımızı bildiğim ikinci ailem olan canım eşkıdemlerime,

Çocukluk hayalimi gerçekleştirmemde en büyük destekçilerim olan, hiçbir zaman haklarını ödeyemeyeceğim canım annem, babam ve biricik kardeşime,

Desteğini, sevgisini ve sabrını hep hissettiğim, motivasyon kaynağım, en iyi tez yazma arkadaşı ve en önemlisi en iyi yol arkadaşı olan canım eşim Yiğit'e ve onun çok değerli ailesine

Teşekkürlerimi borç bilirim.

Dr. Duygu CAN ÇOĞ

İÇİNDEKİLER

YAZAR BİLDİRİMİ	iii
BİLGİLENDİRME	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT.....	xivv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PREMATÜRE TANIMI VE SINIFLAMASI	3
2.2. PREMATÜRE KOMPLİKASYONLARI	3
2.3. GERMİNAL MATRİKS KANAMASI- INTRAVENTRİKÜLER KANAMA	5
2.3.1. GMK- İVK patogenezi	6
2.3.2. GMK-İVK tanısında nörogörüntüleme ve sınıflama.....	7
2.3.3. GMK-İVK'nın önlenmesi ve tedavi	9
2.3.4. GMK-İVK prognoz ve mortalite	10
2.4. AKUT BÖBREK HASARI	11
2.4.1. Yenidoğan normal böbrek fonksiyonları.....	12
2.4.2. ABH insidansı	13
2.4.3. ABH etiyoloji ve patogenezi	14
2.4.4. ABH klinik belirti ve bulguları	15
2.4.5. ABH prognozu	15
2.5. GMK-İVK VE ABH İLİŞKİSİ.....	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM	17
3.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN BELİRLENMESİ.....	17
3.2. HASTA VERİLERİNİN TOPLANMASI	18
3.3. TANIMLAR	19
3.4. İSTATİKSEL YÖNTEMLER	20
4. BULGULAR.....	21
4.1. GERMİNAL MATRİKS KANAMASI- İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA	21
4.2. AKUT BÖBREK HASARI	24
4.3. GMK-İVK ve ABH İLİŞKİSİ	26

5. TARTIŞMA	38
5.1. GMK-İVK İNSİDANSI VE RİSK FAKTÖRLERİ DEĞERLENDİRMESİ	38
5.2. AKUT BÖBREK HASARI İNSİDANSI VE RİSK FAKTÖRLERİ DEĞERLENDİRMESİ	41
5.3 ABH VE GMK-İVK ARASINDAKİ İLİŞKİ VE RİSK FAKTÖRLERİ DEĞERLENDİRİLMESİ	43
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	46
KAYNAKLAR	48
EKLER	
EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU	
EK 2: VAKA FORMU	
EK 3: İNTİHAL RAPORU	



KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABH	: Akut Böbrek Hasarı
ADDA	: Aşırı Düşük Doğum Ağırlığı
Anti- VEGF	: Anti- Vasküler Endotelial Growth Factor
APGAR	: Activity, Pulse, Grimace, Apperance, Respiration
Ark.	: Arkadaşları
BPD	: Bronküpulmoner Displazi Sendromu
ÇDDA	: Çok Düşük Doğum Ağırlığı
DDA	: Düşük Doğum Ağırlığı
Dk	: Dakika
DI	: Desilitre
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
g	: Gram
GFAP	: Glial Fibriller Asidik Protein
GFR	: Gloomerüler Filtrasyon Hızı
GH	: Gestasyon Haftası
GM	: Germinal Matriks
GMK-İVK	: Germinal Matriks Kanaması ve İntraventriküler Kanama
IUGK	: İntrauterin Gelişim Kısıtlılığı
KDIGO	: the Kidney Disease- Improving Global Outcome
Kg	: Kilogram
kUS	: Kraniyal Ultrasonografi
m²	: Metrekare
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
MR	: Manyetik Rezonans
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
NIRS	: Near-Infrared Spektroskopi
NSAİİ	: Non-Steroidal Anti-Inflamatuvar İlaçlar
PBV	: Pozitif Basıncılı Ventilasyon
PDA	: Patent Duktus Arteriozus
PHVD	: Posthemorajik Ventriküler Dilatasyon

PVHİ	: Periventriküler Hemorajik İnfarkt
RDS	: Respiratuar Distress Sendromu
RHY	: Reaktif Hava Yolu
ROP	: Prematüre Retinopatisi
SP	: Serebral Palsi
TND	: Türk Neonatoloji Derneği
YYBÜ	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Prematüre bebeklerin gebelik yaşına göre sınıflandırılması.....	3
Tablo 2.2. Prematüre bebeklerin doğum ağırlığına göre sınıflandırılması.	3
Tablo 2.3. Prematürde sık rastlanan kısa ve uzun dönem komplikasyonlar.	4
Tablo 2.4. GMK-İVK patogenezi.	7
Tablo 2.5. Volpe'ye göre GMK-İVK sınıflaması ve KUS bulguları.	8
Tablo 2.6. TND preterm bebeklerde kUS tarama protokolü.....	8
Tablo 2.7. GMK-İVK akut yönetimi.....	10
Tablo 2.8. Yenidoğanlarda ABH tanımlanması ve derecelendirilmesinde KDIGO kriterleri.....	12
Tablo 2.9. Preterm için ABH'da gestasyonel haftaya göre kritik serum kreatinin değerleri.	12
Tablo 4.1. GMK-İVK ile prenatal ve natal faktörler arasındaki ilişki.	22
Tablo 4.2. GMK-İVK ile postnatal faktörler arasındaki ilişki.	23
Tablo 4.3. ABH ile prenatal ve natal faktörler arasındaki ilişki.	25
Tablo 4.4. ABH ile postnatal faktörler arasındaki ilişki.	26
Tablo 4.5. GMK-İVK ve ABH ilişkisi.....	27
Tablo 4.6. ABH ve GMK-İVK ilişkisi.....	28
Tablo 4.7. GMK-İVK (-) ve ABH (-/+) ile prenatal ve natal faktörler arasındaki ilişki.....	30
Tablo 4.8. GMK-İVK (-) ABH (-/+) ile postnatal faktörler arasındaki ilişki.	31
Tablo 4.9. GMK-İVK (+) ve ABH (-/+) ile prenatal ve natal faktörler arasındaki ilişki.....	32
Tablo 4.10. GMK-İVK (+) ABH (-/+) ile postnatal faktörler arasındaki ilişki.	33
Tablo 4.11. ABH (+) ve GMK-İVK (-/+) ile prenatal ve natal faktörler arasındaki ilişki.....	34
Tablo 4.12. ABH (+) GMK-İVK (-/+) ile postnatal faktörler arasındaki ilişki.	35
Tablo 4.13. ABH (-) ve GMK-İVK (-/+) ile prenatal ve natal faktörler arasındaki ilişki.....	36
Tablo 4.14. ABH (-) GMK-İVK (-/+) ile postnatal faktörler arasındaki ilişki.	37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 3.1. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri.....	17
Şekil 3.2. Çalışma şeması.	18
Şekil 4.1. GMK-İVK evre yüzdeleri.....	21
Şekil 4.2. ABH evre yüzdeleri.	24
Şekil 4.3. GMK-İVK hastaların ABH gelişim yüzdeleri.....	27
Şekil 4.4. ABH hastalarının GMK-İVK gelişme yüzdeleri.	28
Şekil 4.5. ABH (-) ve (+) hastalarında görülen GMK-İVK evrelerinin %'lik dağılımı.	28
Şekil 4.6. Hasta dağılımı.....	29

ÖZET

PREMATÜRE BEBEKLERDE GELİŞEN AKUT BÖBREK HASARININ İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA GELİŞİMİNDEKİ ROLÜ

Tıp alanındaki gelişmelerle beraber çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin artan yaşam oranları prematüriteye bağlı gelişen komplikasyon oranlarını artırmaktadır. Prematürelerde en sık görülen nörolojik komplikasyonlardan olan germinal matriks kanaması- intraventricüler kanama (GMK-İVK) prematüre bebeklerin %40'ında görülmektedir. Mortaliteyi etkileyen bir diğer komplikasyon olan akut böbrek hasarı (ABH), nörolojik sistem dahil olmak üzere distal organ hasarına sebep olduğu bilinmektedir. Prematüre infantlarda akut böbrek hasarının GMK-İVK sıklığını artırdığı yönünde çeşitli çalışmalar vardır. Böbreklerin kan basıncı regülasyonunda önemli rol oynaması GMK-İVK patofizyolojisi açısından önemlidir çünkü germinal matrisindeki vasküler yatağın kan akımındaki bozulma GMK- İVK'yı tetiklemektedir.

Bu çalışmada prematürelerde ilk günlerinde sık görülen akut böbrek yetersizliğinin intraventricüler kanama gelişimi üzerindeki etkileri araştırılması hedeflenmiştir.

Ocak 2020 – Aralık 2022 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen gestasyon haftası 32 hafta altında ve/veya doğum ağırlığı 1500 gram altında olan 171 bebeğin dosyaları tarandı. Toplam 13 hasta çalışma kriterleri karşılamadıkları için çalışmadan çıkarıldı. Sonuçta toplam 158 hasta çalışmaya dahil edildi. Olguların demografik, klinik, görüntüleme ve laboratuvar verileri kaydedildi. Tüm olgular kraniyal ultrasonografi ile taranarak Volpe sınıflamasına göre GMK-İVK varlığı açısından ve KDIGO evrelemesine göre akut böbrek hasarı açısından değerlendirildi.

Çalışmaya 77 (%48,7) kız, 81 (%51,3) erkek toplam 158 prematüre yenidoğan bebek alındı. GMK-İVK, hastaların %18,4'ünde (29/158) tespit edildi. Bu hastaların da %48,3'ü (14/29) evre I, %6,9'u (2/29) evre II, %17,2'si (5/29) evre III ve %27,6'sı (8/29) PVHİ olarak değerlendirildi. İlk 7 günde ABH, hastaların %11,4'ünde (18/158) tespit edildi. Bu hastaların %44,4'ü (8/18) evre I, %38,9'u (7/18) evre II ve %16,7'si (3/18) evre III olarak

değerlendirildi. GMK-İVK olan grupta hastalarda ilk 7 günde ABH gelişimi GMK-İVK olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksek bulundu. ABH olan grupta hastalarda GMK-İVK varlığı ABH olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. ABH olan hastaların GMK-İVK evresi de ABH olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. ABH (+) hastaların %100'ü evre III ve üzeriyken %25'i evre III, geri kalan %75'i ise PVHİ olarak tespit edildi.

Postnatal ilk 7 günde ABH geliştiren hastaların anlamlı olarak GMK-İVK da geçirdiği ve bunların da yine anlamlı olarak GMK-İVK ileri evre oldukları saptandı. ABH ile GMK-İVK arasında doğrudan bir sebep sonuç ilişkisi kurmak zor olmakla beraber böbreğin kan basıncının düzenlenmesinde önemli bir rolü olduğundan, akut böbrek hasarı olan bebekler GMK-İVK geliştirmeye yatkın olabilirler.

Anahtar Kelimeler: intraventriküler kanama, akut böbrek hasarı, prematüre

ABSTRACT

THE ROLE OF ACUTE KIDNEY INJURY IN THE DEVELOPMENT OF INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE IN PREMATURE INFANTS

As the developments in medicine occur, the increasing survival rates of very low birth weight babies increase the complication rates due to prematurity. Germinal matrix hemorrhage-intraventricular hemorrhage (GMH-IVH), which is one of the most common neurological complications in preterm infants, is seen in 40% of premature infants. Acute kidney injury (AKI), another complication affecting mortality, is known to cause distal organ damage, including the neurological system. There are various studies suggesting that acute kidney injury increases the frequency of GMH-IVH in premature infants. The fact that the kidneys play an important role in blood pressure regulation is important for the pathophysiology of GMH-IHK, because the deterioration in the blood flow of the vascular bed in the germinal matrix triggers GMH-IVH.

In this study, we aimed to investigate the effects of acute renal failure, which is common in the first days of preterm infants, on the development of intraventricular hemorrhage.

Between January 2020 – December 2022, files of 171 babies with a gestational age below 32 weeks and/or a birth weight of less than 1500 grams, followed in the neonatal intensive care unit were screened for inclusion in the study. A total of 13 patients were excluded from the study because they did not meet the study criteria. As a result, a total of 158 patients were included in the study. Demographic, clinical, imaging and laboratory data of the cases were recorded. All cases were scanned with cranial ultrasonography and evaluated for the presence of GMH-IVH according to Volpe classification and acute kidney injury according to KDIGO staging.

A total of 158 premature newborns, 77 (48.7%) girls and 81 (51.3%) boys, were included in the study. GMH-IVH was detected in 18.4% (29/158) of the patients. Of these patients, 48.3% (14/29) stage I, 6.9% (2/29) stage II, 17.2% (5/29) stage III and 27.6% SI (8/29) was evaluated as PVHI. AKI was detected in 11.4% (18/158) of the patients in the first 7 days. Of these patients, 44.4% (8/18) were evaluated as stage I, 38.9% (7/18) as stage II and 16.7%

(3/18) as stage III. The development of AKI in the first 7 days was significantly higher ($p<0.05$) in the group with GMH-IVK than in the group without GMH-IVH. The presence of GMH-IVH was significantly ($p<0.05$) higher in the group with AKI than in the group without AKI. The GMH-IHK stage of the patients with AKI was also significantly ($p<0.05$) higher than the group without AKI. While 100% of AKI (+) patients were at stage III and above, 25% were found to be stage III, and the remaining 75% had PVHI.

It was determined that patients who developed AKI in the first 7 days postnatally had a significant GMH-IVH and they were also significantly advanced stage of GM-IVH. Although it is difficult to establish a direct cause and effect relationship between AKI and GMH-IVH, infants with acute kidney injury may be prone to develop GMH-IVH, since the kidney has an important role in the regulation of blood pressure.

Key Words: intraventricular hemorrhage, acute kidney injury, prematurity

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) verilerine göre gebeliğin 37. haftasından önce gerçekleşen doğumlar preterm doğum olarak adlandırılmaktadır. Her yıl tüm dünyada 15 milyon bebek preterm olarak doğmaktadır. Yine DSÖ tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nde erken doğum oranı %12-13, Avrupa'da ve diğer gelişmiş ülkelerde %5-9 ve dünya genelinde ise %5-18 arasında bildirilmektedir (1). Ülkemizde de 2021 yılında 127.687 preterm doğum gerçekleşmiş olup, preterm doğum oranı dünya geneli ile benzer şekilde %12,2 olarak bulunmuştur. Bu bebeklerin %88,5'i 32-36 haftalık iken, %11,5'i 32 haftanın altında dünyaya gelmiştir (2).

Preterm doğumlar gebelik haftasına göre alt gruplara ayrılır. Erken doğumların yaklaşık %5'ini oluşturan 28 haftadan küçük doğumlara aşırı prematüre, yaklaşık %15'i olan 28-31.haftalar arasındakilere ağır prematüre, yaklaşık %20'si olan 32-33. hafta arasındakilere orta prematüre ve geri kalan %60 -70'i ise 34-36. haftalar arasında olup geç prematüre olarak adlandırılmaktadır (1).

Preterm doğum çocukluk çağı mortalitesinin önde gelen nedenlerindendir. Her yıl yaklaşık 1 milyon bebek preterm doğum komplikasyonları nedeni ile ölmektedir (3). ABD'deki tüm bebek ölümlerinin üçte birinin nedeninin prematürite olduğu bildirilmektedir (4). Bununla birlikte pnömoniden sonra beş yaş altı çocuklarda ölüm nedeni olarak prematürite ikinci sırada yer almaktadır.

Son 20 yılda tıp alanında ve teknolojiye olan gelişmeler, erken doğum yapan annelerin ve preterm bebeklerin bakımlarını değiştirmesi ile bu bebeklerin yaşam oranlarını artırmıştır. Buna rağmen hem dünya genelinde hem de ülkemizde erken doğum oranlarının azaltılma konusunda çok ilerleme kaydedilememiştir. Aynı zamanda erken doğumla beraber çocukluk çağında davranışsal, sosyal, duygusal ve öğrenme güçlüklerinin görüldüğü ve daha yüksek hastane yatış oranları da ilişkilendiği gösterilmiştir. Bu durumlar da uzun vadede sağlık sisteminde maliyetlere yol açmakta ve ailelere önemli ölçüde psikolojik ve mali sıkıntılara neden olmaktadır (5,6).

Tıp alanındaki bu gelişmelerle beraber çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin artan yaşam oranları prematüriteye bağlı gelişen komplikasyon oranlarını da artırmıştır (7).

Matürasyon azaldıkça komplikasyon gelişme riski artmakta olup en yüksek mortalite 25. haftadan önce doğan aşırı prematürelere olduğu bildirilmiştir. Erken dönemde oluşan komplikasyonların uzun dönemde de sekel gelişiminin artırdığı gösterilmiştir (4).

Prematürelerin sağkalım oranları yaklaşık %70'lere çıkarken bir diğer mortalite ve morbidite de önemli yer tutan durum intraventriküler kanamadır. Sıklığının gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça arttığı gösterilmiştir. GMK- İVK, aynı zamanda posthemorajik ventriküler dilatasyona neden olur ve bu komplikasyonu tedavi etmek için ventriküloperitoneal şant gereksinimine neden olabilmektedir (8).

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan preterm bebeklerin bir diğer komplikasyonu iste akut böbrek hasarısıdır (ABH). Mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Kısa dönemde görülen bir komplikasyon olduğu kadar kronik böbrek hastalığı gelişmeye eğilimi artırdığı için uzun dönem takipler için de önemlidir (9).

Akut böbrek hasarının nörolojik sistem dahil olmak üzere distal organ hasarına sebep olduğu bilinmektedir. Prematüre infantlarda akut böbrek hasarının GMK-İVK sıklığını artırdığı yönünde çeşitli çalışmalar vardır. Böbreklerin kan basıncı regülasyonunda önemli rol oynaması GMK-İVK patofizyolojisi açısından önemlidir çünkü germinal matriskteki vasküler yatağın kan akımındaki bozulma GMK- İVK'yı tetiklemektedir.

Bu çalışmada da prematürelere ilk günlerinde sık görülen akut böbrek yetersizliğinin intraventriküler kanama gelişimi üzerindeki etkileri araştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PREMATÜRE TANIMI VE SINIFLAMASI

Dünya genelinde prematüre doğum, bebek ölümlerinin ve çocukluk çağındaki serebral palsy, gelişme gerilikleri gibi ciddi ve kalıcı olan sekellerin en temel nedenini oluşturmaktadır. Genel olarak gebeliğin 37. haftasından önce gerçekleşen doğumlardaki bebeklere prematüre denilse de mortalite ve morbidite riskinin belirlenmesi, komplikasyonların öngörülmesi ve tedavi planlaması açısından gebelik haftasına göre daha ayrıntılı bir alt sınıflama vardır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Prematüre bebeklerin gebelik yaşına göre sınıflandırılması.

Prematüre Tanımı	Gebelik Haftası	Gün
Aşırı Prematüre	<28 ^{0/7}	140-195 gün
Ağır Prematüre	28 ^{0/7} - 31 ^{6/7}	196- 223 gün
Orta Prematüre	32 ^{0/7} - 33 ^{6/7}	224- 238 gün
Geç Prematüre	34 ^{0/7} - 36 ^{6/7}	239- 259 gün

Yenidoğan maturasyonunun ve sağlık düzeyinin en önemli belirleyicisi gestasyonel yaştır. Bu yüzden de tıbbi terminolojiyi belirlemek gestasyonel yaşa uygun bakımı sağlamak açısından önemlidir. Ayrıca prematüreler doğum ağırlığına göre de sınıflandırılmaktadır (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Prematüre bebeklerin doğum ağırlığına göre sınıflandırılması.

Tanım	Doğum Ağırlığı
Düşük Doğum Ağırlığı (DDA)	2500 g altı
Çok Düşük Doğum Ağırlığı (ÇDDA)	1500 g altı
Aşırı Düşük Doğum Ağırlığı (ADDA)	1000 g altı

2.2. PREMATÜRE KOMPLİKASYONLARI

Çocukluk çağında hastane yatış oranlarına bakıldığında preterm bebeklerin term bebeklere göre daha yüksek oranlarda hastane yatışına sahip olduğu gösterilmektedir. Bunun

nedeni prematürelerin term bebeklere göre anatomik ve fonksiyonel olarak immatür oldukları için bir dizi komplikasyon geliştirme risklerinin daha yüksek olmasıdır.

Gestasyonel hafta ve yenidoğan morbidite ve mortalitesi arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Geç prematüre bebeklerin hayatta kalma oranlarının da erken ve orta prematürelere daha yüksek olduğu gösterilmektedir. Prematüriteye bağlı komplikasyonların doğum haftası küçüldükçe görülme riski artmaktadır (10). Bu nedenle 25. hafta ve öncesi doğan aşırı prematüreler, mortalitenin en yüksek olduğu ve uzun dönemde de ciddi sekel riski taşıyan yenidoğan grubudur.

Geç ve orta derece prematüre doğan bebeklerin term bebeklere göre komplikasyon riski arttığı gibi doğum odasında canlandırma ihtiyaçları da daha fazladır (11). Görülebilen komplikasyonlar apne, pnömoni gibi solunum sistemi sorunları, hipoglisemi, sepsis, beslenme problemleri, intraventriküler kanama gibi nörolojik sistem sorunları ve hatta ölüm olabilecek kadar geniş bir aralığa sahiptir (12,13). Bu komplikasyonların term bebeklere göre pretermelerde 7 kat daha fazla görülmektedir. Genel olarak yenidoğan döneminde görülen erken ve hayatta kalıp YYBÜ'den taburcu olanlarda gelişen sekelleri içeren geç komplikasyonlar olarak iki ana gruba ayrılır (14) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Prematürede sık rastlanan kısa ve uzun dönem komplikasyonlar.

Etkilenen Sistem veya Organ	Kısa dönem Komplikasyonlar	Geç Dönem Komplikasyonlar
Solunum	RDS, Pnömoni, Apne, Hava kaçağı	BPD, RHY, Astım
Kardiyovasküler	PDA, Kalp yetersizliği, Hipotansiyon	Pulmoner hipertansiyon, İleri yaşta hipertansiyon
Gastrointestinal	NEK, Beslenme intoleransı, Konstipasyon	Büyüme ve gelişme geriliği, Kısa bağırsak sendromu, Kolestaz
Santral Sinir Sistemi	İVK, Periventriküler lökomalazi, Hidrosefali	SP, Hidrosefali, Serebral atrofi, Nörogelişimsel gerilik, İşitme kaybı
Oftalmolojik	ROP	Görme kaybı, Miyopi, Şaşılık
Renal	Sıvı ve elektrolit imbalansı, Asid -baz denge bozukluğu, Böbrek yetmezliği	İleri yaşta hipertansiyon
Hematolojik	İyatrojenik anemi, sık transfüzyon ihtiyacı, Prematüre anemisi	
Endokrin	Hipoglisemi, Kortizol eksikliği	Glukoz intoleransı, Artmış insülin direnci

Kısaltmalar: RDS: Respiratuar Distress Sendromu, BPD: Bronkopulmoner Displazi, RHY: Reaktif Hava Yolu, PDA: Patent Duktus Arteriozus, NEK: Nekrotizan Enterokolit, İVK: Intraventriküler Kanama, SP: Serebral Palsi, ROP: Prematüre Retinopatisi,

2.3. GERMİNAL MATRİKS KANAMASI- INTRAVENTRİKÜLER KANAMA

Germinal matriks kanaması- intraventricüler kanama (GMK-İVK), prematürelde en sık görülen nörolojik problemdir ve prematürenin de en önemli sorunlarından. 32 haftadan önce doğan bebeklerde görülen ciddi bir komplikasyonken özellikle 27.GH'dan önce doğan aşırı prematüre bebeklerde sıklığı belirgin olarak artmaktadır (15). 29. gestasyonel haftadan önce doğan prematüre bebeklerin %40'ında GMK-İVK gelişmektedir (16). Fransa'da yapılan bir kohort çalışmasında 29 GH'dan önce doğan bebeklerin %20-30'unda GMK-İVK görülürken bu oran Amerika Birleşik Devletinde her yıl 12000 vakaya denk gelmektedir (17,18).

GMK-İVK oluşumu ve gelişimi genellikle hayatın ilk haftasında gerçekleşir, %50'si yaşamın ilk gününde ve %90'ı ilk 4 günde görülür. Vakaların yaklaşık %25-50'si, doğum ağırlığı 1500 gram altı ve doğum haftası 32'nin altında olan yenidoğanlara yapılan rutin kraniyal ultrasonografi ile tanı almaktadır (19).

Genel olarak klinik tablo 3 farklı şekilde seyreder: (20)

Sessiz Tablo: Klinik bulgu vermeden rutin tarama ile saptanan klinik tablodur.

Akut Tablo: Günümüzde sıklığı rutin tarama yapıldığı için azalmakla beraber beslenme bozuklukları, solunumun bozulması, bilinç değişikliği gibi durumların görülebildiği tablodur.

Katastrofik (hızlı ilerleyen) Tablo: En az görülen durumdur. Saatler içinde ortaya çıkan ve genel durumun hızla bozulduğu tablodur. Hastaları kliniklerinde ani kötüleşmeler görülür. Kan basıncında ani düşme, hipoventilasyon veya apne, solunum düzensizliği, hipotonisite, deserebre postür gibi anormal nörolojik muayene bulguları görülebilir.

GMK-İVK günümüzde en sık semptom vermeden yani sessiz tablo olarak seyreder. Yaklaşık %25-50'si asemptomatik seyredip rutin kraniyal ultrasonografi taramalarıyla tanı alır (21). Bununla birlikte kanama alanı büyük ve komplikasyon geliştirse, çeşitli derecelerde bilinç değişikliği, kardiyorespiratuar bozulma, hematokritte düşüş, uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması, şiddetli nöbet, fontanellede şişkinlik ve anormal nöromotor muayene gibi klinik semptomların görüldüğü hızlı ilerleyen tablo da görülebilir (19).

GMK-İVK gelişen her üç vakadan birinin kanamaya sekonder hidrocefali geliştirdiği ve bunlarında %10-20'sinin ventrikülöperitoneal şant ihtiyacı olduğu bilinmektedir (15).

Bununla birlikte şiddetli GMK-İVK gelişen vakaların %40'ı nörolojik bir nedenden dolayı hayatını kaybetmektedir (18).

Prematüre infantların hayatta kalma oranları arttıkça GMK-İVK insidansı da artmaktadır. Daha da önemlisi insidansın artmasıyla GMK-İVK kaynaklı ölüm riski ve uzun veya kısa dönem nörogelişimsel gerilik gelişme riski de artmaktadır (22).

2.3.1. GMK- İVK patogenezi

GMK-İVK patogenezi etkileyen çok sayıda belirleyici olup temel olarak neden germinal matriksin vasküler faktörleri ve serebral otoregulasyondaki bozulmadır. Pıhtılaşma bozuklukları, genetik özellikler gibi farklı faktörler de bu değişikliklerin altında yatan nedenler arasındadır (15).

Fetal beyinde 8-36.GH'larda oluşan yoğun bir vasküler ağı olan germinal matriks (GM), anatomik olarak ventriküllerin altında Foramen Monro seviyesine uzanan bir yapıdır. Nöron ve glia hücrelerin üretildiği bu jelatinoz katman, yaklaşık 36.haftada tümüyle kaybolur (23).

GMK-İVK'nın ana kaynağının pretermelerde görülen GM'in immatür damar yapılarından kaynaklı olduğu bilinmektedir (24). GM'nin damar ağı kendine özgü olup hipoksi ve venöz basınç artışına yüksek permeabilitesi olan özel damarlardır. GM'deki bu özel damarların yoğunluğu, şekli ve matürasyon süreci GMK-İVK gelişiminde önemli bir rolü vardır. Bu damarlar, damar stabilitesi için gerekli olan perisitlerden fakirdir. Ek olarak endotelial sıkı bağlantı proteinleri ve astrosit ayakları örtüsünü oluşturan glial fibriller asidik protein (GFAP) miktarı gebelik yaşı büyüdükçe artar. Bunun sonucunda da çok küçük pretermelerin GM kanamasına yatkınlığı artar (23,24).

Kanamaya yatkınlık yaratan bir diğer durum ise beynin diğer venlerine göre GM'deki subependimal venin daha fragil olmasıdır. Bu durumdan dolayı oluşan venöz konjesyon ve artan serebral venöz basınç da kanamayı tetiklemektedir (24,25).

Serebral kan akımındaki ani dalgalanmalar da GMK-İVK'ya neden olan bir diğer ana parametredir. Pretermeler, serebral kan akım otoregulasyonu açısından henüz maturasyonu tamamlanmamış olması nedeni ile kan basıncındaki ani dalgalanmalarla serebral kan akımını koruyamayıp zaten fragil olan damarların hasarı ile sonuçlanır. Anemi, hiperkarbi, asidoz, hipoglisemi, asfiksi, konvulziyon, ağrılı uyaranlar sonucu oluşan ani kan basıncı yükselmeleri gibi durumlar da serebral kan akımı dalgalanmalarına neden olurlar (24).

Bebek terme yaklaşıkça germinal matriks de olgunlaşıp tamamen kaybolması sonucunda kanama görülme ihtimali de azalır. GMK- VK patogenezi Tablo 2.4'te özetlenmiştir.

Tablo 2.4. GMK- VK patogenezi.

I. Vasküler Faktörler
a. Damar duvarı yapısının immatür olması
b. Germinal matriks damarlarının hipoksi-iskemiye aşır duyarlı oluşu
II. Intravasküler faktörler
a. Serebral otoregulationun bozulması sonucu kan basıncının değişkenlik göstermesi
b. Serebral kan akımında artış: hipertansiyon, hızlı hacim yüklenmesi, hiperkarbi, hematokrit düşüşü, hipoglisemi
c. Serebral venöz basınçta yükselme: venöz anatomik farklılıklar, vajinal doğum, solunum sıkıntısı, baş pozisyonu
d. Serebral kan akımında azalma: sistemik hipotansiyon sonrasında reperfüzyon
e. Trombosit ve koagulation fonksiyon bozuklukları
III. Ekstravasküler faktörler
a. Vasküler ve ekstravasküler destek dokuların azlığı
b. Aşır fibrinolitik aktivite

Ovalı F, Dağoğlu T. Neonatoloji 3.Baskı, 2018'den alınmıştır.

2.3.2. GMK- VK tanısında nörogörüntüleme ve sınıflama

Nörogörüntüleme hem tanı hem de takip amacıyla önerilmektedir. Uzun yıllardır prematürelerde GMK- VK tanısı için kullanılan görüntüleme yöntemi ise kraniyal ultrasonografidir (kUS). MR kullanımı yaygınlaşsa da hala en sık olarak hem düşük b t  li hem direk yatak başı çekilebilmesi hem de kanama ayrımı için yüksek çözünürlüğü olması nedeni ile ilk kUS tercih edilir (21). İyonize radyasyon içermesi nedeni ile bilgisayarlı tomografi tercih edilmemektedir. Diğer yardımcı tanı yöntemi olarak Near- Infrared Spektroskopisi (NIRS) sayılabilir. Beyin kan akımını noninvazif ve yatakbaşında monitorize edebilirken klinik kullanımı için yapılan çalışmalar hala devam etmektedir (26).

GMK- VK'nın derecesi Papile veya Volpe sınıflamasına göre belirlenir (24,25). Papile sınıflaması temel olarak bilgisayarlı tomografi baz alınarak yapılmışken Volpe sınıflaması parasagittal kUS ile derecelendirilir (21). Aynı zamanda Papile sınıflamasından farklı olarak Volpe evrelemede kan miktarı nicelik olarak belirtilmiştir. Günümüzde Papile sınıflaması kullanılsa da patofizyoloji zeminine dayalı olarak yapılan, kUS görüntüleri baz alınan Volpe sınıflaması kullanılması önerilmektedir (25) (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. Volpe'ye göre GMK-İVK sınıflaması ve KUS bulguları.

Evre	Parasagittal kraniyal ultrasonografi kesitindeki görünüm
Evre I	Evre I Germinal matriks kanaması (GMK) (ventrikülün içine taşabilir ancak ventrikülün <%10'unu doldurur)
Evre II	Ventrikül alanının %10-50'sini dolduran kanama
Evre III	Ventrikül alanının>%50'sini dolduran kanama (Posthemorajik ventriküler dilatasyon eşlik edebilir)
Periventriküler Hemorajik İnfarkt (PVHİ)	Kanamamanın olduğu tarafta parankimal kanama

Bu evrelemede kanama ciddiyeti, kanamanın ventrikül alanını ne kadarını doldurduğunu parasagittal kraniyal ultrasonografi kesitlerine bakılması ile belirlenir. Evre II GMK-İVK'da kanama ventrikülün %50'sinden azını doldururken evre III kanamada lateral ventrikülün %50'sinden fazlasını doldurur. Papile sınıflamasına göre GMK'nın beyaz cevher içine yayılmasına Evre 4 kanama denirken günümüzde GMK-İVK'ya eşlik eden yetersiz venöz drenajın neden olduğu beyaz cevherin medüller venlerinin hemorajik infarktı (PVHİ) olarak kabul edilmektedir (21).

Türkiye Neonatoloji Derneği tarafından kanamanın ortaya çıkma zamanı ve ülkemizin imkanları göz önüne alınarak hazırlanan ultrasonografi ile kanama tarama protokolü Tablo 2.6'da gösterilmiştir (24).

Tablo 2.6. TND preterm bebeklerde kUS tarama protokolü

Gestasyon Haftası	İlk 24 saat içinde	72. saatin bitiminde	1. haftanın bitiminde	2. haftanın bitiminde	4.hafta bitiminde	Sonraki takipler
<28 ^{0/7}	+	+	+	+	+	34 haftaya ulaşana kadar 2 hafta aralıklarla ve taburculukta
28 ^{0/7} -31 ^{6/7}	-	+	+	+	+	Taburculukta

GMK-İVK riski daha yüksek olan 28. GH olmadan doğan prematürelde ilk 24 saat içinde mümkünse ilk taraması yapılmalıdır. İlk 72 saat de GMK-İVK gelişmesi için büyük risk taşıması nedeni ile ikinci tarama da 72 saati doldurmadan yapılması gerekmektedir. Takibinde üçüncü tarama 1.hafta bitiminde, dördüncü tarama 2.hafta bitiminde ve 34. GH'ya ulaşana kadar iki haftada bir olacak şekilde taramalar planlanmalıdır.

28.GH dan daha sonra doğan pretermelerde ise ilk taramayı 72.saat bitiminde yapıp 2. tarama 1. hafta tamamlanınca yapılmalıdır. Sonraki taramalar da 2. hafta bitiminde ve 4.hafta bitiminde olacak şekilde planlanmalıdır.

Eğer kanama tespit edilirse evresine göre takip de değişmektedir. Evre I ve II gibi düşük evreli kanamalarda haftada en az 1 kere, ileri evreli kanamalarda (evre III ve PVH) haftada en az 2 kere kUS tekrarlanmalıdır (24).

2.3.3. GMK-İVK'nın önlenmesi ve tedavi

Modern uygulamalarda artık GMK-İVK'nın önlenmesi, ilerlemenin durdurulması ve komplikasyonlarının azaltılması üzerine durulmadır. Önleyici tedbirler olarak, yüksek riskli gebeler için özel obstetrik bakım, erken doğumu azaltmak için bakteriyal vajinozisi tedavi etmek, tokolitik ajanlar kullanarak erken doğum eylemini azaltmak, seçilmiş vakalarda sezaryen ile doğum yapmak ve anneye magnezyum sülfat uygulanması sayılabilir (19).

GMK-İVK için en önemli risk faktörü prematüre doğum olduğu için GMK-İVK gelişimini önlemede en etkili yöntem de preterm doğumun önüne geçmektir. Eğer prematüre doğum kaçınılmaz ise diğer önemli adım ise uygun endikasyon şartları altında antenatal steroid uygulamasıdır (27). Steroid uygulamasını, kurtarıcı tokolitik ajanlarla doğumu 48 saate kadar geciktirmeyle yapılabilir. Bir diğer önemli nokta ise eğer doğumun gerçekleştiği hastane preterm bakımı için yeterli değil ve nakil gerekiyorsa en güvenilir nakil işlemi olarak doğum gerçekleşmeden anne karnındayken yapılmasıdır.

Doğum sırasında alınacak önlemlerde ise ileri canlandırma gerektirmeyen bebeklerde kord klemplemesinin 30-60 saniye süreyle geciktirilmesinin GMK-İVK'yı azaltmada etkilidir (28). Sezaryen doğumun GMK-İVK sıklığını azalttığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bundan dolayı da prematüre doğumun tek başına sezaryen endikasyonu olmadığı, diğer risk faktörleri göz önüne alınarak doğum yöntemi tercih edilmesi gerektiği unutulmamalıdır (29).

Doğum gerçekleştikten sonra prematüre bebeğin optimal ventilasyonunu ve hemodinamik kontrolü de sağlamak GMK-İVK önlemesini ve ilerlemesini önlemenin temel taşlarından. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilmesi gereken bu bebeklerin eğer tedavi edilebilecek sepsis, dehidratasyon, trombositopeni gibi altta yatan bir etiyolojik faktörleri varsa tanınıp hızlıca tedavi edilmelidirler (19). Beyin kan akımı ani dalgalanmasına neden olabilecek hipotermiden, hipoksi ve hiperoksiden, hipokarbi ve hiperkarbiden kaçınılması özellikle ilk 72 saatte çok önemlidir. Kan glukoz değeri ve serum sodyum değerlerindeki ani dalgalanmaları önlemek önemlidir. Endikasyon dışı eritrosit transfüzyonlarından kaçınılmalıdır. Solunumsal bozukluklar için sürfaktan uygulanması gerekecek ise daha az invazif olan yöntemlerin tercih edilmesi gerekmektedir (24).

GMK-İVK geliştirse, ilerlemesini önlediği gösterilmiş tedavi şekli hala bulunmamaktadır. Bu sebepten dolayı GMK-İVK gelişmesini önlemek ve bunun için de yukarıda sayılan koruyucu yöntemler büyük önem taşımaktadır (Tablo 2.7). GMK-İVK'nın tedavisi destek tedavi, komplikasyonların erken tespit ve tedavi edilmesi ve uzun dönemde nörogelişimsel problemlerin erken tanınması ve erken müdahale yöntemleriyle nöroplastisitenin desteklenmesi ilkelerine dayanmaktadır (24,25).

GMK-İVK olan semptomatik yenidoğanların çoğu beyin cerrahisi müdahalesi gerektirmese de masif kanama veya posthemorajik hidrocefali sonucu kafa içi basıncı artışıyla ani klinik kötüleşme durumunda müdahale hayat kurtarıcı olabilir (19).

Tablo 2.7. GMK-İVK akut yönetimi

GMK-İVK'nın Akut Yönetimi
• Serebral perfüzyonu sağlamak ✓ Kan basıncını kontrol etmek ✓ Artan intrakraniyal basıncı düşürmek • Serebral hemodinamik bozuklukları önlemek ✓ Kan basıncında dalgalanmaları, hiperkarbi, hipoksi, asidozu, hızlı volüm artışlarını, pnömotoraksi, nöbetleri önlemek • Seri ultrason taramaları • Posthemorajik hidrocefali yönetimi • Diğer destek bakımları

2.3.4. GMK-İVK prognoz ve mortalite

GMK-İVK'da prognoz kısa dönemde mortalite hızı ve posthemorajik hidrocefaliye bağlıken uzun dönemde ise nörolojik sekellere bağlıdır. Eğer GMK-İVK gelişen bir bebekte komplikasyon gelişmediyse prognoz iyidir. Prognozu kötüleştiren ventriküler dilatasyon geliştirse mortalite %20, sekel riski %50 ve eğer şant ihtiyacı olmuşsa risk %80'e kadar yaklaşır (30). EPIGAGE çalışmasında izole evre I kanamaları olan bebeklerin %8,1 olan SP insidansı evre II kanamalılarda %12,2' ye yükseldiği gösterilmektedir (31). Evre III kanamalılarda ise SP oranının %30'larda olduğu bildirilmektedir (32). Bilişsel fonksiyon bozukluklarının da evre I-II kanaması olanlarda iki kat arttığı gösterilmektedir (33). Eğer PVHİ ortaya çıkmışsa hemiparezi riskinde de belirgin artış görülür ve bu oran %40'a kadar varmaktadır. Kanamanın bilateral olması, birden fazla lobu etkilemesi ve şifte neden olması prognozu kötü etkileyen faktörlerdir. Ancak günümüzde PVHİ sonrasında SP gelişen bebeklerin dahi çoğunda iyi bir rehabilitasyon ile beraber desteksiz yürüyebildikleri ve yaklaşık üçte ikisinin normal kognitif skora sahip olduğu bilinmektedir (34).

Mortalite gebelik haftasına, eşlik eden komplikasyonlara ve kanamanın evresine bağlı olarak değişmektedir. Evre I için %4, evre II için %10 iken, evre III olduğunda mortalite oranı %20 ve evre III kanamaya PHVD eşlik ediyorsa da %30'a kadar çıkmaktadır (18). PVHI'de ise mortalitenin son 20 yılda düştüğü ve oranın %40'larda olduğu gösterilmektedir (34).

2.4. AKUT BÖBREK HASARI

Akut böbrek hasarı (ABH), yüksek oranda komplikasyon geliştirme, çoklu organ işlev bozukluğuna ilerleme ve ölüm riski taşıyan sık görülen ciddi bir olaydır. Akciğerler, bağırsaklar, karaciğer ve kalp olmak üzere klinik olarak en ilgili organların etkilendiği geniş bir uzak organ hasarına neden olur ve multiple organ disfonksiyon sendromuna (MODS) ilerlemeye ve ölüme zemin hazırlar (35).

Akut böbrek hasarı, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan yenidoğanlarda sık görülen bir komplikasyondur. Eski adıyla akut böbrek yetmezliği olan bu durum yenidoğanlarda mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür. Klasik olarak ABH, böbrek fonksiyonlarında ani düşme ile birlikte sıvı dengesinde, elektrolitlerde bozulmayla tanımlanır. Günümüzde serum kreatinin yükselmesi ve/veya idrar çıkışının azalmasıyla tanı konur (9).

2012 yılında hem çocuklar hem erişkinlerde kullanılmak üzere KDIGO (The Kidney Disease: Improving Global Outcomes) kriterleri önerilmiştir. Bu kriterde kreatinin düzeyindeki yükselme ve idrar miktarındaki azalma baz alınır. Bunun yanı sıra yenidoğanlarda, daha büyük yaş gruplarından farklı olarak ABH oliguri ile seyretebilir. Bu yüzden yenidoğanda ABH tanısı koymak daha zordur. ABH'nın ayrıntılı tanımı ve derecelendirilmesi için KDIGO kriterlerinin yenidoğana uyarlandığı üç dereceli bir sınıflama kullanılmaktadır (36,37) (Tablo 2.8). İlk günlerde, annenin kreatinin değerlerini yansıttığı için yenidoğanlarda kreatinin değerleri yüksek ölçülebilir. Term doğan bebeklerde ilk bir veya iki haftada en düşük değerlerine ulaşırken, erken doğmuş bebeklerde bu düşüş daha uzun sürebilir. Prematürelerde gestasyon haftasına bağlı olarak serum kreatinin kabul edilir yüksek değerleri de değişmektedir (38) (Tablo 2.9). Doğum haftası küçüldükçe, kabul edilir sınır kreatinin değeri de yükselir.

Tablo 2.8. Yenidoğanlarda ABH tanımlanması ve derecelendirilmesinde KDIGO kriterleri

Derece	Kriter
1	Serum kreatinin artışı: ≥ 0.3 mg/dl (daha önce ölçülmüş en düşük değere göre) veya Serum kreatinin artışı: 1,5-2 kat (daha önce ölçülmüş en düşük değere göre)
2	Serum kreatinin artışı: 2-3 kat (daha önce ölçülmüş en düşük değere göre)
3	Serum kreatinin artışı: >3 kat (daha önce ölçülmüş en düşük değere göre) veya Serum kreatinin düzeyi >2.5 mg/dl veya Renal replasman tedavisi başlanmış olması

Tablo 2.9. Pretermier için ABH'da gestasyonel haftaya göre kritik serum kreatinin değerleri.

Gestasyon haftası	Kritik serum kreatinin değeri
24-27	$>1,6$ mg/dl
28-29	$>1,1$ mg/dl
30-32	$>1,0$ mg/dl

2.4.1. Yenidoğan normal böbrek fonksiyonları

Yenidoğanlar, böbreklerin immatür olmasından dolayı etkilenen glomerüler ve tubuler fonksiyondan, doğumda meydana gelen hemodinamik değişikliklerden ve yüksek insensibl sıvı kayıpları kaynaklı hipovolemi nedeni ile diğer yaş gruplarına göre ABH'a daha yatkındırlar (39).

Yenidoğanların böbrekleri yüksek renal vasküler dirençe, yüksek plazma renin aktivitesine, düşük glomerüler filtrasyon hızına, azalmış intrakortikal perfuzyon hızına ve azalmış proksimal tübüllerde sodyum reabsorbsiyona bağlı hayatlarının ilk birkaç günü hipoperfuzyona daha duyarlıdırlar (9). Preterm bebeklerde de tübüler fonksiyonların maturasyonu tamamlanmaması idrar konstrasyonunu ayarlamada zayıflığa neden olurken bununla birlikte artmış insensibl sıvı kayıplarıyla volüm kaybına bunun sonucunda da prerenal azotemiye sebep olur (37).

Gebelik yaşına ve doğum sonrası fizyolojik değişikliklerden ve doğru klirens ölçümleri gerçekleştirmenin zorluğu nedeniyle normal neonatal glomerüler filtrasyon hızını (GFR) tespit etmek zordur. İnülin klirensinin ölçümü GFR'yi belirlemek için altın standart olmasına rağmen, intravenöz bir hazırlama dozu ve ardından sürekli infüzyon gerektirdiğinden kullanımı zordur. Sonuç olarak, neonatal GFR değerleri kreatinin klirens ölçümlerine dayanmaktadır. Gestasyonel hafta düştükçe GFR de düşer. Çok prematüre bebeklerin renal embriyogenezi tamamlanamadığı için azalmış GFR'lere sahiptirler. Doğumda veya yaşamın ilk üç günü içinde kreatinin klirens ölçümlerine dayalı olarak bildirilen ortalama GFR, gestasyonel yaşa göre değişir:

- 27 haftalık gebelik: 1,73 m2 başına 13,4 mL/dk

- 28 haftalık gebelik: 1,73 m² başına 16,2 mL/dk
- 29 haftalık gebelik: 1,73 m² başına 19,1 mL/dk
- 30 haftalık gebelik: 1,73 m² başına 21,9 mL/dk
- 31 haftalık gebelik: 1,73 m² başına 24,9 mL/dk
- Term bebekler: 1,73 m² başına 26 mL/dk(40)

Klinik olarak serum kreatinin değerleri, GFR'yi tahmin etmek için en uygun yöntemdir. Yukarıda da bahsedildiği gibi GFR'ye benzer şekilde, serum kreatinin değerleri de gebelik ve doğum sonrası yaşa göre değişir.

Bir diğer böbrek fonksiyonunu gösteren durum ilk işemenin zamanıdır. Bu durum değişken olsa da yenidoğanların en az %50' si sekiz saatlikken ve neredeyse tamamı 24 saati tamamlamadan işemektedir. İdrar çıkışı, yaşamın ilk haftasında gestasyonel veya doğum sonrası yaştan etkilenmez, saatte ortalama 3 ila 4 mL/kg olarak bildirilmiştir (41). Erişkin hastalara benzer şekilde, neonatal ABH, GFR'deki azalmanın ciddiyetine ve tübüler reabsorpsiyonun derecesine bağlı olarak oligürik (idrar hacmi 1 mL/kg/saat'ten az) veya nonoligürik seyredebilirler (39).

Böbreğin tübüler fonksiyonlarını değerlendirmek için de idrar konstanstrasyonu bakılabilir. Erişkin yaş grubuna kıyasla yenidoğanlarda idrar konsantre etme yeteneği azdır.

Bir diğer özellik prerenal ve renal ABH ayrımı için bakılan parametre sodyumun geri emilimidir. GFR'ye benzer şekilde, tübüler yeniden emilim, yenidoğanlarda daha büyük yaş grubuna göre daha düşüktür. Gebelik haftası ve postnatal yaştan etkilenir. Özellikle 32.GH dan önce doğan bebeklerde tübüler fonksiyon olgunlaşmamıştır ve doğum haftası azaldıkça sodyum geri emilimi azalır. Bu yüzden etiyoloji ayrımı için fraksiyonel sodyum atılımı hesabı preterm bebeklerde kullanımı sınırlıdır (41).

2.4.2. ABH insidansı

Erişkinler dahil tüm yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda ABH görülme sıklığı %5-20 arasındayken, yenidoğanlarda ise gerçek prevalans değeri bilinmemekle beraber yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatanlarda insidans %6-24 arasında değişmektedir (9,42). Gestasyon haftası küçüldükçe ABH riski de artar. Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda yapılan kohort çalışmasında ABH insidansının %18-40 arasında olduğu gösterilmektedir. Yenidoğan ABH konusunda çok merkezli ilk çalışma olan AWAKEN çalışmasında 29. GH altında olan yenidoğanların %45'inde, 29-36. GH arasındakilerin de %14'ünde ABH geliştiği bildirilmektedir (37) Aynı zamanda yine aynı

çalışmada, ABH gelişiminin bu bebeklerde ölüm riskini de 4 kat daha artırdığı gösterilmektedir (43).

2.4.3. ABH etiyoloji ve patogenezi

Nefrogenesis, gestasyonun 5.haftasında başlar ve 34-36. Haftaya kadar devam eder. Nefron sayıları doğumda 200.000 ile 2,7 milyon arasında değişir ve prematürite dahil birçok faktörden de etkilenir (37). Nefrogenesisi tamamlanmadan yani 34-36.GH önce doğan bebeklerin doğanların nefron sayıları eksiktir.

Yenidoğanlarda ABH diğer yaş gruplarına göre çok daha sıktır. Başlıca nedenleri, böbreklerin immatür oluşu, hemodinamik değişikliklerden daha fazla etkilenmeleri ve hipovolemidir. ABH gelişiminde risk faktörleri arasında; çok düşük doğum ağırlığı, 5. Dakikada APGAR skorunun <5 olması, antenatal dönemde non-steroid anti-inflamatuvar veya antibiyotikler gibi ilaç alım öyküsü, doğumda entubasyon ihtiyacı, respiratuvar distress sendromu gelişimi, patent duktus arteriozus (PDA), sepsis, fototerapi ihtiyacı gibi sayılabilir (9).

PDA, preterm bebeklerde ABH gelişimi için yüksek riskli bir komplikasyondur. Hem tedavi edilmeyen PDA ABH gelişimine neden olurken hem de klasik PDA tedavileri sonucunda ABH gelişebilir. PDA'nın non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile medikal tedavisi hafif ABH için ek bir risk olsa da eğer NSAİİ tedavisi etkili olduysa ciddi ABH olasılığı daha düşüktür (44).

Tüm yaş gruplarında olduğu gibi yenidoğanlarda da ABH etiyolojisi genel olarak prerenal, renal(intrinsek) ve postrenal(obstrüktif) nedenler olarak üçe ayrılır. Bunlar içinde %85 oranla en sık prerenal sebeplere rastlanırken, ikinci sırada %11 oranla intrinsek, yaklaşık %3 oranla da postrenal nedenler yer alır.

Yenidoğanda ABH nedenleri:

- Prerenal nedenler; hipovolemi, hipotansiyon, hipoksi, kalp yetersizliği, dehidratasyon, sepsis, hipoalbuminemi, perinatal asfiksi, respiratuvar distress sendromu, polisitemi, ilaçlar
- Renal nedenler; akut tübüler nekroz, kortikomedüller nekroz, renal ven/arter trombozu, akut pyelonefrit, hemoglobinüri, miyoglobininüri, dissemine intravasküler koagülasyon, doğumsal renal anomalileri, intrauterin enfeksiyonlar
- Postrenal nedenler; posterior uretral valv, bilateral obstrüktif üropati, nörojenik mesane (39)

2.4.4. ABH klinik belirti ve bulguları

En sık klinik, riskli bebeklerin rutin kan incelemeleri sırasında fark edilmesi şeklinde olur. Onun dışında en sık klinik belirti ise idrar çıkışında azalmadır. Bu nedenle yenidoğanlarda idrar çıkışı dikkatle izlenmelidir. İdrar çıkışı saatlik 1mg/kg 'ın altına inerse, ABH için araştırılması gerekmektedir. Bununla birlikte idrar çıkışı azalmadan da ABH gelişebileceği unutulmamalıdır.

Ödem, hipertansiyon da ABH'yı düşündürmelidir. Onun dışında oligohidramnion öyküsü, dismorfik görünüm, miyelomeningosel gibi durumlar üriner sistem anomalileri ve bunun sonucunda da böbrek yetmezliğinin belirtisi olabilir.

Laboratuvar incelemelerinden en önemli bulgu serum kreatinin yükselmesidir. Bununla birlikte eşlik eden hiponatremi, hiperkalemi, metabolik asidoz, hiperfosfatemi ve hipokalsemi eşlik edebilir (39).

2.4.5. ABH prognozu

Prognoz altta yatan hastalığa ve hasarın derecesine göre değişkenlik gösterir. İdrar çıkışının mortalite üzerine etkisi olduğu bildirilmektedir. Oligürik seyreden hastaların mortalitesi %60'lara kadar çıkmakta ve hastaların bir kısmının da GFR uzun dönemde düşük seyretmektedir. Oligüri gelişmeyen hastaların prognozu daha iyidir (45).

2.5. GMK-İVK VE ABH İLİŞKİSİ

GMK-İVK yaklaşık %20 oranla çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, %45 oranla da aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde en önemli morbidite ve mortalite nedenidir (46,47). Germinal matriksin immatür olmasından dolayı serebral kan akımındaki dalgalanmalar GMK-İVK'ya neden olmaktadır (48).

Böbrekler kan akımının %10-20'sine sahip oldukları için, kan basıncı düzenlenmesi rolünden dolayı GMK-İVK gelişiminde önemli bir rol oynar (42). Yenidoğanlarda yapılmış daha önceki çalışmalarda, perinatal asfiksili bebeklerin kraniyal MR görüntülerinde nörolojik lezyonlar olduğu ve nörobilişsel sonuçlarının zayıf olduğu gösterilmektedir (49,50).

ABH, vücut sıvı dengesi ve/veya renin-aldosteron-anjiyotensin sistemi yoluyla kan basıncını düzenleme görevinden dolayı yenidoğanlarda GMK-İVK'ya yatkınlığa neden olabilir. Preterm bebekler, intravasküler volümdeki değişikliklere cevap olarak serebral kan basıncını düzenlemede zayıflardır. İlk haftalarda gelişen ABH, diürez fazı etkileyip volüm

yüklenmesine sebep olduğu düşünülmektedir. Bu sıvı dengesindeki değişiklik sonucunda değişen serebral kan basıncı GMK-İVK gelişme riskini artırmaktadır (16). Bir diğer yol da ABH sistemik inflamatuvar düzensizliklerden dolayı GMK-İVK'ya sebep olabilir (48). Daha önce yapılan tek merkezli kohort çalışmasında gösterildiği gibi, ABH gelişen yenidoğanların evre 2 ve üzeri GMK-İVK geliştirme olasılığı 3 kat daha fazladır (51).

Öte yandan ABH ve GMK-İVK ilişkisini araştıran bir diğer çalışmada da GMK-İVK geçiren prematüre bebeklerde ABH gelişme riski, GMK-İVK geçirmeyenlere göre iki kat daha fazladır. ABH'nin neden olduğu sıvı dengesizlikleri ve kan akımındaki değişikliklere sekonder GMK-İVK geliştiği bilirse de GMK-İVK başlangıcında metabolik asidoz, hipotansiyon, bradikardi, ısı disregulasyonu ve anormal glukoz metabolizması görülür. Bu durumlar da özellikle prematüre bebeklerde renal perfuzyonu bozarak ABH gelişimine neden olur (22).

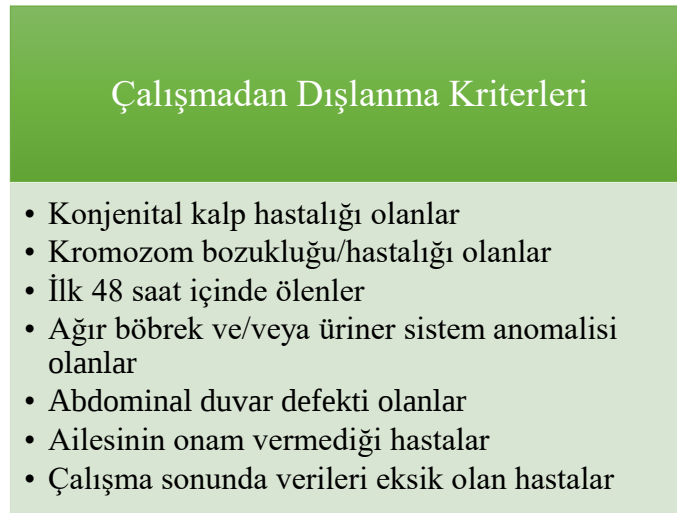
Sonuç olarak, birçok çalışma GMK-İVK ve ABH arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

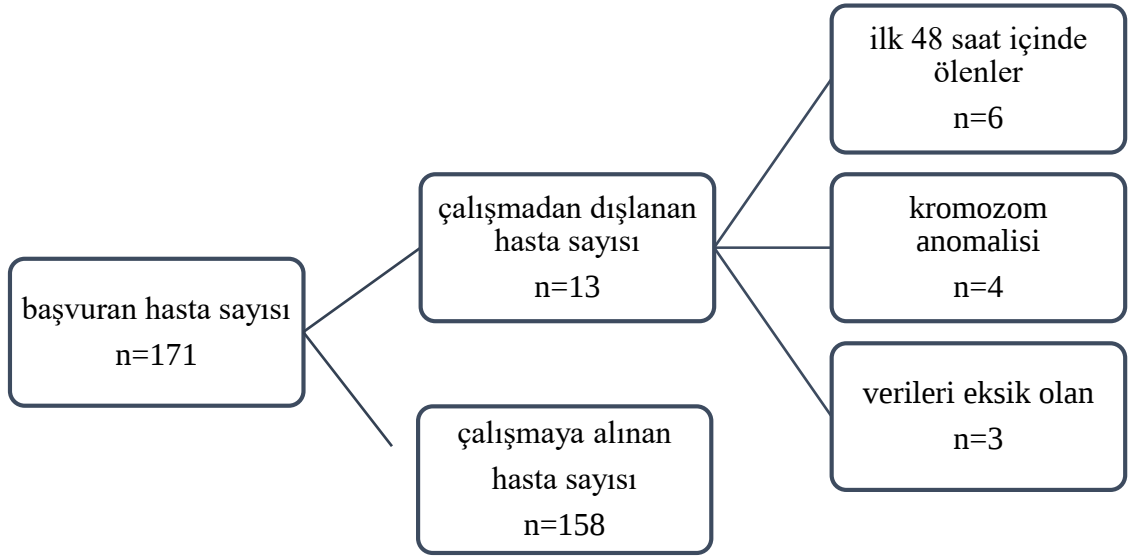
Bu retrospektif, kesitsel ve tek merkezli çalışma, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesinde yapıldı. Araştırmamıza alınan hastalara takip ve tedavi süreçleri boyunca hekimlerinin kararı dışında ekstra bir tetkik istenmemiş, işlem veya tedavi uygulanmamıştı. Araştırma protokolü İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca 22.07.2020 tarih, 2020/0460 karar numaralı yazısı ile onaylandı (Ek: etik kurul onam formu).

3.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN BELİRLENMESİ

Ocak 2020 – Aralık 2022 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Hastanesi Kadın Doğum Kliniği'nde doğarak ya da yaşamın ilk 24 saatinde dış merkezden sevk edilerek yenidoğan yoğun bakım ünitemize yatırılan, gestasyon haftası 32 hafta altında ve/veya doğum ağırlığı 1500 gram altında olan 171 bebeğin dosyaları çalışmaya dahil edilme açısından tarandı. Çalışmadan dışlanma kriterleri Şekil 3.1'de gösterildi. Belirtilen zaman aralığında ünitemize kabul edilen 171 hastadan 13 hasta çalışma kriterlerini karşılamadığından çalışmadan çıkarılmış ve çalışmamız 158 hasta ile tamamlanmıştır (Şekil 3.2).



Şekil 3.1. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri.



Şekil 3.2. Çalışma şeması.

3.2. HASTA VERİLERİNİN TOPLANMASI

Verilerimiz, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Hastanesi arşivinden alınan hasta dosyalarından ve hastanemiz elektronik bilgi işlem sisteminden elde edildi.

Bebeklerin; cinsiyeti, gestasyonal yaşı, antenatal steroid tedavisi, doğum tartısı, 5.dk APGAR skoru, IUBK varlığı, doğumda oksijen ve/veya resusitasyon/PBV ihtiyacı olarak antenatal, natal ve postnatal bilgileri, annede preeklampsi varlığı, bebekle ilgili olan klinik durumlar (RDS varlığı, invaziv ve invaziv olmayan ventilasyon desteği, postnatal ilk hafta pnömoni, erken sepsis, PDA varlığı ve varsa alınan tedavi şekli, NEK, ROP, postnatal ilk hafta ABH gelişmesi ve var ise evresi, günlük idrar miktarları ve kan basınçları, GMK-İVK varlığı ve evresi, hidrosefali varlığı) dosyalardan ve hastane elektronik yazılımdan elde edildi.

Tüm olguların postnatal ilk hafta kraniyal ultrasonografi sonuçları taranarak GMK-İVK ve hidrosefali varlığı kaydedildi. Bu taramalar sonucunda her bebek için en yüksek evre not edildi. Evrelemede Volpe sınıflaması baz alındı.

Tüm olgular serum kreatinin ve idrar miktarlarına göre KDIGO evrelemesine baz alınarak ABH açısından tarandı.

3.3. TANIMLAR

Gestasyon haftası: Son adet tarihi esas alınmakla birlikte; obstetrik parametreler ve ultrasonografi ile desteklendi. Uyumsuz olan hastalarda Yeni Ballard Skorlaması yapıldı.

Antenatal steroid kullanımı: Anneye doğumdan önce 2 doz betametazon tedavisi verilmesi olarak tanımlandı.

Oligüri: İdrar çıkışının saatte 1ml/kg'dan daha az olması olarak tanımlandı.

Anüri: 12 saat içinde idrar çıkışının olmaması.

Poliüri: İdrar çıkışının saatte 3ml/kg'dan fazla olması.

Hipotansiyon: Gestasyon veya kronolojik yaşına uygun kan basıncı değerlerinin 5. persentilin altında olması.

Hipertansiyon: Gestasyon veya kronolojik yaşına uygun kan basıncı değerlerinin 95. persentilin üstünde olması.

APGAR Skoru: Doğumdan hemen sonra bebeklerin değerlendirildiği skarlama.

İntrauterin gelişme kısıtlılığı (IUGK): Fetüsün tahmini kilosunun beklenenin 10.persentilin altında olduğu olgular kabul edildi.

Akut böbrek hasarı (ABH): Serum kreatinin düzeyindeki yükselmeyi baz alarak tanımlanan KDIGO kriterlerine göre tanımlandı (36,37) (Tablo 2.7). Tüm evreler çalışmaya alındı.

Germinal matriks kanaması- intraventriküler Kanama (GMK- İVK): Bir radyoloji hekimi tarafından yapılan transfontanel ultrasonografide saptanan bulgularla Volpe sınıflamasına göre tanımlandı (25) (Tablo 2.5). Tüm evreler çalışmaya alındı. Hafif GMK-İVK evre I ve II, ağır GMK-İVK evre III ve üzeri olarak kabul edildi.

Posthemorajik ventriküler dilatasyon: GMK-İVK sonrasında ortaya çıkan hidrocefali olarak tanımlandı.

Respiratuar distress sendromu (RDS): Postnatal ilk saatlerde solunum desteği ihtiyacı gözlenen ve surfaktan verilen olgular olarak tanımlandı.

Patent duktus arteriozus (PDA): Ekokardiyografi sonucunda hemodinamik açıdan anlamlı olan ve tedavi gerektiren olgular PDA var kabul edildi.

Erken sepsis: Yaşamının ilk üç gününde klinik semptomu olup kan veya beyin omurilik sıvısı kültüründe pozitif saptanan veya klinik semptomları olan ama kültürde etken gösterilmeyen hastalar kabul edildi.

Pnömoni: Yaşamının ilk haftasında klinik bulguları olan akciğer grafisinde infiltrasyonu ve/veya trakeal aspirat kültür üremesi olan olgular olarak tanımlandı.

NEK: Modifiye Bell evrelemesinde göre evre 2A ve üzeri hastalık olarak kabul edildi.

Preeklampsi: Normotansif bir gebede gebeliğin 20. haftasından sonra hipertansiyona proteinüri veya proteinüri yoksa trombositopeni, böbrek yetmezliği ve bozulmuş karaciğer enzimleri tablolarından birinin eklenmesidir (52).

ROP: Prematüre retinopatisinde tedavi olarak vasküler endotelial büyüme faktörünü bloke eden anti-VEGF monoklonal antikörlerin kullanıldığı hastalar olarak kabul edildi (53).

Prenatal, natal, postnatal bilgi ve hastaların izlemlerin yer aldığı tüm kayıtlar Çalışma Takip Formuna her hasta için ayrı ayrı girildi. Olgular önce GMK-İVK varlığına göre sonrasında da ABH gelişmesine göre gruplandırıldı. Gruplar arasında risk faktörleri değerlendirilerek İVK ve ABH arasındaki ilişki incelendi.

3.4. İSTATİKSEL YÖNTEMLER

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, Mann-Whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak kabul edildi.

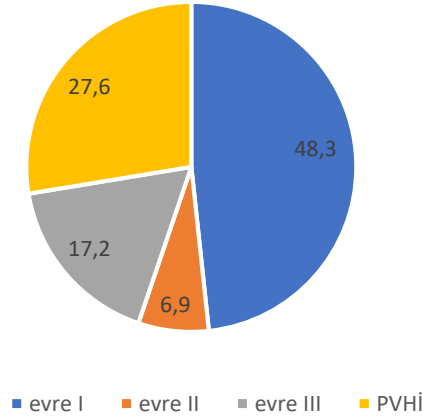
4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 158 yenidoğan dahil edildi. Tüm hastalarda, ortalama gestasyon haftası 29 ($\pm 2,5$), ortalama doğum ağırlığı 1176,8gr ($\pm 401,8$), ortalama 5.dk. APGAR skoru 7,2 ($\pm 1,6$) olarak bulundu. Çalışmaya alınan hastaların 77'si (%48,7) kız, 81'i (%51,3) erkek idi.

4.1. GERMİNAL MATRİKS KANAMASI- İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA

GMK-İVK, hastaların %18,4'ünde (29/158) tespit edildi. Bu hastaların da %48,3'ü (14/29) evre I, %6,9'u (2/29) evre II, %17,2'si (5/29) evre III ve %27,6'sı (8/29) PVHİ olarak değerlendirildi (Şekil 4.1).

GMK-İVK evreleri



Şekil 4.1. GMK-İVK evre yüzdeleri.

GMK-İVK olan grupta hastaların gestasyon yaşı, doğum tartısı, 5.dk APGAR skoru GMK-İVK olmayan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. GMK-İVK (+) olan grupta ortalama gestasyon haftası 27 ($\pm 2,2$) iken GMK-İVK (-) grupta 29,4'e ($\pm 2,3$) yükseldiği görüldü. Doğum tartısı da GMK-İVK (+) grupta 861,9 g ($\pm 246,7$), GMK-İVK (-) grupta ise 1247,6 g ($\pm 396,4$) iken 5. dk. APGAR skorları GMK-İVK (+) 6,4 ($\pm 1,4$), GMK-İVK (-) hastalarda ise 7,4 ($\pm 1,5$) olarak sonuçlandı (Tablo 4.1).

GMK-İVK olan grupta cinsiyet, İUGK, annede preeklampsi öyküsü, antenatal steroid kullanımı, doğumda oksijen kullanımı veya PBV/resusitasyon ihtiyacında ise GMK-İVK olmayan gruptan anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermedi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. GMK-İVK ile prenatal ve natal faktörler arasındaki ilişki.

		GMK- İVK (-)		GMK-İVK (+)		p değeri	
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%			
Gestasyonel Yaş (gün)		206,1 ± 16,5		188,9 ± 16,1		0,000 ^m	
Cinsiyet						0,641 ^{X²}	
Kız		64	%49,6	13	%44,8		
Erkek		65	%50,4	16	%55,2		
Doğum tartısı (g)		1247, 6 ± 396,4		861,9 ± 246,7		0,000 ^t	
APGAR Skoru 5.dk		7,4 ± 1,5		6,4 ± 1,4		0,002 ^m	
IUGK	(+)	%19,4		%27,6		0,326 ^{X²}	
	(-)	%80,6		%27,6			
Preeklampsi	(+)	%20,9		%13,8		0,382 ^{X²}	
	(-)	%79,1		%86,2			
Antenatal Steroid	(+)	%58,1		%48,3		0,333 ^{X²}	
	(-)	%41,9		%51,7			
Doğumda oksijen	(+)	%83,7		%89,7		0,421 ^{X²}	
	(-)	%16,3		%10,3			
Resusitasyon/PBV	(+)	%60,5		%79,3		0,056 ^{X²}	
	(-)	%39,5		%20,7			

t Bağımsız örneklem t test / m Mann-whitney u test / X² Ki-kare test

GMK-İVK olan grupta hastalarda RDS görülmesi ve buna bağlı olarak invazif mekanik ventilasyon ile takip GMK-İVK olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.2).

GMK-İVK olan grupta hastalarda PDA görülmesi GMK-İVK olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Tedavilerinde ise GMK-İVK olan grupta tek başına ibuprofen tedavisi ve ligasyon yapılan PDA tedavi oranı GMK-İVK olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.2).

GMK-İVK olan grupta hastalarda NEK varlığı GMK-İVK olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.2).

GMK-İVK olan grupta pnömoni, ROP ve erken sepsis ise GMK-İVK olmayan gruptan anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermedi (Tablo 4.2).

Hastaların idrar çıkışlarına bakıldığında da GMK-İVK olan grupta hastaların anürik veya poliürik seyretmeleri GMK-İVK olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Benzer şekilde tansiyon takiplerinde de GMK-İVK olan grupta kan basıncının

hipotansif seyretmesi GMK-İVK olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.2).

GMK-İVK olan grupta hastalarda hidrocefali oranı GMK-İVK olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.2).

GMK-İVK olan grupta hastalarda exitus oranı GMK-İVK olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.2).

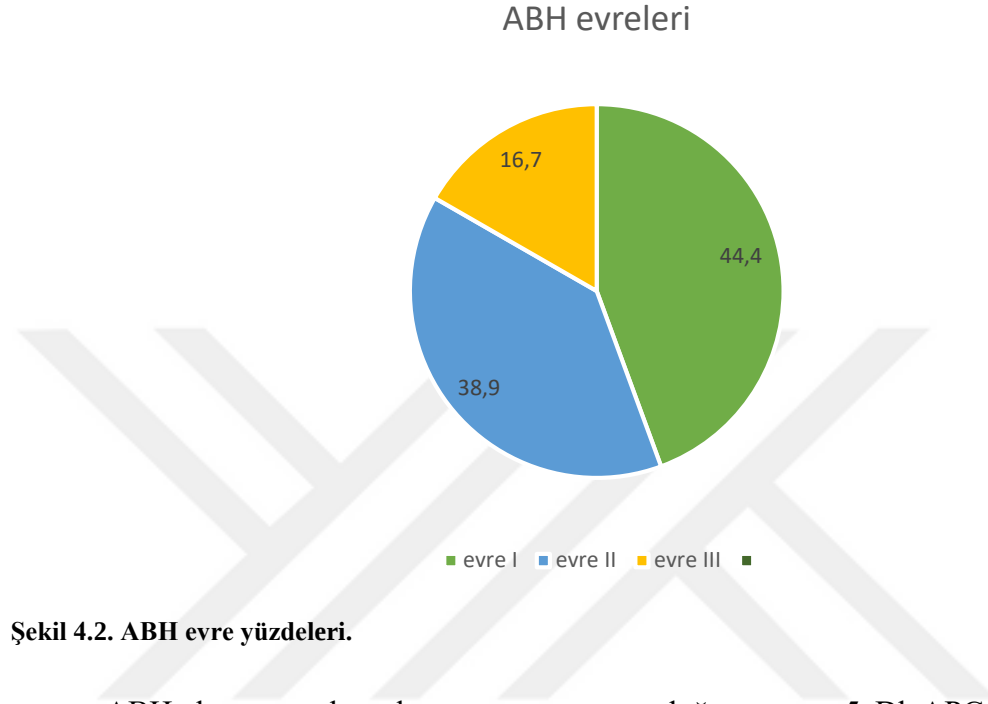
Tablo 4.2. GMK-İVK ile postnatal faktörler arasındaki ilişki.

		GMK- İVK (-)		GMK-İVK (+)		p değeri
		Ort.±ss/n-%	n	Ort.±ss/n-%	n	
RDS	(+)	%66,7	86	%93,1	27	0,004 X ²
	(-)	%33,3	43	%6,9	2	
İnvazif MV	(+)	%43,4	56	%89,7	26	0.000 X ²
	(-)	%56,6	73	%10,3	3	
İlk Hafta Pnömoni	(+)	%3,9	5	%6,9	2	0,613 X ²
	(-)	%96,1	124	%93,1	27	
Erken Sepsis	(+)	%62,0	80	%75,9	22	0,159 X ²
	(-)	%38,0	49	%24,1	7	
PDA	(+)	%20,9	27	%48,3	14	0,002 X ²
	(-)	%79,1	102	%51,7	15	
PDA Tedavisi						
• İbuprofen(İ)		%74,1	20	%21,4	3	0,003 X ²
• Parasetamol(P)		%7,4	2	%7,1	1	1,000 X ²
• İ+ P		%14,8	4	%42,9	6	0,159 X ²
• Ligasyon		%3,7	1	%28,6	4	0,039 X ²
NEK	(+)	%5,4	7	%20,7	6	0,007 X ²
	(-)	%94,6	122	%79,3	23	
ROP	(+)	%2,3	3	%6,9	2	0,228 X ²
	(-)	%97,7	126	%93,1	27	
7 gün idrar çıkışı						
• Anürik		%0,0	0	%6,9	2	0,033 X ²
• Normoürik		%92,2	119	%62,1	18	0,000 X ²
• Oligoürik		%6,2	8	%17,2	5	0,051 X ²
• Poliürik		%1,6	2	%13,8	4	0,011 X ²
7 gün Kan Basıncı						
• Hipertansif		%5,4	7	%13,8	4	0,393 X ²
• Hipotansif		%5,4	7	%17,2	5	0,016 X ²
• Normotansif		%89,1	115	%69,0	20	0,005 X ²
Hidrosefali	(+)	%0,8	1	%13,8	4	0,004 X ²
	(-)	%99,2	128	%86,2	25	
7, günde tartı farkı (%)		-3,6 ± 8,1		-1,1 ± 13,7		0,471 ^m
Exitus	(+)	%7,8	10	%24,1	7	0,010 X ²
	(-)	%92,2	119	%75,9	22	

Mann-whitney u test / X^2 Ki-kare test

4.2. AKUT BÖBREK HASARI

İlk 7 günde ABH, hastaların %11,4'ünde (18/158) tespit edildi. Bu hastaların %44,4'ü (8/18) evre I, %38,9'u (7/18) evre II ve %16,7'si (3/18) evre III olarak değerlendirildi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. ABH evre yüzdeleri.

ABH olan grupta hastaların gestasyon yaşı, doğum tartısı, 5. Dk APGAR skoru ABH olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü (Tablo 4.3).

ABH olan grupta cinsiyet, IUBG varlığı, annede preeklampsi öyküsü, antenatal steroid kullanımı, doğumda oksijen kullanımı veya PBV/resusitasyon ihtiyacında ise ABH olmayan gruptan anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. ABH İle prenatal ve natal faktörler arasındaki ilişki.

		ABH (-)		ABH (+)		p değeri	
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%			
Gestasyonel Yaş (gün)		204,2 ± 17,4		193,2 ± 17,0		0,020 ^m	
Cinsiyet						0,699 ^{X²}	
Kız		69	%49,3	8	%44,4		
Erkek		71	%50,7	10	%55,6		
Doğum tartısı (g)		1213,8 ± 405,2		888,6 ± 221,8		0,000 ^t	
APGAR Skoru 5.dk		7,4 ± 1,4		6,1 ± 1,9		0,004 ^m	
IUGK	(+)	%20,7		%22,2		0,882 ^{X²}	
	(-)	%79,3		%77,8			
Preeklempsi	(+)	%18,6		%72,2		0,355 ^{X²}	
	(-)	%81,4		%27,8			
Antenatal Steroid	(+)	%57,1		%50,0		0,565 ^{X²}	
	(-)	%42,9		%50,0			
Doğumda oksijen	(+)	%84,3		%88,9		0,609 ^{X²}	
	(-)	%15,7		%11,1			
Resusitasyon/PBV	(+)	%61,4		%83,3		0,069 ^{X²}	
	(-)	%38,6		%16,7			

t Bağımsız örneklem t test / m Mann-whitney u test / X² Ki-kare test

ABH olan grupta hastalarda RDS görülme ve buna bağlı olarak invazif mekanik ventilasyon ile takip oranı ABH olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.4).

ABH olan grupta hastalarda erken sepsis, NEK oranı ABH olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.4).

ABH olan grupta ilk hafta pnömoni, PDA görülmesi ise ABH olmayan gruptan anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi (Tablo 4.4).

Kan basıncı takiplerinde de ABH olan grupta hastalarda ilk 7 günde hipotansif seyretemeleri ABH olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.4).

ABH olan grupta hastalarda ilk 7 günde hidrocefali varlığı ABH olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.4).

ABH olan ve olmayan grupta 7.gündeki tartı farkı (%) anlamlı ($p<0.05$) farklılık göstermedi. ABH olmayan grupta doğum ağırlığına göre tartı kaybının devam ettiği görülürken, ABH olan grupta doğum tartısını yakaladığı ve geçtiği görüldü. Ortalama olarak ABH (-) hastaların 7.gündeki tartı kaybı %3,9 ($\pm 8,3$) görülürken ABH (+) hastaların tartı artışı ise %2,7 ($\pm 14,3$) olduğu görüldü (Tablo 4.4).

ABH olan grupta hastalarda exitus görülme oranı ABH olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. ABH ile postnatal faktörler arasındaki ilişki.

		ABH (-)		ABH (+)		p değeri	
		Ort.±ss/n-%	n	Ort.±ss/n-%	n		
RDS	(+)	%68,6	96	%94,4	17	0,022	X²
	(-)	%31,4	44	%5,6	1		
İnvazif MV	(+)	%47,1	66	%88,9	16	0.001	X²
	(-)	%52,9	74	%11,1	2		
İlk Hafta Pnömoni	(+)	%4,3	6	%5,6	1	,579	X²
	(-)	%95,7	134	%94,4	17		
Erken Sepsis	(+)	%61,4	86	%88,9	16	0,022	X²
	(-)	%38,6	54	%11,1	2		
PDA	(+)	%23,6	33	%44,4	8	0,057	X²
	(-)	%76,4	107	%55,6	10		
PDA Tedavisi							
• İbuprofen(İ)		%66,7	22	%12,5	1	0,009	X²
• Parasetamol(P)		%3,0	1	%25,0	2	1,000	X²
• İ+ P		%18,2	6	%50,0	4	0,110	X²
• Ligasyon		%12,1	4	%12,5	1	1,000	X²
NEK	(+)	%6,4	9	%22,2	4	0,044	X²
	(-)	%93,6	131	%77,8	14		
ROP	(+)	%2,1	3	%11,1	2	0,100	X²
	(-)	%97,9	137	%88,9	16		
7. gün Kan Basıncı							
• Hipertansif		%5,7	8	%16,7	3	0,090	X²
• Hipotansif		%5,7	7	%27,8	5	0,003	X²
• Normotansif		%89,3	125	%55,6	10	0,000	X²
Hidrosefali	(+)	%0,7	1	%22,2	4	0,001	X²
	(-)	%99,3	139	%77,8	14		
7. günde tartı farkı (%)		-3,9 ± 8,3		2,7 ± 14,3		0,004	m
Exitus	(+)	%7,1	10	%38,9	7	0,001	X²
	(-)	%92,9	130	%61,1	11		

m Mann-whitney u test / X² Ki-kare test

4.3. GMK-İVK ve ABH İLİŞKİSİ

GMK-İVK olan grupta hastalarda ilk 7 günde ABH gelişimi GMK-İVK olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksek olmasına rağmen GMK-İVK olan ve olmayan grupta ABH evresi anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi. GMK-İVK (+) hastalarda ABH gelişme oranı %27,6 iken, GMK-İVK (-) hastalarda bu oran %7,8 'e düştüğü görüldü (Tablo 4.5) (Şekil 4.3).

Tablo 4.5. GMK-İVK ve ABH ilişkisi.

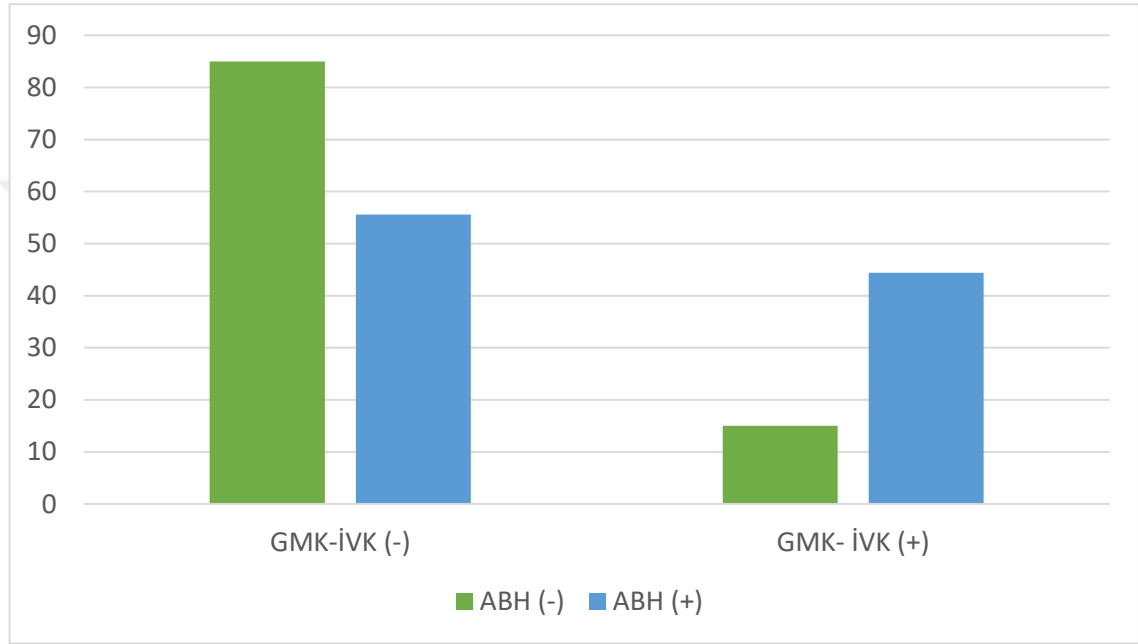
		GMK-İVK (-)		GMK-İVK (+)		p
		n	%	n	%	
İlk 7 Gün ABH Gelişimi	(-)	119	%92,2	21	%72,4	0.002 χ^2
	(+)	10	%7,8	8	%27,6	
ABH Evre	I	6	%60,0	2	%25,0	0.178 χ^2
	II	3	%30,0	4	%50,0	
	III	1	%10,0	2	%25,0	

**Şekil 4.3. GMK-İVK hastaların ABH gelişim yüzdeleri.**

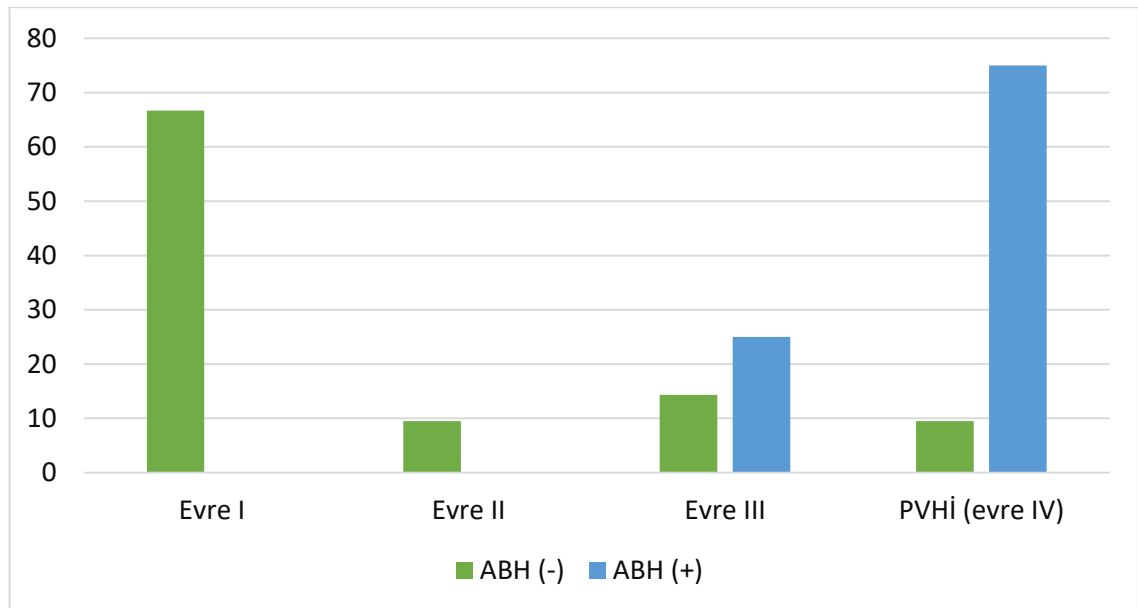
ABH olan grupta hastalarda GMK-İVK varlığı ABH olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. ABH (+) hastaların %44,4'ünde GMK-İVK görülürken, ABH (-) hastaların %15'inde görüldü (Şekil 4.4). ABH olan hastaların GMK-İVK evresi de ABH olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. ABH (+) hastaların %100'ü evre III ve üzeriyken %25'i evre III, geri kalan %75'i ise PVHİ olarak tespit edildi. (Şekil 4.5) (Tablo 4.6)

Tablo 4.6. ABH ve GMK-İVK ilişkisi

		ABH (-)		ABH (+)		p
		n	%	n	%	
IVK	(-)	119	%85,0	10	%55,6	0.002 χ^2
	(+)	21	%15,0	8	%44,4	
IVK Evre	I	14	%66,7	0	%0,0	0.000 χ^2
	II	2	%9,5	0	%0,0	
	III	3	%14,3	2	%25,0	
	PVHİ	2	%9,5	6	%75,0	

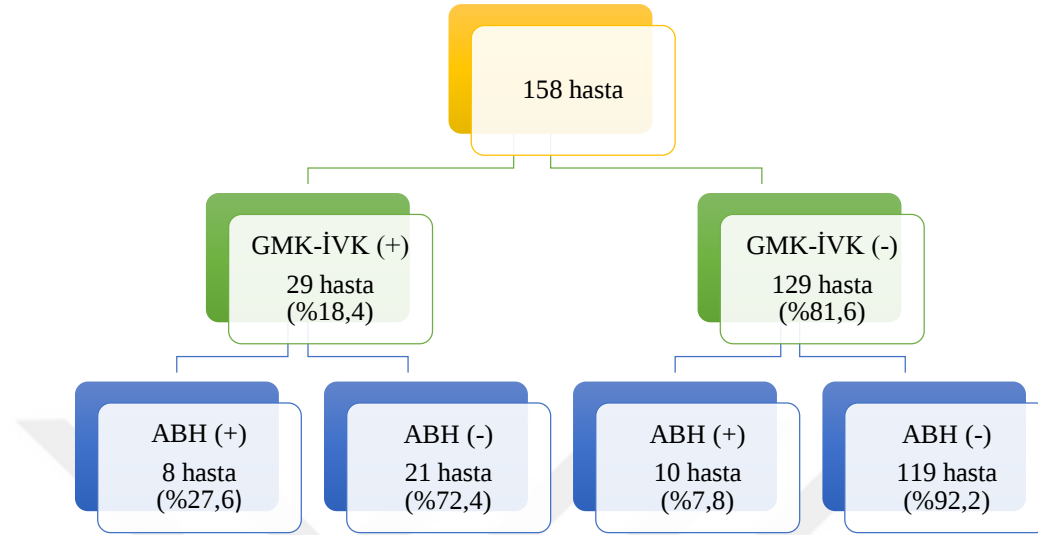


Şekil 4.4. ABH hastalarının GMK-İVK gelişme yüzdeleri.



Şekil 4.5. ABH (-) ve (+) hastalarında görülen GMK-İVK evrelerinin %'lik dağılımı.

Çalışmaya alınan 158 hasta ABH ve GMK-İVK varlığına göre 4 gruba ayrıldı: GMK-İVK (+) ABH (+) olan 8 hasta, GMK-İVK (+) ABH (-) olan 21 hasta, GMK-İVK (-) ABH (+) olan 10 hasta, GMK-İVK (-) ABH (-) olan 119 hasta (Şekil 4.6)



Şekil 4.6. Hasta dağılımı.

GMK-İVK (-) ABH (+) olan grupta hastaların doğum tartısı, GMK-İVK (-) ABH (-) olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü (Tablo 4.7).

GMK-İVK (-) ABH (+) olan grupta hastaların annede preeklampsisi GMK-İVK (-) ABH (-) olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.7).

GMK-İVK (-) ABH (-) ile GMK-İVK (-) ABH (+) olan gruplar arasında IUBK, APGAR skoru, antenatal steroid uygulama, doğumda oksijen kullanımı ve resusitasyon/PBV ihtiyacı oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. GMK-İVK (-) ve ABH (-/+) ile prenatal ve natal faktörler arasındaki ilişki.

		GMK-İVK (-) ABH (-)		GMK-İVK(-) ABH (+)		p değeri
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
Gestasyonel Yaş (gün)		206,5 ± 16,7		201,6 ± 13,1		0,275 ^m
Cinsiyet						0,527 ^{X²}
Kız		60	%50,4	4	%40,0	
Erkek		59	%49,6	6	%60,0	
Doğum tartısı (g)		1271,8 ± 398,0		958,5 ± 240,9		0,002 ^t
APGAR Skoru 5.dk		7,5 ± 1,4		6,3 ± 2,2		0,053 ^m
IUGK	(+)	%18,5		%30,0		0,406 ^{X²}
	(-)	%81,5		%70,0		
Preeklampsi	(+)	%18,5		%50,0		0,019 ^{X²}
	(-)	%22,5		%50,0		
Antenatal Steroid	(+)	%58,8		%50,0		0,587 ^{X²}
	(-)	%41,2		%50,0		
Doğumda oksijen	(+)	%84,0		%80,0		0,666 ^{X²}
	(-)	%16,0		%20,0		
Resusitasyon/PBV	(+)	%59,7		%70,0		0,521 ^{X²}
	(-)	%40,3		%30,0		

t Bağımsız örneklem *t* test / *m* Mann-whitney *u* test / *X²* Ki-kare test

GMK-İVK (-) ABH (+) hastalarda invazif mekanik ventilasyon oranı GMK-İVK (-) ABH (-) olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.8).

GMK-İVK (-) ABH (-) ile GMK-İVK (-) ABH (+) olan gruplar arasında hastalarda pnömoni, erken sepsis, PDA, NEK, ROP, RDS oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi (Tablo 4.8).

GMK-İVK (-) ABH (+) olan grup ilk 7 günde hipertansif seyretmesi GMK-İVK (-) ABH (-) olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. GMK-İVK (-) ABH (+) olan grupta ilk 7 günde normotansif seyretmesi GMK-İVK (-) ABH (-) olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü (Tablo 4.8).

GMK-İVK (-) ABH (-) olan grupta ilk 7 günde tartı farkı GMK-İVK (-) ABH (+) olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. GMK-İVK (-) ABH (-/+) ile postnatal faktörler arasındaki ilişki.

		GMK-İVK (-) ABH (-)		GMK-İVK(-) ABH (+)		p değeri	
		Ort.±ss/n-%	n	Ort.±ss/n-%	n		
RDS	(+)	%64,7	77	%90,0	1	0,103	X ²
	(-)	%35,3	42	%10,0	9		
İnvazif MV	(+)	%40,3	48	%80,0	8	0,015	X ²
	(-)	%59,7	71	%20,0	2		
İlk Hafta Pnömoni	(+)	%4,2	5	%0,0	0	1,000	X ²
	(-)	%95,8	114	%100,0	10		
Erken Sepsis	(+)	%59,7	71	%90,0	9	0,058	X ²
	(-)	%40,3	48	%10,0	1		
PDA	(+)	%21,0	25	%20,0	2	0,940	X ²
	(-)	%79,0	94	%80,0	8		
NEK	(+)	%5,0	6	%10,0	1	0,440	X ²
	(-)	%95,0	113	%90,0	9		
ROP	(+)	%1,7	2	%10,0	1	0,217	X ²
	(-)	%98,3	117	%90,0	9		
7 gün Kan Basıncı							
	• Hipertansif	%3,4	4	%30,0	3	0,010	X ²
	• Hipotansif	%4,2	5	%20,0	2	0,069	X ²
	• Normotansif	%92,4	110	%50,0	5	0,001	X ²
Hidrosefali	(+)	%0,0	0	%10,0	1	0,078	X ²
	(-)	%100,0	119	%90,0	9		
7, günde tartı farkı (%)		-4,0 ± 8,2		0,7 ± 5,5		0,011	m
Exitus	(+)	%6,7	8	%20,0	2	0,174	X ²
	(-)	%93,3	111	%80,0	8		

m Mann-whitney u test / X² Ki-kare test

GMK-İVK (+) ABH (-) ile GMK-İVK (+) ABH (+) olan gruplar arasında hastaların gestasyon yaşı, cinsiyet dağılımı, doğum tartısı, APGAR skoru, IUGK, annede preeklampsi, antenatal steroid uygulanma, doğumda oksijen ihtiyacı ve resusitasyon / PBV anlamlı (p>0.05) farklılık göstermedi (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. GMK-İVK (+) ve ABH (-/+) ile prenatal ve natal faktörler arasındaki ilişki.

		GMK-İVK (+)ABH (-)		GMK-İVK(+)ABH (+)		p değeri
		Ort.±ss/n- %		Ort.±ss/n- %		
Gestasyonel Yaş (gün)		191,2 ± 16,2		182,8 ± 15,4		0,214 ^m
Cinsiyet						0,730 ^{X²}
Kız		9	%42,9	4	%50,0	
Erkek		12	%57,1	4	%50,0	
Doğum tartısı (g)		885,0 ± 270,1		801,1 ± 170,8		0,423 ^t
APGAR Skoru 5.dk		6,7 ± 1,3		5,7± 1,5		0,140 ^m
IUGK	(+)	%33,3		%12,5		0,262 ^{X²}
	(-)	%66,7		%87,5		
Preeklempsi	(+)	%19,0		%0,0		0,552 ^{X²}
	(-)	%81,0		%100,0		
Antenatal Steroid	(+)	%47,6		%50,0		0,909 ^{X²}
	(-)	%52,4		%50,0		
Doğumda oksijen	(+)	%85,7		%100,0		0,540 ^{X²}
	(-)	%14,3		%0,0		
Resusitasyon/PBV	(+)	%71,4		%100,0		0,148 ^{X²}
	(-)	%28,6		%0,0		

t Bağımsız örneklem t test / m Mann-whitney u test / X² Ki-kare test

GMK-İVK (+) ABH (-) ile GMK-İVK (+) ABH (+) olan gruplar arasında hastalarda invazif mekanik ventilasyon, RDS görülmesi, pnömoni, erken sepsis, PDA varlığı, NEK ve ROP oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi (Tablo 4.10).

GMK-İVK (+) ABH (+) olan grupta hastalarda exitus oranı olan GMK-İVK (-) ABH (-) gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.10).

GMK-İVK (+) ABH (+) olan grupta hastalarda GMK-İVK evresi GMK-İVK (+) ABH (-) olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. GMK-İVK (+) ABH (-/+) ile postnatal faktörler arasındaki ilişki.

		GMK-İVK (+) ABH (-)		GMK-İVK(+) ABH (+)		p değeri	
		Ort.±ss/n-%	n	Ort.±ss/n-%	n		
RDS	(+)	%90,5	19	%100,0	8	1,000	X ²
	(-)	%9,5	2	%0,0	0		
İnvazif MV	(+)	%85,7	18	%100,0	8	0,540	X ²
	(-)	%14,3	3	%0,0	0		
İlk Hafta Pnömoni	(+)	%4,8	1	%12,5	1	0,483	X ²
	(-)	%95,2	20	%87,5	7		
Erken Sepsis	(+)	%71,4	15	%87,5	7	0,635	X ²
	(-)	%28,6	6	%12,5	1		
PDA	(+)	%38,1	8	%75,0	6	0,075	X ²
	(-)	%61,9	13	%25,0	2		
NEK	(+)	%14,3	3	%37,5	3	0,305	X ²
	(-)	%85,7	18	%62,5	5		
ROP	(+)	%4,8	1	%12,5	1	0,483	X ²
	(-)	%95,2	20	%87,5	7		
7 gün Kan Basıncı							
• Hipertansif		%19,1	4	%0,0	0	0,540	X ²
• Hipotansif		%9,5	2	%37,5	3	0,112	X ²
• Normotansif		%71,4	15	%62,5	5	0,642	X ²
Hidrosefali	(+)	%4,8	1	%37,5	3	0,052	X ²
	(-)	%95,2	20	%62,5	5		
7, günde tartı farkı (%)		-3,6 ± 9,1		5,3 ± 21,1		0,284	^m
GMK-İVK Evre							
• I		%66,7	14	%0,0	0	0,000	X ²
• II		%9,5	2	%0,0	0		
• III		%14,3	3	%25,0	2		
• PVHİ		%9,5	2	%75,0	6		
Exitus	(+)	%9,5	2	%62,5	5	0,008	X ²
	(-)	%90,5	19	%37,5	3		

m Mann-whitney u test / X² Ki-kare test

ABH (+) olan hastalar arasında bakıldığında GMK-İVK (+) de olan hastaların gestasyonel yaşı anlamlı olarak GMK-İVK (-) olan gruba göre daha düşüktür (p<0,05) (Tablo 4.11).

ABH (+) hastalar arasında GMK-İVK (+) da olan hastaların preeklampsi öyküsü GMK-İVK (-) olanlara göre daha anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,05) (Tablo 4.11).

ABH (+) GMK- İVK (-) ve ABH (+) GMK-İVK (+) gruplar arasında cinsiyet, İUGK, doğum tartısı, 5.dk APGAR skoru, antenatal steroid kullanımı, doğumda oksijen veya PBV ihtiyacı anlamlı olarak farklılık göstermedi (p>0,05) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. ABH (+) ve GMK-İVK (-/+) ile prenatal ve natal faktörler arasındaki ilişki.

		GMK-İVK (+)ABH (+)		GMK-İVK(-)ABH (+)		p değeri
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
Gestasyonel Yaş (gün)		182,8 ± 15,4		201,6 ± 13,1		0,010 ^m
Cinsiyet						0,671 ^{X²}
Kız		4	%50,0	4	%40,0	
Erkek		4	%50,0	6	%60,0	
Doğum tartısı (g)		801,1 ± 170,8		958,5 ± 240,9		0,131 ^t
APGAR Skoru 5.dk		5,7 ± 1,5		6,3 ± 2,2		0,296 ^m
IUGK	(+)	%12,5		%30,0		0,588 ^{X²}
	(-)	%87,5		%70,0		
Preeklampsi	(+)	%0		%50,0		0,019 ^{X²}
	(-)	%100,0		%50,0		
Antenatal Steroid	(+)	%50,0		%50,0		1,000 ^{X²}
	(-)	%50,0		%50,0		
Doğumda oksijen	(+)	%100,0		%80,0		0,477 ^{X²}
	(-)	%0		%20,0		
Resusitasyon/PBV	(+)	%100,0		%70,0		0,216 ^{X²}
	(-)	%0		%30,0		

t Bağımsız örneklem t test / m Mann-whitney u test / X² Ki-kare test

Postnatal özelliklerde de ABH (+) GMK-İVK (+) olan hastalarda PDA görülmesi ABH (+) GMK- İVK (-) olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,05$) (Tablo 4.12). Öte yandan bu iki grup arasında PDA tedavileri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

RDS, invazif mekanik ventilasyon, pnömoni, erken sepsis, NEK, ROP gibi diğer postnatal özellikler ABH (+) GMK- İVK (+) ve ABH (+) GMK-İVK (-) hastalar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

ABH (+) hastalar, GMK- İVK (-) ve GMK- İVK (+) olarak bakıldığında ABH evrelerinde anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. ABH (+) GMK-İVK (-/+) ile postnatal faktörler arasındaki ilişki.

		GMK-İVK (-) ABH (+)		GMK-İVK (+) ABH (+)		p değeri	
		Ort.±ss/n-%	n	Ort.±ss/n-%	n		
RDS	(+)	%90,0	9	%100,0	8	1,000	X ²
	(-)	%10,0	1	%0,0	0		
İnvazif MV	(+)	%80,0	8	%100,0	8	0,477	X ²
	(-)	%20,0	2	%0,0	0		
İlk Hafta Pnömoni	(+)	%0,0	0	%12,5	1	0,444	X ²
	(-)	%100,0	10	%87,5	7		
Erken Sepsis	(+)	%10,0	1	%87,5	7	1,000	X ²
	(-)	%90,0	9	%12,5	1		
PDA	(+)	%20,0	2	%75,0	6	0,004	X ²
	(-)	%80,0	8	%25,0	2		
PDA Tedavisi							
• İbuprofen(i)		%10	1	%0	0	1,000	X ²
• Parasetamol(p)		%10	1	%13,0	1	1,000	X ²
• İ+P		%0	0	%51,0	4	0,069	X ²
• Ligasyon		%0	0	%13,0	1	0,444	X ²
NEK	(+)	%10,0	1	%37,5	3	0,275	X ²
	(-)	%90,0	9	%62,5	5		
ROP	(+)	%10,0	1	%12,5	1	1,000	X ²
	(-)	%90,0	9	%87,5	7		
7. gün Kan Basıncı							
• Hipertansif		%30,0	3	%0,0	0	0,216	X ²
• Hipotansif		%20,0	2	%37,5	3	0,410	X ²
• Normotansif		%50,0	5	%62,5	5	0,596	X ²
Hidrosefali	(+)	%10,0	1	%37,5	3	0,275	X ²
	(-)	%90,0	9	%62,5	5		
7. günde tartı farkı (%)		0,73 ± 5,52		5,3 ± 21,1		0,859 ^m	
ABH Evre							
• I		%60,0	6	%25,0	2	0,138	X ²
• II		%30,0	3	%50,0	4		
• III		%10,0	1	%25,0	2		
Exitus	(+)	%20,0	2	%62,5	5	0,053	X ²
	(-)	%80,0	8	%37,5	3		

m Mann-whitney u test / X² Ki-kare test

ABH (-) olan hastalarda GMK- İVK varlığına göre prenatal ve natal özelliklerde gestasyonel yaş, doğum tartısı, 5.dk. APGAR skoru belirgin olarak GMK-İVK (+) olan grupta anlamlı olarak daha düşüktür (p<0,05) (Tablo 4.13).

ABH (-) GMK- İVK (-) ve ABH (-) GMK- İVK (+) olan gruplar arasında cinsiyet, İUGK, preeklampsi, antenatal steroid kullanımı, doğumda oksijen ve resusitasyon ihtiyacı arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. ABH (-) ve GMK-İVK (-/+) ile prenatal ve natal faktörler arasındaki ilişki.

		GMK-İVK (-)ABH (-)		GMK-İVK(+)ABH (-)		p değeri
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
Gestasyonel Yaş (gün)		206,5 ± 16,7		191,2 ± 16,2		0,000 ^m
Cinsiyet						0,523 ^{X²}
Kız		60	%50,4	9	%42,9	
Erkek		59	%49,6	12	%57,1	
Doğum tartısı (g)		1271,8 ± 398,0		885,0 ± 270,1		0,000 ^t
APGAR Skoru 5.dk		7,5 ± 1,4		6,7 ± 1,3		0,013 ^m
IUGK	(+)	%18,5		%33,3		0,122 ^{X²}
	(-)	%81,5		%66,7		
Preeklempsi	(+)	%18,5		%19,0		0,951 ^{X²}
	(-)	%22,5		%81,0		
Antenatal Steroid	(+)	%58,8		%47,6		0,339 ^{X²}
	(-)	%41,2		%52,4		
Doğumda oksijen	(+)	%84,0		%85,7		0,845 ^{X²}
	(-)	%16,0		%14,3		
Resusitasyon/PBV	(+)	%59,7		%71,4		0,307 ^{X²}
	(-)	%40,3		%28,6		

t Bağımsız örneklem *t* test / *m* Mann-whitney *u* test / *X*² Ki-kare test

ABH (-) olan hastalarda GMK- İVK varlığına göre postnatal özelliklerde de RDS görülmesi ve RDS'ye bağlı olarak invazif mekanik ventilasyonla takip edilme anlamı olarak ABH (-) GMK- İVK (+) olan grupta daha fazla olarak sonuçlandı ($p<0,05$) (Tablo 4.14).

ABH (-) GMK- İVK (-) hastalar ABH (-) GMK- İVK (+) hastalara göre kan basınçları anlamı olarak normotansif seyrettiği saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4.14).

ABH (-) GMK- İVK (-) ve ABH (-) GMK- İVK (+) olan gruplar arasında pnömoi, erken sepsis, PDA, NEK, ROP, hidrocefali gibi postnatal özellikler arasında anlamı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. ABH (-) GMK-İVK (-/+) ile postnatal faktörler arasındaki ilişki.

		GMK-İVK (-) ABH (-)		GMK-İVK(+) ABH (-)		p değeri	
		Ort.±ss/n-%	n	Ort.±ss/n-%	n		
RDS	(+)	%64,7	77	%90,5	19	0,019	X ²
	(-)	%35,3	42	%9,5	2		
İnvazif MV	(+)	%40,3	48	%85,7	18	0.000	X ²
	(-)	%59,7	71	%14,3	3		
İlk Hafta Pnömoni	(+)	%4,2	5	%4,8	1	1,000	X ²
	(-)	%95,8	114	%95,2	20		
Erken Sepsis	(+)	%59,7	71	%71,4	15	0,307	X ²
	(-)	%40,3	48	%28,6	6		
PDA	(+)	%21,0	25	%38,1	8	0,089	X ²
	(-)	%79,0	94	%61,9	13		
NEK	(+)	%5,0	6	%14,3	3	0,134	X ²
	(-)	%95,0	113	%85,7	18		
ROP	(+)	%1,7	2	%4,8	1	0,388	X ²
	(-)	%98,3	117	%95,2	20		
7. gün Kan Basıncı							
• Hipertansif		%3,4	4	%19,1	4	0,069	X ²
• Hipotansif		%4,2	5	%9,5	2	0,221	X ²
• Normotansif		%92,4	110	%71,4	15	0,004	X ²
Hidrosefali	(+)	%0,0	0	%4,8	1	0,150	X ²
	(-)	%100,0	119	%95,2	20		
7. günde tartı farkı (%)		-4,0 ± 8,2		-3,59 ± 9,1		0,882	^m
Exitus	(+)	%6,7	8	%6,7	8	0,637	X ²
	(-)	%93,3	111	%93,3	111		

m Mann-whitney u test / X² Ki-kare test

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada gestasyon yaşı 32 hafta ve altı ve/veya doğum ağırlığı 1500 gram ve altı olan toplam 158 preterm bebekte, GMK-İVK ve ABH sıklığı, ilişkili risk faktörleri ve birbirleri arasında ilişki retrospektif olarak araştırıldı.

5.1. GMK-İVK İNSİDANSI VE RİSK FAKTÖRLERİ DEĞERLENDİRMESİ

Son yıllarda GMK-İVK sıklığı azalmakla ve ileri derecede prematüre bebeklerin hayatta kalma oranlarındaki iyileşme ile birlikte, GMK-İVK yenidoğanlarda ve özellikle prematüre bebeklerde hala önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bebeğin maturitesiyle ters orantılı olarak, GMK-İVK en sık olarak çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (da <1500 gr) ve/veya çok erken doğmuş bebeklerde (GY <32 hafta) görülür. Güncel literatürde insidans, dünya genelinde %20-25 olarak bildirilmektedir (25). Bu oran doğum haftası azaldıkça artmakta ve 26. GH'dan önce doğan çok küçük preterm grubunda ise yaklaşık %45'i bulmaktadır (54,55). Gelişen yenidoğan bakımıyla birlikte ileri evre GMK-İVK oranları azalma göstermiştir ve 32. GH'nın altındaki pretermelerde %5-10 aralığında, eşlik eden tek taraflı parankimal kanama %3 -11 oranında görüldüğü bildirilmektedir (18,56,57) Çalışmamızda $GY \leq 32$ hafta ve/veya doğum ağırlığı ≤ 1500 g olan 158 preterm bebekte IVK %18,4 oranında saptanmış olup literatürle uyumludur.

2011 yılında Fransa'da Chevallier ve ark. yaptıkları gestasyonel yaşı 24-31 arasında olan toplam 3495 prematüre bebeğin olduğu EPIGAGA-2 kohort çalışmasında GMK-İVK sıklığını genel olarak %32,6 ve evre I %17, evre II %12,1, evre III %3,3, evre IV ise %3,8 olarak bulundu (58). Çalışmamızda evre I %48,3 evre II %6,9 evre III %17,2, PVHİ %27,6 oranında saptandı.

Çalışmamızda tekli analizde GMK-İVK risk faktörleri olarak gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, APGAR skoru düşüklüğü, RDS, invazif mekanik ventilasyon ihtiyacı, hipotansiyon, NEK, PDA ve tedavisi ve ilk hafta idrar çıkışının anürik seyretmesi saptandı.

Germinal matriks frajilitesinin artmasından dolayı gestasyonel yaş azaldıkça kanama riski arttığı için düşük gebelik haftası GMK-İVK için en önemli risk faktörlerindendir. Stoll

ve ark. nın yaptığı çalışmada 22-28 haftada ve 401-1500 gram arasında doğan bebekler değerlendirilmiş ve doğum haftası arttıkça GMK-İVK insidansının düştüğü görülmüştür (54). Yine benzer şekilde 1994-1997 yılları arasında Gleissner ve arkadaşlarının 3721 prematüre bebekte yaptıkları çalışmada, 28 gestasyon haftasının altında doğan bebeklerin GMK-İVK riskinin en fazla olduğu gösterilmiştir (59). İsviçre’de Bajwa ve ark. tarafından 32 hafta altında doğan toplam 2896 prematüre bebek ile yapılan bir çalışmada doğum haftasındaki her haftalık artışın GMK-İVK insidansını %3,5 oranında azalmasına sebep olduğu gösterilmiştir (60).

2011-2013 yıllarında Specht ve arkadaşlarının 267 preterm bebekte yaptıkları çalışmada GMK-İVK gelişenlerin cinsiyetleri arasındaki farka bakılmış ve anlamlı bir sonuca varılamamıştır (61). Bizim çalışmamızda da GMK-İVK gelişen bebeklerin %44,8’inin kız, %55,2’sinin erkekti. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,641$).

22-28 hafta ve 401-1500 gram aralığındaki preterm bebekleri tarayan Stoll ve ark, doğum ağırlığının azaldıkça GMK-İVK görülme ihtimalinin arttığını gösterdi (46). Benzer şekilde yapılan başka bir çalışmada da doğum ağırlığının 1000 gramın altında olan bebeklerin GMK-İVK gelişimi en için yüksek riske sahip oldukları gösterilmektedir (62). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda doğum ağırlığının azaldıkça GMK-İVK gelişme sıklığının artmış olduğu bulundu ($p=0,000$).

1984-2003 yıllarında Spinillo ve ark. 24-35 hafta arasında doğan preterm bebeklerle yaptıkları bir çalışmada 329 preekleptik anne bebeğiyle 872 normotansif anne bebeğini GMK-İVK geliştirme yönünden araştırmışlardır. Preekleptik anne bebeklerin GMK-İVK sıklığının normotansif anne bebeklerine göre daha çok olduğunu bulmuşlardır (63). Bizim çalışmamızda preekleptik anne bebeklerinin %13,8 inde GMK-İVK gelişmiş olup bu oran istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Antenatal steroid tedavisinin germinal matriks mikro damar yapısının stabilizasyonunu artırıp serebral kan akımındaki bozulmayı azalttığı düşünülmektedir. Antenatal steroid, germinal matrikste gerçekleşen anjiyogenezi baskılar ve perisitlerde de artışa neden olur. Bu morfolojik değişiklikler sonucunda da hemorajiye karşı dayanıksız olan kırılğan damarlar yerine daha dayanıklı damarlar oluşur (64). Weive ark. 2007 yılında başlattıkları bir çalışmada 32 haftanın altındaki 1500 gramın altı olan preterm bebekler antenatal steroid kullanımı yönünden incelendi. Antenatal steroid kullanımının tüm evredeki kanamaları azalttığı gösterilmektedir (65). Bizim çalışmamızda da antenatal steroid kullanımı olan bebeklerin GMK-İVK gelişme oranı daha az bulunmuş olsa da istatistiksel

olarak anlamlı sonuç elde edilemedi ($p>0,05$). Bunun nedeninin de örneklem grubunun küçüklüğü olarak değerlendirildi.

Waitz ve ark. yaptıkları bir çalışmada 5.dk APGAR skorunun yüksekliğinin GMK-İVK gelişimi için koruyucu olduğu göstermişlerdir (66). Çalışmamızda da uyumlu olarak 5.dk APGAR skorunun düşüklüğüyle GMK-İVK sıklığının artmış olduğu saptandı.

Adcock ve ark. 2019 yılında yayınlanan hastaların sıvı dengesini değerlendirmek için hastaların ağırlıklarına bakıldığı çalışmada, GMK-İVK olan hastaların GMK-İVK olmayanlara göre 4. günde pozitif sıvı dengesine sahip oldukları bildirilmektedir. Pozitif sıvı dengesinin, herhangi bir evre GMK-İVK geçirme riskini 1,9 kat artırdığı bildirilmektedir (16). Bizim çalışmamızda da GMK-İVK geçiren hastaların 7.gündeki ağırlıkları doğum ağırlığına göre GMK-İVK geçirmeyenlerden daha fazla artış eğiliminde olduğu sonuçlanması rağmen istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilemedi. Bu durumun örneklem büyüklüğünden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Yapılan çok merkezli bir çalışmada 32 hafta altı preterm bebeklerin mekanik ventilasyon uygulanması gereken RDS'li hastalarda GMK-İVK gelişme sıklığının artmış olduğu bildirilmektedir (67). Preterm bebeklerde RDS ve ona bağlı mekanik ventilasyon ile takip hipokapni, hiperkapni, hipoksi veya asidemi gelişimini tetikleyerek GMK-İVK riskini artırır. Bunun nedeni olarak da serebral kan akımında yaptıkları dalgalanmalar, yüksek santral venöz basınç olduğu düşünülmektedir. 1500 gram altı 340 prematüre bebekte yaptıkları çalışmada Aly ve ark., mekanik ventilasyonun ağır GMK-İVK için risk faktörü olduğunu bildirmektedir (68). Özek ve ark. 2020 yılında yaptıkları araştırmada da mekanik ventilasyonun ve RDS gelişiminin GMK-İVK sıklığını artırdığı gösterilmektedir (69). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak RDS gelişen ve invaziv mekanik ventilasyon ile takip edilen hastaların GMK-İVK sıklığı daha fazla olduğu bulundu.

Duktus arteriozus açıklığının devam etmesiyle beyin gibi uç organlarda gerçekleşen hipoperfüzyon nedeni ile hemodinamik olarak anlamlı PDA'nın serebral kan akışında dalgalanmalar ve iskemi-reperfüzyonu sonucu GMK-İVK riskini artırabileceği bildirilmektedir (70,71). Chiu ve ark tarafından 40 PDA'lı hastaların tarandığı bir çalışmada hemodinamik olarak anlamlı PDA'lı pretermilerin GMK-İVK gelişmesi sıklığının da artırdığı gösterilmiştir (72). Benzer şekilde Poryo ve ark tarafından yapılan başka bir çalışmada da RDS ve PDA olan bebeklerin GMK-İVK sıklığında artış bulunmuştur (56). Kanada'da 2013-2016 yılları arasında 496 preterm ile yapılan çalışmada, GMK-İVK gelişenlerde PDA geliştiğinde herhangi bir PDA tedavisine ihtiyaç duyacakları anlamlı olarak bulunmuştur (73). Başka bir çalışmada PDA tedavileri yüksek doz ibuprofen,

ligasyon ve parasetamol tedavileri karşılaştırılmış ve uzun dönem GMK-İVK'ya neden olacak anlamlı bir sonuç bulunmamaktadır (74). Bizim çalışmamızda ise PDA gelişenlerde GMK-İVK sıklığı fazla olarak bulundu. İbuprofen ve medikal tedavi sonrası ligasyon yapılan hastaların da GMK-İVK gelişme sıklığının daha fazla olduğu görüldü. Bu farkın PDa'ya bağlı olarak beyin kan akımının dalgalanmasından kaynaklanabilceğini düşündük.

Preterm bebekler, serebral akımdaki değişikliklere, otheregulasyon immatürasyonu nedeni ile daha hassaslardır. Bu nedenle sistemik kan basıncındaki değişiklikler, serebral kan akımına benzer şekilde yansır ve bu durum da germinal matriksin kan damarlarında hasarlanmalara yol açar (75,76). 159 prematürede yaptıkları çalışma ile Fanaroff ve ark. hipotansiyonun GMK-İVK riskini artırdığı ve nörogelişimde kötü sonuçlara neden olduğu göstermiştir (75). Bada ve ark. 100 prematüreyle yaptıkları çalışmada 48 saat boyunca kan basınçları izlenip ve hipotansiyon gelişenlerde GMK-İVK sıklığının daha yüksek olduğu bulunmaktadır (77). Bizim çalışmamızda da hayatlarının ilk 7 günü boyunca hipotansiyon gelişen hastaların GMK-İVK riskinin artmış olduğu gözlemlendi. Burada da hipotansiyonun kendisinden ziyade kan basıncındaki dalgalanmaların daha etkili olması muhtemeldir.

Howard ve ark. yaptıkları çalışmada NEK gelişiminin GMK-İVK gelişimi için önemli bir belirleyici olduğunu belirtmektedirler. Aynı çalışmada NEK tanısı alan hastaların GMK-İVK gelişme riskini 3,6 kat artırdığı tespit edilmektedir (78). Bizim çalışmamızda da NEK gelişen hastalar GMK-İVK olan grupta anlamlı olarak daha yüksekti.

Lee ve ark. yaptıkları çalışmada GMK-İVK olan bebeklerin yaklaşık üçte birinde posthemorajik ventriküler dilatasyon geliştiği belirtilmektedir (79). Bizim çalışmamızda da GMK-İVK olan hastaların %13,8 'inde hidrosefali geliştiği görüldü.

5.2. AKUT BÖBREK HASARI İNSİDANSI VE RİSK FAKTÖRLERİ DEĞERLENDİRMESİ

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde, akut böbrek hasarı önemli ve bağımsız morbidite ve mortalite risk faktörüdür.

Yenidoğanlarda ABH'nin insidansı kesin olarak bilinmemekle beraber çalışmalar yenidoğan yoğunbakım ünitelerinde yatan hastalarda insidansın %6–24 olduğunu göstermiş ve bu vakaların yaklaşık olarak üçte birinin preterm bebekler olduğu görülmüştür. 32 hafta ve altında doğum haftası ve 1500 gram ve altı doğum ağırlığında preterm bebeklerden oluşan çalışmamızda postnatal ilk 7 günde akut böbrek hasarı gelişme riskini literatürle uyumlu olarak %11,4 olarak saptandı.

Weintraub ve ark. tarafından 30. gestasyon haftasından önce doğan 385 yenidoğanla yapılan çalışmada ABH oranı %30,3 bulunmuşken, %72,2'si evre I, %20,4'ü evre II ve %6,5'i evre III olarak değerlendirilmektedir (80). Çalışmamızda ise benzer şekilde evre I %43,5, evre II %38,9, evre III ABH %16,7 oranında bulundu.

Elmas ve Ark. 2016 yılında ABH ve ABH olmayan yenidoğanları karşılaştırdıkları çalışmada IUGK ve cinsiyetin anlamlı bir farklılık göstermemektedir (81). Bizim çalışmamızda bu literatürle uyumlu olarak cinsiyet ve IUGK açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

ABH gelişimi için bir diğer risk faktörü olarak düşük doğum ağırlığıdır. Arcinue ve ark. yaptıkları çalışmada, çok düşük doğum ağırlıklı olan yenidoğanların ABH gelişimi prevelansını %26 oranındadır (82). 229 çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda yapılan bir kohort çalışmasında da YDYBÜ yatışı esnasında ABH gelişenlerin daha düşük doğum ağırlığına ve daha yüksek mortaliteye sahip oldukları gösterilmektedir (83). Prematüritenin tek başına kendisini hem yetersiz nefrojeniz hem de düşük nefron sayılarından dolayı ABH gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür (84). Bizim çalışmamızda ise ABH gelişen grupta hem gebelik haftasının hem de doğum ağırlığının ABH gelişmeyen gruba göre daha düşük olduğu saptandı.

ABH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak APGAR skoru düşüklüğü de rapor edilmektedir. ABH gelişen prematüre ve çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda APGAR 1 ve 5. dk. skorlarının daha düşük olduğu gözlenmektedir (36). 34 hafta üzeri yenidoğanlarda yaptığı bir çalışma Aggarwal ve ark. 5.dk. APGAR skorunun 6'nın altında olan yenidoğanların ABH gelişimi riskinin daha yüksek olduğunu tespit etmektedirler. Çalışmamızda da benzer şekilde ABH gelişen grubun ortalama 5.dk. APGAR skorları ABH gelişmeyen gruba göre daha düşük bulundu.

Adcock ve ark. yaptıkları çalışmada hastaların günlük tartıları sıvı dengesini belirlemek adına not edilip 4.günde sıvı dengesinin ABH gelişen hastalarda anlamlı olarak ABH gelişmeyenlere göre artış eğiliminde olduğu bildirilmektedir (16). Bizim çalışmamızda ise hastaların 7.gündeki doğum ağırlıklarına göre tartı farklarına bakıldı ve literatürle uyumlu olarak ABH geçiren hastaların tartılarının artış eğiliminde olduğu bulundu.

Daga ve ark 2016 yılında 115 çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanla yaptıkları bir çalışmada RDS ve hemodinamik olarak anlamlı PDA tanısı ile izlenen yenidoğanların ABH gelişimi için bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (85). Yine aynı çalışmada mekanik ventilasyon ile takip edilen hastaların ABH gelişimiyle ilişkisi olduğu da bildirilmektedir

(85). Benzer şekilde Jetton ve ark. da mekanik ventilasyon ile takip edilen hastaların ABH gelişimi için risk faktörü olduğunu tespit etmişlerdir (36).

Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda RDS gelişenlerde ve RDS nedeni ile mekanik ventilasyon ile takip edilenlerde ABH gelişimi anlamlı bulunsa da PDA gelişenlerde anlamlı ABH gelişimi görülmedi. Buradaki ikilem, ABH'n sıklığı gestasyon haftası küçüldükçe artmaktadır. Benzer şekilde RDS de daha küçük doğum haftalı pretermelerde görüldüğü için RDS sıklığındaki artmanın sebebi ABH kaynaklı mı yoksa prematuritenin kendisine mi bağlı söylemek mümkün değildir.

Renal kan akımı ayrıca hipotansiyon ve kardiyak debinin azaldığı durumlardan direk olarak etkilenir (84). Daga ve ark. hipotansiyon ile izlenen hastaların ABH gelişimi için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (85). Bizim çalışmamızda da hipotansiyon ile takip edilen hastaların anlamlı olarak akut böbrek hasarına ilerlediği görüldü.

Bakhoun ve ark. tarafından 2010- 2015 yılları arasında toplam 77 NEK geçiren hastanın olduğu çalışmada %42,5 oranında akut böbrek hasarı gerçekleşmektedir. Ayrıca ABH geçiren NEKli hastaların yüksek mortalite riski olduğu bildirilmektedir (86). Bizim çalışmamızda da anlamlı olarak NEK geçiren hastaların ABH geliştiği görüldü.

Prerenal ABH, sepsis ya da hipoalbuminemi gibi onkotik basıncın azaldığı durumlarda artan kapiller geçirgenlik nedeni ile de görülebilmektedir (84). Ghobiral ve ark. 2015 yılında yaptıkları çalışmada, vakalarının %53,3'ünde sepsisin ABH'a öncelik ettiğini göstermektedirler (87). Daga ve ark. yaptıkları çalışmada ABH ve ABH olmayan hastalar arasında erken başlangıçlı sepsis için anlamlı farklılık bulunmamışken geç başlangıçlı sepsisin ABH için bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (85). Bizim çalışmamızda da hastalar erken başlangıçlı sepsis açısından tarandı ve ABH gelişimi için anlamlı olarak risk faktörü olarak bulunmadı.

5.3 ABH VE GMK-İVK ARASINDAKİ İLİŞKİ VE RİSK FAKTÖRLERİ DEĞERLENDİRİLMESİ

Al Mouqdad ve ark. yaptıkları çalışmada GMK-İVK olan hastalarda, GMK-İVK olmayanlara göre ABH görülmesinin daha fazla olduğu gösterilmektedir. Yine aynı çalışmada ileri evre GMK-İVK olan hastaların, hafif evre GMK-İVK olan gruba göre daha yüksek ABH insidansına sahip oldukları bildirilmektedir (22). Benzer şekilde bir başka çalışmada da ilk hafta ABH gelişen hastaların GMK-İVK için yüksek insidanslara sahip olduğu gösterilmektedir (16). Stoops ve ark. 2019 yılında yayınladıkları çalışmada da ABH geçiren bebeklerin, ABH geçirmeyenlere göre 3 kat daha fazla ileri evre GMK-İVK

geçirdikleri gösterilmektedir (48). (OR 3,26, %95 CI 2,18- 4,88) Adcock ve ark. yaptıkları çalışmada da ilk hafta ABH geçiren hastaların GMK-İVK insidanslarının yüksek olduğu belirtilmektedir (16). AlGadeeb ve ark. ABH gelişimi için risk faktörlerini inceledikleri çalışmada da GMK-İVK gelişimi bağımsız bir risk faktörü olarak sonuçlanmaktadır (88). Çalışmamızda da postnatal ilk 7 günde ABH geliştiren hastaların anlamlı olarak GMK-İVK da geçirdiği ve bunların da yine anlamlı olarak GMK-İVK ileri evre oldukları şeklinde sonuçlandı.

Al- Mouqdad ve ark. yaptıkları çalışmada ABH ve GMK-İVK olan hastaların GMK-İVK olup ABH gelişmeyenlere göre anlamlı olarak düşük doğum ağırlıklı, düşük gestasyonel yaş ve düşük 5.dk. APGAR skorlarına sahip oldukları gösterilmektedir (22). Adcock ve ark. 2020 yılında yaptıkları çalışmada ise ABH gelişen hastaların herhangi bir evre GMK-İVK geçirme riskinin 2,4 kat arttığı belirtilmektedir. Bunun yanı sıra eğer gestasyonel yaşı, 5.dk. APGAR skoru ve antenatal steroid kullanımı eklenirse ABH ve GMK-İVK arasında anlamlı ilişkinin kalmadığı sonuçlandığı bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada ABH ve ileri evre GMK-İVK arasındaki ilişkiye baktıklarında 3,5 kat ABH gelişenlerde ileri evre GMK-İVK geçirme riski bulunmaktadır. Bu ilişkiye gestasyonel yaş, 5. Dk. APGAR skoru ve antenatal steroid kullanımı eklendiğinde ise bu sefer anlamlı sonuç elde edilmiş ve ileri evre GMK-İVK geçirme riskinin 4,6 kat arttığı belirtilmektedir (16). Bizim çalışmamızda ise doğum ağırlığı, gestasyonel yaş ve 5.dk. APGAR skorları benzer şekilde GMK-İVK ve ABH olanlarda daha düşük bulunsalar da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamaktadır.

Al- Mouqdad ve ark. yaptıkları çalışmada GMK-İVK ve ABH olan hastaların gestasyonel haftası, doğum ağırlığı, 1.ve 5. Dk APGAR skorları GMK-İVK ya da ABH olmayanlara göre belirgin olarak düşük bulunmaktadır (22). Bizim çalışmamızda da GMK-İVK olup ve ABH olmayan grupla GMK-İVK ve ABH olmayan grup karşılaştırıldığında gestasyonel yaş, doğum tartısı ve 5.dk APGAR skoru belirgin olarak daha düşük sonuçlandı.

Al- Mouqdad v ark. yaptıkları çalışmada ABH ve GMK-İVK olan hastaların hem GMK-İVK olup ABH olmayanlara hem de GMK-İVK ya da ABH olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek mortaliteye sahip oldukları bildirilmektedir (22). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak ABH ve GMK-İVK olan grubun diğer gruplara göre mortalite oranı daha yüksekti.

Antenatal steroidler İVK riskini önlemede çok önemli bir yere sahiptirler ve birçok çalışmada da riski azalttığı gösterilmektedir. Bizim çalışmamızda antenatal steroid kullanımının anlamlı olarak GMK-İVK riskini azalttığı gösterilemedi. Bunun nedeni %43,7

hastaya antenatal steroid tedavisi hiç uygulanamaması olarak değerlendirdik. Öte yandan antenatal steroid kullanımının böbrek üzerindeki etkileri hakkında net bilgiler hala yoktur. Jahnukainen ve ark. antenatal steroidlerin, ortalama arteriyel kan basıncında, kan akışında ve glomerüler filtrasyon hızında artışa yol açıp fonksiyonel olgunlaşmayı hızlandırdığını birçok hayvan deneyinde göstermektedirler (89). Bazıları da böbrek olgunlaşmasının hızlanmasını, böbrek gelişiminin erken durmasına ve böbrek hasar riskini artıracığına öne sürmektedirler (51).

Klinik olarak ABH ve GMK-İVK arasında direk bir ilişki olmasa da çalışmamızda ABH olanlarda GMK-İVK'ya yüksek bir yatkınlık bulduk. Fakat bu yatkınlığın benzer risk faktörlere bağlı olup olmadığı belirsizdir. Örneğin, ABH 'ya neden olabilecek nefrotoksik ajanlar veya çoklu organ hasarına neden olan tekrarlayan enfeksiyonlar serebral perfüzyon basıncını ve kan akımını değiştirerek GMK-İVK'ya da neden olabilir (90,91). Ancak ABH ile GMK-İVK birlikteliği yine de üzerinde önemle durulması gereken bir durumdur ve tedavi yaklaşımlarını etkileyebilir.

Gupta ve ark. asfiksi derecesi ile böbrek hasarı ciddiyetinin arasında ilişki olduğunu ve Sarkar ve ark. soğutma tedavisi alan hipoksik iskemik ensefolapati tanılı yenidoğanlarda ABH varlığında böbrek hasarı gelişmeyenlere göre MRG bulgularının daha kötü olduğunu göstermektedir (49,92). Bu bulgular ABH'nın potansiyel olarak GMK-İVK için bağımsız bir risk faktörü olabileceği düşündürmektedir.

ABH ve GMK-İVK, her ikisi de bağımsız olarak mortalite artışlarıyla ilişkilidir. ABH ile birlikte bulunması morbiditeyi ve GMK-İVK şiddetini kötüleştiriyor gibi görünmektedir. Beyin de dahil olmak üzere yenidoğanda homeostatik faktörlerin korunmasında böbreğin ayrılmaz bir rolü olduğundan, bu ilişki GMK-İVK de için potansiyel bir risk faktörü olabilir (51). ABH ile GMK-İVK arasında doğrudan bir sebep sonuç ilişkisi kurmak zordur. Bununla birlikte, böbreğin kan basıncının düzenlenmesinde önemli bir rolü olduğundan, akut böbrek hasarı olan bebekler GMK-İVK geliştirmeye yatkın olabilir (48).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- GMK-İVK hastalarımızın %18,4 'ünde görülürken, gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı küçüldükçe GMK-İVK sıklığı da artmaktadır.
- Hemodinamik olarak anlamlı PDA'nın serebral kan akışında yaptığı dalgalanmalar ve iskemi-reperfüzyonu sonucu GMK-İVK riski artmaktadır. GMK- İVK olan hastalarda PDA görülme sıklığı %48,3 tespit edildi.
- ABH, hastalarımızın %11,4 'ünde görülürken doğum ağırlığı ve gebelik haftası küçüldükçe ABH sıklığı artar. ABH görülen hastalarda RDS sıklığının da artmış olması prematüritenin nedenlerin dolayı olabilir. ABH hastalarının ortalama gestasyon yaşı $193,2 \pm 17,0$, ortalama doğum ağırlığı $886,6 \pm 221,8$ ve RDS görülme sıklığı %94,4 olarak bulundu.
- GMK-İVK ve ABH olan hastaların gestasyonel haftası, doğum ağırlığı, 5. Dk APGAR skorları GMK-İVK ya da ABH olmayanlara göre belirgin olarak düşük bulunmuştur. GMK-İVK ve ABH hastaların ortalama gestasyon hasftası $182,8 \pm 15,4$, ortalama doğum ağırlığı $801,1 \pm 15,4$, ortalama 5.dk APGAR skoru $5,7 \pm 1,5$, GMK-İVK ya da ABH olmayanların ise ortalama gestasyon hasftası $206,5 \pm 16,7$, ortalama doğum ağırlığı $1271,8 \pm 398,0$, ortalama 5.dk APGAR skoru $7,5 \pm 1,4$ olarak tespit edildi.
- ABH ve GMK-İVK olan hastaların hem GMK-İVK olup ABH olmayanlara hem de GMK-İVK ya da ABH olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek mortaliteye sahiptirler. GMK-İVK ve ABH olan hastaların mortalitesi %62,5, GMK-İVK olup ABH olmayanların %9,5 ve GMK-İVK ve ABH olmayanların ise %6,7 olarak tespit edildi.
- Postnatal ilk 7 günde ABH geliştiren hastaların anlamlı olarak GMK-İVK da geçirdiği ve bunların da yine anlamlı olarak GMK-İVK ileri evre olduğu görülmektedir. Klinik olarak ABH ve GMK-İVK arasında direk bir ilişki olmasa da çalışmamızda ABH olanlarda GMK-İVK'ya yüksek bir yatkınlık bulduk. ABH olan hastaların %44,4'ünde GMK-İVK görüldü. ABH olan hastaların

%100'ü evre III ve üzeriyken %25'i evre III, geri kalan %75'i ise PVHİ olarak tespit edildi. Fakat bu yatkınlığın benzer risk faktörlere bağlı olup olmadığı belirsizdir.

- ABH İle GMK-İVK arasında doğrudan bir sebep-sonuç ilişkisi kurmak zordur. Bununla birlikte, böbreğin kan basıncının düzenlenmesinde önemli bir rolü olduğundan, akut böbrek hasarı olan bebekler GMK-İVK geliştirmeye yatkın olabilir.



KAYNAKLAR

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Preterm Birth 1 Epidemiology and causes of preterm birth [Internet]. Vol. 371, www.thelancet.com. 2008. Available from: www.thelancet.com
2. Canlı Doğumlarda Prematüre Doğum Oranları (%) [Internet]. [cited 2023 May 19]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk_ergen_db/dokumanlar/istatistikler/prem.pdf
3. Walani SR. Global burden of preterm birth. Vol. 150, International Journal of Gynecology and Obstetrics. John Wiley and Sons Ltd.; 2020. p. 31–3.
4. Ota E, Mori R, Middleton P, Tobe-Gai R, Mahomed K, Miyazaki C, et al. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. Vol. 2015, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2015.
5. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. Vol. 52, Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology. Bailliere Tindall Ltd; 2018. p. 3–12.
6. Saigal S, Doyle LW. Preterm Birth 3 An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood [Internet]. www.thelancet.com. Available from: www.thelancet.com
7. El marroun H, Zeegers M, Steegers EA, Van der ende J, Schenk JJ, Hofman A, et al. Post-term birth and the risk of behavioural and emotional problems in early childhood. Int J Epidemiol. 2012 Jun;41(3):773–81.
8. Özek E, Kersin SG. Intraventricular hemorrhage in preterm babies. Turkish Archives of Pediatrics. 2020;55(3):215–21.
9. Gohiya P, Nadkarni J, Mishra M. Study of neonatal acute kidney injury based on KDIGO criteria. Pediatr Neonatol. 2022 Jan 1;63(1):66–70.
10. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. Vol. 21, Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. W.B. Saunders Ltd; 2016. p. 68–73.
11. de Almeida MFB, Guinsburg R, da Costa JO, Anchieta LM, Freire LMS, Campos Junior D. Resuscitative procedures at birth in late preterm infants. Journal of Perinatology. 2007 Dec;27(12):761–5.
12. Özdoğan T, Yıldız aldEmir E, Kavuncuoğlu S. Orta Derece ve Geç Prematüre Bebekler ve Sorunları Moderately and Late Preterm Babies and Their Morbidities * Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi ** Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği. İKSST Derg. 2014;6(2):57–64.
13. Wang ML, David J, Dorer J, Fleming MP, Catlin EA. Clinical Outcomes of Near-Term Infants. Vol. 114, Pediatrics. 2004.
14. Eichenwald EC, Stark AR. medical progress Management and Outcomes of Very Low Birth Weight
15. Gilard V, Tebani A, Bekri S, Marret S. Intraventricular hemorrhage in very preterm infants: A comprehensive review. Vol. 9, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2020. p. 1–11.
16. Adcock B, Carpenter S, Bauer J, Giannone P, Schadler A, Chishti A, et al. Acute kidney injury, fluid balance and risks of intraventricular hemorrhage in premature infants. Journal of Perinatology. 2020 Sep 1;40(9):1296–300.
17. Ancel PY, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34weeks' gestation in france in 2011 results of the EPIPAGE-2 cohort study. JAMA Pediatr. 2015 Mar 1;169(3):230–8.
18. Christian E, Jin D, Attenello F, Wen T, Cen S, Mack WJ, et al. Trends in hospitalization of preterm infants with intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in the United States, 2000-2010. Fluids Barriers CNS. 2015;12(Suppl 1):O1.
19. Bano S, Chaudhary V, Garga UC, Yadav S, Singh SK. Intracranial Hemorrhage in the Newborn. In: Intracerebral Hemorrhage [Internet]. InTech; 2014. Available from: <http://www.intechopen.com/books/intracerebral-hemorrhage/intracranial-hemorrhage-in-the-newborn>

20. De Vries LS, Leijser LM. Germinal matrix hemorrhage and intraventricular hemorrhage (GMH-IVH) in the newborn: Pathogenesis, clinical presentation, and diagnosis [Internet]. 2023. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/germinal-matrix-hemorrhage-and-intraventricular-hemorrhage-gmh-ivh-in-the-newborn-pathogenesis-clinical-presentation-...1/36www.uptodate.com>
21. Bassan H. Intracranial Hemorrhage in the Preterm Infant: Understanding It, Preventing It. Vol. 36, Clinics in Perinatology. 2009. p. 737–62.
22. Al-Mouqdad MM, Huseynova R, Khalil TM, Asfour YS, Asfour SS. Relationship between intraventricular hemorrhage and acute kidney injury in premature infants and its effect on neonatal mortality. Sci Rep. 2021 Dec 1;11(1).
23. Raets MMA, Dudink J, Govaert P. Neonatal disorders of germinal matrix. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2015 Nov 20;28:2286–90.
24. Mehmet D, Çizmeci N, Mustafa D, Akın A, Özek E. Germinal matriks kanaması-intraventriküler kanama ve komplikasyonlarının tanı ve yönetimi rehberi 2021.
25. Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ. Preterm Intraventricular Hemorrhage/Posthemorrhagic Hydrocephalus. In: Volpe's Neurology of the Newborn. Elsevier; 2018. p. 637-698.e21.
26. Hansen ML, Pellicer A, Gluud C, Dempsey E, Mintzer J, Hyttel-Sørensen S, et al. Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring versus treatment as usual for extremely preterm infants: A protocol for the SafeBoosC randomised clinical phase III trial. Trials. 2019 Dec 30;20(1).
27. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Vol. 2017, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2017.
28. Rabe H, Gyte GML, Díaz-Rossello JL, Duley L. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019 Sep 17;2019(9).
29. Haque KN, Hayes AM, Ahmed Z, Wilde R, Yi Fong C. Caesarean or vaginal delivery for preterm very-low-birth weight ($\leq 1,250$ g) infant: Experience from a district general hospital in UK. Arch Gynecol Obstet. 2008 Mar;277(3):207–12.
30. Adams-Chapman I, Hansen NI, Stoll BJ, Higgins R. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with posthemorrhagic hydrocephalus requiring shunt insertion. Pediatrics. 2008 May;121(5).
31. Ancel PY, Livinec F, Larroque B, Marret S, Arnaud C, Pierrat V, et al. Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: The EPIPAGE cohort study. Pediatrics. 2006;117(3):828–35.
32. Payne AH, Hintz SR, Hibbs AM, Walsh MC, Vohr BR, Bann CM, et al. Neurodevelopmental outcomes of extremely low-gestational-age neonates with low-grade periventricular-intraventricular hemorrhage. JAMA Pediatr. 2013 May;167(5):451–9.
33. Patra K, Wilson-Costello D, Taylor HG, Mercuri-Minich N, Hack M. Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: Effects on neurodevelopment. Journal of Pediatrics. 2006 Aug;149(2):169–73.
34. Cizmeci MN, de Vries LS, Ly LG, van Haastert IC, Groenendaal F, Kelly EN, et al. Periventricular Hemorrhagic Infarction in Very Preterm Infants: Characteristic Sonographic Findings and Association with Neurodevelopmental Outcome at Age 2 Years. Journal of Pediatrics. 2020 Feb 1;217:79-85.e1.
35. Druml W. Systemic consequences of acute kidney injury. Vol. 20, Current Opinion in Critical Care. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 613–9.
36. Jetton JG, Askenazi DJ. Update on acute kidney injury in the neonate. Vol. 24, Current Opinion in Pediatrics. 2012.
37. Starr MC, Charlton JR, Guillet R, Reidy K, Tipple TE, Jetton JG, et al. Advances in neonatal acute kidney injury. Vol. 148, Pediatrics. American Academy of Pediatrics; 2021.
38. Bruel A, Rozé JC, Flamant C, Simeoni U, Roussey-Kesler G, Allain-Launay E. Critical serum creatinine values in very preterm newborns. PLoS One. 2013 Dec 30;8(12).
39. Neonatal acute kidney injury_ Pathogenesis, etiology, clinical presentation, and diagnosis - UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/neonatal-acute-kidney-injury-pathogenesis-etiology-clinical-presentation-and-diagnosis> (erişim tarihi: 01/05/2023)

40. Vieux R, Hascoet JM, Merdarius D, Fresson J, Guillemin F. Glomerular filtration rate reference values in very preterm infants. *Pediatrics*. 2010 May;125(5).
41. Gubhaju L, Sutherland MR, C Horne RS, Medhurst A, Kent AL, Ramsden A, et al. Assessment of renal functional maturation and injury in preterm neonates during the first month of life. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2014;307:149–58. Available from: <http://www.ajprenal.org>
42. Warner DS, Yap SC, Lee HT. Acute Kidney Injury and Extrarenal Organ Dysfunction New Concepts and Experimental Evidence [Internet]. 2012. Available from: www.anesthesiology.org.
43. Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, Wazir S, Rohatgi S, Soranno DE, et al. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017 Nov 1;1(3):184–94.
44. Majed B, Bateman DA, Uy N, Lin F. Patent ductus arteriosus is associated with acute kidney injury in the preterm infant. *Pediatric Nephrology*. 2019 Jun 1;34(6):1129–39.
45. Stapleton FB, Jones DP, Green RS. Pediatric Nephrology Practical pediatric nephrology Acute renal failure in neonates: incidence, etiology and outcome*. Vol. 1, *Pediatr Nephrol*. 1987.
46. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443–56.
47. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Fanaroff AA, Hack M. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics*. 2005 Apr;115(4):997–1003.
48. Stoops C, Boohaker L, Sims B, Griffin R, Selewski DT, Askenazi D. The Association of Intraventricular Hemorrhage and Acute Kidney Injury in Premature Infants from the Assessment of the Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates (AWAKEN) Study. *Neonatology*. 2019 Nov 1;116(4):321–30.
49. Sarkar S, Askenazi DJ, Jordan BK, Bhagat I, Bapuraj JR, Dechert RE, et al. Relationship between acute kidney injury and brain MRI findings in asphyxiated newborns after therapeutic hypothermia. *Pediatr Res*. 2014 Mar;75(3):431–5.
50. Sarkar S, Bhagat I, Dechert R, Schumacher RE, Donn SM. Severe intraventricular hemorrhage in preterm infants: Comparison of risk factors and short-term neonatal morbidities between grade 3 and grade 4 intraventricular hemorrhage. *Am J Perinatol*. 2009 Jun;26(6):419–24.
51. Stoops C, Sims B, Griffin R, Askenazi DJ. Neonatal acute kidney injury and the risk of intraventricular hemorrhage in the very low birth weight infant. *Neonatology*. 2016 Nov 1;110(4):307–12.
52. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia—Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. Vol. 76, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier Inc.; 2020. p. 1690–702.
53. Koç E, Yağmur A, Prof B, Özdek Ş, Ovalı F. Türk neonatoloji derneği türk oftalmoloji derneği türkiye prematüre retinopatisi rehberi 2021 güncellemesi. Ankara 2021
54. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm Neonates, 1993-2012. Vol. 314, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2015. p. 1039–51.
55. Su BH, Hsieh WS, Hsu CH, Chang JH, Lien R, Lin CH. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from Taiwan: Comparison with Canada, Japan, and the USA. *Pediatr Neonatol*. 2015 Feb 1;56(1):46–52.
56. Poryo M, Boeckh JC, Gortner L, Zemlin M, Duppré P, Ebrahimi-Fakhari D, et al. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. *Early Hum Dev*. 2018 Jan 1;116:1–8.
57. Leijser LM, de Vries LS. Preterm brain injury: Germinal matrix–intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2019. p. 173–99.
58. Chevallier M, Debillon T, Pierrat V, Delorme P, Kayem G, Durox M, et al. Leading causes of preterm delivery as risk factors for intraventricular hemorrhage in very preterm infants: results of the EPIPAGE 2 cohort study. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby Inc.; 2017. p. 518.e1–518.e12.

59. Perinat Med J, Gleißner M, Jorch G, Avenarius S. Gleißner et al, Risk factors for intraventricular hemorrhage in a birth cohort of 3721 premature infants Risk factors for intraventricular hemorrhage in a birth cohort of 3721 premature infants. 2000.
60. Bajwa NM, Berner M, Worley S, Pfister RE, Zeilinger G, Bühler C, et al. Population-based age stratified morbidities of premature infants in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2011;141(JUNE).
61. Szpecht D, Szymankiewicz M, Nowak I, Gadzinowski J. Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation—retrospective analysis of risk factors. *Child's Nervous System*. 2016 Aug 1;32(8):1399–404.
62. Basiri B, Sabzehei MK, Shokouhi Solgi M, Khanlarzadeh E, Mosheiri M. The frequency of intraventricular hemorrhage and its risk factors in premature neonates in a hospital's nicu. *Iran J Child Neurol*. 2021;15(3):109–18.
63. Spinillo A, Gardella B, Preti E, Zanchi S, Tzialla C, Stronati M. Preeclampsia and brain damage among preterm infants: A changed panorama in a 20-year analysis. *Am J Perinatol*. 2007 Feb;24(2):101–6.
64. Vinukonda G, Dummula K, Malik S, Hu F, Thompson CI, Csiszar A, et al. Effect of prenatal glucocorticoids on cerebral vasculature of the developing brain. *Stroke*. 2010 Aug;41(8):1766–73.
65. Wei JC, Catalano R, Profit J, Gould JB, Lee HC. Impact of antenatal steroids on intraventricular hemorrhage in very-low-birth weight infants. *Journal of Perinatology*. 2016 May 1;36(5):352–6.
66. Waitz M, Nusser S, Schmid MB, Dreyhaupt J, Reister F, Hummler H. Risk Factors Associated with Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants with ≤ 28 Weeks Gestational Age. *Klin Padiatr*. 2016 Sep 1;228(5):245–50.
67. Prospektywnym W, Kohortowym B. *Developmental Period Medicine*. 2017;XXI:4.
68. Aly H, Hammad TA, Essers J, Wung JT. Is mechanical ventilation associated with intraventricular hemorrhage in preterm infants? *Brain Dev*. 2012 Mar;34(3):201–5.
69. Özek E, Kersin SG. Intraventricular hemorrhage in preterm babies. *Turkish Archives of Pediatrics*. 2020;55(3):215–21.
70. Lokku A, Mirea L, Lee SK, Shah PS. Trends and Outcomes of Patent Ductus Arteriosus Treatment in Very Preterm Infants in Canada. *Am J Perinatol*. 2017 Apr 1;34(5):441–50.
71. Noori S, McCoy M, Anderson MP, Ramji F, Seri I. Changes in cardiac function and cerebral blood flow in relation to peri/intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants. *Journal of Pediatrics*. 2014;164(2).
72. Jim WT, Chiu NC, Chen MR, Hung HY, Kao HA, Hsu CH, et al. Cerebral hemodynamic change and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. *Ultrasound Med Biol*. 2005 Feb;31(2):197–202.
73. Khanafer-Larocque I, Soraisham A, Stritzke A, Al Awad E, Thomas S, Murthy P, et al. Intraventricular Hemorrhage: Risk Factors and Association With Patent Ductus Arteriosus Treatment in Extremely Preterm Neonates. *Front Pediatr*. 2019 Oct 22;7.
74. Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Mbuagbaw L, Vanniyasingam T, Veroniki AA, et al. Association of placebo, indomethacin, ibuprofen, and acetaminophen with closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants a systematic review and meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2018 Mar 27;319(12):1221–38.
75. Fanaroff AA, Fanaroff JM. Short- and Long-Term Consequences of Hypotension in ELBW Infants. Vol. 30, *Seminars in Perinatology*. 2006. p. 151–5.
76. Batton B, Batton D, Riggs T. Blood pressure during the first 7 days in premature infants born at postmenstrual age 23 to 25 weeks. *Am J Perinatol*. 2007 Feb;24(2):107–15.
77. Bada HS, Korones SB. Mean arterial blood pressure changes in premature infants and those at risk for intraventricular hemorrhage. *The Journals of Pediatrics* 1990; Vol. 201. DOI: [10.1016/s0022-3476\(05\)80700-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)80700-0)
78. Jen HC, Graber JJ, Hill JL, Alaish SM, Voigt RW, Strauch ED. Surgical necrotizing enterocolitis and intraventricular hemorrhage in premature infants below 1000 g. *J Pediatr Surg*. 2006 Aug;41(8):1425–30.

79. Lee IC, Lee HS, Su PH, Liao WJ, Hu JM, Chen JY. Posthemorrhagic Hydrocephalus in Newborns: Clinical Characteristics and Role of Ventriculoperitoneal Shunts. *Pediatr Neonatol*. 2009 Feb;50(1):26–32.
80. Weintraub AS, Connors J, Carey A, Blanco V, Green RS. The spectrum of onset of acute kidney injury in premature infants less than 30 weeks gestation. *Journal of Perinatology*. 2016 Jun 1;36(6):474–80.
81. Elmas AT, Karadag A, Tabel Y, Ozdemir R, Otlu G. Analysis of urine biomarkers for early determination of acute kidney injury in non-septic and non-asphyxiated critically ill preterm neonates. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2017 Feb 1;30(3):302–8.
82. Arcinue R, Kantak A, Elkhwad M. Acute kidney injury in ELBW infants (< 750 grams) and its associated risk factors. *J Neonatal Perinatal Med*. 2016;8(4):349–57.
83. Koralkar R, Ambalavanan N, Levitan EB, Mcgwin G, Goldstein S, Askenazi D. Acute Kidney Injury Reduces Survival in Very Low Birth Weight Infants. 2011.
84. Nada A, Bonachea EM, Askenazi DJ. Acute kidney injury in the fetus and neonate. Vol. 22, *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. W.B. Saunders Ltd; 2017. p. 90–7.
85. Daga A, Dapaah-Siakwan F, Rajbhandari S, Arevalo C, Salvador A. Diagnosis and Risk Factors of Acute Kidney Injury in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatr Neonatol*. 2017 Jun 1;58(3):258–63.
86. Bakhoum CY, Basalely A, Koppel RI, Sethna CB. Acute kidney injury in preterm infants with necrotizing enterocolitis. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2019 Oct 2;32(19):3185–90.
87. Ghobrial EE, Elhouchi SZ, Eltatawy SS, Beshara LO. Risk Factors Associated with Acute Kidney Injury in Newborns [Internet]. Vol. 29, *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018. Available from: <http://journals.lww.com/sjkd>
88. AlGadeeb K, Qaraqei M, Algadeeb R, Faqeehi H, Al-Matary A. Prediction of risk factors and outcomes of neonatal acute kidney injury. *J Nephrol*. 2021 Oct 1;34(5):1659–68.
89. Jahnukainen T, Chen M, Berg U, Celsi G. Antenatal glucocorticoids and renal function after birth. *Seminars in Neonatology*. 2001;6(4):351–5.
90. Andreoli SP. Acute Renal Failure in the Newborn. *Semin Perinatol*. 2004;28(2):112–23.
91. Askenazi DJ, Ambalavanan N, Goldstein SL. Acute kidney injury in critically ill newborns: What do we know? What do we need to learn? Vol. 24, *Pediatric Nephrology*. 2009. p. 265–74.
92. Aggarwal A, Kumar P, Chowdhary G, Majumdar S, Narang A. Evaluation of renal functions in asphyxiated newborns. *J Trop Pediatr*. 2005 Oct;51(5):295–9.

EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 22.07.2020

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prematüre Bebeklerde Gelişen Akut Böbrek Yetersizliğinin İntraventriküler Kanama Gelişimindeki Rolü	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Hüsnü Fahri OVALI				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi				
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI					
	DESTEKLEYİCİ					
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)					
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ					
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐			
		FAZ 2	☐			
		FAZ 3	☐			
FAZ 4		☐				
Gözlemsel ilaç çalışması		☐				
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐				
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐				
İlaç dışı klinik araştırma		☒				
Retrospektif		☐				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2020/0460	Tarih: 22.07.2020				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 22.07.2020

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prematüre Bebeklerde Gelişen Akut Böbrek Yetersizliğinin İntraventriküler Kanama Gelişimindeki Rolü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☒	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

25.05.2023

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK
ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL BAŞKANLIĞINA,

22.07.2020 tarihli 2020/0460 sayılı karar numaralı "Prematüre Bebeklerde Gelişen Akut Böbrek Yetersizliğinin İntraventriküler Kanama Gelişimindeki Rolü" çalışma başlığı hastalık adının literatürde akut böbrek hasarı olarak değişmesi nedeni ile "Prematüre Bebeklerde Gelişen Akut Böbrek Hasarının İntraventriküler Kanama Gelişimindeki Rolü" şeklinde değiştirilmiştir. Çalışmanın içeriğinde ve hasta seçiminde herhangi değişiklik yapılmamıştır.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Prof. Dr. Hüsnü Fahri OVALI

25.05.2023

Dip. Tesv
Uygundur.

EK 2: VAKA FORMU

Hasta no:

PREMATÜRELERDE AKUT BÖBREK HASARI – İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA İLİŞKİSİ			
Adı		Annede preeklampsi	
Prot. No		Antenatal steroid	
Gestasyon yaşı		Doğumda Oksijen	
Doğum tartısı		Resüsitasyon/PBV	
Cinsiyet		İlaç kullanımı	
Apgar skoru 5'		BPD @ 28 gün	
İUGR		BPD@ 36 hf	

	Yok	Başlangıç günü	Bitiş günü
RDS			
Pnömoni			
Sepsis			
PDA			
NEK			
ROP			

Günler →	1	2	3	4	7
Serum Cr					
İdrar çıkışı					
Kan basıncı					
Tartı					
Tartı farkı					
İVK evre					
Hidrosefali					

EK 3: İNTİHAL RAPORU

1 kontrol-

ORJİNALLİK RAPORU

% **13**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **13**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **3**

YAYINLAR

% **5**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%4
2	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	%2
3	openaccess.bezmialem.edu.tr İnternet Kaynağı	%2
4	acikerisim.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
5	Submitted to Trakya University Öğrenci Ödevi	%1
6	acikerisim.medipol.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
7	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
8	acikerisim.uludag.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
9	dspace.trakya.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1