

# Perinatal Asfiksi ve Böbrek

Yard.Doç.Dr.Nursel ELÇİOĞLU

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genetik ABD, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İSTANBUL

Yenidoğan dönemi akut böbrek yetersizliklerinin %75'i prerenal kaynaklıdır. Primer hastalığın klinik tablosu içinde gözden kaçabilen prerenal yetersizlik, zamanında tanınmadığında intrinsek böbrek yetersizliğine dönüşerek ciddi renal hasarlar oluşturabilir. Prerenal böbrek yetersizliğinin yenidoğan dönemindeki başlıca nedeni ise perinatal asfiksidir (1,2).

Fetus ve yenidoğandaki asfiksinin fizyopatolojik temelinde, kalp, beyin gibi vital organların kanlanmasına öncelik tanıyan bir şok reaksiyonu yatar. Böbrekler ise yeni dolaşım dağılımı sonucunda perfüzyonu azalan organlardandır. Hipoksiden etkilenen renal fonksiyonlar, olgürüden ağır böbrek yetmezliğine kadar değişen tablolar gösterirler (3,4,5,6).

Norman ve Asadi, 1979'da böbrek fonksiyon bozukluğu gösteren yenidoğanlarda yaptıkları incelemelerde, çoğunun etyolojisinde perinatal hipoksinin bulunduğunu ve bu durumun ilk 48 saat içinde geliştiğini bildirmişlerdir (7). Son yıllarda yapılmış araştırmalarda da perinatal hipoksiye maruz kalmış yenidoğanlarda iskemik böbrek hasarlarının %40'lara varan oranlarda, hipoksi ve asidozun şiddet ve süresine bağlı olarak geliştiği açıklanmıştır (8,9).

Perinatal asfiksi, normalde doğum sonrası düşen renal vasküler direnci artırarak renal plazma akımını ve glomeruler filtrasyon oranını azaltır, intrarenal kan akımı juxta-medüller alanlara yönelir ve yüzeyel nefronlar iskemiyeye uğrar. Perinatal hipoperfüzyona bağlı renal parankim hasarı ilk 24-72 saatte gelişerek klinikte kendini oligo-anüri ile gösterir. En fazla etkilenen proximal tubulus epitel hücreleri olup nekroza kadar giden değişiklikler oluşabilir. Asfiktik bebeklerin postmortem yapılan patolojik incelemelerinde, çoğunlukla önemli bir renal lezyon gösterilemezken ağır asfiktik yenidoğanlarda kortiko-medüller nekrozlar bildirilmiştir (2,10,11,12).

Geliş Tarihi: 8.4.1992

Kabul Tarihi: 11.1.1993

Yazışma Adresi: Yard.Doç.Dr.Nursel ELÇİOĞLU  
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa  
Tıp Fakültesi Genetik ABD,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İSTANBUL

Hipoksik hastalarda sıklıkla görülen hipotansiyon, hipovolemi, metabolik ve respiratuar asidoz renal fonksiyon bozukluklarına katkıda bulunur. Perinatal asfiksidede kardiyovasküler yetmezlik, sıklıkla periferik vazokonstrüksiyon, hipoksi ve asidoz sonucu gelişen miyokard yetmezliğinden dolayı oluşur. Kan volümü azalmış olabilirse de çoğunlukla normal hatta artmıştır (12).

Asfiktik yenidoğanlarda genelde mevcut olan extraselluler volum artışına rağmen idrar akımı azalmıştır. Bunda, vasküler perméabilite artışına bağlı fazla miktarda sıvının akciğerlerde göllenmesi sonucu efektif intravasküler volümün azalması, plazma vazopressin düzeylerinin artışı (uygunsuz ADH), azalan glomeruler filtrasyon hızı (GFH) tek tek ya da üçü birden rol oynamaktadır (12).

Yenidoğanda doğumla artan Arginin-vazopressin (AVP, ADH), toplayıcı kanallardan su reabsorbsiyonunu modüle etmek dışında, bir stres hormonu olarak da önemli bir rol oynar (Kan basıncını ayarlamak, dolaşımın yeniden düzenlenmesini sağlamak gibi). Yapılan çalışmalarda, AVP'nin en yüksek başlangıç düzeylerinin asfiktik, özellikle de mekonyum aspirasyonlu asfiksi ile doğan bebeklerde saptandığı ve AVP düzeyi ile Apgar skorları arasında anlamlı derecede ters korelasyonun bulunduğu bildirilmiştir. Diğer taraftan yüksek AVP değerleri ile üriner osmolalite arasında ise zayıf bir korelasyon saptandığından, yenidoğanda AVP'ne relatif rezistansın olduğu öne sürülmüştür. Bunda prostaglandin düzeylerinin (PGE<sub>2</sub>) ve düşük medüller intertisyel tonisitenin rol oynadığı düşünülmür (2,11).

AVP'ye renal yanıt çok farklı olmasına karşın bazı stresli ağır hipoksik yenidoğanlar hiponatremi, tartı alımı, oligüri ve artmış idrar ozmolalitesi belirtileri ile tipik "uygunsuz ADH sendromu"Yü gösterebilirler. Yenidoğanda bu tanıyı koymanın güç olduğu unutulmamalıdır. Çünkü sağlıklı term yenidoğanda bile, tubuluslardaki fonksiyonel immatürite nedeniyle idrar konsantrasyon yeteneği düşüktür ve dansite beklenen ölçüde artmaz. Bu nedenle, uygunsuz ADH sendromu olan bebeklerde beklenen aksine idrar dansitesi düşük olabilir. Tanı konan vakalarda sıvı kısıtlaması yapmak yeterlidir (2).

Hipoksik yenidoğanda tübüler fonksiyonlar bozulmaktadır. Bunun nedeni, özellikle proximal tubulus epitelinin hipoksiye karşı dayanıksız olması ve nekroza kadar varabilen hasarların gelişebilmesidir. Bozulmuş tübüler fonksiyonlar; belirgin tübüler proteinüri, sodyum ve p2-mikroglobulinin fraksiyonel atılımında artma, maksimal üriner konsantrasyon yeteneğinde azalma ve renal asidifikasyonda bozulma ile kendilerini gösterirler. Bu bebeklerde idrar/plazma osmolarite oranının artmış olması dilüsyon yeteneklerinin de bozulduğunu göstermektedir (1,2,12).

Asfikside olası hafif tübüler hasarın en hassas göstergesi İdrar p2-mikroglobulin konsantrasyonundaki artıştır. 62-mikroglobulin, düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Glomerüllerden serbestçe süzülmesine karşılık, tamamına yakın bölümü proximal tubuluslardan geri emilir. Normal koşullarda idrarda çok az miktarlarda bulunur ve fonksiyonel immatürite nedeniyle yenidoğanlarda, özellikle prematürelde belirli bir düzeye kadar görülebilir. Ancak normal idrar akımı olan bir hastada daha yüksek miktarlarda p2-mikroglobulinin bulunması, en azından hafif bir proximal tubulus hasarına işaret eder. En yüksek değerler, oligüri ile birlikte giden ağır tübüler hasarlarında saptanmıştır (5,6,9).

Postnatal asfikside çoğu organik asitlerin birikimine bağlı metabolik asidemiyle komplike olurlar. Hipoksinin etkisi ile HCO<sub>3</sub> reabsorbsiyonunun azalması paradoksal alkali idrarda rol oynamaktadır (12). Üriner tuz kayıplarının nedeni ise böbrekte en fazla enerjiyi gerektiren Na-K transportunun, hipoksinin hücresel hasarları sonucu azalan ATP, ADP ve cAMP'den dolayı yeterince gerçekleştirilememesidir (2,11). Asfiktik bebeklerin 1/3'ünde hipokalsemi görülebilmektedir. Hipoksi ve perinatal asfiksi gibi stres hallerinde ürik asit düzeyi ve buna bağlı olarak ürik asitin fraksiyonel atılımı artar. Stres altındaki hiperürisemik yenidoğanlarda akut böbrek yetmezliği ve renal ürik asit infaktları bildirilmiştir (12).

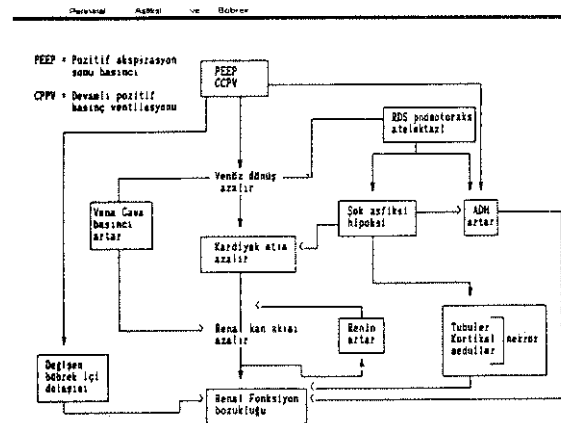
Asfiktik term bebeklerde (38 haftanın üstü), bozulmuş tübüler fonksiyonlar yanında GFH'da aynı gestasyon yaşındaki sağlıklı bebeklere göre düşüktür ve 34. gestasyon haftasından önce doğmuş pretermilerin değeri ile ancak karşılaştırılabilir. Bu bebeklerde genel durum düzelmesiyle GFH'ı da yaşamın 2. ve 3. haftalarında hızlı bir artış gözlenir (2).

Asfiksiye eşlik edebilen yenidoğanın ağır solunum zorluklarında da (Respiratuvar distress, RDS) renal perfüzyonun azaldığı ve buna bağlı GFH'nın düştüğü görülmektedir. Renal perfüzyondaki azalma primer hastalığın ağırlığı ile ilişkili olup solunumun dolayısıyla oksijenasyonun düzelmesine paralel düzeler (14). RDS'li bebekler ve hipoksik erişkinlerde, renal-anjiyotensin sisteminin stimülasyonu gösterilmiştir. Fetal kuzularla yapılan deneysel hipoksi çalışmalarında da katekolaminlerin ve arginin vazopressinin salımının artırdığı görülmüştür. Hipokside artan katekolamin, prostaglandin ve plazma

renin aktivitesinin renal kan akımındaki değişiklikleri yönlendirmede önemli olduğu sanılmaktadır (12).

Pulmoner hastalıklarda kullanılan tedavi yöntemleri de renal vasokonstriksiyon ve bunun sonucu böbrek hipoperfüzyonuna yol açabilir. Hem intermittan pozitif basınçlı mekanik ventilasyonun, hem de devamlı pozitif hava yolu basınçlı suni solunumun (CPAP), renal fonksiyonları etkilediği bildirilmiştir (2,12,13,14). Renal fonksiyon bozukluğunun fizyopatolojisi Şekil 1'de görülmektedir (Şekil 1). Mekanik ventilasyonla yapılan deneysel hayvan çalışmalarında, pozitif ekspirasyon sonu basıncı olan klasik ventilatörlerin (PEEP) köpek, domuz vs. de renal fonksiyonları bozabileceği kanıtlanmıştır. Bu süreçte; intraplevral basınçta artma, kardiyak dolma basıncında azalma ve kalp atım hacminin depresyonu ile birlikte görülen renal sempatik sinir sistemi aktivasyonu rol oynar. Sürekli pozitif basınçlı ventilasyon (CPPV) renal plazma akımını azaltırken, intrarenal kan dağılımı dış kortikal nefronların zararına juxtamedüller nefronların yararına değişir. Bu değişiklikler vasopressin, anjiyotensin ve katekolamin düzeylerindeki artışların sonucu olabilir. Bu olaylar sonucunda idrar akım hızı, sodyum atılımı ve GFH'ı azalır. Deney hayvanlarında uygulanan CPAP ise kardiyak outputu, ortalama arteriyel basıncı ya da kalp atım hızını etkilemeden idrar akım hızını, sodyum atılımını ve GFH'ı azaltmaktadır. Aynı mekanizma ekspirasyon sonu basıncı 6cm H<sub>2</sub>O veya daha fazla olan yenidoğanlar için de geçerlidir (12).

Pulmoner hastalıklı çocuklarda hastalığın mı, yoksa tedavinin mi böbrekleri etkilediğini anlamak çok zordur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda mekanik ventilasyon gerektiren RDS'li bebekler, kontroller ya da yardımcı solunuma ihtiyaç duymayan geçici taşipneli yenidoğanlarla karşılaştırılmış ve kreatinin klirensleri, ventile edilenlerde anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bunu izleyen araştırmalarda sürekli pozitif basınçlı solunuma ihtiyaç duyan santral apneli pretermelerde de GFH'nın



Şekil 1. Yenidoğanın solunum patolojisi ve asfiksi zemininde gelişen renal fonksiyon değişimlerinin fizyopatolojisi

aynı gestasyon yaşındaki sağlıklı bebeklere kıyasla daha düşük saptandığı bildirilmiştir (2).

### Asfiktik Yenidoğana Tedavi Yaklaşımı

Asfiktik yenidoğanlar sıklıkla kalp yetmezliği, hipoksi ve metabolik asidozla gelirler. Kan volümü azalmış olabilir. Ağır veya uzun süren hipoksemi oligüriye yol açar. Diğer taraftan normal yenidoğanların %7'sinin ilk 24 saat içinde idrar yapmadığı da bilinmektedir. Fakat klinik ve anamnestik bulgu varlığında yenidoğanın problemi sadece fizyolojik idrar gecikmesi olarak ele alınmaz (2). Azalan idrar miktarının hipovolemyle bağlı olduğu düşünülüyorsa volüm genişletilmesi gerekir. Bu tedavi sırasında myokard zedelenmesi ve beyin ödemi riski olduğundan çok dikkatli olunmalıdır. Bu amaçla 5-10ml/kg'dan plazma ya da kan kullanılabilir (12).

Hipoksik bebeklerdeki metabolik asidoz, myokard depresyonuna, pulmoner hipertansiyon ve renal vazokonstrüksiyona yol açabilir. Asidoz öncelikle yeterli ventilasyonla düzeltilmeye çalışmalıdır. Düzeltilmeyen vakalarda seyreltilmiş 0.5 molarlık  $\text{NaHCO}_3$  yavaş infüzyonla verilebilir.  $\text{CO}_2$  retansiyonunu önlemek için hastanın solunum fonksiyonları, kan gazı analizleri ile izlenmelidir.  $\text{NaHCO}_3$ 'ün bebekte sodyum yükleyeceği ve ozmolaliteyi arttıracığı unutulmamalıdır (2,12).

Ağır perinatal asfiksidedeki sıvı retansiyonu, böbrek yetmezliğine, uygunsuz aşırı ADH salınımına ya da her ikisine birden bağlı olabilir. Sonuçta artan total vücut sıvısı kalp yetmezliğini ağırlaştırır, beyin ödemi riskini artırır. Akciğerde göllenmiş sıvının artmasıyla da pulmoner fonksiyonlar azalır. Hipoksi ve hiperkapninin daha da artması tablonun ağırlaşmasına yol açar. Bu nedenle perinatal asfiksili yenidoğanları sıvı yüklenmesinden korumak gerekir. Yeterli diürez elde edilene kadar günlük sıvı miktarı 40-60 ml/kg/gün olarak kısıtlanmalıdır. Kalp yetmezliğinde dopamin veya dobutamin gibi inotrop ajanlar kullanılabilir. Yeterli diürez gelişince (2-3 ml/kg/st) ve vücut ağırlığı azalmaya başlayınca ancak günlük sıvı miktarı giderek 120-150 ml/kg/gün'e çıkarılabilir (12).

### KAYNAKLAR

1. Burghard R, Leititis JU, Brandis M. Nierenfunktionsstörungen und akutes Nierenversagen bei Neugeborenen. Monatsschr Kinderheilkd 1987; 135:10-21.
2. Engte WD. Evaluation of renal function and acut renal failure in the neonate. Pediatr Clin Noth Am 1986; 33:1/129-51.
3. Ellis EN, Arnold WC. Use of urinary indexes in renal failure in the newborn. Am J Dis Child 1982; 136:615-7.
4. Stark H, Geiger R. Renal tubular dysfunction following vascular accidents of the kidneys in the newborn period. J Pediatr 1973; 83:933-40.
5. Storm W. Renale Tubulopathie bei Neugeborenen nach perinataler Asphyxie: Neichweis durch Bestimmung von Beta-2 Mikro globulin im Urin. Monatsschr Kinderheilkd 1986; 134:37-9.
6. Tack ED, Perlman JM, Robson AM. Renal injury in sick newborn infants: A prospective evaluation utilizing urinary Bz-microglobulin concentrations. Pediatrics 1988; 81:432-40.
7. Norman ME, Asadi FK. A prospective study of renal failure in the newborn infant. Pediatrics 1979; 63:475-9.
8. Olavarria F, Krause S, Barranco L, et al. Renal function in full-term newborns following neonatal asphyxia. Clinical Pediatrics 1987; 26:7, 334-8.
9. Perlman JM, Tack ED, Martin T, et al. Acut systemic organ injury in term infants following asphyxia. Am Dis Child 1989 May; 143:617-20.
10. Dauber IM, Krauss AM, Symchych PS, et al. Renal failure following perinatal anoxia. J Pediatr 1976; 88:851-5.
11. Grupe WE. Actue renal failure. In: Avery-Tausch, ed. Schaffer's disease of the newborn, 5\* ed. Philadelphia London, Toronto: WB Saunders Company, 1984: 456-62.
12. Guinard JP. Neonatal nephrology. In: Holliday MA, Barratt TM, Vernier RL, eds. Pediatric nephrology, 2 ed. Baltimore, London: Williams-Wilkins, 1987:921-44.
13. Oh W. Renal function and clinical disorders in the neonate. Clinics in Perinatology 1981; 8: 2, 215-23.
14. Rahman N, Boineau FG, Levy JE. Renal failure in the perinatal period. Clinics in Perinatology 1981; 8: 2, 241 -50.