

ASFİKTİK YENİDOĞANLARDA BÖBREK TUTULUMUNUN GÖSTERGESİ OLARAK İDRAR β -2 MİKROGLOBULİN VE MİRKOALBÜMİN DÜZEYLERİ

Emel Can *, Feyza Yıldız **, Hakan Tunalı *,
Feray Güven ***, Aysu Say ****

ÖZET

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesinde Aralık 1994 ve Nisan 1995 yılları arasında doğup takip edilen 26 asfiktik ve 20 sağlıklı yenidoğanda asfiksiye bağlı böbrek hasarını değerlendirmek için 1., 5., 15. ve 30 günlürde alınan idrar örneklerinden tubuler hasarın göstergesi olarak düşünülen β -2 Mikroglobulin (β -2M) ve glomeruler hasarın göstergesi olarak düşünülen mikroalbümin düzeyleri araştırıldı. Asfiktik grupta 1. ve 5. gün idrar β -2M düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken (sırasıyla $p < 0.02$ ve $p < 0.01$), 15. ve 30. günlerde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p > 0.05$ ve $p > 0.1$). İki grup arasında 1., 5. ve 15. gün idrar mikroalbümin düzeylerine göre anlamlı bir ilişki saptanmazken, asfiktik grupta 30. gün idrar mikroalbümin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p > 0.05$, $p > 0.1$, $p > 0.1$ ve $p < 0.01$). Standardizasyon için araştırılan idrar mikroalbümin/kreatinin oranlarına göre 1. gün iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken, 5., 15. ve 30. günlerde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p < 0.02$, $p > 0.05$, $p > 0.5$, $p > 0.5$). Bu sonuçlara göre, asfiksiye bağlı renal hasarın öncelikle tubuluslarda oluşabileceği ve glomerullerin ise doğumda tubuluslara göre daha matür olması nedeniyle asfiksiden daha az etkilenebileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan, β 2 Mikroglobulin, Mikroalbumin

URINARY β -2 MICROGLOBULIN AND MICROALBUMIN LEVELS IN ASHYXIATED NEWBORNS AS PREDICTIVE OF RENAL DAMAGE

SUMMARY

In 26 asphyxiated and 20 healthy newborn infants who were born and followed at Zeynep Kamil Maternity and Children's Hospital from December 1994 to April 1995, we measured the urinary β -2 Microglobulin (β -2M) levels, predictive of tubuler damage, and microalbumin levels, predictive of glomeruler damage, on day 1,5,15,30 to evaluate the renal damage due to asphyxia. In asphyxiated groups, urinary β -2M levels were found significantly higher than that of healthy neonates on day 1 and 5 ($p < 0.05$ and $p < 0.01$; respectively), whereas a statistically significant correlation was not found between two groups on days 15 and 30 ($p > 0.05$, $p > 0.1$; respectively). On days 1,5,15 a significant correlation was not found between these two groups in terms of urinary microalbumin levels ($p > 0.05$, $p > 0.1$, $p > 0.1$; respectively) and in asphyxiated group urinary microalbumin level measured on day 30 was significantly higher than that of healthy neonates ($p < 0.01$). As we measured microalbumin / creatinin ratios for standardization, we found that there was a statistically significant correlation between two groups on day 1 and there was not a significant correlation on days 5,15 and 30 ($p < 0.02$, $p > 0.05$, $p > 0.5$, $p > 0.5$; respectively). These result suggest that renal damage due to asphyxia takes place primarily in tubuli and glomeruli may be less affected by asphyxia, because they are more mature at birth in comparison to renal tubuli.

Key words: Neonate, β -2 Microglobulin, Microalbumin

* Zeynep Kamil Hastanesi Çocuk Kliniği Uzmanı

** Zeynep Kamil Hastanesi Çocuk Kliniği Başasistanı

*** Zeynep Kamil Hastanesi Çocuk Kliniği Şef Muavini

**** Zeynep Kamil Hastanesi Çocuk Kliniği Şefi

GİRİŞ

Perinatal asfiksi, fetal kandaki hipoksi, hiperkapni ve asidozun eşlik ettiği, fetus ve yenidoğanın bir depresyon tablosudur(1). Perinatal asfiksi sırasında vital organlara öncelik tanıyan yeni dolaşım dağılımından böbrek azalmış perfüzyonla payını alır. Perinatal asfiksi, normalde doğum sonrası düşen renal vasküler direnci arttırarak renal plazma akımını ve glomerul filtrasyon oranını azaltır. Böbrek içi kan akımı jukstameduller alanlara yönelerek yüzeysel nefronları iskekiye uğratar(2,3,4). Böbreklerde hipoksik zedelenmeden ilk zarar görecekt bölge proksimal tubulus hücreleridir. Bu hücreler yüksek metabolik aktiviteli olup, hipoksiye çok hassastırlar(5). Yenidoğan döneminde görülen akut böbrek yetersizliğinin %75'i prerrenal kaynaklıdır. Zamanında saptanmadığında intrensek yetersizliğe dönüşebilecek perrenal yetersizliğin bu dönemde başlıca nedeni perinatal asfiksidir (6). Zedelenmenin şiddet ve süresi ile ilişkili olarak minimal tubuler hasardan, akut kortikal nekroza kadar varabilen ağır hasarlar gelişebilmektedir (7,3).

β -2M, 11680 Dalton ağırlığında, beta zincir yapısında pH 8.6'da elektroforezde β -2 bölgesine göçen monomerik bir proteindir (8,9,10). Serum, idrar, serebrospinal sıvı gibi vücut sıvılarında düşük konsantasyonlarda bulunur(11). Bu küçük molekülü proteini, glomerul bazal membranından hiçbir engel ile karşılaşmadan geçer ve tubulus hücrelerinde %99.9 oranında reabsorbe edilerek hidrolize edilir(11). Sağlıklı kişilerde idrarla atılan β -2M miktarı oldukça sabit olup, primer glomeruler filtratta bulunanın 1/3000'i kadardır. İdrardaki β -2M konsantrasyonu, sentez oranına ve proksimal tubulus fonksiyonlarına bağlıdır. Diğer proteinlerde olduğu gibi β -2M'nin absorpsiyonu içinde böbrek eşiği olup, 4.5mg/L olarak bildirilmektedir(5,12). Perinatal asfiksi, interstisyel enflamasyon, aminoglikozit nefrotoksitesisi, toksinler ve ağır metaller proksimal tubuler disfonksiyona, dolayısıyla idrarda β -2M artmasına neden olmaktadır. Albümin, diğer plazma pro-

teinleri gibi karaciğerde sentezlenen bir proteindir. Sağlıklı yenidoğanlardan geçici proteinüri olduğu ve proteinürinin gestasyonel ve postnatal yaşla değiştiği bilinmektedir(24). Yenidoğanlarda tubuler fonksiyonların glomeruler fonksiyonlardan daha immatür olması sonucu glomerulotubuler imbalans kolayca gelişmektedir(5). Glomerul bazal membranlarının albümine karşı geçirgenliğinin arttığı durumlarda idrardaki miktarı artmakta ve bunun dışında sadece küçük miktarlardaki protein glomerul bazal membranından geçmektedir. Klinik olarak belirlemeyen albüminin radioimmunoassay yöntemiyle çok küçük miktarlardaki düzeyinin ölçümü yapılarak (mikroalbümin) glomerul fonksiyonları değerlendirilmektedir(5). Mikroalbüminüri ilk kez diabetik nefropatide tespit edilmiş olup, mikroalbüminüri sınırı olarak 250 mg/m²/gün değeri bildirilmektedir(13).

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız, Zeynep Kamil ve Çocuk Hastalıkları Hastanesinde Aralık 1994 ve Nisan 1995 tarihleri arasında doğup takip edilen 26'sı asfiktik, 20'si kontrol olmak üzere 46 bebek üzerinde gerçekleştirildi.

Bebeklerin term olması, spontan solunumun 2 dakika içinde başlamaması, 1. dakika Apgar puanınının 6'nın altında olması yanında cilt veya amnios sıvısının mekonyum ile boyalı olması, fetal kalp hızının 160/dk'dan fazla veya 120'dk'dan az olması gibi fetal distress işaretlerinden herhangi birine sahip olması asfiktik gruba dahil edilme kriteri olarak kabul edildi.

Bebeklerin term olması, 1. dakika Apgar puanınının 7 ve üzerinde olması, spontan solunumun doğumu takip eden ilk 1 dakika içinde başlaması yanında herhangi bir fetal distress işaretinin olmaması kontrol grubuna dahil edilme kriteri olarak kabul edildi.

Tüm olgulardan 1. gün, 15. gün ve 30. gün olmak üzere toplam 4 kez idrar örneği alındı. Örnekler, idrar torbası ile toplanarak, çalış-

Örnekler, idrar torbası ile toplanarak, çalışma gününe kadar -20 derecede dondurularak saklandı.

β -2M, Immulite Beta-2 Microgloulin LKMB-1 DPC, Los Angeles adlı kit kullanılarak RIA yönetim ile çalışıldı. Tüm idrar örnekleri, 0.1 N NaOH ile pH 7 olacak şekilde alkalinize edildi. Ortamdaki β -2M'e spesifik antikor kaplı test ünitesinin üzerine 37 derecede 30 dakika süre ile alkalin fosfataz bağlı monoklonal antikolarla karıştırılmış idrar örneği eklendi. İdrardaki β -2M'nin antikorla kompleks oluşturması ve bağlanmayan kısmın santrifüjle yıkanmasını takiben, ortamda bulunan adamantly dioxetanin alkalin fosfataz tarafından hidrolize edilerek stabil olmayan bir yapıya geçmesi ve RIA ile okunabilen foton çıkışının başlaması ile ölçüm uygulandı. Sonuçlar mg/L olarak belirlendi.

Mikroalbumin, Bayer firmasına ait MicroALB Immunotubidometric method code 6813, SA, Belgue adlı kit kullanılarak çalışıldı. Tüm idrar örnekleri 0.1N NaOH ile pH 7 olacak şekilde alkalinize edildi. Albumin PEG bulunan bir ortamda spesifik antikor ile reaksiyona girmesi ve immun kompleks oluşturması, oluşan komplekslerin ortamda fazla antikor olduğunda bir turbidite meydana getirmesi ve bunun 340 nm dalga boyunda spektrolotometrik olarak ölçülmesi ile uygulandı. Sonuçlar mg/L olarak belirlendi.

Hasta ve kontrol gruplarında, gestasyon yaşı, Apgar puanı, idrar β -2M, mikroalbumin ve mikroalbumin/kreatinin oranları araştırıldı. İstatistiki değerlendirmede; grupların birbirleri ile karşılaştırılması eşlenmemiş t-testi, grupların kendi içinde değerlendirmesi içinde eşlenmiş t-testi kullanıldı.

BULGULAR

Grup 1'i oluşturan 26 bebeğin 18'i erkek (%69), 8'i kız idi (%31). Son adet tarihi ve Dubowitz değerlendirmesine göre tümü miadında bebeklerdi. Gestasyon yaşları ortalaması 39.2 ± 0.9 (38-41) hafta idi. Doğum tartıları or-

talama 3230 ± 384.7 gr. (2350-4050) olarak bulundu. Bebeklerin 1'i (%4) LGA olup, diğerleri gestasyon yaşına göre normal tartılı bebeklerdi.

Antenatal anamnezlerine göre sadece 4 gebenin (%15) düzenli doktor kontrolünde bulunduğu, diğer gebelerin ise düzensiz kontrole geldiği veya hiç gelmediği tespit edildi. 3 gebe (%12) preeklampsi ve eklampsi, 1 gebede (%4) ikiz gebelik ile izlenmekte idi. Asfiksinin oluşumu açısından bakıldığında 1 doğumda (%4) ikiz gebelik, 3 doğumda (%11) makat gelişi, 1 doğumda (%4) kol gelişi, 5 doğumda (%19) kordon dolanması, 1 doğumda (%4) sectio, 3 doğumda (%11) ağrı kaybı ve doğumun 2. evresinin uzaması, 1 (%4) doğumda ise vakum uygulaması tespit edildi. Bir olguda (%4) anne yaşı 18'in altında, 22 olgudan (%85) 18-35 arasında ve 3 olguda (%11) 35'in üzerinde idi.

Asfiktik grupta 1. dakika Apgar ortalaması 2 ve 5. dakika Apgar ortalaması idi. Bebekler doğumu takiben yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlem altına alındı. Olgulardan biri 3.gün, biri 4.gün ve biride 10. gün ex oldu.

Grup 2'yi oluşturan 20 bebekten 14'ü erkek (%70), 6'sı kız (%30) idi. Çalışmaya katılan bebeklerin tümü son adet tarihine ve Dubowitz değerlendirmesine göre term idi. Gestasyon yaşları ortalaması 39.2 ± 0.7 (38-41) hafta, tartı ortalamaları ise 3265 ± 335.7 (2670-4210) gr. idi. Bebeklerin 4'ü (%25) gestasyon yaşına göre fazla tartılı (>90. persantil), 16'sı (%75) gestasyon yaşına göre normal tartılı bebekler idi. 1 olguda (%5) anne yaşı 35'in üzerinde, 19 olguda ise (%95) 18-35 arasında idi. 1. Dakika Apgar ortalamaları 8 ve 5. dakika Apgar ortalamaları ise 10 idi. Çalışmaya katılan 20 olgudan 3'ü 15. ve 30. günlerdeki, 2'si de 30.gündeki kontrollerinde gelmedi.

Grup 1 ve grup 2'ye ait ortalama β -2M, mikroalbumin, kreatinin değerleri ve mikroalbumin/kreatin oranları ile istatistiksel anlamlılıkları sırasıyla Tablo 1, Tablo 2, Tablo 3 ve Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 1: Grup 1 ve grup 2'ye ait ortalama idrar β -2M düzeyleri ve istatistiksel karşılaştırılması.

Yaş (gün)	n	Grup 1	n	Grup 2	p
1	26	3.9±2.5	20	1.4±0.9	<0.001
5	24	3.4±1.7	20	2.2±1.2	<0.01
15	23	1.6±0.9	18	1.6±0.8	>0.05
30	23	0.7±0.4	15	0.8±0.3	>0.1

Tablo 2: Grup 1 ve grup 2'ye ait ortalama idrar mikroalbumin düzeyleri ve istatistiksel karşılaştırılması.

Yaş (gün)	n	Grup 1	n	Grup 2	p
1	26	31.1±3.2	20	30.5±15.4	>0.5
5	24	12.3±7.9	20	9±7.2	>0.1
15	23	3.3±1.7	18	3±2	>0.1
30	23	1.8±1.1	15	1±0.5	<0.01

Tablo 3: Grup 1 ve 2'ye ait ortalama idrar kreatinin değerleri

	Grup 1		Grup 2	
	X	SD	X	SD
1. Gün	19.6	7.2	13.8	6.5
5. Gün	19.6	4.6	11.8	4.5
15. Gün	18.8	4.7	16.9	6.1
30. Gün	13.4	5.5	20.5	8.7

Tablo 4: Grup 1 ve 2'ye ait ortalama idrar mikroalbumin/kreatinin oranları ve istatistiksel karşılaştırılması.

Yaş (gün)	n	Grup 1	n	Grup 2	p
1	26	1.7±0.7	20	1.4±0.6	<0.02
5	24	1±0.5	20	0.8±0.5	>0.05
15	23	0.2±0.1	18	0.0±0.2	>0.5
30	23	0.2±0.1	15	0.0±0.0	>0.5

TARTIŞMA

Norman ve Asadi, böbrek fonksiyon bozukluğu gösteren yenidoğanlarda yaptıkları incelemede, çoğunun etyolojisinde perinatal hipoksinin bulunduğunu ve bu durumun ilk

48 saat içinde oluştuğunu bildirmiştir. Hipoksik yenidoğanda tubuler fonksiyonlar bozulmaktadır. Bunun nedeni, hipoksiye karşı özellikle proksimal tubulus epitellerinin dayanıklı olmayıp nekroza kadar varabilen hasarlar gelişebilmesidir. Asfikside hafif hasarın en hassas göstergesi idrar β -2M konsantrasyonundaki artıştır. Normalde idrarda hiç bulunmaz veya pretermelerde immatüriteye bağlı olarak çok az miktarlarda saptanabilir. Yenidoğanların idrarında küçük miktarlarda albümin de bulunmaktadır. Albümin, glomerul bazal membran geçirgenliğinin arttığı durumlarda idrarda saptanabilir. Gerek asfiktik böbrek hasarı, gerekse asfiksi dışı nedenlere bağlı olarak böbrek hasarında saptanan mikroalbuminüri glomerul kaynaklı proteinürinin bir göstergesi olarak ele alınmaktadır(5).

Çalışmamızda, 1. gün idrar β -2M düzeyleri asfiktik grupta 3.9±2.5 mg/L, kontrol grubunda 1.4±0.9 mg/L olarak bulunmuş olup, her iki grup arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır (p<0.001). Bu sonuçlar, Tack ve ark. asfiktik yenidoğanlarda ilk bir haftada buldukları yüksek β -2M değerleri (3.6 mg/L) ile ve Düşünsel ve ark. buldukları değerler (2.68 mg/L) ile uyumludur(5,14). Beşinci gün idrar β -2M düzeyleri asfiktik grupta 3.4±1.7mg/L, kontrol grubunda 1.6±0.8mg/L olarak bulunmuş olup iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p<0.001). Bu sonuçlar, hem Tack ve ark. (4.05 mg/L), hem de Düşünsel ve ark. buldukları değerler (5.95 mg/L) ile uyumludur (5,14). Onbeşinci ve 30. günlerdeki idrar β -2M düzeylerine göre, asfiktik grupla (sırasıyla 1.6±0.9 mg/L; 0.7±0.4 mg/L) kontrol grubu (sırasıyla 1.6±0.8 mg/L); 3mg/L) arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu bulgulara göre, asfiktik yenidoğanlarda böbrek zedelenmesi ile korelasyon gösteren idrar β -2M yüksekliğinin yaklaşık bir hafta sürdüğü ve daha sonra düşüş gösterdiği tespit edilmiş olup, bu sonuçlar daha önce yapılan çalışmalarla uyum göstermektedir (5,14,15).

İdrar mikroalbumin düzeyleri, 1., 5., 15., günlerde çalışılmış ve asfiktik grupla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Otuzuncu gün idrar mikroalbumin düzeylerine göre iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p < 0.001$). Elde edilen değerler, 30. gün değerleri dışında, Düşünsel ve ark. buldukları sonuçlar ile uyumludur(5).

Standardizasyon için bakılan idrar mikroalbumin/kreatinin oranlarına göre iki grup arasında, 1. günde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış, 5., 15. ve 30. günlerde ise anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (sırasıyla $p < 0.02$, $p > 0.05$, $p > 0.05$, $p > 0.05$).

Elde edilen sonuçlara göre, asfiksiye bağlı renal hasarın öncelikle tubuslarda oluşabileceği ve glomerullerin ise doğumda tubuluslara göre daha matür olması nedeniyle asfikside daha az etkilenebileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Can G. Perinatal asfiksi. Neyzi O, Ertuğrul T.; *Pediatric 1-2. Baskı Nobel Top Kitabevi, İstanbul* 1993;235-241.
2. Dauber IM, Krauss AN, Symchyc PS. Renal failure following perinatal anoxia. *J Pediatr* 1976;**88**:851-855.
3. Gauthier C, Vincent, Revillard JP, Pellet MY. Renal tubular absorption of β -2 Microglobulin. *Kidney Int.* 1984;**26**:170-175.
4. Siegel RS. Renal function is a marker of human fetal maturation. *Acta pediatr Scand* 1976;**65**:481-485.
5. Düşünsel R, Çetin N, Anarat A, Gündüz Z. Asfiktik yenidoğanlarda idrar β -2 Mikroglobulin ve Mikroalbumin konsantrasyonları. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi* 1994;**3**:1,19-24.
6. Engle WD. Evaluation of renal function and acute renal failure in the neonate. *Pediatr Clin North Am.* 1986;**33**:1;129-181.
7. Grupe WE. Acute renal failure. Avery Tausch. Schaffer's Disease of the Newborn. 5th. ed W.B. Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto 1984;456-462.
8. Berggard B, Björch R, Lögdber C. β -2 Microglobulin. *Scand J Clin Lab Invest.* 1980;**40**:13-25.
9. Volpe JJ. Neurology of the newborn. 2nd. edition. *WB Saunders Co.* 1987;160-273.
10. Hill A, Volpe JJ. Perinatal asphyxia: Clinical Aspects in Clinics in Perinatology. *Neonatal Neurology; Philadelphia* 1989;435-459.
11. Lang VO, Perinatal Hipoxia. *Med Clin H.* 1986;**43**:142-147.
12. Fitzhardinge PM. Follow-up studies of the risk newborn. Avery GB. *Neonatology.* 1987;**3**:414-415.
13. Yenigün M. Diabetik nefropati, İstanbul, 1995;1772.
14. Tack ED, Perlman JM, Roson Am. Renal injury in sick newborn infants. A prospective evaluation utilizing urinary β -2 Microglobulin concentrations. *Pediatrics* 1988;**81**:432-440.
15. Karlsson FA, Wibell L, Eurin PE. β -2 Microglobulin clinical medicine. *Scand J Clin Invest* 1980;**40**:27-37.

Yazışma adresi:

Dr. Emel Can

Zeynep Kamil Hastanesi

Prematüre Servisi

İstanbul