



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

**BRONKOPULMONER DİSPLAZİ GELİŞEN
BEBEKLERDE BÖBREK FONKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Saime Hacer ÖZDEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Haziran, 2023

İSTANBUL



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

**BRONKOPULMONER DİSPLAZİ GELİŞEN
BEBEKLERDE BÖBREK FONKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Saime Hacer ÖZDEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hüsnü Fahri OVALI

Haziran, 2023

İSTANBUL

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Saime Hacer ÖZDEMİR hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “BRONKOPULMONER DİSPLAZİ GELİŞEN BEBEKLERDE BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez danışmanı:

Prof. Dr. Hüsnü Fahri OVALI

(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,

Neonatoloji Bilim Dalı,

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi)

.....

Üyeler:

Doç. Dr. Ebru Yalın İMAMOĞLU

.....

(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,

Neonatoloji Bilim Dalı,

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Prof. Dr. Çağatay NUHOĞLU

(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi)

.....

Tarih:...../...../.....

YAZAR BİLDİRİMİ

“BRONKOPULMONER DİSPLAZİ GELİŞEN BEBEKLERDE BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Saime Hacer ÖZDEMİR

- 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 içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Haziran, 2023

Dr. Saime Hacer ÖZDEMİR

İmza:

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. Saime Hacer ÖZDEMİR

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesini bizimle paylaşan, disiplinli ve eğitimci tavrının yanında sabırla ve hoşgörüsüyle bana yol gösteren, tezimin planlanması ve yürütülmesi aşamalarında da değerli vaktini ve desteğini benden esirgemeyen, tez danışmanım olduğu için çok şanslı hissettiğim ve her ihtiyacım olduğunda sabırla bana yardımcı olan saygıdeğer hocam, kıymetli bilim insanı; vizyonu, duruşu, nezaketi ve saygınlığıyla her anlamda örnek aldığım İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Fahri Ovalı 'ya,

Asistanlık eğitimim süresince klinik bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı veren, desteklerini her an yanımda hissettiğim, bugüne gelmemde emeği geçen yoluma ışık tutan tüm değerli hocalarıma, klinik şeflerine, yan dal asistan doktorlarına, eğitim sorumlularına ve uzman hekimlerimize,

Eğitim dönemim boyunca birlikte çalıştığım, gece gündüz yan yana omuz omuza, bazen telefonun öteki ucunda birbirimizin destekçisi olduğumuz, sayısız gün ve geceler birbirimizden güç aldığımız, birlikte sevinip birlikte üzüldüğüm başta canım Eş Kıdemlerim olmak üzere; kliniğimizde çalışan ve bu yolculuğu unutulmaz kılan tüm asistan doktor arkadaşlarım, hemşire arkadaşlarım ve sağlık personellerimize,

Yoğun çalışma temposu ve yorgun saatlerde bile beni; güçlerine, sabırlarına, hayat enerjilerine ve gözlerindeki ışığa hayran bırakan; umudu ve mücadeleyi bana öğreten, neden çocuk hekimi olmak istediğimi bana hep hatırlatan, yolumun kesiştiği tüm o çocuklarıma ve bebeklerime,

Haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim, bugünlere gelmemdeki en büyük destekçilerim canım annem, canım babam, canım Merve ablam, canım Meryem ablam ve canım kardeşim Ayşenur'a; her zaman sevgi ve destekleriyle beni kuşattıkları, nazımı çektikleri, stresimi, endişelerimi azalttıkları, moral ve motivasyon verdikleri için,

Sonsuz Teşekkür Ediyorum...

Dr. Saime Hacer ÖZDEMİR

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	i
YAZAR BİLDİRİMİ	ii
BİLGİLENDİRME	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. PREMATÜRİTE.....	4
2.1.1. Prematüritenin Tanımı	4
2.1.2. Prematürite Etiyolojisi ve Prematüre Bebeklerin Sorunları.....	4
2.2. BRONKOPULMONER DİSPLAZİ (BPD).....	6
2.2.1. BPD Epidemiyolojisi ve Genel Bilgiler.....	6
2.2.2. Fetal ve Postnatal Dönemde Akciğer Gelişimi	7
2.2.3. Pulmoner Hasarın Patofizyolojisi	8
2.2.4. BPD Tanımı ve Risk Faktörleri	9
2.3. AKUT BÖBREK HASARI (ABH)	12
2.3.1. ABH Epidemiyolojisi, Genel Bilgiler ve Risk Faktörleri	12
2.3.2. Fetüsün Böbrek Fizyolojisi	13
2.3.3. ABH Patofizyolojisi ve Tanımı.....	14
2.3.4. ABH Etiyolojisi, Risk Faktörleri ve Sonuçları	16
2.4. ORGAN ÇAPRAZ ETKİLEŞİMİ	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	51
5.1. PREMATÜRE DOĞUMLAR	51
5.2. BPD EPİDEMİYOLOJİSİ	53
5.2.1. Antenatal Risk Faktörleri	54

5.2.2. Postnatal Risk Faktörleri	56
5.3. ORGAN ÇAPRAZ ETKİLEŞİMİ	59
5.4. ABH EPİDEMİYOLOJİSİ ve RİSK FAKTÖRLERİ.....	60
5.4.1. Sıvı Tedavisi ve Sıvı Fazlalığının Önemi	65
5.4.2. ABH'nin BPD ve Sıvı Fazlalığı ile İlişkisi.....	67
5.5. ABH- BPD İLİŞKİSİ	67
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	74
KAYNAKLAR	75
EKLER	80
EK 1: ETİK KURUL ONAM FORMU	80
EK 2: VAKA FORMU	82
EK 3: İNTİHAL ORANI	83

KISALTMALAR

AAH.....	Akut Akciğer Hasarı
ABH.....	Akut Böbrek Hasarı
ADDA.....	Aşırı Düşük Doğum Ağırlığı
AED	Aşırı Erken Doğum
APGAR.....	Activity, Pulse, Grimace, Appearance, Respiration
AWAKEN.....	Assessment of Worldwide Acute Kidney Epidemiology in Neonates
BPD.....	Bronkopulmoner Displazi
CI	Confidence Interval
CO2.....	Karbondioksit
CRP	C Reaktif Protein
ÇDDA	Çok Düşük Doğum Ağırlığı
DA.....	Doğum ağırlığı
dL	Desilitre
ENaC.....	Epithelial Sodium Channel
g	Gram
g	Gün
GDM	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GFR.....	Glomerular Filtration Rate
GY.....	Gestasyon Yaşı
HR.....	Hazard Ratio
IUGR.....	Intrauterine Growth Restriction
İVK	İntraventriküler Kanama
KAH.....	Kronik Akciğer Hastalığı
KB.....	Kan Basıncı
KDIGO.....	Kidney Disease Improving Global Outcomes
Kg.....	kilogram
L	Litre
mg	Miligram
ml.....	Mililitre
MV	Mekanik Ventilasyon
Na, K-ATPaz	Sodium-Potassium-Adenosine Triphosphatase

NEK	Nekrotizan Enterokolit
NIH	National Institute of Child Health and Human Development Workshop
OR.....	Odds Ratio
Örn.	Örnek
PaCo2.....	Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PaO2.....	Parsiyel Oksijen Basıncı
PBV	Pozitif Basıncılı Ventilasyon
PDA	Patent Duktus Arteriosus
PEEP	Positive End Expiratory Pressure
pH.....	Potential of Hydrogen
PROM	Premature Rupture of Membranes
PVL	Periventriküler Lökomalazi
RAAS.....	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
RDS.....	Respiratuvar Distres Sendromu
ROP.....	Retinopathy of Prematurity
Sa	saat
sCr.....	Serum Kreatinin
SGA	Small for Gestational Age
SIRS	Sistemic Inflammatory Response Syndrome
SP	Serebral Palsi
TNFR1	Tumor Necrosis Factor Receptor 1
WHO.....	World Health Organisation
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi
YYBÜ	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1.	Tüm Çalışma Grubunun Demografik Verileri.....	29
Tablo 4.2.	Akut Böbrek Hasarı Gelişen ve Gelişmeyen Bebeklerin Demografik Verileri.....	30
Tablo 4.3.	Bronkopulmoner Displazi (BPD) Gelişen ve Gelişmeyen Bebeklerin Demografik Verileri	31
Tablo 4.4.	Perinatal ve Natal Özellikler.....	33
Tablo 4.5.	Postnatal Özellikler	34
Tablo 4.6.	ABH Gelişen ve Gelişmeyen Bebeklerde Prenatal, Perinatal ve Postnatal Özellikler	36
Tablo 4.7.	BPD Gelişen ve Gelişmeyen Bebeklerde Prenatal, Perinatal ve Postnatal Özelliklerin Kıyaslanması	38
Tablo 4.8.	Morbidite Verileri.....	39
Tablo 4.9.	Akut Böbrek Hasarı Gelişen ve Gelişmeyen Bebeklerde Morbidite Verileri.....	40
Tablo 4.10.	Bronkopulmoner Displazi Gelişen ve Gelişmeyen Bebeklerde Morbidite Verileri.....	41
Tablo 4.11.	Akut Böbrek Hasarı (ABH) ve Bronkopulmoner Displazi (BPD) Oranları...	42
Tablo 4.12.	ABH Gelişen Bebeklerde BPD Gelişen ve Gelişmeyen Gruplardaki Demografik Veriler.....	44
Tablo 4.13.	BPD Gelişen Bebeklerde ABH Gelişen ve Gelişmeyen Gruplar Arasında Demografik Verilerin Kıyaslanması.....	45
Tablo 4.14.	ABH Gelişen Bebeklerde, BPD Gelişen ve Gelişmeyen Bebeklerin Prenatal, Perinatal ve Postnatal Özellikleri	46
Tablo 4.15.	BPD Gelişen Bebeklerde, ABH Gelişen ve Gelişmeyen Bebeklerin Prenatal, Perinatal ve Postnatal Özellikleri	47
Tablo 4.16.	BPD Gelişen Bebeklerde ABH Gelişen ve Gelişmeyen Grupların Morbidite Verileri.....	50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1.	Araştırma Akış Şeması	28
Şekil 4.2.	BPD gelişen bebeklerde gestasyon yaşına (Hafta) göre annede koryoamniyonit görülme insidansının kıyaslanması	32
Şekil 4.3.	Hemodinamik olarak anlamlı PDA görülme insidansının BPD gelişen bebeklerde gestasyon yaşına (Hafta) göre kıyaslanması	41
Şekil 4.4.	ABH Gelişen Bebeklerde BPD Gelişme Oranı	43
Şekil 4.5.	BPD Gelişenler Bebeklerde ABH Gelişme Oranı	43
Şekil 4.6.	ABH Gelişmeyen bebeklerde BPD gelişen ve gelişmeyen gruptaki bebeklerin gestasyon yaşı (Hafta) kıyaslaması.....	48
Şekil 4.7.	ABH gelişmeyen bebeklerde BPD gelişen ve gelişmeyen grupların doğum tartılarının (gram) kıyaslanması	48
Şekil 4.8.	ABH gelişmeyen bebeklerde BPD gelişen ve gelişmeyen grupların 5.dakika Apgar skorlarının kıyaslanması	48

ÖZET

BRONKOPULMONER DİSPLAZİ GELİŞEN BEBEKLERDE BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Her yıl dünya genelinde bebeklerin %5 ila 18'i (yılda 15 milyon bebek) prematüre doğmaktadır. Prematüre bebekler neonatal dönemde olduğu gibi hayatları boyunca da çok sayıda sakatlık, kronik hastalık ve düşük yaşam kalitesi riskiyle karşı karşıyadırlar. Bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre bebeklerde görülen en yaygın hastalıklardan biridir ve yaşamın ilk yıllarında görülen yüksek morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir. Akut böbrek hasarı (ABH) ise prematüre bebeklerde sistemik inflamasyonun en sık nedenlerinden birisidir ve uzak organ disfonksiyonuyla ilişkili olduğunda morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde artırır. Yapılan çalışmalar, ABH'nda görülen sistemik değişikliklerin akciğer hasarını da tetikleyebileceğini göstermiştir.

Bu çalışmada prematüre bebeklerde yaşamın ilk döneminde sıklıkla görülen akut böbrek hasarının bronkopulmoner displazi gelişimi üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır

Gestasyon yaşı ≤ 32 hafta ve/veya doğum tartısı ≤ 1500 gram olan prematüre bebeklerde, KDIGO sınıflamasına göre ABH gelişen ve gelişmeyen hastalarda BPD gelişme insidansı, bu hastalar arasındaki demografik verilerle eşlik eden perinatal ve postnatal morbiditelerin ilişkisi araştırılmıştır. BPD gelişen ve gelişmeyen bebeklerin böbrek fonksiyonları değerlendirilmiş; bu hastalar arasında da demografik veriler, eşlik eden perinatal ve postnatal morbiditeler; hastaların yenidoğan yoğun bakım yatışlarında rutin yapılan takip ve tetkik verileri gözlemsel olarak değerlendirilerek aralarındaki ilişki araştırılmıştır.

Çalışmaya alınan bebeklerin yaşamın ilk 15 gününde ABH sıklığı %11,9'du (n:19). ABH gelişen bebeklerde en sık evre 2 ABH saptandı (%47,3, n:9). BPD sıklığı %44,7ydi

(n:71). BPD gelişen bebeklerde en sık hafif derecede BPD (%54,9, n:39) görüldü. BPD'li bebeklerde, ≤ 28 hafta doğan bebekler ile >28 hafta doğan bebekler arasında BPD evreleri (hafif bpd sırasıyla n:27,%51,9 ve n:12,%63,2; orta bpd sırasıyla n:7,%13,5 ve n:3,%15,8; ağır bpd sırasıyla n:18,%34,6 ve n:4,%21,1) anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$). ABH'li bebeklerde BPD görülme oranı %52,6 (n:10), BPD'li bebeklerde ABH görülme oranı %14,1'di (n:10). BPD gelişen bebeklerde ≤ 28 hafta doğan bebekler ile >28 hafta doğan bebekler arasında ABH gelişim oranı anlamlı farklılık göstermedi (sırayla n:9,%17,3 ve n:1,%5,3) ($p>0.05$).

ABH, prematüre bebeklerde doğumda daha fazla canlandırma ihtiyacı, daha fazla invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı, daha az ventilatörsüz gün, daha yüksek sepsis, PDA, NEK insidansı ile ilişkilidir. ABH, postnatal ilk haftalarda daha sık sıvı-elektrolit dengesizliği, kan basıncı ve hemodinamik bozukluklar ile ilişkilidir. BPD'li bebeklerde doğumda daha fazla canlandırma ihtiyacı, daha fazla invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı, daha az ventilatörsüz gün, daha yüksek sepsis, pnömoni, PDA, NEK görüldü. BPD görülen bebeklerde ortalama total günlük sıvı miktarının daha yüksekti. Çalışmamızda ABH gelişen bebeklerde BPD gelişme oranı daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0.05$).

Anahtar Kelimeler: prematürite, akut böbrek hasarı, bronkopulmoner displazi, organ çapraz etkileşimi

ABSTRACT

EVALUATION OF RENAL FUNCTIONS IN PATIENTS WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

Each year, between 5 and 18% of babies (15 million babies per year) are born prematurely worldwide. Premature babies are at risk of many disabilities, chronic diseases and low quality of life throughout their long-term lives as well as in the neonatal period. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is one of the most common diseases seen in premature babies and is associated with high morbidity and mortality in the first years of life. Acute kidney injury (AKI) is one of the most common causes of systemic inflammation in premature infants and contributes significantly to morbidity and mortality, especially when associated with distant organ dysfunction. Recent studies have shown that systemic changes seen in AKI may also trigger lung damage.

In this study, we aimed to determine the effects of acute renal failure, which is frequently seen in the first period of life in premature infants, on the development of bronchopulmonary dysplasia.

The incidence of BPD in the patient group with and without AKI according to the KDIGO classification in premature babies born with a gestational age of ≤ 32 weeks and/or a birth weight of ≤ 1500 grams was evaluated. Also the demographic data between these patient groups and the relationship between accompanying perinatal and postnatal morbidities were investigated. In addition, the kidney functions of the babies with and without BPD, demographic data of them, accompanying perinatal and postnatal morbidities among these patient groups were evaluated. The routine follow-up and examination data of the patients in the neonatal intensive care unit were evaluated observationally and the relationship with each other was investigated.

The incidence of acute kidney injury (AKI) in the first 15 days of life was 11.9% (n:19). Among babies with AKI, stage 2 AKI was the most common one (47.3%, n:9). The rate of babies having Bronchopulmonary Dysplasia (BPD) was 44.7% (n:71). Mild BPD was the most common one (54.9%, n:39) among infants who developed BPD. There was no significant difference between BPD stages (mild bpd n:27, 51.9%, and n:12, 63.2%, moderate bpd n:7, 13.5% and n:3, 15.8%, severe bpd n:18, 34.6% and n:4, 21.1%, respectively) between infants born at ≤ 28 weeks and infants born > 28 weeks who developed BPD ($p > 0.05$). While the rate of BPD in babies who developed AKI was 52.6% (n:10), the rate of AKI in babies who developed BPD was 14.1% (n:10). AKI incidence did not differ significantly between babies born ≤ 28 weeks and > 28 weeks of gestational age (n:9, 17.3%, and n:1, 5.3%, respectively) ($p > 0.05$).

AKI is associated with increased need for resuscitation at birth, invasive mechanical ventilation and fewer ventilator-free days. Higher incidence of sepsis, PDA, and NEC was found in preterm infants with AKI. It was also observed that fluid-electrolyte imbalance, blood pressure and hemodynamic disorders were more common in the first postnatal weeks of babies with AKI. We also found that BPD is associated with more resuscitation need at birth and more invasive mechanical ventilation rate. There were fewer ventilator-free days, higher incidence of sepsis, pneumonia, PDA, NEC in babies with BPD. At the same time, the mean total daily fluid amount was higher in infants with BPD. As a result of our study, the rate of BPD development was found to be higher in babies who developed AKI, but this difference was not statistically significant ($p > 0.05$).

Keywords: prematurity, acute kidney injury, bronchopulmonary dysplasia, organ cross-talk

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre preterm doğum oranı dünya genelinde %5-18 oranında görülmektedir ve tüm dünyada yılda 15 milyon bebek prematüre olarak doğmaktadır. Ülkemizde de prematüre doğum oranının yıllar içinde benzer oranlarda olduğu görülmektedir. 2021 yılında 127.687 bebek prematüre doğmuştur. Bu oran aynı yıl doğan bebeklerin %12,2'sini oluşturmaktadır. Bu bebeklerin %88,5'i 32-36 haftalık iken, %11,5'i 32 haftanın altında dünyaya gelmiştir.(1)

Prematüre bebeklerde, yaşamları boyunca karşılaştacakları kısa ve uzun dönemde mortalite ve bir dizi morbidite riski yüksekliğini korumaktadır. Doğum oranları ve ilişkili verilerin düzenli kayıtlar altında tutulduğu ülkelerde prematüre doğum oranının arttığı gözlenmiş olup bu bebeklerin bakımları, büyüme ve gelişmelerinin izlenmesi önemini korumaktadır.

Prematüre bebekler neonatal dönemde olduğu gibi uzun dönemde hayatları boyunca da çok sayıda sakatlık, kronik hastalık ve düşük yaşam kalitesi riski ile karşı karşıyadırlar. Bu bebekler hastaneye yatışları sırasında kan akımı ve santral sinir sistemi enfeksiyonları, nekrotizan enterokolit (NEK), kronik akciğer hastalığı (KAH), intraventriküler kanama (İVK), periventriküler lökomalazi (PVL) ve prematüre retinopatisi (ROP) dahil olmak üzere önemli morbiditeler yaşamaktadır.(2)

Bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre doğan bebeklerde görülen en yaygın hastalıklardan biridir ve yaşamın ilk yıllarında görülen yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.(3) Bronkopulmoner displazi yaşam boyu görülebilecek bozulmuş akciğer fonksiyonları ve artmış tıbbi maliyetle de ilişkilendirilmiştir.(3)

BPD patofizyolojisinde birçok organ ve sistemin immatüritesi nedeniyle oluşan kompleks multifaktöriyel birçok etmen saptanmıştır. Etiyolojide, altta yatan olgunlaşmamış akciğer yapısı, enfeksiyöz etmenler, mekanik ventilasyondan kaynaklanan barotravma ve sıvı yüklenmesi ile inflamasyon gösterilmiştir.(4)

Prematüre bebeklerde gözlenen sistemik inflamasyonun en sık nedenlerinden birisi de akut böbrek hasarıdır (ABH). ABH prematüre bebeklerin neredeyse %40'ında görülmektedir.(5) Akut böbrek hasarı prematüre bebeklerde tek başına artmış mortaliteyle

ilişkili bulunmuştur.(6) Aynı zamanda akut böbrek hasarı hem çocukluk çağı hem yetişkin yaş grubunda kronik böbrek yetmezliği açısından risk faktörüdür. Prematüre bebeklerde artmış enfeksiyon oranları ve nefrotoksik ilaç kullanımı ABH gelişmesine neden olan etmenler arasındadır.(7)

Akut böbrek hasarı, özellikle uzak organ disfonksiyonu ile ilişkili olduğunda morbidite ve mortaliteye önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, ABH' nda görülen sistemik değişikliklerin akciğer hasarını da tetikleyebileceğini göstermiştir. Buna sebep olan mekanizma tümüyle açıklanamamış olsa da hayvan çalışmalarında böbrek ve akciğer arasında karşılıklı etkileşimin olduğunu gösteren sonuçlar saptanmıştır.(8–11)

Akut böbrek hasarı; değişen sıvı dengesi, vasküler tonustaki değişiklikler, asit baz dengesindeki bozukluklar sonucunda akciğer fizyolojisini olumsuz etkilemektedir. Vücuttaki endokrin birçok görevinden ötürü böbrek hasarının ekstrarenal inflamatuvar yollarla harekete geçirdiği ve bunun sonucunda da akciğerleri olumsuz etkilediği bilinmektedir. Bununla birlikte akciğer hastalıklarında görülen alveolar gaz değişimi bozukluklarının böbrek fonksiyonlarını etkileyerek hemostazın bozulmasına neden olduğu gösterilmiştir.(12)

Prematüre bebeklerde görülen böbrek ve akciğer fonksiyonlarındaki bozuklukların birbiriyle ilişkisini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan prospektif tek merkezli bir çalışmada ABH gelişen prematüre bebeklerde BPD insidansının daha yüksek olduğu saptanmıştır.(4) Bir başka çalışmada da 29 ve 32 gestasyon haftası arasında doğan prematüre bebeklerde akut böbrek hasarı gelişen bebeklerin BPD olma sıklığında artış olduğu gösterilmiştir.(3)

Prematüre akciğerinde gözlenen birçok problem akciğer-böbrek etkileşimini olumsuz yönde etkilemektedir. Gaz değişimindeki düzensizlikler, kardiyak outputtaki değişimler ve respiratuvar distres sendromu kliniği; oksijen ve kanlanma açısından oldukça hassas olan böbreğin fonksiyonlarında bozulma ve uzun dönemde etkisi sürecektir kalıcı değişikliklere neden olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda hipoksi ve hiperkapninin renal vasküler tonusu doğrudan etkilemesiyle birlikte renal hasara neden olabileceği gösterilmiştir.(12–14) BPD gelişen bebeklerde uzamış mekanik ventilasyonun nöro hormonal değişiklikler, kan gazı bozuklukları ve hemodinamik bozukluklar sonucunda böbrek fonksiyonlarının etkilendiği bilinmektedir.(15)

Bu çalışmada prematüre bebeklerde yaşamın ilk döneminde sıklıkla görülen akut böbrek yetersizliğinin bronkopulmoner displazi gelişimi üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. PREMATÜRİTE

2.1.1. Prematüritenin Tanımı

Prematürite, 37 gebelik haftasından önce gerçekleşen doğum olarak tanımlanmaktadır. Özellikle aşırı erken doğmuş bebeklerde (yani, gestasyonel yaş <28 hafta) önemli ölçüde morbidite ve mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir. Prematüre doğumun derecelendirilmesi ve doğan bebeklerin sınıflandırılması annenin son adet tarihi baz alınarak saptanan gestasyonel yaşa ve bebeğin doğum ağırlığına (DA) göre yapılmaktadır.

Doğum ağırlığına göre yapılan sınıflandırma aşağıdaki kategorileri içermektedir:

Düşük doğum ağırlığı (DDA) – DA <2500 g

Çok düşük doğum ağırlığı (ÇDDA) – DA <1500 g

Aşırı düşük doğum ağırlığı (ADDA) – DA <1000 g

Mikropremi – DA <800 g

Gestasyonel yaşa (GY) göre yapılan sınıflandırma ise aşağıdaki gibidir:

Geç prematüre bebekler – 34 hafta ile 36 hafta ve 6 gün arasında GY

Orta derecede erken doğmuş bebekler – 32 hafta ile 33 hafta ve 6 gün arasında GY

Çok erken doğmuş (ÇED) bebekler – GY <32 hafta

Aşırı erken doğmuş (AED) bebekler – GY <28 hafta

2.1.2. Prematürite Etiyolojisi ve Prematüre Bebeklerin Sorunları

Dünya genelinde, prematüre doğum insidansının yaklaşık yüzde 10 olduğu tahmin edilmektedir ve Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl yaklaşık 15 milyon (12-18 milyon) çocuk erken doğmaktadır. Bu prematüre doğumların yüzde 85'i 32 ila 36. gebelik haftalarında, yüzde 10'u 28 ila 32 gebelik haftalarında ve yüzde 5'i 28 gebelik haftasından erken meydana geldiği saptanmıştır.(16)

Prematüre doğum, bebek ve çocuklarda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Teknolojik gelişmelere ve son dönemde çocuk sağlığı alanındaki sayısız ilerlemelere rağmen, aşırı erken doğan bebekler (AED) ve aşırı düşük doğum ağırlıklı bebekler (ADDA), %30 ila %50 oranlarına ulaşan sakatlık ve mortalite riskiyle karşılaşmaktadır.(17)

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2010 yılında, dünyada genelinde yenidoğan bebeklerin 10'da 1'inden fazlasının, 15 milyondan fazla çocuktan birinin prematüre doğduğu görülmektedir.(18) Bu çocukların bir milyondan fazlası prematüre doğumla ilişkili komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmiştir. Prematürite, yaşamın ilk ayında görülen ölümlerin tek başına en önemli nedeni ve yenidoğan dönemindeki pediatrik ölümlerin %75'inden fazlasının nedeni olarak saptanmıştır.(17) Beş yaşından küçük çocuklarda görülen ölümlerde en önemli ikinci neden olduğu gösterilen prematürite, küresel bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.

Morbidite riskine ek olarak prematürite, öğrenme ve motor engellerle birlikte görme ve işitme bozukluklarıyla da ilişkilendirilmiştir ve çocukluk çağında görülen engelliliğin yaklaşık yarısına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda prematüre doğan bebeklerde sıklıkla hipotansiyon, hipoksi gibi sorunlar ve kardiyak-solunumsal destek postnatal bakımı zorlaştıracı etmenler olarak gösterilmiştir.(19)

Aşırı erken doğan bebeklerde hayatta kalma oranının artması, bu bebeklerde intraventriküler kanama (İVK), nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD), kronik akciğer hastalığı, ciddi görme bozukluğu, işitme bozukluğu, serebral palsi (SP) ve bilişsel gelişim geriliği gibi ciddi akut ve kronik hastalıkları da beraberinde getirmiştir.

Prematüre doğumun, sağlık ve hastalığa yol açan gelişimsel programlamayı önemli ölçüde etkilediği belirtilmiş olup organogenezdeki anormalliklerin yaşam boyu tüm organ fonksiyonlarını etkileyebileceği öne sürülmüştür.(20) Prematüre doğum sadece gebeliğin ani sonlanması sonucu gerçekleşen bir doğum olarak değil aynı zamanda anne ve fetus için anormal, stresli ve inflamatuvar sebepler içeren bir durum olarak düşünülmektedir.(20)

Olgunlaşmamış ya da yeterince farklılaşmamış organ sistemleri hem sağ kalımı hem de uzun dönemde yaşamsal fonksiyonları etkileyen primer faktördür. Yaşamın ileriki dönemlerinde solunumsal, kardiyovasküler, renal ve nörolojik sistemler başta olmak üzere birçok organ ve sistemine ait bozukluklar görülebilmektedir. Bu sebeple bu bebeklerin

gelişimsel, öğrenme, davranışsal ve sosyal sorunlarını tespit etmek ve ele almak için uzun dönemde takip, kritik önem arz etmektedir.

2.2. BRONKOPULMONER DİSPLAZİ (BPD)

2.2.1. BPD Epidemiyolojisi ve Genel Bilgiler

Bronkopulmoner Displazi (BPD), prematüreliliğin en yaygın komplikasyonlarından biridir ve yaşamın ilk yıllarında yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Bronkopulmoner displazi (BPD), Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl doğan yaklaşık 14.000 bebekte teşhis edilen kronik bir akciğer hastalığıdır.(3) Prematüre bebeklerde BPD, yüksek tıbbi maliyetler ve yaşam boyu akciğer fonksiyon bozukluğu riski ile ilişkilidir.(3) Pulmoner parankimal hasar, anormal gelişmiş vasküler yapılar, enfeksiyöz komplikasyonlar ve sistemik inflamatuvar hasarlar; BPD'nin kompleks patofizyolojisini oluşturan etmenler arasında yer almaktadır.

BPD; erken doğum, olgunlaşmamış akciğerler ve hasarlı akciğer dokusunun kümülatif bir sonucu olan pulmoner disfonksiyon olarak tanımlanmaktadır.(21) Literatüre bakıldığında BPD tanımı ve tanı ölçütleri konusunda fikir birliği tam olarak sağlanamamakla birlikte, son 50 yılda edinilen veriler ve tecrübeler doğrultusunda BPD'nin hem tanımı hem de teşhisinde gelişmeler olduğu görülmüştür.(21)

1960'lı yıllarda kullanılan ve şimdilerde yaygın olarak "*Eski*" BPD olarak kabul edilen tanımlamada BPD; daha iri prematüre bebeklerde görülen ve klasik olarak akciğerlerde interstisyel ve alveolar ödem, ciddi hava yolu yaralanması ve aşırı genişleme ile birlikte yaygın küçük hava yolu hastalığı ve fibröz değişiklikler gibi histopatolojik bulgular olarak tanımlanmıştır.(21) Buna karşılık, "*Yeni*" BPD'nin, aşırı prematüre bebeklerde görülen, mekanik ventilasyon ve oksijen ihtiyacı olan bebeklerin karşılaştıkları bir klinik durum olarak tanımlandığı görülmüştür.

Son dekatta yapılan çalışmalar, "*Yeni*" BPD ve "*Eski*" BPD arasındaki ayrımın, doğum sonrası bakımdaki değişikliklerin yanı sıra akciğer gelişiminin erken aşamalarında doğan bu bebeklerde sağ kalım süresinin artmasının bir sonucu olduğunu göstermiştir. (22,23)

"*Yeni*" BPD kliniğinin esas olarak geç kanaliküler veya erken sakküler fazda doğan ADDA bebeklerde (doğum ağırlığı 1000 gramdan az) geliştiği belirtilmiştir.(17) Buna karşılık "*Eski*" BPD, surfaktan kullanımının yaygınlaşmadığı dönemde, daha ileri gebelik yaşına sahip, akciğer gelişiminin geç sakküler ve alveoler evrelerinde doğan ve güçlü

mekanik ventilasyon ve ek oksijene maruziyeti olan bebeklerde görüldüğü belirtilmiştir.(17) Patofizyolojik olarak kıyaslandığında "*Eski*" BPD'de birincil patolojinin, yoğun hava yolu inflamasyonu, şiddetli epitel hasarı sonucu fibroz ve düz kas hiperplazisini içerdiği gösterilmiştir.(17)

ADDA bebeklerin "*Yeni*" BPD'si daha nazik ventilatör stratejileri, doğum öncesi steroidler ve doğum sonrası sürfaktan kullanımının yaygınlaştığı bir dönemde gelişen kronik akciğer problemlerini ifade etmektedir. Bu bebeklerde kliniğin, doğum sonrası akciğer gelişimindeki kompleks süreçlerin bir sonucu olarak ortaya çıktığı öne sürülmektedir.(17)

2.2.2. Fetal ve Postnatal Dönemde Akciğer Gelişimi

BPD etiolojisini anlaşılması için normal akciğer gelişiminin gözden geçirilmesi gerekmektedir. Alveoler akciğer gelişimi postnatal dönemde de devam eden bir süreçtir. İnflamasyon, hiperoksi ve mekanik ventilasyondan kaynaklanan volutravma ve barotravma ile birleşen prematürite, normal pulmoner gelişimi kesintiye uğratabilmekte ve böylece bebeklikten erişkinliğe kadar sürebilen patofizyolojik etkileri olan kronik bir akciğer hastalığı ortaya çıkmaktadır.

Akciğer gelişimi: embriyonik, psödoglandüler (8-17 hafta), kanaliküler (16-23 hafta), sakküler (23-32 hafta) ve alveolar (sakküler-postnatal örtüşür) evrelerde meydana gelir.(17) Bronşiyal dallanmanın tamamı 17 ila 18. gebelik haftalarında olduğundan prematüre bebeklerde doğum sonrası hava yollarının harabiyeti ve ciddi şekilde yaralanması (örn. ek oksijen ve/veya ventilasyon) kalıcı sekellere neden olabilmektedir.

Akciğer alveolar alan gelişiminin erken sakküler fazında (Konsepsiyondan 25-40 hafta sonra) meydana gelen hasarlar, daha sonraki sakküler veya alveolar fazda (40 hafta ila 2-4 yıl) meydana gelenlerden farklı sonuçlara sahiptir.(24)

BPD ile ilişkili bir başka kritik durum, gelişimin kanaliküler aşamasının ayırt edici özelliği olan pulmoner vaskülarizasyondur. Distal pulmoner dolaşımın aktif gelişimi, ADDA bebeklerin gebelik yaşına yakın bir süre olan 20. haftaya kadar akciğer kılcal damarlarının görülmesini içermektedir. Bu aşamada akciğer hasarı, bebeği geri dönüşümsüz pulmoner vasküler yaralanmaya ve alveollerin gecikmiş veya durdurulmuş büyümesine yatkın hale getirmektedir.(17)

2.2.3. Pulmoner Hasarın Patofizyolojisi

Kronik akciğer hastalığı, klinik olarak yenidoğan döneminde başlayan heterojen bir pulmoner hastalık grubunun nihai ortak sonucudur. Genellikle tetikleyici faktör, erken doğumdan sonra gelişen ve kronik bir durum olan bronkopulmoner displazi (BPD) ve sürfaktan eksikliğine bağlı olarak gelişen solunum sıkıntısı sendromu (respiratuar distres sendromu)dur.

Respiratuar Distres Sendromu, 28 haftalık gebelikten önce doğan tüm prematüre bebeklerin %93'ünde meydana gelen solunum bozukluğudur.(21) Genellikle tetikleyici faktörlerin sadece altta yatan hastalıklar değil, aynı zamanda mekanik ventilasyon, barotravma ve oksijen toksisitesi gibi bu bebeklerde sıklıkla kullanılmakta olan destekleyici tedavinin etkileri olduğu bilinmektedir.(24) Ciddi neonatal ve infant akciğer hastalıklarına yönelik bu agresif müdahaleler, genellikle kronik akciğer sorunları ve solunumsal anormalliklerin çoğundan sorumlu tutulmaktadır.(24)

BPD sıklıkla respiratuar distres sendromu sebebiyle uzun süreli mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisi gerektiren prematüre bebeklerde görülür. Prematüre doğmuş bebekler, az gelişmiş ve olgunlaşmamış akciğerleri, düşük antioksidan seviyeleri ve yaygın olarak solunum desteğine ihtiyaç duymaları nedeniyle yüksek risk altındadırlar.

Çok düşük ve aşırı düşük doğum ağırlıklı prematüre yenidoğanlarda sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanmasında birtakım zorluklarla karşılaşmaktadır. Bu zorluklardan ilki zayıf epidermal bariyer fonksiyonudur. İnce, jelatinimsi cilt, hızlı deri altı buharlaşmayı teşvik ederek yaşamın ilk birkaç gününde ciddi elektrolit bozukluklarına neden olmaktadır. Bununla birlikte, yaşamın ilk haftasından sonra cilt bariyeri olgunlaştıkça dehidrasyon riskinin azaldığı bilinmektedir.(25) İkinci bir endişe alanı da pulmoner ödemdir. Sıvı takviyesi, akciğerde sıvının artmasına neden olabilmekte ve BPD'nin patogeneze katkıda bulunmaktadır.(25)

Prematüre bebeklerdeki intrauterin inflamasyonun ve ekstrauterin akciğer gelişiminin daha ilkel bir alveolar gelişime sebep olduğu düşünülmektedir. Bunun aksine BPD'nin ilk tanımları incelendiğinde, patogenezin postnatal inflamasyon, barotravma ve oksijen toksisitesine sekonder gelişen fibroz gibi nedenlerce oluşmuş olduğu yaygın kanı olarak görülmektedir.(24)

Son yıllarda yapılan çalışmalar BPD'nin patofizyolojisinin, multisistemik olduğunu göstermektedir. Serbest oksijen radikalleri, ventilatörün neden olduğu akciğer hasarı ve inflamatuvar sitokinlerin salınmasının BPD gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Serbest oksijen radikalleriyle oluşan hasarın bir sonucu olarak sitokinlerin salınması, antioksidan savunma mekanizmasını alt ederek akciğer hasarına ve sürfaktan sentezinin inhibisyonuna yol açmaktadır.(21)

Gelişimin erken aşamalarındaki akciğer hasarı, alveoler ve pulmoner büyümenin durmasına yol açmakta ve bu da daha az kılcıl damar ve küçük hava yolu skarı olan daha büyük alveollerin oluşmasıyla sonuçlanmaktadır.(21) Bunu takiben ortaya çıkan hem alveolar hem de interstisyel nitelikteki pulmoner ödem, artan pulmoner kapiller geçirgenlik ve sıvı yüklenmesinin bir sonucu olarak oluşmaktadır. Akciğer ödemi, hava yolu direncini artırarak ve akciğer kompliyansını azaltarak pulmoner fonksiyonun daha fazla bozulmasına katkıda bulunmaktadır.

Gelişmekte olan akciğerlerdeki kan dolaşımı, distal hava boşluklarının oluşturulmasında kritik önem taşımaktadır. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), hem normal vasküler hem de parankimal akciğer gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.(17) VEGF sinyalindeki bozuklukların normal gelişimi olumsuz etkileyeceği düşünölmektedir. Yapılan çalışmalarda anormal VEGF sinyalinin BPD’de görölen anjiyogeneizde ve alveolarizasyonda azalmaya yol açan birçok prenatal (örn. koryoamniyonit, intrauterin büyüme geriliği, genetik yatkınlık vb.) ve postnatal (örn. mekanik ventilasyon, oksijen desteği) faktörle ilişkili olduğu saptanmıştır.(17)

2.2.4. BPD Tanımı ve Risk Faktörleri

İnfanıl kronik akciğer hastalığı (KAH), genellikle yenidoğanın yaşadığı akut solunum bozukluğundan gelişen, heterojen bir solunum yolu hastalıkları grubudur. KAH en sık doğum ağırlığı 1.500 g’ın altında olan bebeklerde ve özellikle doğum ağırlığı 1.000 g’ın altında olan ve respiratuar distres sendromu (RDS) tedavisi gören bebeklerde görölmektedir.(24)

KAH ile sonuçlanan durumlar arasında pnömoni/sepsis, mekonyum aspirasyon pnömonisi, pulmoner hipoplazi, persistan pulmoner hipertansiyon, apne, trakeoözofageal fistöl, konjenital diyafragma hernisi, konjenital kalp hastalığı ve konjenital nöromüsküler bozukluklar yer almaktadır.

BPD’nin term doğan bebeklerde de ortaya çıkabildiği belirtilmiştir.(24) Ayrıca, günümüzdeki BPD’nin ("yeni" BPD) 30 yıl önce açıklanan BPD’den farklı olduğu iddia edilmiştir. Bu durum prematüre bebekler arasında artan hayatta kalma oranı, muhtemelen

daha fazla bebekte olgunlaşmamış ve hasara duyarlı akciğerler üzerinde etkili olan barotravma ve oksijen toksisitesinin bir sonucu olarak açıklanmıştır.(24)

1979'da Bancalari ve ark. (26) BPD'yi tanımlamak için üç temel kriter önermişlerdir: Bunlardan ilki doğum sonrası yaşamın 28. gününde ek oksijen gereksinimi, ikincisi akciğer grafisinde kalıcı anormallikler ve son olarak da akciğer oskültasyonunda rallerin varlığında takipne ve/veya retraksiyonlar olması şeklindedir.

1989'da Anne ve Çocuk Sağlığı Bürosu (24) BPD için aşağıdaki tanı kriterlerini önermiştir: 1) Yaşamın ilk 2 haftasında en az 3 gün boyunca pozitif basınçlı ventilasyon, 2) 28 günden uzun devam eden solunum yetmezliği klinik belirtileri, 3) PaO₂'yi 50 mm Hg'nin üzerinde tutmak için 28 günden fazla ek oksijen gereksinimi ve 4) BPD'ye özgü bulguları olan göğüs radyografisi.

Shennan ve arkadaşları, BPD'nin 28 günlükten sonraki oksijen ihtiyacına dayalı tanımına itiraz etmiş ve şu anda gözlemlenen BPD'nin çoğunun, gebelik yaşı 30 hafta veya daha düşük olan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde meydana geldiği sonucuna varmışlardır.(27) Bu nedenle, gebe kaldıktan sonra 36. haftada ek oksijen ihtiyacının pulmoner sonucun daha doğru bir tahmini olacağını öne sürmüşlerdir. Bununla birlikte, diğer çalışmalar, yaşamın 28. gününde oksijen ihtiyacının, sonraki solunum morbiditesini tahmin etmede yararlı bir tanım olmaya devam ettiğini öne sürmektedir.

"Eski" den "Yeni" BPD'ye geçiş nedeniyle, 2000 yılında Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsani Gelişim Atölyesi (National Institute of Child Health and Human Development Workshop – NIH) tarafından BPD'nin tek tip bir klinik tanımı önerilmiş ve 2001 yılında, 28 gün veya daha fazla oksijen takviyesi ihtiyacını içerecek şekilde yenilenmiştir. Hafif, orta ve şiddetli şeklinde sınıflandırılmış olan BPD arasındaki ayrım, doğumdaki gebelik yaşı ve taburculuk sırasındaki oksijen gereksiniminin derecesine göre belirlenmektedir.

NIH, 32 gebelik haftasından daha küçük gebelik haftasında doğan bebeklerde hafif, orta ve şiddetli BPD için tanı kriterlerini oluşturmuştur. En az 28 gün boyunca ek oksijen ihtiyacı (>%21) gözlenen 32 gestasyon haftasından önce doğmuş bebeklerde;

- *Hafif BPD*: Post menstrüel 36. haftada ek oksijen ihtiyacı yok veya eve taburcu ediliyor (hangisi önce gelirse).
- *Orta BPD*: Post menstrüel 36. haftada veya eve taburcu olurken <%30 ek oksijen ihtiyacı (hangisi önce gelirse)

- *Ağır BPD*: Post menstrüel 36. haftada veya eve taburcu olurken $\geq$ %30 ek oksijen ve/veya pozitif basınçlı ventilasyon ihtiyacının olması (hangisi önce gelirse),

Olarak tanımlanmıştır.(28) NIH tanımı uygulandığında, solunum ve nörogelişimsel bozukluğun artan BPD derecesi ile yakından ilişkili olduğu görülmüştür.(29)

NIH, 32 gebelik haftasından büyük doğan bebeklerde de hafif, orta ve şiddetli BPD için tanı kriterleri oluşturmuştur. En az 28 gün boyunca ek oksijen ihtiyacı ($>$ %21) gözlenen ve 32 haftalıktan büyük doğmuş bebeklerde;

- *Hafif BPD*: Post menstrüel 56. günde ek oksijen ihtiyacı yok veya eve taburcu ediliyor (hangisi önce gelirse).
- *Orta BPD*: Post menstrüel 56. günde veya eve taburcu olurken $<$ %30 ek oksijen ihtiyacı (hangisi önce gelirse)
- *Ağır BPD*: Post menstrüel 56. günde veya eve taburcu olurken $\geq$ %30 ek oksijen ve/veya pozitif basınçlı ventilasyon ihtiyacının olması (hangisi önce gelirse),

Olarak tanımlanmıştır.(28)

Bununla birlikte, BPD'nin klinik bulguları, antenatal kortikosteroidlerin ve erken sürfaktan kullanımının sonucu olarak ve daha nazik ventilasyon yönetimi de dahil olmak üzere perinatal bakımın ilerlemesiyle önemli ölçüde değişmiştir. Aynı zamanda nutrisyonel alanda gözlenen iyileşmeler, oksijen ihtiyacını saptamadaki daha iyi monitörizasyon yöntemlerinin de buna katkı sağladığı belirtilmiştir.(24)

BPD ile sonuçlanan hasarın, büyük olasılıkla birçok bebekte (gebelik yaşına göre küçük- SGA, koryoamniyonit, sigaraya maruz kalma vb. etkenlerin gözlemlendiği) doğumdan önce değişen akciğer gelişimi olarak başladığı öne sürülmektedir. Aynı zamanda doğumda canlandırma ile başlatılabileceği ve daha sonra doğum sonrası maruziyetlerle (oksijen, mekanik ventilasyon, enfeksiyon) güçlendirilebileceğini belirten çalışmalar da mevcuttur.(30)

Prematüre bebeklerde akciğer hasarına katkıda bulunan çoklu değişkenlere dayanarak, solunum yollarında, epitelyal yüzeylerde, mezenkimde ve pulmoner damar sisteminde, BPD gelişimine değişik yollarla katkıda bulunan birden fazla patoloji olması muhtemeldir. Ancak günümüzde edinilen mevcut bulgular somatik fetal büyümeyi sınırlayan süreçlerin aynı zamanda akciğer büyümesini ve olgunlaşmasını sınırlayabileceğini ve böylece gelişmekte olan akciğeri doğum sonrası risk faktörlerine karşı daha savunmasız hale getirebileceğini öne sürmektedir.(29)

2.3. AKUT BÖBREK HASARI (ABH)

2.3.1. ABH Epidemiyolojisi, Genel Bilgiler ve Risk Faktörleri

Daha önce akut böbrek yetmezliği olarak adlandırılan akut böbrek hasarı (ABH), prematüre bebeklerde sık görülmekte olup insidansı %12,5 ile %18 arasında tahmin edilmektedir.(4) Yapılan araştırmalar, ABH gelişen prematüre bebeklerde mortalitenin diğer faktörler kontrol edildiğinde dahil yüksek saptandığını belirtmektedir.(4)

Akut böbrek hasarı (ABH), böbreklerin aniden elektrolit ve su metabolizmasını düzenlemekte yetersiz kalması ve atık ürünleri vücuttan elimine edememesi olarak tanımlanmaktadır. ABH görülen kişilerde, ilk hasar sonrası böbrek fonksiyonlarındaki etkilenme sürebilmektedir. Özellikle çocukluk döneminde böbreklerin devam eden gelişim ve büyümeleri, çocukları etkilenme açısından daha duyarlı bireyler haline getirmektedir.(7) Buna ek olarak ABH'nin çocukluk ve erişkinlik döneminde kronik böbrek hastalığı açısından risk faktörü olduğu bilinmektedir.(31)

Akut böbrek hasarı (ABH), yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan kritik hastalarda sık görülen bir durum olup mortaliteyi belirgin şekilde arttırdığı bildirilmiştir.(13) Yetişkin yaş grubunu içeren epidemiyolojik çalışmalar, akut böbrek hasarının artmış mortalite, uzamış mekanik ventilasyon ve yoğun bakım ünitelerinde uzamış kalış süresi ile ilişkili olduğunu göstermiştir.(32)

Akut böbrek hasarının kritik hasta çocukların yaklaşık %10'unda görüldüğünü belirten çalışmalar mevcuttur.(12) Bu çocuklarda mortalitenin %50'ye yaklaştığı belirtilmiştir. Son veriler, kritik hasta olmayan pediatrik popülasyonda bile, nefrotoksik ilaçlara sekonder ABH gelişiminin endişe verici bir oranda olduğu gözlenmiştir.(12) Hem oligürik olmayan hem de oligürik olan ABH, daha uzun mekanik ventilasyon süresi, daha uzun hastanede yatış süresi dahil olmak üzere belirgin şekilde artmış morbidite ve mortalite riski ile ilişkilidir.

Neonatal bakım ve araştırmalardaki önemli ilerlemelere rağmen ABH, yenidoğan bebeklerde de hala yaygın bir morbidite olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan bebeklerde ABH gelişme insidansı %8 ila %24 olarak belirtilmiştir.(33) Primer böbrek hastalığından farklı olarak bu vakaların çoğu altta yatan sepsis veya metabolik hastalıklar gibi durumlardan kaynaklanmakta olup hipovolemi, hipoksemi ve hipotansiyon gibi hemodinamik bozukluklara neden olmaktadır.

Yenidoğanlarda bu durumu teşhis etmek birkaç nedenden dolayı zor olabilir. Bunlardan ilki annenin serum kreatinin seviyesi bebeğin kreatinin seviyesini etkilemektedir, ikincisi doğumdan sonra idrar çıkışının başlaması zamanı değişken olabilmektedir ve son olarak bu yaş grubunda oligürik olmayan böbrek hasarı da sık görülmektedir.(33)

Neonatal dönemde görülen ABH için evrensel olarak kabul edilmiş bir tanım yoktur. Serum kreatinin seviyeleri ve azalmış idrar çıkışı (oligüri $<1\text{ml/kg/sa}$) en sık kullanılan belirteçlerdir. Özellikle ADDA bebeklerde erken yenidoğan dönemde anne kreatinin yükü sebebiyle gözlenen kreatinin seviyesindeki yüksekliğin normal seviyelerine inmesinin 1-2 haftayı bulabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur.(19) Ancak, yükselen veya 48-72 saatten sonra yine yüksek kalmaya devam eden ($>1.5\text{mg/dl}$) serum kreatinin düzeyleri akut böbrek hasarı gelişimi açısından alarm edici bir bulgu olarak kabul edilmektedir.(19)

Böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi, prematüre doğan bebeklerde sıvı, elektrolit ve beslenme desteği, ilaç dozlarının ayarlanması için önemini korumaktadır. Serum kreatinin seviyesi (sCr), böbrek fonksiyonunun takibinde yaygın olarak kullanılan ve aynı zamanda böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yol gösterici bir belirteç olarak kabul edilmektedir.(34)

2.3.2. Fetüsün Böbrek Fizyolojisi

İntrauterin hayatta fetal böbreklerin tuz ve su dengesinin düzenlenmesinde yalnızca küçük bir rol oynaması gerekir; bununla birlikte, doğum sonrası yaşamda, böbrekler, yenidoğanın optimal büyüme ve gelişme için kendi ihtiyaçlarına paralel ilerleyen bir olgunlaşma sürecinden geçer.

Doğumdan sonra böbrekler sadece tuz ve su dengesinin düzenlenmesinden değil aynı zamanda atıkların uzaklaştırılması, idrarın konsantrasyonu ve seyreltilmesinden ve buna ek olarak hormonal düzenleme yoluyla kan basıncının ve kalsiyum homeostazının düzenlenmesine yardımcı olmaktan da sorumludur.

Doğrudan böbreklere giden kalp debisinin ve mutlak renal kan akışının fraksiyonu, gestasyon yaşı arttıkça arttığı bilinmektedir.(14) Bu nedenle, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) da artan gestasyon yaşıyla birlikte giderek artmakta ve GFR yetişkin değerlerine yaklaşık 2 yaşında ulaşmaktadır; ancak bu, çok erken doğmuş bebeklerde ciddi şekilde gecikebilmektedir.(14)

Gebelik haftası 34 haftadan daha erken doğan bebeklerde böbrek gelişimi fonksiyonel olarak olgunlaşmamış ve tamamlanmamıştır. Yeni nefron oluşumu yaklaşık 36. gebelik haftasına kadar devam etmektedir.(14) Bu nedenle, yenidoğan yoğun bakımlarda yönetilen prematüre bebeklerde düşük nefron kütlesi ve azalmış GFR yaygın görülmektedir.

Yeterince artmamış ve gelişmemiş nefron kütlesi glomerüllerdeki iş yükünü arttırmaktadır. Kalıcı artan iş yükü, glomerüler hipertrofiye, kapiller duvar hasarına ve ABH'ye yol açabilmektedir. Prematüre bebeklerde yüksek plazma renin aktivitesi, azalmış proksimal tübüler sodyum geri emilimi, azalmış interkortikal perfüzyon ve olgunlaşmamış vazoregülasyon da gözlenmektedir. Bunun bir sonucu olarak da bu bebeklerde zaten az gelişmiş ve aşırı çalışan böbrekler, hipoperfüzyon riski altındadır.(14)

2.3.3. ABH Patofizyolojisi ve Tanımı

Akut böbrek yetmezliği veya akut böbrek hasarı (ABH), normal böbrek fonksiyonunun hızlı bir şekilde bozulması sonucunda azotlu ve biyokimyasal atıkların vücuttan uzaklaştırılamaması olarak tanımlanmaktadır.(19) Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan bebeklerin yaklaşık %20 oranında görülebilen akut böbrek hasarı için çeşitli potansiyel risk faktörleri olduğu düşünülmektedir.

Prerenal mekanizmalar, neonatal yaş grubunda tüm ABH vakalarının %85'ini oluşturur.(19) Böylece böbreğin fonksiyonel bütünlüğü genellikle korunmakta ve altta yatan hemodinamik anormalliğin düzeltilmesi sonucu böbrek hasarı geri döndürülebilir olmaktadır. Renal ve postrenal yetmezlikler yenidoğanlarda daha az sıklıkta görülmekle birlikte tüm vakaların sırasıyla %11 ve %3'ünü oluşturmaktadır.(19)

Zamanında doğan bebeklerle karşılaştırıldığında preterm doğan bebeklerin, ABH açısından daha yüksek risk altında oldukları bilinmektedir. Prenatal fetal stres ve enfeksiyonlar, intrauterin gelişme geriliği, plasental yetmezlik, maternal ilaç kullanımı gibi çoklu risk faktörlerine maruz kalmanın yanı sıra bu bebeklerde doğum sonrası süreçte de genellikle kardiyo-pulmoner destek ihtiyacı, hipotansiyon ve hipoksi gibi durumlar böbrek hasarı açısından risk oluşturmaktadır.

Çocuklarda, primer böbrek hastalığından ziyade sistemik hastalıklar, diğer organ sistemlerinin hasarı ve bu hastalık durumlarını yönetmek için gerekli tedavi nedeniyle ABH geliştirmektedir.(35) Bir aylıktan büyük çocuklar arasında şok ve sepsis ABH ile yüksek oranda ilişkili saptanmıştır. Aynısı karaciğer hastalığı, solunum yetmezliği ve

mekanik ventilasyon ihtiyacı için de geçerli olmakla birlikte ABH nedenli hastane yatışlarının yaklaşık dörtte birinin eş zamanlı olarak yoğun bakım ihtiyacının da olduğu belirtilmiştir.(35)

Prematüritenin kendisi, tamamlanamamış nefrojeniz ve düşük sayıda nefron olması, olgunlaşmamış vazoregülasyon ve vasküler direnç oluşu, yüksek plazma renin aktivitesi, düşük glomerüler filtrasyon hızı (GFR), azalmış inter-kortikal perfüzyon ve azalmış proksimal tübüler sodyum reabsorpsiyonu ve sonuç olarak hipoperfüzyona karşı artmış duyarlanma sonucu akut böbrek hasarı açısından başı başına bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.(19) Böbrek hasarına neden olan olayların morbidite açısından kısa ve uzun vadeli sonuçlar üzerinde önemli etkileri olduğu görülmektedir.

Günümüzde artık yaygın olarak kabul gören ABH tanımı 2012 yılında, Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (KDIGO) aracılığıyla yayımlanmıştır. ABH tipik olarak, serum kreatinin (sCr) artışı ile tanımlanan glomerüler filtrasyon hızında (GFR) bir azalma olarak tanımlanmaktadır. Klinik olarak, neonatal ABH en yaygın olarak 1,5 mg/dL'den (133 mikromol/L) daha yüksek bir sCr veya önceki düşük değerinden günde en az 0,2 ila 0,3 mg/dL (17 ila 27 mikromol/L) artış olarak tanımlanmıştır.

Doğumdaki sCr değeri annenin sCr'sini yansıtır ve normalde zamanla azalması beklenmektedir. Bununla birlikte, bu tanım gerçek prevalansı yansıtmayabilmektedir çünkü erken ABH sırasında GFR'deki azalma kreatin atılımı üzerinde orta düzeyde bir etkiye sahiptir ve sCr seviyesi değişmeden kalabilir. Ek olarak, gestasyonel yaş (GY) ve doğum sonrası yaşın etkileri nedeniyle sCr de doğru değerlendirilemeyebilir.

Yapılan çalışmalarla normatif verilere dayalı olarak daha doğru bir mutabakat tanımına ulaşmak için çaba gösterilmiştir; ancak, özellikle çok erken doğmuş bebeklerde (GA <32 hafta) bu bilgiyi elde etmek zor olmuştur. Bu sınırlamalara rağmen, araştırma çalışmalarında kullanılan neonatal ABH tanımları, aşağıdakiler dahil olmak üzere sCr değerleri baz alınarak yayınlanmıştır. Yenidoğan bebekler için Küresel Sonuçları İyileştiren Modifiye Böbrek Hastalığı (KDIGO), ABH'nin evrelerini sCr'deki değişikliklere dayalı olarak aşamalara ayırmaktadır.

- *Evre 0:* sCr'de önemli bir değişiklik yok
- *Evre 1:* sCr'de 48 saat içinde $\geq 0,3$ mg/dL ($\geq 26,5$ mikromol/L) artış
- *Evre 2:* sCr'de önceki en düşük seviyeye göre yüzde 150 ila <200 artış

- Evre 3: sCr'de önceki en düşük seviyeye göre yüzde 200 ila <300 artış veya sCr $\geq 2,5$ mg/dL (221 mikromol/L)

AWAKEN (Yenidoğanlarda Dünya Çapında Akut Böbrek Hasarı Epidemiyolojisi Değerlendirmesi) veri tabanından alınan bir raporda, sCr $\geq 0,3$ mg/dL ($\geq 26,5$ mikromol/L) mutlak artışının yaşamın ilk haftasındaki ölüm oranını belirlemekte, ≤ 29 gestasyon haftası doğan bebeklerde sCr'de % ≥ 50 artıştan daha doğru bir şekilde predikte ettiğini göstermiştir.(36) Prematüre bebekler için ABH, kritik sCr düzeyini aşmaya dayanmaktadır. Bu değerler:

GY 24 ila 27 hafta – $>1,6$ mg/dL

GY 28 ila 29 hafta – $>1,1$ mg/dL

GY 30 ila 32 hafta – $>1,0$ mg/dL, olarak belirtilmiştir.(37,38)

2.3.4. ABH Etiyolojisi, Risk Faktörleri ve Sonuçları

Yenidoğan döneminde ABH için evrensel olarak kabul edilmiş ve pratikte uygulanan bir tanım yoktur. Akut böbrek hasarı, böbrek fonksiyonunun günler ila saatler arasında ani olarak bozulması olarak tanımlanır, bu da idrarın başarısız atılımıyla sonuçlanmakta, azotlu atık tutulmasına ve elektrolit ve sıvı homeostazının sürdürülmemesine yol açmaktadır. Akut böbrek hasarı, YYBÜ'ne kabul edilen bebeklerin % 3,2 ila %24'ünde görülür; kritik derecede hasta prematüre ve term bebekler ABH insidansının en yüksek olduğu popülasyonu temsil etmektedir.(14)

ABH için risk faktörleri, aşırı derecede düşük ve çok düşük doğum ağırlıklı popülasyonlar dahil olmak üzere hem kritik derecede hasta hem de erken doğmuş olan bebekleri kapsamaktadır. Ek risk faktörleri arasında hipotansiyon, hipovolemi, hipoksi, yüksek ortalama hava yolu basıncı, klinik olarak anlamlı patent duktus arteriozus ve gentamisin, sefalosporinler veya non-steroidal antiinflatuar ilaçlar dahil nefrotoksik ilaçlara maruz kalma yer almaktadır.(14)

Prematüre bebekler, en fazla risk altındaki popülasyonu temsil etmektedir; çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %79 kadarında doğumda hastaneye yatış sırasında ABH teşhisi konmuştur. Erken doğmuş bebekler, doğum öncesi stres ve intrauterin büyüme geriliği, annenin kullandığı ilaçlar (öncelikle steroidal olmayan anti-enflatuar ilaçlar ve antibiyotikler), enfeksiyonlar ve plasental yetmezlik dahil olmak üzere çoklu risk faktörlerine maruz kalma nedeniyle ABH gelişimi açısından daha yüksek risk altındadır.(14)

Preterm bebeklerin doğum sonrası tedavi süreci, mekanik ventilasyon, sepsis, hipoksi, asidoz, katabolizma, hipotansiyon ve kardiyopulmoner resüsitasyon ihtiyacı gibi ilişkili komplikasyonlar nedeniyle ABH riski ek olarak artmıştır.(14) Bu bebekler, sıklıkla nefrotoksik ilaçlara, enfeksiyonlara maruz kalmaları ve çoklu organ yetmezliğine genel eğilimleri nedeniyle büyük risk altındadır. Prematüre bebeklerde ABH %10 ila %61 arasında bir mortalite oranı taşır.(14)

Prematüre bebeklerin böbrekleri hem yapısal hem de işlevsel olarak olgunlaşmamıştır ve bunun bir sonucu olarak ya eksik ya da bozulmuş glomerulogenez ve dolayısıyla düşük bir GFR'ye sahiptirler. Bu nedenle, bu az gelişmiş prematüre böbrekler, tam gelişmiş, term dönemdeki benzerlerine göre daha büyük fizyolojik zorluklara maruz kalmaktadırlar.

Değişen böbrek fonksiyonu sıvı tutulmasına yol açar; bu durum hastanede yatan prematüre ve kritik olarak hasta olan yenidoğanlar arasında yaygın ve patolojik bir sorundur. Aynı zamanda genellikle hem böbrek hem de pulmoner hastalık durumlarıyla ilişkilidir. ABH vakalarında sıklıkla gözlenen, düşük nefron kütlesi ve düşük filtrasyon hızları nedeniyle aşırı volüm yüklenmesi gözlenebilmektedir.(14)

Prematüre bebeklerde sıvı dengesinde akut değişiklikler olmasının birkaç nedeni vardır. Bunlar; cilt yoluyla akut kayıplar (özellikle nemlendirilmemiş açık küvözlerde), yeterli sıvı verilmemesi, gastrointestinal sistem, göğüs tüpleri veya diğer bölgelerden kayıplar ve yüksek miktarda idrar çıkışını içermektedir.

Yaşamın ilk haftalarında prematüre bebeklerde sCr değişiklikleri sadece gebelik yaşına göre değişen böbrek fonksiyonundaki değişikliklerden değil, aynı zamanda volüm durumundaki akut değişikliklerden ve annenin serum kreatinin etkisinden kaynaklanmaktadır. (39)

ABH gelişimini potansiyel olarak önemli bir diğer faktör de yenidoğanlarda yaşamın ilk günlerinde görülen fizyolojik diürezdir. Fizyolojik diürez bebeğin vücut ağırlığındaki düşüşle takip edilmekle birlikte, aynı zamanda sCr konsantrasyonunun da artmasında neden olacaktır. Alternatif olarak, eğer akut sıvı yüklenmesi meydana gelirse, sCr seyretilecek ve sCr'de mevcut bir artışı belgelemek daha zor olacaktır.(39) İlerleyen ABH, aşırı sıvı tutulmasına ikincil olarak pulmoner ödemi daha da artırabilmektedir.

Akut böbrek hasarı, üriner fonksiyonun derecesine (anürik, oligürik veya nonoligürik) ve böbrek yetmezliği tipine (prerenal, renal veya postrenal) göre

sınıflandırılmaktadır. *Anüri*, idrar çıkışının olmaması olarak tanımlanmaktadır. *Oligüri*, saatlik idrar çıkışının 1 mL/kg/saat'ten az olması olarak tanımlanmaktadır.

Oligürik ABH, nonoligürik ABH'den %81'e karşı %25 ile çok daha yüksek bir ölüm oranı taşır.(14) Nonoligürik ABH, böbrek tübüllerinde sodyum ve bikarbonatın yetersiz geri emilimi nedeniyle hacim olarak yeterli ancak kalitesiz olan idrar çıkışı ile ilişkili ABH olarak tanımlanmaktadır. Üriner fonksiyonun bu 3 durumu, 3 tip böbrek yetmezliği riskine katkıda bulunmaktadır.

Prerenal böbrek hasarı, azalmış perfüzyonun neden olduğu ABH' nin en yaygın geri döndürülebilir nedenidir ve genellikle hipoksi ile veya hipoksi olmaksızın hipotansiyon ve hipovoleminin bir sonucudur. Prerenal hasarın arkasındaki patofizyoloji, böbreklere azalan perfüzyonla birlikte zayıf kalp debisi veya yetersiz intravasküler hacim ile ilişkilidir.

Prerenal yetmezliğe yol açan durumlar genellikle neonatal popülasyonu, özellikle preterm yenidoğanları etkilemekte ve dehidratasyon (yüksek derecede hissedilemeyen su kaybı olan ince, kırılğan olgunlaşmamış cilt), kan kaybı (yüksek hacimli iatrojenik kayıpların yanı sıra intrakraniyal kanamaları), üçüncü boşluğa kayıplar ve gastrointestinal kayıpların yanı sıra hipotansiyon, sepsis, patent duktus arteriozus, hipoksi veya iskemi gibi etmenlerden kaynaklanmaktadır.

Böbrekler, oksijendeki değişikliklere karşı oldukça hassastır. Normal koşullar altında, renal konsantrasyon aparatı tarafından yüksek oksijen tüketimi ile nispeten düşük renal kan akışı böbrekleri her zaman hipoksik yaralanma açısından risk altında bırakmaktadır.(12)

Son çalışmalarda prematüre doğmuş bebeklerde hemodinamik olarak anlamlı patent duktus arteriozusun (PDA) böbrek perfüzyonunu azaltarak ABH gelişimine katkıda bulunduğu belirtilmiştir.(34)

ABH'nin geri döndürülemez tipi olan renal böbrek hasarı, akut tübüler nekroz (iskemi, hipoksi, nefrotoksik ilaçlar ve toksinlerin neden olduğu), vasküler trombozlar ve konjenital parankimal anormallikler (polikistik ve multikistik böbrek hastalıkları dahil) ve/veya bunlardan kaynaklanan böbreklerde iç hasar ile karakterizedir. Renal parankimal böbrek hasarı birincil olarak prenatal asfiksi ve akut tübüler nekroz ile sonuçlanan hipoksi ve iskemiye yol açan uç organ hasarı ile ilişkilendirilmiştir.(14)

Postrenal böbrek hasarı genellikle doğası gereği obstrüktif nedenlere bağlı olarak görülmektedir. Postrenal böbrek yetmezliği, üreter veya üretral tıkanıklıklardan, mesane sorunlarından (nöropatik mesane) veya mantar topları gibi iki taraflı tıkanıklıklardan

kaynaklanabilmektedir. Tıkanmanın giderilmesi ile sıklıkla hem GFR'de hem de idrar çıkışında iyileşme dahil olmak üzere semptomlarda iyileşmeye yol açtığı görülmekle birlikte, altta yatan ilişkili renal displazi nedeniyle kronik böbrek fonksiyon bozukluğu da görülebilmektedir.(14)

Gestasyon yaşı 34 haftadan daha kısa sürede doğan prematüre bebeklerde böbrek fonksiyonunun tam olarak anlaşılması ve çeşitli böbrek yetmezliği tiplerinin anlaşılması; geri dönüşü olmayan hasarı tanımlamak, değerlendirmek ve önlemek için oldukça fazla önem arz etmektedir.

Akut böbrek hasarı, genellikle yenidoğan popülasyonunu etkileyen, idrar atılımının olmaması veya azalması, sıvı ve elektrolit dengesizlikleri ve azotlu atıkların vücuttan uzaklaştırılamaması ile sonuçlanan böbrek fonksiyonunun bozulmasını temsil etmektedir. Bu nedenle akut böbrek hasarı, sistemik veya pulmoner ödem olarak ortaya çıkan bikarbonat ve sodyumun bozulmuş tübüler rezorpsiyonuna ek olarak artan üre konsantrasyonları ve yetersiz su atılımı ile sonuçlanmaktadır. (14)

Akut böbrek hasarı aynı zamanda sadece hacim yüklenmesine sekonder pulmoner ödeme neden olmakla kalmaz, aynı zamanda yüksek seviyelerde interlökinler, serbest radikaller, granülosit koloni uyarıcı faktör, endotelyal büyüme faktörleri, nötrofiller ve tümör nekroz faktörü α ile proinflamatuvar bir sürece katkıda bulunur.(14) Bu durum ile BPD'nin patofizyolojisine arasında bağlantılar gösterilmiştir.(14)

Klinik ve deneysel veriler, bazı kritik hastalık durumlarında böbrek hasarının homeostazın bozulmasına neden olarak uzak organlarda disfonksiyona sebep olabildiğini belirtmiştir.(12) ABH'nin kardiyak, hematolojik, karaciğer, sinir sistemi, immün sistem ve son olarak da akciğerleri de etkileyen ekstra renal sonuçları birçok çalışma ile kanıtlanmış bulunmaktadır.(12)

2.4. ORGAN ÇAPRAZ ETKİLEŞİMİ

Organ çapraz etkileşimi, yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan hastaları etkileyen birçok hastalık süreci sonucunda bir dizi farklı doku yatağının etkilenme potansiyelini ifade etmektedir.(12) Bu tür çoklu organ işlev bozukluğu sendromlarında (MODS), bireysel organlardaki işlev bozukluğu, anormal organ-organ homeostazı (yani çapraz etkileşim) yoluyla diğer organların işlev bozukluğuna katkıda bulunduğundan genel organ hasarının arttığı görülmektedir.

Yoğun bakım uzmanları tarafından başlatılan ve spesifik organ fonksiyon bozukluğunu hedef alan terapötik müdahaleler (örn.: mekanik ventilasyon) daha geniş organları etkileyen sonuçlar doğurabilmektedir. Bu karmaşık hastaları doğru bir şekilde yönetmek için, temel sağlık durumunda ve kritik hastalık sırasında organlar arasındaki karşılıklı etkileşimi anlamak önem arz etmektedir.

Organların primer olarak kendi işlevlerini sürdürebilmesi ve dolayısıyla temelde organ çapraz etkileşimi, uygun oksijen metabolizmasına bağlıdır.(12) Tek veya çoklu organ fonksiyon bozuklukları, genellikle doku düzeyinde anormal oksijen iletiminin (hipoksi) veya bozulmuş oksijen kullanımının (disoksi) fenotipik bir karşılığı olarak görülmektedir.

Bununla birlikte, iyi bir böbrek fonksiyonu hem kalp hem de akciğer fonksiyonu için bir ön koşuldur. Böbrekler, vücutta oksijenin taşınması için kilit taşı rol oynamaktadır. Buna neden olan özellikler:

1. Sıvı dengesi (yani, ön yük, Starling yasası ilişkisine göre damar içi hacim ve kalp debisi)
2. Vasküler tonus (yani renin yoluyla hormonal düzenleme, anjiyotensin ve art yük; LaPlace yasasına göre sol ventriküler sistolik duvar gerilimi, basınç ilişkili yasa)
3. Elektrolit ve asit-baz dengesi (örn: doku düzeyinde oksijen alımı ve vücutta hücrel enzimatik işleyiş)
4. Eritropoetin üretimi (yani hemoglobin düzeyinin ve dolayısıyla oksijen taşıma kapasitesinin etkilenmesi)

Şeklinde sıralanabilir.(12)

Böbrek fonksiyonunun hem kardiyak hem de akciğer ile doğru orantılı bir ilişki taşıdığı unutulmamalıdır, yani böbrek işlevi azalırsa, kalp ve akciğer fonksiyonu zorunlu olarak azalmaktadır. Bu nedenle, tamamen fizyolojik-matematiksel bir bakış açısıyla böbrek fonksiyon bozukluğu ciddi şekilde doku oksijen sunumu ve kullanımında bozulma potansiyeli taşımaktadır.(12)

Son yıllarda, kritik hasta popülasyonunda akciğer-böbrek çapraz etkileşimi üzerine araştırmalar yapılmıştır. Akut respiratuar hasar, aşağıdaki mekanizmalar yoluyla böbrek hasarına neden olabilir:

1. Hipoksinin böbrek kan akışını azaltabildiği ve glomerüler filtrasyonun azalmasına katkıda bulunduğu bilinmektedir. Buna karşılık olarak, hiperkapni,

renal vazokonstriksiyonu aktive ederek doğrudan ve yüksek PaCO₂'ye sekonder sistemik vazodilatasyon yoluyla dolaylı olarak renal kan akışını azaltmaktadır.(15)

2. Hasarlı akciğerlerden sistemik proinflamatuvar mediatörler salınması ABH ile ilişkilendirilmiştir. Daha spesifik olarak, akut respiratuvar hasar esnasında artan interlökin-6, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ve çözünebilir tümör nekroz faktörü reseptörleri I ve II düzeylerinin ABH gelişimi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.(15)
3. Kronik akciğer hastalıkları durumlarında karın içi basıncı artabilmekte ve daha sonra venöz dönüşün azalması nedeniyle böbrek ödemeine neden olabilmekte, bu da karın içi basıncı daha da artıran bir kısır döngüye yol açabilmektedir.
4. Akut respiratuvar hasarda akciğer fonksiyonlarını düzeltmesi beklenen mekanik ventilasyonun; hemodinamik ve kan gazı bozuklukları, nörohumoral olumsuz etkiler ve biyo-travma ile indüklenebilecek azalmış böbrek fonksiyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.(15)

Öte yandan ABH, aşağıdaki mekanizmalar yoluyla akciğer hasarını indükleyebilmektedir:

1. ABH, inflamatuvar mediatörlerin üretimini artırarak akciğer hasarına yol açabilmektedir.
2. ABH, pulmoner epitelde baskın su kanalı olan aquaporin 5 ekspresyonun önemli ölçüde azalmasına neden olmaktadır, bunun akciğer hasarına katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür.(15)

Akciğerin işlevleri yalnızca gaz değişimi ile sınırlı olmayıp, fizyolojik koşullar altında immün modülatör, hematopoetik, salgılayıcı ve metabolik işlevleri de içeren fonksiyonlarıyla böbrek-akciğer çapraz etkileşiminde rol oynadığı bilinmektedir.(40) Örneğin, pulmoner vasküler endotel hücrelerinden salgılanan faktörlerden biri olan prostasiklin (PGI₂), renal kan akışını, glomerüler filtrasyon hızını (GFR) düzenlemek için çeşitli sinyal yolları yoluyla böbrek üzerinde doğrudan veya dolaylı olarak etki edebilmektedir. Bunun glomerüler ve tübüler gelişim, renin salgılanması ve diğer patofizyolojik süreçlere olan etkisi, böbrek-akciğer çapraz etkileşiminin varlığını düşündürmektedir.

Yine akciğer ve böbrekler, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ve kallikrein-kinin sistemi yoluyla kan basıncının stabilitesini, karbondioksit konsantrasyonu ve bikarbonatı düzenleyerek sıvı asit-baz dengesini sağlamak için birlikte çalışmaktadır.(40)

Alveolar ve renal tübüler epitelinin, aynı zamanda akciğer-böbrek çapraz etkileşimi için yapısal temel sağlayan taşıyıcıların, iyon kanallarının ve sıkı bağlantı komplekslerinin lokalizasyonu ve dağılımında polarizasyon bölgelerinde (apikal ve bazolateral) ortak özellikler paylaştığı bilinmektedir. (40)

Patolojik koşullar altında, böbrek-akciğer çapraz etkileşiminin mekanizmaları; bir inflamatuvar yanıtı (örn.: dengesiz bağışıklık tepkisi ve artmış inflamatuvar mediatörler, vb.) ve böbrek veya akciğer hasarının neden olduğu bir sıvı homeostazı dengesizliğini içermektedir.

ABH veya ARH'nin hayvan deneylerinde, dolaşımdaki sitokinler ve kemokinlerin düzeylerinde artış ile karakterize sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) gözlenmiş olup bunun akciğer ve böbrek inflamasyonuna, hücre apoptozuna, endotel bariyer geçirgenliğinde artışa, oksidatif strese ve pulmoner ödemin şiddetlenmesine neden olabildiği gösterilmiştir.(41–43)

ABH'den sonra gelişen pulmoner ödemin sadece böbrek yetmezliğinin neden olduğu aşırı sıvı yüklemesi ile değil, aynı zamanda pulmoner Na,K-ATPaz, epitelyal sodyum kanallarının (ENaC) ve aquaporin-5 işlevinin downregülasyonu nedeniyle azalmış pulmoner sıvı temizleme kapasitesi ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar saptanmıştır.(42,44)

Ek olarak, böbreklerin hipoksiye karşı son derece hassas olduğu göz önüne alındığında, kısa süreli hipoksemi bile böbrek fonksiyonunu olumsuz etkileyebilmekte ve akciğer hasarına bağlı hipoksemi ve hiperkapni kaçınılmaz olarak böbrek fonksiyonunun bozulmasına neden olmaktadır. Hipoksemi ve hiperkapninin doğrudan veya dolaylı olarak renal kan akışını azalttığı ve bunun da renal disfonksiyona yol açtığı gösterilmiştir.(40)

Bir yandan, hipoksemi ve hiperkapni, norepinefrin salınımını teşvik ederek doğrudan renal vazokonstriksiyonu uyarırken öte yandan, sürekli yüksek plazma CO₂ sistemik vazodilatasyonu tetikleyebilir, bu daha sonra RAAS'ı geri bildirim olarak aktive ederek dolaylı olarak renal kan akışını azaltıp ABH gelişimini indükleyebilir.(40)

Epidemiyolojik çalışmalar da ABH ile akciğer gibi ekstrarenal organların disfonksiyonu arasında ilişkiler saptamıştır.(10) Akut akciğer hasarı (AAH), yoğun bakım ünitelerinde görülen solunum yetmezliğinin ana nedenidir ve %30 ila %40 gibi önemli bir

oranda mortalite nedeni olarak saptanmıştır. Ancak ABH ile birleştğinde mortalite %80'e yaklaşır.(9,10) ABH ile ilişkili AAH'nin kliniği, diğer AAH nedenlerine benzer şekilde, sendromun tanımlayıcı bir özelliği olan artmış pulmoner ödem ile karakterizedir.(10) Hasarlı böbrekler tarafından bozulmuş olan sıvı klirensi nedeniyle hacim yüklenmesi meydana gelmektedir.

Böbrek ve akciğer arasındaki çapraz etkileşim, çok sayıda hayvan modelinde açıkça belgelenmiştir. Örneğin, 2007'de Hoke ve ark.(11) renal iskemiden bağımsız pulmoner hasarı göstermişler ve serum sitokin dengesinin ve pulmoner homeostazın sürdürülmesinde böbreğin kritik rolünü vurgulamışlardır. Dodd ve ark.(9), mekanik ventilasyon ile ABH arasında, akciğerin travmaya duyarlılığının travmanın büyüklüğüne göre değiştiği ve ABH tarafından pulmoner nötrofil aktivitesinde bir modifikasyonu içerebileceği karmaşık bir etkileşimi göstermişlerdir.

Hassoun ve ark.(10) iskemik ABH'den sonra fare akciğerinde belirgin şekilde upregüle olan apoptozla ilişkili 66 gen tanımlamışlardır. Bu ve diğer çalışmalar böbreğin, sistemik sitokin dengesinin korunmasında kritik bir rol oynadığını ve böbrek iskemisinin sistemik inflamasyonu değiştirdiğini, dolayısıyla akciğerde ve diğer organlarda inflamatuvar bir cevaba yol açtığını göstermektedir.(3)

Farklı kritik hasta popülasyonlarında da benzer etkileşimi inceleyen çalışmalar yapılmıştır. Arıkan ve ark.(45) ABH'si olan kritik derecede hasta çocukların, kritik hastalıklarının farklı dönemlerinde daha yüksek oksijenasyon indeksine sahip olduğunu bulmuşlardır. Valentine ve ark.(46) ventilatör desteğine ihtiyaç duyan çocuklarda ABH'li çocukların ventilatörsüz gün sayısında azalma olduğunu göstermişlerdir.

Respiratuvar distres sendromu ve pozitif basınçlı ventilasyon kullanımı gibi pulmoner durumlar yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yaygın olarak görülmektedir. Bu faktörlerin her ikisi de azalmış kalp debisi, azalmış renal kan akışı ve azalmış glomerüler filtrasyon hızı ile ilişkilidir.(33)

RDS ve ABH'si olan yenidoğanlarda, renal disfonksiyonun şiddeti genellikle RDS'nin ciddiyeti ile ilişkilendirilmiştir.(33) Perinatal hipoksi, sepsis, metabolik hastalık ve konjenital (renal/kardiyak) hastalık, yoğun bakım hastalarında sıklıkla ABH'ye katkıda bulunan diğer durumlar olarak gösterilmiştir.(33) Bu sorunlara ek olarak, umbilikal ven/arter kateterizasyonu gibi invaziv terapötik işlemler mikroemboli ve renal ven trombozu ilişkili renal iskemiyi neden olabileceğinden sıklıkla ABH gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir.(33)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmaya, 01.07.2021 ile 31 Ocak 2023 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatmış olan; gestasyon yaşı ≤ 32 hafta ve/veya doğum tartısı ≤ 1500 gram olan prematüre bebekler alınmıştır.

Çalışmanın primer sonlanım noktası prematüre bebeklerde bronkopulmoner displazi veya diğer akciğer morbiditelerinin gelişimidir. Çalışmanın sekonder sonlanım noktası ise prematüre bebeklerde akut böbrek yetersizliği, respiratuvar distres sendromu, nekrotizan enterokolit, patent duktus arteryozus, sepsis gibi ek morbiditeleri araştırmak ve bu morbiditelerin risk faktörleri ve sonuçları açısından birbiriyle ilişkisini belirlemektir. Çalışmamız için, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik kurulu tarafından 25.08.2021 tarihinde 2021/0410 karar no ile onam alınmıştır.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- *Gestasyon yaşı ≤ 32 hafta ve/veya doğum tartısı ≤ 1500 gram olması*

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri;

- *Konjenital kalp hastalığı olanlar*
- *Kromozom bozukluğu/hastalığı olanlar*
- *İlk 48 saat içinde ölenler*
- *Ağır böbrek ve/veya üriner sistem anomali olanlar*
- *Abdominal duvar defekti olanlar*
- *Ailesinin onam vermediği hastalar*
- *Çalışmanın sonunda verileri eksik olan hastalar,*

Olarak belirlenmiştir.

Çalışma grubuna alınan hastaların yaşamlarının ilk günlerinden itibaren takiplerini içeren veriler incelenmiştir. Hastaların demografik bilgilerine (cinsiyet, gestasyon yaşı, doğum ağırlığı vs.) ek olarak antenatal steroid kullanımı, maternal morbiditeler (preeklampsi, gestasyonel diyabetes mellitus, koryoamniyonit vs.) ve varsa diğer perinatal

morbiditeler, kordon kan gazı değerleri, 5.dakikadaki Apgar skorları, intrauterin gelişme geriliği (IUGR) varlığı, çoğul gebelik olup olmadığı, doğumda oksijen, resüsitasyon ve entübasyon ihtiyacı olma durumları kaydedilmiştir.

Hastalara rutin olarak yaşamın ilk 15 gününde bakılmakta olan serum kreatinin (mg/dL), üre (mg/dL), crp (mg/L), kan gazı değerleri, serum sodyum (meq/L) ve potasyum (meq/L) değerleri kaydedilmiştir.

Hastaların rutin olarak bakılan günlük tartıları (gram) ve tartı değişimleri (+/- gram/gün), ilk 15 günün sonundaki tartı değişikliği oranları değerlendirilmiştir. 15.gündeki tartısının doğum tartısına göre kıyaslanması aşağıdaki şekilde yapılmıştır;

- 15.gündeki tartı, doğum tartısının %5'inden fazla artmışsa, doğum tartısını aşmış
- 15.gündeki tartı, doğum tartısının +/- %5 aralıktaysa, doğum tartısını yakalamış
- 15.gündeki tartı, doğum tartısının %5'inden daha fazla kayıp varsa, doğum tartısını yakalayamamış; olarak sınıflandırılmıştır.

Günlük toplam idrar miktarları (ml/kg/g), günlük almış oldukları sıvı miktarı (ml/kg/g) kaydedilmiştir. İdrar miktarlarına göre yapılan değerlendirmede bir bebekte idrar çıkışı 1ml/kg/saat'ten az ise oligüri; postnatal 24 saatten sonra herhangi bir idrar çıkışının olmaması anüri olarak kabul edilmiştir. Bebeklerde postnatal ilk 15 gün içerisindeki nefrotoksik ilaç kullanımı kaydedilmiştir.

Bebeklerin günlük kan basıncı ölçümleri değerlendirilmiştir. Neonatal hipertansiyon, postmenstrüel (postkonsepsiyonel olarak da anılır) yaş için 95. persentili aşan kalıcı sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı (KB) olarak kabul edilmiştir. Hipotansiyon ise gestasyon yaşı ve doğum sonrası yaş için 5. persentil değerinin altındaki kan basıncı olarak kabul edilmiştir. Gestasyon yaşı ve doğum sonrası yaşa göre 5. ila 95. persentil değerleri arasındaki tansiyon ölçümler normal aralıkta olarak kabul edilmiştir.

Hastalarda gelişen morbiditeler (RDS, pnömoni, sepsis, PDA, NEK, İVK, ROP vb) kaydedilmiş, uygulanan tedaviler değerlendirilmiştir. PDA ve ROP tanılı bebeklerde bu hastalıklar için uygulanan tedaviler kaydedilmiştir.

Akut Böbrek Hasarı tanısı, KDIGO kriterlerine dayanarak konmuş ve aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır. (47)

- *Evre 0:* sCr'de önemli bir değişiklik yok
- *Evre 1:* sCr'de 48 saat içinde $\geq 0,3$ mg/dL ($\geq 26,5$ mikromol/L) artış
- *Evre 2:* sCr'de önceki en düşük seviyeye göre yüzde 150 ila <200 artış
- *Evre 3:* sCr'de önceki en düşük seviyeye göre yüzde 200 ila <300 artış veya sCr $\geq 2,5$ mg/dL (221 mikromol/L)

Hastalarda postnatal 28.günde ve postkonsepsiyonel 36.haftadaki oksijen ve/veya yardımcı solunum ihtiyacı kaydedilmiştir.

Bronkopulmoner Displazi tanısı, NIH (National Institute of Child Health and Human Development Workshop) tarafından oluşturulan aşağıdaki tanı kriterleri referans alınarak konmuş ve hastalar sınıflandırılmıştır. Bu tanıma göre;

En az 28 gün boyunca ek oksijen ihtiyacı ($> \%21$) gözlenen 32 gestasyon haftasından önce doğmuş bebeklerde;

- *Hafif BPD:* Post menstrüel 36. haftada ek oksijen ihtiyacı yok veya eve taburcu ediliyor (hangisi önce gelirse).
- *Orta BPD:* Post menstrüel 36. haftada veya eve taburcu olurken $< \%30$ ek oksijen ihtiyacı (hangisi önce gelirse)
- *Ağır BPD:* Post menstrüel 36. haftada veya eve taburcu olurken $\geq \%30$ ek oksijen ve/veya pozitif basınçlı ventilasyon ihtiyacının olması (hangisi önce gelirse),

Olarak kabul edilmiştir.

Gestasyon yaşı ≤ 32 hafta ve/veya doğum tartısı ≤ 1500 gram olarak doğan prematüre bebeklerde, KDIGO sınıflamasına göre ABH gelişen ve gelişmeyen hasta grubunda BPD gelişme insidansı, bu hasta grupları arasındaki demografik veriler ile eşlik eden perinatal ve postnatal morbiditelerin birbiriyle olan ilişkisi araştırılmıştır.

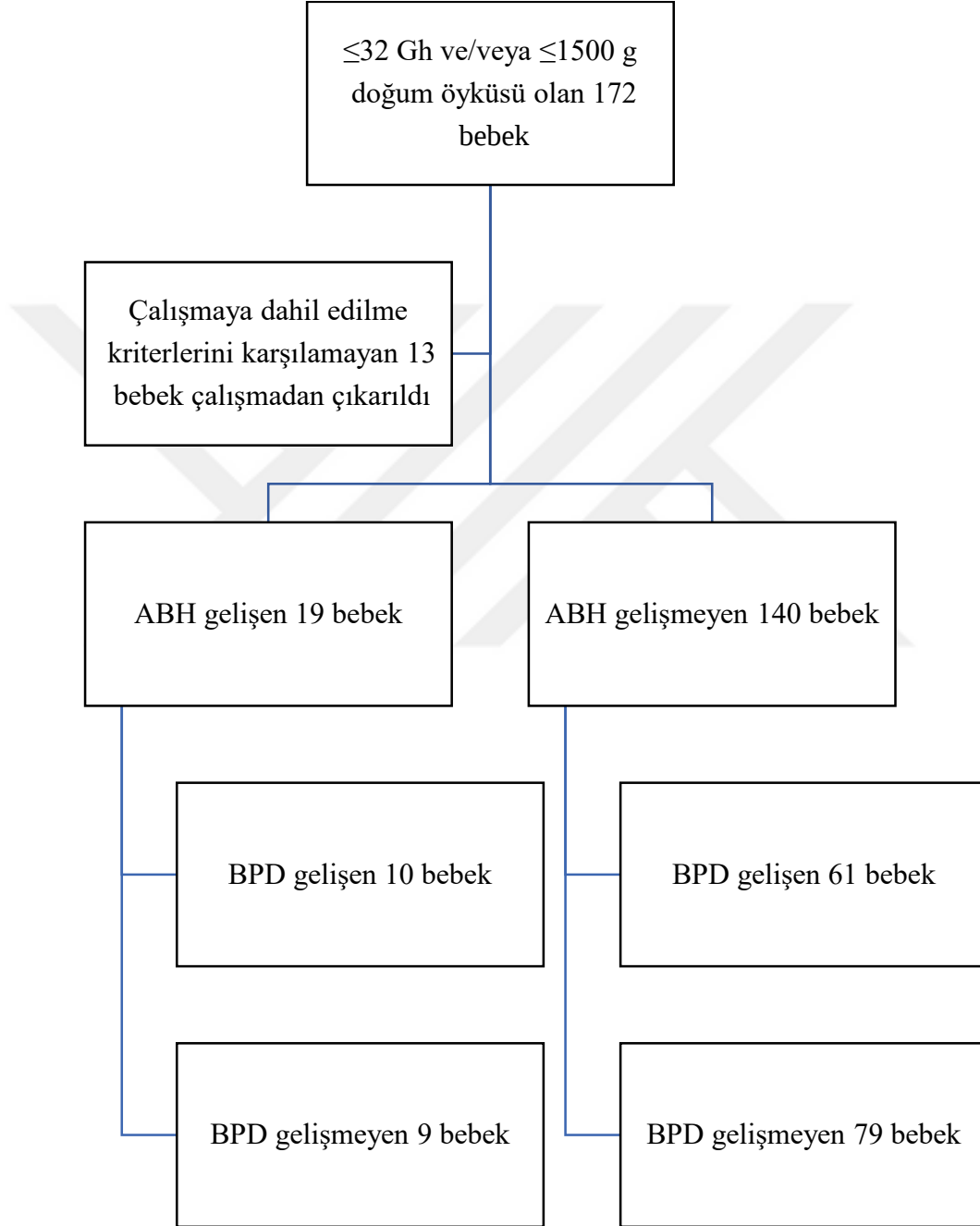
Ayrıca çalışmaya alınan bebeklerde BPD gelişen ve gelişmeyen bebeklerin böbrek fonksiyonları değerlendirilmiş olup bu hasta grupları arasında da demografik veriler, eşlik eden perinatal ve postnatal morbiditeler; hastaların yenidoğan yoğun bakım takiplerinde rutin olarak yapılan takip ve tetkik verileri gözlemsel olarak değerlendirilmiş ve birbiriyle olan ilişki araştırılmıştır.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov

Simirnov test ile ölçülmüştür. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem T test, Mann-Whitney u test kullanılmıştır. Nitel bağımsız verilerin ise analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.



4. BULGULAR



Şekil 4.1. Araştırma Akış Şeması

Bu çalışmada 32 gestasyon haftası ve öncesinde doğan ve/veya doğum ağırlığı 1500gr ve altındaki 172 bebekten çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılamayan 13 bebek çalışma dışı bırakılmış olup 159 bebeğin verileri analiz edilmiştir. (Şekil 4.1.)

Çalışmadaki 159 bebeğin 79'u kız (%49,7), 80'i erkekti (%50,3). Bebeklerin ortalama gestasyon yaşı 29+2 hafta $\pm$ 2 gündü. Ortalama doğum ağırlığı 1200 gram olan bebeklerin 28'inde (%17,6) intrauterin gelişme geriliği (IUGR) mevcuttu. (Tablo 4.1.)

Postnatal 15.gündeki tartı değişikliği incelenen 139 bebeğin %97,8'i doğum tartısını yakalamış veya doğum tartısını aşmıştı. Bebeklerden 20'sinde 15.gün tartı verisine ulaşılammıştır (15.günden önce taburculuk vb. nedenler). (Tablo 4.1.)

Bebeklerde 5.dakikadaki Apgar skoru ortalaması 7,3 $\pm$ 1,5 saptanmıştır. (Tablo 4.1.) İlk 15 gündeki entübasyon süreleri ortalama 7,2 gün $\pm$ 5,5 gün olup gestasyon yaşı $\leq$ 28 hafta (ortalama 10,1 $\pm$ 5,1 gün) ve > 28 hafta (ortalama 5 $\pm$ 4,7 gün) olan bebekler arasında toplam entübasyon günü anlamlı olarak farklılık göstermemiştir (p>0.05).

Bebeklerin 18'i (%11,3) yoğun bakım yatışı sırasında kaybedilmiştir. (Tablo 4.1.)

Tablo 4.1. Tüm Çalışma Grubunun Demografik Verileri

		Min-Mak			Medyan	Ort. $\pm$ ss /		n-%
Gestasyon Yaşı (Hafta)		23	-	36	29,2	29,1	$\pm$	2,5
Cinsiyet	Kız					79		%49,7
	Erkek					80		%50,3
Doğum Tartısı (Gram)		488,0	-	2313,0	1200,0	1184,1	$\pm$	416,1
IUGR	(-)					131		%82,4
	(+)					28		%17,6
15.Gündeki Tartı Değerlendirmesi	Tartısını Yakalayamamış					3		%2,2
	Tartısını Yakalamış					41		%29,5
	Tartısını Aşmış					95		%68,3
	Bakılmamış					20		
5'Apgar Skoru		1,0	-	10,0	7,0	7,3	$\pm$	1,5
İlk 15 Gündeki Toplam Entübasyon Günü		1,0	-	15,0	6,0	7,2	$\pm$	5,5
Yoğun Bakım Yatışı Esnasında Ölüm	(-)					141		%88,7
	(+)					18		%11,3

ABH olan bebeklerin gestasyon yaşları, doğum ağırlıkları ve 5' Apgar skorları, ABH olmayan bebeklerden anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0.05$). ABH olan ve olmayan bebeklerin cinsiyet dağılımları ve IUGR insidansı anlamlı olarak farklılık göstermedi ($p>0.05$). (Tablo 4.2.)

ABH olan bebekler arasında 15. gündeki doğum tartısını aşmış olanların oranı daha fazla olmasına rağmen bu oran ABH olmayan bebeklerden anlamlı şekilde yüksek değildi ($p>0.05$). (Tablo 4.2.)

ABH olan bebeklerin ilk 15 günde entübasyon ihtiyacı oranı ve ilk 15 günde toplam entübasyon günü ABH olmayan bebeklerden anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$). (Tablo 4.2.)

ABH olan bebeklerden 11'i yenidoğan yoğun bakım yatışı esnasında kaybedilmiştir, bu insidans ABH olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). (Tablo 4.2.)

Tablo 4.2. Akut Böbrek Hasarı Gelişen ve Gelişmeyen Bebeklerin Demografik Verileri

		ABH (-)			ABH (+)			P	
		Ort. ± ss / n-%	Medyan		Ort. ± ss / n-%	Medyan			
Gestasyon Yaşı (Hafta)		29,4 ± 2,4	208,0		187,7 ± 14,6	192,0		0,000	^m
Cinsiyet	Kız	70	%50,0		9	%47,4		0,830	^{X²}
	Erkek	70	%50,0		10	%52,6			
Doğum Tartısı (Gram)		1241,7 ± 404,2	1254,5		759,7 ± 204,5	695,0		0,000	^t
IUGR	(-)	117	%83,6		14	%73,7		0,288	^{X²}
	(+)	23	%16,4		5	%26,3			
15.Gündeki Tartı									
Tartısını Yakalayamamış		3	%2,4		0	%0,0		1,000	^{X²}
Tartısını Yakalamış		39	%31,0		2	%15,4			
Tartısını Aşmış		84	%66,7		11	%84,6			
Bakılmamış		14			6				
5' Apgar Skoru		7,4 ± 1,4	8,0		6,1 ± 1,7	6,0		0,002	^m
İlk 15 Günde Entübasyon İhtiyacı	(-)	82	%58,6		3	%15,8		0,000	^{X²}
	(+)	58	%41,4		16	%84,2			
İlk 15 Günde Toplam Entübasyon Günü		6,2 ± 5,3	5,0		11,0 ± 4,4	13,0		0,001	^m
Yoğun Bakım Yatışı Esnasında Ölüm	(-)	133	%95,0		8	%42,1		0,000	^{X²}
	(+)	7	%5,0		11	%57,9			

BPD gelişen bebeklerin gestasyon yaşı, doğum tartısı ve 5' Apgar skoru BPD gelişmeyen bebeklerden anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$). BPD gelişen ve BPD gelişmeyen gruplar arasında hastaların cinsiyet dağılımı ve IUGR insidansı anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$). (Tablo 4.3.)

BPD gelişen bebeklerde 15.günde doğum tartısını aşan bebek sayısı daha yüksek saptansa da bu oran istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0.05$). (Tablo 4.3.)

BPD gelişen bebeklerde ilk 15 günde entübasyon ihtiyacı oranı ve ilk 15 gününde toplam entübasyon günü BPD gelişmeyen bebeklerden anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). (Tablo 4.3.)

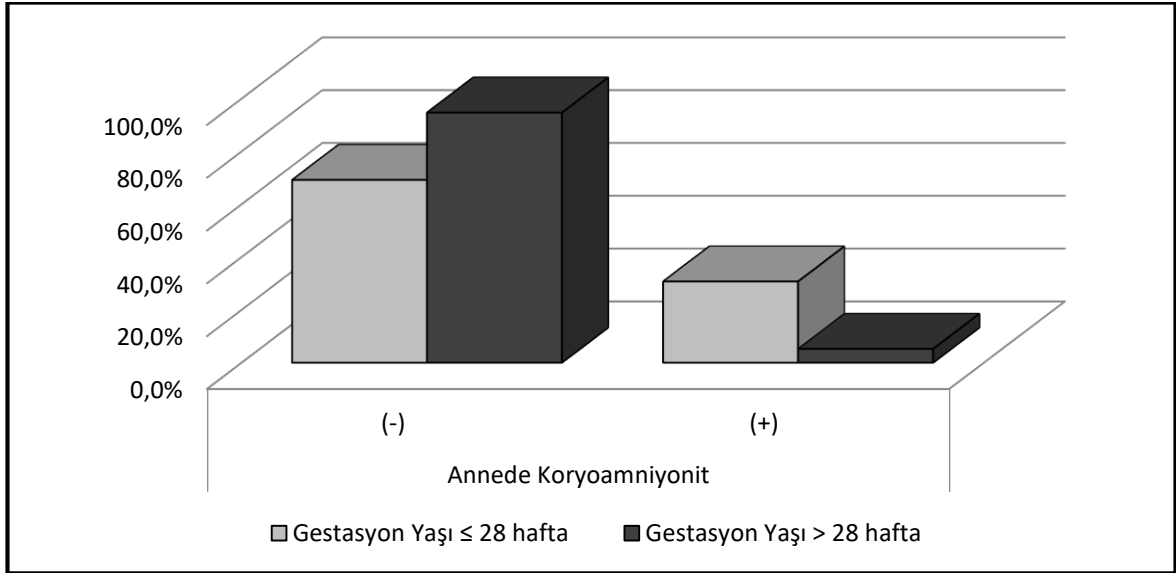
BPD gelişen bebeklerde yenidoğan yoğun bakım ünitesi takibi esnasında kaybedilen bebeklerin oranı BPD gelişmeyen gruptan anlamlı olarak daha azdı ($p<0.05$). (Tablo 4.3.)

Tablo 4.3. Bronkopulmoner Displazi (BPD) Gelişen ve Gelişmeyen Bebeklerin Demografik Verileri

		BPD (-)				BPD (+)				P	
		Ort.±ss / n-%		Medyan	Ort.±ss / n-%		Medyan				
Gestasyon Yaşı (Hafta)		30,0	±	2,4	30,0	27,8	±	2	27,7	0,000	m
Cinsiyet	Kız	45		%51,1		34		%47,9		0,684	X²
	Erkek	43		%48,9		37		%52,1			
Doğum Tartısı (Gram)		1374,8	±	410,0	1445,0	947,6	±	281,8	939,0	0,000	t
IUGR	(-)	70		%79,5		61		%85,9		0,294	X²
	(+)	18		%20,5		10		%14,1			
15.Gündeki Tartı											
Tartısını Yakalayamamış		1		%1,4		2		%2,9		0,620	X²
Tartısını Yakalamış		22		%31,4		19		%27,5			
Tartısını Aşmış		47		%67,1		48		%69,6			
Bakılmamış		18				2					
5' Apgar Skoru		7,6	±	1,5	8,0	6,9	±	1,5	7,0	0,003	m
İlk 15 Günde Entübasyon İhtiyacı	(-)	61		%69,3		24		%33,8		0,000	X²
	(+)	27		%30,7		47		%66,2			
İlk 15 Günde Toplam Entübasyon Günü		4,5	±	4,3	3,0	8,8	±	5,5	7,0	0,001	m
Yoğun Bakım Yatışı Esnasında Ölüm	(-)	73		%83,0		68		%95,8		0,011	X²
	(+)	15		%17,0		3		%4,2			

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Bebeklerin 37'sinde (%23,3) annenin preeklampsi tanısı mevcuttu, annede gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) olma oranı %9,4 (n:15), koryoamniyonit varlığı oranı %22 (n:35) olarak saptandı. (Tablo 4.4.) Gestasyon yaşı 28 haftadan küçük olan BPD gelişen bebeklerde annede koryoamniyonit varlığı gestasyon yaşı 28 haftadan büyük olan bebeklere kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). (Şekil 4.2.)



Şekil 4.2. BPD gelişen bebeklerde gestasyon yaşına (Hafta) göre annede koryoamniyonit görülme insidansının kıyaslanması

Çoğul gebelik oranı %22 (n:35) olup annenin gebelik sürecinde ilaç kullanımı oranı %41,5 (n:66) saptandı. (Tablo 4.4.)

Bebeklerde doğum salonunda serbest oksijen uygulanma ve pozitif basınçlı ventilasyon (PBV) uygulanma oranları sırasıyla %18,2 (n:29) ve %66 (n:105) idi. Bebeklerin %44'ünde (n:70) doğum salonunda entübasyon ihtiyacı gözlenirken %4,4'ünde (n:7) doğum salonunda kardiyopulmoner resüsitasyon uygulaması gerekmişti. (Tablo 4.4.)

Çalışmaya dahil edilen bebeklerin 91'inde kordon kan gazı verisine ulaşılmış olup bunların 81'i (%89) normaldi, 3 bebekte (%3,3) asfiksi, 3 bebekte (%3,3) metabolik asidoz, 4 bebekte (%4,4) respiratuar asidoz saptandı.

Tablo 4.4. Perinatal ve Natal Özellikler

		n	%
Annede Preeklampsi	(-)	122	76,7
	(+)	37	23,3
Antenatal Steroid Uygulanma Durumu	Yapılmamış	53	37,1
	Tek Doz Uygulanmış	20	14,0
	Tam Doz Uygulanmış	70	49,0
	Bilgi Yok	16	
Annede GDM	(-)	144	90,6
	(+)	15	9,4
Annede Koryoamniyonit	(-)	124	78,0
	(+)	35	22,0
Çoğul Gebelik	(-)	120	75,5
	(+)	39	24,5
Doğumda Oksijen Kullanımı	(-)	130	81,8
	(+)	29	18,2
Doğumda PBV Uygulanması	(-)	54	34,0
	(+)	105	66,0
Doğumda Resüsitasyon Uygulanması	(-)	152	95,6
	(+)	7	4,4
Doğumda Entübasyon Uygulanması	(-)	89	56,0
	(+)	70	44,0
Annenin Gebelikte İlaç Kullanımı	(-)	93	58,5
	(+)	66	41,5

Bebeklerin 34'ünde (%21,4) yaşamın ilk 15 gününde elektrolit anomalisi görülmüş olup en sık görülen elektrolit anomalisi hiponatremiydi (%58,8, n:20). (Tablo 4.5.) Yaşamın ilk 15 gününde yapılan kan gazı değerlendirmelerinde anormallik izlenme oranı %40,8 (n:58) saptandı. En sık görülen kan gazı bozuklukları metabolik asidoz (%60,3) ve respiratuvar asidozdu (%41,4). (Tablo 4.5.)

Yaşamın ilk 15 gününde idrar miktarı incelendiğinde hastaların %86,2'sinde (n:137) günlük idrar miktarı normal, %2,5'i (n:4) anürik, %11,3'ü (N:18) oligürikti. Hastaların %10,1'inde (n:16) yaşamın ilk 15 gününde hipertansiyon saptandı. (Tablo 4.5.)

Bebeklerde nefrotoksik ilaç kullanım oranı %81,8 (n:130) saptanmış olup en çok kullanılan ilaçlar antibiyotikler (örn.: ampicilin, gentamisin, sefotaksim, meropenem...) ve sedatif ajanlar (örn.: midazolam) oldu. (Tablo 4.5.)

Elde edilen veriler doğrultusunda çalışmaya dahil edilen bebeklere yaşamın ilk 15 gününde verilen günlük ortalama sıvı miktarı $125 \pm 18,5$ ml/kg/gün (min-mak: 67-174 ml/kg/gün, median:125 ml/kg/gün) saptandı.

Tablo 4.5. Postnatal Özellikler

		n	%
Elektrolit Anomalisi	(-)	125	78,6
	(+)	34	21,4
	<i>Hiperkalemi</i>	11	32,4
	<i>Hipernatremi</i>	3	8,8
	<i>Hipokalemi</i>	2	5,9
	<i>Hiponatremi</i>	20	58,8
Kan Gazı	(+)	58	40,8
	Normal	84	59,2
	Bakılmamış	17	
	<i>Laktik Asidoz</i>	1	1,7
	<i>Metabolik Alkaloz</i>	1	1,7
	<i>Metabolik Asidoz</i>	35	60,3
	<i>Respiratuvar Alkaloz</i>	2	3,4
	<i>Respiratuvar Asidoz</i>	24	41,4
İdrar Çıkışı	Normal	137	86,2
	Anüri	4	2,5
	Azalmış	18	11,3
Kan Basıncı	Normal	132	83,0
	Hipertansif	16	10,1
	Hipotansif	11	6,9
Nefrotoksik İlaç Kullanımı	(-)	29	18,2
	(+)	130	81,8
	<i>Antibiyotik</i>	129	99,2
	<i>İbuprofen</i>	18	13,8
	<i>Sedatif</i>	25	19,2
	<i>Vazopressör</i>	23	17,7

ABH olan ve olmayan gruplar arasında annede preeklampsi, GDM ve koryoamniyonit görülme oranı, annenin gebelikte herhangi bir ilaç kullanıyor olma oranı kıyaslandığında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). (Tablo 4.6.)

ABH olan ve olmayan gruplar arasında doğum salonunda oksijen kullanımı gereksinimi anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$). ABH olan grupta doğumda PBV uygulanma oranı ABH, doğum salonunda kardiyopulmoner resüsitasyon gereksinimi ve doğum salonunda entübasyon gereksinimi oranı ABH olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). (Tablo 4.6.)

ABH olan grupta elektrolit anomalisi görülme oranı, kan gazında, idrar çıkışında, kan basıncı takiplerinde anomali görülme oranı ABH olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). ABH olan ve olmayan gruplar arasında nefrotoksik ilaç kullanım oranı anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$). (Tablo 4.6.)

Bebeklerde ortalama total günlük sıvı miktarı ABH olan (ort. $127,3 \pm 21,4$ ml/kg/gün, median:127 ml/kg/gün) ve ABH olmayan (ort. $125,1 \pm 18,2$ ml/kg/gün, median:125 ml/kg/gün) bebekler arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Kord kan gazında anormallik görülme oranı ABH olan (n:1, %12,5) ve olmayan (n:9, %10,8) bebekler arasında anlamlı olarak farklılık göstermedi ($p>0.05$). İki doz antenatal steroid uygulanma oranları ABH olan (n:6, %40) ve olmayan (n:64, %50) bebeklerde anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$).

ABH olan ve olmayan gruplar arasında BPD gelişim insidansı kıyaslandığında anlamlı ($p>0.05$) olarak farklılık görülmemiştir. (Tablo 4.6.)

Tablo 4.6. ABH Gelişen ve Gelişmeyen Bebeklerde Prenatal, Perinatal ve Postnatal Özellikler

		ABH (-)			ABH (+)		P	
		n	%		n	%		
Annede Preeklampsi	(-)	110	78,6		12	63,2	0,136	X ²
	(+)	30	21,4		7	36,8		
Annede Gestasyonel Diabetes Mellitus	(-)	126	90,0		18	94,7	1,000	X ²
	(+)	14	10,0		1	5,3		
Annede Koryoamniyonit	(-)	107	76,4		17	89,5	0,198	X ²
	(+)	33	23,6		2	10,5		
Doğumda Oksijen Kullanımı	(-)	115	82,1		15	78,9	0,735	X ²
	(+)	25	17,9		4	21,1		
Doğumda Pozitif Basınçlı Ventilasyon	(-)	53	37,9		1	5,3	0,005	X ²
	(+)	87	62,1		18	94,7		
Doğumda Resüsitasyon	(-)	137	97,9		15	78,9	0,004	X ²
	(+)	3	2,1		4	21,1		
Doğumda Entübasyon	(-)	84	60,0		5	26,3	0,006	X ²
	(+)	56	40,0		14	73,7		
Elektrolit Anomalisi	(-)	117	83,6		8	42,1	0,000	X ²
	(+)	23	16,4		11	57,9		
Kan Gazı	(+)	42	33,9		16	88,9	0,000	X ²
	Normal	82	66,1		2	11,1		
	Bakılmamış	16			1			
İdrar Miktarı	Normal	134	95,7		3	15,8	0,000	X ²
	Anüri	0	0,0		4	21,1		
	Azalmış	6	4,3		12	63,2		
Kan Basıncı	Normal	126	90,0		6	31,6	0,000	X ²
	Hipertansif	12	8,6		4	21,1		
	Hipotansif	2	1,4		9	47,4		
Bronkopulmoner Displazi (BPD)	(-)	79	56,4		9	47,4	0,456	X ²
	(+)	61	43,6		10	52,6		
BPD Evresi	Yok	79	56,4		9	47,4	0,456	X ²
	Ağır	17	12,1		5	26,3		
	Hafif	34	24,3		5	26,3		
	Orta	10	7,1		0	0,0		

X² Ki-kare test (Fischer test)

BPD gelişen grupta annede preeklampsi görülme insidansı BPD gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). (Tablo 4.7.) BPD gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında annede koryoamniyonit ve gestasyonel diabetes mellitus varlığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo 4.7.)

BPD gelişen ve gelişmeyen grup arasında doğum salonunda oksijen uygulanması ve doğum salonunda resüsitasyon uygulanması oranı açısından anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$). BPD gelişen grupta doğum salonunda PBV uygulanma gereksinimi ve doğum salonunda entübasyon gereksinimi BPD gelişmeyen gruba oranla anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). (Tablo 4.7.)

BPD olan bebeklerde nefrotoksik ilaç kullanımı oranı anlamlı olarak daha yüksek iken ($p<0.05$), idrar miktarı özellikleri ve kan basıncı özellikleri BPD olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). (Tablo 4.7.)

BPD gelişen bebeklerde ortalama günlük sıvı ($130,5 \pm 17,7$ ml/kg/g) BPD gelişmeyen bebeklere ($121,2 \pm 18,2$ ml/kg/g) kıyasla anlamlı oranda yüksekti ($p<0.05$). Kord kan gazı bakılan bebeklerde anormallik görülme oranı BPD olan ($n:2$, %5,1) ve BPD olmayan ($n:8$, %15,4) bebekler arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$). Yine antenatal steroid iki doz uygulanma oranı BPD olan ($n:34$, %54,8) ve olmayan ($n:36$, %44,4) bebekler arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$).

BPD gelişen bebeklerde en sık hafif BPD ($n:39$, %54,9) olduğu saptandı. (Tablo 4.7.) BPD gelişen ve gelişmeyen gruplar ABH gelişim insidansı ve ABH evreleri kıyaslandığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo 4.7.)

Tablo 4.7. BPD Gelişen ve Gelişmeyen Bebeklerde Prenatal, Perinatal ve Postnatal Özelliklerin Kıyaslanması

		BPD (-)			BPD (+)			P	
		n		%	n		%		
Annede Preeklampsi	(-)	74		84,1	48		67,6	0,014	X ²
	(+)	14		15,9	23		32,4		
Annede Gestasyonel Diabetes Mellitus	(-)	79		89,8	65		91,5	0,703	X ²
	(+)	9		10,2	6		8,5		
Annede Koryoamniyonit	(-)	70		79,5	54		76,1	0,598	X ²
	(+)	18		20,5	17		23,9		
	(+)	25		28,4	14		19,7		
Doğumda Oksijen Kullanımı	(-)	68		77,3	62		87,3	0,103	X ²
	(+)	20		22,7	9		12,7		
Doğumda PBV	(-)	40		45,5	14		19,7	0,001	X ²
	(+)	48		54,5	57		80,3		
Doğumda Resüsitasyon	(-)	84		95,5	68		95,8	0,922	X ²
	(+)	4		4,5	3		4,2		
Doğumda Entübasyon	(-)	58		65,9	31		43,7	0,005	X ²
	(+)	30		34,1	40		56,3		
	(+)	36		40,9	30		42,3		
Elektrolit Anomalisi	(-)	73		83,0	52		73,2	0,137	X ²
	(+)	15		17,0	19		26,8		
İdrar Miktarı	Normal	79		89,8	58		81,7	0,142	X ²
	Anüri	3		3,4	1		1,4		
	Oligüri	6		6,8	12		16,9		
Kan Basıncı	Normal	77		87,5	55		77,5	0,120	X ²
	Hipertansif	5		5,7	11		15,5		
	Hipotansif	6		6,8	5		7,0		
Nefrotoksik İlaç Kullanımı	(-)	25		28,4	4		5,6	0,000	X ²
	(+)	63		71,6	67		94,4		
ABH Evreleri	0	79		89,8	61		85,9	0,456	X ²
	I	1		1,1	2		2,8		
	II	4		4,5	5		7,0		
	III	4		4,5	3		4,2		
BPD Evreleri	0	88		100,0	0		0,0	0,000	X ²
	Ağır	0		0,0	22		31,0		
	Hafif	0		0,0	39		54,9		
	Orta	0		0,0	10		14,1		

X² Ki-kare test (Fischer test)

Çalışmamızda, Respiratuar Distress Sendromu (RDS) nedeniyle sürfaktan uygulanan bebek sayısı 107'dir (%67,3). (Tablo 4.8.) RDS kliniğinin ortalama bitiş günü yaklaşık olarak postnatal 4 ve 5.günler $\pm$ 4,9 gün saptandı.

Çalışmaya alınan bebeklerde sepsis insidansı %78,6 (n:125) olup olguların sepsis nedeniyle tedaviye başlangıç günü ortalama postnatal 3.gün $\pm$ 4 gündür. Toplam sepsis günü ortalama yaklaşık 13 gün saptandı. (Tablo 4.8.) Bebeklerde pnömoni görülme sıklığı %15,1 (n:24) saptanmış olup ortalama pnömoni tanısı alma günü postnatal 18-19. günlerdi. Toplam pnömoni günü yaklaşık 13 gündü. (Tablo 4.8.)

Patent Duktus Arteriozus nedeniyle tedavi almış olan 45 bebeğin (%28,3); 26'sı (%57,8) sadece ibuprofen ile tedavi edilmiş olup 3 tanesinde (%6,7) sadece parasetamol kullanılmış, 12 (%26,7) bebekte ibuprofen ve parasetamol birlikte kullanılmış ve 4 (%8,9) bebeğe de ligasyon uygulaması yapılmıştı. (Tablo 4.8.)

Yenidoğan yoğun bakım yatışı esnasında Prematüre Retinopatisi (ROP) nedeniyle takip edilen 95 bebekten yalnızca 5'ine (%5,3) anti-VEGF (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü) tedavi uygulanmıştı. (Tablo 4.8.)

Tablo 4.8. Morbidite Verileri

		Min-Mak			Medyan	Ort. $\pm$ ss/ n-%		
Sürfaktan Tedavisi İhtiyacı Oranı	(-)					52		%32,7
	(+)					107		%67,3
Sepsis Oranı	(-)					34		%21,4
	(+)					125		%78,6
Toplam Sepsis Günü		1,0	-	53,0	11,0	13,4	$\pm$	9,2
Pnömoni Oranı	(-)					135		%84,9
	(+)					24		%15,1
Toplam Pnömoni Günü		2,0	-	39,0	10,0	13,3	$\pm$	8,7
Patent Duktus Arteriozus (PDA) Oranı	(-)					114		%71,7
	(+)					45		%28,3
PDA Tanı Günü		1,0	-	17,0	3,0	4,0	$\pm$	3,1
PDA Kapanma Günü		3,0	-	30,0	9,0	12,2	$\pm$	7,4
Nekrotizan Enterokolit Oranı	(-)					135		%84,9
	(+)					24		%15,1
Prematüre Retinopatisi (ROP) Oranı	(-)					64		%40,3
	(+)					95		%59,7

ABH gelişen bebeklerde sürfaktan tedavisi uygulanma oranı ABH gelişmeyenlere kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). ABH olan bebeklerde RDS kliniğinin anlamlı olarak daha uzun sürdüğü görüldü ($p<0.05$). (Tablo 4.9.)

ABH gelişen bebeklerde sepsis, pnömoni, hemodinamik olarak anlamlı PDA, NEK insidansları ABH gelişmeyen bebeklerden anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). (Tablo 4.9.) Bununla birlikte ABH olan bebeklerde toplam sepsis günü ve toplam pnömoni günleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). (Tablo 4.9.)

Tablo 4.9. Akut Böbrek Hasarı Gelişen ve Gelişmeyen Bebeklerde Morbidite Verileri

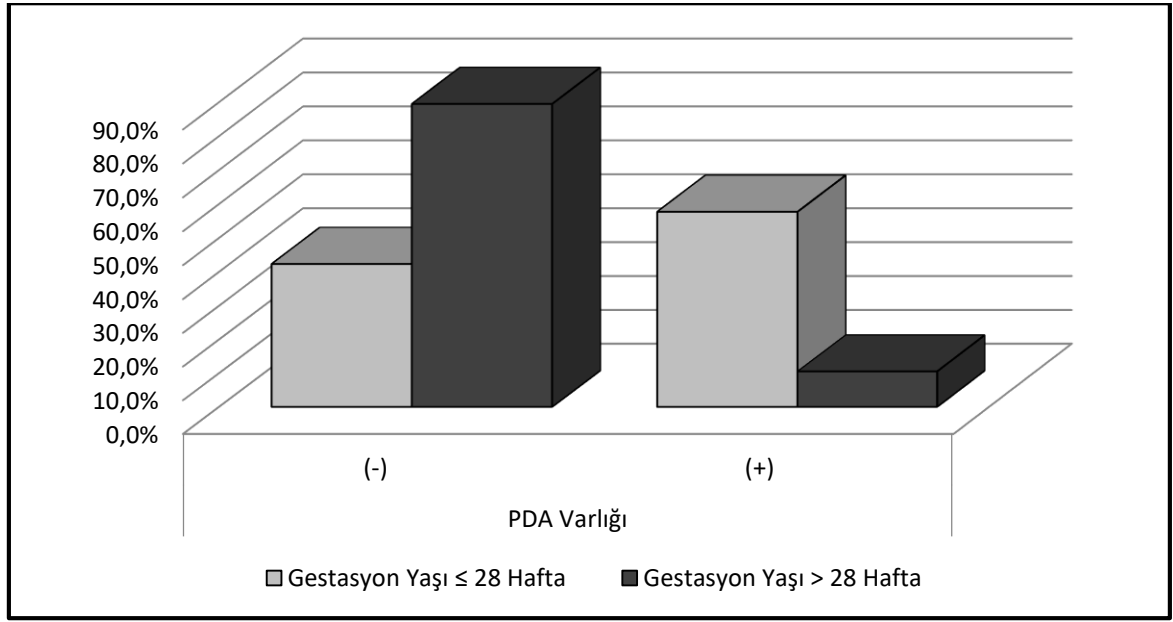
		ABH (-)				ABH (+)				p	
		Ort.±ss/ n-%		Medyan	Ort.±ss/ n-%		Medyan				
Sürfaktan Tedavisi İhtiyacı Oranı	(-)	50		%35,7		2		10,5%		0,028	X ²
	(+)	90		%64,3		17		89,5%			
RDS Düzelme Günü		4,3	±	4,7	3,0	7,5	±	5,2	5,0	0,001	m
Sepsis Oranı	(-)	34		%24,3		0		0,0%		0,015	X ²
	(+)	106		%75,7		19		100,0%			
Toplam Sepsis Günü		13,0	±	9,2	10,0	15,8	±	9,0	17,0	0,083	m
Pnömoni Oranı	(-)	121		%86,4		14		73,7%		0,145	X ²
	(+)	19		%13,6		5		26,3%			
Toplam Pnömoni Günü		14,4	±	8,7	10,0	8,8	±	7,7	6,0	0,053	m
Patent Duktus Arteriyozus Oranı	(-)	108		%77,1		6		31,6%		0,000	X ²
	(+)	32		%22,9		13		68,4%			
Nekrotizan Enterokolit Oranı	(-)	125		%89,3		10		52,6%		0,000	X ²
	(+)	15		%10,7		9		47,4%			

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

RDS: Respiratuar Distres Sendromu

BPD gelişen bebeklerde sürfaktan tedavisi uygulanma oranı, sepsis ve pnömoni insidansı, toplam sepsis ve pnömoni günleri, hemodinamik olarak anlamlı PDA görülme sıklığı, NEK insidansı BPD gelişmeyen bebeklerden anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$). (Tablo 4.10.)

BPD gelişen bebekler arasında gestasyon yaşı ≤ 28 hafta olan bebeklerde hemodinamik olarak anlamlı PDA görülme insidansı gestasyon yaşı >28 hafta olan bebeklere kıyasla anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). (Şekil 4.3.)



Şekil 4.3. Hemodinamik olarak anlamlı PDA görülme insidansının BPD gelişen bebeklerde gestasyon yaşına (Hafta) göre kıyaslanması

Tablo 4.10. Bronkopulmoner Displazi Gelişen ve Gelişmeyen Bebeklerde Morbidite Verileri

		BPD (-)			Medyan	BPD (+)			Medyan	P	
		Ort.±ss/ n-%				Ort.±ss/ n-%					
Sürfaktan Tedavisi İhtiyacı Oranı	(-)	45		%51,1		7		%9,9		0,000	X ²
	(+)	43		%48,9		64		%90,1			
Sepsis Oranı	(-)	29		%33,0		5		%7,0		0,000	X ²
	(+)	59		%67,0		66		%93,0			
Toplam Sepsis Günü		9,4	±	6,4	7,0	16,9	±	9,9	15,0	0,000	m
Pnömoni Oranı	(-)	83		%94,3		52		%73,2		0,000	X ²
	(+)	5		%5,7		19		%26,8			
Toplam Pnömoni Günü		5,6	±	2,1	6,0	15,3	±	8,6	14,0	0,002	m
Patent Duktus Arteriyozus Oranı	(-)	75		%85,2		39		%54,9		0,000	X ²
	(+)	13		%14,8		32		%45,1			
NEK	(-)	84		%95,5		51		%71,8		0,000	X ²
	(+)	4		%4,5		20		%28,2			

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

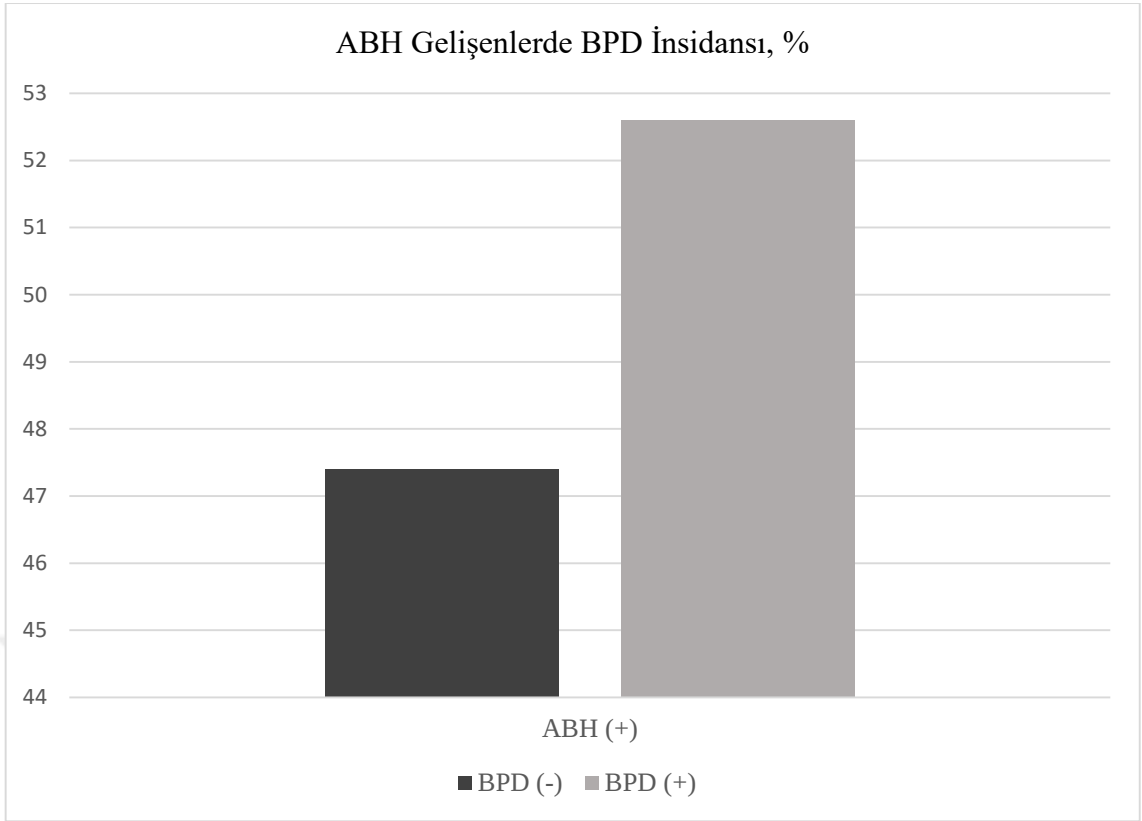
NEK: Nekrotizan Enterokolit

Çalışmaya alınan bebeklerin yaşamın ilk 15 gününde akut böbrek hasarı (ABH) olma insidansı %11,9 (n:19) idi. ABH gelişen bebeklerde en sık evre 2 ABH olduğu görüldü (%47,3, n:9). Bebeklerin Bronkopulmoner Displazi (BPD) olma oranı %44,7 (n:71) idi. BPD gelişen bebeklerde en sık hafif derecede BPD (%54,9, n:39) görüldü. (Tablo 4.11.) BPD gelişen bebeklerde, 28 hafta ve altında doğan bebekler ile 28 haftadan sonra doğan bebekler arasında BPD evreleri arasında (hafif bpd sırasıyla n:27,%51,9 ve n:12,%63,2; orta bpd sırasıyla n:7,%13,5 ve n:3,%15,8; ağır bpd sırasıyla n:18,%34,6 ve n:4,%21,1) anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$).

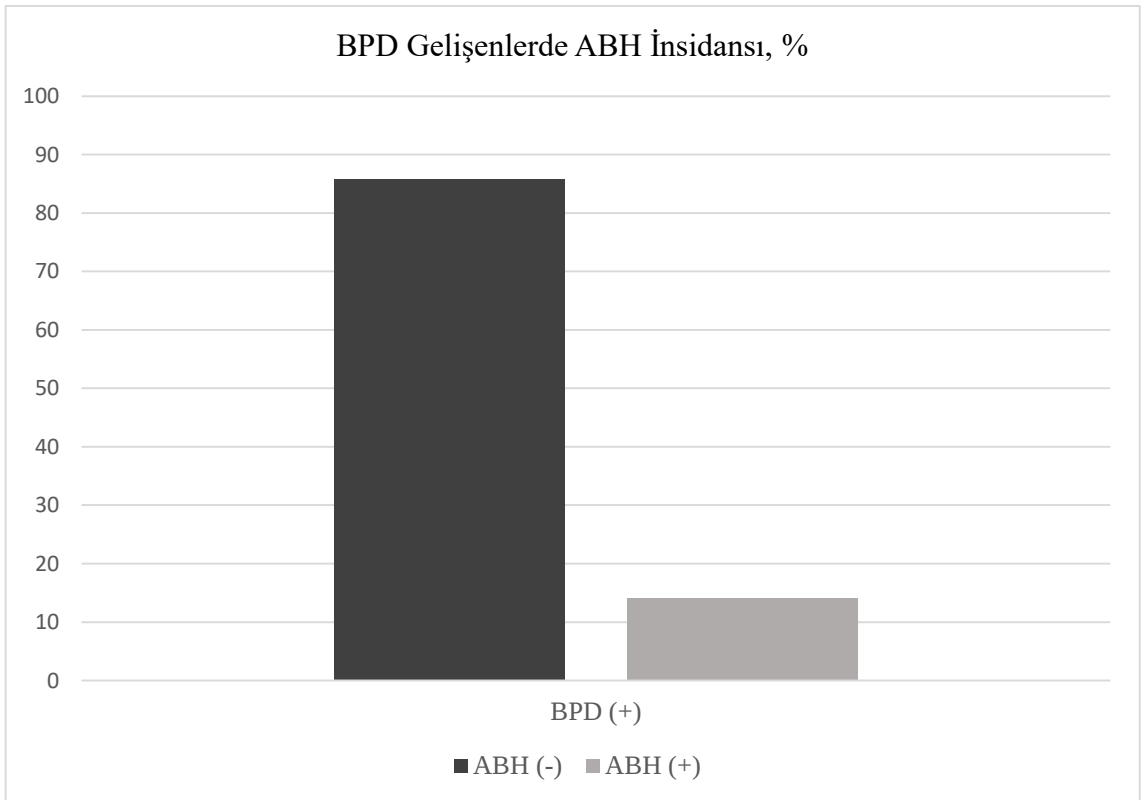
ABH gelişen bebeklerde BPD görülme oranı %52,6 (n:10) iken, BPD gelişen bebeklerde ABH görülme oranı %14,1 (n:10) saptanmıştır. (Tablo 4.11.) (Şekil 4.4. ve 4.5.) BPD gelişen bebekler gestasyon yaşına göre sınıflandırıldığında, 28 hafta ve altında doğan bebekler ile 28 haftadan sonra doğan bebekler arasında ABH gelişim oranı anlamlı olarak farklılık göstermedi (sırayla n:9, %17,3 ve n:1, %5,3) ($p>0.05$).

Tablo 4.11. Akut Böbrek Hasarı (ABH) ve Bronkopulmoner Displazi (BPD) Oranları

		n	%
ABH Oranı	(-)	140	88,1
	(+)	19	11,9
ABH Evreleri	0	140	88,1
	I	3	1,9
	II	9	5,7
	III	7	4,4
BPD Oranı	(-)	88	55,3
	(+)	71	44,7
BPD Evreleri	Yok	88	55,3
	Ağır	22	13,8
	Hafif	39	24,5
	Orta	10	6,3
ABH Gelişen Bebeklerde BPD Görülme Oranı	(-)	9	47,4
	(+)	10	52,6
ABH Gelişmeyen Bebeklerde BPD Görülme Oranı	(-)	79	56,4
	(+)	61	43,6
BPD Gelişen Bebeklerde ABH Görülme Oranı	(-)	61	85,9
	(+)	10	14,1
BPD Gelişmeyen Bebeklerde ABH Görülme Oranı	(-)	79	89,8
	(+)	9	10,2



Şekil 4.4. ABH Gelişen Bebeklerde BPD Gelişme Oranı



Şekil 4.5. BPD Gelişenler Bebeklerde ABH Gelişme Oranı

ABH gelişen bebekler arasında BPD gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında hastaların gestasyon yaşı, cinsiyet dağılımı, doğum ağırlığı, 5' Apgar skorları ve IUGR insidansı, ilk 15 gününde toplam entübasyon günü, 15.gündeki tartı değerlendirmeleri anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$). (Tablo 4.12.) Bununla birlikte ABH gelişen bebekler arasında BPD gelişenlerin yenidoğan yoğun bakım ünitesi takibi esnasında ölüm oranı BPD gelişmeyen gruba kıyasla anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.05$). (Tablo 4.12.)

Tablo 4.12. ABH Gelişen Bebeklerde BPD Gelişen ve Gelişmeyen Gruplardaki Demografik Veriler

		ABH(+) BPD (-)			ABH(+) BPD (+)			p			
		Ort.±ss / n-%	Medyan	Ort.±ss / n-%	Medyan						
Gestasyon Yaşı (Hafta)		26,8	±	2,4	27,7	26,7	±	1,7	26,5	0,653	m
Cinsiyet	Kız	4		%44,4		5		%50,0		0,809	x²
	Erkek	5		%55,6		5		%50,0			
Doğum Tartısı (Gram)		786,9	±	209,8	715,0	735,3	±	207,7	682,5	0,598	t
IUGR	(-)	7		%77,8		7		%70,0		0,701	x²
	(+)	2		%22,2		3		%30,0			
15.Gündeki Tartı											
Tartısını Yakalayamamış		0		%0,0		0		%0,0			
Tartısını Yakalamış		1		%25,0		1		%11,1			
Tartısını Aşmış		3		%75,0		8		%88,9			
Bakılmamış		5				1					
5'Apgar Skoru		6,9	±	1,1	7,0	5,5	±	2,0	6,0	0,099	m
İlk 15 Günde Toplam Entübasyon Günü	(-)	2		%22,2		1		%10,0		0,582	x²
	(+)	7		%77,8		9		%90,0			
Yoğun Bakım Yatışı Esnasında Ölüm	(-)	0		%0,0		8		%80,0		0,000	x²
	(+)	9		%100,0		2		%20,0			

^tBağımsız örneklem t test / ^mMann-whitney u test / ^{X²}Ki-kare test (Fischer test)

IUGR: İntrauterin Gelişme Geriliği

BPD gelişen bebekler arasında ABH gelişen bebeklerin gestasyon yaşının ABH olmayan bebeklere kıyasla düşük olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. İki grup arasında hastaların cinsiyet dağılımı anlamlı olarak farklılık göstermedi ($p>0.05$). (Tablo 4.13.)

BPD gelişen bebeklerde ABH gelişenlerin doğum tartısı ve 5' Apgar skorları ABH gelişmeyen gruptan anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü ($p<0.05$). Bunun yanı sıra bu iki grupta IUGR insidansı farklılık bulunmadı. ($p>0.05$) (Tablo 4.13.)

BPD ve ABH birlikte görülen bebeklerde ilk 15 gündeki entübasyon oranı daha yüksek saptandı ($p<0.05$). BPD ve ABH birlikte görülen bebeklerde yenidoğan yoğun bakım yatışı esnasında ölüm oranında istatistiksel olarak anlamlı artış görülmedi ($p>0.05$). (Tablo 4.13.)

Tablo 4.13. BPD Gelişen Bebeklerde ABH Gelişen ve Gelişmeyen Gruplar Arasında Demografik Verilerin Kıyaslanması

		BPD (+) ABH (-)			BPD (+) ABH (+)			P	
		Ort.±ss/ n-%		Medyan	Ort.±ss/ n-%		Medyan		
Gestasyon Yaşı (Hafta)		27,9	±	2,0	27,7			0,112	^m
Cinsiyet	Kız	29		%47,5	5		%50,0	0,885	^{x²}
	Erkek	32		%52,5	5		%50,0		
Doğum Tartısı (Gram)		982,4	±	278,3	986,0			0,009	^t
IUGR	(-)	54		%88,5	7		%70,0	0,142	^{x²}
	(+)	7		%11,5	3		%30,0		
5' Apgar Skoru		7,1	±	1,3	7,0			0,007	^m
İlk 15 Günde Toplam Entübasyon Günü		8,0	±	5,5	6,0			0,019	^m
Yoğun Bakım Yatışı Esnasında Ölüm	(-)	60		%98,4	8		%80,0	0,050	^{x²}
	(+)	1		%1,6	2		%20,0		

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

ABH gelişen bebekler arasında BPD gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında annede preeklampsi, GDM, koryoamniyonit varlığı, çoğul gebelik varlığı anlamlı olarak farklılık göstermedi ($p>0.05$). (Tablo 4.14.)

ABH gelişen bebekler arasında BPD gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında doğum salonunda oksijen kullanımı, PBV uygulanması ihtiyacı, kardiyopulmoner resüsitasyon ve entübasyon ihtiyacı oranları kıyaslandığında anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$). (Tablo 4.14.)

ABH gelişen bebeklerde BPD gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında yaşamın ilk 15 günündeki elektrolit anomalisi görülme sıklığı, idrar çıkışında anormallik görülmesi ve kan basıncı anormalliği görülmesi sıklığı karşılaştırıldığında anlamlı olarak farklılık saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo 4.14.)

Ortalama total günlük sıvı ABH görülen bebeklerde BPD görülen ve görülmeyen gruplar arasında anlamlı ölçüde farklı değildi (sırasıyla $131,2 \pm 8,5$ ml/kg/g, median:129,5 ve $123 \pm 30,2$ ml/kg/g median:125) ($p>0.05$). Bu gruplarda antenatal steroid tam doz uygulanma oranı arasında anlamlı farklılık görülmedi (sırasıyla n:3, %42,9 ve n:3,%37,5) ($p>0.05$).

Tablo 4.14. ABH Gelişen Bebeklerde, BPD Gelişen ve Gelişmeyen Bebeklerin Prenatal, Perinatal ve Postnatal Özellikleri

		ABH (+) BPD (-)		ABH (+) BPD (+)		p	
		n	%	n	%		
Annede Preeklampsi	(-)	7	77,8	5	50,0	0,210	X ²
	(+)	2	22,2	5	50,0		
Annede Gestasyonel Diabetes Mellitus	(-)	9	100,0	9	90,0	1,000	X ²
	(+)	0	0,0	1	10,0		
Annede Koryoamniyonit	(-)	8	88,9	9	90,0	1,000	X ²
	(+)	1	11,1	1	10,0		
Doğumda Oksijen Kullanımı	(-)	7	77,8	8	80,0	1,000	X ²
	(+)	2	22,2	2	20,0		
Doğumda Pozitif Basıncılı Ventilasyon	(-)	1	11,1	0	0,0	0,474	X ²
	(+)	8	88,9	10	100,0		
Doğumda Resüsitasyon	(-)	8	88,9	7	70,0	0,582	X ²
	(+)	1	11,1	3	30,0		
Doğumda Entübasyon	(-)	2	22,2	3	30,0	0,701	X ²
	(+)	7	77,8	7	70,0		
Annenin Gebelikte İlaç Kullanımı	(-)	5	55,6	4	40,0	0,656	X ²
	(+)	4	44,4	6	60,0		
İlk 15 Günde Elektrolit Anomalisi	(-)	2	22,2	6	60,0	0,096	X ²
	(+)	7	77,8	4	40,0		
İdrar Miktarı	Normal	1	11,1	2	20,0	1,000	X ²
	Anüri	3	33,3	1	10,0		
	Azalmış	5	55,6	7	70,0		
Kan Basıncı Özellikleri	Normal	2	22,2	4	40,0	0,405	X ²
	Hipertansif	2	22,2	2	20,0		
	Hipotansif	5	55,6	4	40,0		

X² Ki-kare test (Fischer test)

BPD gelişen bebeklerde ABH gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında annede preeklampsi, GDM, koryoamniyonit olma oranı ve gebelikte ilaç kullanımı oranı anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$). (Tablo 4.15.)

BPD gelişen bebeklerde ABH gelişenlerin doğumda resüsitasyon ihtiyacı olma oranı anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0.05$). Bununla birlikte doğumda oksijen uygulanması, PBV ihtiyacı ya da doğum entübasyon ihtiyacı oranı iki grup arasında anlamlı değişiklik göstermedi ($p>0.05$). (Tablo 4.15.)

BPD ve ABH birlikte görülen bebeklerde idrar miktarında anormallik görülme oranı anlamlı olarak daha yüksekti ve bu grupta kan basıncında anormallik görülme oranı daha yüksek görüldü ($p<0.05$). (Tablo 4.15.)

BPD gelişen bebeklerde, ABH gelişen ve gelişmeyen grupta ortalama günlük alınan sıvı miktarı (sırasıyla $131,2 \pm 8,5$ ml/kg/g, median 129,5 ve $130,4 \pm 18,9$ ml/kg/g, median

130) anlamlı farklılık göstermedi ($p<0.05$). Antenatal steroid tam doz uygulanma oranı ABH olmayan grupta daha yüksek ($n:31, \%56,4$) olmasına karşın bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0.05$).

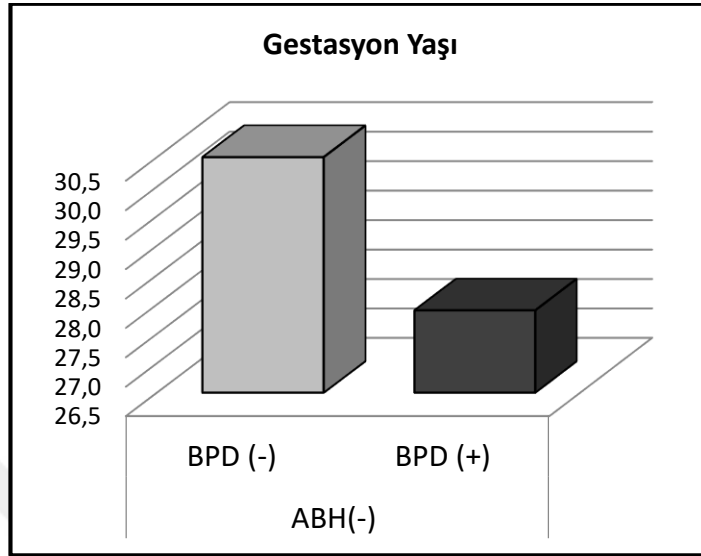
Tablo 4.15. BPD Gelişen Bebeklerde, ABH Gelişen ve Gelişmeyen Bebeklerin Prenatal, Perinatal ve Postnatal Özellikleri

		BPD(+) ABH(-)		BPD(+) ABH(+)		p	
		n	%	n	%		
Annede Preeklampsi	(-)	43	70,5	5	50,0	0,119	X^2
	(+)	18	29,5	5	50,0		
Annede Gestasyonel Diabetes Mellitus	(-)	56	91,8	9	90,0	1,000	X^2
	(+)	5	8,2	1	10,0		
Annede Koryoamniyonit	(-)	45	73,8	9	90,0	0,265	X^2
	(+)	16	26,2	1	10,0		
Doğumda Oksijen Kullanımı	(-)	54	88,5	8	80,0	0,605	X^2
	(+)	7	11,5	2	20,0		
Doğumda Pozitif Basınçlı Ventilasyon	(-)	14	23,0	0	0,0	0,193	X^2
	(+)	47	77,0	10	100,0		
Doğumda Resüsitasyon	(-)	61	100,0	7	70,0	0,002	X^2
	(+)	0	0,0	3	30,0		
Doğumda Entübasyon	(-)	28	45,9	3	30,0	0,347	X^2
	(+)	33	54,1	7	70,0		
Annenin Gebelikte İlaç Kullanımı	(-)	37	60,7	4	40,0	0,220	X^2
	(+)	24	39,3	6	60,0		
İlk 15 Günde Elektrolit Anomalisi	(-)	46	75,4	6	60,0	0,308	X^2
	(+)	15	24,6	4	40,0		
İdrar Miktarı	Normal	56	91,8	2	20,0	0,000	X^2
	Anüri	0	0,0	1	10,0		
	Azalmış	5	8,2	7	70,0		
Kan Basıncı Özellikleri	Normal	51	83,6	4	40,0	0,002	X^2
	Hipertansif	9	14,8	2	20,0		
	Hipotansif	1	1,6	4	40,0		

X^2 Ki-kare test (Fischer test)

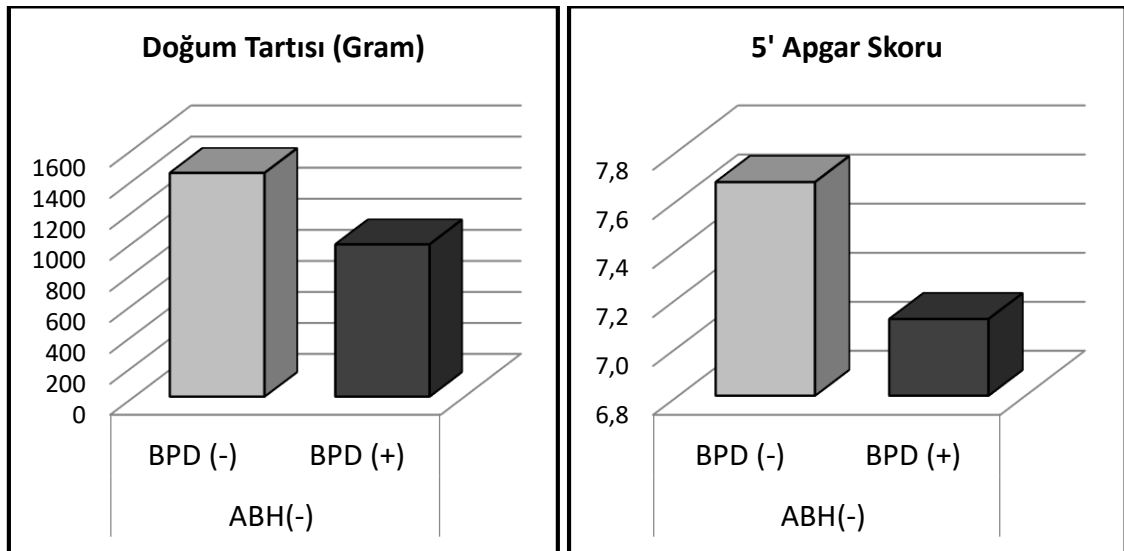
ABH gelişen bebekler arasında BPD gelişenlerde toplam sepsis günü ($21,8 \pm 6,8$ gün, medyan:21) anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0.05$). Yine bu bebeklerde PDA, NEK, RDS insidansı (sırasıyla %70, %70, %100) daha yüksek bulunmasına karşın bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0.05$).

ABH gelişmeyen grupta BPD gelişen ve gelişmeyen bebeklerin verileri kıyaslandığında BPD gelişen grupta hastaların gestasyon yaşı BPD gelişmeyen gruptan anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0.05$). (Şekil 4.6.)



Şekil 4.6. ABH Gelişmeyen bebeklerde BPD gelişen ve gelişmeyen gruptaki bebeklerin gestasyon yaşı (Hafta) kıyaslaması

ABH gelişmeyen bebeklerde BPD gelişen ve gelişmeyen grupların verileri incelendiğinde BPD gelişen grupta hastaların doğum tartısı ve 5' Apgar skorları BPD gelişmeyen gruptan anlamlı olarak düşük görüldü ($p<0.05$). (Şekil 4.7. ve 4.8.)



Şekil 4.7. ABH gelişmeyen bebeklerde BPD gelişen ve gelişmeyen grupların doğum tartılarının (gram) kıyaslanması

Şekil 4.8. ABH gelişmeyen bebeklerde BPD gelişen ve gelişmeyen grupların 5.dakika Apgar skorlarının kıyaslanması

ABH gelişmeyip BPD tanısı alan bebeklerde annede preeklampsi görülme oranı (n:18,%29,5) BPD olmayanlara kıyasla anlamlı olarak yüksek görüldü ($p<0.05$). ABH gelişmeyen bebeklerin verileri incelendiğinde doğum salonunda PBV uygulanma (n:47,%77) ve doğum salonunda entübasyon ihtiyacı oranının (n:33,%54,1) BPD gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$).

ABH gelişmeyip BPD gelişen bebeklerde yaşamın ilk 15 gününde elektrolit anomalisi görülme insidansı (n:15, %24,6) ve kan gazı anomalisi görülme oranı (n:32, %54,2) BPD olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Yine iki grup kıyaslandığında yaşamın ilk 15 gününde idrar çıkışında anormallik görülme insidansı (idrar miktarında azalma: n:5, %8,2), kan basıncında anormallik görülme insidansı (n:10, %16,4) ve nefrotoksik ilaç kullanım oranı (n:57, %93,4) ABH gelişmeyen ancak BPD gelişen grupta, BPD gelişmeyen gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$).

ABH gelişmeyen bebeklerde sürfaktan tedavisi uygulanma oranı BPD olan grupta (n:54,%88,5) olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$).

ABH gelişmeyen ancak BPD gelişen bebeklerde sepsis insidansı (n:56, %91,8) ve toplam sepsis günü ($16,1 \pm 10,1$ gün, medyan:13,5) BPD olmayan gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$).

ABH gelişmeyen bebekler arasında hemodinamik olarak anlamlı PDA oranı (n:25, %41) ve NEK görülme insidansı (n:13, %21,3), ortalama günlük sıvı miktarı ($130,4 \pm 18,9$ ml/kg/g, medyan:130 ml/kg/g) BPD olan bebeklerde olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$).

BPD gelişen bebekler arasında ABH gelişen ve gelişmeyen gruplar kıyaslandığında RDS sebebiyle sürfaktan tedavisi uygulanma ihtiyacı, sepsis insidansı, PDA insidansı anlamlı bir farklılık göstermedi ($p>0.05$). (Tablo 4.16.) Bununla birlikte toplam sepsis süresi BPD gelişip ABH gelişen grupta ABH gelişmeyenlere kıyasla anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur. (Tablo 4.16.)

Tablo 4.16. BPD Gelişen Bebeklerde ABH Gelişen ve Gelişmeyen Grupların Morbidite Verileri

		BPD (+) ABH (-)			BPD (+) ABH (+)			p	
		Ort.±ss/ n-%		Medyan	Ort.±ss/ n-%		Medyan		
Süfaktan Tedavisi İhtiyacı Oranı	(-)	7		%11,5	0		%0,0	0,582	X ²
	(+)	54		%88,5	10		%100,0		
Sepsis	(-)	5		%8,2	0		%0,0	1,000	X ²
	(+)	56		%91,8	10		%100,0		
Toplam Sepsis Günü		16,1	±	10,1	13,5	21,8	± 6,8	21,0	0,016 ^m
PDA	(-)	36		%59,0	3		%30,0	0,087	X ²
	(+)	25		%41,0	7		%70,0		
NEK	(-)	48		%78,7	3		%30,0	0,002	X ²
	(+)	13		%21,3	7		%70,0		

^m Mann-whitney u test / X² Ki-kare test (Fischer test)

BPD olmayan bebeklerde ABH olan grupta doğum salonunda PBV uygulanma (n:8, %88,9) ve doğum salonunda entübasyon gereksinimi insidansı (n:7, %77,8) ABH olmayan gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p<0.05). BPD gelişmeyen bebeklerin yaşamın ilk 15 günü içerisinde elektrolit anomalisi görülme insidansı (n:7, %77,8), kan gazı anomalisi (n:8, %88,9), idrar çıkışında azalma (n:8, %80) ve kan basıncı anomalisi görülme insidansları (n:7, %70) ABH gelişen bebeklerde ABH gelişmeyenlere kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.05).

BPD gelişmeyen bebekler arasında ABH görülen grupta ilk 15 gündeki toplam entübasyon günü (9,6 ± 4,5 gün, medyan:9,0) ABH görülmeyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.05). Aynı zamanda BPD gelişmeyip ABH gelişen bebeklerde, ABH gelişmeyen bebeklere kıyasla RDS kliniğinin anlamlı olarak daha uzun sürdüğü (ort RDS düzelme süresi: 8,6 ± 5,6 gün,medyan: 8,0) saptandı (p<0.05).

BPD gelişmeyen bebeklerde ABH gelişen bebeklerdeki PDA insidansı (n:6, %66,7), sepsis görülme insidansı (n:9, %100) ABH gelişmeyenlere kıyasla anlamlı oranda yüksek saptanmakla birlikte (p<0.05), toplam sepsis günü bu iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi (p:0.807).

BPD olmayan bebekler arasında ABH olan 9 bebek yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatışı esnasında kaybedilmişti. Bu oran ABH olmayan BPD tanılı bebeklerden istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksekti (p<0.05).

5. TARTIŞMA

5.1. PREMATÜRE DOĞUMLAR

Prematüre doğum, infant ve çocukluk döneminde morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1990'larda ve 2000'lerin başında istikrarlı bir şekilde artan erken doğum oranı, 7 yıl boyunca her yıl azalarak şu anda yaklaşık %11,39'dur.(22) Ülkemizde de 2021 yılında 127.687 bebek prematüre doğmuştur. Bu oran aynı yıl doğan bebeklerin %12,2'sini oluşturmaktadır. Bu bebeklerin %88,5'i 32-36 haftalık iken, %11,5'i 32 haftanın altında dünyaya gelmiştir.(1)

Viabilite sınırı, şu anda gelişmiş ülkelerde yaklaşık 23 ila 24 hafta olarak kabul edilmektedir. Kız bebeklerde ortalama olarak erkek bebeklere göre daha iyi sağ kalım oranı olduğu bilinmektedir.(22)

Doğumda olgunlaşmamış veya yeterince farklılaşmamış organ sistemleri, hayatta kalmanın ve yaşam boyu organ işlevinin birincil belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Preterm doğumla ilişkili morbidite, yaşamın ileriki dönemlerine kadar uzanır ve çok büyük fiziksel, psikolojik sonuçlar ve ekonomik maliyetlerle sonuçlanmaktadır.

Prematüre doğum gebeliğin ani sonlandırılması olmanın yanında daha çok anne ve fetus için anormal, stresli ve inflamatuvar bir olay olarak kabul edilmelidir. Bu sebeple, terapi ve destekleyici bakım değişmeye devam ettiği için, son derece düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sağ kalımı ve yaşam kalitesi sürekli gelişmektedir.

Hastalık spektrumu; vasküler dallanma, akciğer, böbrek gelişimi gibi normal organogenezin kesintiye uğraması sonucunda olan gelişimsel değişiklikleri içerir. Bu tür kesintiler endotel disfonksiyonuna, hipertansiyona, proteinüriye ve insülin direnci gibi metabolik anormalliklere yol açabilmektedir.(48) Sekelleri ve mortaliteyi en aza indirme, büyümenin korunması, antioksidan ve anti inflamatuvar yollara odaklanan müdahaleleri içeren araştırma ve gelişmeler günümüzde de devam etmektedir.

Son birkaç dekatta çocuk sağlığı alanında yaşanan teknolojik ilerlemelere ve gösterilen çabalara rağmen, aşırı prematüre bebekler (gebeliğin 28 haftasından küçük) ve aşırı düşük doğum ağırlıklı bebekler (<1000 g), hala %30 ila %50 ile yüksek ölüm ve

sakatlık riski altındadır. Özellikle 1970'lerden 1990'ların başına kadar sürekli pozitif hava yolu basıncı, mekanik ventilasyon ve eksojen sürfaktanın kullanıma girmesiyle birlikte sağkalımın arttığı ve yenidoğan yoğun bakımının da gelişiminin hızlandığı bilinmektedir. Erken doğum eylemi sırasında antenatal steroidlerin rutin olarak uygulanması, 1990'ların sonunda neonatal mortalite ve morbiditeyi iyileştirmiştir.(22) Çalışmamızda 32 hafta ve 1500 gram altındaki bebeklerde yenidoğan yoğun bakım ünitesi takibi esnasında mortalite oranı %11,3 saptanmıştır.

Aşırı prematüre bebeklerin hayatta kalma oranının artması, ciddi akut ve kronik hastalıkların (örneğin, intraventriküler kanama [IVK], nekrotizan enterokolit [NEK], bronkopulmoner displazi [BPD], kronik akciğer hastalığı, ciddi görme bozukluğu, işitme bozukluğu, serebral palsy [SP] ve bilişsel gelişimde gecikme vb.) görülmesinde artışa yol açmıştır.

Eichenwald ve Stark, 1997 ile 2002 yılları arasında doğmuş bebekleri içeren bir kohort çalışmasında gebelik yaşının hayatta kalma üzerindeki kritik önemini, kısa dönemde komplikasyonsuz (NEK, BPD, şiddetli IVK) sağ kalım oranları üzerinden doğum ağırlıkları aralığının bir fonksiyonu olarak belirterek sistematik olarak belgelemiştir. (Doğum ağırlığı 501–750 g; yaklaşık %20, 751–1000 g; yaklaşık %50, 1001–1250 g; yaklaşık %70, 1251–1500 g; yaklaşık %90).(49)

1990 ve 2000li yılların başlangıcınca dek gözlenen iyileştirilmiş hayatta kalma oranının, sürekli olarak yüksek morbidite oranlarıyla birlikte olduğu sonucuna varılmıştır.(22) Daha yakın tarihli bir yayında, Stoll ve ark. benzer bir çalışmayı 22 ila 24 gebelik haftaları arasında doğan bebekleri de içerecek şekilde genişletmiş ve uzun dönem sonuçları değerlendirmek için bazı parametrelere (periventriküler lökomalazi, ROP > evre 3, erken/geç sepsis/menenjit, NEK, BPD ve şiddetli IVK) de yer vermiştir.(50)

Doğum ağırlıklarını baz alarak yaptıkları bir çalışmada Jeffrey ve ark., hayatta kalan bebeklerde gözlenen majör neonatal morbidite oranlarının, 501 ila 750 g ağırlığındaki bebekler için en yüksek oranda olduğunu ve artan doğum ağırlığı ile sıklığın azaldığını bulmuşlardır.(51) Aynı çalışmada 2000'den 2009'a kadar, erken sepsis, geç sepsis, kronik akciğer hastalığı ve şiddetli ROP dahil olmak üzere hayatta kalan 501 ila 1500 g ağırlığındaki bebekler için birçok bireysel majör neonatal morbidite oranlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüşler olduğu belirtilmiştir.

Abitbol ve Rodriquez, erken doğumun sağlık ve hastalığın "gelişimsel programlamasını" önemli ölçüde etkilediğini, böylece erken doğuma sekonder

organogenezdeki anormalliklerin yaşam boyu işlevi açıkça etkileyebileceğini belirtmişlerdir. (48)

Gelişimsel, öğrenme, davranışsal ve sosyal sorunları tespit etmek ve ele almak için uzun vadeli takip, bu erken gebelik yaşlarında doğan çocuklar için kritik öneme sahiptir. Akciğer ve beyindeki aşırı prematüreye sekonder gelişen değişikliklerdeki çarpıcı benzerlikler, bir organa fayda sağlayan ajanların ve tekniklerin diğerine de fayda sağlama olasılığının yüksek olduğunu göstermektedir.

Ortaya çıkan morbiditeler yenidoğan yoğun bakımı sürecinde zorluklara neden olmaklar birlikte; bebekleri ek teşhis, terapötik ve cerrahi müdahalelere maruz bırakmak; ailelerde psikolojik sıkıntıya neden olmak ve artan hastane yatış süresine ek olarak yeniden hastaneye yatış riski ve artan sağlık maliyetlerine sebep olması açısından önem arz etmektedir.

5.2. BPD EPİDEMİYOLOJİSİ

Son dekatlarda uygulamaya giren sürfaktan tedavisi, antenatal glukokortikoidler ve yeni ventilatör stratejileri dahil olmak üzere perinatal tıptaki büyük ilerlemelere rağmen, ventilasyon ve ek oksijen ile tedavi edilen prematüre doğan yenidoğanlarda sıklıkla, önemli bir morbidite ve mortalite ile ilişkili kronik bir akciğer hastalığı olan bronkopulmoner displazi (BPD) gelişmektedir.(52)

Günümüzde BPD'nin doğum ağırlığı 1200 g'dan fazla olan veya gebelikleri 30 haftayı geçen bebeklerde; tüm bu sayılan gelişmelerle birlikte sıklığında azalma olduğu bilinmektedir.(28) Sürfaktan tedavisi, antenatal glukokortikoidler ve 'nazik' ventilatör stratejileri ile daha büyük ve term doğan bebeklerde ciddi akciğer hasarının en aza indirildiği belirtilmiştir.(28)

İnfant dönemin kronik akciğer hastalığı (KAH), yenidoğan döneminde başlayan heterojen bir akciğer hastalıkları grubunun nihai ortak yolunu temsil etmektedir. Çoğunlukla tetikleyici faktör, genellikle prematüre doğumdan sonra gelişen kronik bir durum olan bronkopulmoner displazi (BPD) ve sürfaktan eksikliğine bağlı solunum sıkıntısı sendromu olarak görülmüştür.(24)

2004 ve 2007 yılları arasında doğan ADDA bebeklerin uzun dönem sonuçları incelendiğinde, optimal tedavi (örn., doğum öncesi steroidler, uygun doğum öncesi antibiyotikler, sürfaktan ile erken tedavi, "yumuşak" ventilasyon stratejileri, oksijen uygulamasının titiz bir şekilde izlenmesi) ile bile BPD'nin önemli bir morbidite olarak

devam ettiğini göstermektedir.(50) Edwards ve ark. doğum ağırlığı 1000 g olan bebeklerde BPD insidansını yaklaşık %30 olarak saptamışlardır.(53)

Stoll ve ark., 24 haftalık bir gebelikten sonra, tüm bebeklerde bir dereceye kadar BPD gelişebildiğini belirtirken (hafif, %26; orta, %35; ağır, %39), 28 haftalık gebelik grubunun %39'unda BPD gelişimi (hafif, %16; orta, %15; ağır, %8) saptamışlardır. (50) Starr ve ark. 24-27 gestasyon haftasında doğan bebekler arasında orta ve ağır BPD insidansını %67,1 (n:594) bulmuşlardır.(54)

Çalışmamızda 32 gestasyon haftası ve daha erken doğan ve/veya doğum ağırlığı 1500 gram ve altında olan bebeklerde BPD görülme insidansı %44,7 saptanmış olup 28 gestasyon haftasından önce ve sonra doğan bebeklerde insidans istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir. Ayrıca çalışmamızda genel olarak en sık hafif BPD görülmekle birlikte, yine gestasyon yaşı 28 haftaya göre gruplandırıldığında iki grup arasında evrelerin sıklığı anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu bulgular, diğer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur.

5.2.1. Antenatal Risk Faktörleri

Doğum öncesi faktörler, yapısal ve işlevsel gelişimin kritik aşamasında, olgunlaşmamış akciğeri, olumsuz olaylara sekonder gelişen hasarlara daha meyilli hale getirebildiği bilinmektedir.(29) BPD tanısı almış bazı bebeklerin başlangıçta daha az ciddi solunum sıkıntısı yaşadıkları göz önüne alındığında, agresif mekanik ventilasyon veya yüksek konsantrasyonda solunan oksijene ihtiyaç duymadan, risk faktörlerinin doğumdan önce tanımlanmasının önemi artmıştır.(29) Yapılan çalışmalar, oksijen ve/veya ventilasyon desteğine uzun süreli bağımlılığın oluşturduğu etkinin, doğum öncesi ve yenidoğan dönemindeki risk faktörleriyle birlikteliğine atfedilebileceğini göstermektedir.

Antenatal steroid tedavisi, aşırı düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda, daha az insensibl sıvı kaybı, azalmış hipernatremi insidansı (>150 milimol/L sodyum) ve daha erken diürez ve natriürez ile ilişkilidir.(25) Bu ilişki doğum öncesi uygulanan steroidin, epitel hücre olgunlaşmasını artırarak ve böylece cilt bariyer fonksiyonunu iyileştirerek bu değişikliklere neden olmasına dayandırılmıştır.(55)

Antenatal steroid tedavisi ayrıca, akciğer Na^+ , K^+ -ATPase aktivitesini artırarak, fetal akciğer sıvısının daha erken dönemde postnatal geri emilimine yol açarak hücre dışı hacimde artışa yol açmakta ve böylelikle hipernatremiyi önlemeye yardımcı olmaktadır.(55) Çalışmamızda 32 gestasyon haftası ve öncesinde doğan ve/veya doğum

ağırlığı 1500 g ve altındaki bebeklerde antenatal steroid tam doz uygulanma oranı %49 saptanmıştır.

BPD ile sonuçlanan hasar, muhtemelen birçok bebekte doğumdan önce (gebelik yaşına göre küçük doğum, koryoamniyonit öyküsü, tütün maruziyeti) değişen akciğer gelişimi olarak başlamakta, doğum salonunda canlandırma uygulamaları ile başlatılabilmekte ve daha sonra doğum sonrası maruziyetlerle (oksijen maruziyeti, mekanik ventilasyon, enfeksiyon) güçlenebilmektedir.(56) Bu hasarlanmaların inflamasyona neden olduğu belirtilmekle birlikte; kortikosteroidlerin BPD'nin insidansını ve şiddetini azaltabileceği görüşü bu olguya dayandırılmaktadır.(56) Kendi çalışmamızda BPD gelişen ve BPD gelişmeyen gruplar arasında antenatal steroid uygulanma oranı anlamlı ($p>0.05$) olarak farklılık göstermemiştir.

Prematüre doğmuş akciğerde doğumda solunumu başlatmak için gereken destekli ventilasyon; yüksek basınçlara, hacimlere ve oksijene maruziyet oluşturarak zarar verebilmektedir.(56) Hem ventilasyon hem de oksijen aracılı hasar başlangıçta, önceden var olan hasarı (örn: Koryoamniyonit) artırabilen veya oksijene sürekli maruz kalma ve ventilasyon aracılı hasar ile etkileyerek inflamatuvar yolları aktive etmektedir.(57)

Bancalari,1988 yılında yayınladığı bir çalışmada, özellikle koryoamniyonit olan annelerin bebeklerinde, kolonize olan bakterilerin inflamatuvar kaskadı başlatması sonucu çok sayıda sitokin, kemokin, prostaglandin mediatörlerinin; servikal olgunlaşma, erken doğum ve membran rüptürünü indükleyebilen birtakım biyoaktif maddelerin salınımını başlattığını ve inflamatuvar yanıtın yenidoğan bebek için nörolojik hasar ve serebral palsy, nekrotizan enterokolit ve BPD gibi olumsuz sonuçlara da neden olabileceğini öne sürmüştür.(58)

Koryoamniyonitin doğumdan önce akciğerde inflamasyona neden olabileceği; intrauterin gelişme geriliğinin akciğerin yapısal gelişimini engelleyebileceği ve preeklampsi gibi maternal vasküler hastalıkların, BPD riskini artırmak üzere fetal akciğer vasküler gelişimini bozabileceği belirtilmiştir.(56) Bizim çalışmamızda annede koryoamniyonit görülme sıklığı BPD gelişen bebeklerde %76,1 saptanmış olup BPD gelişmeyenlere kıyasla anlamlı farklılık göstermemiştir. Aynı şekilde IUGR görülme oranı BPD gelişen bebeklerde daha fazla olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir. Ancak BPD gelişen bebeklerin annelerinde preeklampsi görülme oranı gelişmeyenlere kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (%32,4, $p<0.05$).

5.2.2. Postnatal Risk Faktörleri

BPD'nin, ağırlıklı olarak aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülen, gebelik haftası/doğum ağırlığı azaldıkça insidansı artan, erkek cinsiyette daha sık, intrauterin veya doğum sonrası hayatta yaşanan bir akciğer hasarı sendromu olduğu belirtilmiştir.(56) Çalışmamızda da BPD gelişen bebeklerin gelişmeyenlere kıyasla daha düşük ortalama doğum ağırlığı ve gestasyon yaşına sahip oldukları saptanmıştır. BPD insidansı çalışmamızda cinsiyetler arasında farklılık göstermemiştir.

BPD'nin insidansı ve şiddeti, doğumda veya doğumdan kısa bir süre sonra mevcut olan değişkenlere (doğum ağırlığı, gebelik yaşı, cinsiyet, gelişme geriliği ve akciğer fonksiyonu) bağlı olarak değişmektedir. Bu değişkenler, doğumda akciğer gelişimi/olgunlaşmasının fetal durumu ile ilişkilendirilmiştir.(56) Starr ve ark. çalışmalarında gebelik yaşı azaldıkça BPD şiddetinin arttığını bulmuşlardır. Aynı çalışmada orta ve ağır BPD olan bebeklerin, BPD olmayan veya hafif BPD tanılı bebeklere göre daha düşük doğum ağırlığında (765,8 g'a karşı 864,5 g, $p = 0,001$), gebelik yaşında ($p < 0,001$) olduğunu saptamışlardır.(54)

BPD için substrat, gaz değişimini desteklemek için yeterli olgunlaşma (sakularizasyon ve yüzey aktif sürfaktan) olsa bile, yapısal olarak kesinlikle olgunlaşmamış olan çok erken doğmuş prematür akciğerdir.(56)

Genellikle tetikleyici faktörler sadece altta yatan bozukluklara ek olarak mekanik ventilasyon, barotravma ve oksijen toksisitesi gibi destekleyici tedavinin de etkileridir. Ciddi neonatal ve infant akciğer hastalıklarına yönelik bu agresif müdahaleler, genellikle beraberinde kronik pulmoner anormalliklerin çoğunu da getirmektedir.(24) Çalışmamızda bebeklerin yaşamın ilk 15 günü içerisindeki invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacını değerlendirdik. İlk 15 günde bebeklerin ortalama 7,2 gün invaziv mekanik ventilasyon desteğine ihtiyaç duyduklarını saptadık. Bu oran 28 gestasyon haftasına göre subgrup analizi yapıldığında anlamlı farklılık yoktu. Bununla birlikte BPD gelişen bebeklerde ilk 15 günde toplam invaziv mekanik ventilasyon süresi (ortalama 8,8 gün, $p: 0.001$) ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı oranı, BPD gelişmeyenlere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptadık.

De Paepe, Mao, Powell ve ark., 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada prematüre doğmuş bebeklerde kısa ve uzun süreli ventilasyonun pulmoner mikrovasküler büyüme ve gelişme üzerindeki etkilerini araştırmışlardır.(52) Ventilasyon ihtiyacı olan prematüre doğmuş bebeklerin pulmoner mikrovasküler gelişimi; yaşları eşleştirilmiş geç kontrol olgu

grubuyla karşılaştırıldığında uzun süreli ventilasyon uygulanan bebeklerde %60'a varan artmış endotel hücre hacmi ile önemli bir genişlemeye uğradığını bulmuşlardır.

Çalışmamızda ayrıca BPD gelişen ve gelişmeyen grup arasında doğum salonunda oksijen uygulanması ve doğum salonunda resüsitasyon uygulanması oranı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0.05$). Doğum salonunda PBV uygulanma gereksinimi ve doğum salonunda entübasyon gereksinimi BPD gelişen grupta (sırasıyla %80,3 ve %56,3) BPD gelişmeyen gruba (sırasıyla %54,5 ve %34,1) kıyasla anlamlı ($p<0.05$) yüksek saptanmıştır.

Seçilmiş perinatal değişkenler arasında, prenatal risk faktörlerinin (özellikle SGA), neonatal risk faktörleriyle birlikte, oksijene ve/veya pozitif basınçlı ventilasyon desteğine uzun süreli bağımlılığa katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. Shima ve ark., çalışmalarında BPD tanısı alan bebeklerde PDA ve sepsis sıklığına ek olarak SGA doğumun da anlamlı sıklıkta olduğunu belirtmiştir. Mevcut sonuçlar, oksijen ve/veya ventilasyon desteğine uzun süreli bağımlılığın doğum öncesi ve yenidoğan risk faktörlerinin birleşik etkilerine atfedilebileceğini göstermektedir. Özellikle çok değişkenli analizlerinde Shima ve ark. SGA'yı doğumda gebelik yaşı kontrol edildikten sonra BPD gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlamışlardır.(29)

Deneysel ve klinik çalışmalarda SGA ve/veya IUGR ile BPD/CLDI riskinin artması arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir ve akciğerlerdeki bu anormal yapısal ve fonksiyonel gelişimin, çeşitli büyüme faktörlerinin ve hormonların düzensizliği sonucu olabileceği öne sürülmüştür.(59–63) Buna ek olarak, intrauterin gelişme geriliği olan erken doğmuş bebeklerde akut ve kronik akciğer hastalığı riskinin artması için genetik bir yatkınlığın da nedensel faktörlerden biri olduğu öne sürülmüştür.

Shima ve ark., gebelik yaşı, doğum ağırlığı, gebeliğe bağlı hipertansiyon, erken membran rüptürü (P-PROM), antenatal glukokortikoid tedavisi, plasental patoloji ve patent duktus arteriosus (PDA) ve neonatal sepsis gibi neonatal komorbiditeler ve maternal komplikasyonları analiz etmişlerdir.(29) Söz konusu çalışmada neonatal sepsis; C Reaktif Protein (CRP)> 1mg/dL olması veya refrakter apne, termal instabilite ve zayıf periferik perfüzyon gibi klinik semptomların varlığıyla birlikte intravenöz antibiyotik kullanımı gerektiren klinik sepsis durumu olarak tanımlanmıştır.(29)

Yine aynı yazarlar, yaşamın ilk ayındaki PDA ve sepsis epizodlarının artan BPD riski ile yakından ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Yenidoğan dönemindeki bu tür risk faktörleri, olgunlaşmamış akciğerlere doğrudan zarar verebilmekte ve inflamatuvar süreçler

yoluyla anormal onarıma yol açabildiği bilinmektedir.(29) Rocha ve ark. ise klinik olarak anlamlı patent duktus arteriyozusun, BPD'yi anlamlı ölçüde artırdığını bulmuşlardır.(25)

Çalışmamızda BPD gelişen bebeklerdeki sepsis insidansı (%93) ve toplam sepsis süresi BPD olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Yine BPD olan bebeklerde hemodinamik olarak anlamlı PDA görülmesi insidansı (%45,1) BPD olmayan gruptan anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır. Shima ve ark. 32 haftadan küçük doğan ve BPD tanısı alan bebeklerde PDA insidansını %57 (n:30), sepsis insidansını ise %49 (n:26) bulmuşlardır (P <0.01).(29) Rojas ve ark. ise, doğum ağırlığı 500 ila 1000 gram arasındaki bebeklerde BPD tanısı alanlar arasında PDA insidansını %84, sepsis insidansını ise %79 bulmuşlardır (<0.001).(64) Elizabeth ve ark., BPD tanısı alan 36 bebeğin %72'sinde (n:26) PDA saptandığını ve 1250 gram altında doğanlarda bu insidansın %84'e yükseldiğini belirtmişlerdir.(65) Starr ve ark. BPD olan bebeklerde nekrotizan enterokolit (%9,1'e karşı %3,4, p = 0,003), intraventriküler kanama (%16,8'e karşı %6,9, p < 0,001) ve sepsis (%11,4'e karşı %2,4, p < 0,001) insidansını daha yüksek bulmuşlardır.(54) Literatürdeki verilerle kıyaslandığında çalışmamızda sepsis insidansı daha yüksekken, PDA insidansı daha düşüktür.

Rocha ve ark., yaşamın ilk haftasında serum potasyum, fosfor ve kreatinin değerlerindeki değişimin de bronkopulmoner displazi ile ilişkisi olabileceğini göstermiştir. (25) Yaptıkları çalışmada daha yüksek ortalama plazma kalsiyum değerleri, patent duktus arteriyozusun kendiliğinden kapanması ile ilişkilendirmişlerdir. Ancak bizim çalışmamızda bebeklerin elektrolit anomalileri ile BPD gelişim insidansı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu durum, tek başına elektrolit anormalliklerinin BPD için bir risk faktörü olmayabileceğini, ancak sıvı dengesizlikleri ile bulunduğunda anlamlı olabileceğini düşündürmektedir.

Fawke, Lum, Kirkby ve ark., yaptıkları bir çalışmada 25 gestasyon haftasından önce doğan çocuklarda 11 yaşında solunum morbiditesi ve fonksiyonel bozukluğun derecesini değerlendirmişlerdir.(66) Çalışma sonucunda ileri derece erken doğumdan sonra, bozulmuş akciğer fonksiyonu ve artan solunum morbiditesinin özellikle BPD' si olanlarda orta çocukluk dönemine kadar devam ettiği gösterilmiştir.

Önleyici tedbirler, doğumdan önce ve sonra akciğer hasarını en aza indirmeyi, çocukluk çağı boyunca uzun süreli gözlem, uygun tedavi ve takibi planlamakla birlikte ebeveynler ve çocuklar için sağlık eğitimini de içermelidir.(66)

5.3. ORGAN ÇAPRAZ ETKİLEŞİMİ

ABH genellikle akciğer, kalp, karaciğer, bağırsak ve beyin gibi organların hasarlarının bir komplikasyonu olarak ortaya çıkmaktadır, ancak son çalışmalarda edinilen bilgiler, hasarlı olan böbreğin de diğer organlarda işlev bozukluğuna neden olabileceğini destekler niteliktedir.(40) Çalışmamızda ABH'nin bebeklerde nekrotizan enterokolit ve patent duktus arteriozus insidansında anlamlı artışa yol açtığını saptadık ($p<0.05$). Benzer bulgular Starr ve ark.'ın çalışmasında da gösterilmiştir.(54)

Bu durum, akut böbrek hasarı (ABH), özellikle kritik hasta grubunda prognozu kötüleştiren ciddi bir problem olduğunu göstermektedir. Klinik olarak ABH, yükselmiş serum kreatinin değerleri (böbrek boşaltım fonksiyonunun bir belirteci) ve azalmış idrar çıkışına (idrar üretiminin kantitatif bir belirteci) göre değerlendirilmektedir.(40)

Yoğun bakımlarda yatan hasta grubunda ABH, sepsis, kanama, kardiyak cerrahi sonrası düşük debi veya kemoterapötik ilaç kullanımı gibi çok geniş spektrumlu faktörlere sekonder olarak gelişebilmektedir.(40) Bu çeşitli sebepler dünya çapında ABH insidansının yüksek olmasına katkıda bulunmaktadır. Çalışmamızda ABH gelişen bebeklerde sepsis insidansını %100 olarak saptamış olup, oranın istatistiksel olarak ABH gelişmeyen bebeklerden anlamlı şekilde yüksek olduğu sonucuna ulaştık.

Jetton ve ark. yaptıkları çok merkezli, çok uluslu gözlemsel kohort çalışmasında konjenital kalp hastalığı, sepsis ve hipoksik iskemik hasarı olan yenidoğanlarda; ekstrakorporeal membran oksijenasyonu alan bebeklerde ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ABH'nin yaygın olduğunu ve ABH'li yenidoğan ve çocukların, ABH olmayanlara göre daha kötü sonuçlara sahip olduğunu belirtmişlerdir.(5) Bu bulgular da çalışmamızın sonuçlarını destekler niteliktedir.

Aynı yazarlar, ABH olmayan bebeklerle karşılaştırıldığında ABH'si olan bebeklerin daha yüksek doğum ağırlığı kategorisine ait olduklarını ve hipoksik iskemik ensefalopati, nöbetler, konjenital kalp hastalığı, nekrotizan enterokolit ve cerrahi değerlendirme nedeniyle hastane yatışı oranlarını daha yüksek saptamışlardır.(5) Söz konusu çalışmada ABH'li bebeklerde prematürite veya sepsis nedeniyle değerlendirme oranları daha düşük saptanmıştır. Bizim çalışmamızda nekrotizan enterokolit insidansı ABH geçiren bebeklerde geçirmeyenlere kıyasla daha yüksek saptanmıştır ($p<0.05$).

Sutherland ve ark., ABH'li hastalar arasında hastane içi ölüm oranını %15,3 olarak belirtmişlerdir, ancak 1 aylıktan büyük çocuklarda (%31,3 vs %10,1, $p <0,001$) ve kritik

bakım ihtiyacı olan (%32,8 vs %9,4, $p < 0,001$) veya diyaliz (%27,1 vs %14,2, $p < 0,001$) gereken çocuklarda mortaliteyi daha yüksek saptamışlardır.

Aynı çalışmada; şok (olasılık oranı, 2,15; %95 güven aralığı, 1,95 - 2,36), sepsis (olasılık oranı, 1,37; %95 güven aralığı, 1,32 - 1,43), entübasyon/mekanik ventilasyon ihtiyacı (olasılık oranı, 1,2; %95 güven aralığı, 1,16) 1,25'e kadar), dolaşım sistemi hastalığı (olasılık oranı, 1,47; %95 güven aralığı, 1,32 - 1,65), konjenital kardiyak anomaliler (olasılık oranı, 1,2; %95 güven aralığı, 1,13 - 1,23) ve ekstrakorporeal destek ihtiyacı (olasılık oranı, 2,58; %95 güven aralığı, 2,04 ila 3,26) ABH ile ilişkilendirilmiştir.(35)

ABH'li çocuklar; daha uzun hastanede yatışları, daha uzun yoğun bakım ünitesi (YBÜ) kalışları ve daha fazla mekanik ventilasyon ihtiyacı riski ile karşı karşıyadırlar.(35) Ek olarak, ABH'den sağ kurtulan çocukların rezidüel renal anormallikler yaşaması olasıdır. Proteinüri, hipertansiyon ve azalmış glomerüler filtrasyon hızı gibi problemler ABH'den kurtulanların %60'ı kadarında devam edebilmektedir.(35)

Üremik toksin birikimi, metabolik asidoz, elektrolit dengesizlikleri ve sıvı yüklenmesi dahil olmak üzere böbrek yetmezliği semptomları, ABH'nin tipik olarak iyi bilinen ve yüksek mortaliteye katkıda bulunan sonuçları arasındadır.(40) Kendi çalışmamızda da ABH gelişen bebeklerdeki elektrolit anomalisi oranı, gelişmeyen bebeklere kıyasla yüksek bulundu (%57,9, $p:0.000$). Ayrıca çalışmamızda yaşamın ilk 15 gününde ABH görülen bebeklerde kan gazı anomalisi, idrar çıkışı anomalisi, kan basıncı takiplerinde anomali görülme oranı ABH görülmeyen bebeklere kıyasla anlamlı oranda yüksek görüldü. Literatürde bağımsız olarak bu parametrelerin değerlendirildiği daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır

5.4. ABH EPİDEMİYOLOJİSİ ve RİSK FAKTÖRLERİ

Akut böbrek hasarı (ABH), son yıllarda dünya çapında bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) sık görülen bir morbidite olan ABH'nin prematüre bebeklerdeki insidansı, tek merkezli bir çalışmada retrospektif ve prospektif verileri sonucunda %19 olarak belirtilmiştir.(6) Kendi tek merkezli gözlemsel kohort çalışmamızda 32 gestasyon haftası ve öncesinde doğan ve/veya doğum ağırlığı 1500 g ve altındaki bebeklerde yaşamın ilk 15 gününde ABH gelişim insidansı %11,9 saptanmış olup literatürdeki çalışmalarla uyumludur.

Doğumdan sonraki ilk haftalarda, serum kreatinin düzeyi, başlangıçta anneden gelen kreatinin yükü atıldığı için hızlı bir şekilde ve daha sonra kademeli olarak azalmaktadır. Bu yüzden tek bir serum kreatinin ölçümü, böbrek fonksiyonunun kaba bir tahmininden fazlasını sağlamamaktadır. Bu amaçla serum kreatinin düzeyinin zaman içindeki değişiminin gözlenmesi önerilmiştir.(25)

Böbrek yetmezliğinin yararlı bir klinik göstergesi, serum kreatinin değerinde doğum sonrası beklenen düşüşün gözlenmemesidir. Bu nedenle, mutlak değer yerine serum kreatinin düzeyindeki değişiklik dikkate alınmalıdır. Başlangıçta yüksek olan yenidoğan serum kreatinin düzeyi yaşamın ilk haftası boyunca azalır. Sürekli bir artış veya düşüşte başarısızlık, glomerüler filtrasyon hızında bir azalmanın göstergesidir.(25) Kan üre konsantrasyonu çok sayıda böbrek dışı faktörden de etkilenebildiği için böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde yeterli veri sağlayamaz. Nitekim yenidoğanlarda ABH'nin değerlendirilmesi için geliştirilen ve bizim de çalışmamızda kullanılan KDIGO sınıflaması bu durum göz önüne alınarak geliştirilmiştir.

Çalışmalar, pediatrik yaş grubunda görülen ABH epidemiyolojisinin son birkaç dekat içinde dramatik bir şekilde değiştiğini öne sürmüştür; sepsis, konjenital kalp hastalığı ve onkolojik hastalıkların, hastanede yatan hastalarda ABH'nin en yaygın nedenleri olarak, hemolitik üremik sendrom, glomerülonefrit ve primer böbrek hastalıklarının yerini aldığını belirtmektedir.(35)

Doğum ağırlığı 2500 gramın altında olan bebeklerde ileriki yaşamlarında kardiyovasküler hastalık ve böbrek hastalığı gelişme olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmiş olup ve bunun sebebinin intrauterin yaşamın erken dönemlerinde yaşanan kritik 'gelişimsel programlamanın' kesintiye uğraması olduğuna inanılmaktadır.(48)

32 gestasyon haftasından önce doğan bebeklerde yaptıkları çalışmada Starr ve ark. ABH gelişme insidansını %33 (546 bebeğin 181'i) bulmuşlardır.(3) Askenazi ve ark. ise doğum ağırlığı 1200 gramın altında ve gestasyon yaşı 31 haftadan küçük olan bebeklerde ABH gelişme insidansını %30 (122 bebeğin 36'sı) bulmuşlardır.(4) Koralkar ve ark.'nın doğum ağırlığı 1500 gram ve altındaki bebeklerde yaptıkları çalışmada bu oran %18'dir (229 bebeğin 41'i).(6) Çalışmamızda ABH insidansı literatürdeki çalışmalara kıyasla daha az olmakla birlikte, daha fazla sayıda hasta ile bu insidansın değişebileceğini öngörmekteyiz.

Koralkar ve ark., 1500 gramın altında doğan prematüre bebeklerde ABH ile mortalite arasındaki ilişkiyi insidans, sonuçlar açısından değerlendirmek amacıyla

yaptıkları prospektif bir çalışmada, sırasıyla 10, 10 ve 21'i evre 1, 2 ve 3'ü karşılayan 229 hastanın 41'inde (%18) ABH saptanmıştır.(6) Söz konusu çalışmada ABH'li bebekler daha düşük doğum ağırlığına (ortalama 702 g'a karşı 1039 g) ve daha düşük gestasyon yaşına (ortalama 25 haftaya karşı 28 hafta) sahip görülmüştür. ABH'li bebeklerin 1 ve 5 dakikalık Apgar skorlarının daha düşük olması ve umbilikal arteriyel kateter, mekanik ventilasyon desteği ve inotrop desteği ihtiyacı daha yüksek saptanmıştır.(6)

Çalışmamızda 32 gestasyon haftası ve öncesinde doğan ve/veya doğum ağırlığı 1500g ve altındaki bebeklerde en sık evre 2 ABH görüldü (%47,3). ABH saptanan bebeklerin gestasyon yaşları (ort. 26,8 hf) ve doğum ağırlıkları (ort. 759,7 g) ABH olmayan bebeklerden daha düşük bulundu ($p<0.05$). Ayrıca ABH olan grupta 5' Apgar skoru ABH olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$). Çalışmamızda ABH gelişen bebekler arasında ilk 15 gündeki invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı oranını (%84,2) ve ilk 15 gündeki toplam invaziv mekanik ventilasyon süresini (ortalama 11 gün) ABH gelişmeyen bebeklerle kıyasladık ve anlamlı olarak ilk grupta insidansları daha yüksek bulduk.

Askenazi ve ark. yaptıkları çalışmada ABH'li bebeklerin çoğunlukla erkek cinsiyette, daha düşük doğum ağırlığına ve daha düşük 5.dakika Apgar skoruna sahip, kord kan gazı pH'sı daha düşük, doğum odasında mekanik ventilasyona ihtiyaç duyma oranları daha yüksek saptanmıştır. Yine aynı çalışmada sağkalım, ABH olanlarda olmayanlara göre daha düşük saptanmıştır.(31) Starr ve ark. da 24 ila 27 gestasyon haftasında doğan bebeklerde yaşamın ilk 28 gününde ABH gelişen bebeklerin daha düşük doğum ağırlığına ($p<0.001$) ve 5' Apgar skoruna ($p<0.01$) sahip olduklarını ve bu bebeklerde doğum salonunda entübasyon ihtiyacının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır ($p<0,001$). (54)

Yaptığımız çalışmada ABH olan grupta doğumda PBV uygulanma oranı ABH olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). ABH görülen grupta doğum salonunda kardiyopulmoner resüsitasyon gereksinimi ve doğum salonunda entübasyon gereksinimi oranı ABH olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Çalışmamızda ABH insidansının cinsiyetler arasında farklılık göstermediği saptanmış olup kord kan gazı özellikleri açısından da belirgin farklılık saptanmadı.

Abosaif ve ark., 2005'te yayınladıkları çalışmalarında yoğun bakım ünitelerinde gözlemlenen ABH nedeni olarak hipotansiyon, sepsis ve toksik maruziyet gibi etkilerin birlikte hasarı olduğunu vurgulamışlardır.(67) Sepsis, ABH gelişimi için iyi bilinen bir risk faktörüdür ve yoğun bakım ünitelerindeki ABH vakalarının %35 ila %50'sine neden olduğu bilinmektedir.(68,69) Çalışmamızda yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan

prematüre bebeklerde sepsis insidansı %78,6 saptandı. ABH görülen hastalar arasında, sepsis olanlarda mortalite oranının olmayanlara kıyasla daha yüksek olduğunu belirten çalışmalar vardır. (67)

Shutherland ve ark., 1 aylıktan büyük çocuklar arasında şok ve sepsisin ABH ile yüksek oranda ilişkili olduğunu saptamışlardır.(35) Aynı çalışmada karaciğer hastalığı, solunum yetmezliği ve mekanik ventilasyon için de benzer ilişki öne sürülmüştür. Starr ve ark. da prematüre bebeklerde ABH gelişenlerin sepsis insidansını daha yüksek bulmuşlardır ($p<0.001$). (54)

Koralkar ve ark., aynı zamanda preeklampsi ve maternal hipertansiyon olan bebeklerde daha düşük oranda ABH geliştiğini bulmuşlardır. Söz konusu çalışmada ABH'li bebeklerin çoğunun doğum ağırlığının <750 g [41'in 29'u (%70)] ve gestasyon yaşının 26 gebelik haftasından erken olduğu [41'in 30'u (%73)] saptanmıştır. (6) Yine söz konusu çalışmada ABH ataklarının çoğunun yaşamın ilk haftasında meydana geldiği [41 vakanın 33'ü (%80,5)] öne sürülmüştür.(6)

Koralkar ve ark.'nın preeklampsi ve/veya maternal hipertansiyonu olan annelerden doğan bebeklerin ABH'den koruduğu bulgusu değerlendirildiğinde, bu verilerin ve diğer neonatal veri tabanlarının daha sağlam bir risk faktörü analizi, bulguların etiyolojisini aydınlatmak, koruyucu ABH mekanizmalarının patofizyolojisine ilişkin anlayışımızı geliştirebilmek açısından önem arz etmektedir.(6) Jetton ve ark.'nın yayınlamış oldukları çok merkezli çok uluslu gözlemsel bir kohort çalışmasında da ABH'li bebeklerin annelerinde kronik hipertansiyon veya preeklampsi olma veya steroid, antihipertansif ilaçları kullanma sıklığı daha düşük bulunmuştur.(5)

Benzer bir sonuç Askenazi ve ark.'nın 2013 senesinde yayınladıkları çalışmalarında da belirtilmiştir. Söz konusu çalışmada maternal preeklampsi ile neonatal ABH arasındaki negatif ilişkiyi belirtilmiştir.(31) Bu çalışmada ABH'li prematüre bebeklerin sadece %17'sinde annede preeklampsi olup, ABH olmayanlarda ise %35'lik maternal preeklampsi oranı saptanmıştır.

Askenazi ve ark. bu bulgu için iki farklı olası açıklama öne sürmüşlerdir.(31) Birincisi, preeklampsi primer olarak bir fetal/neonatal sorundan ziyade anne kaynaklı bir soruna bir yanıtı gösteriyor olabileceği, böylece prematüritenin ya da başlangıçtaki morbiditelerin sebebi bebek değil anne olabileceğini belirtmişlerdir.

Askenazi ve ark. tarafından öne sürülen diğer bir olasılık ise, preeklampsinin ABH üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olması ihtimalidir. Yazar bunu küçük ve tekrarlanan

iskemik olayların iskemik ön koşullamadan ötürü ABH'yi önleyebileceğini öne sürmüştür.(31) Literatürde benzer ön görüdeki çalışmalar mevcuttur.(70–72) Yine yazar tarafından öne sürülen üçüncü bir ihtimal ise preeklampsiye neden olan biyokimyasal durumların neonatal ABH'ye karşı koruma sağlıyor olması ihtimalidir. Çalışmamızda ABH olan ve olmayan gruplar arasında annede preeklampsi, GDM ve koryoamniyonit görülme oranı anlamlı olarak farklılık yoktu ($p>0.05$).

Jetton ve ark. ABH olan ve olmayan gruplar arasında oligohidramnios ve intrauterin büyüme geriliği oranları veya bebeklerin cinsiyeti açısından fark saptamamışlardır.(5) Aynı çalışmada maternal eklampsi, böbrek hastalığı, yasadışı uyuşturucu maruziyeti ve intrapartum komplikasyon öyküsü gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.(5) Çalışmamızda, ABH olan ve olmayan gruptaki IUGR görülme insidansı anlamlı farklılık göstermemiştir.

Gebelik yaşına göre gruplandırarak yaptıkları bir değerlendirmede Jetton ve ark., potansiyel karıştırıcıları kontrol edildikten sonra ABH durumunun, 22 haftadan 29 haftaya kadar doğan grup için artan ölüm olasılığı ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermişlerdir (düzeltilmiş OR 3.7, %95 CI 1.4 –9.7).(5) 29 hafta ile 36 hafta arasında doğan grup (5.1, 1.6–16.5) ve 36 hafta veya daha büyük doğan grupta (3.9, 1.2–13) da benzer ilişkiyi göstermişlerdir.(5)

Başka çalışmalarda da ABH'nin mortaliteyi yükselttiği ve diğer karıştırıcı faktörlerden bağımsız olarak da ölüm oranında artışa neden olduğunu göstermiştir.(73–75) Buna ek olarak ABH, çocuk ve yetişkinlerde endişe verici sıklıkta görülmekte olan kronik böbrek hastalığı için de önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır.(31) Yaptığımız çalışmada prematüre yenidoğanlarda yaşamın ilk 15 gününde ABH gelişmiş olan bebeklerde mortalite oranı (%57,9), ABH gelişmeyen gruba kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Koralkar ve ark.,ABH olan bebeklerde olmayanlara kıyasla ölüm oranının artmış olduğunu göstermişlerdir.(6) ABH'yi, 9.3'lük düzeltilmemiş tehlike oranı (unadjusted HR) (%95 GA, 4.1–21.0; $p = 0.001$) ile mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkili saptamışlardır. Aynı çalışmada mortalitenin diğer önemli belirteçleri arasında gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, preeklampsi varlığı, solunum desteği uygulanması, 1. dakika ve 5. dakika Apgar skorları yer almaktadır.(6)

Mathur ve ark. sepsisli term yenidoğanları prospektif olarak incelemiş ve ABH insidansını %26 saptamışlardır, bununla birlikte ABH olmayanlara kıyasla ABH olanlarda

daha yüksek ölüm oranı olduğunu belirtmişlerdir. (76) (Söz konusu analizde olası karıştırıcı faktörler için herhangi bir düzeltme yapılmamıştır.) Kendi çalışmamızda ABH görülen bütün bebeklerde sepsis mevcuttu.

Ricci ve ark. tarafından 20.000 yetişkin hastayı içeren geniş bir meta-analizde; hafif, orta ve şiddetli ABH için sırasıyla 2.4, 4.2 ve 6.4'lük ayarlanmış rölatif ölüm riski gösterilmiştir (tümü için $p=0.0001$). (77) Koralkar ve ark. ABH ile mortalite arasında benzer bir artış saptamışlardı ancak ABH evresi ile mortalitede artış arasında ilişki bulamamışlardır. (6)

Sonuç olarak akut böbrek hasarı ÇDDA'da yaygın görülmektedir ve demografik özellikler, komorbiditeler ve müdahaleler kontrol edildikten sonra yüksek bir mortalite ile ilişkilidir. (6) ABH geliştiren bebeklerin çoğu aşırı derecede prematüre olup ve yaşamın ilk haftasında ABH geliştirmişlerdir. (6) ABH'nin etkisini önleme ve iyileştirme çabaların, bu hassas popülasyondaki sonuçları iyileştirmesi muhtemeldir. Akut böbrek hasarına neden olan değiştirilebilir risk faktörlerinin (örn. nefrotoksik ilaçlar) veya olumsuz sekellerin (örn. aşırı sıvı yüklemesi) erken tanımlanmasının morbidite ve mortaliteyi potansiyel olarak azaltacağı ön görülmektedir. (32) Bu bulguları doğrulamak için büyük çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.4.1. Sıvı Tedavisi ve Sıvı Fazlalığının Önemi

Yaşamın ilk haftası, çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar için kritik bir geçiş dönemidir. Bu süre zarfında, sıvı ve elektrolit dengesizlikleri birçok organ ve sistemi etkileyebilmektedir. (25) Özellikle mekanik ventilasyon, inflamasyon ve patent duktus arteriozus sebebiyle olan soldan sağa şantın da etkilediği akciğerler; bu sıvı ve elektrolit dengesizliğinin vereceği hasara oldukça yatkındır. Çalışmamızda 32 gestasyon haftası ve öncesinde doğan ve/veya doğum ağırlığı 1500 g ve altındaki bebeklerde yaşamın ilk 15 günündeki elektrolit değerleri incelenmiştir. Çalışmaya alınan bebeklerin %21,4'ünde yaşamın ilk 15 gününde en az bir elektrolit anomalisi görülmüş olup en sık hiponatremi (%58,8) saptanmıştır.

Çok düşük ve aşırı düşük doğum ağırlıklı prematüre yenidoğanlarda sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanmasını zorlaştıran bazı sorunlar mevcuttur. (25) Bu sorunlardan biri zayıf epidermal bariyer fonksiyonudur. İnce, jelatinimsi cilt, deriden buharlaşma ile sıvı kaybını kolaylaştırarak yaşamın ilk birkaç gününde ciddi elektrolit bozukluklarına neden olabilmektedir. (25) Bununla birlikte, yaşamın ilk haftasından sonra cilt bariyeri olgunlaştıkça dehidratasyon riski azalmaktadır. İkinci bir endişe alanı da akciğer ödemidir.

Verilen sıvı tedavileri akciğerlerde sıvı birikimine ve dolayısıyla BPD'nin patogenezeine de katkıda bulunabilmektedir.(25)

Yüksek sıvı alımının, klinik olarak anlamlı patent duktus arteriozus ve konjestif kalp yetmezliği gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(78,79) Bunun da BPD'nin patogenezeine de katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür. Ancak Rocha ve ark.(25) yaptıkları çalışmada klinik olarak anlamlı patent duktus arteriozusun BPD için bir risk faktörü olduğu fikrini desteklemekle birlikte artan sıvı alımı veya azalan kilo kaybı ile patent duktus arteriozus arasında bir ilişki bulamamışlardır.

Valentine ve ark., 1 aylıktan büyük çocuklarda yaptıkları bir çalışmada, akut akciğer hasarı olan çocuklarda takibin 3. gününde artan sıvı dengesi, bağımsız olarak daha az ventilatörsüz gün ile ilişkili bulunmuştur.(46) Arıkan ve ark. da aşırı sıvı yüklemesinin mekanik ventilasyon süresindeki artışla ilişkili olduğunu bulmuşlardır(45). Santschi ve ark. da benzer bulguları vurgulamış olup kritik hasta bakımındaki sıvı dengesinin pulmoner sonuçlar ile ilişkisini göstermiştir.(80)

Oh ve ark., tarafından 1382 aşırı düşük doğum ağırlıklı bebekten oluşan retrospektif bir kohort çalışmasında, yaşamın ilk 10 gününde daha yüksek sıvı alımının ve daha az kilo kaybının, artan BPD riski ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.(81) Çalışmamıza dahil edilen bebeklerin yaşamın ilk 15 günündeki ortalama total günlük sıvı alımını değerlendirmiş olup BPD gelişen bebeklerde anlamlı olarak daha yüksek miktarda (130 ml/kg/g, p:0.003) sıvı alımı olduğunu saptadık. Bu bulgular literatürdeki birçok çalışmayı destekler niteliktedir.

Bell ve Acarregui, sıvı alımının doğum sonrası kilo kaybı ve neonatal morbidite riski üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmalarında, kısıtlı su alımının doğum sonrası kilo kaybını önemli ölçüde artırdığını ve patent duktus arteriozus ve nekrotizan enterokolit riskini önemli ölçüde azalttığını bulmuşlardır.(82) Ayrıca söz konusu çalışmada BPD, kafa içi kanama ve ölüm riskinin azalmasına yönelik bir eğilim bulunmuştur. Bizim çalışmamızda BPD gelişen bebeklerin postnatal 15.gündeki tartıları değerlendirildiğinde %67,6'sı doğum tartısını aşmış (> doğum ağırlığı + doğum ağırlığının %5'i) bulunmuş olup, bu oran BPD olmayan bebeklerden anlamlı olarak yüksek saptanmamıştır. Ancak aşırı sıvı verilmesinin BPD için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

5.4.2. ABH'nin BPD ve Sıvı Fazlalığı ile İlişkisi

Böbrek vücuttaki başlıca boşaltım organı olup öncelikle sıvı ve iyon dengesinin düzenlenmesinden sorumludur. Prematüre doğan bebekler, herhangi bir sıvı hacmini veya iyon fazlalığını filtrelemek için küçük bir glomerüler yüzeye sahip ve belirgin şekilde olgunlaşmamış böbreklere sahiptirler.(25)

Antenatal steroidlerin renal hücre farklılaşmasını ve renal otoregülatuar mekanizmaların olgunlaşmasını artırdığı ve bunun da tübüler boşaltım kapasitesinde artışa neden olduğu bilinmektedir.(25) Böylece böbrek, hücre dışı sıvıdaki artışa sodyum atılımını artırarak yanıt verir, bu da daha erken natriürece ve ekstraselüler sıvı hacminin düşmesine yol açar.(25) Normal bir ekstraselüler hacime ulaşıldığında ise renal sodyum atılımı azalır. Bu mekanizmanın olgunlaşmasıyla daha az negatif bir sodyum dengesi ortaya çıkar.(25) Bizim çalışmamızda antenatal steroid uygulamasının ABH gelişimi ile arasında ilişki saptanmamıştır.

Son on yılda yapılan çalışmalar, sıvı yüklenmesinin pediatrik ve erişkinlerde ABH'li hastalarda mortalite ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşmıştır.(31) Bu potansiyel olarak değiştirilebilir risk faktörü, herhangi bir yenidoğan popülasyonunda tam olarak değerlendirilmemiştir. Yenidoğanlarda yapılan bazı çalışmalarda veriler, prematüre bebeklerde aşırı sıvı yüklenmesinin kronik akciğer hastalığı açısından yüksek riske sebep olduğuna işaret etmektedir.(83,84)

Askenazi ve ark., gestasyon yaşı 34 haftadan büyük ve doğum ağırlığı 2000 gramdan büyük olan bebeklerde yaptıkları çalışmalarında ABH gelişen bebeklerde hayatın ilk 3 günündeki sıvı yüklenmesinin ABH gelişmeyenlere kıyasla daha yüksek oranda olduğunu saptamışlardır.(31) Yaptığımız çalışmada, 32 gestasyon haftası ve öncesinde doğan ve/veya doğum ağırlığı 1500 g ve altındaki ABH gelişen bebeklerde edindiğimiz verilerde yaşamın ilk 15 gününde alınan toplam sıvı miktarı ve yaşamın 15.günündeki tartıları arasında ABH gelişmeyenlere kıyasla anlamlı farklılık saptamadık.

5.5. ABH- BPD İLİŞKİSİ

ABH'nin yetersiz sıvı homeostazı, anjiyogenez düzensizliği ve asit baz ve elektrolit dengesinde bozulmalar dahil olmak üzere birçok mekanizma yoluyla akciğer fonksiyonunu olumsuz etkilediği bilinmektedir.(54) Bu etkiler, ekstraselüler sıvıya, sekonder inflamatuvar yanıt, artmış kapiller-alveoler geçirgenliğe ve bozulmuş epitel bütünlüğüne yol açarak kötüleşen akciğer disfonksiyonu ve bozulmuş gaz değişimine sebep olmaktadır.

Yapılan çalışmalarda ABH ile kardiyak bypass uygulanan bebeklerin daha uzun mekanik ventilasyon süresine sahip olduğunu ve ABH'li çocukların daha şiddetli akut solunum sıkıntısı sendromuna sahip olduğu öne sürülmüştür.(54)

Akut böbrek hasarı olan hastalarda pulmoner ödem gibi komplikasyonlar gelişebilmekte ve bunun sonucu olarak solunum yetmezliği gelişerek mekanik ventilasyon ihtiyacı gerekebilmektedir.(41) Bu etkileşimin, immün sistem mediatörlerinin artışı ile ortaya çıkan inflamatuvar reaksiyonlar, oksidatif stres ve akciğerlerde damar geçirgenliğinin artmasına sekonder olduğu düşünülmektedir.

Akciğer kaynaklı böbrek hasarının mekanizması olarak böbreklerin kan dolaşımına salınan kimyasala mediatörler tarafından zedelenmesi belirtilmiştir.(41) Ayrıca, böbrekler oksijen değişikliklerine karşı son derece hassastırlar ve az miktarda hipoksi dahi böbreklerin oto regülasyon mekanizmalarını kaybetmesine neden olabilmektedir.(41) Benzer şekilde akut akciğer hasarına sekonder gelişen hiperkapni, renal vasküler ağda vazokonstrüksiyona yol açmakta ve renal anjiyotensin aldosteron sisteminin aktivasyonuna sebep olmaktadır.

Hasarlı böbrek ve kalp, akciğer, karaciğer, beyin ve bağırsak dahil olmak üzere diğer organlar arasındaki iletişimin inflamatuvar sitokinler ve immün hücreler aracılığıyla olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur.(40)

Solunum organı olarak akciğerin fonksiyonları, sadece gaz değişimi ile sınırlı olmayıp aynı zamanda immün modülatör, hematopoetik, sekretuar ve metabolik fonksiyonları da içermekte ve fizyolojik koşullar altında bu durum böbrek ve akciğer çapraz etkileşiminde rol oynamaktadır.(40) Örneğin, pulmoner vasküler endotel hücrelerinden salgılanan mediatörlerden bazıları doğrudan veya dolaylı olarak böbrek fonksiyonlarını düzenlemek üzere çeşitli sinyal yollarıyla kan akımı, glomerüler filtrasyon hızı, glomerüler ve tübüler fonksiyonlar, renin salgılanması ve daha bir çok patofizyolojik süreçte böbrek üzerinde etki gösterir.

Ek olarak, akciğer ve böbrekler, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) üzerinden kan basıncı regülasyonu ve kallikrein-kinin yoluyla bikarbonat ve karbon dioksit konsantrasyonunu düzenleyerek sıvı asit-baz dengesi sağlamak üzere birlikte çalışırlar.(40)

Patolojik koşullar altında, böbrek-akciğer çapraz etkileşim mekanizmaları arasında, inflamatuvar yanıt (örn. dengesiz immün yanıt ve artmış inflamatuvar sitokinler, vb.) ve böbrek veya akciğer hasarının neden olduğu sıvı dengesinin bozulması (örn. aşırı sıvı yüklenmesi, üremik toksin retansiyonu, hipoksi ve hiperkapni vb.) gösterilmiştir.(40)

ABH'nin akciğer üzerindeki olumsuz etkileri esas olarak artan solunum yetmezliği, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ve buna bağlı olarak solunum sistemi komplikasyonlarını içermektedir.(41,72,85,86) Chertow ve ark. ABH'li hastaların ABH olmayanlara kıyasla iki kattan fazla solunum yetmezliği geliştirme olasılığı ve yaklaşık üç katı daha fazla ölüm oranı olduğunu bulmuştur.(87) Vieira ve ark. yaptıkları çalışmada ABH'li hastalarda daha uzun invaziv mekanik ventilasyon ve mekanik ventilasyondan ayrılma süresi olduğunu bulmuşlardır.(88) Çalışmamızda da benzer sonuca ulaşılmış olup bu verinin akciğer disfonksiyonunun düzelmesinin de böbrek hasarından etkilendiği konusunda fikir verici olduğu düşünülmüştür.

Akciğerler ve böbrekler arasında birçok yapısal benzerlik olmakla birlikte fizyolojik ve patolojik olaylarda da fonksiyonel olarak iki organ arasında sıkı bir bağlantı söz konusudur.(41) Bu benzerlik ve bağlantılar şu şekilde açıklanabilir; ilk olarak, alveolar epitel hücreleri, renal tübüller ile polarizasyon (apikal ve bazolateral), sodyum ve su kanalları lokalizasyon ve türleri açısından benzerlik göstermektedir. İkincisi, normal koşullar altında uygun vasküler tonusun sağlanması, eritropoetin üretimi, su-elektrolit ve asit baz dengesinin sağlanması için böbrek ve akciğerin koordine çalışması gerekmektedir.(41)

Akut böbrek hasarı (ABH) olan hastalarda pulmoner ödem, solunum yetmezliği, mekanik ventilasyon gereksinimi, sepsis, kalp yetmezliği, immün bozukluklar gibi böbrek dışı birçok komplikasyonlar görülür.(41) Bu sürece neden olan inflamasyon aktivitesinin renal tübüler epitel aracılığıyla böbrekler tarafından düzenlendiği bilinmektedir.

ABH hastalarında renal tübüler epitel hücreler, hücre yaralanması ve ölümünün ana bölgesini temsil etmekle birlikte lokal ve sistemik inflamasyonu etkileyen önemli mediatörlerin ana kaynağı olarak görülmektedir.(41) Bununla birlikte böbrek fonksiyonu bozulduğunda normalde böbrek tarafından kandan temizlenen birçok artık birikerek hücrelerde işlev bozukluğuna yol açar.

ABH, akciğerlerde artmış geçirgenlik, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve oksidatif stres artışı ile ilişkilidir.(12) Akciğerler çok geniş bir kılcıl damar ağına sahip olması nedeniyle kimyasal mediyatörlerin hasarına karşı çok hassastır.

Akciğer hasarının da böbrek hasarını tetikleyebileceği bilinmektedir, bunda en önemli sebeplerden birisi böbreklerin minimum oksijen değişikliklerine oldukça duyarlı organlar olmasıdır.(41) Henle kulpu ve proksimal tübüller gibi bazı böbrek segmentleri, düşük kan akışı ile çok yüksek oksijen tüketimi yapma özelliğine sahiptir. Bu özelliğiyle

bu segmentlerin hipoksi durumunda hasar açısından yüksek riskli bölgeler olduğu sonucuna ulaşılabilir.

Normal koşullar altında optimum performans sağlayan bir perfüzyon oto regülasyon mekanizması metabolik ihtiyacı karşılayacak oksijen sunumu sağlamasına rağmen akut akciğer hasarı sırasında bu mekanizma yetersiz kalmaktadır.(12) Dahası hipoksinin böbrek kan akımını azalttığı ve böbrek fonksiyonunun bozulmasına katkı sağladığı bilinmektedir.(41)

Ek olarak, hiperkapni renal kan akışını, renal vazokonstriksiyonu uyarak doğrudan ve yüksek pCO_2 'ye sekonder sistemik vazodilatasyon ile indirekt olarak etkiler. Bu durumda sistemik vazodilatasyon renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini aktive ederek renal vazokonstriksiyona neden olur.(41) Böylelikle, uzun süren akciğer hasarının neden olduğu hiperkapninin uzun vadeli etkisi glomerüler filtrasyonda azalma olarak kendini göstermektedir.

Ricci ve ark., ABH hastalarında mekanik ventilasyon desteği gerektiren solunum yetmezliği gelişme oranını ABH olmayanlara kıyasla iki kat fazla saptamıştır.(89) Faubel ve ark., ABH hastaları arasında mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ve olmayan gruptaki mortalite oranını sırasıyla %80 ve %26 saptamıştır.(90)

Farklı çalışmalarda ABH'nin neden solunumsal hasara neden olduğuna ilişkin iki olası açıklama üzerinde durulmuştur.(89,90) Bunlardan ilki bu hastaların daha agresif sıvı tedavisine maruz kalmaları ikincisi ise bu hastalarda ABH olmayanlara kıyasla daha şiddetli sistemik inflamatuvar yanıtın mevcut olması olarak gösterilmiştir.

Mekanik ventilasyonun (MV) böbrek fonksiyonu üzerindeki olumsuz etkisi hemodinamik ve nörohormonal negatif etkiler, kan gazı anormallikleri ve baro travmaya sekonder olarak indüklenebilir.(12) Bu yaşamsal destek, gaz değişimini sağlamak için gerekli olan aşırı ventilasyon basıncı nedeniyle artan sağ kalp art yükünün bir sonucu olarak kalp debisinde azalmaya neden olmaktadır. Kalp debisinin azalması da glomerüler filtrasyonda bir azalma ile sonuçlanır.(41)

Ek olarak MV tarafından indüklenen nörohormonal değişiklikler, örneğin sempatik sistemin aktivasyonu, atriyal natriüretik peptitin inhibisyonu ve RAAS'ın aktivasyonu yoluyla sıvı retansiyonuna ve renal perfüzyonun azalmasına katkıda bulunabilir.(12,89) Bunun en önemli nedeni pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP) olarak gösterilmiştir.(12,89)

Akker ve ark.(91) yaptıkları çalışmada MV'nin ABH insidansı 3 kat artırdığını bulmuşlardır. Ventilasyon uygulanan kritik hastalarda ABH; böbreklerin önceden var olan renal hasar veya mekanik ventilasyon ve/veya çoklu etmenler (örn. iskemi, sepsis, nefrotoksik ajanlar) sonucu azalmış kompanzasyon mekanizmasının bir sonucu olduğu düşünülmektedir.(14) MV'nin neden olduğu hemodinamik değişikliklere ve sistemik mediatör salınımına dair güçlü kanıtlar vardır.(91)

Tarafımızca 32 gestasyon haftası ve öncesinde doğan ve/veya doğum ağırlığı 1500gr ve altındaki bebeklerle yaptığımız çalışmada BPD gelişen bebekler içerisinde ABH gelişen grupta ilk 15 gündeki invaziv mekanik ventilasyon oranı ve toplam entübasyon süresi anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Bu durum, invaziv mekanik ventilasyonun ABH için bir risk faktörü olabileceğini göstermekte olup literatürdeki verilerle de uyumludur.

Akciğerler için fazla sıvının oksijenlenmenin kötüleşmesiyle ilişkili olduğu, daha az vantilatörsüz gün ve daha uzun yoğun bakım ünitesi yatışlarıyla alakalı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.(92)

Dodd-o ve ark.'nın yaptıkları hayvan deneyinde elde ettikleri veriler, mekanik ventilasyon ile ABH arasında, akciğerin travmaya duyarlılığının travmanın büyüklüğüne göre değiştiği ve ABH tarafından, pulmoner nötrofil aktivitesinin modifikasyonunu içerebileceği karmaşık bir etkileşimin varlığını desteklemektedir.(9)

Grigoryev ve ark. ABH'nin güçlü bir inflamatuvar yanıtı yol açtığı ve böbrek ve akciğerde farklı genomik değişiklikler ürettiği hipotezini test etmişlerdir.(8), Klinik çalışmalar ABH ile ekstrarenal organların disfonksiyonu arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuş ve daha yakın zamanda yapılan hayvan araştırmaları ABH'nin uzak organ disfonksiyonu üzerinde önemli bir nedensel etkisi olduğunu göstermiştir.(8)

Deneysel veriler ABH'nin doğrudan pulmoner inflamasyona ve tuz ve su taşıyıcılarında anormalliklere yol açtığını göstermiştir.(10) Ek olarak ABH, bu akciğer değişikliklerine aracılık edebilen serum sitokin ve kemokinlerinde de sistemik bir artışa yol açar ve akciğerdeki sekonder bir hasarın zamanlamasına ve özelliklerine bağlı olarak ABH'nin, mekanik ventilasyona verilen hasar yanıtını da değiştirebileceği düşünülmektedir.(10)

Hassoun ve ark. iskemik ABH kaynaklı akciğer disfonksiyonunun araştırıldığı bir fare modelinde potansiyel mekanizmaları şu şekilde incelemişlerdir; ilk olarak ABH'nin apoptoz genlerinde belirgin bir up-regülasyonu indüklediğini, ikincisi kaspaz-3 up-

regülasyonu ile belirlenen ABH'nin indüklediği pulmoner endotelial apoptozu varlığını, üçüncüsü antiapoptotik ajan uygulanması sonrası akciğer apoptozu ve endotel bariyer disfonksiyonunun azaldığını ve son olarak hücre ölümü reseptörü TNFR1'in hedeflenen delesyonu sonucu pulmoner endotel apoptozu azalıp ABH'li deneklerde bariyer disfonksiyonunu iyileştirdiğini göstermişlerdir. (10)

Hoke ve ark. yaptıkları çalışmalarında iskemi veya bilateral nefrektomiden kaynaklanan ABH sonrası akciğer hasarının, kardiyojenik olmayan pulmoner ödem ve inflamasyon ile karakterize olduğunu göstermiştir. (11) Ayrıca söz konusu çalışma, böbreğin pulmoner hasar mediatörlerinin üretiminde ve eliminasyonunda önemli bir rol oynadığını ve bu mediatörlere uzun süre maruz kalmanın pulmoner hasara katkıda bulunduğunu göstermektedir.(11) Bu veriler, sistemik sitokinlerin ve pulmoner homeostazın düzenlenmesinde böbreğin kritik rolünü vurgular niteliktedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar ABH ile diğer organlar arasında immün, inflamatuvar ve çözünür mediatörlerin metabolizmasındaki dengesizliklerden dolayı ortaya çıkan etkilere bağlı olarak gerçekleşen birçok olumsuz çapraz etkileşim olabileceğini göstermektedir.

Hem klinik hem de laboratuvar çalışmaları, hasarlı böbrek ile akciğer, karaciğer, kalp, bağırsak, beyin ve hematolojik sistem gibi uzak organlar arasında çok karmaşık çapraz etkileşim mekanizmaları olduğunu göstermiştir.(93)

Starr ve ark., ABH'li bebeklerde orta ve ağır şiddette BPD görülme insidansını ABH olmayanlara kıyasla (%74,3'e karşı %63,5, $p < 0,001$) daha yüksek bulmuşlardır.(54) Aşırı prematüre bebeklerle ilgili bu büyük çok merkezli çalışmada ABH'li bebeklerde, özellikle şiddetli ABH'de orta ve ağır şiddette BPD veya ölüm riskinin artmış olduğu gösterilmiştir.(54)

32 gestasyon haftası ve öncesinde doğan ve/veya doğum ağırlığı 1500gr ve altındaki bebeklerle yaptığımız araştırmamızda ABH gelişen bebekler arasında BPD görülen bebeklerin toplam sepsis gününü BPD görülmeyenlere kıyasla daha yüksek bulduk ($p < 0.05$). Bu bebekler arasında gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, 5' Apgar skoru, antenatal steroid kullanımı, ortalama toplam günlük sıvı miktarı, tartı farklılıkları, pnömoni insidansı, hemodinamik olarak anlamlı PDA varlığı, NEK insidansı, yaşamın ilk 15 günündeki toplam entübasyon süresi gibi parametreler kıyaslandığından anlamlı farklılık saptamadık.

Çalışmamızda ABH gelişmeyen bebekler arasında BPD gelişenlerin daha küçük gestasyon yaşına, daha düşük doğum tartısına, daha düşük 5'Apgar skoruna sahip

oldukları; daha fazla sepsis, pnömoni PDA, NEK tanısı aldıkları görüldü. Aynı zamanda ABH olmayan bebeklerde ortalama günlük sıvı miktarı BPD olan grupta daha fazlaydı ($p<0.05$).

Bu çalışmamızda ABH görülmeyen bebekler arasında BPD gelişen bebeklerdeki pnömoni insidansı ve toplam pnömoni günü, annede preeklampsi görülme oranı, doğum salonunda PBV veya entübasyon ihtiyacı oranları, ilk 15 günde elektrolit anomalisi ve kan gazında bozulma görülme oranı anlamlı olarak BPD olmayan gruba göre yüksekti ($p<0.05$). Koryoamniyonit insidansı açısından iki grupta anlamlı farklılık görülmedi.

Yine iki grubu kıyaslandığımızda, yaşamın ilk 15 gününde idrar çıkışında anormallik görülme insidansı, kan basıncında anormallik görülme insidansı ve nefrotoksik ilaç kullanım oranı ABH gelişmeyen ancak BPD gelişen grupta, BPD gelişmeyen gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$).

Çalışmamızda BPD gelişen bebeklerde ABH gelişenlerin daha düşük gestasyon yaşı ve doğum tartısına sahip oldukları, 5' Apgar skorunun daha düşük olduğu görülmüştür ($p<0.05$). BPD tanısı alıp ABH görülen bebeklerde mortalite oranında anlamlı artış olmamıştır. Bu iki grup kıyaslandığında sepsis ve NEK oranının ABH tanısı alanlarda anlamlı olarak yüksek olduğu ortaya çıkmıştır.

Bu çalışmada BPD gelişen bebeklerde ABH gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında anneden preeklampsi, PBV uygulanma ihtiyacı, doğum salonunda entübasyon ihtiyacı oranı ve ilk 15 günde elektrolit anomalisi yaşanması insidansı anlamlı olarak farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). BPD gelişen bebekler arasında ABH gelişen bebeklerde gelişmeyenlere kıyasla kan gazı anomalisi görülme sıklığı, idrar çıkışında azalma oranı, kan basıncı anomalisi görülme oranı ABH gelişmeyen gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Literatürde benzer değişkenlerin kıyaslandığı yeterli veri saptanamamıştır ($p<0.05$).

Çalışmamız sonucunda BPD gelişmeyen bebeklerin ABH görülenlerinde sepsis insidansı, hemodinamik olarak anlamlı PDA insidansı, mortalite oranı, doğum salonunda PBV veya entübasyon ihtiyacı daha yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Aynı zamanda bu bebeklerin yaşamın ilk 15 günü içerisinde elektrolit anomalisi görülme insidansı, kan gazı anomalisi, idrar çıkışında azalma ve kan basıncı anomalisi görülme insidansları ABH gelişen bebeklerde ABH gelişmeyenlere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda ABH, prematüre bebeklerde doğumda daha fazla canlandırma ihtiyacı, daha fazla invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı, daha az ventilatörsüz gün, daha yüksek sepsis, PDA, NEK insidansı ile ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda postnatal ilk haftalarda daha sık sıvı-elektrolit dengesizliği, kan basıncı ve hemodinamik bozukluklar ile ilişkili görülmüştür.

BPD görülen bebeklerde doğumda daha fazla canlandırma ihtiyacı, daha fazla invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı, daha az ventilatörsüz gün, daha yüksek sepsis, pnömoni, PDA, NEK insidansı ile ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda BPD görülen bebeklerde ortalama total günlük sıvı miktarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu da fazla sıvının hayatından bu dönemde BPD açısından risk oluşturduğunu belirten literatürdeki diğer çalışmalarla da uyumlu bir bulgudur.

Çalışmamız sonucunda ABH gelişen bebeklerde BPD gelişme oranı daha yüksek saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da bu farkın önemli olduğu görüşündeyiz. Prematüre bebeklerde sıkça rastlanan bu tür morbiditelerde birçoğu ortak olan risk faktörlerinin iyi analiz edilmesi, uzun dönem organ sağlığı ve bu hassas hasta grubunda büyüme gelişmenin optimal düzeyde sağlanabilmesi için alınacak tedbirler açısından önem arz ettiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Canlı Doğumlarda Prematüre Doğum Oranları (%) [Internet]. [cited 2023 May 19]. Available from: https://hsqm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk_ergen_db/dokumanlar/istatistikler/prem.pdf
2. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow KA, et al. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics*. 2012;129(6):1019–26.
3. Starr MC, Boohaker L, Eldredge LC, Menon S, Griffin R, Mayock DE, et al. Acute Kidney Injury and Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Neonates Born Less than 32 Weeks' Gestation. *Am J Perinatol*. 2020 Feb 1;37(3):341–8.
4. Askenazi D, Patil NR, Ambalavanan N, Balena-Borneman J, Lozano DJ, Ramani M, et al. Acute kidney injury is associated with bronchopulmonary dysplasia/mortality in premature infants. *Pediatric Nephrology*. 2015 Sep 18;30(9):1511–8.
5. 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.
6. Koralkar R, Ambalavanan N, Levitan EB, Mcgwin G, Goldstein S, Askenazi D. Acute Kidney Injury Reduces Survival in Very Low Birth Weight Infants. 2011.
7. Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM, Hui-Stickle S, Goldstein SL. 3-5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney Int*. 2006 Jan;69(1):184–9.
8. Grigoryev DN, Liu M, Hassoun HT, Cheadle C, Barnes KC, Rabb H. The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008 Mar;19(3):547–58.
9. Dodd-o JM, Hristopoulos M, Scharfstein D, Brower R, Hassoun P, King LS, et al. Interactive effects of mechanical ventilation and kidney health on lung function in an in vivo mouse model Downloaded from. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* [Internet]. 2009;296:3–11. Available from: <http://www.ajplung.org>
10. Hassoun HT, Lie ML, Grigoryev DN, Liu M, Tudor RM, Rabb H. Kidney ischemia-reperfusion injury induces caspase-dependent pulmonary apoptosis. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2009;297:125–37. Available from: <http://www.ajprenal.org>
11. Hoke TS, Douglas IS, Klein CL, He Z, Fang W, Thurman JM, et al. Acute renal failure after bilateral nephrectomy is associated with cytokine-mediated pulmonary injury. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007 Jan;18(1):155–64.
12. Basu RK, Wheeler DS. Kidney-lung cross-talk and acute kidney injury. Vol. 28, *Pediatric Nephrology*. 2013. p. 2239–48.
13. Doi K, Ishizu T, Fujita T, Noiri E. Lung injury following acute kidney injury: Kidney-lung crosstalk. Vol. 15, *Clinical and Experimental Nephrology*. 2011. p. 464–70.
14. Husain-Syed F, Slutsky AS, Ronco C. Lung-kidney cross-talk in the critically ill patient. Vol. 194, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society; 2016. p. 402–14.
15. Chen D, Jiang L, Li J, Tan Y, Ma M, Cao C, et al. Interaction of acute respiratory failure and acute kidney injury on in-hospital mortality of patients with acute exacerbation copd. *International Journal of COPD*. 2021;16:3309–16.
16. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: A systematic analysis and implications. *The Lancet*. 2012;379(9832):2162–72.

17. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg*. 2015 Jun 25;120(6):1337–51.
18. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet*. 2016 Dec 17;388(10063):3027–35.
19. Viswanathan S, Manyam B, Azhibekov T, Mhanna MJ. Risk factors associated with acute kidney injury in extremely low birth weight (ELBW) infants. *Pediatric Nephrology*. 2012 Feb;27(2):303–11.
20. Abitbol CL, Rodriguez MM. The long-term renal and cardiovascular consequences of prematurity. Vol. 8, *Nature Reviews Nephrology*. 2012. p. 265–74.
21. Johnson AK, Lynch N, Newberry D, Jnah AJ. Impact of Diuretic Therapy in the Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia and Acute Kidney Injury in the Neonatal Population. *Advances in Neonatal Care*. 2017 Oct 1;17(5):337–46.
22. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg*. 2015 Jun 25;120(6):1337–51.
23. Baraldi E, Filippone M. Chronic Lung Disease after Premature Birth [Internet]. Available from: www.nejm.org
24. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. Vol. 168, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society; 2003. p. 356–96.
25. Rocha G, Ribeiro O, Guimarães H. Fluid and electrolyte balance during the first week of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in the preterm neonate. *Clinics*. 2010;65(7):663–74.
26. Tooley WH, Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. DIAGNOSIS OF BPD Bronchopulmonary dysplasia." Clinical presentation.
27. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics*. 1988 Oct;82(4):527–32.
28. JOBE AH, BANCALARI E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jun 1;163(7):1723–9.
29. Shima Y, Kumasaka S, Migita M. Perinatal risk factors for adverse long-term pulmonary outcome in premature infants: Comparison of different definitions of bronchopulmonary dysplasia/chronic lung disease. *Pediatrics International*. 2013 Oct;55(5):578–81.
30. Jobe AH. BACKGROUND AND REASON FOR WORKSHOP [Internet]. Vol. 163, *Am J Respir Crit Care Med*. 2001. Available from: www.atsjournals.org
31. Askenazi DJ, Koralkar R, Hundley HE, Montesanti A, Patil N, Ambalavanan N. Fluid overload and mortality are associated with acute kidney injury in sick near-term/term neonate. *Pediatric Nephrology*. 2013 Apr;28(4):661–6.
32. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jan 5;376(1):11–20.
33. Agras PI, Tarcan A, Baskin E, Cengiz N, Gürakan B, Saatci U. Acute renal failure in the neonatal period. *Ren Fail*. 2004;26(3):305–9.
34. Seo ES, Sung SI, Ahn SY, Chang YS, Park WS. Changes in serum creatinine levels and natural evolution of acute kidney injury with conservative management of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in extremely preterm infants at 23–26 weeks of gestation. *J Clin Med*. 2020 Mar 1;9(3).
35. Sutherland SM, Ji J, Sheikhi FH, Widen E, Tian L, Alexander SR, et al. AKI in hospitalized children: Epidemiology and clinical associations in a national cohort. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013 Oct 7;8(10):1661–9.
36. Askenazi D, Abitbol C, Boohaker L, Griffin R, Raina R, Dower J, et al. Optimizing the AKI definition during first postnatal week using Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates (AWAKEN) cohort. *Pediatr Res*. 2019 Feb;85(3):329–38.

37. 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;8(12):e84892.
38. Bruel A, Rozé JC, Quere MP, Flamant C, Boivin M, Roussey-Kesler G, et al. Renal outcome in children born preterm with neonatal acute renal failure: IRENEO-a prospective controlled study. *Pediatr Nephrol*. 2016 Dec;31(12):2365–73.
39. Askenazi D, Saeidi B, Koralkar R, Ambalavanan N, Griffin RL. Acute changes in fluid status affect the incidence, associative clinical outcomes, and urine biomarker performance in premature infants with acute kidney injury. *Pediatric Nephrology*. 2016 May 1;31(5):843–51.
40. Li X, Yuan F, Zhou L. Organ Crosstalk in Acute Kidney Injury: Evidence and Mechanisms. Vol. 11, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2022.
41. Domenech P, Perez T, Saldarini A, Uad P, Musso CG. Kidney–lung pathophysiological crosstalk: its characteristics and importance. *Int Urol Nephrol*. 2017 Jul 11;49(7):1211–5.
42. Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, Honore PM, Kashani K, Ostermann M, et al. Lung–kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. *Intensive Care Med*. 2020 Apr 9;46(4):654–72.
43. Herrlich A. Interorgan crosstalk mechanisms in disease: the case of acute kidney injury-induced remote lung injury. *FEBS Lett*. 2022 Mar 4;596(5):620–37.
44. Yabuuchi N, Sagata M, Saigo C, Yoneda G, Yamamoto Y, Nomura Y, et al. Indoxyl Sulfate as a Mediator Involved in Dysregulation of Pulmonary Aquaporin-5 in Acute Lung Injury Caused by Acute Kidney Injury. *Int J Mol Sci*. 2016 Dec 23;18(1):11.
45. Arikan AA, Zappitelli M, Goldstein SL, Naipaul A, Jefferson LS, Loftis LL. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children*. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2012 May;13(3):253–8.
46. Valentine SL, Sapru A, Higgerson RA, Spinella PC, Flori HR, Graham DA, et al. Fluid balance in critically ill children with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2012 Oct;40(10):2883–9.
47. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract*. 2012 Aug 7;120(4):c179–84.
48. Abitbol CL, Rodriguez MM. The long-term renal and cardiovascular consequences of prematurity. *Nat Rev Nephrol*. 2012 May 28;8(5):265–74.
49. Eichenwald EC, Stark AR. Management and Outcomes of Very Low Birth Weight. *New England Journal of Medicine*. 2008 Apr 17;358(16):1700–11.
50. 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 Sep 1;126(3):443–56.
51. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow KA, et al. Mortality and Neonatal Morbidity Among Infants 501 to 1500 Grams From 2000 to 2009. *Pediatrics*. 2012 Jun 1;129(6):1019–26.
52. De Paepe ME, Mao Q, Powell J, Rubin SE, DeKoninck P, Appel N, et al. Growth of Pulmonary Microvasculature in Ventilated Preterm Infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jan 15;173(2):204–11.
53. Edwards DK, Dyer WM, Northway WH. Twelve years' experience with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 1977 Jun;59(6):839–46.
54. Starr MC, Schmicker RH, Halloran BA, Heagerty P, Brophy P, Goldstein SL, et al. Premature infants born <28 weeks with acute kidney injury have increased bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatr Res*. 2023;
55. Omar SA, DeCristofaro JD, Agarwal BI, La Gamma EF. Effects of Prenatal Steroids on Water and Sodium Homeostasis in Extremely Low Birth Weight Neonates. *Pediatrics*. 1999 Sep 1;104(3):482–8.
56. Jobe A. Mechanisms of Lung Injury and Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol*. 2016 Sep 7;33(11):1076–8.
57. Hillman NH, Kallapur SG, Jobe AH. Physiology of Transition from Intrauterine to Extrauterine Life. *Clin Perinatol*. 2012 Dec;39(4):769–83.

58. Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Mead Johnson Symp Perinat Dev Med.* 1988;(33):43–53.
59. Frank L, Lewis PL, Garcia-Pons T. Intrauterine Growth-Retarded Rat Pups Show Increased Susceptibility to Pulmonary O₂ Toxicity. *Pediatr Res.* 1985 Mar;19(3):281–6.
60. BHATT AJ, PRYHUBER GS, HUYCK H, WATKINS RH, METLAY LA, MANISCALCO WM. Disrupted Pulmonary Vasculature and Decreased Vascular Endothelial Growth Factor, Flt-1, and TIE-2 in Human Infants Dying with Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Nov 15;164(10):1971–80.
61. Lal MK, Manktelow BN, Draper ES, Field DJ. Chronic Lung Disease of Prematurity and Intrauterine Growth Retardation: A Population-Based Study. *Pediatrics.* 2003 Mar 1;111(3):483–7.
62. Maniscalco WM, Watkins RH, Pryhuber GS, Bhatt A, Shea C, Huyck H. Angiogenic factors and alveolar vasculature: development and alterations by injury in very premature baboons. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology.* 2002 Apr 1;282(4):L811–23.
63. Reiss I, Landmann E, Heckmann M, Misselwitz B, Gortner L. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational age. *Arch Gynecol Obstet.* 2003 Nov 8;269(1):40–4.
64. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari F, Claure N, Poole C, Silva-Neto G. FETAL AND NEONATAL MEDICINE Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. 1995.
65. Elizabeth R. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia in infants with patent ductus arteriosus.
66. Fawke J, Lum S, Kirkby J, Hennessy E, Marlow N, Rowell V, et al. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: The EPICure study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Jul 15;182(2):237–45.
67. Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, Nahas AM El. The Outcome of Acute Renal Failure in the Intensive Care Unit According to RIFLE: Model Application, Sensitivity, and Predictability. *American Journal of Kidney Diseases.* 2005 Dec;46(6):1038–48.
68. Hoste EAJ, Lameire NH, Vanholder RC, Benoit DD, Decruyenaere JMA, Colardyn FA. Acute Renal Failure in Patients with Sepsis in a Surgical ICU. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2003 Apr;14(4):1022–30.
69. Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, Loirat Ph, Landais P. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 1996 Feb 1;11(2):293–9.
70. Endre ZH. Renal ischemic preconditioning: finally some good news for prevention of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2011 Oct;80(8):796–8.
71. Zimmerman RF, Ezeanuna PU, Kane JC, Cleland CD, Kempnanjappa TJ, Lucas FL, et al. Ischemic preconditioning at a remote site prevents acute kidney injury in patients following cardiac surgery. *Kidney Int.* 2011 Oct;80(8):861–7.
72. Venugopal V, Laing CM, Ludman A, Yellon DM, Hausenloy D. Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Acute Kidney Injury in Nondiabetic Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Secondary Analysis of 2 Small Randomized Trials. *American Journal of Kidney Diseases.* 2010 Dec;56(6):1043–9.
73. Askenazi DJ, Ambalavanan N, Hamilton K, Cutter G, Laney D, Kaslow R, et al. Acute kidney injury and renal replacement therapy independently predict mortality in neonatal and pediatric noncardiac patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2011 Jan;12(1):e1–6.
74. Gadepalli SK, Selewski DT, Drongowski RA, Mychaliska GB. Acute kidney injury in congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal life support: an insidious problem. *J Pediatr Surg.* 2011 Apr;46(4):630–5.
75. Selewski DT, Jordan BK, Askenazi DJ, Dechert RE, Sarkar S. Acute Kidney Injury in Asphyxiated Newborns Treated with Therapeutic Hypothermia. *J Pediatr.* 2013 Apr;162(4):725-729.e1.
76. Mathur NB, Agarwal HS, Maria A. Acute renal failure in neonatal sepsis. *The Indian Journal of Pediatrics.* 2006 Jun;73(6):499–502.

77. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int.* 2008 Mar;73(5):538–46.
78. Lorenz JM, Kleinman LI, Kotagal UR, Reller MD. Water balance in very low-birth-weight infants: Relationship to water and sodium intake and effect on outcome. *J Pediatr.* 1982 Sep;101(3):423–32.
79. Bell EF, Warburton D, Stonestreet BS, Oh W. Effect of Fluid Administration on the Development of Symptomatic Patent Ductus Arteriosus and Congestive Heart Failure in Premature Infants. *New England Journal of Medicine.* 1980 Mar 13;302(11):598–604.
80. Santschi M, Jouvet P, Leclerc F, Gauvin F, Newth CJL, Carroll CL, et al. Acute lung injury in children: Therapeutic practice and feasibility of international clinical trials*. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2010 Nov;11(6):681–9.
81. Oh W, Poindexter BB, Perritt R, Lemons JA, Bauer CR, Ehrenkranz RA, et al. Association between Fluid Intake and Weight Loss during the First Ten Days of Life and Risk of Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Low Birth Weight Infants. *J Pediatr.* 2005 Dec;147(6):786–90.
82. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014 Dec 4;
83. Schmidt B, Roberts RS, Fanaroff A, Davis P, Kirpalani HM, Nwaesei C, et al. Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia: Further analyses from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP). *J Pediatr.* 2006 Jun;148(6):730-734.e1.
84. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea TM. Risk Factors for Chronic Lung Disease in the Surfactant Era: A North Carolina Population-based Study of Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics.* 1999 Dec 1;104(6):1345–50.
85. Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, Honore PM, Kashani K, Ostermann M, et al. Lung–kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. *Intensive Care Med.* 2020 Apr 9;46(4):654–72.
86. Barakat M, McDonald H, Collier T, Smeeth L, Nitsch D, Quint J. Acute kidney injury in stable COPD and at exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015 Sep;2067.
87. Chertow GM, Christiansen CL, Cleary PD, Munro C, Lazarus JM. Prognostic stratification in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis. *Arch Intern Med.* 1995 Jul 24;155(14):1505–11.
88. Vieira JM, Castro I, Curvello-Neto A, Demarzo S, Caruso P, Pastore L, et al. Effect of acute kidney injury on weaning from mechanical ventilation in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2007 Jan;35(1):184–91.
89. Ricci Z, Ronco C. Pulmonary/renal interaction. *Curr Opin Crit Care.* 2010 Feb;16(1):13–8.
90. Faubel S, Edelstein CL. Mechanisms and mediators of lung injury after acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2016 Jan 6;12(1):48–60.
91. van den Akker JP, Egal M, Groeneveld JA. Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2013;17(3):R98.
92. Modrykamien AM, Gupta P. The Acute Respiratory Distress Syndrome. *Baylor University Medical Center Proceedings.* 2015 Apr 11;28(2):163–71.
93. Li X, Hassoun HT, Santora R, Rabb H. Organ crosstalk: The role of the kidney. Vol. 15, *Current Opinion in Critical Care.* 2009. p. 481–7.

EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAM FORMU

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU					
SAYI:		Tarih: 25.08.2021			
KONU: Etik Kurulu Kararı					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Bronkopulmoner Displazi Gelişen Bebeklerde Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi			
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. Fahri OVALI- Dr. Saime Hacer ÖZDEMİR-			
	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 YAŞAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	İN VİTRO TIBBİ TANİ CİHAZLARI İLE YAPILAN PERFORMANS DEĞERLENDİRME ÇALIŞMALARI	☐			
	İlaç dışı klinik araştırma	☒			
	Retrospektif	☐			
	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			
	SIGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
	DIĞER:	☐			
	KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021/0410	Tarih: 25.08.2021		
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, 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 tain 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.					



Dr. Şükrü Sadık ÖNER

25

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

SAYI:

Tarih: 25.08.2021

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bronkopulmoner Displazi Gelişen Bebeklerde Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

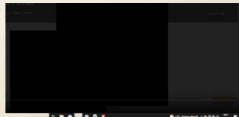
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

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 *	
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

İVEY ÜNİV.
A.H.
Sadık ÖNER
20/10/2021

EK 2: VAKA FORMU

Hasta No:

PREMATÜRELERDE BRONKOPULMONER DİSPLAZİ – AKUT BÖBREK HASARI İLİŞKİSİ

Adı		Annede preeklamps	
Protokol No		Antenatal steroid	
Gestasyon yaşı		Annede diyabet/koryoamnionit	
Doğum tartısı		Çoğul gebelik	
Cinsiyet		Doğumda oksijen	
Apgar skoru 5'		Resüsitasyon/ PBV	
IUGR		İlaç Kullanımı	
Kordon kan gazı	pH: pCo2:	HCO3: BE: Laktat:	
		Exitus tarihi	

	Yok	Başlangıç Günü	Bitiş Günü
RDS			
Pnömoni			
Sepsis			
PDA			
NEK			
ROP			

	1.Değerlendirme	2.Değerlendirme	3.Değerlendirme	4.Değerlendirme	5.Değerlendirme
Tarih (Pn gün)					
Serum Kr					
Serum Üre					
Crp					
İdrar miktarı					
Serum K					
Serum Na					
Kan gazı					
Kan basıncı					
Total sıvı/gün					
Tartı					
Tartı farkı					
Nefrotoksik ilaç kullanımı					
Diğer ilaçlar					
BPD-28. gün					
BPD-36. hf					

EK 3: İNTİHAL ORANI

BRONKOPULMONER DİSPLAZİ GELİŞEN BEBEKLERDE BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

%6

BENZERLİK ENDEKSİ

%6

İNTERNET KAYNAKLARI

%2

YAYINLAR

%1

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

%1

2

openaccess.bezmialem.edu.tr

İnternet Kaynağı

%1

3

acikerisim.nku.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%1

4

9lib.net

İnternet Kaynağı

<%1

5

hsgm.saglik.gov.tr

İnternet Kaynağı

<%1

6

openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<%1

7

www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<%1

8

docplayer.biz.tr

İnternet Kaynağı

<%1

9

Akgun, Meftun. "The risk factors effecting the development of surgical site infection in orthopedic and neuro surgery patients"

<%1