

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PREMATÜRE YENİDOĞANLARDA TOTAL
PARENTERAL NUTRİSYONUN BÖBREK
FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. MEHMET ÖNCÜL
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. YILMAZ TABEL**

MALATYA-2009

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PREMATÜRE YENİDOĞANLARDA TOTAL
PARENTERAL NUTRİSYONUN BÖBREK
FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. MEHMET ÖNCÜL
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. YILMAZ TABEL**

**Bu tez İnönü Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Proje Dairesi tarafından
2007/16 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim sırasında desteklerini esirgemeyen sevgili hocalarıma, tezimin seçilmesinde ve hazırlanmasında yardımlarını ve katkılarını esirgemeyen tez hocam Doç. Dr. Yılmaz Tabel'e, istatistiklerime yardımcı olan Uzm. Dr. İlke Mungan'a, tezime katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim dalından Doç. Dr. Aysun Bay Karabulut'a, numunelerimi çalışırken bana yardımcı olan Dr. Tuba Kıran ve Biyolog Bülent Aylaz'a, ihtisasımın acı ve tatlı günlerinde birlikte birçok şeyi paylaştığımız asistan arkadaşlarıma, servis hemşirelerimize ve yardımcı personelimize, Turgut Özal Tıp merkezi diğer çalışanlarına en içten teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Bana sonsuz emekleri geçen ve varlıklarından sonsuz mutluluk duyduğum aileme, hayat arkadaşım sevgili eşim Yurday Öncül'e teşekkür ederim.

Dr. Mehmet ÖNCÜL

İÇİNDEKİLER:

	Sayfa
TABLolar DİZİNİ	III
KISALTMALAR DİZİNİ	IV
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
1. Prematurite	4
2. Premature bebeklerin beslenmesi	6
3. Total parenteral nutrisyon	15
4. Böbrek anatomisi ve fonksiyonları	21
5. Prematurelerde böbrek fonksiyonları	30
6. Beta 2 mikroglobulin	34
7. Sistatin C	36
8. Glutasyon s tarnsferaz π	39
9. N-astil- β -D glukoaminidaz	40
GEREÇ VE YÖNTEM	42
BULGULAR	45
TARTIŞMA	55
SONUÇLAR	66
ÖZET	68
SUMMARY	70
KAYNAKLAR	72

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Yenidoğanların gebelik yaşı ve doğum ağırlıklarına göre sınıflandırılması	6
Tablo 2. TPN Endikasyonları	17
Tablo 3. Bebeklerin doğum ağırlıkları ve postnatal yaşlarına göre sıvı gereksinimleri	18
Tablo 4. Yenidoğan bebekler için TPN solüsyonlarında bulunması gereken günlük besin ihtiyaçları	21
Tablo 5: Hastaların doğum haftasına göre gruplandırılması	46
Tablo 6. TPN alan ve enteral beslenen hastaların demografik ve klinik verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi	48
Tablo 7. TPN alan ve enteral beslenen hastaların anne verileri açısından istatistiksel olarak değerlendirilmesi	50
Tablo 8. TPN alan ve enteral beslenen hastaların serum biyokimyasal parametrelerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi (I)	51
Tablo 9. TPN alan ve enteral beslenen hastaların serum biyokimyasal parametrelerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi (II)	52
Tablo 10. TPN alan ve enteral beslenen hastaların idrar biyokimyasal parametrelerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi	54

KISALTMALAR DİZİNİ

- AA:** Araşidonik Asit
- ADDA:** Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebek
- AGA:** Gebelik yaşına uygun bebek
- ALP:** Alkalen fosfataz
- ALT:** Alanin aminotransferaz
- AST:** Aspartat aminotransferaz
- AVP:** Arginin Vazopresin
- B2M:** Beta 2 mikrogobulin
- BPD:** Bronkopulmoner Displazi
- BUN:** Kan üre azotu
- C/S:** Sezeryan ile doğum
- ÇDDA:** Çok düşük doğum ağırlıklı bebek
- DDA:** Düşük doğum ağırlıklı bebek
- DHA:** Dokasaheksaenoik asit
- DM:** Diabetes mellitus
- EMR:** Erkan membran rüptürü
- FENa:** Fraksiyone sodyum atılımı
- GFH:** Glumerüler Filtrasyon Hızı
- GIS:** Gastrointestinal sistem
- GST:** Glutatyon S Transferaz
- HT:** Hipertansiyon
- IUGR:** İntrauterin gelişme geriliği
- IVF:** İnvitro fertilizasyon

İYE: İdrar yolu enfeksiyonu
LGA: Gebelik yaşına göre büyük bebek
NAG: N-asetil- β -D glukoaminidaz
NEK: Nekrotizan enterokolit
NVY: Normal vajinal yol ile
PDA: Patent Duktus Arteriosus
RDS: Respiratuar distres sendromu
RKA: Renal kan akımı
RVR: Renal vasküler rezistan
SGA: Gebelik yaşına göre küçük bebek
TPN: Total Parenteral Nutrisyon

GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan dönemi organizmanın intrauterin hayattan dış ortama uyum sağlamaya çalıştığı ara dönemdir. Prematürelilik ise annenin son adet tarihinin ilk gününden başlayarak bebeğin 37 haftadan (259 gün) önce doğması olarak tanımlanır. Bu dönemde yenidoğan bebeklerin vücut işlevleri tam gelişmemiş olduğundan tüm sistemleri içeren fizyolojik ve biyokimyasal değişiklikler meydana gelir (1, 2). İlk nefronlar 9. haftada oluşmaya başlar ve 35. haftaya kadar derin korteksten yüzeye doğru gelişmeye devam eder ve sayıca erişkin düzeyine ulaşır (3). Bu dönemden sonra doğuma kadar geçen süre içinde nefronların sadece büyüklükleri artar. Buna paralel olarak doğumda düşük olan böbrek fonksiyonları giderek artar ve normale ulaşır (4). Bu nedenle 35 haftadan önce doğan bebeklerde böbrek fonksiyonları çok düşük olup postnatal dönemde gelişim devam eder ve 35 haftayı tamamlayınca hızla düzelir (1, 5). Nefronlar 35. haftadan itibaren sayıca normale erişmekle birlikte kısa ve fonksiyonel olarak immatürdür, renal damarların gelişimi tamamlanmamıştır ve renal kan akımı (RKA) çok düşüktür (6, 7). Buna bağlı olarak yenidoğan

bebeklerde böbrek fonksiyonlarının bozulması önemli bir sorun oluşturur. Özellikle prematüre bebeklerde böbrek maturasyonunun yeterli olmaması bu bebeklerin böbrek fonksiyonlarının daha hızlı bozulmasına sebep olmaktadır. Erken tanı ve tedavi, böbrek maturasyonu yeterli olmayan bu hastalarda daha fazla önem arz etmektedir. Çoğu zaman yetmezlik bulguları geliştikten sonra böbrek fonksiyon testlerinin bozulduğu görülmektedir.

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada serumda sistatin-C, idrarda N-asetil- β -D glukozaminidaz (NAG), β_2 mikroglobulin (B₂M) ve glutathione-S transferaz π 'nin (GST π) renal proksimal ve distal tübüler hasarı erken dönemde gösterdiği tespit edilmiştir.

Bizim literatür taramamızda total parenteral nutrisyon (TPN) ile ve özellikle prematürelere yapılmış benzer bir çalışmaya rastlamadık. Total parenteral nutrisyon ile verilen yoğun dekstroz, elektrolit, lipid ve protein solüsyonları immatür olan prematüre böbreğine ek bir yük getirmektedir.

Bu bilgiler ışığında TPN alan ve enteral beslenen prematüre bebeklerin böbrek glomerüller ve tübüler fonksiyonlarının karşılaştırılmasını amaçladık. Bu nedenle hastalar TPN aldıktan sonra serumda sistatin C, idrarda NAG, B₂M ve GST π parametrelerini çalışmayı planladık ve bu değerleri enteral beslenen hasta grubuyla karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamız ile TPN alan prematüre bebeklerin böbrek fonksiyonlarının erken dönemde bozulduğu tespit edilirse, buna yönelik erken dönemde müdahale edilmesi de kolaylaşacaktır. Böylece zaten böbrek maturasyonu yetersiz olan bu hastaların böbrek fonksiyonları korunmuş olacak, maturasyonun gecikmesi engellenecek, böbrek yetmezliğine gidiş azaltılacak,

hastaların hastanede yatış süreleri kısılacak ve erken taburcu edilmeleri sağlanacaktır.

GENEL BİLGİLER

1. PREMATÜRİTE

1948'de Dünya Sağlık Örgütü prematüre ya da immatüritenin tanımını, 2500 g'ın altında ya da 38 gebelik haftası dolmadan doğan bebekler için kullanmıştır. Lubchenco ve Battaglia yenidoğanlara ilk kez gebelik yaşları ve doğum ağırlıklarına göre sınıflayabildikleri bir sistem geliştirmişlerdir. Dokuz farklı kategori (prematüre, zamanında doğmuş ve postmatüre gruplarının her birini gebelik yaşına göre küçük (SGA), gebelik yaşına uygun (AGA) ve gebelik yaşına göre büyük (LGA) diye üç alt gruba ayırarak tanımlayan bu araştırmacılar bu alt gruplardaki mortalite risklerini belirlemişlerdir (8, 9).

Prematüre, zamanında ve postmatüre terimleri, Amerikan Pediatri Akademisi, Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Koleji ve Dünya Sağlık Teşkilatı tarafından tanımlanmıştır. Prematüre, annenin son adet tarihinin ilk gününden başlayarak bebeğin 37 haftadan (259 gün) önce doğması olarak tanımlanırken, zamanında doğmuş bebek 38. gebelik haftasının ilk gününden (260. gün) sonra 42. gebelik haftasından (294 gün) önce doğanlar için kullanılmıştır. Postmatüre

ise 43. gebelik haftasının ilk günü yani 295. günden sonra doğan bebekleri ifade etmektedir. Zamanına yakın, geç prematüre, sınırda prematüre, minimal prematüre ve hafif prematüre terimleri 32-37 hafta arası doğan bebekler için kullanılmaktadır. Zamanına yakın tanımı daha çok 35–37 hafta arası prematüre bebekler için, 34–36 hafta arası olanlar veya 35-36 6/7 hafta arası olanlar için kullanılmıştır. Zamanına yakın terimi 34–37 hafta arası doğan bebekler hâlâ prematüre oldukları için kullanılması artık önerilmemekte, bu terimin yerine geç prematüre terimi kullanılması önerilmektedir. Otuz dört haftayı doldurmuş (239 gün) ve 36 6/7 haftaya kadar olan bebekler prematüredir ve zamanında doğmuş bebeklerle kıyaslandığında artmış morbidite ve mortaliteleri vardır (10, 11).

Lubchenco (8) ve Battaglia (9) tarafından yapılan gebelik yaşı-doğum ağırlığı sınıflaması, gelişmiş fetal biyometrik ölçümlere ve daha uygun yapılan gebelik yaşı belirlemelerine göre oluşturulmuştur. Bu sınıflama cins, ırk, rakım gibi faktörlerden etkilendiğinden her toplumun kendisine uygun sınıflama geliştirilmesi önerilmektedir. Yenidoğan bebeklerin sınıflaması tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Yenidoğanların gebelik yaşı ve doğum ağırlıklarına göre sınıflandırılması

Gebelik yaşına göre		Doğum ağırlığına göre	
SGA	Vücut tartıları %10 persentilin altında olan bebekler	DDA	Doğum tartısı 2500 g'ın altındaki bebekler
AGA	Vücut tartıları %10-90 persentil arasında olan bebekler	ÇDDA	1500 g altındaki bebekler
LGA	Vücut tartıları %90 persentilin üzerinde olan bebekler	ADDA	1000 g altındaki bebekler

SGA: Gebelik yaşına göre küçük bebek, **AGA:** Gebelik yaşına uygun bebek, **LGA:** Gebelik yaşına göre büyük bebek, **DDA:** Doğum ağırlığı düşük bebek, **ÇDDA:** Doğum ağırlığı çok düşük bebek, **ADDA:** Doğum ağırlığı aşırı düşük bebek

2.PREMATURE BEBEKLERİN BESLENMESİ

Anne sütü özellikle prematürel ve hasta yenidoğanlar olmak üzere tüm bebekler için en ideal besindir (12). Term bebekler ve bazı preterm bebekler doğumdan hemen sonra emebilecek düzeydedir. Yüksek riskli ve çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebekler anne sütü alamaz. Bu durumda bebek ağızdan beslenebilecek duruma gelene kadar anne sütü sağılarak saklanmalıdır (12). Anne sütünün içeriği; gestasyon yaşı ve annenin diyetine bağlı olarak değişir (13). Prematüre bebeklerin annelerinin sütü term bebeklerinkine göre farklıdır. Anne sütünün ana şeker içeriği laktozdur. Enerji gereksiniminin %40'ını laktozdan sağlar. Prematüre bebeklerin laktaz aktiviteleri düşüktür (14).

Anne sütünün protein içeriği, whey ve kazeinden oluşur. Whey/kazein oranı: 80/20 dir. Whey/ kazein oranı erken sütte (kolostrum) 90/10 iken, matür sütte 60/40'dır (15). Anne sütünün aminoasit içeriği de farklıdır. Taurin ve sistein konsantrasyonu anne sütünde yüksek oranda bulunurken metionin, fenilalanin

ve tirozin oranları daha düşüktür. Prematüre bebeklerde aromatik aminoasitleri metabolize etmek için yeterli enzim aktiviteleri olmadığından bu durum avantaj sağlar. Nonprotein nitrojenin anne sütünde bulunması prematür bebeklerin bağırsak maturasyonunu sağlar ve enfeksiyona karşı koruma sağlar (16). Anne sütü %3,5-4,5 oranında lipid ve enerjinin %40-50'si bu lipidlerden sağlanır. Yağ içeriğinin %98'ini trigliseritler oluşturur. Yağ sentezi memenin sağılması ve prolaktin sekresyonu ile stimüle olur. Araşidonik asit (AA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) iki önemli yağ asididir. Beyin ve retina gelişimi için çok önemlidir. AA ve DHA preterm bebeklerin anne sütünde daha fazla bulunur (17).

Yenidoğan bebeklerde anne sütünün avantajları çok fazladır, ancak bazı besleyici maddeler hızlı büyüyen bebekler için gereklidir. Bu yüzden bu hasta grubunda anne sütünün desteklenmesi gerekir. Anne sütünün desteklenmesi, sıvı ya da ticari olarak üretilmiş formulaya vitamin, mineral eklenmesi ile olur (12). Bunlar; protein, kalsiyum, sodyum, magnezyum, çinko, bakır, B₂, B₆, C, D, E, K vitamini ve folik asittir. Bunların eksikliğinde malnutrisyon, osteopeni ve raşitizm görülür (18).

Yapılan çalışmalarda; desteklenmiş anne sütü ile beslenen grupta, preterm mamayla beslenen gruba göre önemli derecede hızlı büyüme sağlanmış ve beslenmeyi tolere etme, nekrotizan enterokolit (NEK), geç sepsis insidansı daha az görülmüştür (19). Bu bulgular yüksek riskli bebeklerde anne sütünün koruyucu etkisini göstermektedir.

2.1. MAMALAR

Prematüre bebekler eğer anne sütü alamayacaklarsa, prematüreye uygun bir mamayla beslenmelidir. Amerikan Pediatri Akademisi, tüm bebeklere demir içeren mamalar önermektedir (20). Mamaların besin içerikleri oldukça farklıdır. Prematüre mamalarındaki karbonhidrat; laktoz ve glikoz polimerlerinden oluşur. Prematüre mamalarındaki glikoz polimerleri kalsiyum emilimini artırır, osmolariteyi düşürür ve iyi tolere edilmesini sağlar. Prematüre mamalarındaki protein whey proteindir ve inek sütünden elde edilir. Whey proteini, daha fazla sistein, daha az methionin içerir. Prematüre bebeğin methionini sisteine çevirecek enzimi olmadığından avantaj sağlar (21).

Yapılan bir çalışmada protein içeriği whey içeren mamalar ile beslenen prematüre bebeklerde, kazein içeren mamalar ile beslenenlere göre daha fazla büyüme artışı saptanmıştır (22). Ayrıca bağırsak boşalma zamanı whey içeren mamalar ile beslenenlerde daha hızlı tespit edilmiştir. Whey içeren mama ile beslenmenin prematüre bebeklerde laktobezoar oluşumunu engellediği tespit edilmiştir (23).

Prematüre mamalarındaki protein miktarı, standart mamalara göre yüksektir. Yapılan çalışmalara göre, günlük 3,5 g/kg protein alımı, metabolik olarak iyi tolere edilir ve daha hızlı kilo alımı sağlar (24). Amerikan Pediatri Akademisi, 1800 g altında, günlük 3,5–4 g/kg protein ve 2,9-3,3g protein/100 kcal olacak şekilde protein alımını önermektedir. Prematüre mamalarındaki total kaloringin %47'sini yağlar karşılar. Yağlar uzun ve orta zincirli yağ asitlerinden oluşur. Prematüre mamalarındaki yağ asitlerinin %50'si orta zincirlidir. Orta zincirli yağ asitleri gastrointestinal sistem toleransını etkilemez; kalsiyum emilimini, azot retansiyonunu, lipogenezi ve kilo alımını artırır. Uzun zincirli yağ

asitleri, safra asitleriyle birlikte miçel formasyonunda midede emilir. Çoğu orta zincirli yağ asidi karnitine ihtiyaç duymadan emilir. Prematüre bebeklerde düşük karnitin seviyesi olduğundan bu durum bebeğe avantaj sağlar (25). Prematüre mamalarında elektrolit ve vitamin içeriği daha fazladır (12).

2.1.1. STANDART MAMALAR

Standart inek sütü kaynaklı mamalar; anne sütüyle beslenmenin mümkün olmadığı durumlarda term bebekler için uygun bir beslenme seçeneğidir (26). Mamaların protein ve yağ içerikleri farklıdır. Whey içeren formulalar anne sütüne en yakın formülalardır. Standart mamalarda çeşitli oranlarda, çoğunlukla total kaloringin %50' sini kapsayacak şekilde bitkisel yağlar bulunmaktadır (27). Nükleotidler, nükleik asit sentezi için prekürsörlerdir, immün cevabı ve demir kullanımını arttırmaları, intestinal florayı düzenlerler. Yapılan çalışmalar, nükleotid ile güçlendirilen mamalar ile beslenenlerde, enfeksiyonlara karşı antikor cevabının arttığı bulunmuştur (28). Standart mamaların demir içerikleri farklıdır. Tüm standart formulalar taurinle güçlendirilmiştir (29).

2.1.2. SOYA İÇERİKLİ MAMALAR

Soya içeren mamalar, standart mamalardan protein ve karbonhidrat açısından farklıdır. Hepsinde karnitin mevcuttur. Soya içeren mamalar laktozsuzdur. Laktoz intoleransında ya da primer laktaz eksikliğinde kullanılabilir (30). Soya proteini de inek sütü proteini kadar alerjiktir, bu nedenle inek sütü alerjisi olanlarda kullanımı önerilmez. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde soya içeren mama kullanımı önerilmez. Bu mama ile beslendiklerinde önemli derecede düşük fosfor seviyeleri saptanmıştır (31).

2.1.3. MİNİMAL ENTERAL BESLENME

Minimal enteral beslenme veya başlangıç beslenmesi çok düşük hacimde beslenmeyi içerir (10–20 cc/kg/gün). Başlangıçta gastrointestinal sistemi (GIS) besinlere alıştırmak, sindirim hormonlarını stimüle etmek ve GIS maturasyonunu hızlandırmak için verilir. Beslenmeye ilk gün başlanabileceği gibi ÇDDA bebeklerde 48. saatte başlanması ve ilk 1–2 hafta başlangıç seviyesinde devam edilmesi önerilir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde indirekt hiperbilürubinemi ve kolestatik sarılığı azaltarak kemik mineralizasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Evrensel olarak kabul edilmese de NEK riskini azalttığı düşünülmektedir (32).

2.1.4. DEVAMLİ VEYA ARALIKLI BESLENME

Devamlı beslenmede, besinler bir pompa yardımı ile sabit hızda ve yavaş yavaş verilmektedir, aralıklı beslenmede ise 15 dk süreyle ve belli aralıklarla verilmektedir. Bebek çalışmalarında 2 saatlik yavaş devamlı beslenmenin 15 dakikalık aralıklı beslenmeye oranla duodenal motor cevabı ve gastrik boşalmayı daha fazla arttırdığı gösterilmiştir (33). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde iki yöntem karşılaştırıldığında büyümenin, beslenme intoleransı epizotlarının ve makronutrient retansiyon oranlarının eşit olduğu gösterilmiştir. Aralıklı beslenmenin intolerans ve kilo alımı açısından devamlı beslenmeye göre daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (34).

Devamlı beslenme respiratuar distres sendromlu (RDS) küçük bebeklerde respiratuar stabiliteyi artırır. Ayrıca intestinal problemleri olan bebeklerde devamlı beslenme absorpsiyonu artırır, çünkü bir seferde sindirilecek besin miktarı azalmıştır. İntestinal problemleri olan bebeklerde

yapılan bir çalışmada devamlı beslenmenin yağ, nitrojen, bakır, çinko ve kalsiyum emilimini arttırdığı gösterilmiştir (35).

Özetle; prematüre bebeklerin beslenmesinde devamlı veya aralıklı beslenmenin seçimi halen tartışılan bir konudur. Bu her iki beslenme şekli de belirli durumlarda bebeğe yarar sağlayabilmektedir. Bu nedenle bebeğin klinik değerlendirmesine göre karar vermek en sağlıklı yol olacaktır. Pratikte ise aralıklı beslenme en sık kullanılan beslenme şekli iken devamlı beslenme sadece çok küçük ve çok hasta bebeklerde kullanılmaktadır (36).

2.2. SIVI TEDAVİSİ

Yenidoğan bebeklerin vücut yüzey alanlarının göreceli olarak geniş olması, vücutlarındaki su oranının fazla olması, böbrek solüt yükü kapasitesinin sınırlı olması, susuzluk hislerinin yetersiz olması ve buna bağlı dehidratasyona yatkın olmaları nedeniyle sıvı tedavisi çok önemlidir. Pretermilerin sıvı ihtiyaçları çok değişkendir. Dehidratasyona hassas oldukları gibi, aynı zamanda fazla sıvı yükü de patent ductus arteriosus (PDA) ve bronkopulmoner displazi (BPD) gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir (37). Enteral sıvı ihtiyacı pretermier için 100–167 ml/100 kcal veya 120–200 ml/kg olarak ifade edilebilir. İdeal sıvı tedavisi için dikkat edilmesi gereken noktalar; serum sodyumunu normal sınırlarda, idrar dansitesini 1.010–1.016 g/ml, diürezisi 2-6 ml/kg/saat ve idrar osmolalitesini 200-400 mOsmol/kg arasında tutmaktır (38).

2.2.1. ENERJİ

Bebeklerin enerji ihtiyacı üç değişkene bağlıdır; harcanan enerji, depolanan enerji, kaybedilen enerji. Harcanan enerji bazal metabolizma hızına, aktiviteye, termoregülasyon için harcanan enerjiye, doku sentezi için harcanan enerjiye ve yiyeceklerin ısı etkisine (spesifik dinamik hareket) bağlıdır (38).

Büyüme için harcanan total enerji 3–4,5 kcal/kg'dır. Yaklaşık olarak 50 kcal/kg'lık enerji alımı günlük 15 g/kg kilo artışı sağlar. Enerji ihtiyacı ÇDDA olan yenidoğanlar ve BPD gibi durumlarda artar. Enerji diyetindeki yağ ve karbonhidratlardan sağlanır.

2.2.1.1. PROTEİN

Birçok faktör bebeklerin protein ihtiyacını etkiler. Bunlar; gestasyonel ve kronolojik yaş, klinik durum, tüketilen proteinin niteliği, enerji alımı, sodyum ve fosfor gibi maddelerin elde edilebilirliğidir. Preterm bebeklerin diyetinde yaygın olarak kullanılan protein anne sütü proteini (%60–80 whey, %20-40 kazein) ve modifiye inek sütü (%60 whey, %40 kazein) proteindir (38). Yenidoğan bebeklerin protein ve enerji alımı dengeli olmalıdır. Protein alımı yeterli enerji ile karşılanmazsa protein sentezi baskılanır ve aminoasit oksidasyonuna neden olur. Özellikle pretermelerde böbrek ve metabolik immatüriteye bağlı olarak bu durum sorunlara neden olur. Enerji alımı yeterliyken fazla protein alımı ise protein retansiyonuna neden olur. Tek başına yüksek enerji alımı kilo artışını garantilemez ve yetersiz protein alımı ile birlikteyse yağ artışına neden olur (39).

Günlük 3,5–4 g/kg/gün protein alımı en az 130 kcal/kg/gün enerji alımı ile karşılanırsa iyi tolere edilir. Uygun protein enerji oranı 33–43 kcal/g veya 2,5–3,3 g/100kcal olarak ifade edilir (40). Pretermier için tavsiye edilen protein alımı 2,5–4 g/kg/gündür (41).

2.2.1.2.KARBONHİDRATLAR

Karbonhidratlar yağlara göre enerji sağlamakta daha etkilidir. Parenteral beslenmede tavsiye edilen kalenin %40-50'si karbonhidratlardan sağlanmalıdır. Karbonhidratların tipi de önemlidir. Tek başına glikoz verilmesi osmotik yükü artırırken, glikoz polimerleri daha iyi tolere edilir (41).

2.2.1.3. YAĞLAR

Yağ alımı önerileri insan sütü içeriğine, enerji ihtiyacına ve esansiyel yağ asidi ihtiyacına dayanır. Günlük alınması gereken yağ miktarı 5–7 g/kg/gündür. Esansiyel yağ asitleri olan linoleik ve linolenik asit, anne sütünde mevcut olup özellikle retina ve sinir sisteminde konsantre şekilde bulunurlar (42). Orta zincirli yağ asitleri safra asidinden bağımsız emildikleri için pretermelerde tercih edilir. Yenidoğanlarda orta zincirli yağ asitleri genellikle mideden emilir. Anne sütünde orta zincirli yağ asitleri oranı termelerde %10 ve pretermelerde %15'dir (39).

2.2.1.4. KALSİYUM, MAGNEZYUM VE FOSFOR

D vitamini kalsiyum ve fosfor dengesini sağlar. Bunu, kalsiyum ve fosforun ince bağırsaklardan emilimini artırıp, kemik depolarından mobilizasyonunu sağlayarak yapar. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde beslenme desteğinde amaç intrauterin mineral dengesini koruyarak osteopeni ve kırık riskini azaltmaktır (38). Pretermelerin termelere göre kalsiyum, fosfor ve magnezyum ihtiyacı daha fazladır. Tavsiye edilen, bu bebeklerin term olana kadar intrauterin dönemdeki mineral dengesinin sağlanmasıdır. İntrauterin kemik mineralizasyonunun %75'i 25–36 haftalarda olur. Bu dönemdeki kalsiyum ihtiyacı 120–230 mg/kg/gün, fosfor ihtiyacı 60–140 mg/kg/gün ve magnezyum ihtiyacı 3,1 mg/kg/gündür (42).

2.2.1.5. DEMİR

Prematürelerin ilk yıl içindeki demir ihtiyaçları doğum kilosu, başlangıç hemoglobin konsantrasyonu, büyüme hızı ve demir kayıp hızına göre belirlenir. Yenidoğanların demir depoları vücut ağırlığı ile orantılıdır (38). Doğum kilosunun yaklaşık iki katına ulaştığı dönem, demir tüketiminin en fazla olduğu dönemdir. Enfeksiyonlar ve sık kan alımı da (her 1–2 ml kan alınması ile 1mg

demir kaybedilir) demir ihtiyacını arttırır. Pretermier için önerilen demir desteği 2. ayda 2–4 mg/kg/gün dozunda ya da doğum kilosu iki katına çıkınca başlamaktır. Maksimum verilebilecek demir miktarı 15 mg/gündür. Başlangıç hemoglobin değeri <17 g/dl ise ve önemli kan kaybı varsa demir 1–2 mg/kg/gün dozunda iki aydan öncede başlanabilir (39).

2.2.1.6. SODYUM, POTASYUM, KLOR

Pretermierin, termlere göre kilo başına daha fazla sodyum ihtiyacı vardır. Bu durum böbreklerin immatüritesine bağlıdır. Böbreklerin bu immatür hali doğumdan 3 hafta sonra normale döner. Gestasyon haftası 32 haftadan küçük olan pretermier 5–6 mEq/kg/gün, daha büyük olan pretermier ise 3–5 mEq/kg/gün dozunda sodyuma ihtiyaç duyar. Klor ihtiyacı da yaklaşık sodyum kadardır. Bebekler, erişkinlere göre kilo başına daha fazla potasyuma ihtiyaç duyar. Preterm ve term yenidoğanlar arasında potasyum ihtiyacı bakımından anlamlı bir fark yoktur

2.2.1.7. VİTAMİNLER

Prematüre bebekler suda eriyen vitaminlerin eksikliği açısından risk taşır. Genellikle prematüre mamaları ve desteklenmiş anne sütü ihtiyacı karşılamaya yeter (39).

A Vitamini; görme fonksiyonu, epitel bütünlüğü ve immün cevap için gereklidir. Prematürelerin doğumda A vitamini deposu yoktur. A Vitamini için maksimum güvenli doz 750–1000 U/100kcal'dir (43).

E vitamini bir antioksidandır. Bütün pretermier düşük E vitamini deposu ile doğar. Beslenmeyle birlikte düzeyi giderek artar. Aşırı E vitamini verilmesi NEK ve enfeksiyon riskini arttırır. E Vitamini için önerilen doz mama ile

beslenenlerde 6–12 U/kg/gün, anne sütü ile beslenenlerde 3,5 U/kg/gündür (44).

Prematüre bebeklerde D vitaminini absorbe ve metabolize edilebilir. Günlük 160 ünite D vitamini bile yeterli olabilir. Genellikle DDA bebekler için önerilen miktar 400–800 Ü/gündür (38).

K vitamininin plasentadan geçişi azdır. İntramüsküler 0,5–1 mg ya da oral 1–2 mg K vitamini tüm bebeklere profilaktik olarak verilmelidir. Günlük önerilen K vitamini dozu 7–10 µg/kg/gündür (39).

2.2.1.8. ESER ELEMENTLER

Günümüzde dokuz eser element beslenme açısından önemli sayılır. Bunlar; demir, çinko, bakır, iyot, selenyum, krom, molibden, manganez ve florudur. Bütün eser elementler fetüse 3. trimesterde geçer. Bu nedenle prematüre bebeklerde eser elementlerin yetersiz olma riski vardır. İyot, selenyum, krom, molibden, manganez için preterm bebeklerde önerilen dozlar için bilgiler sınırlıdır. Çinko ve bakır eksikliği enteral beslenen pretermelerde görülebilir (38).

3. TOTAL PARENTERAL NUTRİSYON

Total parenteral nutrisyon ilk olarak 1960'larda barsak obstrüksiyonu, kısa barsak sendromu, ciddi yaygın barsak mukoza hasarı bulunan ve gastrointestinal sistem yoluyla beslenmenin sağlanamadığı çocuklarda yeni bir beslenme seçeneği olarak kullanılmaya başlanmıştır (45–46). 1970'li yılların başından itibaren güvenli lipit, aminoasit, vitamin ve mineral solüsyonlarının elde edilmesi ile TPN standart bir beslenme yöntemi olarak klinik uygulamalarda yerini almıştır (47).

Gastrointestinal sistem normal işlevini sürdürdüğü sürece TPN'nin enteral beslenmeye bir üstünlüğü yoktur. Ciddi metabolik, mekanik ve infeksiyöz komplikasyonların gelişebilmesi ve pahalı olması gibi dezavantajları vardır. Bu nedenle iyi seçilmiş vakalarda uygulanmalıdır. Total Parenteral Nutrisyon esas olarak destekleyici bir tedavi yöntemi olmakla birlikte ciddi kronik ishal, malnutrisyon ve doğuştan GIS anomalilerinde birincil tedavi yöntemidir (48). Malignitesi olan çocuklarda, karaciğer yetmezliğinde, ciddi cerrahi girişimlerden önce ve sonra, ağır kalp, solunum ve dolaşım problemi olan çocuklarda TPN ile sepsisten korunulabildiği, yara iyileşmesinin çabuklaştırabildiği bilinmektedir (49, 50).

3.1.1.TPN ENDİKASYONLARI

Çocukluk yaş grubunda en sık TPN endikasyonu çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerdir. Özellikle respiratuar distresi olan preterm bebeklerde yeterince ağızdan beslenme sağlanamayacağından ya da erken enteral beslenmeyle nekrotizan enterokolit riski taşıyan bebeklerde TPN sıklıkla kullanılmaktadır (51, 52). Total parenteral nutrisyonun genel endikasyonları tablo 2'de verilmiştir.

3.2. TPN'DE BESİN ÖGELERİ GEREKSİNİMİ

Total Parenteral Nutrisyon solüsyonlarının bileşimi; sıvı, enerji (protein, karbonhidrat, lipid), vitamin ve minerallerden oluşur (53, 54).

3.2.1. SIVI

Sıvı gereksinimi, çocuğun hidrasyonuna, vücut ağırlığına, yaşına, çevresel faktörlere ve altta yatan hastalığa göre değişir. Ortam sıcaklığının fazla olması, radyant ısıtıcı altında olması, fototerapi kullanımı, respiratuar distres,

ciddi enfeksiyon, yanık, fistül gibi sıvı kaybını artıran durumlarda gereksinim artar. Buna karşılık ciddi kardiyak hastalığı olanlar ve böbrek problemi olanlarda

Tablo 2. TPN endikasyonları

Cerrahi girişim gerektiren	Gastroşizis, Omfolosel
GIS hastalıkları	Trakeoözofagial fistül, İntestinal atrezi, Mekonyum ileusu, Malrotasyon Volvulus Diafragma Hernisi
Diğer sistem hastalıkları	Karaciğer hastalıkları Pankreatit Kistik Fibrozis Doğuştan kalp hastalığı Ciddi solunum sistemi hastalıkları Sepsis
Cerrahi durumlar	Preoperatif ve postoperatif destek Ciddi yanık ve travma
Psikiyatrik bozukluklar	Anoreksiya nervosa
Maligniteler	
Kemik iliği ve organ transplantasyonu	
Düşük doğum ağırlıklı bebekler	

TPN: Total parenteral nutrisyon, GIS: Gastrointestinal Sistem

sıvı kısıtlaması gerekebilir (55). Herhangi bir problemi olmayan bebeklerin doğum ağırlıklarına göre ilk günlerde alması gereken sıvı miktarı Tablo 3'te belirtilmiştir.

Tablo 3. Bebeklerin doğum ağırlıkları ve postnatal yaşlarına göre sıvı gereksinimleri (cc/kg)

Doğum ağırlığı (g)					
Yaş	<750	750-1000	1000-1500	1500-2500	>2500
1. gün	110-150	90-120	80-100	70-90	60-70
2. gün	120-180	110-130	100-120	90-110	80-90
3. gün	140-190	120-140	120-150	100-140	100-110

3.2.2. ENERJİ

Total parenteral nutrisyonda enerji kaynakları karbonhidratlar, lipidler ve proteinlerdir. Çocukların kalori hesaplanması 0-1 yaş için 90-120 kcal/gün, 1-7 yaş için 75-90 kcal/gün, 7-12 yaş arası 60-75 kcal/gün, 12-18 yaş için ise 30-60 kcal/gündür (56). Preterm bebeklerin enerji ihtiyacı 60–120 kcal/gün arasında değişmekle birlikte kalori gereksinimi ihtiyaca göre artabilir (Tablo 4).

a. Karbonhidratlar: Total parenteral nutrisyonda kalori sağlanmasında tercih edilen kaynak glikozun izomeri olan dekstrozdur. Dekstroz 3,4 kcal/gr enerji sağlar. Günlük kalorinin %30-60'ı karbonhidratlardan elde edilmelidir. TPN solüsyonunun osmolalitesi esas olarak glikoz kaynaklıdır. Periferik infüzyonla en fazla %12,5 glikoz uygulanabilir. Daha yüksek konsantrasyonlar flebit riskini artırır. Santral venöz katater varlığında glikoz konsantrasyonu %25'e kadar

çıkılabilir. Total parenteral nutrisyonda karbonhidrat konsantrasyon fazlalığı karaciğerde yağlanmaya, sıvı ve karbonhidrat retansiyonuna neden olabilir (55) (Tablo 4).

b. Lipidler: Total parenteral nutrisyonda lipid kullanımı ile enerji ve yağda eriyen vitamin gereksinimi karşılanır. Ayrıca esansiyel yağ asidi kaynağıdır. Esansiyel yağ asitleri özellikle beyin gelişimi için gereklidir. Esansiyel yağ asidi gereksinimini karşılamak için en az 0,5 g/kg/gün lipid verilmelidir. Plazma trigliserit düzeyinin normal sınırlarda tutulabilmesi amacıyla %20'lik emülsiyonların tercih edilmesi önerilmektedir (57). Günlük kaloringin %30–55 kadarını lipidler oluşturur, bu oran en fazla %60 olmalıdır. Preterm bebeklerde 0,5–3 g/kg/gün, çocuklarda 1–3 g/kg/gün olarak uygulanır (55, 57, 58) (Tablo 4).

c. Protein: Total Parenteral Nutrisyon'da azot kaynağı kristalize L-aminoasit solüsyonudur. Protein 4 kcal/gr enerji sağlar. Protein gereksinimi kalori gereksinimi ile paralel gider. Non-protein kalori metabolik olarak daha etkilidir. Protein ihtiyacı pretermelerde 3 gr/kg/gün, 0–1 yaşta 2,5 gr/kg/gün, daha büyük çocuklarda ise 1–2 gr/kg/gündür (56). Daha fazla ihtiyacı olan bazı bebeklerde 4g/kg/gün'e çıkılabilir. Sistein, taurin, tirozin ve histidin çocuklarda esansiyeldir. Glutaminin bağırsaklar üzerine trofik etkisi olduğu, bakteriyel translokasyonu azalttığı, immün sistem üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (59) (Tablo 4).

3.2.3. VİTAMİNLER

Total parenteral nutrisyona özellikle yağda eriyen vitaminler A, D, E ve K vitaminleri ile suda eriyen askorbik asit, tiamin, riboflavin, pirodoksin, niasin, pantotenik asit, biotin, folat ve B12 vitaminleri eklenmelidir (60).

3.2.4. ELEKTROLİT VE MİNERALLER

Total parenteral nutrisyonda günlük sodyum ve potasyum gereksinimi 2-4 mEq/kg, klor gereksinimi 2-3 mEq/kg'dır. Potasyum gereksinimi serum potasyum düzeyi kontrol edilerek verilmelidir. Ayrıca TPN solüsyonlarında kalsiyum, magnezyum, fosfor gibi mineraller, çinko, bakır, selenyum, krom, manganez, molibden ve iyot gibi eser elementler bulunmalıdır (60) (Tablo 4).

3.2.5. TEDAVİ PRENSİPLERİ

Öncelikle idame dozundan %5-10 dekstroz solüsyonu verilir. Tolere ettiği görüldükten sonra aminoasit 0,5 gr/kg/gün olacak şekilde başlanır. Klinik ve biyokimyasal olarak stabil olduğu görüldükten 12-24 saat sonra glikoz içeriği %15'e çıkarılabilir. Protein konsantrasyonu günde 0,5-1 g/kg olacak şekilde artırılarak istenen seviyeye ulaşılır. Lipit ilk günden eklenebileceği gibi glikoz ve protein istenen seviyeye çıkarıldıktan sonrada eklenebilir. Lipit günlük 0,5-1 gr/kg/gün olarak başlanır ve günlük 0,25-0,50 gr/kg artırılarak istenilen doza ulaşılır (55).

Tablo 4. Yenidoğan bebekler için TPN solüsyonlarında bulunması gereken günlük besin ihtiyaçları

Besin ögesi	TPN'de günlük ihtiyaç	
	İdame için hedef	Büyüme için hedef
Enerji	60 kcal/kg/gün	90-110 kcal/kg/gün
Glukoz	6-10 mg /kg/dak	12-13 mg/kg/dak
Protein	1.5-2.5 g/kg/gün	3,5-4 g/kg/gün
Lipid	0.5-3 g/kg/gün; 0.5-1 g/kg/gün ile başlanır ve 0.5-1 gr/kg/gün artırılır. 1 gr/kg/gün ve en az 80 kcal/kg/gün ile esansiyel yağ asit ihtiyacı karşılanır.	
Sodyum	2-4 mEq/kg/gün	
Potasyum	2-4 mEq/kg/gün	
Kalsiyum	1-3 mEq/kg/gün	3-4.5 mEq/kg/gün
Fosfor	1.3 mmol/kg/gün	1.5-2 mmol/kg/gün
Magnezyum	0.25-1 mEq/kg/gün;	

TPN: Total parenteral nutrisyon

4. BÖBREK ANATOMİSİ VE FONKSİYONLARI

4.1. Böbrek Embriyolojisi, Anatomisi, Fonksiyonları

4.1.1. Embriyoloji

İnsanlarda, intrauterin hayatta böbrek oluşumu pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olmak üzere üç aşamada gelişim gösterir. Pronefroz geçici ve fonksiyon göstermeyen bir böbrektir. Pronefroz 5. haftada tamamen geriler ve kaybolur. Mezonefroz 9. ve 10. somit düzeyinde gelişir. Mezonefroz da geçicidir ama kalıcı böbrek oluşana kadar embriyonun boşaltıcı organı olarak çalışır. Bu

dönemde epididim ve vas deferensin gelişimini sağlayacak mezonefrik kanallar (wolf kanalı) gelişir, mezonefrik veziküller ve tübüller oluşur. Veziküller uzar ve tübülleri oluşturur. Tübülün lateral ucu mezengial kanal ile birleşir, medial uç kese şeklini alıp glomerül kapillerinin etrafını saran böbrek cisimciğini oluşturur. Glomerül kapiller yumağı dorsal aortanın dallarından köken alır. Mezonefrik kanalın distal ucunda oluşan üreter tomurcuğu ile metanefrik mezenkim blasteması arasındaki ilişkiden metanefroz gelişir. Üreter tomurcuğu metanefrik mezenkimi deler ve ikiye ayrılarak bölünür. Üreter tomurcuğunun, metanefrik mezenkim içindeki uç kısmına ampulla denir ve nefronların gelişimini tetikleyici özelliği vardır. Nefron bu bölgedeki metanefrik mezenkimden farklılaşan vezikülden oluşur. Bu vezikül 'S' şeklinde tübüler yapıya dönüşür ve ileride proksimal tübül, Henle kulbu, distal tübül ve Bowman kapsülüne farklılaşır. Üreter tomurcuğunun ilk birkaç bölünmesi sonucunda renal pelvis, majör ve minör kaliksler, uç kısımlarının bölünmeye devam etmesi ile toplayıcı kanalları oluşur ve 32. haftaya kadar bu sayı 3 milyona çıkar. Sonuç olarak; glomerül, proksimal tübül, Henle kulpu, distal tübülün oluşturduğu nefron metanefrik mezenkimden; toplayıcı kanallar, kaliksler, pelvis ve üreterin oluşturduğu toplayıcı sistem üreter tomurcuğundan gelişir (61–64).

Üreterler, insan embriyosunda, gevşek mezenkimal hücrelerle sarılmış basit küboidal epitel tübülü olarak başlar ve gestasyonun 28. gününde tamamlanmış bir lümen halini alır. Dördüncü haftada rektum ile mesane arasında yer alır. Bu arada mezonefrik kanalın epiteli ile sarılır ve üreter tomurcuklanması mezonefrik kanalın posteromedial bölgesinde çukurlaşma oluşturur ve bu mesaneye giriş yerini oluşturur. Yaklaşık olarak gestasyonun 6. haftasında mesane gelişmeye başlar, 7. haftada da üreter ile mesane

birleşmeye başlar. Üreter epiteli 14. haftada transizyonel epitele dönüşür. Üreter kaslarının oluşması gestasyonun 12. haftasında başlar ve üreterovezikal bölgeden internal toplayıcı sisteme doğru gelişir (63).

4.1.2. Anatomi

Böbrekler onbirinci torakal ile üçüncü lumbal vertebra arasında retroperitoneal olarak yerleşmişlerdir ve büyük ölçüde kostalar tarafından korunurlar. Sağ böbrek karaciğer sağ lobunun büyük olması nedeniyle sol böbrekten daha aşağı yerleşimlidir. Her iki böbrekte hilus denilen yapı mevcuttur. Hilustan renal ven, renal arterin iki dalı, üreter geçer ayrıca renal arterin üçüncü dalı, lenf damarları ve sempatik sinir lifleri de buradan geçer (65).

Böbreğin en iç tabakasında fibröz kapsül bulunmaktadır. Fibröz kapsülün hemen üzerinde adipoz kapsül denilen yağ dokusu tabakası bulunur. Adipoz kapsülün üzerindeki bağ dokusundan oluşan ve böbrek üstü bezlerini de saran tabakaya renal fasiya denir. Renal fasiyanın dış tarafında yer alan bol miktarda yağ dokusundan oluşmuş yapıya korpus adipozum pararenale adı verilir. Bu örtüler böbreği korur ve karın arka duvarında uygun pozisyonda yer almalarını sağlarlar (65, 66).

4.1.2.1. Böbreğin yapısı

Böbreğin dıştaki koyu kahverengi kısmına korteks renalis, içteki açık kahverengi kısmına ise medulla renalis adı verilir. Medulla renalis yaklaşık bir düzine kadar renal piramit içerir. Renal piramitlerin her birinin 'basis pyramidis' adı verilen parçası kortekse doğru yerleşir. Renal piramitlerin apeks kısmı renal papilla adını alır ve medialde bulunur. Renal sinüs, hilusun içerisinde yer alan boşluğa verilen addır ve üreterin genişlemiş olan üst ucu ve renal pelvis burada bulunur. Renal pelvis, iki ya da üç majör kalikse ayrılır. Bunların her biri iki veya

üç minör kalikse ayrılır. Her minör kaliks, renal piramidin uç kısımlarındaki renal papilla ile ilişki halindedir (65, 66).

4.1.2.2. Böbreğin damarları ve sinirleri

Arteria renalis, 2. lumbal vertebra düzeyinde pars abdominalis aortadan ayrılır. Arteria renalislerin her biri, genelde 5 adet a. segmentalise ayrılır. Arteria segmentalisler arasında anastomoz yoktur. Arteria segmentalisten, renal piramidlerin her birine bir tane gitmek üzere a. lobarisler ayrılır. Böbrek dokusuna girmeden önce, a. lobaris iki veya üç a. interlobaris dalına ayrılır. Korteks renalis ile medülla renalisin birleşme yerlerinde, a. interlobarisler a. arcuata dallarını verir ve a. arcuataalar 'basis pyramidiste bir arkus oluşturur. A. arcuatadan a. interlobularisler ayrılır. A. interlobularisin dalları ise afferent glomerüller arteriyolları oluşturur (65, 66).

Böbreğin venlerinin başlangıcı böbrek kapsülünün altında bulunan 5–6 kollu yıldız şeklinde ve 'venulae stellatae' adı verilen küçük venlerden başlar. Bu venler birleşerek vena interlobularisleri meydana getirir. Bu venler de birleşerek vena interlobarisleri meydana getirir. Vena interlobarisler korteks renalisten geçerek medülla renaliste ilerleyen venulae rectae medüllarisler ile birleşerek v. renalisleri meydana getirir. Vena renalisler, v. cava inferiora direne olur. Sağ v. renalis soldakinden daha kısadır. Sol v. renalis, abdominal aortun önünden geçerek v. cava inferiora dökülür. Vena testikularis sinistra sol v. renalisine dökülür (65, 66).

Lenf damarları a. renalisi takip eder ve a. renalisin başlangıcı etrafındaki lenf nodlarına açılır. Böbreğin yüzeysel lenf damarları, adipoz kapsüle ait lenf damarları ile de birleşerek komşu lenf gangliyonlarına dökülür (65, 66). Çölyak pleksusdan, lumbal sempatik trunkustan ve sakral parasempatik merkezden

gelen lifler birleşerek renal plexusunu meydana getirirler. Bu plexusa ait olan renal ganglion, a. renalisin abdominal aortadan çıktığı yerin hemen üstünde bulunur. Renal plexusdan çıkan sinir dalları a. renalisini takip ederek böbreğin parankiminin içine girer ve nefronlara kadar uzanır (65, 66).

4.1.3. Üreter

Her iki üreter, tübüler ve musküler yapılar olup böbreklerden başlayıp mesanenin arka yüzüne kadar uzanır. İdrar, kas tabakasının peristaltik kontraksiyonları ile üreter boyunca ilerler. Renal pelvis, huni şeklinde olup üreterin genişlemiş olan üst ucunu oluşturur. Hilus da bulunur ve majör kaliksler buraya açılır. Üreter, böbrek hilusundan çıkarak psoas majör kasının önünde ve paryetal peritonun arkasında (buna yapışık olarak) aşağı doğru seyir gösterir. Üreter, arkulatio sakroiliakanın önünde a. iliaka kommunisin bifurkasyon noktasını çaprazlayarak pelvise girer. Üreter daha sonra pelvisin lateral duvarında seyrederek 'spina ischiadica' hizasına kadar iner ve öne doğru dönerek lateralardan mesaneye girer.

4.2.Fizyoloji

Böbreklerde plazma glomerüler kapiller yataktan böbrek tübülleri içine filtre edilir. Bu glomerüler filtrat tübüller boyunca hareket ederken hacmi ve bileşimi, tübüler geri emilim ve tübüler sekresyon nedeni ile idrarı oluşturmak üzere değişikliğe uğrar ve renal pelvise ulaşır. Renal pelvisten mesaneye ulaşan idrar, üretra ile dışarıya atılır. Kininleri yapan, renin, eritropoietin salgılayan ve 1,25 dihidroksikolekalsiferol oluşturan böbrekler aynı zamanda bir endokrin organdır (67, 68).

4.2.1. Böbrek kan akımının düzenlenmesi

Katekolaminler böbrek damarlarında kasılmaya yol açar, örneğin; noradrenalin, en fazla interlobüler ve afferent arteriyollere etki gösterir. Anjiotensinojen II efferent arteriyollerde afferentlere nazaran daha fazla konstrüktör etkilidir. Böbrekteki intersitisyel ve toplayıcı kanal hücrelerinden salgılanan prostaglandinler, böbrek korteksinde kan akımını arttırıcı, medüllada ise azaltıcı etkiye sahiptir. Asetilkolin de böbrek damarlarını genişletici etkilidir (68).

4.2.2. Böbrek sinirlerinin fonksiyonu

Böbrekte sempatik nöradrenerjik sinirlerin stimülasyonu böbrek kan akımında belirgin azalışa yol açar. Bu etki α_1 adrenerjik, daha az olarak da postsinaptik α_2 reseptörleri aracılığı ile olur. Böbrek sinirlerinin uyarılması esnasında açığa çıkan noradrenalin, jukstaglomerüler hücrelerdeki β_1 reseptörler üzerine doğrudan etki ile renin salgılanmasına neden olurken, böbrek tübülleri üzerine doğrudan etki ile Na geri emiliminde de artışa yol açar. Proksimal, distal tübül ve çıkan Henlenin kalın kulbu zengin inervasyona sahiptir. Bunu artmış renin salgısı izler, daha sonra artmış Na geri emilimi ve nihayet en yüksek uyarı eşiğinde azalmış böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyonlu bir renal vazokonstriksiyon ortaya çıkar (69).

4.2.3. Glomerüler filtrasyon

İnsanlarda kreatinin klirensi glomerüler filtrasyon hızının (GFH) tayini için kullanılmaktadır. Ortalama boyuttaki bir insanda GFH yaklaşık 125 ml/dak'dır. Kapiller yatağın büyüklüğü, kapiller geçirgenlik, kapiller duvarın iki yanındaki hidrostatik ve osmotik basınç gibi etkenlerden etkilenir. Kapiller yatağın geçirgenliği mezengial hücrelerin kasılabilme özelliği ile düzenlenmektedir.

Anjiotensin II, vazopressin, noradrenalin, trombosit aktive edici faktör, trombosit kökenli büyüme faktörü, tromboksan A_2 , prostoglandin F_2 , lökotrien C ve D, histamin mezengial hücrelerde kasılmaya neden olur, atrial natriüretik peptit, dopamin, prostoglandin E_2 , cAMP ise genişlemeye neden olur (67, 68).

4.2.4. Tübüler fonksiyonlar

Bazı peptit hormon ve küçük proteinler proksimal tübülden endositoz ile geri emilirler. Diğer maddeler tübüllerde pasif, kolaylaştırılmış difüzyon, elektriksel veya kimyasal gradiyent yönünde veya aktif olarak bu gradyentlere rağmen emilir veya salgılanırlar. Taşınma; iyon kanalları, değıştiriciler, beraber taşıyıcılar ve pompalar aracılığı ile olur (70).

4.2.4.1. Sodyum geri Emilimi

Vücut elektrolit ve su metabolizmasında Na^+ ve Cl^- geri Emilimi majör role sahiptir. Ayrıca Na^+ transportu, glikoz, aminoasitler, organik asitler, fosfatlar hidrojen, diğer elektrolitler ve başka maddelerin tübül duvarındaki hareketlerine de eşlik eder. Nefronların distal kısımlarında özellikle toplayıcı kanallarda Na^+ Emilimi mineralokortikoitler, diğer hormonlar ve vücudun tüm homeostatik gereksinimlerini karşılayacak şekilde Na^+ atılımını ayarlayan ilave faktörler tarafından düzenlenir. Proksimal tübülde, Henlenin çıkan kalın kolunda, distal tübül ve toplayıcı kanallarda Na^+ tübüler lümeninden, tübüler epitel hücresi içine konsantrasyon ve elektriksel gradiyent nedeniyle kotransport veya değış tokuş ile hareket eder ve bu hücrelerden intersitisyel mesafeye aktif olarak pompalanır. Proksimal tübülden emilen sıvı hafifçe hipertondiktir ve tübülden emilen Na^+ un Emiliminin yarattığı osmotik gradiyent yönünde pasif olarak suyun hareketi Emilimini sağlar (67, 70, 72).

4.2.4.2. Glikoz ve aminoasitlerin geri emilimi

Proksimal tübülün ilk parçası boyunca glikoz, aminoasitler ve bikarbonat Na^+ ile birlikte emilir. Glukoz, idrardan sekonder aktif transport ile geri kazanılan maddelerin tipik örneğidir. Esas olarak filtre edilen glikozun hepsi geri emilir ve 24 saatlik idrarda birkaç miligramdan fazla glikoz saptanmaz. Glikoz ve Na^+ lüminal membranda ortak bir taşyıcıyla ve Na^+ elektriksel ve kimyasal gradiyent yönünde hücreye girerken glikozda hücre dışına taşınır. Aktif transport için gereken enerji, Na^+ 'u hücre dışına pompalayan Na^+-K^+ ATP az tarafından sağlanır. Diğer maddelerin bazıları da açığa çıkan bu enerjiden faydalanarak sekonder aktif transport ile taşınırlar. Bu maddelere bazı aminoasitler, laktat, sitrat, fosfat, H^+ ve Cl^- dahildir. Glikoz emilimi gibi aminoasitlerin geri emilimide proksimal tübülün ilk kısımlarında en fazladır. Aminoasitler pasif ve kolaylaştırılmış difüzyon ile hücreyi terk ederek intersitisyel sıvıya geçerler (67).

4.2.4.3. Suyun atılması

Su atılımının düzenlenmesinde en önemli rolü vazopressin toplayıcı tübüllere etkisi ile gerekleştirir. Proksimal tübül hücrelerinin apikal membranlarındaki su kanallarının mevcudiyeti ile suyun hareketi kolaylaştırılır. Proksimal tübülü geçen içerik Henle kulbuna ulaşır. Henlenin inen kolu suya karşı geçirgendir fakat çıkan kolda suya karşı geçirgenlik yoktur. Böylece su hipertonic intersitisyuma geçerken Henlenin inen kolundaki sıvı hipertonic hale gelir. ıkan kolda ise Na^+ ve Cl^- 'un tübül lümeni dışına çıkması nedeniyle sıvı daha fazla dile olur ve tepeye ulaşığı zaman plazmaya nazaran daha hipotoniktir. Distal tübülün özellikle ilk kısmı Henlenin çıkan kolunun gerçek bir uzantısı gibidir. Suyu nispeten geçirimsizdir, solt suya nazaran daha fazla geçirmeye devam ederek tübüller sıvıyı daha da seyreltir. Filtre edilen suyun

% 5'i bu segmentten geri emilir. Toplayıcı kanallardaki osmolalite ve hacim değişikliği, duktuslara etki eden vazopressin miktarına bağlıdır. Hipofizin arka lobundan salgılanan bu antidiüretik hormon, toplayıcı kanallardaki ana hücrelerin membranlarına su kanallarının yerleşmesini hızla artırarak suya karşı geçirgenliği artırır. Yeterli vazopressin mevcudiyetinde kortikal toplayıcı kanala giren hipotonik sıvıdan su kortikal intersitisyuma çıkar ve tübüler sıvı izotonik hale gelir. Bu filtre edilen suyun % 10 kadarı geri alınır. İnsanda idrar osmolalitesi, plazma osmolalitesinin hemen hemen 5 katı olan 1400 mOsm/kg' a yükseltilebilir ve süzülen suyun % 99,7'si emilerek sadece % 0,3'lük kısmı idrarla atılır (1, 71).

4.2.4.4. Ürenin atılımı

Üre pasif olarak proksimal tübül dışına çıkar, toplayıcı kanalların iç kısmı dışında kalan tübüler epitel hücreleri üreye geçirgen değildir. Böylece üre, henle kulbu ve distal tübül içinde ilerlerken suyun emilmesi sonucu yoğunlaştırılır. Aynı zamanda iç medülladaki toplayıcı kanallara ulaştığı zaman üre hücreler arası mesafeye geçerek piramitler bölgesinde intersitisyel hiperosmolariteye katkıda bulunur. Toplayıcı kanalın bu bölgesindeki üre hareketi vazopressin ile kolaylaştırılır. İdrardaki üre miktarı süzölmüş olan üre miktarına göre değişiklik gösterir. Dolayısıyla proteinden zengin diyet böbreğin idrarı yoğunlaştırma yeteneğini artırır (67).

4.2.4.5. İdrarın asitleştirilmesi ve bikarbonat atılımı

Proksimal ve distal tübül hücreleri hidrojen iyonu salgırlar. Asitleştirme toplayıcı kanallarda olur. Proksimal tübülde H sekresyonundan sorumlu başlıca reaksiyon Na-H değişimidir. Sodyumun, Na⁺-K⁺ ATPaz aracılığı ile hücreden intersitisyuma çıkarılması hücre içinde sodyum düzeyini azaltır ve tübüler

lümenden hücreye konsantrasyon farkı yönünden sodyum girerken buna kenetlenen H^+ 'de lümene atılır. Bu H^+ , hücre içinde H_2CO_3 'ün ayrışmasından açığa çıkar ve oluşan HCO_3^- intersitisyel sıvıya diffüze olur. Böylece sekrete edilen her H^+ için bir Na^+ ve HCO_3^- intersitisyel sıvıya girer. H_2CO_3 yapımını katalize eden karbonik anhidrazdır. Distal tübülde H^+ , ATP ile yönetilen bir proton pompası ile salgılanır. Aldosteron bu pompaya etki ederek distal tübülden H^+ sekresyonunu artırır. İnsanda transport mekanizmalarının sekresyon yapabileceği maksimal H^+ konsantrasyon farkı idrarda yaklaşık pH 4,5'e karşılık gelmektedir. Bu pH'da idrar H^+ konsantrasyonu plazmaninkinin 1000 katıdır. Üç önemli reaksiyon tübüler sıvıdan serbest H^+ 'i uzaklaştırarak daha fazla asit sekresyonuna olanak tanır. Bunlar HCO_3^- ile H_2O ve CO_2 yapan, HPO_4^{2-} 'dan $H_2PO_4^-$ vermek üzere tepkimeye giren reaksiyonlar ve NH_3 'ten NH_4^+ oluşturan mekanizmalardır. Asit salgılanması, NH_4^+ yapımı, HCO_3^- atılması ile ilgili mekanizmaların hızına bağlı olarak idrar pH'sı 4,5 ile 8,0 arasında değişir (67, 71).

5. PREMATÜRELERDE BÖBREK FONKSİYONLARI

Yenidoğan dönemi organizmanın intrauterin hayattan dış ortama uyum sağlamaya çalıştığı ara dönemdir. Bu dönemde yenidoğan bebeklerin vücut işlevleri tam gelişmemiş olduğundan tüm sistemleri içeren biyokimyasal ve fizyolojik değişiklikler meydana gelir (1, 2). Buna paralel olarak doğumda düşük olan böbrek fonksiyonları giderek artar ve normale ulaşır (4). Fetal böbrek, gebeliğin 3. haftasından itibaren pronefroz, mezonefroz ve metanefroz adlı üç farklı safhadan meydana gelir (5). Kalıcı böbrek 5. haftadan itibaren

metanefrozdan gelişir. İlk nefronlar 9. haftada oluşmaya başlar ve 35. haftaya kadar derin korteksten yüzeye doğru gelişmeye devam eder ve sayıca erişkin düzeyine ulaşır (3). Bu dönemden sonra doğuma kadar geçen süre içinde nefronların sadece büyüklükleri artar. Bu nedenle 35 haftadan önce doğan bebeklerde böbrek fonksiyonları çok düşük olup postnatal dönemde gelişim devam eder ve 35 hafta tamamlanınca hızla düzelir (1, 5). Nefronlar 35. haftadan sonra sayıca normale erişmekle birlikte kısa ve fonksiyonel olarak immatürdür, renal damarların gelişimi tamamlanmamıştır ve böbrek kan akımı (RKA) çok düşüktür (6, 7).

Fetüsda ekskresyonu sağlayan en önemli yapı plasenta olmakla birlikte ilk idrar yapımı 9. haftadan itibaren başlar ve intrauterin yaşam boyunca artarak devam eder (3). Saatlik idrar miktarı 20 haftalık bir fetüsde 5 ml iken 23. haftada 10 ml, 32. haftada ise 30 ml'ye ulaşır (1, 72). Doğumla birlikte plasenta desteği ortadan kalktığından böbrekler hızla sıvı elektrolit dengesini sağlamak, metabolik artıkları uzaklaştırmak ve diğer böbrek fonksiyonlarını yerine getirmek için çalışırlar (1, 2). Dış ortama adaptasyon aşamasında doğumdan sonraki ilk haftalarda RKA, GFH ve böbreğin konsantrasyon kabiliyeti hızla artar (1, 5). Ancak böbrek fonksiyonlarının tam olarak erişkin seviyesine erişmesi 2 yaşın sonuna doğru gerçekleşir (1, 3). Doğumda hem term hem prematüre yenidoğanlarda RKA ve GFH düşüktür (7). Bunun en önemli nedeni renal vasküler rezistandaki (RVR) yüksekliktir (5). Erişkin böbrek kalp atım hacminin %20-25'ini alırken bu oran fetüsde %2-4'dür. Doğumdan sonra kardiyak debi ve kan basıncındaki artış ve RVR'taki hızlı düşüğe paralel olarak RKA hızla artar ve normal bir yenidoğanda bu oran birkaç gün içerisinde %10'a, daha sonra %15-18'e çıkar (1, 7).

Yenidoğan döneminde RKA'nın miktarı kadar dağılımıda farklılık gösterir. Erişkinde RKA'nın büyük kısmı dış kortikal nefronları kanlandırırken, fetüsde akımın büyük kısmı iç kortikal nefronlara ve medüllaya yönelmiştir. Doğumdan sonra dış korteksin perfüzyonu çok hızlı artar ve kan akımı dış kortekse doğru kayar (5–7). Gebelik yaşı 34-35 haftadan sonra doğan prematüre bebeklerde RKA'da term yenidoğanlara benzer fakat daha yavaş artış görülür. Daha küçük preterm bebeklerde ise bu artış böbrek gelişiminin tamamlandığı 35. haftadan sonra başlar (1, 2, 7). Yenidoğan döneminde düşük olan GFH de gestasyonel yaşla korele olarak artar. Doğumda term yenidoğanda GFH 20 ml/dk/1,73 m² olup 7-14 gün içinde iki katına, 3-5 haftada üç katına çıkar (3, 7). Renal kan akımı ve perfüzyon basıncındaki artma, RVR'taki düşme, sistemik kan basıncında ve glomerüler kapiller basınçtaki yükselme, glomerüler yüzey alanı ve glomerüler membran geçirgenliğindeki artma doğumdan sonra GFH' daki bu artışa neden olan en önemli faktörlerdir (6,7). Benzer bir artış preterm bebeklerde de gözlenmekle birlikte ancak GFH daha düşüktür. Yirmibeş haftanın altındaki bebeklerde GFH 2 ml/dk/1,73 m², 25–28 haftalarda 10–13 ml/dk/1,73 m² kadardır (7, 73, 74). Yirmisekiz hafta ile 35 hafta arasında giderek artan GFH, 35 haftadan sonra term yenidoğanlarla benzer değerlere erişir ve genellikle yaş, boy ve ağırlık ile paralellik gösterir (7, 75).

Glümerüler filtrasyon hızını ölçen en güvenilir metot inulin klirensidir (6). Ancak bu zor ve uzun bir süreç olduğundan yenidoğan döneminde GFH en sık endojen kreatinin klirensi ile değerlendirilmektedir (72). Vücuttaki kreatinin oluşumu kas kitlesi ile ilişkili olduğundan vücut ağırlığı ve yüzeyine göre belirtilmesi daha doğru sonuçlar verir (3). İdrar toplamanın zor olduğu

durumlarda bebeğin boyu ve serum kreatinin değerleri ölçülerek ve Schwartz formülü kullanılarak gerçeğe yakın değer hesaplanabilmektedir.

$GFR=k \cdot \text{boy(cm)} / \text{plazma kreatinin (mg/dl)}$.

Bu formüldeki 'k' yaş ve kas kitlesinin artmasına bağlı olarak artan bir sabit olup term bebekte 0,45; prematüre bebekte 0,33 olarak kabul edilmektedir (72, 76).

Serum kreatinini böbrek fonksiyonlarını belirlemek için en yaygın kullanılan tetkiktir. Doğumda serum kreatinini maternal değerleri yansıtır (3). Özellikle 30 haftanın altındaki bebeklerde serum kreatinin değerleri ilk 48 saatte yükselir. İkinci günden itibaren term ve prematüre tüm yenidoğanlarda kreatinin değerleri hızla düşmeye başlar, ancak bu düşüş prematürelere daha yavaş olur (77). Prematüre bebeklerde kreatinin daha yüksek olmasının nedeni muhtemelen anneden geçen kreatininin bebekteki düşük GFH nedeniyle yeterli ekstrete edilememesi ve ekstrete edilen kreatininin immatür ve zayıf tübüllerden geri emilmesidir (72, 77).

Yenidoğan döneminde renal tübüler fonksiyonlar da bozuktur. Azalmış RKA ve GFH nedeniyle tübuluslara birim zamanda gelen solüt miktarı azalmıştır. Ayrıca birçok solüt için tübüler eşiğin düşük olması nedeniyle idrarla sodyum, glikoz ve diğer maddelerin atılımı artmıştır (7, 78). Klinik uygulamada tübüler fonksiyonların değerlendirilmesinde en sık kullanılan gösterge fraksiyone sodyum atılımıdır (FENa) ve gestasyonel yaş ile ters orantılıdır (72, 75). Doğumda tüm yenidoğanlar fazla miktarda sodyum itrah ederler ve FENa ortalama %5'dir. Termdeki bebeklerde bu oran hızla düşerek %1'in altına inerken prematürelere daha yüksek (%2–2,5) seyreder (3, 72). Term bebekler ilk adaptasyondan sonra pozitif sodyum dengesine ulaşır. Anne sütü ile beslenen veya mamasına ek sodyum ilavesi yapılmayan prematüre bebeklerde

ise gerek immatür proksimal tübuluslardan sodyum emiliminin düşük olması, gerekse distal tübulusların aldosterona rölatif direnci nedeniyle sodyum kaybetmeye devam ederler ve genellikle hiponatremiktirler (5,7,72). Ayrıca doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan prematüre bebeklerde hızlı büyüme ve vücut depolarına artmış sodyum girişi nedeniyle 2–6. haftalarda geç hiponatremi ortaya çıkabilir. Genellikle bu durum asemptomatiktir ve kendiliğinden düzelir (3,75).

. Yenidoğanın idrarı konsantre etme ve dilüe etme yeteneği kısıtlıdır (1). Yenidoğan idrarı en fazla erişkin düzeyinin yarısı olan 600–800 mOsm/l'ye, preterm bebekler ise 245–450 mOsm/l'ye kadar konsantre edebilirler. Bu yüzden ani ve fazla miktarda sıvı yüklenmesini tolere edemezler. Medüllerin yapısal immaturitesi ve hipertonic gradientin düşük olması, henle kulbu ve toplayıcı kanalların kısa olması, AVP' ye cevabın azlığı ve prostaglandinlerin AVP ile etkileşimi bu düşük konsantrasyon yeteneğinden sorumlu faktörlerdir (5, 7)

6. Beta 2 MİKROGLOBULİN

Beta 2 mikroglobulin çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunan HLA klas I molekülünün bir parçasıdır. HLA klas I molekülünün hafif zincirinde bulunur. Ağır zincir ayrıldıktan sonra serumda serbest monomer olarak dolaşır. Düşük moleküler ağırlıklı bir protein olan B2M, glomerüler filtrata serbestçe geçer ve filtre olan proteinin hemen tamamı geri emilir. Ayrıca proksimal tübül hücreleri B2M katabolizmasının temel yeridir. Bu özellikleri ile B2M'in erken proksimal tübüler hasarı yansıtabileceği düşünülmektedir (79, 80).

Beta 2 mikroglobulin küçük polipeptit yapıda olup bütün çekirdekli hücrelerin membranlarında, çeşitli biyolojik sıvılarda (serum, idrar, serebrospinal sıvı, tükürük, kolostrum ve amniyotik sıvı) bulunmaktadır (81). Lenfosit ve monosit yüzeyleri B2M yönünden zengindir. Serum B2M'nin % 50'si lenfosit kaynaklıdır. Serumdaki yükselmiş değerler artmış hücre değişimini (turnover) gösterir. Serum B2M düzeyi, böbrek işlev bozuklukları, lenfoma ve lösemiler (özellikle B hücreli formlar), multiple miyeloma, non-lenfoit maligniteler, sarkoidoz, enfeksiyöz mononükleoz, HIV enfeksiyonu, diğer viral enfeksiyonlar, kronik inflamatuvar hastalıklar, aktif karaciğer hastalıkları ve otoimmün hastalıklarda artar (82,83). Sağlıklı bireylerin serumlarında, HLA sirkülasyonunun sonucu olarak, hücre zarlarından salınımı sonucu düşük konsantrasyonlarda serbest B2M bulunur. Normal plazma konsantrasyonu 1,1–2,7 mg/l, molekül ağırlığı ise 11.800 Dalton'dur. Bu oran kadın ve erkekte sabit olarak bulunur. Normal şartlarda günde 150–250 mg civarında yapılır. Artmış idrar düzeyleri bu konsantrasyonun renal eşiği geçmesi nedeniyle görülür. Sentezinin artmadığı durumlarda artmış idrar B2M düzeyleri proksimal tübüllerin reabsorbsiyon yeteneğinin bozulmasından olabilir. Bundan dolayı bu peptit GFH'yi izlemede kullanılabilir. Serum B2M düzeyi, kreatinin klirensine oranla daha hassas ve doğru olarak glomerüler filtrasyon hızını göstermektedir.

Goebel ve ark. (84) çeşitli evrelerde nefropatisi olan 100 diyabetli hasta ile yaptıkları çalışmada serum B2M düzeyini, serum kreatinini, kreatinin klirensi ve proteinüri ile karşılaştırmışlardır. Serum kreatinini normal olan hastalarda da B2M düzeyini yüksek bulmuşlar ve diyabetik nefropatinin erken safhalarında bile B2M'nin iyi bir belirleyici olduğunu bildirmişlerdir. Yine kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında yapılan bir çalışmada GFH' daki düşme derecesi

ile B2M kanda birikmesi arasında belirgin bir ilişki tespit edilmiştir (85). Parving ve ark. nın (86) GFH 23-148 ml/dk arasında değişen 49 tip 1 diyabetli hastada yaptıkları çalışmada, hastaların eş zamanlı olarak serum kreatinini ve serum B2M düzeyleri ölçülmüş ve aralarında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Glomerül filtrasyon hızı <60 ml/dk olan tüm hastalarda B2M düzeyi yükselmiş, GFH ile B2M arasında serum kreatininden daha fazla ilişki olduğu belirtilmiştir. Glomerül filtrasyon hızı saptanmasında kreatininden daha ideal bir endojen marker olarak önerilmiştir.

7. SİSTATİN C

Molekül ağırlığı 30.000 Dalton'dan daha düşük olan proteinler düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Bu proteinlerin başlıcaları α 2-mikroglobulin, RBP, α 1-mikroglobulin, Tamm-Horsfall proteini ve sistatin C'dir. Bu proteinler düşük molekül ağırlıklarından dolayı glomerüler bazal membrandan serbest olarak geçerler. Fizyolojik koşullarda proksimal tübülüs hücreleri tarafından endositoz ile alınıp katabolize edilirler (87–89). Ancak düşük molekül ağırlıklı proteinlerin birçoğunun serum konsantrasyonları (GFH normal olmasına rağmen) inflamatuvar, immünolojik ve neoplastik bozukluklarda artmaktadır. Sistatin C ise farklı olarak bu faktörlerden etkilenmez.

İlk olarak 1961'de Clausen, serebrospinal sıvıda alkali özellikte bir protein gösterdi ve bunu γ -CSF olarak isimlendirdi. Aynı yıl proteinürisi olan hastaların idrarında post- γ globülin proteini tanımlandı. 1962'de ise serebrospinal sıvı, kan, idrar, assit ve plevral sıvıda gamma elektroforetik mobilitesi olan bir protein gösterildi. 1984'te yeni bir sistein proteinaz inhibitörü (insan sistatini) izole edildi ve insan γ -trace proteiniyle aynı özellikleri olduğu tespit edildi. İnsan sistatini

tavuk yumurtası beyazı ve memelilerdeki sistatin A ve B moleküllerine benzerliklerinden dolayı sistatin C olarak isimlendirilmiştir (90, 91).

İnsan sistein proteinazları peptit ve proteinlerin intraselüler katabolizmasında, prohormonların proteolitik proçesinde, kollajen katabolizmasında ve normal dokunun malign hücrelerle penetrasyonunda önemli rol oynar. Sistatin C, ölü hücrelerden sızan intraselüler enzimlerin bağ dokuyu hasarlamasını engeller. İnflamatuvar olayda kuvvetli bir düzenleyici olduğu ve viral, bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunmada rol oynadığı düşünülmektedir (90, 92).

Sistatin C, 122 aminoasitli, 13 kDa ağırlığında nonglikolize polipeptit yapısında bir sistein proteinaz inhibitörüdür. Tüm çekirdekli hücrelerde sabit bir hızda üretilir. Düşük molekül ağırlığı ve bazik pH'sından (yaklaşık 9,0) dolayı glomerüllerden serbestçe süzülür, proksimal tübüllerden tamamına yakını geri emilerek katabolize edilir (89, 93). Sistatin C'nin gün içerisinde belirgin bir diurnal ritmi yoktur. Sabit üretim hızı, glomerülden serbestçe süzülmesi, kreatinininden farklı olarak vücut kas kitesinden etkilenmemesi nedeniyle GFH'nin değerlendirilmesi için daha duyarlı bir parametredir (90, 92). Tüm vücut sıvılarında yer almasına rağmen serebrospinal sıvı ve seminal sıvıda yüksek konsantrasyonda, kolostrum, asit mayi, tükürük ve plevral sıvıda ise düşük konsantrasyonda bulunur. Doğumdan sonra yüksek konsantrasyonda bulunan sistatin C, takip eden haftalarda hızla azalmaktadır. Bir yaşından sonra plazma sistatin C konsantrasyonu sabittir. Serum kreatininin aksine sistatin C yenidoğan hatta fetüsün GFH'sinin hesaplanmasında kullanılabilir. Serum sistatin C gestasyonel yaştan bağımsız olduğu için prematürelere de kullanılabilir. Yaş, cinsiyet, vücut kas kitesi ya da içeriği gibi değişkenlerden

etkilenmez (90–92). Pubertal evrede mevcut kas kitlesi özellikle erkeklerde hızlı büyüme ile artar. Kreatinin referans değerleri puberteye kadar yaşa göre bundan sonrada cinsiyete göre ayarlanmalıdır. Formülde hataları en aza indirmek için boy/kreatinin oranlanarak GFH bulunur. Küçük çocuklarda ise düşük kas kitlesinden dolayı kreatinin düzeylerinin düşük olması (0,2–0,4 mg/dl) ve büyüme sırasında artan kas kitlesi serum kreatinin düzeyini etkilemesi nedeniyle GFH'daki küçük değişikliklerin tam olarak saptaması kreatinin ile zordur. Ayrıca çocuklarda idrar toplama zorluğu ve toplarken oluşan kayıplar nedeni ile böbrek fonksiyon gelişimini yakından takip etmede sistatin C'nin, serum kreatinin'e göre daha üstün olduğu kabul edilmektedir (94). Tiroit disfonksiyonunun sistatin C düzeyine majör etkisi vardır (95). Ötiroidi haline göre hipotiroidide sistatin C seviyesi azalır hipertiroidi de ise artar (96, 97). Klinik kullanımda bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Newman ve ark. (94) toplam 469 hastada yaptıkları iki çalışmada GFH'daki küçük değişiklikleri saptamada sistatin C'nin serum kreatinininden daha iyi bir parametre olduğunu göstermişlerdir. Son çalışmalar sistatin C'nin orta derecede böbrek yetmezliğinin erken bir göstergesi olduğunu kanıtlamaktadır. Böbrek hastalığı olmayan normotansif 41 yaşlı hastanın 11'inde inulin klirensinde referans intervalinin % 95 altında bir azalma olduğu, bu hastaların hepsinde serum sistatin C düzeyi yüksek olmasına rağmen serum kreatinini normal bulunmuştur (94).

Normal serum sistatin C konsantrasyonu erişkinlerde 0,48–0,98 mg/l, 1–16 yaş çocuklarda 0,63–1,33 mg/l'dir (94).

8. GLUTATYON S TARNSEFAZ π

Glutatyon-s transferazlar insan vücudunda değişen miktarlarda bulunan ve genişçe dağılım gösteren enzimlerdir. Bunlar glutatyonun elektrofilik konjugasyonunu katalizleyen enzim bileşikleridir (98, 99). En çok adrenal bez, karaciğer, böbrek, ince bağırsak, testis ve overlerde bulunurlar. GST'ler her bir alt birim için katalitik bölgeye sahip globular dimerik proteinlerdir. Ortalama 23.000- 29.000 Dalton moleküler ağırlığındadır. Her bir alt birim 200–240 aminoasitten oluşur (100). GST'nin üç boyutlu yapısı domuz akciğerinden pi sınıf enzimi için 1991'de belirlenmiştir. İnsandaki GST π 'nin yapısı 1992'de plasentadan elde edilmiş daha sonra da insan GST α ve GST μ enzimlerinin yapıları tanımlanmıştır. İnsanlarda α , π , ve μ olmak üzere başlıca üç majör form bulunur. İnsan böbreğinde α ve π formları yüksek miktarda bulunmaktadır. Alfa formu sadece proksimal tübüllerde bulunurken π formu distal tübüllerde ve toplayıcı kanallarda bulunur (101).

Glutatyon-s transferazlar sitoplazmadaki total proteinlerin ancak %2'sini oluşturur. Hücre membran geçirgenliğinin artması veya hücre harabiyeti durumunda hücre dışı alanda serum düzeyi artar. Bundan dolayı idrarda GST'lerin görülmesi renal hastalık veya hasarın göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Glutatyon-s transferazlar enzimler, ilaçlar ve kimyasal ajanlar, akut transplant rejeksiyonu ile indüklenmiş nefrotoksitenin belirleyicileri olarak kullanılmışlardır (102, 103). Glutatyon-s transferaz α ve GST π enzimlerinin ölçümü proksimal ve distal tübüler hasar arasındaki farkı gösterebilir. Glutatyon-s transferaz π 'nin kreatinin klirensi ile ters orantılı olduğu

tespit edilmiştir (104,105). Glutasyon-s transferazlar'ın tübüler hücre harabiyetinin gösterilmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir (103).

9. N-ASETİL-B-D GLUKOAMİNİDAZ

Böbrek hasarının ve hastalıklarının ortaya çıkarılması amacıyla idrar enzimlerinin ölçümü klinikte geniş kullanım alanına sahiptir. Böbrekler tarafından birçok enzim idrara salınmasına rağmen, bu enzimlerin birçoğu dengesizdir ve bu nedenle sınırlı kullanım alanına sahiptir. Bu enzimlerden N-asetil- β -D glukoaminidaz (NAG) böbrek hastalıklarının ve hasarının ortaya çıkarılması amacıyla çok geniş kullanım alanına sahip olmuştur. N-asetil- β -D glukoaminidaz yaklaşık olarak 130.000 Dalton molekül ağırlığına sahip olup, idrara çıkan stabil bir glikolitik enzimdir. Özellikle böbrek proksimal tübül hücrelerindeki lizozomlarda yüksek miktarda bulunur (106). Yüksek molekül ağırlığı nedeniyle glomerülden filtre edilmez ve bu nedenle idrar konsantrasyonlarının artması proksimal tübüler hasarı veya lizozomların bütünlüğünün kaybolduğunu gösterir. Proksimal tübüllerde bulunan eksozitoz/endositoz transport sistemi, normal bireylerde lizozomal enzimlerin çok düşük miktarlarının atılımına neden olur. Çeşitli nedenlere bağlı olarak bu sistem kolaylıkla tahrip olabilir ve sonuç olarak lizozomal enzim olan NAG fazla miktarda idrarla dışarı atılır. Doku ve vücut sıvılarına özgü NAG izoenzimlerinin bulunması, değişik hastalıklarda bu enzimin klinik kullanımının önemini daha da artırmıştır (106, 107).

N-asetil- β -D glukoaminidaz lizozomal hidrolazlar arasında en çok aktif olanıdır. Isıya dayanıklılığı ve net yüklerinin farklılıklarına göre dokularda esas olarak NAG-A ve NAG-B formunda bulunur. NAG izoenzimlerinin yapısındaki

farklılıklar iki izoenzimin farklı fiziksel özelliklere sahip olmasından kaynaklanmaktadır (108). N-asetil- β -D glukoaminidaz A ve B şeklinin yapısal bileşimi farklıdır. A izoenzimi α ve β subünitelerinin birleşiminden oluşmuştur. Price ve ark. (109) elektroforez tekniği kullanarak NAG izoenzimlerinin idrardaki değişimlerini incelemişler ve ilk olarak elektroforez tekniği kullanarak B formunun idrarla atılımının arttığını göstermişlerdir. Elektroforezde uygulama noktasında B formu, bunu takiben arada yer alan izoenzimler ve son olarak A formu yer alır (106). Gibey ve ark. (110) bazı aminoglikozidlerin alınımının B ve ara formlarda artışa neden olduğunu göstermişlerdir. Yine Mozer ve ark. (111) tarafından lizozomal enzimler üzerine aminoglikozitlerin direkt etkileri gösterilmiştir. Bu araştırmacılar antibiyotik ve enzim arasındaki direkt etkileşime bağlı olarak aminoglikozitlerin tedavi edici dozlarının NAG ve izoenzimlerinin aktivitesinin %60'dan daha fazlasını inhibe ettiklerini rapor etmişlerdir.

Böbrek karmaşık bir yapıya sahip olmasına rağmen, toksik hasar ve hastalıklara karşı sınırlı sayıdaki yollarla cevap vermektedir. İdrar enzimleri hücre hasarı ya da özellikle etkilenen bölgenin yeri hakkında bilgi sahibi olmamıza yardımcı olurken, hastalığın tipi hakkında bize bilgi vermemektedir. Toksinlere ya da hastalıklara bağlı olarak oluşan böbrek hasarının erken dönemde taranması ve hastalığın ilerlemesinin takibinde non invaziv bir test olan NAG'ın önemli bir rolü vardır. NAG renal fonksiyonlarda bozulma oluşmadan önceki dönemde böbrek hasarının şiddetini ölçmek için kullanılan duyarlı bir test yöntemidir. Proksimal tübüllere lokalizedir ve bu bölgenin fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır (107).

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Bu çalışma Ocak 2007-Temmuz 2008 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Prematüre Yoğun bakım servisinde yatan hastalarda gerçekleştirildi. Çalışmaya gebelik haftası 28–34 hafta arasında olan ve prematüre yoğun bakım servisine yatan TPN alan ve enteral beslenen bebekler alındı. Gebelik yaşı Ballard skorlamasına göre yapıldı.

Çalışmada bebeklerin yaşı doğum haftası olarak, doğum ağırlığı gram olarak belirtildi. Hastaların doğum şekli, cinsiyeti, boyu, kilosu, RDS olup olmadıkları, erken neonatal sepsis, geç neonatal sepsis durumları, aminoglikozit grubu ilaç alıp almadıkları değerlendirildi. Ayrıca annede EMR, idrar yolu enfeksiyonu, preeklampsi/eklempsi ve DM gibi hastalıkların var olup olmadığı belirlendi. Total parenteral nutrisyon 3. günden önce başlanan, erken dönemde eksitus olan ve bu nedenle serum ve idrarları tam olarak toplanamayan,

herhangi bir nedenle TPN' yi 10 günden az alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışılan parametreler

Çalışmada TPN grubunda tüm bebeklere TPN 3. günde başlandı. Tüm hastalara ilk gün kan şekeri takibine göre sadece dextroz başlandı. İki ve üçüncü günlerde dekstroza ilave olarak 2-4 mEq/kg/gün olacak şekilde sodyum ilave edildi. Üçüncü günden sonra hastaların serum ve idrar örnekleri alınıp 1 g/kg/gün %10' luk protein ve 0,5 g/kg/gün olacak şekilde %20' lik lipit solüsyonu başlandı. Protein ve lipit içeriği yatışın yedinci gününde 3,5 g/kg/gün olacak şekilde hergün 0,5-1 g/kg/gün artırıldı. Total parenteral nutrisyon alan hastalarda TPN'nin 7. gününde tekrar serum ve idrar örneği alındı. Total parenteral nutrisyon alan ve enteral beslenen hastaların 30. gününde serum ve idrar örnekleri tekrar ayrıldı ve çalışma bu parametreler ile yapıldı. Total parenteral nutrisyon alan ve enteral beslenen hastalardan serumda sistatin C, glukoz, BUN, kreatinin, ürik asit, total protein, albümin, AST, ALT, ALP, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor çalışılmak üzere venöz kan alındı. Rutin biyokimyasal veriler hemen çalışılırken, sistatin C için kan alındıktan hemen sonra santrifüj edilerek -70 C° de saklandı. N-asetil-β-D glukozaminidaz, GST π, B2M idrarda Na, kreatinin, idrar dansitesi idrar pH' sı çalışılması için idrar örnekleri alındı. Beta 2 mikroglobulin ile idrar Na' u, kreatinini, pH' sı ve dansitesi idrar alındıktan hemen sonra çalışıldı. N-asetil-β-D glukozaminidaz, GST π içinse idrarlar alındıktan sonra buzdolabında -70 C° de saklandı. Daha sonra numuneler hastanemiz biyokimya laboratuvarında aşağıdaki yöntemlerle çalışıldı.

Sistatin C ve Beta 2 mikroglobulin; Dade Behring Marburg GmbH, Germany model analizörde Dade Behring N Lateks Sistatin C kiti ve Dade Behring N Lateks β 2 mikroglobulin kiti ile nefelometrik yöntemle çalışıldı.

Glutathione-S transferaz π ; Brio Seac Radium Company 50041 İtaly model cihazla immunodiagnostik GST π ELİSA kiti ile mikro ELİSA yöntemiyle çalışıldı.

N-asetil- β -D glukozaminidaz; Ölçümler Diazyme kiti kullanılarak Shimadzu UV-1201V Siemens marka Spektrophotometre cihazıyla 505 nm dalga boyunda kalibratöre karşı kalorometrik metodla manuel olarak çalışıldı.

İstatiksel Analizler

Çalışma ve kontrol gruplarına ait klinik ve laboratuvar verileri incelendi ve sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi. İstatistiksel hesaplamalar *Scientific Package for Social Scienses* (SPSS) bilgisayar paket programı kullanılarak yapıldı. Elde edilen verilerin yapısı dikkate alınarak ki-kare (nominal veriler için gruplar arası karşılaştırmalarda), bağımlı ve interval veriler için Paired-t-test, bağımsız ve interval veriler için student t test, Mann-Whitney-U test kullanıldı. Tüm testler için p değeri verildi ve istatistiksel olarak $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların demografik ve klinik verileri

Çalışmaya gebelik yaşı 28-34 hafta arasında olan prematüre bebekler alındı. Bunların 54'ü hiç TPN almayıp enteral beslenen, 50'si TPN alan hasta grubundan alındı. Total parenteral nutrisyon alan hasta grubunda TPN hastaların 3. gününden sonra başlandı, bu grupta minimal enteral beslenme ise $6,3\pm 2,4$ günlerde başlandı. Bu grupta tam enteral beslenmeye $24,5\pm 6,3$ günlerde geçildi. Enteral beslenen gruba ise beslenme ilk günde anne sütü orogastrik/nazogastrik yolla veya ağızdan başlandı.

Gebelik haftası; Total parenteral nutrisyon alan grup ile enteral beslenen grup karşılaştırıldığında her iki grupta da 28-34 hafta arasındaki prematüre bebekler alındı. Hastaların doğum haftalarına göre gruplandırılmaları tablo 5'de belirtilmiştir.

Tablo 5. Hastaların doğum haftasına göre gruplandırılması.

	28-30 haftalık	30-32 haftalık	32-34 haftalık
	n (%)	n (%)	n (%)
Tüm hastalar	48 (46,2)	30 (28,8)	26 (25,0)
Oral alanlar	8 (14,8)	22 (40,7)	24 (44,4)
TPN alanlar	40 (80,0)	8 (16,0)	2 (4,0)

TPN: Total parenteral nutrisyon

Doğum boyu; Total parenteral nutrisyon alan hastaların boy ortalaması 36,9±2,7 cm olarak tespit edildi. Enteral beslenen hastaların boy ortalaması 40,9±2,2 cm olarak tespit edildi. Hasta grupları boy ortalaması açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

Doğum kilosu; Total parenteral nutrisyon alan hastaların kilo ortalaması 1258±212,3 g olarak tespit edildi. Enteral beslenen hastaların kilo ortalaması 1608±206,1 g olarak tespit edildi. Hasta grupları doğum kilolarına göre karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

Cinsiyet; Tüm hastaların 61'i (%58,7) kız 43'ü (%41,3) erkekti. Total parenteral nutrisyon alan grubun cinsiyet dağılımına bakıldığında hastaların 27'sinin (%54) kız, 23'ünün (%46) erkek olduğu görüldü. Enteral beslenen grupta hastaların 34'ünün (%63) kız, 20'sinin (%37) erkek olduğu görüldü. Total parenteral nutrisyon alan ve enteral beslenen hasta grupları cinsiyet açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı.

Doğum şekli; Tüm hastaların 76'sının (73,1) C/S ile, 28'inin (%26,9) NVY ile doğurtulduğu tespit edildi. Total parenteral nutrisyon alan hastaların 37'si (%74) C/S ile, 13'ü (%26) NVY ile doğurtulmuştu. Enteral beslenen hastaların 39'u

(%72,2) C/S ile, 15'i (%27,8) NVY ile doğurtulmuştu. Hastalar doğum şekline göre karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı.

RDS; Tüm hastaların 28'inde (%26,9) RDS geliştiği tespit edildi. Enteral beslenen hastaların 2'sinde (%3,7), TPN alan hastaların 26'sında (%52) RDS gelişti. Hasta grupları RDS yönünden karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

Sepsis; Tüm hastaların 81'inde (%77,9) sepsis geliştiği görüldü. Total parenteral nutrisyon alan hastaların 50'sinde (%100), enteral beslenen hastaların 31'inde (%57,4) sepsis geliştiği saptandı. Bu hastaların 29'unda (27,9) geç neonatal sepsis geliştiği görüldü. Hasta grupları sepsis gelişmesi yönünden karşılaştırıldıklarında anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

Aminoglikozit; Hastaların 78'inde (%75) aminoglikozit 7–10 gün kullanıldı. Ancak hastaların doğum haftalarının düşük olması nedeniyle ve aminoglikozit dozu haftaya göre düzenlendiğinden toplam 5–7 doz kullanıldı. Total parenteral nutrisyon alan hastaların 47'si (%94), enteral beslenen hastaların 31'i (%57,4) aminoglikozit kullandı. Total parenteral beslenen ve enteral beslenen hasta grupları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

Total parenteral nutrisyon alan ve enteral beslenen hasta gruplarındaki demografik ve klinik verilerin değerlendirilmesi tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. TPN alan ve enteral beslenen hastaların demografik ve klinik verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

	Toplam	Enteral	TPN	
	n (%)	n (%)	n (%)	p
Kız	61 (58,7)	34 (63,0)	27 (54,0)	>0,05
Erkek	43 (41,3)	20 (37,0)	23 (46,0)	>0,05
C/S	76 (73,1)	39 (72,2)	37 (74,0)	>0,05
NVY	28 (26,9)	15 (27,8)	13 (26,0)	>0,05
RDS	28 (26,9)	2 (3,70)	26 (52,0)	<0,001
Sepsis	81 (77,9)	31 (57,4)	50 (100)	<0,001
Aminoglikozit kullanımı	78 (75,0)	31 (57,4)	47 (94,0)	<0,001

TPN: Total parenteral nutrisyon, C/S: Sezeryan sectio, NVY: Normal vajinal yol, RDS: Respiratuar distres sendromu,

Doğum öncesi ve doğum esnasındaki anne verileri

Annede İYE; Tüm hastaların 20'sinin (%19,2) annesinde İYE tespit edildi. Total parenteral nutrisyon alan grupta 10 (%20) hastanın annesinde, enteral beslenen grupta da 10 (%18,5) hastanın annesinde İYE tespit edildi. Hasta grupları annede İYE olması yönünden karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı.

Annede EMR; Tüm hastaların 37'sinin (%35,6) annesinde EMR tespit edildi. Total parenteral nutrisyon alan hasta grubunda 19 annede (%38) EMR olduğu, enteral grubunda ise 18 annede (%33,3) EMR olduğu tespit edildi. Hastalar annede EMR varlığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Hipertansiyon; Hastaların 34'ünün (%32,7) annesinde gebelik öncesinde HT olduğu tespit edildi. Total parenteral nutrisyon alan hasta grubunda 23 annede (%46), enteral beslenen grupta 11 annede (%20,4) HT olduğu tespit edildi. Hastalar HT açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,001$).

Eklampsi/preeklampsi; Tüm hasta grubunda 22'sinin (%21,2) annesinde preeklampsi, 9'unun (%8,7) annesinde eklampsi olduğu tespit edildi. Total parenteral nutrisyon alan hastaların 13'ünün (%26) annesinde preeklampsi, 9'unun (%18) annesinde eklampsi olduğu tespit edildi. Enteral beslenen hastaların 9'unun (%16,7) annesinde preeklampsi tespit edildi, ancak eklampsisi olan anne yoktu. Hastalar preeklampsili anne bebeği olma durumuna göre değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmazken eklampsili anne bebeği olma açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark bulundu ($p<0,014$).

Diyabet; Tüm hastaların 4'ünün (%3,8) annesinde diabetes mellitus (DM) olduğu tespit edildi. Total parenteral nutrisyon alan hastaların birinin (%2) annesinde, enteral beslenen hastaların 3'ünün (%5,6) annesinde diyabet tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Total parenteral nutrisyon alan ve enteral beslenen hasta gruplarının doğum öncesi ve doğum esnasındaki anne verilerine göre değerlendirilmesi tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. TPN alan ve enteral beslenen hastaların anne verileri açısından istatistiksel olarak değerlendirilmesi

	Toplam	Enteral	TPN	
	n (%)	n (%)	n (%)	p
IVF	22 (21,2)	12 (22,2)	10 (20,0)	>0,05
İYE	20 (19,2)	10 (18,5)	10 (20,0)	>0,05
EMR	37 (35,6)	18 (33,3)	19 (38,0)	>0,05
HT	34 (32,7)	11 (20,4)	23 (46,0)	0,01
Eklampsi	9 (8,7)	0 (0)	9 (18,0)	0,04
Preeklampsi	22 (21,2)	9 (16,7)	13 (26,0)	>0,05
DM	4 (3,8)	3 (5,6)	1 (2,0)	>0,05

TPN: Total parenteral nutrisyon, **IVF:** İnvitro fertilizasyon, **İYE:** idrar yolu enfeksiyonu, **EMR:** Erken membran rüptürü, **HT:** Hipertansiyon, **DM:** Diabetes mellitus

Biyokimyasal veriler

Total parenteral nutrisyon alan ve enteral beslenen hastalardan serumda AST, ALT, ALP enzim aktiviteleri, sistatin C, glukoz, BUN, kreatinin, total protein, albümin, , sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor düzeyleri çalışıldı. İdrarlarında ise NAG, GST π, B2M, Na, kreatinin, dansite ve pH çalışıldı. Total parenteral nutrisyon alan hasta grubu ile enteral beslenen hasta grubu karşılaştırıldıklarında serum glukozu, BUN, total protein, ürik asitin 3. ve 30. gün değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Total parenteral nutrisyon alan hastaların serum Na⁺, Ca⁺⁺ ve kreatininin 3. gün değerleri arasında anlamlı fark bulunurken (p<0,005), 30. gün değerleri arasında anlamlı fark yoktu. Aynı şekilde TPN alan hastaların serum albümin, AST, ALT, ALP, fosfor, K ve sistatin C'nin 3. gün değerleri arasında anlamlı fark yokken 30. gün değerleri arasında anlamlı fark bulundu (p<0,001).

Total parenteral nutrisyon alan ve enteral beslenen hasta gruplarının serum biyokimyasal verilerine göre değerlendirilmesi tablo 8 ve 9'da verilmiştir.

Tablo 8. TPN alan ve enteral beslenen hastaların serum biyokimyasal parametrelerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi (I)

	Gün	Toplam	Enteral	TPN	p
Kan şekeri (mg/dl)	3	71,4±32,2	72,4±31,2	70,4±33,5	>0,05
	7			74±20,9	
	30	78,3±21,4	81±21,3	75,4±21,4	>0,05
BUN (mg/dl)	3	19,8±12,4	18,1±12,5	21,6±12	>0,05
	7			22,3±12,6	
	30	12,5±7,3	11,2±6,3	13,8±8	>0,05
Kreatinin (mg/dl)	3	0,9±0,2	0,93±0,24	1,0±0,2	0,009
	7			0,8±0,2	
	30	0,5±0,2	0,55±0,21	0,5±0,1	>0,05
Total protein (g/dl)	3	4,5±0,5	4,56±0,44	4,5±0,6	>0,05
	7			4,8±0,5	
	30	4,9±0,6	5,04±0,45	4,8±0,6	>0,05
Albumin (g/dl)	3	3,1±0,4	3,18±0,32	3,1±0,4	>0,05
	7			3,2±0,5	
	30	3,3±0,4	3,44±0,28	3,2±0,4	0,001
AST (U/l)	3	40±32,8	37,5±14,3	42,6±16,2	>0,05
	7			40,9±32,8	
	30	57,3±8,6	25,0±8,1	92,0±114,5	<0,001

Tablo 9. TPN alan ve enteral beslenen hastaların serum biyokimyasal parametrelerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi (II)

	Gün	Toplam	Enteral	TPN	p
ALT (U/l)	3	11,9±8,0	11,4±7,9	12,5±8,1	>0,05
	7			14,3±14,4	
	30	28,6±48,2	11,5±3,9	47,0±64,9	<0,001
ALP (U/l)	3	225,6±64,2	226,8±65,4	224,2±63,6	>0,05
	7			341,4±138,5	
	30	387,2±163,7	309,0±94,7	471,6±180,5	<0,001
Sodyum (mmol/l)	3	138,1±5,1	139,2±4,9	136,9±5	0,01
	7			136,5±3,2	
	30	137,6±2,9	137,9±2,7	137,2±3,1	>0,05
Potasyum (mmol/l)	3	4,8±0,8	4,8±0,7	4,3±0,7	>0,05
	7			4,4±0,9	
	30	4,5±0,8	4,7±0,7	4,3±0,7	0,004
Kalsiyum (mg/dl)	3	8,6±1,1	8,7±1,1	8,3±1,0	0,038
	7			9,2±1,0	
	30	9,6±0,9	9,7±0,8	9,5±0,8	>0,05
Fosfor (mg/dl)	3	4,9±2	4,9±1,9	4,9±2,1	>0,05
	7			4,2±1,4	
	30	5,8±1,8	6,3±1,4	5,3±1,9	0,001
Sistatin C (mg/l)	3	1,2±0,2	1,3±0,3	1,2±0,2	>0,05
	7			1,8±0,4	
	30	1,4±0,3	1,3±0,2	1,6±0,3	<0,001

Total parenteral nutrisyon alan hasta grubu ile enteral beslenen hasta grubu karşılaştırıldığında İdrar pH'sı, dansitesi ve kreatinin değerlerinin 3. ve 30. gün değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Total parenteral nutrisyon alan hastaların İdrar Na'unun 3. ve 30. günlerindeki değerleri arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). İdrarda B2M, GST π ve NAG'in 3. günleri arasında anlamlı fark yokken 30. günleri arasında fark bulundu ($p<0,001$).

Total parenteral nutrisyon alan ve enteral beslenen hasta gruplarının idrar biyokimyasal verilerine göre değerlendirilmesi tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. TPN alan ve enteral beslenen hastaların idrar biyokimyasal parametrelerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

	Gün	Toplam	Enteral	TPN	p
İdrar pH	3	6,0±0,9	6,0±0,9	6,0±0,9	>0,05
	7			6,2±1,0	
	30	6,6±1,0	6,7±1,0	6,4±1,0	>0,05
İdrar dansitesi (g/ml)	3	1008,2±3,8	1008,8±4,3	1007,6±2,9	>0,05
	7			1008,6±3,2	
	30	1009,0±3,7	1008,7±3,2	1009,3±4,1	>0,05
İdrar sodyum (mmol/dl)	3	53,8±24	49,1±25,4	58,8±21,4	0,014
	7			48,0±20,7	
	30	31,7±17,4	24,9±11,7	39,0±19,5	<0,001
İdrar kreatinini (mg/dl)	3	8,6±4	9,4±4,7	7,7±2,8	>0,05
	7			7,6±2,9	
	30	7,5±4,1	7,7±4,3	7,3±3,9	>0,05
B 2 mikroglobulin (mg/l)	3	4,5±3,2	5,2±3,9	3,8±1,9	>0,05
	7			8,4±5,1	
	30	7,2±6,4	4,1±3,1	10,6±7,3	<0,001
GST (µg/l)	3	6,1±2,6	5,5±3,0	6,7±1,9	>0,05
	30	27,1±49,1	9,9±17,2	44,3±63,6	<0,001
NAG (U/l)	3	3,5±2,6	4,2±3,2	2,9±1,6	>0,05
	7			7,1±6,9	
	30	6,0±5,8	4,8±2,2	7,3±7,8	<0,001

TPN: Total parenteral nutrisyon, **GST:** Glutathione-S transferaz π, **NAG:** N-Asetil-β-D Glukoaminidaz

TARTIŞMA

Yenidoğan dđnemi organizmanın intrauterin hayattan dış ortama uyum sağlamaya çalıştığı geçiş dđnemidir (1). Bu dđnemde yenidoğan bebeklerin vücut işlevleri tam gelişmemiş olduğundan tüm sistemleri içeren biyokimyasal ve fizyolojik değişiklikler meydana gelir (1, 2). Bu değişiklikler tüm vücutta olduğu gibi bđbreklerde de meydana gelmektedir. Yenidoğan dđneminde bđbrek gelişimi hızlı bir şekilde olmasına rağmen prematüre bebeklerde bu gelişim çok daha yavaş gerçekleşmektedir. Prematüre bebeklerin beslenmeleri ağızdan alımlarının yeterli olmaması ve bağırsak immatüritesi nedeniyle TPN ile sağlanmaktadır. Bu nedenle tüm desteklerin dışarıdan karşılanmaya çalışılması ciddi ve uzun süren sorunlara yol açmaktadır. Bunlar solunum problemleri, savunma sistemlerinin yetersiz olmasına bağlı ciddi sepsis riski gibi durumlardır. Tüm bunların sonucunda çeşitli endikasyonlarla birçok ilacın kullanılması ile bđbrekler üzerinde ciddi ek yükler oluşmaktadır. Bu nedenlerle yenidoğan bebeklerde bđbrek fonksiyonlarının bozulması önemli bir sorundur. Özellikle prematüre bebeklerde bđbrek maturasyonunun yeterli olmaması bu bebeklerin

böbrek fonksiyonlarının daha hızlı bozulmasına sebep olmaktadır. Term bebekler ile preterm bebekler arasında yapılan bir çalışmada ilk 24 saat içerisinde kreatinin atılımının termlerde daha iyi olduğu ve preterm bebeklerdeki kreatinin yüksekliğinin immatür vasküler yapılara bağlı olduğu ve sonuçta anneden geçen kreatinin atılımında yetersizliğe sebep olduğu belirtilmiştir (112).

Term yenidoğan bebeklerde doğumdan hemen sonra tübüler fonksiyonlar hızlı bir şekilde olgunlaşır ve glomerüler filtrasyon hızı doğumdan birkaç gün sonra artmaya başlar. Prematürelere ise böbrek fonksiyonları yavaş olgunlaşmaktadır ve bu konuda yapılan bir çalışmada aminoglikozitlerin bu yavaşlamayı artırdığı tespit edilmiştir (113, 114). Başka bir çalışmada term ve prematüre bebeklerin distal tübül fonksiyonları karşılaştırılmıştır. Sodyum tutulumunun termlerde prematürelere göre daha iyi olduğu ve aminoglikozit kullanımının prematürelere tübül fonksiyonlarını ciddi şekilde kötüleştirdiği aynı zamanda da Na absorpsiyonunu bozduğu tespit edilmiştir (115, 116). Çalışmamızda hastalar aminoglikozit kullanma yönünden değerlendirildiğinde TPN alan grupta aminoglikozit kullanımının daha yüksek olduğu tespit edildi. Aminoglikozit kullanımının yüksek olması; TPN alan hasta grubunun doğum haftaları ve doğum ağırlıklarının düşük olması, RDS olma durumlarının daha yüksek olması nedeniyle hastanede yatış sürelerinin uzamasına ve hastalarda sepsis riskinin daha fazla olmasına bağlanabilir. Bu bulgumuz, bu hasta grubunda aminoglikozit kullanımının daha yüksek olmasının, böbrekte tübüler fonksiyonların bozulmasına katkıda bulunmuş olabileceğini düşündürmektedir.

Sepsis, TPN alan bebeklerde sık görülen ciddi bir komplikasyondur. Köksal ve ark. nın (117) çalışmasında sepsis oranı %26, Sarıcı ve ark. nın (118) çalışmasında ise %20,6 olarak saptanmıştır. Total parenteral beslenme

süresince sepsis gelişimi çok farklı nedenlere bağlıdır. Yapılan bir çalışmada uzun TPN süresi, yaşı 3 aydan küçük olması, santral venöz kateter kullanımı, enteral beslenmenin kontrendike olduğu gastrointestinal sisteme ait hastalık varlığı, prematürelde düşük doğum ağırlığı ve düşük gebelik yaşı gibi faktörlerin TPN alınması sürecinde sepsis gelişimi için risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (119). Bos ve ark. (120) ile Jacquemin ve ark.'nın (121) çalışmalarında TPN ile birlikte olan kolestazda yüksek sepsis oranı gösterilmiştir ve uzun süre TPN gereken hastalarda kolestaz gelişiminin sepsis oluşumunda predispozan bir faktör olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda TPN alan hastaların 50'sinde (%100), TPN almayan hastaların 31'inde (%57,4) sepsis geliştiği saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bulgularımız diğer çalışmalar tüm yenidoğanlarda yapılmış olmasına rağmen literatür verileri ile benzerlik göstermektedir.

Total parenteral beslenme sırasında karaciğer fonksiyon testlerinde değişiklikler, karaciğer yağlanması ve kolestaz karşılaşılabilecek hepatik komplikasyonlardır. Karaciğer fonksiyon bozuklukları genellikle uygulamanın ilk ve 3. haftasında ortaya çıkar (122). Serum AST, ALT ve alkalin fosfataz düzeyleri yükselir, LDH çoğunlukla etkilenmez. Bilirubinlerde nadiren yükselme gözlenmekte ve bu duruma parenteral beslenmeden çok septik sorunlar neden olmaktadır (123–125). Hepatik disfonksiyon bebeklerde daha ciddi sonuçlara yol açmakta, hatta ölümcül seyredebilmektedir. Parenteral beslenme sonlandırılmasından uzun süre sonra bile siroz gelişimine neden olabilmektedir (124, 125). Çalışmamızda enteral beslenen hastalar ile TPN alan hasta grubu karşılaştırıldığında enteral beslenen grupta AST, ALT, ALP değerlerinde zamanla düşme, TPN alan grupta ise belirgin bir yükselme olduğu görülmüştür

ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Bu bulgular TPN'nin böbreklerin yanı sıra karaciğer fonksiyonlarını da etkilediğini göstermesi açısından anlamlıdır.

Doğum ağırlığı ve gebelik haftasının düşük olması RDS'nin en önemli risk faktörüdür. Erkek cinsiyet sezeryan doğum, çoğul gebelik diğer risk faktörleridir (126, 127). Respiratuar distres sendromu, yirmi sekiz hafta ve daha küçük prematürelde %60–80, 28–32 hafta arasında %50, 32–36 hafta arasında ise %15–30 oranında görülür (126, 127). Respiratuar distres sendromu olup surfaktan ve mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde en ciddi erken komplikasyonlar arasında hava kaçakları, pnömoni, merkezi sinir sistemi kanamaları ve sepsis yer almaktadır (126, 127). Bu komplikasyonlara bağlı olarak bu hastalar daha uzun süre TPN almak zorunda kalmaktadır. Bizim çalışmamızda tüm hastalarda RDS oranı % 26,9 iken enteral beslenen hastalarda % 3,7, TPN alanlarda ise % 52 olarak RDS saptanmıştır. Bu bulguda RDS'nin erken ve uzun süre TPN uygulamasına yol açarak böbrek fonksiyonlarının bozulmasına katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Annedeki Risk Faktörlerine Göre Hastaların Değerlendirilmesi

Kronik hipertansiyon, özellikle SGA ve preterm doğumlarda perinatal mortalitenin artmasına neden olmaktadır. Bir çalışmada kronik hipertansiyonlu gebelerde SGA'lı bebek doğurma oranının normal popülasyona göre arttığı, preterm doğum ve perinatal mortalite oranlarında ise fark olmadığı tespit edilmiştir (128). Hipertansiyon gebelikte uteroplental yetmezlik nedeniyle fetal büyüme geriliği, preterm eylem, plasenta dekolmanı gibi komplikasyonlara neden olmaktadır (129). İntrauterin büyüme geriliğinin hipertansif hastalıklarla birlikteliği %45,4 oranında bildirilmiştir (130).

Preeklampsi ödem, hipertansiyon ve proteinüri üçlüsünden oluşan bir hastalıktır. Bu duruma konvülziyonun eklenmesi ile eklampsi tablosu oluşmaktadır. Preeklampside fetoplasental perfüzyon bozulduğu için IUGR gelişmekte, kronik hipoksi ve perinatal ölüm meydana gelmektedir (131, 132). Preeklampsi etyopatogenezinde erken gebelik dönemindeki trofoblastik invazyonun bozulması, beslenmeden sorumlu arteriollerin intima tabakasının kalınlaşması ve fibrinoid dejenerasyon nedeniyle fetusa giden kan miktarındaki azalma sorumlu tutulmaktadır. Uteroplasental dolaşımdaki yüksek direnç sonucunda fetusa giden kan miktarı azalmaktadır (133).

Yapılan çalışmalarda preeklampsi ve eklampsisi olan gebelerin çocuklarında DDA, ÇDDA, SGA, nekrotizan enterokolit ve polisiteminin daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir (134). Yapılan bir çalışmada 118 eklampsi/preeklampsili gebe incelenmiş ve bu hastalarda prematüre doğum oranı % 52,3 olarak tespit edilmiştir (135). Başka bir çalışmada prematüritelik oranı % 55,4 olarak bulunmuştur (136). Bizim çalışmamızda hastaların 34'ünün (% 32,7) annesinde HT tespit edildi. Bu hastaların 3'ünün annesinde kronik HT, 22'sinin (% 21,2) annesinde preeklampsi, 9'unun (% 8,7) annesinde eklampsi tespit edildi. Bizim oranlarımızın daha düşük olmasının nedeni çalışmaya 35–37 haftalar arasındaki prematüre bebeklerin alınmaması ve sadece 34 haftanın altındaki prematüre bebeklerin dahil edilmesi olabilir.

Erken membran rüptürü prematüre doğumların en önemli nedenlerinden birisidir. Gebelerde yapılan çok merkezli bir çalışmada 2929 gebe kadın incelenmiş ve 37 haftanın altındaki gebeliklerin %4,5'inde EMR olduğu ve bu gebeliklerin de %32,6'sının prematüre doğum ile sonuçlandığı tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada EMR'nin 35 haftanın altındaki gebeliklerde prematüre

doğum riskini 31,3 kat oranında artırdığı tespit edilmiştir (137). Başka bir çalışmada tüm gebelikler içerisinde EMR oranının %1–2 olduğu görülmüş, erken doğumlarda %40 oranında EMR olduğu tespit edilmiştir (138). Çalışmamızda 37 (%35,6) hastanın annesinde EMR tespit edildi ve oranlarımız literatür bilgisiyle uyumluydu.

NAG

Toksinler veya diğer nedenler ile olan böbrek hasarının erken dönemde saptanması ve hastalığın seyrinin izlenmesinde invaziv olmayan bir test olan NAG'ın önemli bir rolü vardır. İdrarda NAG renal fonksiyonlarda bulgu ve belirtilerin ortaya çıkmadığı dönemde böbrek hasarının varlığını ve şiddetini ölçmek için kullanılan duyarlı bir yöntemdir. Proksimal tubüllere lokalizedir ve bu bölgenin fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır (107). Bununla birlikte rütinde kullanılan böbrek fonksiyon testlerine göre daha erken dönemde böbrekteki patolojik değişimlere paralel olarak idrardaki miktarında artış meydana gelmektedir (139). Bu kapsamda hipertansiyon, diabetes mellitus, proteinüri, nefrotoksik ilaçlara bağlı nefrotoksite, böbrek nakli sonrası gelişen rejeksiyon gibi bazı hastalıklarda erken belirteç olarak güvenilir bir şekilde kullanılmaktadır (140–144). Gibey ve ark. (110) yaptıkları bir çalışmada bazı aminoglikozidlerin NAG düzeyinde artışa neden olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda TPN alan ve enteral beslenen hastaların idrardaki NAG düzeyi 3. ve 30. günlerde karşılaştırılmıştır. Enteral beslenen hastaların idrar NAG değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak TPN alan grupta idrar NAG değerleri 3. güne göre 30. günde anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Literatürde ne prematürelere ne de TPN alan hastalarda oluşabilecek böbrek hasarını göstermede NAG ile ilgili bir çalışmaya

rastlanmamıştır. Bulgularımız TPN'nin böbrekler üzerine olumsuz etkisinin olabileceğini ve özellikle proksimal tübüler hasarı göstermede NAG düzeylerinin kullanılabilceğini göstermiştir. Ancak bu verilerimizin karşılaştırılabıleceği daha geniş serilere ve değişik hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sistatin C

Newman ve ark. (94) 469 hastada yaptıkları iki çalışmada GFH'daki küçük değişiklikleri saptamada sistatin C'nin serum kreatininden daha iyi bir parametre olduğunu göstermişlerdir. Böbrek hastalığı olmayan normotansif 41 yaşlı hastanın 11'inde inülin klirensinde referans aralığının % 95'in altında bir azalma olduğu bulunmuştur. Bu hastaların hepsinde serum sistatin C düzeyi yüksek bulunmasına rağmen serum kreatinini normal bulunmuştur. Başka bir çalışmada 76 çeşitli böbrek hastalığı olan hasta ile 61 diyaliz olan hastanın GFH, serum kreatinin, kreatinin klirensi ve serum sistatin C değerleri karşılaştırılmıştır. Sistatin C'nin diğer parametrelere göre daha iyi bir belirteç olduğu gösterilmiş ve sistatin C'nin cinsiyet ve kas kitlesinden etkilenmemesi nedeniyle daha avantajlı bir belirteç olduğu bildirilmiştir (145). Türkiye'de 108 prematüre bebek üzerinde yapılan bir çalışmada sistatin C'nin böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için alternatif olabileceği belirtilmiş ancak kreatinine göre avantajlarının olup olmadığı değerlendirilememiş ve bu durumun vaka sayısının azlığına bağlı olduğu vurgulanmıştır (146).

Çalışmamızda TPN alan ve enteral beslenen gruplarda serum sistatin C alışıldı. Enteral beslenen hasta grubunda serum sistatin C düzeyinde 3. ve 30. günlerdeki değerler arasında istatiksels olarak anlamlı fark bulunmadı. Total parenteral nutrisyon alan grupta ise serum sistatin C değerinin 30. günde daha yüksek olduğu tespit edildi ve istatistiksel anlamlı fark bulundu. Literatürde

TPN'nin böbreklerde yaptığı hasarın göstergesi olarak serum sistatin C kullanımı ile ilgili çalışma bulunamamıştır. Bulgularımız TPN'nin böbrekler üzerine olumsuz etkisi olabileceğini, glomerüler hasarın oligo-anürinin gelişmediği ve kreatinin yükselmediği erken dönemde sistatin C ile saptanabileceğini göstermiştir.

Beta 2 Mikroglobulin

Goebel ve ark. (84) yaptıkları bir çalışmada çeşitli evrelerde nefropatisi olan 100 diyabetli hastada serum B2M düzeyi bakılmış ve bulunan değerler serum kreatinin, kreatinin klirensi ve proteinüri ile karşılaştırılmıştır. Serum kreatinini normal olan hastalarda B2M düzeyi yüksek tespit edilmiştir. Bunun sonucunda B2M düzeyinin diyabetik nefropatinin erken safhalarında iyi bir belirteç olduğu vurgulanmıştır. Parving ve ark. nın (86) GFH 23–148 ml/dk arasında değişen 49 tip 1 diyabetli hastada yaptıkları çalışmada, hastaların eş zamanlı olarak serum kreatinini ve B2M düzeyleri ölçülmüş ve iki parametre arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. GFH<60 ml/dk olan tüm hastalarda B2M düzeyinin yüksek olduğu ve B2M düzeyinin GFH ile ilişkisinin serum kreatininden daha fazla olduğu tespit edilmiştir. GFH saptanmasında kreatininden daha iyi bir endojen gösterge olduğu belirtilmiştir. Perlman ve ark. (147) yaptığı bir çalışmada asfiksiye maruz kalan hastalarda üriner sistem, merkezi sinir sistemi, pulmoner sistem, kardiyovasküler sistem ve gastrointestinal sistemdeki komplikasyon oranlarına değerlendirilmiş ve üriner sistemde oligüri, serum kreatinin düzeyi, idrar B2M düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yine Fernandez ve ark.'nın (148) çalışmasında perinatal asfiksiye bağlı böbrek hasarını göstermek için idrar B2M düzeyinin önemli olduğu vurgulanmıştır.

Bir çalışmada kronik civa zehirlenmelerinde, cisplatinium ve lityum kullananlarda böbrek fonksiyonlarının takibi için idrar B2M düzeyine bakılmış ve bu belirtecin rutin kullanılması (böbrek hasarını erken dönemde tespit ettiği için) tavsiye edilmiştir (149). Fields ve ark. nın (150) çalışmasında serum B2M düzeyindeki yükselmenin "rejection" için duyarlı bir belirteç olduğu (%97) gösterilmiş ve kreatinin ile karşılaştırıldığında (% 84) daha iyi olduğu vurgulanmıştır.

Aminoglikozitler ile tedavi edilen hastaların %2-36'sında böbrek hasarı meydana gelmektedir (151). Hasar özellikle proksimal böbrek tübülüslerinde kümülatif dozlarda olmaktadır. Aminoglikozitlerin yaptığı böbrek hasarında idrar B2M artışı serum kreatinin yükselmesinden 4–5 gün önce olmaktadır (151). Erken dönemde böbrek hasarı olmadan sık sık idrar B2M düzeyine bakılarak sonuca göre ilaç kesimine karar verilebilir. Çalışmamızda TPN alan grupta idrarda B2M değeri enteral beslenen gruba göre yüksek tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bulgularımız literatür bilgilerine uymaktadır. B2M değerinin yüksek olması TPN'nin proksimal tübüler böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi olabileceğini göstermektedir.

GST π

Glutatione-S transferaz π pek çok dokuda yüksek miktarda bulunan bir enzimdir. Üriner GST π ise distal tübüler hasarı göstermede kullanılan bir enzimdir. Pretem yenidoğan hastalarda oksidatif stresin böbrek hasarı üzerine etkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada GST π ve diğer böbrek fonksiyon belirteçleri kullanılmıştır. Çalışmada oksidatif stresin GST π düzeyleri üzerinde potansiyel etkisi olduğu gösterilmiştir (152). Glomerüler hastalığı ve proteinürisi olan 56 hastada yapılan bir çalışmada üriner GST π 'nin artışı kreatinin klirensi

ile uyumlu bulunmuştur ve en yüksek değerler böbrek yetmezliği olan hastalarda tespit edilmiştir. Bu çalışmada GST π ' nin kullanımının proteinüriye bağlı tübüler hücre hasarını göstermede yararlı olabileceği belirtilmiştir (153). Yapılan iki çalışmada proksimal ve distal tubuler hasar arasındaki farkı göstermek için GST α ve GST π enzimlerinin ölçümünün kullanılabileceği belirtilmiştir ve GST π 'nin kreatinin klirensi ile ters orantılı olduğu tespit edilmiştir (104, 105). Benzer bir çalışmada da GST α ve GST π 'nin tübüler hücre harabiyetinin gösterilmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir (103).

Çalışmamızda idrar GST π değerleri enteral beslenen hastalarda 3. ve 30. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış, TPN alan hasta grubunda anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Literatür ile karşılaştırıldığında preterm hastalar üzerinde fazla çalışma olmamasına rağmen diğer hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarla benzer bulgular elde etmemiz, TPN'nin distal tübüler fonksiyonlar üzerine etkisini erken dönemde idrar GST π ölçümü kullanılarak saptanabileceğini göstermiştir.

İntrauterin hayattan dış ortama bir uyum süreci olarak değerlendirilen yenidoğan dönemindeki bebekler birçok prenatal, natal ve postnatal risklerin yanı sıra prematüriteliğin getirdiği sorunlardaki karşı karşıyadır. Böbrekler olgunlaşmasını 35. haftada tamamlamakta, bundan daha önce doğan prematüre bebeklerde diğer sistemlerdeki yetersizlikler ve sorunlar çoğu kez TPN verilmesine neden olmaktadır. Bütün diğer faktörler bir yana bırakılacak olursa, enteral beslenmeye göre TPN alan pretermelerde yetersiz olan böbrek fonksiyonlarının daha da kötüleşeceğini varsayarak planladığımız bu çalışmada; özellikle serum sistatin C, idrar NAG B2M ve GST π değerlerinin TPN alan grupta enteral beslenen gruba göre 3. gün ile 30. günler arasında anlamlı olarak

yüksek olduğunu saptadık. Bu bulgu; TPN'nin prematüre bebeklerde böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkilerini henüz oligüri-anüri ve serum kreatinin değerlerinin artışından önce göstermesi açısından oldukça anlamlıdır.

Literatürde prematürelere ve TPN ile benzer çalışmalar olmaması, aynı grupta tüm bu parametrelerin bir arada çalışılmaması nedeniyle bu verilerimizin daha geniş ve değişik hasta gruplarındaki çalışmalarla desteklenmesi gerektiğine inanıyoruz.

SONUÇLAR

Çalışmada elde ettiğimiz veriler şu şekilde sıralanabilir;

1. Çalışmamız 28-34 haftalar arasındaki prematüre bebekler arasında yapıldı. Bu hastaların 50'si TPN alan bebek, 54'ü enteral beslenen bebektir.
2. Çalışmaya alınan hastaların 3. ve 30. gün değerleri karşılaştırıldı.
3. Hastalar serum glukoz, BUN, total protein, değerleri açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı.
4. TPN alan hastalar ile enteral beslenen hastaların serum sodyum, kalsiyum ve kreatininin 3. gün değerleri arasında anlamlı yükseklik bulunurken 30. gün değerleri arasında anlamlı fark yoktu.
5. TPN alan hastalar ile enteral beslenen hastaların AST, ALT, albumin, ALP, fosfor değerleri karşılaştırıldığında TPN alan grupta 30. gün değerlerinde anlamlı yükseklik tespit edildi.
6. Hastaların idrar Na değerleri karşılaştırıldığında hem 3.gün hemde 30. gün değerleri arasında anlamlı yükseklik tespit edildi.

7. TPN alan hastalar ile enteral beslenen hastaların serum sistatin C değerleri karşılaştırıldığında TPN alan hasta grubunda 30. gün değerlerinde anlamlı yükseklik tespit edildi.
8. TPN alan hastalar ile enteral beslenen hastaların idrar beta 2 mikroglobulin değerleri karşılaştırıldığında TPN alan hasta grubun 30. gün değerlerinde anlamlı yükseklik tespit edildi.
9. TPN alan hastalar ile enteral beslenen hastaların idrar NAG değerleri karşılaştırıldığında TPN alan hasta grubun 30. gün değerlerinde anlamlı yükseklik tespit edildi.
10. TPN alan hastalar ile enteral beslenen hastaların idrar GST π değerleri karşılaştırıldığında TPN alan hastaların 30. gün değerlerinde anlamlı yükseklik tespit edildi.

ÖZET

Amaç: Prematüre yenidoğanlarda total parenteral nutrisyonun böbrek fonksiyonları üzerine etkilerini değerlendirmek için; serumda sistatin-C, idrarda N-asetil- β -D glukozaminidaz, beta 2 mikroglobulin ve glutatione-S transferaz π düzeylerini saptayarak, TPN alanlar ile enteral beslenen kontrol grubu hastalarının böbrek fonksiyonlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya gebelik haftası 28–34 hafta arasında olan ve premature yoğun bakım servisine yatan TPN alan ve enteral beslenen bebekler alındı. Hastaların doğum şekli, cinsiyeti, boyu, kilosu, RDS olup olmadıkları, erken neonatal sepsis, geç neonatal sepsis durumları, aminoglikozit ilaç alıp almadıkları değerlendirildi. Ayrıca annede EMR, idrar yolu enfeksiyonu, preeklampsi/eklempsi ve DM gibi hastalıkların var olup olmadığı belirlendi. Total parenteral nutrisyon 3. günden önce başlanan, erken dönemde exitus olan, herhangi bir nedenle TPN' yi 10 günden az alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastalardan serumda sistatin C, glukoz, BUN, kreatinin, total

protein, albümin, AST, ALT, ALP, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor idrarda ise N-asetil- β -D glukozaminidaz, glutatione-S transferaz π , B 2 mikroglobulin, Na, kreatinin, dansite, pH çalışıldı.

Bulgular: Total parenteral nutrisyon alan hastalar ile enteral beslenen hastaların 3. gün ile 30. gün serum sistatin C ($p<0,001$), idrar B2 mikroglobulin ($p<0,001$), NAG ($p<0,001$) ve GST π ($p<0,001$) değerleri karşılaştırıldığında TPN grubunda enteral beslenenlere göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi.

Sonuç: Bu çalışma TPN'nin böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkilerinin olabileceğini ve bunun sistatin C, B2M, NAG ve GST π ile erkenden saptanabileceğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Prematürite, Total parenteral nutrisyon, Sistatin-C, N-asetil- β -D glukozaminidaz, Glutathione-S transferaz π , Beta 2 mikroglobulin

SUMMARY

Aim: We aimed to investigate the effects of total parenteral nutrition (TPN) on the renal functions of the preterm newborns. For this purpose, we planned to measure the serum levels of cystatin C, urine levels of N-acetyl- β -D glucosaminidase, β 2 microglobuline and glutathione-S transferase π in the patients having TPN and control patients and compared the renal functions of this two groups.

Material and method: The study group consisted of the patients, born within the 28-34th gestational week, being followed in the prematurity intensive care unit and having TPN and enterally nourished controls. The way of birth, sex, height, weight, presence of respiratory distress syndrome, early and late neonatal sepsis, aminoglycoside treatment of the study group were evaluated. Maternal PROM (premature rupture of membrane), UTI (urinary tract infection) , preeclampsia/eclampsia and diabetes status were recorded. Patients having TPN earlier than three days of age, having TPN less than 10 days and died in the early period were excluded from the study. All of the patient and controls

serum cystatine C, glucose, BUN (blood urea nitrogen), creatinine, uric acid, total protein, albumin, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), sodium, potassium, calcium, phosphorus, urinary N-acetyl- β -D glucosaminidase, glutathione-S transferase π , β 2 microglobuline, sodium, creatinine, density, pH were studied.

Results: Serum cystatine C ($p < 0.001$), urinary β 2 microglobuline ($p < 0.001$), NAG ($p < 0.001$), GST π ($p < 0.001$) of the TPN group were significantly higher than the enterally nourished control group.

Conclusions: This study showed the negative effects of the TPN on the renal functions.

Keywords: Prematurity, Total parenteral nutrition, Cystatine-C, N-acetyl- β -D glucosaminidase, Glutathione-S transferase π , β 2 microglobuline

KAYNAKLAR

1. Guignard JP. Renal morphogenesis and development of renal function In: Taeusch HW, Ballard RA, eds. Avery's Diseases of the Newborn. Philadelphia, WB Saunders Company, 1988; 1123-1130.
2. Sever L. Yenidoğanın böbrek ve üriner sistem hastalıkları. In: Dağoğlu T, ed. Neonataloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd, 2000; 603-622.
3. Kher KK. Neonatal renal function. In: Kher KK, Makker SP, eds: Clinical Pediatric Nephrology. Singapore, Mc-Graw-Hill, Inc, 1992; 727-743.
4. Strauss J, Daniel SS, James S. Postnatal adjustment in renal function. Pediatrics 1981; 68: 802-808.
5. Robillard JE, Smith FG. Developmental aspects of renal function during fetal life. In: Edelmann CM, ed. Pediatric Kidney Disease. Boston, Little, Brown and Company, 1992; 3-18.
6. Corey HE, Spitzer A. Renal Blood flow and glomerular filtration rate during development. In: Edelmann CM, ed. Pediatric Kidney Disease. Boston. Little, Brown and Company, 1992; 49-77.
7. Blackburn ST, Loper DL. The renal system and fluid and elektrolyte homeostasis. In: Blackburn ST, Loper DL, eds. Maternal, Fetal and Neonatal Physiology. Mexico: WB. Saunders Company, 1992; 336-378.
8. Battaglia FC, Frazier TM, Helleggers AE. Obstetric and pediatric complications of juvenile pregnancy. Pediatrics 1963; 32: 902-910.
9. Lubchenco L, Hansman C, Boyd E: Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. Pediatrics 1966; 37: 403-408.
10. American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists: Obstetric and medical complications. In Gilstrap LC, Oh W, Greene MF, et al (eds): Guidelines for Perinatal Care (5th ed). Elk Grove Village, IL, 2002,163–185.
11. Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics: Age terminology during the perinatal period. Pediatrics 2004; 114: 1362-1364.
12. Sapsford AL. Human milk and enteral nutrition products, in Groh-Wargo S, Thompson M, Cox J (ed) Nutritional care for high risk newborns. Chicago: Precept press 2000; 265-302.

- 13.** Kunz C, Rodriguez-Palmero M, Koletzko B, Jensen R. Nutritional and biochemical properties of human milk, Part I: General aspects, proteins, and carbohydrates. *Clin Perinatol.* 1999; 26: 307-333
- 14.** Anderson GH, Atkinson SA, Bryan MH Energy and macronutrient content of human milk during early lactation from mothers giving birth prematurely and at term. *Am J Clin Nutr.* 1981; 34: 258-265.
- 15.** Lonnerdal B, Forsum E, Hambraeus L. A longitudinal study of the protein content of human milk from well-nourished wedish mothers. *Nutr Metab.* 1977; 21: 106-109.
- 16.** Lawrence RA, Lawrence RM, eds. *Breastfeeding: A guide for the medical profession.* 5th ed. St. Louis: Mosby, 1999; 95-158,45.
- 17.** Innis SM. Human milk and formula fatty acids. *J Pediatr.* 1992; 120: 56-61.
- 18.** Lucas A. Enteral nutrition. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy R, Zlotkin S, eds. *Nutritional Needs of the Preterm Infant: Scientific Basis and Practional Guidelines.* Baltimore: Williams and Wilkins; 1993; 209-223.
- 19.** Wauben IP, Atkinson SA, Grad TL, Shah JK, Paes B. Moderate nutrient supplementation of mother's milk for preterm infants supports adequate bone mass and shortterm growth: a randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 1998; 67: 465-472.
- 20.** American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Iron fortification of infant formulas. *Pediatrics.* 1999; 104:119-123.
- 21.** Kashyap S, Okamoto E, Kanaya S, Zucker C, Abildskov K, Dell RB, Heird WC. Protein quality in feeding low birth weight infants: a comparison of whey-predominant versus casein-predominant formulas. *Pediatrics.* 1987; 79: 748-755.
- 22.** Lindberg T, Engberg S, Sjoberg LB, Lonnerdal B. In vitro digestion of proteins in human milk fortifiers and in preterm formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998; 27: 30-36.
- 23.** Duritz G, Oltorf C. Lactobezoar formation associated with high-density caloric formula. *Pediatrics.* 1979; 63: 647-649.
- 24.** Fairey AK, Butte NF, Mehta N, Thotathuchery M, Schanler RJ, Heird WC. Nutrient accretion in preterm infants fed formula with different protein:energy ratios. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997; 25: 37-45.
- 25.** Hamosh M, Mehta NR, Fink CS, Coleman J, Hamosh P. Fat absorption in premature infants: medium-chain triglycerides and long-chain triglycerides are absorbed from Formula at similar rates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991; 13: 143-149.

- 26.** American Academy of Pediatrics. Formula feeding of preterm infants. In: Kleinman RE; ed. Pediatric Nutrition Handbook, 4 th ed. Elk Grove Village, Ill. AAP. 1998; 29.
- 27.** Gibson RA, Makrides M, Neumann MA, Simmer K, Mantzioris E, James MJ. Ratios of linoleic acid to alpha-linolenic acid in formulas for term infants. *J Pediatr.* 1994; 25: 48-55.
- 28.** Leach JL, Baxter JH, Molitor BE, Ramstack MB, Masor ML. Total potentially available nucleosides of human milk by stage of lactation. *Am J Clin Nutr.* 1995; 61: 1224-1230.
- 29.** Gaull GE. Taurine in pediatric nutrition: review and update. *Pediatrics.* 1989; 83: 433-442.
- 30.** Brown KH, Perez F, Peerson JM, Fadel J, Brunsgaard G, Ostrom KM, MacLean WC Jr. Effect of dietary fiber (soy polysaccharide) on the severity, duration, and nutritional outcome of acute, watery diarrhea in children. *Pediatrics.* 1993; 92: 241-247.
- 31.** Shenai JP, Jhaveri BM, Reynolds JW, Huston RK, Babson SG. Nutritional balance studies in very low-birth-weight infants: role of soy formula. *Pediatrics.* 1981; 67: 631.
- 32.** Troche B, Harvey-Wilkes K, Engle WD, Nielsen HC, Frantz ID 3rd, Mitchell ML, Hermos RJ. Early minimal feedings promote growth in critically ill premature infants. *Biol Neonate.* 1995; 67: 172-181.
- 33.** de Ville K, Knapp E, Al-Tawil Y, Berseth CL. Slow infusion feedings enhance duodenal motor responses and gastric emptying in preterm infants. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68: 103-108.
- 34.** Grant J, Denne SC. Effect of intermittent versus continuous enteral feeding on energy expenditure in premature infants. *J Pediatr.* 1991; 118:928-932.
- 35.** Blondheim O, Abbasi S, Fox WW, Bhutani VK. Effect of enteral gavage feeding rate on pulmonary functions of very low birth weight infants. *J Pediatr.* 1993;122:751-755.
- 36.** Wessel JJ. Feeding methodologies, In Groh-Wargo S,Thompson M, Cox J (ed) *Nutritional Care for High-Risk Newborns.* Chicago: Precept Press, 2000; 321-339.
- 37.** Hay WW Jr. Nutritional needs of the extremely low-birthweight infant. *Semin Perinatol.* 1991; 15: 482-492.
- 38.** Groh-Wargo S. Recommended enteral nutrient intakes. In Groh-Wargo S, Thompson M (ed): *Nutritional Care for High-Risk Newborns.* 3rd edition. Chicago: Precept Press, 2000; 231-263.

- 39.** Tsang RC, Uauy R, Lucas A, Zlotkin S, eds. Nutritional needs of the preterm infant: Scientific Basis and Practical Guidelines. Baltimore: Williams and Wilkins 1993; 288-295.
- 40.** Nutrition Committee, Canadian Paediatric Society. Nutrient needs and feeding of premature infants. CMAJ. 1995; 152:1765-1785.
- 41.** American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Nutritional needs of preterm infant. Pediatric Nutrition Handbook 4th ed. Elk Grove Village AAP, 1998; 55-87.
- 42.** Koo WW, Walters J, Bush AJ, Chesney RW, Carlson SE. Dual-energy X-ray absorptiometry studies of bone mineral status in newborn infants. J Bone Miner Res. 1996; 11: 997-1002.
- 43.** Olson JA. Upper limits of vitamin A in infant formulas, with some comments on vitamin K. J Nutr. 1989; 119: 1820-1824.
- 44.** Committee on Nutrition of the Preterm Infant, European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Nutrition and feeding of preterm infants. Acta Paediatr Scand Suppl. 1987; 336: 1-14.
- 45.** Cuthbertson D. Historical background to parenteral nutrition. Acta Chir Scand 1980; 498(suppl):1-11.
- 46.** Dudrick SJ. The genesis of intravenous hyperalimentation. J Parent Ent Nutr 1977; 1: 23-29.
- 47.** Falcon RA, Warner BW. Pediatric parenteral nutrition. In: Rambeau JL, Rolandelli L (eds), Clinical Nutrition. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001; 476-496.
- 48.** Wretling A. Parenteral nutrition. Nutr Rev 1981; 39: 257-265.
- 49.** American Academy of pediatrics, Committee on Nutrition. Commentary on parenteral nutrition. Pediatrics 1983; 71: 547-552.
- 50.** Kudsk KA. Current aspects of mucosal immunology and its influence by nutrition. Am J Surg 2002; 183:390-398.
- 51.** Neu J. Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants. Am J Clin Nutr 2007; 2: 6295–6345.
- 52.** Valentine CJ, Puthoff TD. Enhancing parenteral nutrition therapy for the neonate. Nutr Clin Pract 2007; 4: 369-377.
- 53.** Schulman RJ, Philips S. Parenteral nutrition in infants and children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 5: 587-607.

- 54.** Axelrod D, Kazmerski K, Iyer K. Pediatric enteral nutrition. *JPEN J parenter Enteral Nutr* 2006; 1(Suppl): 21-26.
- 55.** Mascarenhas MR, Kerner JA, Stallings VA. Parenteral and enteral Nutrition. Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*, Hamilton: B.C. Decker Inc: 2000; 1705-1727.
- 56.** ASPEN Board of Directors. Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adults and Pediatric Patients. *J Parent Ent Nutr* 1993; 17 (suppl):27-49.
- 57.** Houmont D, Deckelbaum RJ, Richelle M, et al. Plasma Lipid and plasma lipoprotein concentrations in low birth weight infants given parenteral nutrition with twenty or ten percent lipid emulsion. *J Pediatr* 1989; 115: 787-793.
- 58.** Krohn K, Koletzko B. Parenteral lipid emulsions in pediatrics. *Curr Opin Clin Nutr Care* 2006; 9: 319-323.
- 59.** Bell SG. Immunomodulation Part IV: Glutamine. *Neonatal Netw* 2006; 6: 439-443.
- 60.** Grene HL, Hambridge KM, Schanler R, et al. Guidelines for the use of vitamins trace elements, calcium, magnesium and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition. Report of the Subcommittee on Pediatric Parenteral Nutrition. Requirements from the Committee on Clinical Practice Issues of the American Society of Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 1324-1342.
- 61.** Nidess R, Koch WE, Fried FA, McFarland E, Mandell J. Development of the embryonic murine kidney in normal and congenital polycystic kidney disease: characterization of a proximal tubular degenerative process as the first observable light microscopic defect. *J Urol*. 1984; 131:156–162.
- 62.** Saxen L, Sariola H, Lehtonen E. Sequential cell and tissue interactions governing organogenesis of the kidney. *Anat Embryol*. 1986; 175:1–6.
- 63.** Patrick C. Walsh, Alan B. Retik, E. Daracott Vaughan, Alan J. Wein. *Cambell Üroloji Pediatrik*. Glassberd K, Renal Disgenezi ve Böbreğin Kistik Hastalığı Sekizinci baskı 2005; 1927–1931.
- 64.** Sadler TW. *Langman’s Medikal Embrioloji*, Sadler TW. Ürogenital Sistem Embriyolojisi, Yedinci baskı 1995; 260–271.
- 65.** Orhan Kuran. *Sistemik Anatomi*. Kuran O, Ürogenital Sistem Anatomisi. 1976; 489–499.
- 66.** Richard S. Snell. *Klinik Anatomi*. Snell SR, Ürogenital Sistem Anatomisi: Beşinci baskı, 1997; 224–226.

- 67.** William F. Ganong. *Tıbbi Fizyoloji Cilt II*, Öner G. Boşaltım Sistemi Fizyolojisi: Onyedinci baskı 1996; 857–896.
- 68.** Zeidel ML. Hormonal regulation of inner medullary collecting duct sodium transport. *Am J Physiol.* 1993; 265: 159–173.
- 69.** DiBona GF. Neural control of renal tubular solute and water transport. *Miner Electrolyte Metab.* 1989; 15: 44–50.
- 70.** Rector FC Jr. Sodium, bicarbonate, and chloride absorption by the proximal tubule. *Am J Physiol.* 1983; 244: 461–471.
- 71.** Schafer JA, Robert F. Pitts Memorial Lecture. Mechanisms coupling the absorption of solutes and water in the proximal nephron. *Kidney Int.* 1984; Apr;25: 708–716.
- 72.** Guignard JP, Drukker A. Clinical neonatal nephrology. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, eds. *Pediatric Nephrology*. Pennsylvania, Lippincott Williams&Wilkins, 1999; 1051-1066.
- 73.** Gallini F, Maggio L, Romagnoli C Marrocco G, Tortorolo G, Progression of renal function in preterm neonates with gestational age \leq 32 weeks. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 119-124.
- 74.** Siegel SR, William OH. Renal function as a marker of human fetal maturation. *Acta Pediatr Scand* 1976; 65: 481-485.
- 75.** Bueva A, Guignard JP. Renal function in preterm neonates. *Pediatr Res* 1994; 36:572-527.
- 76.** Brion LP, Fleischman AR, McCarton C, Schwartz GJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in low birth weight infants during the first year of life: noninvasive assessment of body composition and growth. *J Pediatr* 1986; 109:698–707.
- 77.** Mial LS, Henderson MJ, Turner AJ, Brownlee KG, Brocklebank JT, Newel SJ, et al. Plasma creatinine rises dramatically in the first 48 hours of life in preterm infants. *Pediatrics* 1999; 104: 76.
- 78.** Bauer R, Walter B, Ihring W, Kluge H, Lampe V, Zwiener U. Altered renal function in growth-restricted newborn piglets. *PediatrNephrol* 2000; 14: 735-739.
- 79.** Smelie JM: The DMSA scan and intravenous urography in the detection of renal scarring. *Pediatr Nephrol* 1989; 3: 6-8.
- 80.** Kincaid-Smith P: Glomerular lesions in atrophic glomerulonephritis, in *Reflux Nephropathy*, edited by Hodson J. Kincaid-Smith P, New York, Masson, 1979; 268.

- 81.** Burkens R.L, Sherrod A.E: Serum beta - 2 microglobulin levels in homosexual men with AIDS and persistent, generalized lymphadenopathy. *Cancer* 1986; 57: 2190.
- 82.** Bianchi C, Donadio C, Tramonti G, Consani C, Lorusso P, Rossi G. Reappraisal of serum beta 2-microglobulin as marker of GFR. *Ren Fail* 2001; 23(3-4):419-429.
- 83.** Child J.A, Spati B.: Serum beta 2 mikroglobulin and C-reactive protein in the monitoring of lymphomas. *Cancer* 1980; 45: 318.
- 84.** Goebel FD, Schmeidl T, Fuessl HS, Vogel S. Early detection of diabetic nephropathy: serum beta 2-microglobulin. [Article in German] *Klin Wochenschr* 1983; 61(23):1209-1215.
- 85.** Hong CY, Chia KS. Markers of Diabetic Nephropathy *Journal of Diabetes and its Complications* 1998; 12: 43-60.
- 86.** Parving HH, Andersen AR, Smidt UM. Monitoring progression of diabetic nephropathy. *Ups J Med Sci* 1985; 90(1):15-23.
- 87.** Mojiminiyi OA, Abdella N. Evaluation of sistatin C and B-2 microglobulin as markers of renal function in pations with type 2 diabetes mellitus *Journal of Diabetes and its complications* 2003; 17: 160-168.
- 88.** Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, Vera M, Piera C, Darnell A. Serum sistatin C as a new marker for non-invasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J of kidney diseases* 2000; 36:29-34.
- 89.** Mussap M, Vestra MD, Fioretto P, Saller A,Varagnolo M, Nosadini R, Plebani M. Sistatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients *Kidney Int* 2002; 61: 1453-1461.
- 90.** Randers E, Erlandsen EJ. Serum sistatin C as an endogenous marker of the renal function– review *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 389-395.
- 91.** Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Bricon TL, Martinez- Bru C, Grubb A. Sistatin C as a marker of GFR- history, indications, and future research. *Clin Biochemistry* 2005; 38: 1- 8.
- 92.** Laterza OF, Price CP, Scott MG. Sistatin C: An improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002; 48: 699-707.
- 93.** Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, Vera M, Piera C, Darnell A. Serum sistatin C as a new marker for non-invasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J of kidney diseases* 2000; 36: 29-34.

- 94.** Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO Price CP. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: A more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine *Kidn Int* 1995; 47: 312-318.
- 95.** Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C *Kidney Int* 2003; 63: 1944- 1947.
- 96.** Wiesli P, Schwegler B, Spinass JS, Schmid C. Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function *Clin Chim Acta* 2003; 338: 87- 90.
- 97.** Jayagopal V, Keevil BG, Atkin SL, Jennings PE, Kilpatrick ES. Paradoxical changes in cystatin C and serum creatinine in patients with hypo and hyperthyroidism. *Clin Chem* 2003; 49: 680- 681.
- 98.** Hayes JD, Strange RC. Potential contribution of the glutathione S-transferase supergene family to resistance to oxidative stress. *Free Radic. Res. Commun.* 1995; 22: 193–207.
- 99.** Owuor ED, Kong AN. Antioxidants and oxidants regulated signal transduction pathways. *Biochem. Pharmacol.* 2002; 64: 765–770.
- 100.** Whalen R, Boyer T.D. (1998). Human Glutathione S-Transferases. *Sem Liver Dis*, Vol.18, No.4.
- 101.** Sundberg AGM, Appelkvist EL, Backman L, Dallner G. Quantitation of glutathione transferase-pi in the urine by radioimmunoassay. *Nephron* 1994; 66: 162–169.
- 102.** Sundberg AGM, Appelkvist EL, Backman L, Dallner G. Urinary π -class glutathione transferase as an indicator of tubular damage in the human kidney. *Nephron* 1994; 67: 308–316.
- 103.** Sundberg AGM, Nilsson R, Appelkvist EL, Dallner G. ELISA procedures for the quantitation of glutathione transferases in the urine. *Kidney Int.* 1995; 48: 570-575.
- 104.** Branten AJW, Mulder TPJ, Peters WHM, Assmann KJM, Wetzels JFM. Urinary excretion of glutathione S transferases alpha and pi in patients with proteinuria: reflection of the site of tubular injury. *Nephron* 2000; 85: 120–126.
- 105.** Westhuyzen J, Endre ZH, Reece G, Reith DM, Saltissi D, Morgan TJ. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 543–551.
- 106.** Furuhashi N, Shiba K. and Naro N: N acetyl β -D- glucosaminidase, *Nippon Rinsho* 1995; 53(5): 1267-1276.

- 107.** Price. R.G: Measurement of N acetyl β -D-glucosaminidase and its isoenzymes in urine methods and clinical applications, Eur. J. Clin. Biochem. 1992; 30: 693-705.
- 108.** Brien J.F.O: The lysosomal enzymes, In “ Tietz Textbook of Clinical Chemistry” Ed. Burtis C.A. and Ashwood E.R, W.B. Saunders, second ed., London, 1994: 2149-2159.
- 109.** Price R.G, Dance N, and Edwards B: The excretion of N acetyl β -D-glucosaminidase and β -D- galactosidase following surgery to the kidney, Clin. Chim. Acta. 1972; 27: 65-72.
- 110.** Gibey R, Dupond J.R. and Henry J.D: Urinary N acetyl β -D-glucosaminidase (NAG) isoenzyme profiles: a tool for evaluating nephrotoxicity of aminoglycosides and cephalosporins, Clin. Chim. Acta. 1984; 137: 1-11.
- 111.** Mozer J.L, Gibey R, Dupond J.L. and Henry J.C: Influences des aminoglycosides sur l' active de la N acetyl β -D- glucosaminidase(NAG) urinaire et de ses isoenzymes, Pathol. Biol. 1988; 327: 230-234.
- 112.** Guignard J-P, Drukker A Why newborn infants have a high plasma creatinine? [electronic article] Pediatrics 1999: 103:49.
- 113.** Sonntag J, Pronkel B, Waltz S Serum creatinine concentration, urinary creatinine excretion and creatinine clearance during the first 9 weeks in preterm infants with a birth weight below 1500 g. Eur J Pediatr 1996: 155: 815–819.
- 114.** Matos P, Duarte-Silva M, Drukker A, Guignard J-P Creatinine reabsorption by the newborn rabbit kidney. Pediatr Res 1998: 44: 639–641.
- 115.** Spitzer A, Aperia A The renal transport of sodium and chloride. In: Edelman S (ed). Pediatric kidney diseases. Little Brown, Boston, 1992: 93–126.
- 116.** Feld L Renal transport of sodium during early development. In: Polin R, Fox W (eds) Fetal and neonatal physiology. WB Saunders, Philadelphia, 1992: 1211–1222.
- 117.** Köksal N, Bayram M, Baytan B. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyon tedavisi gören yenidoğanların retrospektif değerlendirilmesi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 28: 1-4.
- 118.** Sarıcı SÜ, Yurdakök M, Naçar N, Korkmaz A, Yiğit Ş, Tekinalp G. Yenidoğan bebeklerde respiratuvar distress sendromunun tedavisinde iki farklı doğal surfaktan preparatının klinik etkinliklerinin karşılaştırılması. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004; 47: 161-166.

- 119.** Yeung CY, Lee HC, Huang FY, Wang CS. Sepsis during total parenteral nutrition: exploration of risk factors and determination of the effectiveness of peripherally inserted central venous catheters. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 135-142.
- 120.** Bos AP, Tibboel D, Hazebroek FWJ, Bergmeijer JH, vanKalsbeek EJ, Molenaar JC. Total parenteral nutrition associated cholestasis: a predisposing factor for sepsis in surgical neonates? *Eur J Pediatr* 1990; 149: 351-353.
- 121.** Jacquemin E, Maurage C, Borderon JC. Early cholestasis in premature infants receiving total parenteral nutrition: a possible consequence of shock and hypoxia. *Eur J Pediatr Surg* 1995; 5: 259-261.
- 122.** Shou J, Lappin J, Minnard t, Daly JM. Total parenteral nutrition, bacterial translocation, and host immune function. *Am J Surg* 1994; 167:145-150.
- 123.** Ang SD, Daly JM. Potential complications and monitoring of patients receiving total parenteral nutrition. In: Rombeau JL, Caldwell MD, eds. *Clinical Nutrition*. Philadelphia: WB Saunders, 1986:331-343.
- 124.** Van Way III CW, Allen JA. Intravenous nutrition. In: Van Way CW, ed. *Handbook of surgical nutrition*. Philadelphia: JB Lippincort, 1992: 73-92.
- 125.** Fischer JE. Metabolism in surgical patients: Protein, carbohydrate, and fat utilization by oral and parenteral routes. In: Sabiston Jr DC, ed. *Textbook of surgery: The biological basic of modern surgical practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1986:116-145.
- 126.** Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. *Respir Care* 2003; 48: 279-286.
- 127.** Whitsett JA, Pryhuber GS, Rice WR. Acute respiratory disorders. In: Avery GB, MacDonald MG (eds). *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 1999: 505-515.
- 128.** McCowan LM, Buist RG, North RA, Gamble G. Perinatal morbidity in chronic hypertension. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996; 103(2):123-129.
- 129.** Bronses IA. Morphological changes in uteroplacental bed, in pregnancy hypertension *Clin. Obstet gynecol*, 1977;4: 573-593.
- 130.** Molina M, Casanueva V, Perez R, Ferrada C, Cisternas J, Cid L, et all. Impact of hypertensive disease of pregnancy on intrauterine growth retardation. *Rev Med Chil*. 1998; 126(4):375-382.
- 131.** Özkinay E, Kazandı M. Preeklampsi. İçerisinden: Beksaç M.S, Demir N, Koç A, Yüksel A. *Obstetrik maternal fetal tip ve perinatoloji*. Medikal nobel Ankara-2001, 625-652.

- 132.** Kaya E. Gebelik hipertansiyonu preeklampsi-eklampsi. İçerisinden: Beksaç M.S, Demir N, Koç A, Yüksel A. Obstetrik maternal fetal tip ve perinatoloji. Medikal nobel Ankara-2001, 661-675.
- 133.** Salafia C, Shiverick K: Cigarette smoking and pregnancy II: vascular effects. *Placenta*. 1999; 20(4):273-279.
- 134.** Fernandez Jonusas S, Ceriani Cernadas JM. The effects of arterial hypertension during pregnancy on birth weight, intrauterine growth retardation and neonatal evolution. A matched case-control study. *An Esp Pediatr*. 1999; 50(1): 52-56.
- 135.** Osmanağaoğlu T, Cengizoğlu B, Ünsal M, Varol S, Ünal O. Gebelik ve hipertansiyonda maternal ve perinatal mortalite ve morbidite. *Perinatoloji Dergisi* 1995; 3: 44-46.
- 136.** Kesim M, Karlık I, Erdoğan H. Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon olgularının değerlendirilmesi. *Perinatoloji Dergisi* 1994; 2: 219-234.
- 137.** Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, et al. The preterm prediction study: A clinical risk assessment system. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1885-1895.
- 138.** Weiner CP, Renk K, klugman M: The therapeutic efficacy and cost-effectiveness of agresive tocolysis for premature labor associated with premature rupture of the membranes. *Am J Obstetric Gynecol* 1988; 159: 216-222.
- 139.** Flynn F.V: Assesment of renal function: Selected developments, *Clin. Biochemistry* 1990; 23: 49-54.
- 140.** Mansell M.A, Zyroyannis P.N, Jones N.F. and Marson W.S. *N*-acetyl- β -D-glucosaminidase: A new approach to the screening of hypertensive patients for renal disease, *Lancet* 2: 1978; 803–805.
- 141.** Whiting P.H, Ross I.S. and Borthwick I.J, *N*-acetyl- β -D-glucosaminidase levels and diabetic microangiopathy, *Clin Chim Acta* 97: 1979; 191–195.
- 142.** Hultberg B. Urinary excretion of β -hexosaminidase in different forms of proteinuria, *Clin Chim Acta* 1980: 108: 195–199.
- 143.** Gibey R. Dupond J.L, Alber D, Leconte des Floris R. and Henry J.C. Predictive value of urinary *N*-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), alanine aminopeptidase (AAP) and β -2-microglobulin (β_2 M) in evaluating nephrotoxicity of gentamicin, *Clin Chim Acta* 1981; 116: 24–34.
- 144.** Wellwood J.M, Davies D, Leighton M. and Thompson A.E. Urinary *N*-acetyl- β -glucosaminidase assay in renal transplant recipients, *Transplantation* 1978: 26: 396–400.

- 145.** Randers E, Kristensen JH, Erlandsen EJ, Danielsen H Serum cystatin C as a marker of the renal function. *Scand J Clin Lab Invest.* 1998 Nov; 58 (7): 585-592.
- 146.** Armangil D, Yurdakök M, Canpolat FE, Korkmaz A, Yiğit Ş, Tekinalp G Determination of reference values for plasma cystatin C and comparison with creatinine in premature infants *Pediatric Nephrology* 2008 Dec 1 volume 23, 11: 2081–2083.
- 147.** Perlman JM, Tack ED, Martin T, Shackelford G, Amon E. Acute systemic organ injury in term infants after asphyxia. *Am J Dis Child* 1989;143:617-620.
- 148.** Fernandez F, Barrio V, Guzman J, Huertas MD, Zapatero M, de Miguel MD, Mallol J. Beta-2-microglobulin in the assessment of renal function in full term neonates following perinatal asphyxia. *J Perinat Med* 1989: 17; 453-459.
- 149.** Sami AH, Rosnick BP. Early identification of renal problems in patients receiving chronic lithium treatment. *Am J Psychiatry* 1987: 144 (5): 670-2.
- 150.** Fields BL, Sollinger HW, Glass NR, Carlson IH, Bezler FO: Creatinine and B2-microglobulin as predictors of rejection. *Transplant Proc* 1984: 16; 1591-1593.
- 151.** Sethi K, Diamond L: Aminoglycoside nephrotoxicity and its predictability. *Nephron* 1981 27: 265-270.
- 152.** Tsukahara H, Toyo-Oka M, Kanaya Y, Ogura K, Kawatani M, Hata A, Hiraoka M, Mayumi M. Quantitation of glutathione S transferase- π in the urine of preterm neonates *Pediatrics International* 2005: 47; 528–531.
- 153.** Amanda J.W. Branten, Theo P.J. Mulder, Wilbert H.M. Peters, Karel J.M. Assmann, Jack F.M. Wetzels Urinary Excretion of Glutathione S Transferases Alpha and Pi in Patients with Proteinuria: Reflection of the Site of Tubular Injury. *Nephron Journals* 2000: 85; 120-126.