

EN	BG
Early Predictors of Acute Kidney Injury (AKI) in a Sample of Egyptian Full Term Neonates	Ранни предиктори за остро бъбречно увреждане (ОБУ) в извадка от доносени новородени в Египет
Mohamed Abdelaziz El-Gamasy	Mohamed Abdelaziz El-Gamasy
Abstract	Резюме
Background: AKI is an independent predictor of morbidity and mortality for critically ill neonates at Neonatal Intensive Care Unit (NICU). Cystatin-C and beta 2 microglobulin are two promising early biomarkers for AKI.	Основна информация: ОБУ е независим предиктор за заболеваемост и смъртност при новородени в критично състояние в интензивно неонатологично отделение. Цистатин С и бета-2-микроглобулин са двата обещаващи биомаркера за ранно диагностициране на ОБУ.
Aim of work: It was to compare between serum creatinine, Cystatin-C and beta 2-microglobulin as early markers for AKI in neonates.	Цел: Сравнение на серумния креатинин, цистатин С и бета-2-микроглобулин като биомаркери за ранно диагностициране на ОБУ при новородени.
Subjects and methods: This study was carried out on 120 neonatal patients incubated at NICUs of Tanta university hospitals. 60 neonates meeting AKI diagnostic criteria of neonatal Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) served as group (1), 60 healthy age and sex matched neonates served as controls (group 2).	Пациенти и методи: Това проучване обхваща 120 новородени пациенти в интензивните неонатологични отделения на университетски болници „Танта“. Група (1) се състои от 60 новородени, отговарящи на диагностичните критерии за ОБУ на Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) за новородени, а контролната група (група 2) включва 60 здрави новородени, съответстващи по възраст и пол.
Results: At 1st day of incubation, there were significant increase in mean values of Cystatin C and beta 2 microglobulin in patients when compared to controls (2.2 ± 0.5) vs. (0.5 ± 0.2) and (7.2 ± 2.4) vs. (1.9 ± 0.4) respectively while there was no significant difference in that of serum creatinine in both studied groups. At a cut off value ≥ 1.5 (mg/L), beta 2 microglobulin had the highest sensitivity for early prediction of neonates with AKI (98%) with specificity 80%. Cystatin-C at a cut off value ≥ 0.6 (mg/L), had a good sensitivity (85%) with specificity 80%. While serum creatinine had at cut off value ≥ 0.5 (mg/L) the lowest sensitivity (41.5%) with specificity 52.7%.	Резултати: На първия ден от грижите за недоносеното новородено при пациентите има значимо повишаване на средните стойности на цистатин С и бета-2-микроглобулин в сравнение с контролите: съответно ($2,2 \pm 0,5$) спрямо ($0,5 \pm 0,2$) и ($7,2 \pm 2,4$) спрямо ($1,9 \pm 0,4$), без значима разлика в стойностите на креатинина в двете изследвани групи. При гранична стойност $\geq 1,5$ (mg/l) бета-2-микроглобулинът има най-висока чувствителност като ранен предиктор при новородени с ОБУ (98%) и специфичност 80%. При гранична стойност $\geq 0,6$ (mg/l) цистатин С има добра чувствителност (85%) и специфичност 80%. При гранична стойност $\geq 0,5$ (mg/l) серумният креатинин е с най-ниска чувствителност (41,5%) и специфичност 52,7%.
Conclusions: Serum levels of beta 2 microglobulin and cystatin C were more sensitive and more specific than serum creatinine for early prediction of neonatal AKI in NICU.	Заключение: Серумните нива на бета-2-микроглобулин и цистатин С са по-чувствителни и по-специфични в сравнение със серумния креатинин като ранни предиктори за ОБУ при новородени в интензивно неонатологично отделение.
Keywords	Ключови думи
Cystatin-C; Beta 2-microglobulin; Acute kidney injury; Neonates	цистатин С, бета 2-микроглобулин, остро бъбречно увреждане, новородени

Introduction	Въведение
<p>Neonatal AKI is a common practical disorder faced in NICU. The commonest causes are sepsis, severe respiratory distress (RD) and hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) [1]. Early identification of neonatal AKI is very important for planning of different lines of treatment of ill neonates. Early management of neonatal AKI can prevent dangerous complications. In most of NICU, serum creatinine is used for diagnosing AKI which is not ideal as it has tendency toward increase in late phases of AKI at which management could be more aggressive, more costly and less efficient [2-4]. Beta 2-microglobulin and Cystatin-C (Cys-C) were known as low-molecular weight (LMW) protein structures which were formed at steady ratio by different body cells e.g. nucleated cell. Serum values of beta 2- microglobulin and Cystatin-C had ideal criteria for early diagnosis of AKI as they were freely filtered by the glomerular tuft of capillaries and freely reabsorbed and metabolized by proximal convoluted tubular cells of kidney [5-8]. The objective of the present study was to assess serum Cystatin-C and Beta 2-Microgloulin as early biomarkers for AKI in a sample of Egyptian neonates.</p>	<p>ОБУ при новородени е заболяване, което често се среща в практиката в интензивните неонатологични отделения. Най-честите причини са сепсис, тежък респираторен дистрес (РД) и хипоксично-исхемична енцефалопатия (ХИЕ) [1]. Ранното откриване на ОБУ при новородени е от съществено значение за планирането на различни линии на лечение на болните новородени. Ранното лечение на ОБУ при новородени може да предотврати опасни усложнения. В повечето интензивни неонатологични отделения серумният креатинин се използва за диагностика на ОБУ, като този метод не е идеален, тъй като повишение на креатинина обикновено се наблюдава през късните фази на ОБУ, когато лечението може да бъде по-агресивно, по-скъпо и по-малко ефективно [2-4]. Бета-2-микроглобулинът и цистатин С (Cys-C) са нискомолекулни белтъчни структури, които се образуват в постоянно съотношение от различни клетки в организма, т. нар. нуклеирани клетки. Серумните нива на бета-2-микроглобулин и цистатин С са идеален критерий за ранна диагностика на ОБУ, тъй като се филтрират свободно през гломерулната капилярна мрежа, реабсорбират се свободно и се метаболизират през клетките на проксималните извити тубули на бъбреците [5-8]. Целта на настоящото проучване е да се направи оценка на серумните нива на цистатин С и бета-2-микроглобулин като биомаркери за ранна диагностика на ОБУ при извадка от новородени в Египет.</p>
Materials and Methods	Материал и методи
Design of the study and setting	Дизайн на проучването и условия на провеждане
<p>This Case Controlled study was conducted after approval from the Ethical Research Committee of the Faculty of Medicine of Tanta University and informed parental written or verbal consents from all subjects involved in the study, upon 60 neonatal patients who were hospitalized at NICUs of Tanta Universality hospital in the period from August 2016 to July 2017. Their gestational ages ranged from 38.4 + 1.2 weeks. They were 33 males and 27 females, the patients were diagnosed as AKI according to diagnostic criteria of Neonatal Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) [9] as group (1). Sixty completely healthy neonates of comparable age and sex during their regular neonatal checkup were served as controls</p>	<p>Това проучване от типа „случай-контрола” е проведено след получаване на разрешение на Комисията по етика при научни изследвания към Факултета по медицина на университет „Танта” и след получаване на писмено или устно информирано съгласие на родителите на всички пациенти, включени в проучването – 60 неонатологични пациенти, хоспитализирани в интензивни неонатологични отделения на университетска болница „Танта” през периода от август 2016 г. до юли 2017 г. Тяхната гестационна възраст е 38,4 +1,2 седмици. 33 новородени са от мъжки пол, а 27 - от женски. Пациентите са диагностицирани с ОБУ съгласно диагностичните критерии на Kidney Disease</p>

(group 2). Their gestational ages ranged from 38.5 + 1.2 weeks. They were 42 males & 18 females.	Improving Global Outcome (KDIGO) [9] за новородени и съставляват група (1). Като контроли (група 2) са включени шестдесет напълно здрави новородени, със съответствие по пол и възраст, по време на рутинния неонатологичен преглед. Тяхната гестационна възраст е 38,5 +1,2 седмици. 42 са от мъжки пол, а 18 – от женски.
Inclusion criteria	Включващи критерии
Neonatal patients with AKI was diagnosed when serum creatinine serially increase > 0.3 mg/dl within 48 hours or serum creatinine > 1.5-1.9 X reference range of serum creatinine (meaning the lowest previous value) within 7 days or urine output from 0.5 to 1 ml/kg/hr for 1st 24 hours of life according to proposed KDIGO definition for neonatal AKI [9].	Неонатологични пациенти, при които ОБУ е диагностицирано при серийно повишаване на серумния креатинин > 0,3 mg/dl в рамките на 48 часа, или серумен креатинин > 1,5 – 1,9 X референтния диапазон на серумния креатинин (т.е. най-ниската предходна стойност) в рамките на 7 дни, или диуреза 0,5 до 1 ml/kg/час през първите 24 часа от живота съгласно дефиницията на KDIGO за ОБУ при новородени [9].
Exclusion criteria	Изключващи критерии
Neonates with perinatal history of maternal azotemia or kidney disorders, congenital anomalies of kidney or urinary tract and those neonates who died during the research.	Новородени с перинатална анамнеза за азотемия или бъбречни заболявания от страна на майката, вродени аномалии на бъбреците или пикочните пътища и новородени, починали по време на проучването.
Study protocol	Протокол по проучването
All patients and controls were subjected to through history taking (onset of AKI, or other critical illness, need and duration of mechanic ventilation, number of organ system failure and <i>disease outcome</i>), full clinical examination (especially weight and height for age percentiles according to Egyptian growth curves [10].	На всички пациенти и контроли е снета подробна анамнеза (начало на ОБУ или други критични заболявания, необходимост от механична вентилация и продължителността ѝ, брой системи, при които е възникната органна недостатъчност и изход от <i>заболяването</i>) и е направен пълен физикален преглед (особено телесно тегло и ръст за възрастовите персентили съгласно кривите на растеж в Египет) [10].
The routine laboratory tests were: Complete blood count (CBC) by ERMA BC 210, C-Reactive protein (CRP) by Adiva Centaur CP/Immunoassay, Prothrombin time (PT) and activity by Sysmex CA 1500, Serum creatinine by kinetic assay using Kone Lab Prime 60I, some liver function tests (AST & ALT) by Kone Lab Prime 60I, and plasma levels serum Cystatin C and Beta 2-Microglobulin.	Рутинните лабораторни изследвания са: пълна кръвна картина (ПКК) чрез ERMA BC 210, С-реактивен протеин (CRP) чрез Adiva Centaur CP/имуноанализ, протромбиново време (PT) и протромбинова активност чрез Sysmex CA 1500, серумен креатинин чрез кинетично изследване посредством Kone Lab Prime 60I, някои чернодробни функционални изследвания (ACAT и АЛАТ) чрез Kone Lab Prime 60I) и плазмени нива на цистатин C и бета 2-микроглобулин.

- Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A (2004) Acute renal failure: Definitions, diagnosis, Pathogenesis and therapy. J Clin Invest 114: 5-14.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, et al. (2007) Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 8: 204-212.

3. Rosner MH (2009) Urinary biomarkers for the detection of renal injury. *Adv Clin Chem* 49: 73-97.
4. Rosner MH, Bolton WK (2006) Renal function testing. *Am J Kidney Dis* 47: 174-183.
5. Grubb AO (2000) Cystatin C- Properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem* 35: 63-99.
6. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G (2002) Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 40: 221-226.
7. Saeidi B, Koralker R, Griffin RL, Halloran B, Ambalavayam N, et al. (2015) Impact of gestational age, sex and postnatal age on urine biomarkers in preterm neonates. *Ped Nephrol* 30: 2037-2044.
8. Schaub S, Wilkins JA, Antonovici M, Krokhin O, Weiler T, et al. (2005) Proteomic-based identification of cleaved urinary beta2-microglobulin as a potential marker for acute tubular injury in renal allografts. *Am J Transplant* 5: 729-738.
9. Neonatal Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO): Proposed definition of AKI in Neonates. *Kidney International Suppl. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* (2016).
10. National Center for Health Statistics.