

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI/ NEONATOLOJİ BİLİM DALI

**RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMLU BEBEKLERDE
ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM GEN POLİMORFİZMİNİN
AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ VE DİĞER PREMATÜRELİK
KOMPLİKASYONLARININ GELİŞİMİNE ETKİSİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. BİLGE TANYERİ

Samsun- 2008

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI/ NEONATOLOJİ BİLİM DALI

**RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMLU BEBEKLERDE
ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM GEN POLİMORFİZMİNİN
AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ VE DİĞER PREMATÜRELİK
KOMPLİKASYONLARININ GELİŞİMİNE ETKİSİ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Dr. BİLGE TANYERİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şükrü KÜÇÜKÖDÜK**

Samsun-2008

TEŞEKKÜR

Neonatoloji yan dal eğitimimde bilgi ve deneyimleri ile bana katkıda bulunan değerli hocam ve tez danıőmanım Prof. Dr. Şükrü Küçüködük'e, tezimin planlanma ve yazım aőamalarında bana yardımcı olan değerli hocam Doç. Dr. Canan Aygün'e, eğitimime katkıları bulunan değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kemal BAYSAL'a, özverili çalıőmalarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Abdülkerim Bedir ve biyokimya asistanlarına, istatistik değerlendirmelerinde bana yardımcı olan Doç. Dr. Ozan Özkaya ve Prof. Dr. Yüksel Bek'e, hasta örneklerinin alınmasında katkı ve destekleri olan asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda olan ve bana dünyanın en şanslı insanı olduğumu hissettiren canım annem, babam ve kardeşime teşekkür ederim.

ÖZET

RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMLU BEBEKLERDE ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM GEN POLİMORFİZMİNİN AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ VE DİĞER PREMATÜRELİKKOMPLİKASYONLARININ GELİŞİMİNE ETKİSİ **Dr. Bilge TANYERİ, Yandal Uzmanlık Tezi**

Akut böbrek yetmezliği (ABY) yenidoğan döneminde sık görülen bir sorundur. Morbidite ve mortalite açısından yenidoğanlarda önemli olan ABY'nin patogeneğinde birçok faktör rol oynamaktadır. Yenidoğan döneminde ABY en sık hipoksi ve hipovolemi gibi prerenal sorunlara bağlı olarak gelişir. Son yıllarda renal perfüzyonda azalmaya bağlı olarak parankim hasarı ile birlikte ya da parankim hasarı olmaksızın gelişen böbrek yetmezliği “vazomotor nefropati” (VMN) terimi ile anılmaktadır.

Anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) başlıca beyin, akciğer ve böbrek olmak üzere birçok organdaki epitelyal ve endotelyal hücrelerin yüzeyinde bulunur. Bu enzimin bu kadar geniş dağılmış olması, kardiyovasküler homeostaz dışında inflamasyon, akut akciğer hasarı, yara iyileşmesi, böbrek ve akciğerde fibrozis gibi birçok olayda rol aldığını düşündürmektedir. Çalışmamız özellikle ABY üzerine odaklandığından, grup akciğer patolojisi olan respiratuar distres sendromlu (RDS) bebekler olarak standardize edilmiş ve RDS tanısı almış prematürelde böbrek yetmezliği gelişiminde ADE gen polimorfizmlerinin rolünün araştırılması planlandı.

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde RDS tanısı alıp en az bir doz surfaktan alan 132 bebek alındı. Hastalar ABY gelişenler ve gelişmeyenler olarak 2 gruba ayrıldı. Hastaların klinik, laboratuvar özellikleri, postnatal sorunları kaydedildi. Anjiotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizmleri PCR yöntemi ile belirlendi. İstatistiksel analizler SPSS for Windows© 15.0” (Statistical Program in Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. P<0.05 ise anlamlı kabul edildi.

Çalışmamızda RDS'li prematürelde ABY'nin en sık nedeni olarak VMN saptandı. Akut böbrek yetmezliği gelişenlerin gebelik haftaları ve doğum ağırlıkları daha düşük, Clinical risk index for babies (CRIB) skorları daha yüksekti. Bu bebeklerin annelerine daha az sayıda antenatal steroid yapıldığı gözlemlendi. Ayrıca ABY grubunda hipotansiyon ve metabolik asidozun daha sık olduğu görüldü. Postnatal sorunlardan

sepsis, intrakranial kanama (İKK), periventriküler lökomalazi (PVL) ve ölüm oranının ABY'li bebeklerde ABY gelişmeyenlere göre daha yüksek olduğu bulundu. Angiotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizmlerinin bebeklerde ABY gelişiminde etkili olmadığı ; İKK, PVL, prematürite retinopatisi, patent duktus arteriosus gibi prematüritelik sorunları ile de ilişkili olmadığı bulundu. Buna karşın DD genotipine sahip bebeklerde daha az sepsis geliştiği ve bu bebeklerde ölüm oranının daha düşük olduğu saptandı.

Bu çalışmanın sonucunda RDS tanısı alan prematüre bebeklerde ABY gelişiminde ADE gen polimorfizmlerinin rolü olmadığı fakat bu bebeklerde DD genotipinin sepsis ve ölüme karşı koruyucu bir faktör olduğu gösterildi. Yenidoğanlarda ABY'nin patogenezini açıklamada başka mediatörler ve reseptörlerin araştırılması gerektiği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Akut böbrek yetmezliği, Angiotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizmi, yenidoğan, Respiratuar distres sendromu

ABSTRACT

THE ROLE OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME GENE POLYMORPHISMS ON THE DEVELOPMENT OF ACUTE RENAL FAILURE AND PREMATURETY COMPLICATIONS IN BABIES WITH RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

Dr. Bilge TANYERİ, Thesis

Acute renal failure (ARF) is an important problem in neonatal period. Acute renal failure, leading morbidity and mortality of the newborn is multifactorial. Neonatal ARF is primarily prerenal; mostly secondary to hypoxemia and hypovolemia. Recently vasomotor nephropathy is used to describe neonatal ARF. Vasomotor nephropathy is a common renal dysfunction in preterm infants, with or without parenchymal damage, due to reduced renal perfusion.

Angiotensin converting enzyme (ACE) is located on the surface of epithelial and endothelial cells of various organs especially brain, lung and kidney. The wide distribution of this enzyme indicates that this enzyme may be involved in physiological processes such as kidney and lung fibrosis, inflammation, acute lung injury and wound healing in addition to playing an important role in cardiovascular homeostasis. In our study in order to focus on ARF, the study group was standardized as babies with respiratory distress syndrome (RDS).

The aim of this study is to determine the association between ARF and ACE gene polymorphisms in preterm babies with RDS.

One-hundred thirty two preterm babies followed in Ondokuz Mayıs University neonatal intensive care unit, diagnosed as RDS and receiving at least one dose of surfactant were included in the study. Babies were grouped as the ones with ARF and non-ARF. The clinical characteristics, laboratory results, postnatal complications were recorded. Angiotensin converting enzyme gene genotypes were determined by polymerase chain reaction. Analysis was performed by using “SPSS for Windows© 15.0” (Statistical Program in Social Sciences). A p value <0,05 was considered as statistically significant.

Vasomotor nephropathy was the leading cause of ARF in the study. The average gestational age and birth weight of the newborns with ARF were lower and the “Clinical risk index for babies” scores were higher than the non-ARF group. Antenatal steroids had been rarely used in ARF group. In addition the hypotension and metabolic acidosis were more frequent in ARF group. Postnatal complications such as sepsis, intracranial hemorrhage (ICH), periventricular leukomalacia (PVL) and death were higher in ARF group than non-ARF group.

The genetic polymorphisms of the ACE gene had no impact on the development of neonatal ARF in our study. ACE gene polymorphisms did not affect the frequency of ICH, PVL, retinopathy of prematurity and patent ductus arteriosus. Sepsis and death were lower in babies including DD genotype.

We concluded that ACE gene polymorphisms have no effect on the development of ARF in premature babies with RDS but DD genotype might be a protective factor for sepsis and death. The future investigations may be focused on other mediators and receptors that have a role in the molecular pathogenesis of ARF.

Keywords: Acute renal failure, Angiotensin converting enzyme gene polymorphism, newborn, respiratory distress syndrome

SİMGELER VE KISALTMALAR

- YYBÜ :Yenidoğan yoğun bakım ünitesi
ADE : Anjiotensin dönüştürücü enzim
RDS : Respiratuar distres sendromu
BPD : Bronkopulmoner displazi
CPAP :Sürekli pozitif hava yolu basıncı
IKK : İntrakranial kanama
PDA : Patent duktus arteriosus
ABY : Akut böbrek yetmezliği
GFH : Glomeruler filtrasyon hızı
AR : Anjiotensin reseptörü
OAKB :Ortalama arterial kan basıncı
RVR : Renal vasküler resistans
ATI: Anjiotensin I
ATII :Anjiotensin II
ET :Endotelin
NO :Nitrik oksit
ANP : Atrial natriüretik peptid
BK :Bradikinin
KK :Kallikrein
PG :Prostaglandin
PBY : Prerenal böbrek yetmezliği
RAS : Renin anjiotensin aldosteron sistemi
VMN :Vasomotor nefropati
ATN : Akut tubüler nekroz
FeNa :Fraksiyonel sodyum atılımı
Bç: Baz çifti
Kb: Kilo baz
PCR :Polimeraz zincir reaksiyonu
RFI :Böbrek yetmezlik indeksi
VP :Vasopresin

ADEI : Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
BUN :Kan üre azotu
Kr: Kreatinin
VLBW :Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler
PR: Prematüre retinopatisi
PVL:Periventriküler lökomalazi
OMÜTF: Ondokuz Mayıs Üniveristesi Tıp Fakültesi
TFUSG: Transfontonel ultrasonografi
D: Delesyon- eksilme
I: Inersiyon- artma
CRIB: Clinical risk index for babies
ATIR: Anjiotensin II Tip I reseptörü
FiO2: Havadaki oksijen fraksiyonu
ADE P: Anjiotensin dönüştürücü enzim primer
ADEIS: Anjiotensin dönüştürücü enzim inersiyon spesifik primer
SSE: Sekonder surfaktan eksikliği
SSS: Santral sinir sistemi

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II-III
ABSTRACT	IV-V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI-VII
İÇİNDEKİLER	VIII-IX
ŞEKİLLER	X
TABLolar	XI-XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Respiratuar Distres Sendromu	3
2.1.1 Tanım- insidans	3
2.1.2 Klinik Bulgular	3
2.1.3 Patoloji	4
2.1.4 Patofizyoloji	5
2.1.5 Tedavi	6
2.1.6 Komplikasyonlar	6
2.2 Yenidoğanda böbrek yetmezliği	6
2.2.1 Genel Bilgi	6
2.2.2 İnsidans ve Epidemiyoloji	7
2.2.3 Yenidoğanda renal vazoregülatuar mekanizmalar	8
2.2.4 Etiyoloji	10
2.2.4.1 Prerenal böbrek yetmezliği	11
2.2.4.2 Vazomotor nefropati	13
2.2.3. Yenidoğanda vazomotor nefropatiye yatkınlık yaratan durumlar	14
2.5 Klinik	16
2.6 Biyokimyasal bulgular	16
2.7 Tedavi	18
2.8 Prognoz	18
2.3 Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi	19
3.2. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	43

4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇLAR	83
7. KAYNAKLAR	86

ŞEKİLLER

- Şekil 1. Respiratuar distres sendromunda akciğer grafisinde buzlu cam görünümü
- Şekil 2. Respiratuar distres sendromunda hyalen membran görünümü
- Şekil 3. Respiratuar distres sendromunun patofizyolojisi
- Şekil 4. Endokrin anjiotensin dönüştürücü enzim sistemi
- Şekil 5. Doku renin anjiotensin aldosteron sistemi
- Şekil 6. İnsan anjiotensin dönüştürücü enzim geninin şematik görünümü
- Şekil 7: Anjiotensin dönüştürücü enzim geninin üç boyutlu görünümü
- Şekil 8: Transilüminasyon ile ultraviyole ışığı altında Anjiotensin dönüştürücü enzim genotiplerinin belirlenmesi.
- Şekil 9: Çalışmaya alınan tüm bebeklerin Anjiotensin dönüştürücü enzim genotip dağılımı
- Şekil 10: Akut böbrek yetmezliği gelişen ve gelişmeyen bebeklerde Anjiotensin dönüştürücü enzim genotip dağılımı
- Şekil 11 : Cinsiyete göre Anjiotensin dönüştürücü enzim polimorfizm genotip dağılımı

TABLolar

Tablo I. Renal vazoregölasyonda etkili faktörler

Tablo II. Yenidoğanda akut böbrek yetmezliği nedenleri

Tablo III. Vazomotor nefropati nedenleri

Tablo IV. Prerenal ve renal böbrek yetmezliğinin ayırımında kullanılan biyokimyasal değerler

Tablo V. Böbrek fonksiyonlarının yaşıa göre normal değerleri

Tablo VI. CRIB skorlaması

Tablo VII. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim Gen polimorfizmi için kullanılan protokol

Tablo VIII. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim PCR Programı

Tablo IX. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim gen polimorfizmi doğrulama protokolü

Tablo X. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim gen polimorfizmi doğrulama programı

Tablo XI. Anjiotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizmleri

Tablo XII. Akut böbrek yetmezliği gelişen ve gelişmeyen bebeklerin özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo XIII. Akut böbrek yetmezliği gelişen ve gelişmeyen bebeklerin laboratuvar ve klinik parametreler

Tablo XIV. Akut böbrek yetmezliği gelişen ve gelişmeyen bebeklerin postnatal komplikasyonlar açısından değerlendirilmesi

Tablo XV. Sepsis saptanan hastaların kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar

Tablo XVI. Vazomotor nefropatiye bağlı ABY gelişen bebekler ile ABY gelişmeyen bebeklerin karşılaştırılması

Tablo XVII. Vazomotor nefropati gelişen ve gelişmeyen bebeklerin laboratuvar ve klinik parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo XVIII. Vazomotor nefropati gelişen ve gelişmeyen bebeklerin postnatal komplikasyonlar açısından değerlendirilmesi

Tablo XIX. Akut böbrek yetmezliği gelişen ve gelişmeyen bebeklerde Anjiotensin dönüştürücü enzim genotip dağılımı

Tablo XX. Akut böbrek yetmezliği gelişen ve gelişmeyen bebeklerin allel dağılımları

Tablo XXI. Anjiotensin dönüştürücü enzim genotipinin hipotansiyon gelişen ve gelişmeyen bebeklerdeki dağılımı

Tablo XXII. Anjiotensin dönüştürücü enzim genotipinin bronkopulmoner displazi gelişen ve gelişmeyen bebeklerdeki dağılımı

Tablo XXIII. Anjiotensin dönüştürücü enzim genotipinin Prematüre retinopatisi gelişen ve gelişmeyen bebeklerdeki dağılımı

Tablo XXIV. Prematüre retinopatisinde kendiliğinden düzelenlerle düzelme olmayanların Anjiotensin dönüştürücü enzim genotipi ile ilişkisi

Tablo XXV. Anjiotensin dönüştürücü enzim genotipinin intrakranial kanama gelişen ve gelişmeyen bebeklerdeki dağılımı

Tablo XXVI. Anjiotensin dönüştürücü enzim genotipinin periventriküler lökomalazi gelişen ve gelişmeyen bebeklerdeki dağılımı

Tablo XXVII. Anjiotensin dönüştürücü enzim genotipinin patent duktus arteriosus saptanan ve saptanmayan bebeklerdeki dağılımı

Tablo XXVIII. Anjiotensin dönüştürücü enzim genotipinin sepsis gelişen ve gelişmeyen bebeklerdeki dağılımı

Tablo XXIX. Anjiotensin dönüştürücü enzim allellerinin sepsis gelişen ve gelişmeyen bebeklerdeki dağılımı

Tablo XXX. Anjiotensin dönüştürücü enzim genotiplerinin yaşayan ve ölen bebeklerdeki dağılımı

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İntrauterin hayatta su ve tuz dengesini plasenta sağladığından, fetal böbreklere çok az görev düşer. Prenatal böbreklerin en önemli fonksiyonu, idrar oluşumunu ve atılımını sağlayarak yeterli amnion sıvısı oluşturmaktır. Doğumdan sonra ise yenidoğanın ihtiyacına uygun olarak renal fonksiyonlarda hızlı bir gelişme olur (9, 35, 57).

Böbrek yetmezliği, yenidoğanda sık karşılaşılan bir problemdir. Çalışmalarda yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ), akut böbrek yetmezliği (ABY) insidansı % 6- 24 arasında bildirilmektedir (4,35,57). Yenidoğanda glomerüler filtrasyon hızı (GFH) düşüktür. Pretermelerde devam eden nefrogenezis ve vazoregülasyonun tam gelişmemiş olması nedeni ile GFH daha da düşüktür. Bu nedenle hayatın erken döneminde glomerüler fonksiyonlar dış uyaranlardan çok etkilenir (54,75). Böbrek ve üriner sistem gelişimi karmaşık bir süreçtir. Bu süreçte transkripsiyon faktörlerini, büyüme faktörlerini ve reseptörlerini, yapısal proteinleri, adezyon moleküllerini ve diğer düzenleyici proteinleri kodlayan yüzlerce gen rol alır (81). 1990'ların ortalarında moleküler genetikteki hızlı gelişmeler renal ve üriner sistem gelişimi ile ilgili mekanizmalarda yeni ufuklar açmıştır. Farelerde yapılan çalışmalarda anjiyotensin II reseptör genindeki mutasyonun vasküler tonusu ve renal kan akımını etkileyerek değişik yapısal anomalilere yol açtığı gösterilmiştir (2, 17,1 8, 63).

Yenidoğanlarda ABY ile ilgili genetik risk faktörlerini araştıran çalışmalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) gen ya da anjiyotensin reseptör (AR) gen polimorfiziminin ABY gelişiminde rol oynadığı öne sürülmüştür (4, 81). Renin anjiyotensin aldosteron sistem (RAS) aktivitesindeki genetik farklılık yenidoğanda ABY gelişimine eğilim yaratabilir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim, anjiyotensin I'i (ATI) anjiyotensin II'ye (ATII) çeviren enzimdir. Anjiyotensin II güçlü vazokonstriktör etkisinin yanında aldosteron sentezini de artırarak vücutta su ve tuz tutulmasına neden olur (11, 21, 49, 84, 86). Anjiyotensin dönüştürücü enzim geni 17. kromozom üzerinde 21 kilo bazlık (kb) bir gen olup 26 ekzon, 25 intron içerir. Bu gende 287-kb boyutunda bir intronun varlığından (insersiyon, I) veya yokluğundan (delesyon, D) temel alan polimorfizm üç farklı genotip ile sonuçlanır (DD ve II homozigot, ID heterozigot). Anjiyotensin dönüştürücü enzim geninin özellikle delesyon polimorfizminin RAS aktivitesinin ve AT-II düzeylerinin artmasından sorumlu olduğu bildirilmiştir (62). Anjiyotensin dönüştürücü enzim aktivitesi I allel varlığında düşüktür fakat gen

polimorfiziminin preterm yenidoğan böbrek fonksiyonları üzerine olan etkisi net değildir (81).

Bu çalışmanın amacı, respiratuar distres sendromlu (RDS) prematürelerde ADE polimorfiziminin allel dağılımını, kliniğe olan yansımalarını ve özellikle ABY gelişimine olan etkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER:

2.1.Respiratuar Distres Sendromu:

2.1.1.Tanım- İnsidans:

Respiratuar distres sendromu prematüre bebeklerde mortalite ve morbiditenin en sık nedenidir. Respiratuar distres sendromunun insidansı ve şiddeti gebelik haftası düştükçe artar ve erkek bebeklerde daha sıktır. Diyabetik anne bebeklerinde, fetal asfiksi, materno-fetal kanama ve çoğul gebeliklerde RDS riski artar (85). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık olarak 20.000- 30.000 bebek RDS tanısı almaktadır. Gebelik haftası 26- 28 hafta arasında olanların %50'si, 30-31 hafta arasında olanların ise %20-30'u RDS riski taşımaktadır (56,85). Ülkemizde Türk Neonatoloji Derneği'nin verilerine göre 2006 yılı RDS sıklığı %22, 2007 yılında ise %19,6'dır (78,79).

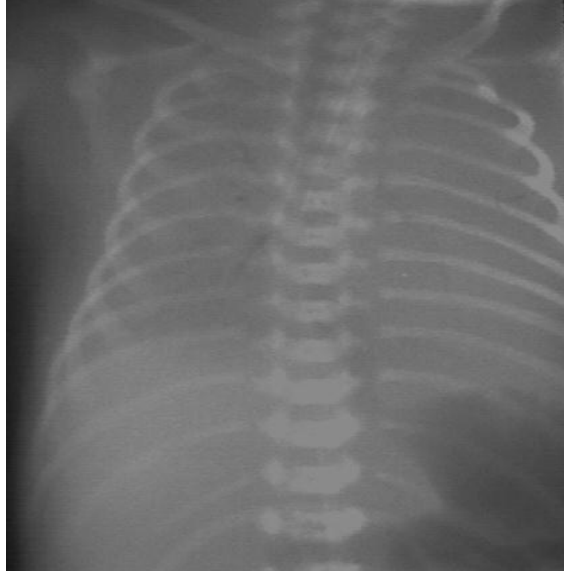
2.1.2.Klinik Bulgular:

Respiratuar distres sendromu, doğumda ya da doğumdan sonra saatler içerisinde gelişir ve takipne, inleme, retraksiyon, siyanoz gibi oksijen gereksiniminin arttığını gösteren klinik bulgularla birlikte dir. Fizik incelemede ral, yardımcı solunum kaslarının kullanılması, burun kanadı solunumu ve apne izlenir (85).

Arteriyel kan gazında hipoksemi ve hiperkarbiye eşlik eden değişik derecelerde respiratuar ve metabolik asidoz saptanır. Akciğer grafisinde atelektazi, hava bronkogramları ve diffüz retikülogranüler infiltrasyonlar, sıklıkla da ağır bilateral opasite ile karakterize buzlu cam görünümü mevcuttur (Şekil 1). Artan oksijen ihtiyacı ve ventilatör desteği gereksinimi hayatın ilk 24 saati içinde başlar ve birkaç gün devam eder (37,85).

Klinik gidiş, RDS'nin şiddetine ve bebeğin doğumdaki matürasyonuna bağlıdır. Tipik olarak daha matür infantlarda görülen komplike olmamış RDS birkaç gün içinde düzelir ve ilk hafta içinde bebeğin oksijen ve mekanik ventilasyon ihtiyacı ortadan kalkar (37,85).

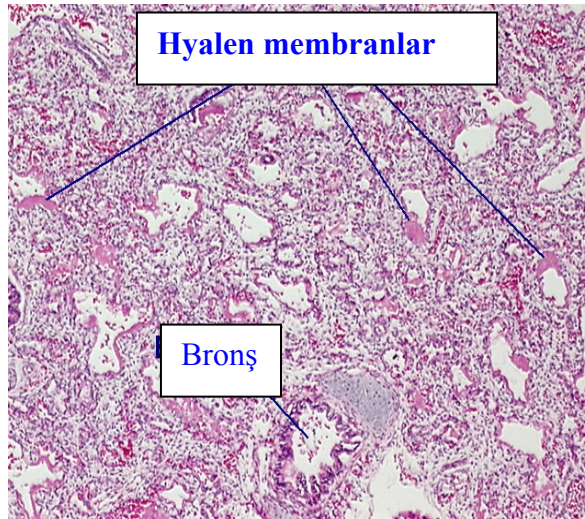
Çok küçük pretermiler ağır RDS için risklidir ve sıklıkla intrakranial kanama (İKK), patent duktus arteriosus (PDA), hava kaçağı sendromları ve enfeksiyon gibi komplikasyonlara yatkındırlar (37,85).



Şekil 1: Respiratuar distres sendromunda akciğer grafisinde buzlu cam görünümü

2.1.3.Patoloji:

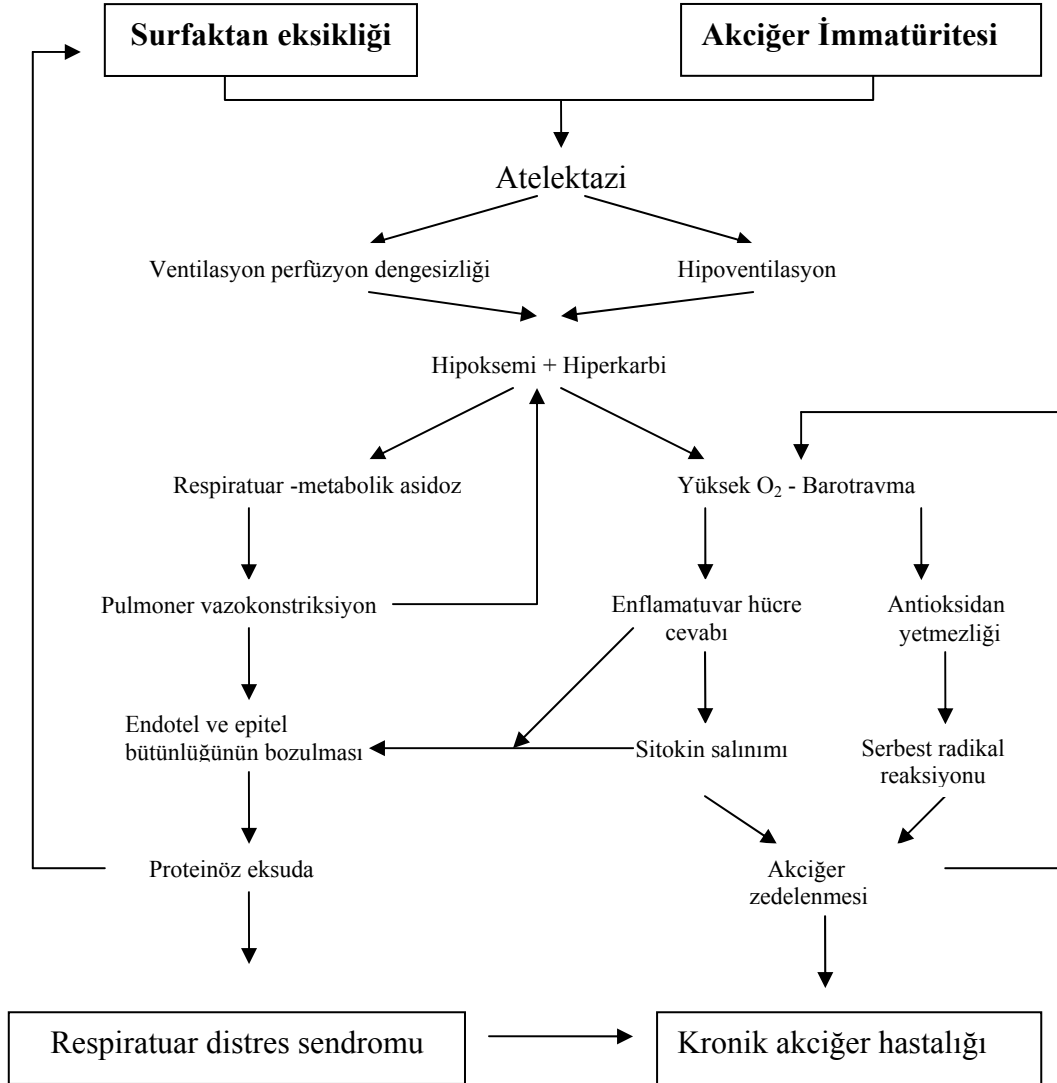
Respiratuar distres sendromunun erken dönemindeki patolojik bulgular atelektazi, pulmoner ödem, pulmoner vasküler konjesyon, pulmoner hemoraji ve solunum epiteline direkt hasardır. Epitelyal hücre hasarı özellikle akciğerin bronşiyoler bölgesinde belirgindir. Histolojik bulgular hyalen membranlardan ibarettir (Şekil 2) (37, 56, 85).



Şekil 2: Respiratuar distres sendromunda hyalen membran görünümü

2.1.4. Patofizyoloji:

Pulmoner surfaktan eksikliği ilerleyici atelektaziye neden olarak fonksiyonel rezidüel kapasitede azalmaya, ventilasyon-perfüzyon oranında düşüklüğe neden olur. Oksijenizasyonda azalma, siyanoz ve respiratuar ve metabolik asidoz, pulmoner vasküler rezistansta artışa neden olur. Duktus arteriosus ve foramen ovale yolu ile sağdan sola şant ve intrapulmoner ventilasyon -perfüzyon bozukluğu hipoksemiye daha da artırır (Şekil 3) (37,85).



Şekil 3 : Respiratuar distres sendromunun patofizyolojisi

2.1.5. Tedavi:

Respiratuar distres sendromunun postnatal tedavisi dikkatli bir değerlendirme ve resüsitasyon ile başlar. Son 20 yılda RDS tedavisinde ekzojen surfaktan kullanımı ile ilgili bilgi ve deneyimler çok artmıştır (25). Çok merkezli, randomize, kontrollü çalışmalar yapılmış ve hem doğal hem de sentetik surfaktanın RDS tedavisinde etkili ve güvenli olduğu bulunmuştur (25,64,80). Surfaktanın oksijenizasyonu artırdığı, hava kaçaklarını azalttığı ve en önemlisi RDS'ye bağlı mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (25,64,85). Doğal ve sentetik olmak üzere iki tip surfaktan vardır. Her iki preparatın da etkili olduğu bilinse de doğal surfaktan kullanımında oksijenizasyon ve akciğer kompliyansı ile ilgili daha hızlı yanıt alınmaktadır. Surfaktan replasman tedavisi RDS için risk taşıyan bebeklere doğum sonrası hemen verilebilir (proflaktik) ya da RDS tanısı konduktan sonra (kurtarma) uygulanabilir. Proflaktik tedavinin teorik olarak akciğere olan barotravma ve volutravmanın yan etkilerini azaltarak bronkopulmoner displazi (BPD) insidansını düşürdüğü kabul edilir. Buna karşın kurtarma tedavisi ise maliyeti ve gereksiz surfaktan kullanımına bağlı morbiditeyi azaltır (25).

Positif basınçlı ventilasyon, sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) ve oksijen tedavisi RDS'nin herhangi bir döneminde kullanılan tedavilerdir. Respiratuar distres sendromunun erken döneminde ventilatör tedavisinin amacı, yeterli oksijenasyonu, ventilasyonu sağlamak ve ventilatöre bağlı akciğer hasarını en aza indirmektir (25,64).

2.1.6. Komplikasyonları:

Intrakranial kanama ve PDA bu hastaları etkileyen önemli problemlerdir. Patent duktus arteriosus ve eşlik eden konjestif kalp yetmezliği ve pulmoner ödem respiratuar fonksiyonları bozarak pulmoner kompliyansı azaltır ve hatta var olan pulmoner surfaktanı etkisiz kılar (85).

2.2.Yenidoğanda Böbrek Yetmezliği:

2.2.1.Genel Bilgi:

Akut böbrek yetmezliği, yenidoğanlarda en sık görülen sorunlardandır ve birçok farklı nedene bağlı olarak gelişebilir. Akut böbrek yetmezliği prerenal, renal (vasküler sonuçları içeren intrensek böbrek hastalığı) ve postrenal (obstrüktif üropati) olarak sınıflandırılabilir. Obstrüktif üropati ile birlikte ya da olmaksızın renal displazi ve

otozomal resesif kalıtılan polikistik böbrek hastalığına bağlı olarak yenidoğanda böbrek yetmezliği prenatal dönemde başlayabilir. Postnatal dönemde renal yetmezlik sıklıkla hipoksik iskemik hasara ve toksik nedenlere bağlı olabilir. Büyük çocuklarda olduğu gibi yenidoğanlarda da hastane kaynaklı akut böbrek yetmezliği çok faktörlüdür (4,35,36,54). Böbrek yetmezliği ister konjenital olsun isterse akkiz, sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması ve böbrek yetmezliğine bağlı yan etkilerin önlenmesi önemlidir. Nefrogenesis 35. haftaya kadar sürdüğu için prematüre bebeklerde uzun dönem komplikasyonların görölmesi ve nefrogenesisin duraklaması söz konusudur (4,9,36,54,57).

Böbrek yetmezliği kanda kreatinin (Kr) artması ve nitrojen atıklarının birikmesi, GFH'da azalma ve su ve elektrolit dengesinde bozulma ile karakterizedir (35,36,57).

Doğum sonrası serum Kr'ni annenin böbrek fonksiyonlarını yansıtır ve doğumdan hemen sonra bebeğin renal fonksiyonlarını göstermede kullanılmaz. Sağlıklı term bebeklerde GFH hızla yükselir ve postnatal ikinci haftada serum Kr'ni 0,4-0,6 mg/dl'ye düşer. Serum Kr'deki bu düşüş prematüre bebeklerde daha yavaştır. Bu nedenle renal yetmezlik için serum Kr kullanılırken gestasyonel yaş, postnatal yaş ve maternal faktörler dikkate alınmalıdır (4, 83).

İdrar miktarının azalması sık bir klinik bulgu olsa da ABY'li yenidoğanlarda idrar çıkışı normal olabilir. Yenidoğanlarda prerenal yetmezlik, hipoksik- iskemik nedenlere ya da kortikal nekroza bağlı ABY genellikle oligo/anuri (idrar çıkışı 0,5-1,0 ml/kg/saat) ile seyreder. Nefrotoksik ajanlara bağlı böbrek yetmezliği ise sıklıkla non-oliguriktir (4, 35, 54). Birçok çalışmada non-oligurik böbrek yetmezliğinin mortalite ve morbiditesinin oligurik olanlardan daha iyi olduğu gösterilmiştir (1, 14, 19, 47).

2.2.2.İnsidans ve Epidemiyoloji:

Akut böbrek yetmezliğinin yenidoğanlardaki insidans ve prevalansı net olarak bilinmese de birçok çalışmada ABY'nin YYBÜ'nde sık olduğu bildirilmiştir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yapılan çalışmalarda ABY'nin insidansı % 6-24, prevalansı ise % 3-8 arasında bulunmuştur. Bu vakaların üçte biri preterm bebeklerdir (4, 54).

Ağır asfiksili yenidoğanlarda ABY sıktır. Gelişmekte olan ülkelerde ABY insidansı 1000 canlı doğumda 3,9 ve YYBÜ'ne başvuran 1000 yenidoğanda 34,5'tir.

Non-oligurik, oligurik ve anurik oranları ise sırasıyla % 60, % 25 ve % 15'tir (4, 44,54). Diyalize giren hastaların % 20'sinin yenidoğan olduğu bildirilmiştir. Yaşa özel popülasyona bakıldığında diyaliz gereksiniminin en çok yenidoğanlarda olduğu görülmüştür (54).

Günümüzde yapılan çalışmalar bazı yenidoğanlarda ABY'de genetik risk faktörlerinin rol oynadığını göstermektedir. Anjiotensin dönüştürücü enzim gen ve AR gen polimorfizminin, RAS aktivitesinde yapmış olduğu değişikliklerin ABY gelişiminde rolü olduğu öne sürülmüştür (4, 81). Diğer çalışmalarda ise TNF - α , IL-1 β , IL-6 ve IL-10 gen polimorfizmi araştırılmış ve bu genlerin allel frekanslarında farklılık bulunmamıştır. Buna karşın TNF α /IL6 AG GC haplotipleri ABY'lilerde % 26 iken, ABY olmayan yenidoğanlarda % 6 olarak bulunmuştur. Bu sonuç, bu polimorfizm birlikteliğinin inflamatuvar cevaba neden olduğunu ve enfeksiyonu olan yenidoğanlarda ABY'ye neden olduğu şeklinde yorumlanmıştır (77). Akut böbrek yetmezliğinin gelecekteki tedavisinde bu inflamatuvar yanıtı kıracak stratejiler rol alabilir

2.2.3.Yenidoğanda renal vazoregülatuar mekanizmalar:

Fetal böbrek fonksiyonları; azalmış glomeruler filtrasyon alanına bağlı olarak düşük GFH, düşük ortalama arterial kan basıncı (OAKB) ve yüksek renal vasküler resistans (RVR) ile karakterizedir. Gestasyonel dönemde nefrogenezis 35. haftaya kadar devam eder ve GFH yavaş olarak artar (31, 83). Doğumdan sonra OAKB ve glomeruler hidrolik basınç hızla yükselirken RVR hızla düşer ve GFH hızlı bir şekilde yükselir. Glomeruler filtrasyon alanında da artış olur. Yenidoğanlarda GFH erişkin vücut yüzey alanına göre düzeltildiğinde yine de düşüktür. 32-34. gebelik haftalarında GFH 14 ± 3 mL/dk/1.73 m² iken term bebeklerde 21 ± 4 mL/dk/1.73 m² dir. Yenidoğana özgü bu durum erken postnatal dönemde renal fonksiyonların dış etkenlere olan duyarlılığını açıklamaktadır. Bu hasarı en aza indirmek için intrarenal vazodilatör ve vazokonstriktör kuvvetler rol alır (75) (Tablo I).

Vazokonstriksiyon:

Düşük neonatal OAKB altında yeterli GFH'yi sağlamada görev alan mekanizmalardan biri postglomeruler efferent arteriolar vazokonstriksiyondur. Bu temel olarak ATII' ye dayalıdır. Perinatal dönem boyunca RAS çok aktiftir. İnsanlar ve gelişmiş hayvanlarda plazma renin aktivitesi, renal renin geni ve renal ATII reseptör

ekspresyonu erişkinlerden daha yüksektir. Çok erken yaşlarda ADE'nin pulmoner ve intrarenal kullanılabilirliği ATII üretiminde hız belirleyici faktördür. Bu nedenle yenidoğanlar ADE inhibitörlerine karşı erişkinlerden daha duyarlıdır (75).

İkinci güçlü vazokonstriktör peptid endotelindir (ET). Hayatın ilk günlerinde hem termlerde hem de pretermelerde ET düzeyleri yüksektir (77). Bu durum yenidoğanlarda aynı renal vazokonstriktör etkiyi sağlamak için erişkinlerden daha yüksek ET'ne ihtiyaç duyulmasıyla açıklanmaktadır. Fetal kuzularda düşük doz ET'nin vazodilatasyon yaptığı rapor edilmiştir. Bu da nitrik oksit (NO) salınımının ET'nin vazokonstriktör etkisini engellemesi ile açıklanmıştır (10, 53).

Yenidoğan böbreğinin sempatik innervasyonu vazokonstriktör uyarı yapar ve sempatik sinir sistemi de renin salınımında rol alır.

Vazodilatasyon:

Vazodilatör atrial natriüretik peptidin (ANP) plazma seviyesi hayatın ilk günlerinde artar ve 2. haftaya kadar azalır. Yüksek ANP düzeyleri muhtemelen artmış ekstraselüler hacmi azaltmada etkilidir. Buna karşılık ANP'nin natriüretik ve diüretik etkileri yenidoğan tavşanlarda erişkinlerden az bulunmuş ve bu durum fetal ve neonatal renal ANP reseptör bağlama kapasitesinin düşüklüğüne bağlanmıştır (68).

Vazodilatör ve diüretik bir peptid olan bradikinin (BK), böbrekteki kallikrein (KK) enzimi ile oluşur. Bradikinin renal etkilerini β_2 reseptörleri üzerinden yapar. Doğumda KK'nin renal ekspresyonu ve salınımı düşüktür fakat postnatal dönemde hızla artar. Kallikrein salınımı böbrek kan akımının artması ile bağlantılıdır (75).

Yenidoğanlarda vazodilatör prostaglandin (PG) ler yüksektir. Neonatal böbrek mikrodolaşımının yüksek derecede aktive olmuş vazokonstriktör durumuna karşı çalışırlar. Bu PG'ler konjestif kalp yetmezliği gibi vazokonstriktör kuvvetlerin uyarıldığı patolojik durumlarda gereklidir (75).

Gelişmekte olan böbrekte endotel kaynaklı NO önemli bir intrarenal vazodilatördür ve aktive olmuş vazokonstriktör kuvvetlere karşı çalışır (75).

Potent vazodilatör bir peptid olan adrenomedulin, RVR'yi düşürür, böbrek kan akımını artırır, fakat hayvan çalışmalarında GFH'yi değiştirmedeği gösterilmiştir. İnsan kord kanında yüksek adrenomedulin tespit edilmiş olup kord arterial PH'sı ile belirgin

ilişkili olduğu bulunmuştur. Diğer endojen vazodilatör peptidler gibi adrenomedulin de teorik olarak yenidoğan böbreğini etkileyen patolojik durumlarda koruyucu faktördür (75).

Tablo I : Renal vazoregülasyonda etkili faktörler

Vazokonstriktör etki	Vazodilatör etki
Anjiotensin II	Atrial natriüretik peptid
Endotelin	Bradikinin
Sempatik innervasyon	Prostaglandinler
	Nitrik oksit
	Adrenomedullin

2.2.4. Etiyoloji:

Yenidoğanda ABY'nin en sık görülen (yaklaşık % 80) nedeni prerenal mekanizmalardır ve hipovolemi, hipotansiyon ve hipoksemi içerir (Tablo II). Renal nedenler % 11, postrenal nedenler ise % 3'lük kısmı oluşturur. Yenidoğan döneminde izlenebilen ilaç toksisitesi ise hem intrinsek renal hücre hasarına hem de vazokonstriksiyona bağlı olarak prerenal ABY'ye neden olmaktadır (4, 57, 75).

Tablo II: Yenidoğanda akut böbrek yetmezliği nedenleri

<p>1.Prerenal Yetmezlik</p> <ul style="list-style-type: none">●Gerçek intravasküler volum azalması Dehidratasyon Gastrointestinal kayıplar Renal veya adrenal hastalıklara bağlı tuz kaybı Santral veya nefrojenik diabetes insipidus Üçüncü boşluğa kayıplar (sepsis, travma)● Efektif intravasküler hacmin azalması Konjestif kalp yetmezliği Perikardit, kardiyal tamponad <p>2.İntrensek Renal Hastalık</p> <ul style="list-style-type: none">●Akut tubüler nekroz İskemik hipoksik sonuçlar İlaça bağlı (Aminoglikozidler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, intravenöz kontrast madde) Toksinler (Rabdomiyolizis, hemoglobinuri)●İnterstisyel nefrit İlaçlara bağlı (antibiyotikler, anti-konvulzanlar) İdiopatik●Vasküler lezyonlar Kortikal nekroz Renal arter trombozu Renal ven trombozu● Enfeksiyöz nedenler Sepsis Pyelonefrit <p>3.Obstruktif üropati</p> <p>Tek böbrekte obstruksiyon Bilateral üreteral obstruksiyon Üretral obstruksiyon</p> <p>4.Konjenital renal hastalıklar</p> <p>Displazi/hipoplazi Kistik renal hastalıklar Otosomal resesif polikistik böbrek hastalığı Otosomal dominant polikistik böbrek hastalığı Kistik displazi</p>

2.2.4.1.Prerenal Böbrek Yetmezliği:

Prerenal böbrek yetmezliğinde (PBY) böbrekler yapısal olarak normaldir fakat böbrek fonksiyonları renal perfüzyondaki düşmeye bağlı olarak azalmıştır. Renal perfüzyonun sağlanması böbreklerin normale dönmesini sağlar (4,35,75). Prerenal böbrek yetmezliğinin intrensek böbrek yetmezliğine dönüşmesi ani gelişmez. Bu süreçte birçok koruyucu mekanizma vardır. Renal perfüzyon düştüğünde afferent arterioller damar tonuslarını azaltarak RVR'ı düşürürler ve renal kan akımını sağlarlar.

Renal perfüzyonun azalması katekolamin salınımının artmasına, RAS'da aktivasyona ve PG'lerde artışa yol açar. Renal hipoperfüzyon sırasında prostasiklin gibi vazodilatör PG'lerin oluşumu ile renal mikrovasküler dilatasyon sağlanır ve renal perfüzyon devam ettirilir. Nonsteroid antiinflatuar ilaçların kullanımı bu kompensasyon mekanizmalarını inhibe eder ve ABY'yi tetikler (8). Prematürelde PDA kapatılmasında kullanılan indometazin de renal yetmezlik için bir risk oluşturur (42).

Prerenal böbrek yetmezliği, gerçek hacim kaybı ya da etkin kan hacminde azalma ile renal hipoperfüzyon sonucu gerçekleşir. Gerçek hacim kaybının nedenleri kanama, gastrointestinal kayıplara bağlı dehidratasyon, renal ve adrenal hastalıklara bağlı tuz kaybı, santral veya nefrojenik diabetes insipitus, hissedilmeyen kayıplarda artış ve sepsis, travmatize doku ve kapiller kaçak sendromuna bağlı üçüncü boşluğa kayıplardır. Etkin kan hacminin azaldığı konjestif kalp yetmezliği ya da kardiyak tamponad gibi hallerde gerçek kan hacmi normal veya artmış olsa da renal perfüzyon azalmıştır. Neden ne olursa olsun PBY'de altta yatan sorun tedavi edildiğinde böbrek fonksiyonları normale döner (4).

Prerenal böbrek yetmezliğini, renal yetmezlikten ayırmada kullanılan parametreler idrar osmolalitesi, idrar sodyum konsantrasyonu, fraksiyonel sodyum atılımı (FeNa) ve böbrek yetmezlik indeksidir (BYİ). Bu ayırımın temelinde PBY'de tubüllerin çalışıp su ve tuz dengesini sağlamaları, renal yetmezlikte ise tubüllerde geri dönüşümsüz hasara bağlı olarak tuz tutulamaması yatar. Çocuklarda PBY'de idrar osmolalitesi 400-500 mOsm/L, idrar Na 10-20mEq/L' nin altında ve FeNa %1' in altındadır. Yenidoğanlarda ve pretermlerde renal tubüller immatür olduğundan renal hipoperfüzyonda idrar osmolalitesi 350 mOsm/L'nin üstünde, idrar Na'u 20-30 mEq/L altında ve FeNa %2,5' un altındadır. Renal tubüllerde hasar başladığında akut tubüler nekrozda (ATN) olduğu gibi idrar osmolalitesi 350 mOsm/L'nin altında, idrar Na' u 30-40 mEq/L'nin üstünde ve FeNa %2'nin üzerinde olur. Prerenal böbrek yetmezliği ile renal böbrek yetmezliğinin ayırımında bu değerleri kullanırken ilk başta hastanın tubüler fonksiyonunun normal olduğunu bilmek önemlidir, çünkü tubüllerin immatür olduğu yenidoğan ve prematürelde bu değerlendirme ile renal böbrek yetmezliği tespit edilebilir (4,35,57).

2.2.4.2.Vazomotor Nefropati:

Vazomotor nefropati (VMN), prematürelde sık rastlanan bir renal disfonksiyondur (15,75). Bu terim özellikle 2000'li yıllardan sonra, küçük prematürelere yaşatılması ve bu bebeklerdeki renal patofizyolojinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, giderek daha çok kullanılır olmuştur (15,75). Prematürelde GFH 32-34. gebelik haftalarında bile 14 ± 3 mL/dk/1.73 m² gibi çok düşük düzeydedir (Erişkinlerde bu hız 120 mL/dk/1.73 m² dir). Bu çok düşük GFH intra-renal vazokonstriktör ve vazodilatör mekanizmalarca çok ince bir ayarla düzenlenir. Bu ayarlamada başlıca vazokonstriktör ATII, vazodilatör ise prostaglandinlerdir. Vazoaktif mediatörlerde, özellikle de vazokonstriktörlerdeki artış GFH'yi azaltarak VMN olarak tanımlanan bir tür ABY'ye yol açabilir. Vazomotor nefropati'deki ana sorun renal perfüzyondaki azalmadır. İlerleyen VMN geri dönüşümsüz böbrek hasarına neden olabilir (75).

Vazomotor nefropati renal perfüzyonu etkileyen yenidoğanın temel hastalıklarına bağlı olabileceği gibi bazı vazoregülatuar sistemlerin aktivasyonuna ikincil de gelişebilir (Tablo III). Hipotansiyon; RAS ve sempatik sinir sistemi aktivitesini artırırken, hipoksemi; ET, ANP ve PG salınımını uyarır, sepsis ise ET ve NO aktivitesini yükseltir. Düzenleyici kuvvetler arasındaki ilişki karışıktır. Sistemik dolaşım için yararlı etkiler gösteren bir faktör renal açıdan zararlı olabilir. Buna örnek hipotansif durumlarda ATII aktivasyonudur. Anjiotensin II uyarımı OAKB'nı artırırken aynı zamanda renal perfüzyonu azaltır (75).

Vazomotor nefropatide prognoz iyidir fakat multiorgan yetmezliği olan yenidoğanlarda mortalite ve morbidite yüksektir (15,75).

Tablo III: Vazomotor nefropati nedenleri

<ul style="list-style-type: none">●Hipovolemi<ul style="list-style-type: none">Ağır konjenital kalp hastalığıGeniş patent duktus arteriosusSepsisIntrakranial kanamaDehidratasyon●Perinatal hipoksemi /asfiksi<ul style="list-style-type: none">Respiratuar distres sendromuIntrauterin umblikal kord sıkışmasıObstetrik nedenler<ul style="list-style-type: none">Travmatik doğumŞiddetli kanama (ablasyo plasenta/ikizden ikize transfüzyon)Santral sinir sistemi hasarı/intrakranial kanamaAğır siyanotik konjenital kalp hastalığı●Sepsis/ Çoklu organ hasarı●Hipotermi●Iatrojenik<ul style="list-style-type: none">Mekanik ventilasyonRenal arter ya/yada ven kateterizasyonuİlaç tedavisi<ul style="list-style-type: none">Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörüProstaglandin inhibitörleriTolazolineD-Tubokurarin/pancuroniumNefrotoksik ajanlar

2.2.4.3.Yenidoğanda Vazomotor Nefropati'ye yatkınlık yaratan durumlar:

► Hipovolemi:

Yenidoğanda ABY vakalarının %80'i prerenal nedenlere bağlıdır. Vazomotor nefropati primer olarak kardiyak hipotansiyon ve hipovolemiye veya hipotansiyona yanıt olarak ATII ,vazopressin (VP) ve katekolamin salınımı sonucu gelişir (31,75).

► Hipoksemi:

Neonatal VMN' nin en sık ikinci nedeni perinatal hipoksemi veya asfiksidir. Genellikle ağır RDS seyirinde görülür (Şekil 3). Hipoksemi renal kan akımını ve GFH'nı düşürür. Bir çalışmada ağır asfiktik yenidoğanların %61'nin ABY geliştirdiği görülmüştür (75). Yenidoğanlarda ve yenidoğan hayvan modellerinde RDS'ye bağlı hipokside hipotansiyon, hipovolemi, RAS ve intrarenal adenozin sisteminin

aktivasyonu, katekolaminlerin uyarıldığı ve VP salınımının arttığı görülmüştür. Tüm bu faktörler glomerüler hemodinamiklerin bozulmasına neden olabilir. Respiratuar distres sendromunun sonucu olan hiperkapnik asidoz renal vazokonstriksiyona neden olabilir (15,75).

► **Sepsis:**

Neonatal ABY'nin önemli nedenlerinden birisi de sepsistir. Vazomotor nefropatinin bu formu genellikle renal hipoperfüzyon (sistemik hipotansiyona ikincil) ve birçok vazoaaktif mediatörün aktivasyonunun eşlik ettiği çoklu yetmezliğin bir parçasıdır. Bu vazoaaktif mediatörler (RAS, ET, renal KK-kinin sistemi, tromboksan A2) septik hastalarda gelişen VMN patogeneğinde hipoperfüzyondan daha önemli görünmektedir (52).

► **Hipotermi:**

Yenidoğan tavşanlarda hafif hipoterminin renal vazokonstriksiyona neden olarak GFH'nı azalttığı görülmüştür. Yenidoğanın vücut ısısı normal böbrek fonksiyonları için önemlidir (75).

► **İatrojenik nedenler:**

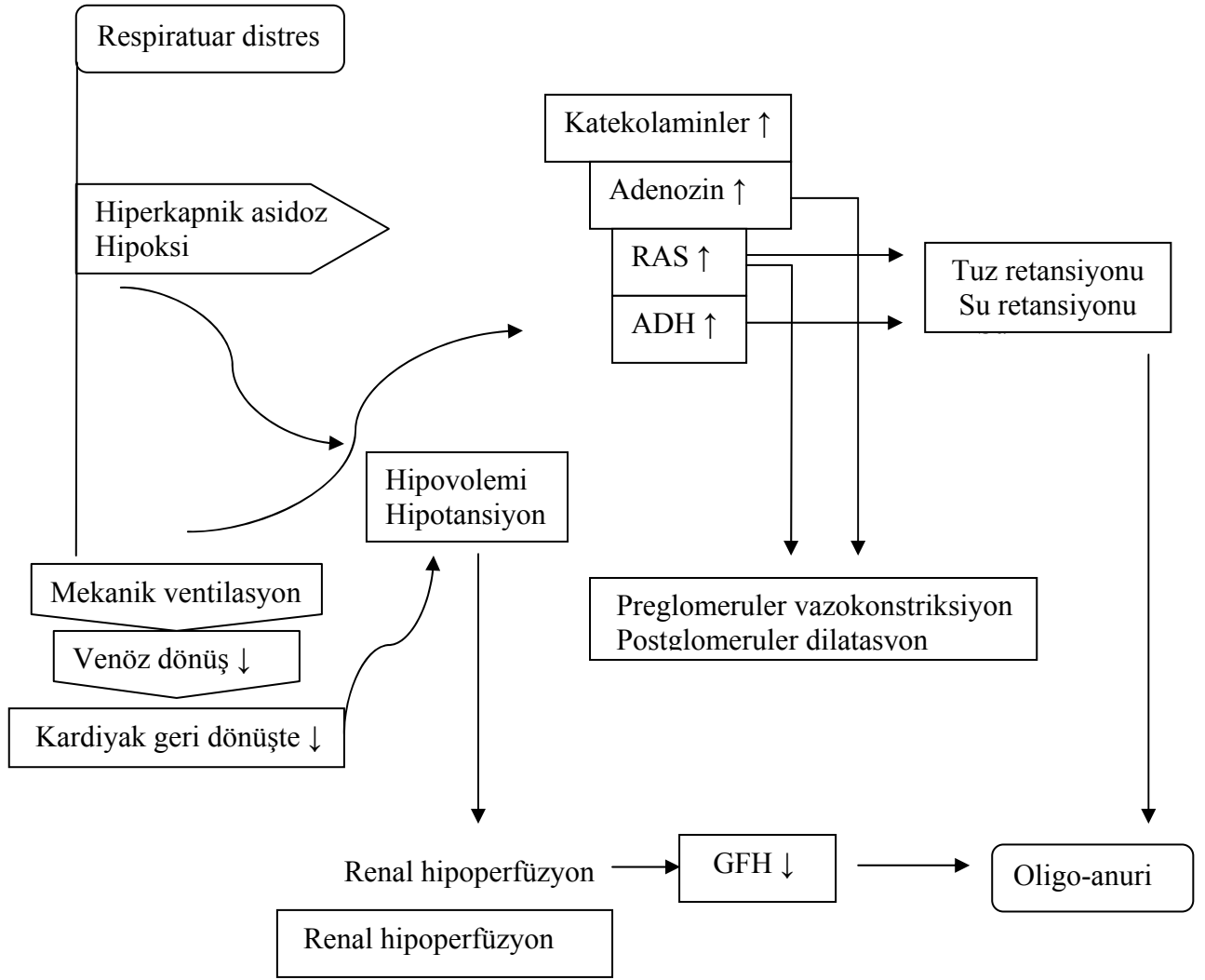
Ventilasyon, umbilikal arter/ven kateterizasyonu, vazoaaktif ve nefrotoksik ilaç kullanımı yenidoğanda böbrek yetmezliği için risk faktörleridir.

► **Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ADEI):**

Bu ilaçlar plasentadan hızla geçip fetal ADE aktivitesini inhibe ederler. Gebelikte kullanılan ADEI'leri normal renal gelişimi bozarak nefron disgenезisine neden olurlar. Postnatal dönemde bu ilaçların kullanımı OAKB'da dramatik düşüşlere ve dirençli oliguriye neden olmaktadır (9, 57, 75).

► **Genetik Polimorfizmler:**

Bazı genetik polimorfizmlerin ABY'ye eğilim yaratabileceği yönünde artan kanıtlar vardır. Anjiotensin dönüştürücü enzim geni ve anjiotensin reseptör geninin polimorfizmlerinin ABY'yi tetiklediği gösterilememiştir ancak PDA ve kalp yetmezliği insidansını artırarak dolaylı olarak ABY'ye neden olabilirler (81).



Şekil 3: Respiratuar distres sendromunda renal disfonksiyonun mekanizmaları

2.2.5. Klinik:

Oliguri (idrar çıkışı <1 ml/kg/saat) genellikle vardır fakat tanı için şart değildir. Akut böbrek yetmezliğinde en sık görülen bulgu ödemdir. Non-oligurik ABY’de ödem olmaz, poliuri ve natriürezise bağlı tuz kaybı ve dehidratasyon olur. Ancak yenidoğanlar, özellikle de prematürelde ABY sıklıkla klinik bulgular olmadan hasta bebeklerin incelenmesi sırasında tipik biyokimyasal anormalliklerle tanınır (4, 35, 57, 75).

2.2.6. Biyokimyasal Bulgular:

Böbrek fonksiyonları bozulduğunda ekstraselüler sıvı diyet alımına bağımlı hale gelir ve metabolik ürünler (üre, Kr, ürat vb) artar. İntraselüler sıvıdan bazı maddelerin

(potasyum, inorganik fosfat) ekstraselüler sıvıya kaçağı olur. Akut böbrek yetmezliği gelişen term bebeklerin 1/3 ünde non-oligurik yetmezlik görüldüğü için sadece idrar çıkışının takibi tanıyı geciktirir. Bu hastalarda plazma Kr düzeylerinin yakından takibi gereklidir. Hayatın ilk günlerinde plazma Kr yüksek bulunabilir; ancak bu annenin plazma Kr konsantrasyonunu yansıtmaktadır. Yüksek olan plazma Kr düzeyi doğumdan sonra yükselip ancak 2- 3 haftada normale dönebilir. Bebek ne kadar prematüre ise Kr düzeyi de o kadar yüksek olabilir. Bütün bu bilgilere karşın plazma Kr düzeyindeki artışın hızı önemlidir. Artış ne kadar hızlı ise ABY olasılığı o kadar fazladır. Prerenal ve intrinsek böbrek yetmezliğinin ayırıcı tanısında FeNa ve idrar osmolalitesini kullanmak en kolay yoldur (Tablo V). İntrensek böbrek yetmezliği olanlarda FeNa genellikle %3'ün üzerindedir. Unutulmamalıdır ki düşük doğum ağırlıklı bebekler zorunlu olarak sodyum kaybederler ve bu nedenle FeNa'ları normal şartlarda %3'ün üzerinde çıkabilir (35,54,57,75). Bazı yazarlar 32 hafta ve altındaki bebekler için FeNa'nın sınır değerini %6 olarak kabul ederler (35). Yenidoğan döneminden erişkin yaşa kadar böbrek fonksiyonlarının normal değerleri Tablo IV- V'de verilmiştir.

Tablo IV : Prerenal ve renal böbrek yetmezliğinin ayırımında kullanılan biyokimyasal değerler

Test	Prerenal böbrek yetmezliği	Renal böbrek yetmezliği
Üre (İdrar)	Yüksek	Düşük
Kreatinin (İdrar)	Yüksek	Düşük
Osmolalite (İdrar)	>500 mOsmol/kg	300 mOsmol/kg
Dansite (İdrar)	>1025	1010
Sodyum (İdrar)	< 10mmol/l	>20mmol/l
FeNa	< %1	> %3
BYİ	< 1	> 4

Tablo V : Böbrek fonksiyonlarının yaşa göre normal değerleri

YAŞ	GLOMERULER FİLTASYON HIZI (mL/dk/1.73 m ²)	RENAL KAN AKIMI (mL/dk/1.73 m ²)	MAKSİMUM İDRAR OSMOLALİTESİ (mOsm/kg)	SERUM KREATİNİ (mg/dL)	FRAKSİYONEL SODYUM ATILIMI (%)
Yenidoğan					
32-34 gebelik haftası	14 ± 3	40 ± 6	480	1.3	2-5
Term	21 ± 4	88 ± 4	800	1.1	<1
1-2 hafta	50 ± 10	220 ± 40	900	0.4	<1
6 ay-1 yaş	77 ± 14	352 ± 73	1200	0.2	<1
1-3 yaş	96 ± 22	540 ± 118	1400	0.4	<1
Erişkin	118 ± 18	620 ± 92	1400	0.8-1.5	<1

2.2.7. Tedavi:

Prerenal böbrek yetmezliği tanısı konur konmaz acil olarak tedaviye başlanmalıdır. Hızlı bir şekilde sıvı replasmanı yapılmalıdır. Yenidoğanlarda sıklıkla kristaloid sıvılar (termlerde 20ml/kg- pretermlerde 10-20 ml/kg) 1 saatte gidecek şekilde verilmelidir. Bu tedavi ile diürez olmazsa %5 albümin ile yükleme yapılmalıdır. Kolloid verilmesi önerilmemektedir, çünkü kristaloidler daha güvenilir, daha ucuz ve eşit oranda etkilidir. Dopaminerjik ajanlar ve/veya diüretikler yararlı olabilir. Yenidoğan döneminde mannitol kullanılmamaktadır. Sıvı tedavisi diürezi sağlamazsa diyaliz yapılır (35, 36, 54, 75).

2.2.8. Prognoz:

Yenidoğan ABY'nin prognozu altta yatan neden bağlıdır. Mortalite ile ilişkili faktörler çoklu organ yetmezliği, hipotansiyon, vazopresör ihtiyacı, hemodinamik bozukluk, mekanik ventilasyon ve diyaliz ihtiyacının olmasıdır (54,71).

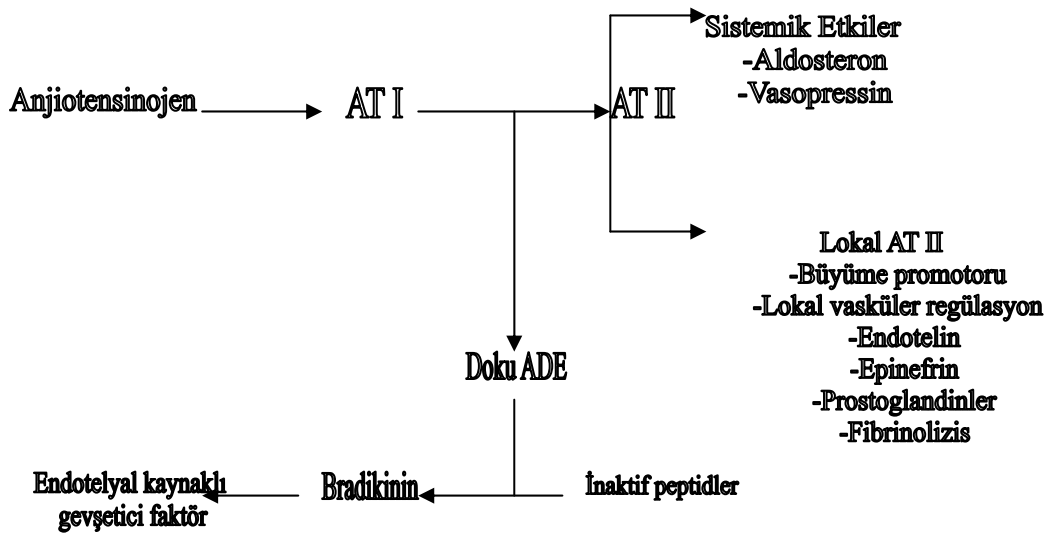
Akut böbrek yetmezliğinin yenidoğanlardaki mortalitesi % 10- 61 arasında değişir ve çoklu organ yetmezliği olanlarda en yüksektir. Peritoneal diyaliz gereksinimi olanlar bebeklerde mortalite %64'e kadar çıkabilir (30,54,75).

Yaşayan hastalarda uzun dönem böbrek fonksiyonlarının, kan basıncının ve idrar analizinin takibi gerekir. Kronik böbrek yetmezliğine gidiş ilk olarak kendini hipertansiyon, proteinüri ve kan üre azotu (BUN) / Kr değerlerinin yükselmesi ile gösterir (4, 54).

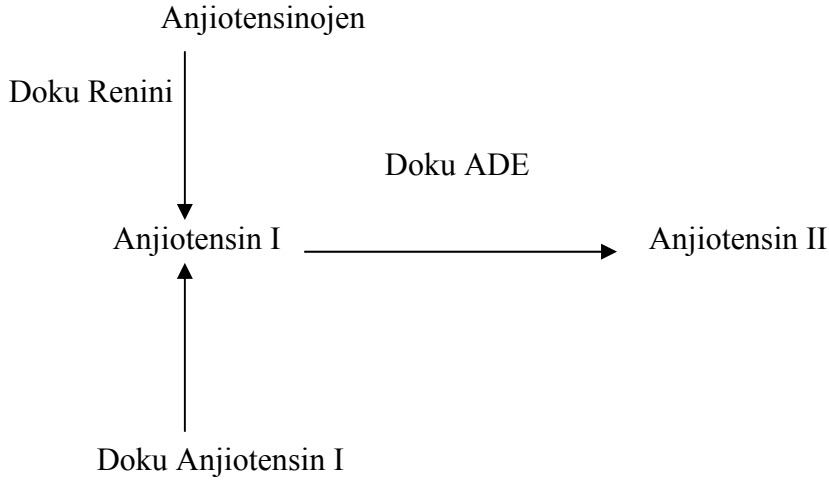
2.3.Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi:

Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi kan basıncı ve sıvı-elektrolit dengesinin düzenlenmesinde önemli rol oynayan faktörlerden birisidir. Birbirinden farklı, fonksiyonel olarak benzer ve muhtemelen birbiri ile ilişkili RAS'lar tanımlanmıştır. Bunlar endokrin ve bölgesel (lokal) RAS'lardır (Şekil 4- 5) (49). Başlangıç enzimi olan renin esas olarak nefronların jukstaglomerüler aparatında olmak üzere birçok dokuda pro-reninden oluşur. Substratı olan anjiotensinojen bir alfa- globulin olup lokal ve sistemik olarak bulunur (11, 49, 84).

Anjiotensinojenin renin ile yıkımı sonrası oluşan anjiotensin I (AT I) bir dekapeptid olup dokulardaki ADE ve serin proteinaz tarafından yıkılarak AT II'yi oluşturur. Bir oktapeptid olan ATII'nin çok güçlü vazokonstriktör etkisi ve ayrıca büyüme tetikleyici özellikleri vardır. Anjiotensin dönüştürücü enzim ayrıca bir nonapeptid olan bradikininin inaktive ederek doku kallikrein sistemini bloke eder (49, 84).



Şekil 4: Endokrin anjiotensin dönüştürücü enzim sistemi



Şekil 5: Doku renin anjiotensin aldosteron sistemi

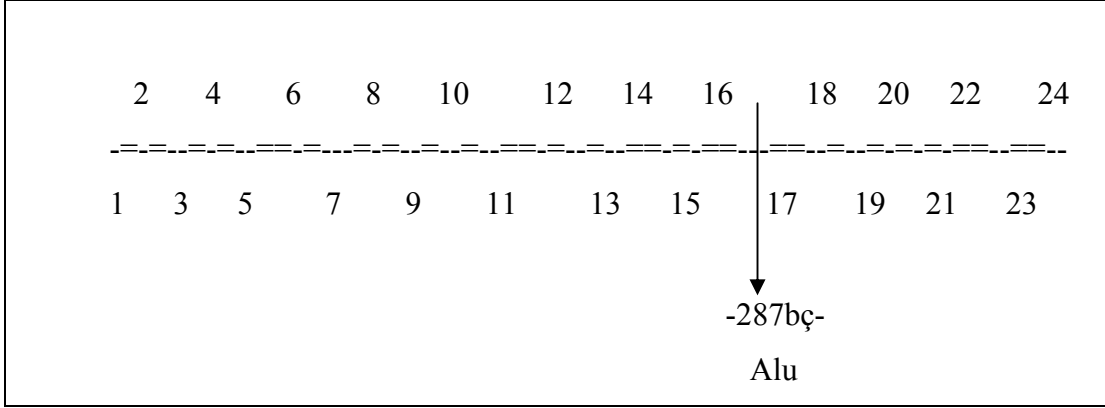
2.3.1. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim Geni:

Anjiotensin dönüştürücü enzim endotelial ve epitelyal yüzeylerde dağılan bir çinko metallopeptidazdır. Anjiotensin dönüştürücü enzimin memelilere özgü bir enzim olduğu zannedilmesine karşın diğer hayvan türlerinde de benzer aktiviteye sahip yakın sekanslar bulunmuştur. İnsanlarda ADE'yi kodlayan gen 17. kromozomun uzun kolunda (17q23) yer alır. Gen 21 kb uzunlukta olup 26 ekson ve 25 intron içermektedir (Şekil 6-7). “National Center for Biotechnology Information” (NCBI) kayıtlarında 160'dan fazla ADE geni listelenmiştir ve bunların birçoğu tek nükleotid polimorfizmidir. Bu polimorfizmlerin sadece 34'ü kodlama bölgelerinde lokalizedir ve bunların 18'i “missense” mutasyonlardır (18, 67).

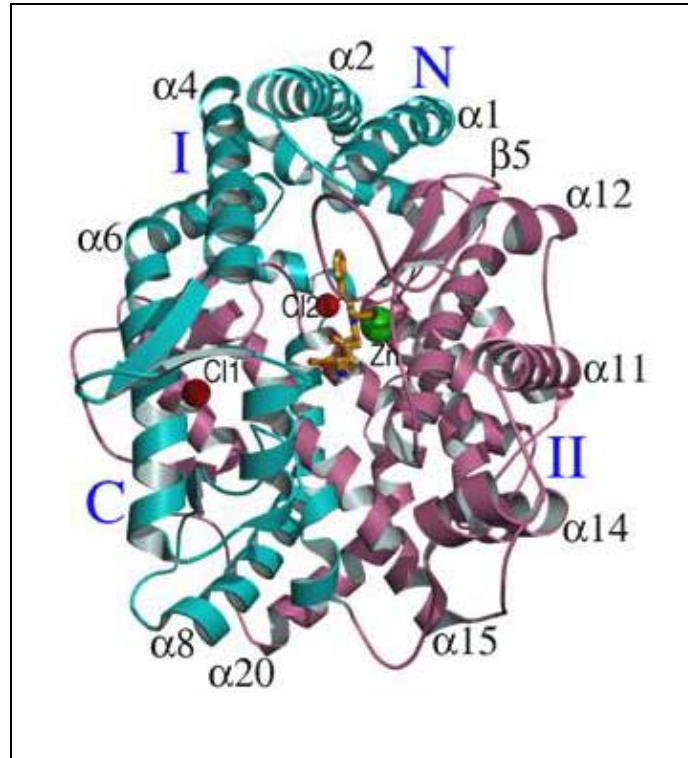
Gen iki ADE izoformu kodlar: 1. Somatik form (sADE): 170 kDa molekül ağırlığındadır. Somatik dokulardan eksprese edilir. 2. Testiküler form (tADE): Germinal ADE olarak da adlandırılır. 100 kDa ağırlığındadır ve testislerin germinal hücrelerinde eksprese edilir (18).

Anjiotensin dönüştürücü enzimin homologu olan ADE 2 insanlarda keşfedilmiştir. Anjiotensin dönüştürücü enzim 2 geni 18 ekson içerir ve Xp22'de yerleşmiştir (74). Bu enzimin keşfi ile anjiotensin peptidlerinin özellikle de ATII'nin biyolojik aktivitesi ve fizyolojik önemi ile ilgili önemli bilinçlenme olmuştur. Anjiotensin dönüştürücü enzim 2'nin katalitik etkisinin ATII için ATI'den 400 kat

fazla olduğu invitro çalışmalarda gösterilmiştir. Bu da ADE 2'nin esas rolünün ATII'nin AT1-7 ye dönüştürülmesi olduğunu göstermektedir. AT1-7 vazodilatör etkili kardiyoprotektif bir peptiddir. Anjiotensin dönüştürücü enzim 2, ADE'den daha kısıtlı yerleşim gösterir (kalp, böbrek ve testis) (18, 67, 84).



Şekil 6: İnsan anjiotensin dönüştürücü enzim geninin şematik görünümü. Çift çizgiler eksonları, tek çizgiler ise intronları simgelemekte



Şekil 7: Anjiotensin dönüştürücü enzim geninin üç boyutlu görünümü

2.3.2. Anjiotensin dönüştürücü enzim düzeylerinin genetik kontrolü:

Rigat ve arkadaşları (62) 1990 yılında ADE geninin intron 16 bölgesindeki DNA'nın 287 baz çifti (bç) sekansının varlığını (insersiyon,I) ve yokluğunu (delesyon,D) içeren polimorfizmi bulmuşlardır (NCBI ref.SNP ID:rs1799752). Ortalama ADE aktivite düzeyleri DD taşıyıcılarında, II genotipine göre yaklaşık olarak iki kat fazladır. ID genotipinde ise orta düzeydedir.

Anjiotensin dönüştürücü enzim I/D polimorfizmi ilk olarak "Restriction Fragment Length Polimorfizm" (RFLP) analizi ile saptanmıştır. İlk polimeraz zincir reaksiyonuna (PCR) dayanan polimorfizm tespiti Rigat ve arkadaşları (62) tarafından yapılmıştır ve insersiyon sekansına bitişik olan primer dizisini kullanmışlardır. Shanmugam ve arkadaşları (69) PCR metodunun ID heterozigotların tespitinde yanlışlıklara neden olabileceğini göstermişlerdir. Başka bir PCR yönteminde ise insersiyon spesifik primerler kullanılmıştır. Birçok çalışmada standart ve doğrulayıcı PCR reaksiyonlarının kombinasyonu kullanılmıştır.

2.3.3. Akut böbrek yetmezliği ve Anjiotensin dönüştürücü enzim polimorfizmi:

Anjiotensin dönüştürücü enzim geni, renal bozukluklarda üzerinde sıklıkla çalışılan aday genlerdendir. Anjiotensin dönüştürücü enzim geninin intron 16 bölgesinin 287- bç fragmanının varlığının (I) ya da yokluğunun (D) RAS aktivitesini etkilediği kanıtlanmıştır. İtron 16 bölgesindeki 287-bç fragmanındaki yokluk yüksek ADE değerleri ile koreledir. Doku ADE aktivitesi II ve ID allellerinde benzerken, D allelinin homozigot olduğu hallerde doku ADE aktivitesi artmıştır. Kalp ve beyaz kürelerde bu artış %75' ler civarındadır (18, 62, 72).

Anjiotensin dönüştürücü enzim geninin DD genotipinin kardiyovasküler bozukluklar, diabetik nefropati ve Ig A nefropatisi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (7, 33, 38, 43, 72, 84). Al Eisa ve arkadaşları (2) DD genotipi olanlarda intrarenal anjiotensinin daha fazla olduğunu iddia etmişlerdir ve çalışmalarında DD genotipine sahip bireylerde konjenital ürolojik anomalilerde renal parankim hasarının daha fazla olduğunu bulmuşlardır.

Yeni gelişmeler, RAS genlerindeki genetik polimorfizmin RAS aktivitesini tetiklediğini ve anjiotensinin sadece gelişmekte olan üriner sisteme değil, üriner sisteme karşı olan hasara cevapta da rolü olduğunu göstermektedir. Niimura ve arkadaşları (58)

anjiotensinojen geni olmayan homozigot farelerde glomerüler matüritenin azaldığını, basit glomerüler kapiller dallanmanın olduğunu ve renal papiller hipoplazi ve üriner konsantrasyon defektinin olduğunu göstermişlerdir.

Anjiotensin II, postglomerüler damarları konstrikte ederek böbreklerde intraglomerüler basıncı artırır. Bu etki çok düşük perfüzyon basıncında glomerüler filtrasyonun devamında önemlidir. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve ATII reseptör antagonistlerinin yenidoğan böbreğine olan zararlı etkileri bu mekanizma ile açıklanmıştır. Diğer taraftan artmış ATII aktivitesi renal hipoperfüzyona yol açarak ABY'ye neden olur. Bu duruma örnek neonatal hipoksidir ki renal yetmezliğin en sık nedenlerinden biridir (11,75). Anjiotensin II'nin yenidoğanda yüksek aktivitesi düşük sistemik kan basıncına ve yüksek RVR'a rağmen GFH'nin istenilen sınırlar içinde tutulmasında anahtar rol oynar. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile ATII oluşumunun engellenmesi bu endojen koruyucu mekanizmaları inhibe ederek neonatal ABY'nin ortaya çıkmasına neden olur. Diğer taraftan artmış ATII etkisi renal hipoperfüzyona neden olarak ABY'ni tetikleyebilir. Renin anjiotensin aldosteron aktivitesindeki herhangi bir genetik varyasyonun neonatal ABY gelişiminde predispozan olduğu düşünülebilir. Anjiotensin II oluşumunda hız kısıtlayıcı faktör neonatal ADE'nin görece düşük aktivitesidir. I allelinin varlığında ADE aktivitesinin düşük olduğuna dair raporlar olsa da I/D polimorfizminin preterm yenidoğanlarda böbrek fonksiyonlarını nasıl etkilediğine dair bir veri yoktur (11,49,75,84). Anjiotensin II'nin vazokonstriktör etkisi renal arteriollerdeki AT II tip I (ATIR) reseptörü aracılığı ile olmaktadır. Renal ATIR ekspresyonu yenidoğan ratlarda erişkinlere oranla daha yüksektir ve ATIR immatür böbrekte erişkinine göre daha geniş dağılım gösterir (31).

Birçok lokal vazoaktif mediatör yanı sıra RAS yenidoğan döneminde renal mikro-dolaşımın düzenlenmesinde rol alır. Bu öngörü bu yaşta gösterilmiş olan yüksek RAS aktivitesine dayanır. Akut böbrek yetmezliğinin RAS polimorfizmi ile ilişkisine ait bir veri olmasa da bazı ölçümler ATII infüzyonu sırasında ATI reseptör varyantlarının renal hemodinamik fonksiyonları etkileyebileceğini işaret etmektedir. Nobilis ve arkadaşları (59) çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (VLBW) ADE gen ve ATIR polimorfizminin neonatal ABY gelişiminde etkisi olmadığını bulmuşlardır. Bu çalışmada yenidoğanlar respiratuar yetmezliği ya da sepsisi olan ve olmayan olarak iki gruba ayrılıp analiz edildiğinde de polimorfizmle ilgili fark bulunmamıştır.

DD polimorfizmi ve hastalık progresyonu arasındaki ilişki diabetik nefropati, fokal segmental glomeruloskleroz ve Ig A nefropatisi gibi birçok renal hastalıkta gösterilmiştir (27, 33, 38, 88). Son zamanlarda DD genotipinin Henoch- Schönlein nefritine bağlı kronik böbrek yetmezliği ve proteinüri ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Dudley ve arkadaşları (24) DD genotipi ile Henoch- Schönlein nefritinin progresyonu arasında ilişki gösterememişlerdir. Özkaya ve arkadaşlarının (60) çalışmasında da Henoch- Schönlein purpurası olan çocuklarda RAS gen polimorfizmleri ile proteinüri arasında ilişki bulunmamıştır.

3. GEREÇ- YÖNTEM:

3.1. Çalışma grupları

Bu çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi (OMÜTF) YYBÜ'de RDS tanısı alıp en az 1 doz surfaktan uygulanan 132 prematüre bebek alındı. Respiratuar distres sendromu tanısı, yaşamın ilk saati içinde ortaya çıkıp en az 24 saat devam eden solunum sıkıntısı, CPAP dahil mekanik ventilasyon desteği gerekmesi, tipik akciğer radyografik bulguları ve arteriyel kan gazları ile konuldu. Tüm hastalara RDS tanısı konduktan sonra 4ml/kg dozda intratrakeal surfaktan (Survanta®, Ross Products Division, Abbott Laboratories, Columbus, OH) tedavisi verildi. Respiratuar distres sendromu tanısı alıp böbrek yetmezliği gelişen 39 bebek hasta grubunu oluştururken, böbrek yetmezliği gelişmeyen 93 bebek kontrol grubunu oluşturdu.

Kromozomal ya da sendromik bir hastalık şüphesi olan, doğuştan böbrek anomalisi ya da doğumsal kalp hastalığı olan bebekler çalışma grubuna alınmadı.

Tüm bebeklerin gebelik haftaları; annelerinin son adet tarihine, prenatal ultrasonografi bulgularına ve doğum sonrasında eğer gerekirse Ballard skorlama sistemine göre belirlendi. Her iki grubun Apgar skorları, doğum şekilleri (sezaryen/vajinal), doğum ağırlıkları, cinsiyetleri, hastanede yatış, mekanik ventilatörde kalma süreleri, ekzojen surfaktan kullanma sayıları, böbrek fonksiyon testleri (BUN, Kr), kan gazı değerleri, hipotansiyonlarının olup olmaması, vazopresör (dopamin ve/veya dobutamin) kullanılıp kullanılmadığı kaydedildi.

Tüm bebeklerin kan basıncı değerleri günde altı kez, uygun boyuttaki manşonlar kullanılarak Dash 2000 (GE medical systems IT inc.) elektronik ölçüm cihazı ile ölçüldü. Değerler bebeklerin gebelik haftaları ve doğum ağırlıkları dikkate alınarak hazırlanmış kan basıncı çizelgesine göre değerlendirilerek 3 persentilin altındaki veriler hipotansiyon olarak kabul edildi (Ek 1). İlk 24 saatten sonra gelişen kan basıncı düşüklüğü hipotansiyon olarak kabul edildi.

Hipotansiyonu olan hastalara 5 µg/kg/dk dozda dopamin başlandı. Dopamin ile hipotansiyonda düzelme olmayanlara dobutamin 5 µg/kg/dk dozda eklendi.

Hasta grubunun böbrek yetmezliği tanı zamanları, yetmezlik süreleri, ABY'nin nedeni, FeNa, RFI değerleri, tedavi şekilleri, diyaliz yapılıp yapılmadığı kaydedildi.

Böbrek yetmezliği kriterleri:

1. Anne serum K_r değeri normal olduğu halde bebek serum K_r değerinin herhangi bir zamanda 1,5 mg/dl üzerinde olması ve bu değer in takip eden kontrollerde yükselmesi

2. Yukarıdaki maddeye ek olarak ya da tek başına hayatın ilk 24 saati sonrasında 24 saatten uzun süre oliguri/anuri olması (19).

Bu kriterleri taşıyan bebeklerde K_r düzeyi normale gelene kadar günlük serum K_r ve elektrolitleri takip edildi. Yaşayan tüm bebeklerin serum K_r düzeylerinin normale döndüğü izlendi.

Fraksiyonel sodyum atılımı= $[(\text{İdrar Na}^+ / \text{Plazma Na}^+) \times (\text{Plazma K}_r / \text{İdrar K}_r)] \times 100$

Böbrek yetmezlik indeksi= $(\text{İdrar Na}^+ / \text{İdrar K}_r) \times \text{Plazma K}_r$ formülleri kullanılarak hesaplandı.

Metabolik asidoz: Venöz kan örneğinde PH <7,25, HCO₃⁻ <15 ve baz açığı <-10 olarak tanımlandı (73).

Antenatal steroid: Doğumdan en az 24 saat önce anneye 24 mg betametazon uygulanması antenatal steroid profilaksisi olarak kabul edildi.

Patent Duktus Arteriosus: Ekokardiyografi ile pediatrik kardiyoloji uzmanı tarafından PDA tanısı konuldu.

Bronkopulmoner Displazi: Hayatın ilk 28 gününde oksijen ihtiyacı olan bebekler BPD tanısı aldı (65).

Yenidoğan sepsisi: Klinik sepsis tanısı Töllner (76) skorlamasına göre skoru 5-10 olanlar şüpheli sepsis, 10'nun üzerinde bulunanlar sepsis tanısı aldı. Kan kültüründe üreme olanlar, kültür pozitif sepsis olarak kabul edildi.

Prematüre Retinopatisi: Prematüre retinopatisi (PR) muayenesi göz hastalıkları bölümünde aynı doktor tarafından indirek oftalmoskop ile yapılarak uluslararası sınıflandırmaya göre sınıflandırıldı (40).

Periventriküler lökomalazi ve İKK tanısı transfontonel ultrasonografi (TFUSG) ile koyuldu.

CRIB (Clinical risk index for babies) skoru: Gebelik haftası 35'in altında olan prematüre bebeklerde ilk 12 saatteki bulgulara göre hesaplandı ve bebeğin klinik

durumunun şiddetini belirlemede kullanıldı (13). Bu skarlama sisteminin parametreleri Tablo VI'da verilmiştir.

Tablo VI : CRIB skarlaması

Parametre	Skor
Doğum ağırlığı	
>1350	0
851-1350	1
701-850	4
≤700	7
Doğum Haftası	
>24	0
≤24	1
Konjenital anomali	
Yok	0
Akut hayatı tehdit etmeyen	1
Akut hayatı tehdit eden	3
Maksimum baz açığı	
>-7	0
-7- -9,9	1
-10- -14,9	2
≤-15	3
Minumum FiO ₂ *	
≤0,40	0
0,41-0,60	2
0,61-0,90	3
0,91-1,0	4
Maksimum FiO ₂ *	
≤0,40	0
0,41-0,60	1
0,61-0,90	3
0,91-1,0	5

*: Havadaki oksijen fraksiyonu

Tanımlar (5):

Allel: Özdeş kromozomların özel bir loküsünde oturmuş olan herhangi bir genin seçenekli biçimlerinden biridir.

Genotip: Bir organizmanın genetik kuruluşunu anlatır. Bu terim kişinin tüm genetik kuruluşunu anlatmada kullanılabildiği gibi aynı zamanda özel bir loküs için de kullanılabilir.

Genetik polimorfizm: Aynı loküsteki herhangi iki genin toplumda birbirinden kesinlikle ayrılabilen ve bir arada bulunan birden çok fenotip oluşturması durumudur.

Artma (İnsersiyon): Bir ya da daha çok sayıdaki nükleotidin fazladan gen yapısına girmesi

Eksilme (Delesyon): Bir genin bir parçasının ya da bir baz çiftinin çıkması

Intron: Özgül m-RNA biçimini alamayan ve çoğalma sırasında kesilmiş durumdaki öncü RNA oluşturan DNA kesimi olup protein sentezinde doğrudan katkısı yoktur. Bunlar gen ifadesinin düzenlenmesiyle ilgili görev yapar.

Ekson: Özgül m-RNA moleküllerini yapan ve yazılma sırasında kesilmiş durumda öncü RNA oluşturan DNA kesimi olup genin fenotipik etkisi olan proteinin birincil yapısını belirler. Genin protein sentezleten kesimidir.

Hardy-Weinberg yasası: Seçici başkalaşım, seçici seçim, seçici göç ve genetik kaymanın olmadığı, evliliklerin rastgele yapıldığı büyük bir toplumda eğer p ve q sıklıklarına sahip A ve a gibi iki alel gen varsa ($p+q=1$) bu iki alelin oluşturacağı genotiplerin beklenen sıklıkları $AA= p^2$, $Aa=2 pq$, $aa=q^2$ biçiminde olur ve bu oran kuşaklar boyu sabit kalır.

Çalışmaya alınan bebeklerin ailelerinden bilgilendirilmiş onam formu ve OMÜTF etik kurulundan izin alındı (Etik Kurul No: 38). Çalışma giderleri üniversitenin proje fonu tarafından karşılandı (Proje no: T-413).

3.2. Kan örneklerinin alınması ve saklanması

Venöz kan örnekleri EDTA'lı tüpe 2 ml alındı ve DNA izolasyonu yapılanaya kadar -70 °C de saklandı.

3.3. Örneklerin incelenmesi

Toplanan kan örneklerinden 200 µL tam kan alınıp ticari kit olarak "High Pure PCR Template Preparation" (ROCHE) kullanılarak genomik DNA ayrıştırıldı. Anjiotensin dönüştürücü enzim genindeki I/D polimorfizmi Rigat ve arkadaşlarının (62) tariflediği yöntemle araştırıldı. Anjiotensin dönüştürücü enzim genine karşılık gelen iki primer kullanıldı.

ADE P1: 5'-CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3'

ADE P2: 5'-GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T-3'

400 ng genomik DNA'ya PCR uygulandı. Polimeraz zincir reaksiyonu işleminde her bir tüp için hazırlanan karışımın içeriği ve uygulama protokolü tablolarda görülmektedir (Tablo VII, VIII, IX, X).

Tablo VII : Anjiotensin Dönüştürücü Enzim Gen polimorfizmi için kullanılan protokol

Maddeler		İlk konsantrasyon	Son konsantrasyon
Taq Buffer (Fermentas)	3.0 µL	10x Taq Buffer	1x Taq Buffer
Steril ddH ₂ O	19.50 µL		
MgCl ₂	2.4 µL	25 mM	2.0 mM
ADE-P1+P2	0.30 µL	50 pmol/µL, herbiri	25 pmol (0.5 µM), herbiri
dNTP (Promega)	0.6 µL	10 mM, her biri	0.2 mM, herbiri
Taq Polymerase (Fermentas)	0.20 µL	5 U/µL	1.0 U/30 µL
DNA kalıp	4.0 µL	100 µg/mL	400 ng/30 µL
Toplam Hacim	30 µL		

Tablo VIII: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim PCR Programı

Evre	Derece	Süre	Siklus
İlk denatürasyon	95 °C	4 dk	1
Denatürasyon	94 °C	1dk	40
Bağlanma (Annealing)	61 °C	30 sn	40
Uzama (Elongation)	72 °C	1 dk	40
Son Sentezlenme (Final Extension)	72 °C	5 dk	1

Tablo IX : Anjiotensin Dönüştürücü Enzim gen polimorfizmi doğrulama protokolü

Maddeler		İlk konsantrasyon	Son konsantrasyon
Taq Buffer (Fermentas)	5 µL	10x Taq Buffer	1x Taq Buffer
Steril ddH ₂ O	35.48 µL		
MgCl ₂	3.0 µL	25 mM	1.5 mM
ADEIS-primer 1 (İontek)	0.157 µL	159 pmol/µL	25 pmol (0.5 µM)
ADEIS-primer 2 (İontek)	0.106 µL	234 pmol/µL	25 pmol (0.5 µM)
dNTP (Promega)	1.0 µL	10 mM each	0.2 mM
Taq Polymerase (Fermentas)	0.25 µL	5 U/µL	1.25 U/50 µL
DNA kalıp	5.0 µL		
Toplam hacim	50 µL		

Tablo X: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim gen polimorfizmi doğrulama programı

Evre	Derece	Süre	Siklus
İlk denatürasyon	94 °C	4 dk	1
Denatürasyon	94 °C	1dk	40
Bağlanma (Annealing) + Uzama (Elongation)	70 °C	1dk 10 sn	40
Son sentezlenme (Final Extension)	72 °C	5 dk	1

Amplifikasyon “Techne Genius Thermal Cycler” ile sağlandı. Örnekler 95 °C’de 4 dk. denatüre edilerek 94°C’de 1 dk, 61 °C’de 30 sn ve 72 °C’de 1 dk. olacak şekilde 40 döngü uygulandı. Polimeraz zincir reaksiyonu ile elde edilen ürünler %1,6’lık agaroz jel elektroforezine tabi tutuldu ve etidyum bromid ile boyandıktan sonra “transilluminator”de değerlendirildi. (Şekil 8).

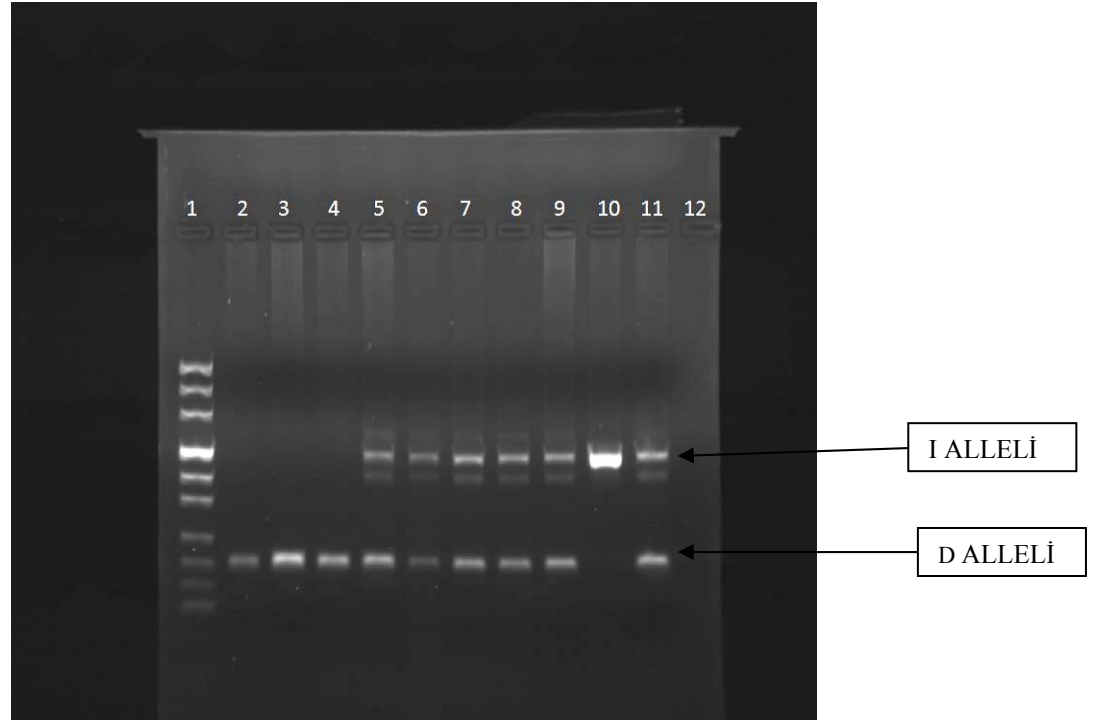
İnsersiyon alleli, delesyon allelinden farklı olarak 300 bç uzunluğunda ek bir DNA bölgesi içermektedir. Bu nedenle insersiyon alleli 490 bç uzunluğunda PCR ürünü oluştururken, delesyon allelinden 190 bç uzunluğunda PCR ürünü elde edilmektedir. Bu nedenle, elektroforez sonrasında 490 bç uzunluğunda tek bir PCR ürünü gözlenen bireylerin II genotipine, 490 ve 190 bç uzunluğunda iki PCR ürünü gözlenen bireylerin ID genotipine, 190 bç uzunluğunda tek bir PCR ürünü gözlenen bireylerin ise DD genotipine sahip oldukları belirlendi (Tablo XI).

D allelinin abartılı amplifikasyonu nedeni ile ID heterozigotluğu DD homozigot şeklinde yanlış tanımlanabilir. Bu olasılığı önlemek için tüm DD örneklerine insersiyon spesifik primerler (ADEIS) kullanarak doğrulama PCR işlemi yapıldı.

ADEIS primer 1: 5'-TGG GAC CAC AGC GCC CGC CAC TAC-3'

ADEIS primer 2: 5'-TCG CCA GCC CTC CCA TGC CCA TAA-3'

Bu çalışmada DD'ler için yanlış pozitiflik oranı % 11,7 olarak bulundu ki, bu da diğer araştırmacıların bulduğu %10 ile uyumlu idi ().



Şekil 8: Transilüminasyon ile ultraviyole ışığı altında Anjiotensin dönüştürücü enzim genotiplerinin belirlenmesi. 1. kolon “marker” ı, 2.3.4. kolonlar DD genotipini, 5.6.7.8.9.11. kolonlar ID genotipini, 10. kolon II genotipini göstermektedir.

Tablo XI: Anjiotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizmleri

Genotip	PCR ürünü	
	490 bç	190 bç
D/D	-	+
I/D	+	+
I/I	+	-

3.4. İstatistiksel değerlendirme

Bulgularda veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. değerler, standart sapmalarıyla verildi. İstatiksel analizler “SPSS for Windows© 15.0” (Statistical Program in Social Sciences) bilgisayar paket programı kullanılarak yapıldı. Hasta ve kontrol gruplarının genel özelliklerinin karşılaştırılmasında ki-kare (χ^2) ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. p değerinin 0.05’den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR:

Çalışmaya OMÜTF YYBÜ’de RDS tanısı ile takip edilen 132 prematüre bebek alındı. Hastaların 39’unda (%29,5) ABY saptandı. Akut böbrek yetmezliği gelişmeyen 93 (%70,5) bebek kontrol grubunu oluşturdu.

Hastaların klinik özellikleri tabloda verilmektedir (Tablo XII). Akut böbrek yetmezliği gelişen bebeklerle gelişmeyenler karşılaştırıldığında, ABY gelişen bebeklerde gebelik süresinin daha kısa, doğum ağırlığının daha düşük, CRIB skorlarının daha yüksek ve antenatal steroid uygulama sıklığının daha düşük olduğu bulundu. (p değerleri sırası ile 0,02; 0,01; 0,001 ve 0,03).

Tablo XII. Akut böbrek yetmezliği gelişen ve gelişmeyen bebeklerin özelliklerinin karşılaştırılması

	ABY gelişenler (n=39)	ABY gelişmeyenler (n=93)	χ^2	p
Gebelik süresi (hafta)*	29,4±2,7 (25- 35)	30,5 ± 2,7 (25-36)		0,02 [#]
Doğum ağırlığı (gr)*	1304,1 ± 439,9 (670-2280)	1522,4 ± 436,5 (670-2300)		0,01 [#]
Erkek/ Kız (n) (%)	17/22 (43,6/56,4)	56/37 (60,2/39,8)	3,07	>0,05
Doğum şekli (C/S-vajinal yol) n (%)	30/9 (76,9/23,1)	78/15 (83,9/16,1)	0,49	>0,05
Apgar skoru (1.dakika) **	4 (1-8)	5 (0-8)		>0,05
Apgar skoru (5.dakika)**	7 (3-9)	7 (3-9)		>0,05
Doğum yeri (OMÜTF/dış merkez) n (%)	20/19 (51,3/48,7)	53/40 (57,0/43,0)	0,17	>0,05
CRIB skoru**	4 (1-11)	2 (0-12)		0,001 [#]
Antenatal steroid n (%)	5 (12,8)	31 (33,3)	4,84	0,03 [#]

ABY: Akut böbrek yetmezliği; C/S: sezaryen; OMÜ: Ondokuz Mayıs Üniversitesi;
CRIB: Clinical risk index for babies

* : Değerler ortalama ±standart sapma (minimum- maksimum) olarak verilmiştir.

** : Değerler ortanca (minimum- maksimum) olarak verilmiştir.

: p<0,05

Çalışmaya alınan tüm bebekler RDS tanısı aldıkları için hepsine en az bir kez surfaktan uygulandı. Akut böbrek yetmezliği olanların 12'si (%30,8), kontrol grubunun ise 14'ü (%15,1) birden fazla dozda surfaktan aldı. Akut böbrek yetmezliği gelişen bebeklerin gelişmeyenlere oranla daha fazla sayıda surfaktan aldıkları görüldü (Tablo XIII). İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,038$).

Akut böbrek yetmezliği gelişenlerin ortalama entübasyon süreleri $13,4\pm 12,3$ (2-51) gün iken, kontrol grubunun entübasyon süreleri ortalama $7,4\pm 6,8$ (1-29) gün idi. İki grubun entübasyon süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Akut böbrek yetmezliği olan grubun 26'sında (%66,7) ilk kan gazında metabolik asidoz saptanırken, kontrollerin 29'unda (%31,2) metabolik asidoz saptandı. Akut böbrek yetmezliği grubunda metabolik asidoz daha sıkı ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,0001$) [OR:4,4] (Güven aralığı: 1,98-9,79).

Tablo XIII: Akut böbrek yetmezliği gelişen ve gelişmeyen bebeklerin laboratuvar ve klinik parametreleri

	ABY gelişenler (n=39)	ABY gelişmeyenler (n=93)	χ^2	P
Metabolik Asidoz (%)	66,7	31,2	14,2	$<0,0001^{\#}$
Hipotansiyon (%)	76,9	33,3	19,3	$<0,0001^{\#}$
Kreatinin (mg/dl)*	$2,0\pm 0,5$ (1,1- 4,2)	$0,9\pm 0,2$ (0,3- 1,5)		$<0,0001^{\#}$
Kan üre azotu (mg/dl)*	$39,6\pm 12,0$ (16-72)	$15,7\pm 4,6$ (6-27)		$<0,0001^{\#}$
Böbrek yetmezlik indeksi*	$7,5\pm 8,0$ (0,4-38)			
İdrar miktarı (ml/kg/dk)*	$2,4\pm 2,4$ (0,04-10)	$1,7\pm 0,8$ (0,8-4,2)		$>0,05$
Surfaktan sayısı	$1,3\pm 0,5$ (1-3)	$1,1\pm 0,4$ (1-3)		0,043
Entübasyon süresi (gün)*	$13,4\pm 12,3$ (2-51)	$7,4\pm 6,8$ (1-29)		$p<0,001^{\#}$
Hastanede kalış süresi (gün)*	$31,2\pm 26,5$ (2-124)	$25,0\pm 18,1$ (2-83)		$>0,05$

ABY: Akut böbrek yetmezliği*: Değerler ortalama \pm standart sapma (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. #: $p<0,05$

Akut böbrek yetmezliği tanısı alan gupta 30 (%76,9) hastada hipotansiyon bulunurken, ABY gelişmeyenlerin 31'inde (%33,3) hipotansiyon saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,0001$) [OR:6,67] (Güven aralığı:2,81-15,76).

Her iki grupta yaşayan bebekler postnatal komplikasyonlar açısından da değerlendirildi (Tablo XIV). Akut böbrek yetmezliği grubunda sepsis, İKK ve PVL daha sık görülürken hayatta kalma oranları kontrol grubundan daha düşük bulundu, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p değerleri sırasıyla 0,012;0,000; 0,03;0,000).

Tablo XIV: Akut böbrek yetmezliği gelişen ve gelişmeyen bebeklerin postnatal komplikasyonlar açısından değerlendirilmesi

	ABY gelişenler (n=39)	ABY gelişmeyenler (n=93)	χ^2	P
SEPSİS n (%)	29/39 (74,4)	47/93 (51,0)	6,38	0,012 [#]
İKK n (%)	15/37 (40,5)	5/87 (5,7)	23,2	<0,0001 [#]
PVL n (%)	9/37 (24,3)	8/87 (9,2)	5,02	0,03 [#]
PR n (%)	11/25 (44,0)	23/83 (27,7)	2,36	>0,05
PR DÜZELME n (%)	5/8 (62,5)	17/22 (77,3)		0.64
PDA n (%)	15/37 (40,5)	21/90 (23,3)	3,82	0,05
BPD n (%)	8/25 (32,0)	14/83 (16,9)	2,71	>0,05
YAŞAMA ORANI n (%)	21/39 (53,8)	83/93 (89,2)	20,6	<0,0001 [#]

ABY: Akut böbrek yetmezliği; İKK: İntrakranial kanama; PVL: Perivenriküler lökomalazi; PR: Prematüre retinopatisi; PDA: Patent duktus arteriosus; BPD: Bronkopulmoner displazi

#: $p < 0,05$

Yirmi (%16.1) hastada TFUSG ile IKK tespit edildi. İntakranial kanaması olan hastaların kan basıncı değerleri IKK olmayanlara göre daha düşük bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,004$) [OR:4,42] (Güven aralığı:1,49- 13,11). Onyediyedi (%13,7) hastada TFUSG ile PVL saptandı. Perivenriküler lökomalazi ile hipotansiyon arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0,05$).

Yüzyirmi yedi (%96.2) hastaya ekokardiyografi yapıldı ve 36'sında (%28,3) PDA bulundu. Bu PDA'lı bebeklerin 15'i (%41,7) ABY grubunda iken, 21'i (%58,3) kontrol grubundaydı ve iki grup arasında PDA açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Hipotansiyon ve PDA ilişkisine bakıldığında da aradaki fark anlamlı değildi ($p>0,05$).

Çalışma grubunda 76 (%57,6) hasta sepsis tanısı aldı. Onüç (%17,1) hastanın kan kültüründe üreme olurken, 63 (%82,9) hasta klinik sepsis olarak değerlendirildi. Kan kültüründe üreme olan hastalardaki mikroorganizmalar ve hasta sayıları tabloda XV'de verilmiştir. Akut böbrek yetmezliği grubunun %74,4'ünde (29 bebek) sepsis saptanırken, kontrol grubunun %50,5'inde (47 bebek) bulundu. Sepsis açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,012$) [OR:2,84] (Güven aralığı: 1,24- 6,48). Akut böbrek yetmezliği grubunda sepsis görülme oranı daha fazlaydı.

Tablo XV: Sepsis saptanan hastaların kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar

Mikroorganizma	Klebsiella pneumonia	E.coli	Enterobacter cloacae	Pseudomonas auroginosa	Streptokokus mitis	Streptokokus sanguis	Stafilokokus epidermidis	Enterokokus faecalis	Candida albicans
Hasta Sayısı	5	1	1	1	1	1	1	1	1

Yüzsekiz hasta (% 81,8) PR açısından değerlendirildi. Akut böbrek yetmezliği grubunda yaşayıp, PR muayenesi yapılan 25 hastanın 11'inde (% 44,0), kontrol grubunda ise 83 hastanın 23'ünde (%27,7) PR saptandı. Akut böbrek yetmezliği gelişenlerde PR görülme oranı daha yüksekti. Ancak istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Akut böbrek yetmezliği gelişen hastalarda etiyolojiye bakıldığında 31 (%79,5) 'inde neden VMN, 8 (%19,5) 'inde ise sepsisti.

Tablo XVI: Vazomotor nefropatiye bağı akut böbrek yetmezliği gelişen bebekler ile akut böbrek yetmezliği gelişmeyen bebeklerin karşılaştırılması

	VMN'ye bağı ABY gelişenler (n=31)	ABY gelişmeyenler (n=93)	χ^2	P
Gebelik süresi (hafta)*	29,2±2,7 (25- 35)	30,5 ± 2,7 (25-36)		0,02 [#]
Doğum ağırlığı (gr)*	1242,6 ± 421,7 (670-2280)	1522,4 ± 436,5 (670-2300)		0,01 [#]
Erkek/ Kız n (%)	14/17 (45,2/54,8)	56/37 (60,2/39,8)	1,58	>0,05
Doğum şekli (C/S-vaginal yol) n (%)	23/8 (74,2/25,8)	78/15 (83,9/16,1)	0,87	>0,05
Apgar skoru (1.dakika)**	4 (1-8)	5 (0-8)		>0,05
Apgar skoru (5.dakika)**	7 (3-9)	7 (3-9)		>0,05
Doğum yeri (OMÜTF/dış merkez) n (%)	17/14 (54,8/45,2)	53/40 (57,0/43,0)	0,17	>0,05
CRIB skoru**	4 (1-11)	2 (0-12)		0,001 [#]
Antenatal steroid n (%)	3 (9,7)	31 (33,3)	4,84	0,03 [#]

ABY: Akut böbrek yetmezliği; VMN: Vazomotor nefropati; C/S: sezaryen;

OMÜ: Ondokuz Mayıs Üniversitesi; CRIB: Clinical risk index for babies

*: Değerler ortalama±standart sapma (minimum- maksimum) olarak verilmiştir.

** : Değerler ortanca (minimum- maksimum) olarak verilmiştir.

: p<0,05

Vazomotor nefropatiye bağı ABY gelişen hastalar ile böbrek yetmezliği gelişmeyenler karşılaştırıldığında VMN grubundaki bebeklerin gebelik haftalarının, doğum ağırlıklarının daha düşük olduğu; CRIB skorlarının ise daha yüksek olduğu bulundu (p değerleri sırası ile 0,02;0,01;0,001) (Tablo XVI). Antenatal steroid yapılıma oranı VMN grubunda anlamlı olarak daha düşüktü (p= 0.03).

Vazomotor nefropati gelişen bebeklerin annelerinde gebelik komplikasyonları (erken membran rüptürü, preeklampsi, eklampsi, korioamnionitis, oligo/anhidroamnios, gebeliğe bağı hipertansiyon, diabetes mellitus, gestasyonel diabetes mellitus) daha sıklı (p=0,04). İki grup arasında 1. ve 5. dakika Apgar skorları, cinsiyet açısından fark yoktu (p>0,05).

Tablo XVII: Vazomotor nefropati gelişen ve gelişmeyen bebeklerin laboratuvar ve klinik parametrelerinin karşılaştırılması

	VMN'ye bağlı ABY gelişenler (n=31)	ABY gelişmeyenler (n=93)	χ^2	P
Metabolik Asidoz (%)	71,0	31,2	13,6	<0,0001 [#]
Hipotansiyon (%)	80,6	33,3	19,1	<0,0001 [#]
Kreatinin (mg/dl) *	1,9±0,4 (1,1-3,1)	0,9± 0,2 (0,3- 1,5)		<0,0001 [#]
Kan üre azotu (mg/dl)	37,9±10,9 (16-56)	15,7±4,6 (6-27)		<0,0001 [#]
Böbrek yetmezlik indeksi *	8,3±8,7 (0,4-38)			
İdrar miktarı (ml/kg/dk) *	1,8±1,9 (0,04-7,7)	1,7±0,8 (0,8-4,2)		>0,05
Surfaktan sayısı	1,3±0,5 (1-3)	1,1±0,4 (1-3)		>0,05
Entübasyon süresi (gün) *	13,4±12,3 (2-51)	7,4±6,8 (1-29)		0,003
Hastanede kalış süresi (gün)*	29,0±21,7 (2-88)	25,0±18,1 (2-83)		>0,05

ABY: Akut böbrek yetmezliği; VMN: Vazomotor nefropati

*: Değerler ortalama±standart sapma (minimum- maksimum) olarak verilmiştir.

#: p<0,05

Laboratuvar ve klinik özellikleri değerlendirildiğinde BUN, Kr, metabolik asidoz, hipotansiyon ve entübasyon süresi bakımından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Kreatinin ve BUN değerleri VMN grubunda daha yüksekti (Tablo XVII). Metabolik asidoz ve hipotansiyon VMN grubunda daha sıklıkla görüldü. Dirençli hipotansiyona VMN grubunda daha fazla rastlandı (p<0,01, $\chi^2=14,9$).

Tablo XVIII: Vazomotor nefropati gelişen ve gelişmeyen bebeklerin postnatal komplikasyonlar açısından değerlendirilmesi

	VMN'ye bağlı ABY gelişenler (n=31)	ABY gelişmeyenler (n=93)	χ^2	P
SEPSİS (n) (%)	21/31 (67,7)	47/93 (51,0)	2,1	0,1
IKK (n) (%)	12/30 (40,0)	5/87 (5,7)	21,1	<0,0001 [#]
PVL (n) (%)	7/30 (23,3)	8/87 (9,2)	4,0	0,05
PR (n) (%)	7/20 (35,0)	23/83 (27,7)	0,13	>0,05
ROP DÜZELME(n) (%)	2/4 (50,0)	17/22 (77,3)		>0,05
PDA (n) (%)	11/29 (37,9)	21/90 (23,3)	1,69	>0,05
BPD (n) (%)	6/20 (30,0)	14/83 (16,9)	1,8	>0,05
YAŞAMA ORANI (n) (%)	17/31 (54,8)	83/93 (89,2)	15,5	<0,0001 [#]

ABY: Akut böbrek yetmezliği; IKK: İntrakranial kanama; PVL: Perivenriküler lökomalazi; PR: Prematüre retinopatisi; PDA: Patent duktus arteriosus; BPD: Bronkopulmoner displazi

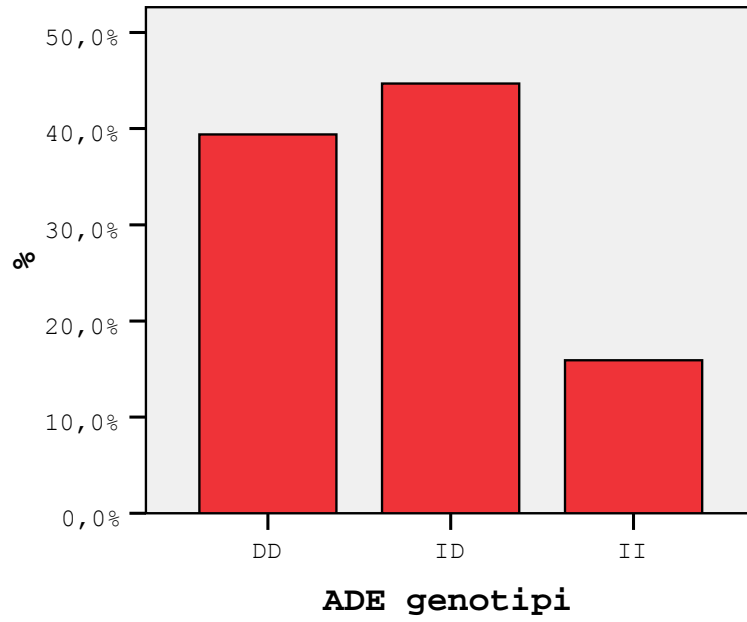
#: p<0,05

Postnatal komplikasyonlara bakıldığında sepsis, BPD, PVL, PR, PDA açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı (p>0,05). İntrakranial kanama VMN grubunda daha fazla gözlemlendi İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,0001). Vazomotor nefropatinin hayatta kalma oranını düşürdüğü izlendi, her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,0001) (Tablo XVIII).

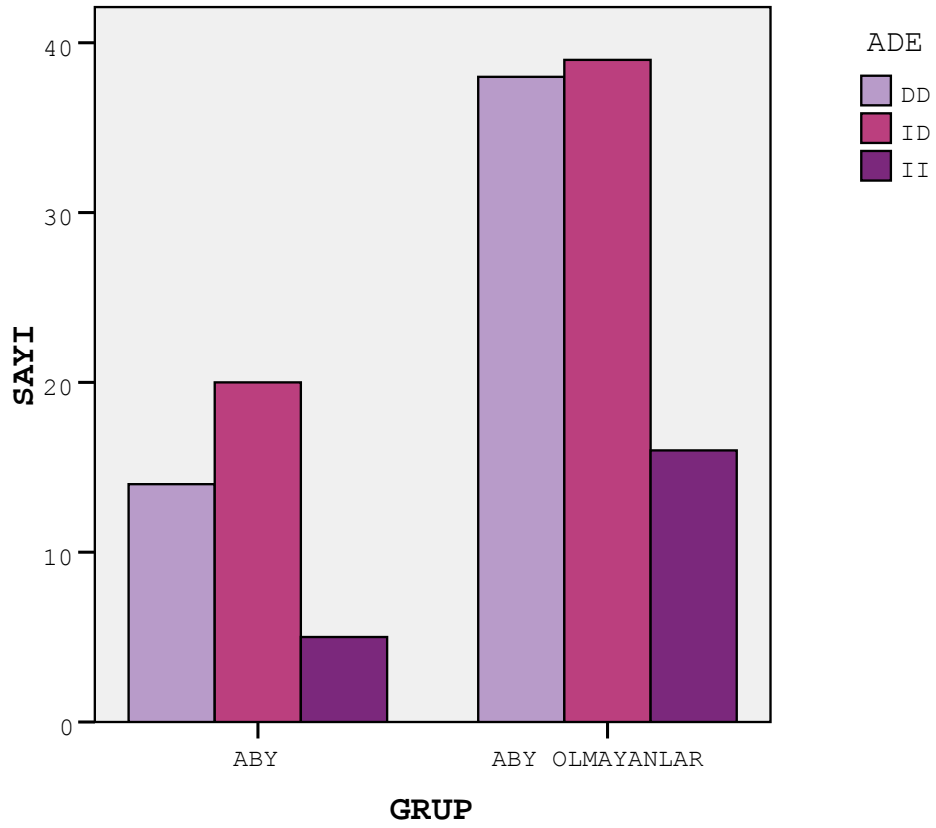
ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM GENOTİPİ:

Grupların ADE genotip dağılımları Hardy-Weinberg eşitliği içinde bulundu (ABY gelişenler için $\chi^2= 0,27$, p=0,87; ABY gelişmeyenler için $\chi^2= 1,16$, p=0,56) (OR: 0,99).

Vakaların ADE polimorfizmi açısından genotip dağılımları yapıldığında II genotipine daha az sıklıkta rastlandı (Şekil 9). Hem ABY gelişen hem de gelişmeyen grupta II genotipinin diğer genotiplerden daha az sıklıkta olduğu görüldü (Şekil 10). Tüm bebeklerde ADE değerlendirildiğinde İki grup ADE genotipleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$, $\chi^2=1,04$) (Tablo XIX). İki grubun alleleri karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo XX).



Şekil 9: Çalışmaya alınan tüm bebeklerin Anjiotensin dönüştürücü enzim genotip dağılımı



Şekil 10: Akut böbrek yetmezliği gelişen ve gelişmeyen bebeklerde Anjiotensin dönüştürücü enzim genotip dağılımı

Tablo XIX: Akut böbrek yetmezliği gelişen ve gelişmeyen bebeklerde Anjiotensin dönüştürücü enzim genotip dağılımı

GRUP	DD (n) (%)	ID (n) (%)	II (n) (%)	TOPLAM (n) (%)
ABY gelişenler (n= 39)	14 (35,9)	20 (51,3)	5 (12,8)	39 (100)
ABY gelişmeyenler (n=93)	38 (40,9)	39 (41,9)	16 (17,2)	93 (100)
TOPLAM (n=132)	52 (39,4)	59 (44,7)	21 (15,9)	132 (100)

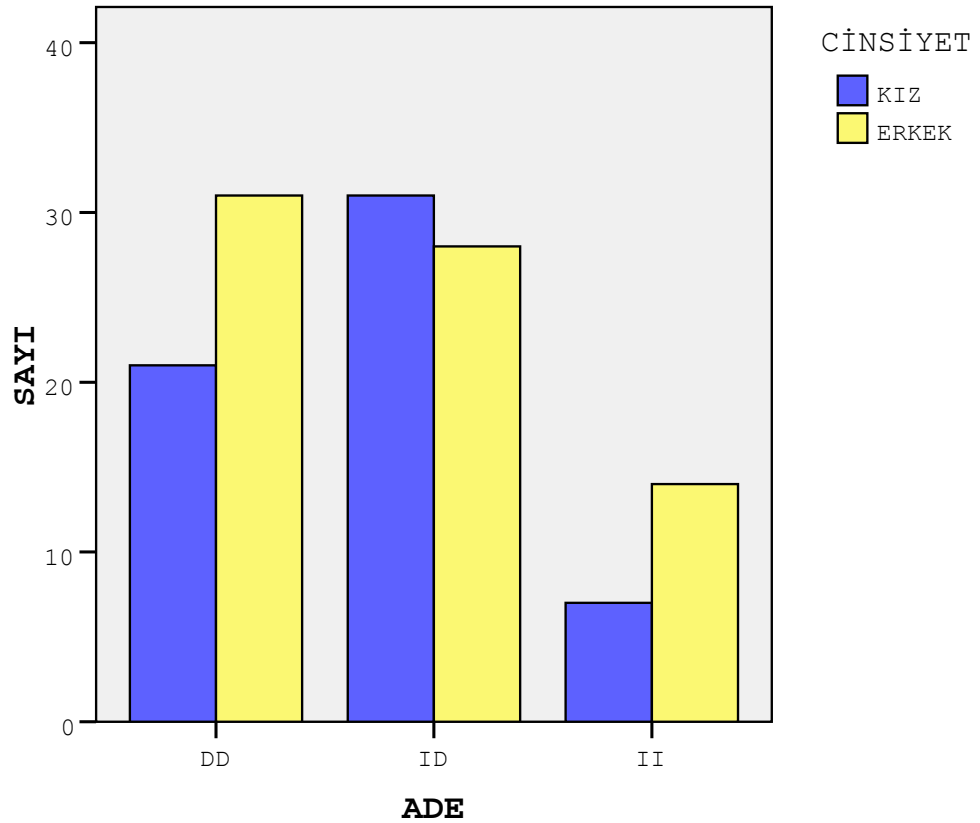
P=0,59, $\chi^2 = 1,04$; ABY: Akut böbrek yetmezliği

Tablo XX: Akut böbrek yetmezliği gelişen ve gelişmeyen bebeklerin allel dağılımları

GRUP	D (n) (%)	I (n) (%)	TOPLAM (n) (%)
ABY gelişenler	48 (61,5)	30 (38,5)	78 (100,0)
ABY gelişmeyenler	115 (61,8)	71 (38,2)	186 (100,0)
TOPLAM n (%)	163 (61,7)	101 (38,3)	264 (100,0)

P>0,05 ; ABY: Akut böbrek yetmezliği)

Cinsiyetler arasında genotip sıklığı açısından fark yoktu (p>0,05) (Şekil 11).



Şekil 11 : Cinsiyete göre Anjiotensin dönüştürücü enzim polimorfizm genotip dağılımı

Hipotansiyonu olan ve olmayan hastalarda ADE genotipleri değerlendirildiğinde arada anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo XXI).

Tablo XXI : Anjiotensin dönüştürücü enzim genotipinin hipotansiyon gelişen ve gelişmeyen bebeklerdeki dağılımı

GRUP	DD n (%)	ID n (%)	II n (%)	TOPLAM n (%)
Hipotansiyon gelişenler	26 (42,6)	27 (44,3)	8 (13,1)	61 (100,0)
Hipotansiyon gelişmeyenler	26 (36,6)	32 (45,1)	13 (18,3)	71 (100,0)
TOPLAM n (%)	52 (39,4)	59 (44,7)	21 (15,9)	132 (100,0)

$p>0,05$

Bronkopulmoner displazi gelişen ve gelişmeyen bebeklerin ADE genotip dağılımları istatistiksel olarak farklı olmamasına karşın ($p>0,05$), II genotipinde BPD'nin görülme oranının yükseldiği saptandı (Tablo XXII).

Tablo XXII: Anjiotensin dönüştürücü enzim genotipinin bronkopulmoner displazi gelişen ve gelişmeyen bebeklerdeki dağılımı

GRUP	DD n (%)	ID n (%)	II n (%)	TOPLAM n (%)
BPD gelişenler	10 (45,5)	6 (27,3)	6 (27,3)	22 (100,0)
BPD gelişmeyenler	36 (41,9)	39 (45,3)	11 (12,8)	86 (100,0)
TOPLAM n (%)	46 (42,6)	45 (41,7)	17 (15,7)	108 (100,0)

$P>0,05$; BPD: Bronkopulmoner displazi

Anjiotensin dönüştürücü enzim genotipleri değerlendirildiğinde PR olan ve olmayan gruplar arasında genotipler açısından fark bulunamadı ($p>0,05$). Retinopati gelişenlerde kendiliğinden düzelenlere bakıldığında DD genotipinde ID/II genotiplerine göre daha fazla oranda düzelme izlendi fakat istatistiksel olarak fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo XXIII, XXIV).

Tablo XXIII: Anjiotensin dönüştürücü enzim genotipinin Prematüre retinopatisi gelişen ve gelişmeyen bebeklerdeki dağılımı

GRUP	DD n (%)	ID n (%)	II n (%)	TOPLAM n (%)
PR gelişenler	16 (47,1)	14 (41,2)	4 (11,8)	34 (100,0)
PR gelişmeyenler	31 (41,9)	29 (39,2)	14 (18,9)	74 (100,0)
TOPLAM n (%)	47 (43,5)	43 (39,8)	18 (16,7)	108 (100,0)

$p>0,05$; PR: Prematüre retinopatisi

Tablo XXIV: Prematüre retinopatisinde kendiliğinden düzelenlerle düzelme olmayanların Anjiotensin dönüştürücü enzim genotipi ile ilişkisi

GRUP	DD n (%)	ID/II n (%)	TOPLAM n (%)
PR düzelenler	12 (80,0)	10 (66,7)	22 (73,3)
PR düzelme olmayanlar	3 (20,0)	5 (33,3)	8 (26,7)
TOPLAM n (%)	15 (100,0)	15 (100,0)	30 (100,0)

İntrakranial kanaması olan ve olmayan hastaların ADE genotipleri farklılık göstermiyordu ($p>0,05$) (Tablo XXV).

Tablo XXV: Anjiotensin dönüştürücü enzim genotipinin intrakranial kanama gelişen ve gelişmeyen bebeklerdeki dağılımı

GRUP	DD n (%)	ID n (%)	II n (%)	TOPLAM n (%)
IKK gelişenler	9 (45,0)	7 (35,0)	4 (20,0)	20 (100,0)
IKK gelişmeyenler	41 (39,4)	47 (45,2)	16 (15,4)	104 (100,0)
TOPLAM n (%)	50 (40,3)	54 (43,5)	20 (16,1)	124 (100,0)

$p>0,05$; IKK: İntrakranial kanama

Onyeddi hastada TFUSG ile PVL saptandı. Periventriküler lölomalazi olan ve olmayanların genotiplerini karşılaştırırken sayı azlığı nedeni ile ID ve II genotipleri birleştirildi ve iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). Ancak PVL saptanan hastalarda DD genotipi daha yüksek oranda gözlemlendi (%58, 8) (Tablo XXVI).

Tablo XXVI: Anjiotensin dönüştürücü enzim genotipinin periventriküler lökomalazi gelişen ve gelişmeyen bebeklerdeki dağılımı

GRUP	DD n (%)	ID/II n (%)	TOPLAM n (%)
PVL gelişenler	10 (58,8)	7 (41,2)	17 (100,0)
PVL gelişmeyenler	40 (37,4)	67 (62,6)	107 (100,0)
TOPLAM n (%)	50 (40,3)	74 (59,7)	124 (100,0)

$p>0,05$; PVL:Periventriküler lökomalazi

Patent duktus arteriosus saptanan hastaların ADE gen polimorfizmlerine bakıldığında genotipler açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo XXVII).

Tablo XXVII: Anjiotensin dönüştürücü enzim genotipinin patent duktus arteriosus saptanan ve saptanmayan bebeklerdeki dağılımı

GRUP	DD n (%)	ID n (%)	II n (%)	TOPLAM n (%)
PDA gelişenler	16 (44,4)	13 (36,1)	7 (19,4)	36 (100,0)
PDA gelişmeyenler	35 (38,5)	44 (48,4)	12 (13,2)	91 (100,0)
TOPLAM n (%)	51 (40,2)	57 (44,9)	19 (15,0)	127 (100,0)

$p>0,05$: PDA: Patent duktus arteriosus

Sepsis olan hastalar ADE genotiplerine göre değerlendirildiklerinde DD ve ID-II genotipleri arasında anlamlı fark yoktu (Tablo XXVIII). ID-II genotiplerine sahip hastalarda daha fazla sepsis görüldüğü saptandı. Allel olarak bakıldığında ise D allelini taşıyanların I allelini taşıyanlara göre daha az sepsis oldukları izlendi, fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,023$) [OR:0,55] (Güven aralığı:0,33- 0,93) (Tablo XXIX).

Tablo XXVIII: Anjiotensin dönüştürücü enzim genotipinin sepsis gelişen ve gelişmeyen bebeklerdeki dağılımı

GRUP	DD n (%)	ID n (%)	II n (%)	TOPLAM n (%)
Sepsis gelişenler	25 (48,1)	35 (59,3)	16 (76,2)	76 (57,6)
Sepsis gelişmeyenler	27 (51,9)	24 (40,7)	5 (23,8)	56 (42,4)
TOPLAM n (%)	52 (100,0)	59 (100,0)	21 (100,0)	132 (100,0)

$p>0,05$

Tablo XXIX: Anjiotensin dönüştürücü enzim allellerinin sepsis gelişen ve gelişmeyen bebeklerdeki dağılımı

GRUP	Sepsis gelişenler n (%)	Sepsis gelişmeyenler n (%)	TOPLAM n (%)
D	85 (52,1)	78 (47,9)	163 (100,0)
I	67 (66,3)	34 (33,7)	101 (100,0)
TOPLAM n (%)	152 (57,6)	112 (42,4)	264 (100,0)

$p=0,023$, $\chi^2=5,14$

Çalışma grubunda yaşama ve ölüm ile ADE genotipleri ilişkisine bakıldığında DD genotipinde ölüm daha azdı, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,03$, $\chi^2=4,80$ [OR:2,90] (Güvenlik aralığı: 1,10- 7,76) (Tablo XXX).

Tablo XXX: Anjiotensin dönüştürücü enzim genotiplerinin yaşayan ve ölen bebeklerdeki dağılımı

GRUP	DD n (%)	ID/II n (%)	TOPLAM n (%)
Yaşayan	46 (88,5)	58 (72,5)	104 (78,8)
Ölen	6 (11,5)	22 (27,5)	28 (21,2)
TOPLAM n (%)	52 (100,0)	80 (100,0)	132 (100,0)

$p=0,03$, $\chi^2=4,80$

5.TARTIŞMA:

Yenidoğanda ABY insidansı çeşitli merkezlere ve incelenen yenidoğan grubuna göre farklılık göstermekle birlikte % 6-24 arasında bildirilmektedir(4,54). Prematüre RDS'li bebekleri incelediğimiz bu çalışmada ABY gelişme oranı % 29,5 idi. Nobilis ve arkadaşları (59) 27-34 hafta arasındaki prematürelere ABY insidansını % 38,0 olarak bulmuşlardır. Hasta popülasyonumuz bu çalışmadakine benzer ve ABY sıklığı oranı da literatürle uyumludur.

Prematüre bebeklerde nefrojenizisin tam olarak tamamlanmamış olması yenidoğan böbreğini ABY gelişimine yatkın kılar. Bunun sonucu olarak da gebelik haftası ve doğum ağırlığı düştükçe ABY olasılığı artar. Çalışmamızda da ABY gelişen bebeklerde hem gebelik süresinin daha kısa, hem de doğum ağırlığının kontrollere oranında daha düşük olduğunu saptadık Mathur ve arkadaşları (52) ise doğum ağırlığının ABY gelişiminde etkili olduğu fakat gebelik yaşı ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada sepsis gelişen prematürelere ABY sıklığı % 26'dır. Bu bebeklerde böbrek yetmezliği gelişiminde latent periyodun çok kısa olduğu vurgulanmıştır. Agras ve arkadaşları ise 45 yenidoğanda böbrek yetmezliği nedenlerini inceledikleri çalışmalarında sepsis ve metabolik hastalığı tek bir grup olarak aldıklarında, bu nedenlere bağlı gelişen ABY oranını % 22,2 olarak vermişlerdir. Çalışmamızda sepsise bağlı ABY oranı % 19,5'tir. Bu oran, Agras ve arkadaşlarının (1) sonuçları ile uyumludur. Çalışma grubumuzda RDS'li prematürelere VMN, sepsise oranla ABY etiyolojisinde daha sık rol oynamaktadır (% 79,5'e karşılık % 20,5). Sepsisli hastalar YYBÜ'de hemodinamik yönden çok yakından izlenmektedir. Bu bebeklerin kan basınçları saatte, hatta yarım saatte bir alınmakta, santral venöz basınçlarına günde birkaç kez bakılarak aldığı- çıkardığı izlemleri ve idrar dansiteleri her 8 saatte bir ölçülerek sıvı- elektrolit dengeleri çok yakından takip edilmektedir. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar aynı yakın izlemin tüm RDS'li pretermier için uygulanması gerektiğini göstermektedir.

“Clinical risk index for babies” skorlaması, hasta bebeklerin hangilerinin durumunun daha ağır olduğunu belirlemede kullanılan bir skorlama sistemidir. Doğumu takiben ilk 12 saatteki bulgulara göre bebeğin klinik riskini belirler (13). Bu skorlama sisteminde yüksek puan alanlar daha hasta ve prematürelilik komplikasyonları açısından

daha büyük risk altında olan bebeklerdir. Çalışmamızda CRIB skoru yüksek bulunan bebeklerde ABY gelişme olasılığının daha fazla olduğu gösterildi. Vazomotor nefropati grubunda da CRIB skoru kontrollerden belirgin olarak yüksek bulundu. Çalışma sonuçlarımız ABY gelişimi için riskli olabilecek bebeklerin CRIB skorlarına göre önceden tahmin edilebileceğini ve bu bebeklerin daha yakından takibi için faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Hastanemiz bölgedeki tek 3.düzye bakım veren merkez özelliğinde olduğu için birçok bebek diğer merkezlerden transport edilmektedir. Transporta bağı gelişen hipotermi, hipoksi, hipo ya da hiperglisemi gibi olumsuz faktörlerin bu bebeklerde ABY gelişimine etkisi olup olmadığını araştırdığımızda, dış merkezlerde doğup ünitemize transfer edilen bebeklerde ABY açısından artmış bir risk saptanmadı.

Annenin gebelik sırasında aldığı bazı ilaçların (özellikle NSAİİ) bebekte ABY gelişimi için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Anneye uygulanan deksametazonun yenidoğan ABY gelişimi üzerine olan etkisi net değildir. Hem insan hem de hayvan çalışmalarında antenatal steroid uygulamasının böbreklerin tubüler fonksiyonlarının gelişimini artırarak GFR'de artışa neden olduğu bildirilmiştir. Antenatal steroidlerin böbrekler üzerine etkisinin direkt mi yoksa kardiyovasküler sistem üzerine olan olumlu etkilerinin bir sonucu olarak mı geliştiği bilinmemektedir (3, 16). Bazı çalışmalarda antenatal steroidlerin cildin stratum corneum tabakasının matürasyonunu artırarak hissedilemeyen sıvı kayıplarını azalttığını gösterilmiştir (23). Hayvan çalışmalarında antenatal steroid uygulanan fetüslerde nefron sayısında azalma saptanmıştır (26). Antenatal steroid uygulaması ile ABY gelişimi arasındaki ilişkiyi irdeleyen araştırmalar literatürde az sayıdadır. Cataldi ve arkadaşları (14) ABY gelişen yenidoğanları inceledikleri çalışmalarında annenin steroid kullanımının yenidoğanda ABY gelişimi açısından farklılık yaratmadığını göstermişlerdir. Çalışmamızda antenatal steroid alan annelerin bebeklerinde daha az sıklıkta ABY geliştiği saptandı. Bu konuyla ilgili yapılacak hayvan deneyleri ve insan çalışmalarının antenatal steroid- böbrek yetmezliği bağlantısını açığa kavuşturacağı düşüncesindeyiz.

Çalışmamızdaki bebeklerin annelerinin antenatal özelliklerine bakıldığında VMN grubundaki bebeklerin annelerinde gebelik komplikasyonlarının (preeklampsi, eklampsi, gebeliğe bağı hipertansiyon gibi) daha sık izlendiği ve buna bağı olarak bu bebeklerin daha kötü bir intrauterin dönem geçirdikleri saptandı. Gebelik sorunları ve

antenatal steroid kullanımının ABY, özellikle de VMN üzerine olan etkileri nedeni ile bu bebekler için prenatal sağlık durumunun postnatal faktörler kadar önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Agras ve arkadaşları (1) ABY'li yenidoğanlarda mekanik ventilatör ihtiyacı olanlarda mortalitenin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Hastalarımızın hepsi RDS'li bebekler oldukları için tümüne mekanik ventilasyon uygulandı ve ABY gelişenlerde mekanik ventilatörde kalma süresinin daha uzun olduğu saptandı. Akut böbrek yetmezliği gelişen bebeklerde respiratuar problemlerin iyileşme sürecinin uzadığı ve mekanik ventilasyon ihtiyacının arttığı gözlemlendi. Hatta bu bebeklerde daha fazla sayıda surfaktan gereksinimi olduğu saptandı. Ancak sepsis vakaları ayrı tutularak VMN'ye bağlı ABY gelişenlerle ABY gelişmeyenler karşılaştırıldığında surfaktan ihtiyacının kontrol grubu ile farklı olmadığı bulundu. Akut böbrek yetmezliği grubunda bu farkın sepsise bağlı ABY gelişenlerden kaynaklandığı saptandı. Sepsiste gelişen çoklu organ yetmezliği sendromunun varolan surfaktanı inhibe ettiği ve sekonder surfaktan eksikliğine (SSE) neden olduğu iyi bilinmektedir. Sepsise bağlı ABY gelişen vakalarımızda da SSE'ne bağlı olarak surfaktan gereksinimi artmıştır. Cataldi ve arkadaşları (14) da ABY gelişen bebeklerde surfaktan ihtiyacı açısından fark bulmamışlardır. Ancak belirtilen çalışmada ABY gelişen grupla kontroller arasında sepsis sıklığı açısından da fark yoktur.

Respiratuar distres sendromunda kan gazında respiratuar veya metabolik asidoz saptanabilir. İlk kan gazında metabolik asidoz saptadığımız hastalarda daha yüksek oranda ABY gelişti. Metabolik asidoz, CRIB skorlamasında da kullanılan ve doku perfüzyonunu gösteren bir parametredir. Doku perfüzyonu düşük bebeklerde de VMN gelişme sıklığı beklendiği üzere daha yüksektir.

Hipotansiyon ABY gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Çalışmamızda ABY gelişenlerde daha yüksek oranda hipotansiyon gözlemlendi. Hipotansiyona preterm bebeğin yanıtı term bebekler kadar hızlı ve etkili değildir. Bunun altında yatan neden RAS'ın henüz tam olgunlaşmamış olması ve buna bağlı olarak da ATII'nin etkisinin yeterli olmamasıdır. Hipotansiyon geliştiğinde renal hipoperfüzyon sonucu GFR azalmakta ve ABY gelişmektedir (4, 75).

Hipotansiyonun IKK ve PVL ile bağlantılı olduğu düşünülse de, bugüne kadar yapılan çalışmalarda bu bağlantı net olarak ortaya koyulamamış; hipotansiyonun mu

yoksa hipotansiyon için uygulanan tedavilerin mi santral sinir sistemi (SSS) komplikasyonlarına yol açtığı netlik kazanmamıştır (6, 22, 46, 66). Limpeopoulos ve arkadaşlarının (46) çalışmasında hipotansiyon tedavisinde sıvı yüklenmesinin TFUSG’de patoloji saptanması ile ilişkili olduğu fakat pressör inotrop kullanımı ile böyle bir ilişkinin olmadığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda hipotansif prematürelde İKK’nın daha sık olduğu, fakat PVL ile hipotansiyon arasında bir ilişki olmadığı bulundu.

Batton ve arkadaşları (6) 23-25 hafta arasındaki bebeklerde yaptıkları çalışmada ilk 48 saatte bu bebeklerin kan basınçlarının düşük olduğunu ve tedavisiz düzeldiğini; düşük kan basıncı değerlerinin SSS komplikasyonları (İKK, PVL gibi) ile ilişkisi olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada hipotansiyon için tedavi edilen hastaların CRIB skorları daha yüksektir. Bu da destek tedavisi gerektirecek derecede hipotansiyonu olanların daha kötü prognoza sahip olacaklarını göstermektedir. Bu bebekler intrauterin veya postnatal periyodun ilk döneminde diğerlerinden daha hasta ve riskli bebeklerdir.

Hipotansiyonun tedavi edilmek istenmesinin altında yatan düşünce başta beyin olmak üzere organların yeterli perfüzyonunun sağlanabilmesidir. Hipotansiyonun özellikle PVL ve İKK ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak bu konuda çok az kanıt vardır (6, 22, 46, 66). Birçok çalışmada da çalışmamızda olduğu gibi hipotansiyonun PVL gelişimi açısından etkisi bulunamamıştır.

Dammann ve arkadaşları (20) yaptıkları geniş bir kohort çalışmada TFUSG’de saptanan ekolüsent beyaz cevher hasarı ile hipotansiyon arasında bir ilişki bulunamamışlardır. Hipotansiyon ve SSS komplikasyonları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda hasara neden olabilecek kan basıncı eşiğinin ne olacağı konusunda bir fikir birliği yoktur. Hangi kan basıncı eşiğinin altında bu komplikasyonların arttığı bilinmemektedir.

Laughan ve arkadaşlarının (45) çalışmasında hipotansiyon ile gebelik yaşı, erkek cinsiyet ve hastalık ağırlığı (SNAPP II) arasında ilişki bulunmuştur. Çalışmamızda hipotansiyon ile cinsiyet arasında istatistiksel bir fark yoktu. Gebelik yaşı ve doğum ağırlığı küçük olanlarda ve CRIB skoru yüksek olanlarda hipotansiyonun daha fazla olduğu gözlemlendi.

Sarkar ve arkadaşları (66) preterm bebeklerde tedaviye dirençli hipotansiyonun hemodinamik olarak belirgin PDA ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda ne hipotansiyon ne de dirençli hipotansiyon ile PDA arasında bir ilişki saptanmadı.

Anjiotensin dönüştürücü enzim başlıca beyin, akciğer ve böbrek olmak üzere birçok organdaki epitelyal ve endotelyal hücrelerin yüzeyinde bulunur. Bu enzimin bu kadar geniş dağılmış olması, kardiyovasküler homeostaz dışında inflamasyon, akut akciğer hasarı, yara iyileşmesi, böbrek ve akciğerde fibrozis gibi birçok olayda rol aldığını düşündürmektedir (2, 12, 41). Gerek deneysel çalışmalar gerekse erişkinlerde yapılan çalışmalarda ARDS patogenezinde pulmoner RAS sisteminin aktive olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır. Çalışmamız özellikle ABY üzerine odaklandığından, grup akciğer patolojisi olan RDS'li bebekler olarak standardize edilmiştir.

Yenidoğan döneminde RAS'ın artmış aktivitesinin gösterilmesi birçok lokal vazoaktif mediatörle beraber renal mikrodolaşımın düzenlenmesinde rolü olduğunu düşündürmüştür. Genetik polimorfizmlerin RAS ekspresyonunu etkilediği gösterilmiştir. Anjiotensin dönüştürücü enzim II genotipinde olanlarda ADE aktivitesi düşük bulunmuştur. Bu bilgilerden yola çıkılarak son çalışmalarda proteinlerdeki genetik polimorfizmlerin neonatal fizyolojide rol alarak ABY ve onun risk faktörlerine etki edebileceği üzerinde durulmuştur.

Çalışmamızda ADE gen polimorfizmi ile ABY ilişkisi araştırılmış olup ADE genotipleri ile ABY gelişimi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Akut böbrek yetmezliği gelişen bebeklerdeki genotip dağılımları ve allel frekansları ABY gelişmeyen bebeklerle benzer bulunmuştur. Literatürde bu konu ile ilgili bir çalışma vardır. Nobilis ve arkadaşları (59) 27-34 hafta arasındaki bebeklerde yaptıkları çalışmada ADE gen ve AT1R polimorfizminin ABY gelişiminde etkisi olmadığını bulmuşlardır. Bizim sonuçlarımız da bu çalışma ile uyumludur (Belirtilen çalışmada bebeklerin % 38'i RDS tanısı almıştır). Eldeki iki çalışma ışığında, yenidoğan döneminde gelişen ABY ile ADE gen polimorfizmleri arasında bir bağlantı olmayışı, prematüre bebeklerde dolaşımdaki ADE aktivitesinin prenatal değişikliklerle de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bazı yayınlarda pretermelerde yüksek ADE aktivitesi saptanmıştır. Prematüre bebeklerdeki bu yüksek bazal ADE aktivitesi düşük aktivitedeki D allelinin etkisini dengeliyor olabilir.

Bunlara karşılık RAS polimorfizminin ABY için bazı risk faktörlerini etkileyebileceği söylenebilir. Harding ve arkadaşları (34) ADE I/D genotipinin preterm bebeklerde erken dönemdeki sağlık durumunu etkilediğini gösteren çalışmalarında DD genotipinin kötü postnatal uyum için yüksek risk faktörü olduğunu vurgulamışlardır. Bu çalışmada DD genotipi olan bebeklerde baz açığının daha yüksek olduğu ve kan basıncını regüle etmek için destek tedaviye (sıvı yüklemesi/ inotrop ajan) daha fazla ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda ABY gelişen ve gelişmeyen bebeklerde ADE genotipleri ile metabolik asidoz ve hipotansiyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Harding ve arkadaşlarının (34) çalışmasından farklı olarak hastalarımızın CRIB skorları ile ADE genotipleri arasındaki ilişkiyi de araştırdık fakat aralarında anlamlı bir ilişki bulamadık. Bu verilerle ilk 12 saatteki bebeğin iyilik halinin ADE genotipleriyle bağlantısı olmadığını saptadık.

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda akut respiratuar distres sendromu (ARDS) gelişiminde ADE DD genotipinin etkili olduğu bulunmuştur. Bunun altında yatan mekanizma artmış RAS aktivitesinin proinflamatuvar etkili oluşuna dayanır (51). Alveolar difüzyon bariyerindeki genotip bağımlı artışlar bu hastalarda gelişen düşük arterial oksijen saturasyonunun ve ARDS gelişiminin DD genotipi varlığında aşırı derecede artmış olan inflamatuvar cevaba bağlı olduğunu düşündürmektedir. Prematüre bebeklerde yaptığımız bu çalışmada bu sonuçlardan farklı veri elde etmemiz yenidoğanlarda bu mekanizmanın farklı olabileceğini belki de bu proinflamatuvar etkinin yenidoğanlarda olmadığını akla getiriyor. Erişkinlerde yapılan bazı çalışmalarda da bizimkine benzer şekilde hastalık şiddet skorları ile ADE genotipi arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Akciğer hasarlanması sırasında RAS aktive olarak birçok patolojik süreçte rol alır. Pulmoner endotel yanı sıra respiratuar epitel de belirgin ADE aktivitesine sahiptir. Anjiotensin II akciğer fibroblastları için mitojeniktir ve ATII'nin fazla üretimi pulmoner fibrozisin bazı formları ile ilişkilendirilmiştir. Deneysel modellerde ATII'nin Tip1 AR antagonistleri ile inhibe edilmesinin ARDS gelişimini engellediği ve nötrofil göçünü önlediği gösterilmiştir (50). Erişkinlerde akut akciğer hasarı sırasında bronkoalveoler lavajda ADE aktivitesinin ve ATII'nin arttığı gösterilmiştir fakat yenidoğandaki akciğer hasarında RAS aktivasyonunun rolü ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Erişkinlerde

ARDS ve pulmoner fibrozis, sarkoidozis, beriliozis gibi hastalıklarda D alleli sorumlu tutulmuştur (27, 28, 48, 51, 55).

Yanamandra ve arkadaşlarının (87) çalışmasında ADE I/D gen polimorfizmlerinin prematüre bebeklerde BPD gelişimini, 28.günde oksijen bağımlılığını, ölümü (erken, geç ya da total mortalite) etkilemediği ve bu sonuçların bu loküsteki genetik varyantların dışında başka faktörlerden etkilendiği vurgulanmıştır.

Çalışmamızda BPD gelişimiyle ADE gen polimorfizmi açısından bir ilişki saptanmadı. Akciğer hasarı ve bunu takip eden düzensiz tamir süreci BPD gelişimine neden olmaktadır ve birçok faktör sonucu etkilemektedir. Sitokinler, sitokin reseptörleri, bakteriyal moleküller, surfaktan proteinleri ve hem oksijenaz 1'in BPD gelişimindeki rollerinin incelenmesi gerekmektedir.

Sivaslı ve arkadaşlarının (70) 87 preterm bebeği ADE gen polimorfizmlerinin RDS üzerine olan etkilerini inceledikleri çalışmalarında, ADE DD gen polimorfizminin RDS'den koruyucu bir faktör olabileceği vurgulanmıştır. Erişkin çalışmalarında ise D allelinin ARDS gelişiminden sorumlu olduğu bulunmuştur. Yamandra ve arkadaşları (87) D allelinin prematüre doğum veya mekanik ventilasyon ihtiyacı için bir risk ya da koruyucu faktör olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda da ADE polimorfizminin gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile ilişkili olmadığı bulundu. Benzer şekilde Nobilis ve arkadaşları da genetik polimorfizmin prematüre doğum için bir risk olmadığını savunmuşlardır.

Prematüre bebeklerde PR'nin patogenezi tam olarak anlaşılammıştır fakat birçok faktör suçlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda PR'nin başlaması ve ilerlemesinde genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmüştür. Anjiotensin II AT1R üzerinden birçok yolakta yer alır. Bunlar vazokonstriksiyon, proliferasyon, hipertrofi, matriks depozisyonu ve büyüme faktörlerinin uyarımıdır. DD genotipinde ADE aktivitesi yüksek olduğundan proliferatif olaylar uyarılır. Bunlar anjiyojenik faktörlerin uyarımı ile gelişen retinadaki vasküler neogenezisi tetikler (61).

Haider ve arkadaşlarının (32) çalışmasında PR gelişiminde DD genotipinin etkisi olmadığı bulunmuştur fakat bu çalışmada ileri evre PR'de DD genotip insidansının yüksek olduğu ve kendiliğinden düzelen grupta ID genotipinin yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışma grubumuzda PR gelişiminde herhangi bir genotipin yüksekliği saptanmadı. Prematüre retinopatisinin kendiliğinden düzelme durumuna baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da DD genotipinde ID/II genotiplerine göre daha fazla oranda düzelme gözlemlendi. Prematüre retinopatisi gelişiminde ATII üzerinden uyarıldığı düşünülen proliferasyonun ve büyüme faktörlerinin artışının başka bir mekanizma ile tetiklendiğini düşünüyoruz. Bugünkü bilgilerimize göre PR gelişiminde en etkili faktörlerin kısa gebelik haftası ve düşük doğum ağırlığı olduğunu vurguluyoruz.

Prematüre bebeklerde ADE gen polimorfizminin SSS komplikasyonlarını nasıl etkilediğine dair az sayıda yayın vardır. Yanamandra ve arkadaşlarının (87) çalışmasında IKK insidansı ve şiddeti ile ADE genotipleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Harding ve arkadaşları (34) ise DD genotipi olanlarda IKK'yı daha fazla gözlemişlerdir. Yaptığımız çalışmada IKK'sı olan hastalarda ADE genotiplerini diğerlerinden farklı olmadığı bulundu.

Morbidite açısından prematüre bebeklerde önemli bir sorun olan PVL ile ADE genotipleri konusunda yapılmış sınırlı sayıda çalışma vardır. Yanamandra ve arkadaşları (87) beyaz ırktan olan bebeklerde II genotipi olanlarda PVL'nin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu populasyonda üreaplazma üreolitikum kolonizasyonu yüksek olduğundan bu ilişkinin gerçeği tam olarak yansıtmayacağını savunmuşlardır. Çünkü PVL için bilinen en önemli risk faktörü korioamnionittir ve üreaplazma üreolitikum ile yüksek oranda birliktelik gösterir. Çalışmamızda da PVL ile ilişkili bir ADE genotipi saptanamadı.

Prematüre bebeklerde doğum sonrası önemli sorunlardan biri de PDA'dır ve ABY için de risk faktörüdür. Anjiotensin II, AT1R üzerinden intrapulmoner kan basıncını artırır ve pulmoner vasküler direnci artırarak duktus arteriosusun kapanmasına yardımcı olur. Vazarhelyi ve arkadaşları (81) bu konuda AT1R gen polimorfizmlerini incelemişler ve CC genotipinde ATII'nin artarak PDA'ya karşı koruyucu olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda PDA ve ADE gen polimorfizmleri arasında bir ilişki bulunamadı.

Sepsis ve ADE genotipleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde DD genotipine sahip bireylerde daha az oranda sepsis görüldüğü saptandı. Bu bulgu ADE aktivitesinin dolayısı ile de ATII aktivitesinin DD genotipinde yüksek olması ve ATII'nin proinflamatuvar özelliği ile çelişmektedir. Sepsis ve ADE genotiplerinin erişkin hastalarda

incelendiği bir çalışmada ağır sepsisli ve sepsise bağlı ARDS'de ADE I/D gen polimorfizmi ile ilişki bulunmamıştır (82).

Bebeklerdeki mortaliteyi değerlendirdiğimizde de sepsistekine benzer bir durumla karşılaştığ. DD genotipindeki bebeklerin daha çok kaybedildikleri bulundu. Bu bulgumuz erişkin çalışmalarından farklılık gösteriyordu. Yapılan alışmalarda ARDS'li hastalarda D allelinin mortaliteyi artırdığı belirtilmiştir. Sivaslı ve arkadaşları (70) da D allelini yenidoğanlarda solunum sıkıntısına karşı koruyucu bir faktör olarak bulmuşlardır.

Literatürdeki bu farklılıkları açıklamaya çalıştığımızda: (1) ADE gen polimorfizmlerinin yenidoğan ve erişkinlerde farklı etkileri olabileceği, (2) bilinenin aksine yenidoğanda DD genotipinin yüksek ADE aktivitesi ile birliktelik göstermeyebileceği, (3) ATII ve AT1R üzerinden oluşan etkilerin yenidoğan için farklı olabileceği, (4) ATII nin başka bir reseptör üzerinden etki gösteriyor olabileceği hipotezleri akla gelmektedir ve her biri araştırmayı hak eden konulardır.

6. SONUÇLAR:

1. Respiratuar distres sendromu olan prematürelde ABY'nin en sık nedeni VMN'dir.
2. Akut böbrek yetmezliği gelişen bebeklerde doğum ağırlığı ve gebelik yaşı daha düşük, CRIB skorları daha yüksek ve antenatal steroid uygulaması daha azdır.
3. Akut böbrek yetmezliği gelişen bebeklerde ilk kan gazında metabolik asidoz saptanma oranı daha yüksektir.
4. ABY gelişen bebeklerin entübasyon süreleri daha uzundur.
5. Akut böbrek yetmezliği gelişen bebeklerde hipotansiyon, IKK, PVL ve sepsis daha fazla görülmektedir.
6. Dirençli hipotansiyon VMN'de daha sık görülmektedir.
7. Akut böbrek yetmezliği gelişen ve gelişmeyen RDS'li bebeklerin ADE genotipleri arasında fark yoktur.
8. Periventriküler lökomalazi DD genotipinde daha sıktır.
9. DD genotipine sahip olma sepsis ve ölüme karşı koruyucudur.

7. KAYNAKLAR:

1. Agras P.I, Tarcan A, Baskın E, Cengiz N, Gürakan B, Saatci U. Acute Renal Failure in the Neonatal Period. *Renal Failure*. 2004;26:305-309.
2. Al-Eisa A, Haider MZ, Srivastva BS. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and renal damage in childhood uropathies. *Pediatrics International*.2000;42:348-353.
3. Amador- Licon N, Guizar-Mendoza JM, Maciel-Miranda JA, Romero-Gutierrez GR. Antenatal dexamethasone and renal vascular resistance in preterm infants. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2007;43:303-306.
4. Andreoli SH. Acute Renal Failure in the Newborn. *Seminars In Perinatology*. 2004;28:112-123.
5. Başaran N. Tıbbi Genetik. 4.baskı. Bilim Teknik Yayınevi, 1986;429-468.
6. Batton B, Batton D, Riggs T. Blood pressure during the first 7 days in premature infants born at postmenstrual age 23 to 25 weeks. *Am J Perinatol*. 2007;24:107-116.
7. Bedir A, Arık N, Adam B, Kılınç K, Gümüş T, Güner E. Angiotensin Converting Enzyme Gene Polymorphism and Activity in Turkish Patiens With Essential Hypertension. *Am J Hyperten*. 1999;12:1038-1043.
8. Brater DC. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: Focus on cyclooxygenase-2 selective inhibitors. *Am J Med*. 1999;107:65S-75S.
9. Brophy PD, Robilland JE. Functional development of the kidney in utero. In: *Fetal and neonatal Physiology* (3rd ed). Vol 2. Saunders, 2004:1229-1241.
10. Bogaert GA, Kogan BA, Mevorach RA, Wong J, Gluckman GR, Fineman JR, Heymann MA. Exogenous endothelin-1 causes renal vasodilation in the fetal lamb. *J Urol*. 1996;156 (Suppl):847-853.
11. Brewster UC, Perazella MA. The Renin- Angiotensin- Aldosterone System and the Kidney: Effects on Kidney Disease. *Am J Med*. 2004;116:263-272.
12. Cambien F, Leger J, Mallet C, Levy-Marchal C, Collin D, Czernichow P. Angiotensin I-Converting Enzyme Gene Polymorphisms Modulates the Consequences of In Utero Growth Retardation on Plasma Insulin in Young Adults. *Diabetes*. 1998;47:470-475.

13. Cockburn F, Cooke RW, Gamsu HR, Greeough A, Hopkins A, McIntosh N, Ogstont SA, Parryt GJ, Silverman M, Shaw JCL, Tarnow-Mordit WO, Wilkinson AR. The CRIB (Clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet*. 1993;342:193-198.
14. Cataldi L, Leone R, Moretti U, Mitri B.D, Fanos V, Ruggeri L, Sabatino G, Torcasio F, Zanardo V, Attardo G, Riccobene F, Martano C, Benini D, Cuzzolin L. Potential risk factors for the development of acute renal failure in preterm newborn infants:a case-control study. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed*. 2005;90:514-519.
15. Cattarelli D, Spandrio M, Gasparoni A, Bottino R, Offer C, Chirico G. A randomised, double blind, placebo controlled trial of the effect of theophylline in prevention of vasomotor nephropathy in very preterm neonates with respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91:80-84.
16. Cattarelli D, Chirico G, Simeoni U. Renal effects of antenatally or postnatally administered steroids. *Pediatr Med Chir*. 2002;24:157-162.
17. Choi BM, Yoo KH, Bae IS, Oh MH, Honk YS, Lee JW, Kim SK. Angiotensin - Converting Enzyme Inhibition Modulates Mitogen –Activated Protein Kinase Family Expressions in the Neonatal Rat Kidney. *Pediatric Research*. 2005;57:115-123.
18. Crisan D, Carr J. Angiotensin I Converting Enzyme Genotype and Disease Associations. *JMD*. 2000;2: 105-115.
19. Csaicsich D, Russo-Schlaff N, Messerschmidt A, Weninger M, Pollak A, Aufrecht C. Renal failure, comorbidity and mortality in preterm infants. *Wien Klin Wochenschr* 2008; 120/5–6: 153–157.
20. Dammann O, Allred E, Kuban K. Systemic hypotension and white matter damage in preterm infants. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44:82-90.
21. Danser A.H.J. Local renin-angiotensin systems: the unanswered questions. *The International Journal of Biochemistry&Cell Biology*. 2003;35:759-768.
22. Dempsey EM, Barrington KJ. Treating hypotension in the preterm infant: when ant with what: a critical and systematic review. *Journal of Perinatology*. 2007;27:469-478.

23. Dimitriou G, Kavvadia V, Marcou M, Greenough A. Antenatal steroids and fluid balance in very low birthweight infants. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:509-513.
24. Dudley J, Afifi E, Gardner A, Tizard EJ, McGraw ME. Polymorphism of the ACE gene in Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2000;14:218-220.
25. Engle WA. Surfactant –Replacement Therapy for Respiratory Distress in the Preterm nad Term Neonate. *Pediatrics* 2008;121:419-432.
26. Figueroa JP, Rose JC, Massmann A, Zhang J, Acuna G. Alterations in fetal kidney development and elevations in arterial blood pressure in young adult sheep after clinical doses of antenatal glucocorticoids. *Pediatr Res.* 2005;58:510-515.
27. Frishberg Y, Becker- Cohen R, Halle D, Feigin E, Eisenstein B, Halevy R, Lotan D, Juabej I, Ish-Shalom N, Magen D, Shvil Y, Sinai-treiman L, Drukker A. Genetic polymorphism of the renin- angiotensin system and the outcome of focal segmental glomerulosclerosis in children. *Kidney Int.* 1998;54:1843-1849.
28. Furuya K, Yamaguchi E, Itoh A, Hizawa N, Ohnuma N, Kojima J, Kodama N, Kawakami Y. Deletion polymorphism in the angiotensin I converting enzyme (ACE) gene as a genetic risk factor for sarcoidosis. *Thorax.* 1996;51:777-780.
29. Gagliardi L, Cavazza A, Brunelli A, Battaglioli M, Merazzi D, Tandoi F, Cella D, Perotti GF, Pelti M, Stucchi I, Frisone F, Avanzini A, Bellu R. Assessing mortality risk in very low birthweight infants: a comparison of CRIB, CRIB II, and SNAPPE- II. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89:419-422.
30. Gouyon JB, Guignard JP. Management of acute renal failure in newborns. *Pediatr Nephrol.* 2000;14:1037-1044.
31. Guignard JP. Postnatal development of glomerular filtration rate in neonates. In: *Fetal and neonatal Physiology* (3rd ed). Vol 2. Saunders, 2004:1256-1266.
32. Haider MZ, Devarajan LV, Al-Essa M, Kumar H. Angiotensin-Converting Enzyme Gene Insertion/Deletion Polymorphism in Kuwaiti Children with Retinopathy of Prematurity. *Biol Neonate.* 2002;82:84-88.
33. Harden PN, Geddes C, Rowe PA. Polymorphisms in angiotensin- converting enzyme gene and progression of IgA nephropathy. *Lancet.* 1995;345:1540.

34. Harding D, Dhamrait S, Marlow N, Whitelaw A, Gupta S, Humphres S, Montgomery H. Angiotensin-Converting Enzyme DD Genotype is Associated With Worse Perinatal Cardiorespiratory Adaptation in Preterm Infants. *J.Pediatr.* 2003;143:746-749.
35. Haycock G. Disorders of the kidney and urinary tract. In: Robertson's Textbook of Neonatology (4th ed). Elsevier, 2005:929-954.
36. Haycock G.B. Management of acute and chronic renal failure in the newborn. *Seminars in Neonatology.* 2003;8:325-34.
37. Hermansen CL, Lorah KN. Respiratory Distress in the Newborn. *Am Fam Physician.* 2007;76:987-994.
38. Hunley TE, Julian BA, Philips JA, Summer ML, Yoshida H, Horn RG, Brown NJ, Fogo A, Ichikawa I, Kon V. Angiotensin-Converting Enzyme gene polymorphism: potential silencer motif and impact on progression in Ig A nephropathy. *Kidney Int.* 1996;49:571-577.
39. Idell S, Kueppers F, Lippmann M, Rosen H, Niederman M, Fein A. Angiotensin-converting enzyme in bronchoalveolar lavage in ARDS. *Chest.* 1987;91:52-56.
40. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity: Multicentral trial for cryotherapy: an international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1130-1134.
41. Imai Y, Kuba K, Penninger J.M. Angiotensin-converting enzyme 2 i acute respiratory distress syndrome. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2007;64:2006-2012.
42. Itabashi K, Ohno T, Nishida H. Indomethacin responsiveness of patent ductus arteriosus and renal abnormalities in preterm infants treated with indomethacin. *J Pediatr.* 2003;143:203-207.
43. Kajantie E, Rautanen A, Kere J, Andersson S, Yliharsila H, Osmond C, Barker D.J.P, Forsen T, Eriksson J. The Effects of the ACE Gene Insertion/Deletion Polymorphism on Glucose Tolerance and Insulin Secretion in Elderly People Are Modified by Birth Weight. *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism.* 89;11:5738-5741.
44. Karlowicz MG, Adelman RD. Nonoliguric and oliguric acute renal failure. *Pediatr Nephrol.* 1995;9:718-22.

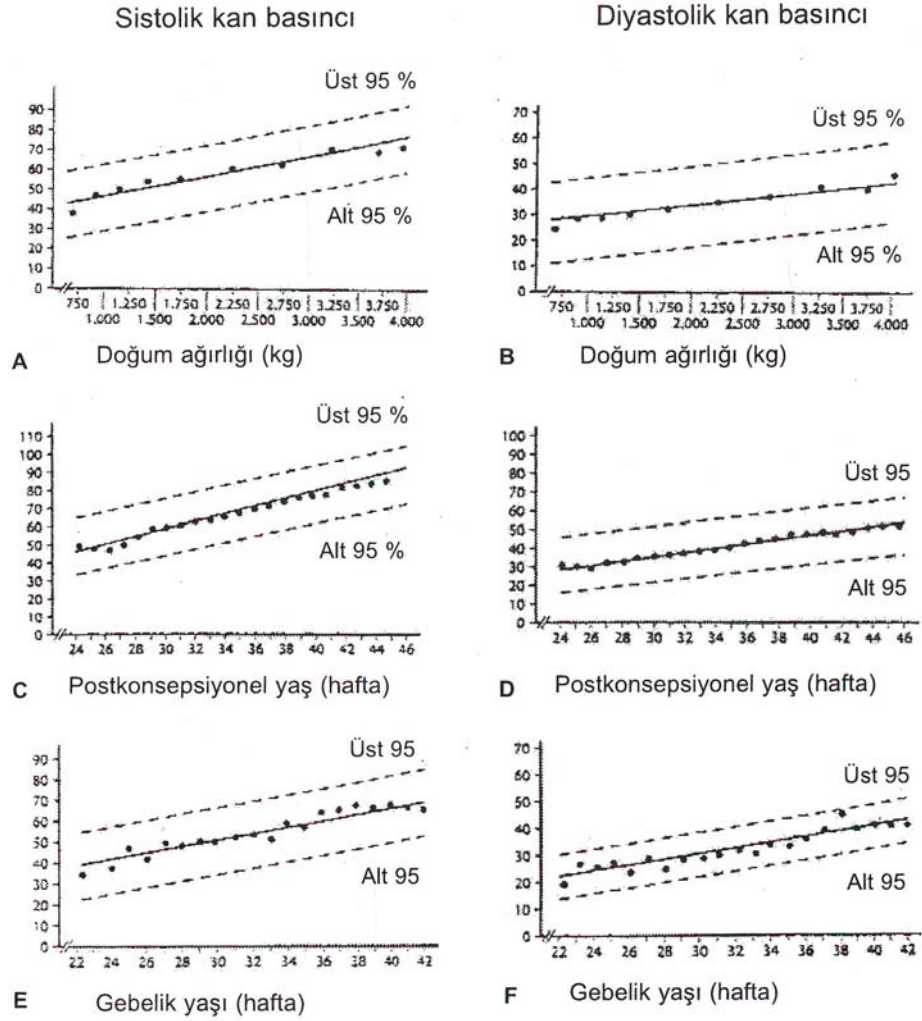
45. Laughon M, Bose C, Allred E, O'Shea M, Van Marter LJ, Bednarek F, Leviton A. Factors associated with treatment for hypotension in extremely low gestational age newborns during the first postnatal week. *Pediatrics*. 2007;119:273-280.
46. Limperopoulos C, Bassan H, Kalish LA, Ringer SA, Eichenwald EC, Walter G, Moore M, Vanasse M, DiSalvo DN, Soul JS, Volpe JJ, Plessis AJ. Current definitions of hypertension do not predict abnormal cranial ultrasound findings in preterm infants. *Pediatrics*. 2007;120:966-977.
47. Loza R, Estremadoyro L, Loza C, Cieza J. Factors associated with mortality in acute renal failure in children. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:106-9.
48. Maier LA, Reynolds MV, Young DA, Barker EA, Newman LS. Angiotensin I converting enzyme polymorphisms in chronic beryllium disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1342-1350.
49. Malik FS, Lavie CJ, Mehra MR, Milani RV, Re RN. Renin-angiotensin system: Genes to bedside. *Am Heart J*. 1997;134:514-26.
50. Marshall RP, Gohlke P, Chambers RP, Howell DC, Bottoms SE, Unger T, McAnulty RJ, Laurent GJ. Angiotensin II and the fibroproliferative response to acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004;286:156-164.
51. Marshall RP, Webb S, Bellingan GJ, Montgomery HE, Chaudhari B, McAnulty RJ, Humphries SE, Hill MR, Laurent GJ. Angiotensin Converting Enzyme Insertion /Deletion Polymorphism Is Associated with Susceptibility and Outcome in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:646-650.
52. Mathur NB, Agarwal HS, Maria A. Acute Renal Failure in Neonatal Sepsis. *Indian J Pediatr*. 2006;73:499-502.
53. Mattyus I, Zimmerhackl LB, Schwarz A, Brandis M, Miltenyi M, Tulassay T. Renal excretion of endothelin in children. *Pediatric Nephrol*. 1997;11:513-521.
54. Moghal N.E, Embleton N.D. Management of acute renal failure in the newborn. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2006;11:207-213. 7
55. Morrison CD, Papp AC, Hejmanowski AQ, Addis VM, Prior TW. Increased D allele frequency of the angiotensin converting enzyme gene in pulmonary fibrosis. *Hum Pathol*. 2001;32:521-528.

56. Moss TJM. Respiratory Consequences of Preterm Birth. *Clinical and Experimental Pharmacology*. 2006; 33: 280-284.
57. Nafday SM, Brian LP, Benchimal C, Satlin LM, Flynn ST, Edelmann CM. Renal disease. In: *Avery's Neonatology (6th ed.)* Lippincott Williams and Wilkins. 2005: 981- 1065.
58. Niimura F, Lobosky PA, Kakuchi J. Gene targeting in mice reveals a requirement for angiotensin in the development and maintenance of kidney morphology and growth factor regulation: *J Clin Invest*. 1995;96:2947.
59. Nobilis A, Kocsis I, Toth-Heyn P, Treszl A, Schuler A, Tulassay T, Vasarhelyi B. Variance of ACE and AT1 receptor gene does not influence the risk of neonatal acute renal failure. *Pediatr Nephrol*. 2001;16:1063-1066.
60. Özkaya O, Söylemezoğlu O, Gönen S, Mısırlıoğlu M, Tuncer S, Kalman S, Buyan N, Hasanoğlu E. Renin- angiotensin system gene polymorphisms: association with susceptibility to Henoch- Schonlein purpura and renal involvement. *Clin Rheumatol*. 2006;25:861-865.
61. Ray PE, Bruggeman LA, Horikoshi S, Aguilera G, Klotman PE. Angiotensin II stimulates human fetal mesengial cell proliferation and fibronectin biosynthesis by binding to AT1 receptors. *Kidney Int*. 1994;45:177-185.
62. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1343-1346.
63. Rigoli L, Chimenz R, Bella CD, Cavallaro E, Caruso R, Briuglia S, Fede C, Salpietro CD. Angiotensin-Converting Enzyme and Angiotensin Type 2 Receptor Gene Genotype Distributions in Italian Children with Congenital Uropathies. *Pediatric Research*.2004;56:988-993.
64. Rodriguez RJ. Management of Respiratory Distress Syndrome : An Update. *Respir Care*. 2003;48(3):279-286.
65. Ryan R.M, (2006) A new look at bronchopulmonary dysplasia classification. *Editorial. J of Perinatol* 26:207-209
66. Sarkar S, Dechert R, Schumacher RE, Donn SM. Is refractory hypotension in preterm infants a manifestation of early ductal shunting? *Journal of Perinatology*. 2007;27:353-358.

67. Sayed-Tabatabaei FA, Oostra BB, Isaac CM, Witteman JCM. ACE Polymorphisms. *Circ Res.* 2006;98:1123-1133.
68. Semama DS, Thonney M, Guignard JP. Role of endogenous endothelin in renal hemodynamics of newborn rabbits. *Pediatric Nephrol.* 1993;7:886-890.
69. Shanmugam V, Sell KW, Saha BK. Mistyping ACE heterozygotes. *PCR Methods Appl.* 1993;3:120-121.
70. Sivasli E, Yurdakök M, Babaoğlu E, Karabulut H, Yiğit S, Babaoğlu M, Tekinalp G, Tükün A. ACE gene deletion/deletion polymorphism may be a protective factor for respiratory distress in preterm infants. *Turk J Pediatr.* 2007 ;49(1):69-74.
71. Soriano J.R, Aguirre M, Oliveros R, Vallo A. Long-term renal follow-up extremely low birth weight infants. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:579-584.
72. Staessen JA, Wang JG, Ginocchio G, Petrov V, Saavedra AP, Soubrier F, Vlietinck R, Fagard R. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk. *J Hyperten.* 1997;15:1579-1592.
73. Tan S, Campbell M. Acid-base physiology and blood gas interpretation in the neonate. *Pediatrics and Child Health.* 2007;18:172-177.
74. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem.* 2000;275:33238-33243.
75. Toth-Heyn P, Drukker A, Guignard JP. The stressed neonatal kidney: from pathophysiology to clinical management of neonatal vasomotor nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14:227-239.
76. Tollner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. Clinical studies and sepsis score. *Eur J Pediatr* 1982;138: 331-337
77. Treszl A, Toth-Heyn P, Kocsis I. Interleukin genetic variants and the risk of renal failure in infants with with infection. *Pediatr Nephrol.* 2002;17:713-17.
78. Türk Neonatoloji Dernek Bülteni. 2007 Sayı:15
79. Türk Neonatoloji Dernek Bülteni. 2008 Sayı:16
80. William A. Surfactant-Replacement Therapy for Respiratory Distress in the Preterm and Term Neonate. *Pediatrics.* 2008;121:419-432.

81. Vasarhelyi B, Toth-Heyn P, Treszl A, Tulassay T. Genetic polymorphisms and risk for acute renal failure in preterm neonates. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:132-135.
82. Villar J, Flores C, Pérez-Méndez L, Maca-Meyer N, Espinosa E, Blanco J, Sangüesa R, Muriel A, Tejera P, Muros M, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism is not associated with susceptibility and outcome in sepsis and acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2008; 34:488–495.
83. Vogt BA, Dell KM, Davis ID. The Kidney and urinary tract. In: Fanaroff and Martin's Neonatal- Perinatal Medicine (8th ed.) Mosby, 2006: 1668- 1670.
84. Volpe M, Savoia C, Paolis DP, Ostrowska B, Tarasi D, Rubattu S. The Renin-Angiotensin System as a Risk Factor and Therapeutic Target for Cardiovascular and Renal Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: S17378.
85. Whitsett JA, Rice WR, Warnwr BB, Wert SE, Pryhuber GS. Acute respiratory disorders. In: In: Avery's Neonatology (6th ed.) Lippincott Williams and Wilkins. 2005:553- 577.
86. Wojciak-Stothard B, Haworth S.G. Perinatal changes in pulmonary vascular endothelial function. *Pharmacology and Therapeutics* 2006;109:78-91.
87. Yanamandra K, Loggins J, Baier RJ. The Angiotensin Converting Enzyme Insertion / Deletion polymorphism is not associated with an increased risk of death or bronchopulmonary dysplasia in ventilated very low birth weight infants. *BMC Pediatrics.* 2004;4:26 .
88. Yoshioka T, Xu Y, Yoshida H, Shiraga H, Muraki T, Ito K. Deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene predicts persistent proteinuria in Henoch- Schonlein purpura nephritis. *Arch Dis Child .* 1998;79:394-399.

EK 1: Yenidoğanlarda kan basıncı persentil çizelgesi



(Yenidoğan Bakımında Hacettepe Uygulamaları, 2001:85)