

DOI: 10.4274/tpa.856



Erken doğmuş yenidoğanlarda total parenteral beslenmenin böbrek işlevleri üzerine etkileri

Effects of total parenteral nutrition on renal function in preterm neonate

Yılmaz Tabel, Mehmet Öncül*, Ilke Mungan Akın*, Aysun Bay Karabulut**, Ahmet Taner Elmas

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

**İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Özet

Amaç: Erken doğmuş yenidoğanlarda total parenteral beslenmenin böbrek işlevleri üzerine etkilerini değerlendirmek için; serumda sistatin C, idrarda β_2 mikroglobülin, glutatyon-S-transferaz π ve N-asetil β -D glükozaminidaz düzeylerini saptayarak, total parenteral beslenme alanlar ile enteral beslenen kontrol grubu hastaların böbrek işlevlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma; gestasyonel yaşları 28-34 hafta arasında olan 104 erken doğmuş hastada yapıldı. Total parenteral beslenen 50 (Erkek/Kız: 23/27 ve ortalama ağırlıkları 1258 \pm 212,3 g) ve enteral beslenen 54 (Erkek/Kız: 20/34 ve ortalama ağırlıkları 1608 \pm 206,1 g) erken doğan bebek bu çalışmaya alındı. Total parenteral beslenme alan grupta üçüncü günden sonra total parenteral beslenme başlanırken, minimal enteral beslenmeye ortalama 6,3 \pm 2,4 günlerde ve tam enteral beslenmeye ortalama 24,5 \pm 6,3 günlerde geçildi. Enteral yolla beslenen gruba ise birinci gün anne sütü orogastrik/nazogastrik sonda ile veya ağızdan başlandı. Tüm hastaların üçüncü ve 30. günlerdeki serumdaki sistatin C, glükoz, BUN, kreatinin, total protein, albümin, AST, ALT, ALP, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor ve idrardaki; N-asetil- β -D glükozaminidaz, glutatyon S-transferaz π , β_2 -mikroglobülin, sodyum, kreatinin, yoğunluk, pH ölçümleri değerlendirildi. Çalışma için etik kurul onayı alındı (2008/16).

Bulgular: Total parenteral beslenme alan hastalar ile enteral beslenen hastaların üçüncü gün değerleri arasında anlamlı fark yokken, 30. gündeki serum sistatin C, idrar β_2 mikroglobülin, glutatyon-S-transferaz π ve N-asetil β -D glükozaminidaz değerleri karşılaştırıldığında total parenteral beslenme grubunda enteral beslenenlere göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (p<0,05).

Çıkarımlar: Bu çalışma; total parenteral beslenmenin böbrekte glomerüler ve tübüler işlevler üzerine olumsuz etkilerinin olabileceğini ve bunun sistatin C, idrar β_2 mikroglobülin, glutatyon-S-transferaz π ve N-asetil β -D glükozaminidaz ile erkenden saptanabileceğini göstermesi bakımından anlamlı olmakla beraber, daha geniş serilerde ve daha "homojen" hasta gruplarında yapılacak çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. (*Türk Ped Arş 2012; 47: 247-52*)

Anahtar sözcükler: Böbrek işlevi, erken doğmuş bebek, glutatyon-S-transferaz π , N-asetil β -D glükozaminidaz, sistatin-C, total parenteral beslenme, β_2 mikroglobülin

Summary

Aim: The aim of this study was to establish serum sistatine C, urine β_2 microglobulin, glutathione-S-transferase π and N-acetyly β -D glucosaminidase levels in order to evaluate the effect of total parenteral nutrition on renal function in premature infants. In addition, we aimed to compare the renal functions between premature infants receiving total parenteral nutrition and control groups receiving enteral feeding.

Material and Method: A hundred four premature infants with a gestational age between 28 and 34 weeks were included in the study. The parenteral nutrition group consisted of 50 infants (male/female; 23/27 and mean weight 1258 \pm 212.3 g) and the enteral nutrition group consisted of 54 infants (male/female; 20/34 and mean weight 1608 \pm 206.1 g). In the parenteral nutrition group; total parenteral group nutrition was initiated on the 3rd day in the enteral nutrition group, minimal enteral nutrition was started on a mean of 6.3 \pm 2.4 days and total enteral nutrition was started on a mean of 24.5 \pm 6.3 days. Breastmilk was given orally or by orogastric/nasogastric tube at first day of life in the enteral group. On the 3rd and 30th day of life, blood samples of all patients were obtained for evaluating biochemical parameters and cystatin C and urine samples were obtained for evaluation of N-acetyl β -D glucosaminidase, glutathione-S-transferase π , β_2 microglobulin, sodium, creatinin levels, density and pH of the urine. The study was approved by the ethics commite (2008/16).

Results: When we compared the patients who received total parenteral nutrition and enteral nutrition on the 3rd and 30th days, serum cystatin C, urinary β_2 microglobulin, glutathione-S-transferase π and N-acetyl- β -D glucosaminidase excretions were similar on the 3rd day however were significantly higher on the 30th day in samples of the patients receiving total parenteral nutrition (p<0.05 for each parameter on each day).

Conclusions: This study shows that total parenteral nutrition in premature infants can have adverse effects on glomerular and tubular functions of the kidney which can be manifested at an early time with cystatin C, β_2 microglobulin, glutathione-S-transferase π and N-acetyl β -D glucosaminidase. (*Türk Arch Ped 2012; 47: 247-52*)

Key words: Cystatin C, glutathione-S-transferase π , N-acetyl β -D glucosaminidase, preterm, renal function, total parenteral nutrition, β_2 microglobulin

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Yılmaz Tabel, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

E-posta: yilmaztabel@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 30.12.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 30.07.2012

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing

Giriş

Yenidoğan dönemi organizmanın intrauterin hayattan dış ortama uyum sağlamaya çalıştığı geçiş dönemidir. Bu dönemde yenidoğan bebeklerin vücut işlevleri tam gelişmemiş olduğundan tüm sistemleri içeren fizyolojik ve biyokimyasal değişiklikler meydana gelir. Erken doğum ise annenin son adet tarihinin ilk gününden başlayarak bebeğin 37 haftadan önce doğması olarak tanımlanır (1). Nefronlar 32. haftadan sonra sayıca normale erişmekle birlikte kısa ve işlevsel olarak olgunlaşmamıştır, böbrek damarlarının gelişimi tamamlanmamıştır ve böbrek kan akımı çok düşüktür (2). Buna bağlı olarak yenidoğan bebeklerde böbrek işlevlerinin bozulması daha kolay olmaktadır. Özellikle erken doğmuş bebeklerde böbrek olgunlaşmasının yeterli olmaması bu bebeklerin böbrek işlevlerinin daha hızlı bozulmasına sebep olmakta, total parenteral beslenme ile verilen yoğun dekstroz, elektrolit, lipit ve protein sıvıları da erken doğmuş bebeğin böbreğine ek bir yük getirmektedir.

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada serumda sistatin C, idrarda N-asetil β -D glükozaminidaz (NAG), β_2 mikroglobülin (β_2 M) ve glutatyon-S-transferaz π 'nin (GST π) böbrekte glomerüler, proksimal ve distal tübüler hasarı erken dönemde gösterdiği bildirilmiştir (3-8).

Bu çalışmada; total parenteral beslenme (TPB) alan ve enteral beslenen erken doğmuş bebeklerin böbrek glomerüler ve tübüler işlevlerini karşılaştırarak, TPB'nin böbrek üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu ileriye dönük çalışma; Ocak 2007-Temmuz 2008 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Prematüre Yoğun Bakım Birimi'nde, yatırılarak tedavi edilen ve gestasyonel yaşları 28-34 hafta arasında olan 104 erken doğmuş hasta üzerinde yapılmıştır. Total parenteral beslenen 50 (Erkek/Kız: 23/27) ve enteral beslenen 54 (Erkek/Kız: 20/34) erken doğmuş bebek bu çalışmaya dahil edildi. Gebelik yaşı Ballard skorlamasına göre yapıldı. Çalışmada bebeklerin yaşı doğum haftası olarak, doğum ağırlığı gram olarak belirtildi. Hastaların doğum şekli, cinsiyeti, boyu, kilosu, sıkıntılı solunum sendromu (SSS) olup olmadıkları, erken yenidoğan/ geç yenidoğan sepsis durumları, aminoglikozit grubu ilaç alıp almadıkları değerlendirildi. Ayrıca annede erken membran rüptürü (EMR), idrar yolu enfeksiyonu, preeklampsi/eklampsi ve diabetes mellitus (DM) gibi hastalıkların var olup olmadığı belirlendi. Total parenteral beslenme üçüncü günden önce başlanan, erken dönemde eksitus olan ve bu nedenle serum ve idrarları tam olarak toplanamayan, herhangi bir nedenle TPB'yi 10 günden az alan ve altta yatan üriner, patent duktus arteriyozus (PDA) gibi kalp anomalisi olan veya belirgin olarak sendromik hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmamız için 2008'de gözden geçirilmiş Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak İnönü Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 2008/16 no ile "Etik Kurul Onayı" ve tüm hastaların ailelerinden "bilgilendirilmiş gönüllü olur formu" alınmıştır.

Biyokimyasal değişkenler

Çalışmada TPB grubundaki tüm bebeklere TPB üçüncü günde başlandı (9). Tüm hastalara ilk gün kan şekeri takibine göre sadece dekstroz 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 protein ve 0,5 g/kg/gün olacak şekilde lipit desteği başlandı. Protein ve lipit içeriği yatışın yedinci gününde 3,5 g/kg/gün olacak şekilde 0,5-1 g/kg/gün artırıldı. Bu gruptaki hastaların TPB'lerine glutamin, vitamin ya da eser elementler katılmadı. Ayrıca enteral beslenen gruptaki hastalara da ek enteral ürünler verilmedi. Total parenteral beslenme alan ve enteral beslenen hastaların 30. gününde serum ve idrar örnekleri tekrar ayrıldı ve çalışma bu değişkenler ile yapıldı. Total parenteral beslenme alan ve enteral beslenen hastalardan serumda sistatin C, glükoz, BUN, kreatinin, ürik asit, total protein, albümin, AST, ALT, ALP, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor çalışılmak üzere venöz kan alındı. Biyokimyasal veriler hemen çalışılırken, sistatin C için kan alındıktan hemen sonra santrifüj edilerek -70 °C'de saklandı. N-asetil glükozaminidaz, GST π , β_2 M, Na, kreatinin, yoğunluk ve pH çalışılması için idrar örnekleri alındı. β_2 mikroglobülin ile idrar Na'sı, kreatinini, pH'ı ve yoğunluğu idrar alındıktan hemen sonra çalışıldı. N-asetil glükozaminidaz ve GST π içinse idrarlar alındıktan sonra buzdolabında -70 °C'de saklandı ve daha sonra (üç ay içerisinde) aşağıdaki yöntemlerle çalışıldı;

Sistatin C ve β_2 mikroglobülin; Dade behring Marburg GmbH, Germany model analizörde N Lateks Sistatin C kiti ve N Lateks β_2 mikroglobülin kiti ile nefelometrik yöntemle çalışıldı.

Glütatyon-S-transferaz π ; Brio Seac Radium company 50041 İtalya marka cihazla ve immünoyagnostik kiti ile mikroeliza yöntemiyle çalışıldı.

N-asetil β -D glükozaminidaz; Shimadzu UV-1201V Spectrophotometer Siemens marka cihazla ve "diazyme" kiti ile 505 nm dalga boyundaki kalibratöre karşı kalorimetrik yöntemle spektrofotometrik olarak çalışıldı.

İstatistiksel analizler

İstatistiksel hesaplamalar Scientific Package for Social Sciences (SPSS) bilgisayar paket programı kullanılarak yapıldı. Elde edilen verilerin yapısı dikkate alınarak ki-kare (sayısal 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

Demografik ve klinik veriler

Gestasyonel yaşları 28-34 hafta arasında değişen ve TPB alan 50 (Erkek/Kız: 23/27, ortalama boyları 36,9±2,7 cm ve ortalama ağırlıkları 1258±212,3 g) ve enteral beslenen 54 (Erkek/Kız: 20/34, ortalama boyları 40,9±2,2 cm ve ortalama ağırlıkları 1608±206,1 g) olmak üzere toplam 104 erken doğmuş bebek bu çalışmaya alındı. Her iki gruptaki hastalar arasında SSS, erken ya da geç yenidoğan sepsisi ve aminoglikozit kullanımı

açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Total parenteral beslenme alan grupta üçüncü günden sonra TPB başlanırken, minimal enteral beslenmeye ortalama $6,3\pm 2,4$ günlerde başlandı ve tam enteral beslenmeye ortalama $24,5\pm 6,3$ günlerde geçildi. Enteral yolla beslenen gruba birinci gün anne sütü ağızdan ya da sonda yolu ile başlandı. Tüm hastaların klinik ve demografik verileri Tablo 1'de toplu olarak verilmiştir.

Total parenteral beslenme alan ve enteral beslenen hasta gruplarının doğum öncesi ve doğum esnasındaki anne risk etmenlerine göre değerlendirilmesi Tablo 2'de verilmiştir.

Biyokimyasal veriler

Total parenteral beslenme alan hasta grubu ile enteral beslenen hasta grubu karşılaştırıldıklarında serum glüközu, BUN, total protein ve ürik asitin hem üçüncü hem de 30. gün değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Serum Na, Ca ve kreatininin üçüncü gün değerleri hasta grubunda anlamlı yüksek bulunurken ($p<0,005$), 30. gün değerleri arasında anlamlı fark

yoktu. Aynı şekilde serum albümin, AST, ALT, ALP, fosfor, K ve sistatin C'nin üçüncü gün değerleri arasında anlamlı fark yokken 30. günde hasta grubunda anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$).

Total parenteral beslenme alan hasta grubu ile enteral beslenen hasta grubu karşılaştırıldığında idrar pH'ı, yoğunluğu ve kreatinin değerlerinin üçüncü ve 30. gün değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. İdrar Na'sının üçüncü günlerdeki değerleri hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Serum sistatin C ve idrar β_2M , GST π ve NAG'ın üçüncü günlerdeki değerleri arasında anlamlı fark yokken, 30. gündeki değerleri hasta grubunda anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$).

Total parenteral beslenme alan ve enteral beslenen hasta gruplarının serum ve idrar biyokimyasal verilerine göre değerlendirilmesi Tablo 3'te, serum sistatin C ve idrar β_2M , GST π , NAG verileri Tablo 4'te verilmiştir.

Tartışma

Erken doğmuş bebekler doğum öncesi, doğum ve doğum sonrası risklerin yanısıra erken doğumun getirdiği sorunlarla da karşı karşıyadırlar. Zamanında doğmuş bebekler ile erken doğmuş bebekleri karşılaştıran çalışmalarda ilk 24 saat içerisindeki kreatinin atılımının zamanında doğan bebeklerde

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik verileri			
	Enteral n (%)	TPB n (%)	p
Gebelik haftası			
28-30 hafta	8 (14,8)	40 (80)	<0,05
30-32 hafta	22 (40,7)	8 (16)	<0,05
32-34 hafta	24 (44,5)	2 (4)	<0,05
Doğum kilosu (g)	1608 \pm 206,1 g	1258 \pm 212,3 g	<0,01
750-1000 g	0 (0)	5 (10)	
1000-1250 g	3 (5)	18 (36)	
1250-1500 g	18 (34)	24 (48)	
>1500 g	33 (61)	3 (6)	
Cinsiyet (Kız/Erkek)	34 (63)/20 (37)	27 (54)/23 (46)	>0,05
SSS	22 (44,4)	26 (52)	>0,05
Sepsis	39 (72,2)	40 (80)	>0,05
Aminoglikozit kullanımı	49 (90,7)	45 (90)	>0,05

SSS: Sıkıntılı solunum sendromu

Tablo 2. Anne risk etmenleri			
	Enteral n (%)	TPB n (%)	p
İYE	10 (18,5)	10 (20)	>0,05
EMR	18 (33,3)	19 (38)	>0,05
HT	11 (20,4)	23 (46)	0,01
Preeklampsi	9 (16,7)	13 (26)	>0,05
Eklampsi	0 (0)	9 (18)	0,04
DM	3 (5,6)	1 (2)	>0,05

TPB: Total parenteral beslenme, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, EMR: Erken membran rüptürü, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus

Tablo 3. Hastaların üçüncü ve 30. günlerdeki biyokimyasal değişkenleri				
	Gün	Enteral	TPB	p
BUN (mg/dL)	3	18,1 \pm 12,5	21,6 \pm 12	>0,05
	30	11,2 \pm 6,3	13,8 \pm 8	>0,05
Kreatinin (mg/dL)	3	0,93 \pm 0,24	1,0 \pm 0,2	0,009
	30	0,55 \pm 0,21	0,5 \pm 0,1	>0,05
Total protein (g/dL)	3	4,56 \pm 0,44	4,5 \pm 0,6	>0,05
	30	5,04 \pm 0,45	4,8 \pm 0,6	>0,05
Albümin (g/dL)	3	3,18 \pm 0,32	3,1 \pm 0,4	>0,05
	30	3,44 \pm 0,28	3,2 \pm 0,4	0,001
AST (U/l)	3	37,5 \pm 14,3	42,6 \pm 16,2	>0,05
	30	25,0 \pm 8,1	92,0 \pm 114,5	<0,001
ALT (U/l)	3	11,4 \pm 7,9	12,5 \pm 8,1	>0,05
	30	11,5 \pm 3,9	47,0 \pm 64,9	<0,001
ALP (U/l)	3	226,8 \pm 65,4	224,2 \pm 63,6	>0,05
	30	309,0 \pm 94,7	471,6 \pm 180,5	<0,001
Sodyum (mmol/l)	3	139,2 \pm 4,9	136,9 \pm 5	0,01
	30	137,9 \pm 2,7	137,2 \pm 3,1	>0,05
Potasyum (mmol/l)	3	4,8 \pm 0,7	4,3 \pm 0,7	>0,05
	30	4,7 \pm 0,7	4,3 \pm 0,7	0,004
Kalsiyum (mg/dL)	3	8,7 \pm 1,1	8,3 \pm 1,0	0,038
	30	9,7 \pm 0,8	9,5 \pm 0,8	>0,05
Fosfor (mg/dL)	3	4,9 \pm 1,9	4,9 \pm 2,1	>0,05
	30	6,3 \pm 1,4	5,3 \pm 1,9	0,001

Tablo 4. Hastaların üçüncü ve 30. günlerdeki serum sistatin C ve üriner β_2 M, GST π , NAG seviyeleri

	Gün	Enteral	TPB	p
Sistatin C (mg/L)	3	1,3±0,3	1,2±0,2	>0,05
	30	1,3±0,2	1,6±0,3	<0,001
Beta 2 mikroglobulin (mg/L)	3	5,2±3,9	3,8±1,9	>0,05
	30	4,1±3,1	10,6±7,3	<0,001
Glutatyon-S-transferaz π (ng/mL)	3	5,5±3,0	6,7±1,9	>0,05
	30	9,9±17,2	44,3±63,6	<0,001
N-asetil beta-D glükozaminidaz (μ g/L)	3	4,2±3,2	2,9±1,6	>0,05
	30	4,8±2,2	7,3±7,8	<0,001

daha iyi olduğu gösterilmiş ve erken doğmuş bebeklerdeki kreatinin yüksekliğinin olgunlaşmamış damar yapılarına bağlı olduğu belirtilmiştir (10,11).

Erken doğmuş bebeklerin tüm sistemlerindeki olgunlaşma eksikliği çoğu kez bu hastalara TPB verilmesine neden olmaktadır. Enteral beslenmeye göre TPB alan erken doğmuş bebeklerde yetersiz olan böbrek işlevlerinin daha da kötüleşeceğini varsayarak planladığımız bu çalışmada; özellikle serum sistatin C, idrar β_2 M, GST π ve NAG değerlerinin TPB alan grupta enteral beslenen gruba göre üçüncü güne göre 30. günlerde anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık. Bu bulgu; TPB'nin erken doğmuş bebeklerde böbrek işlevleri üzerine olumsuz etkilerini ve henüz oligo-anüri gelişiminden ve serum kreatinin değerlerinin artışından önce göstermesi açısından oldukça anlamlı bulunmuştur.

Erken doğmuş bebeklerde böbrek işlevlerinin olgunlaşmasının zamanında doğmuşlara göre daha yavaş olduğu ve bunun aminoglikozit kullanımı ile daha da arttığı saptanmıştır (12). Gibey ve ark. (13) zamanında ve erken doğmuş bebeklerin distal tübül işlevlerini karşılaştırdıkları çalışmada, Na tutulumunun zamanında doğmuş bebeklerde erken doğmuş bebeklere göre daha iyi olduğu ve aminoglikozit kullanımının erken doğmuş bebeklerde tübül işlevlerini ciddi şekilde kötüleştirirken Na emilimini de bozduğu saptanmıştır. Çalışmamızda hastalar aminoglikozit kullanımı yönünden değerlendirildiğinde TPB alan gruba enteral beslenen grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Bu bulgumuzun, böbrek işlevlerini kötüleştirme olasılığı olan aminoglikozit kullanımı açısından çalışma değerini düşürecek bir farklılık olmaması açısından önemli olduğunu düşünüyoruz.

Doğum ağırlığı ve gebelik haftasının düşük olması SSS'nin en önemli risk etmenidir. Diğer risk etmenleri ise erkek cinsiyet, sezaryen doğum ve çoğul gebeliktir (14). Sıkıntılı solunum sendromu, 28 hafta ve daha küçük erken doğmuş bebeklerde %60-80, 28-32 hafta arasında %50, 32-36 hafta arasında ise %15-30 oranında görülür (1,14). Sıkıntılı solunum sendromu saptanıp, sürfaktan ve mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde en ciddi erken komplikasyonlar arasında hava kaçakları, pnömoni, merkezi sinir sistemi kanamaları ve sepsis

yer almaktadır (1). Bu komplikasyonlara bağlı olarak bu hastalar daha uzun süre TPB almak zorunda kalmaktadır. Bizim çalışmamızda SSS oranı enteral beslenen hastalarda %44,4, TPB alanlarda %52 olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Toksinlerle veya diğer nedenlerle meydana gelen böbrek hasarının erken dönemde saptanmasında ve hastalığın seyrinin izlenmesinde girişimsel olmayan bir test olan NAG'in önemli bir rolü vardır. N-asetil glukozaminidaz, proksimal tübüllerde bulunmaktadır ve bu bölgenin işlevlerinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır (15). Bununla birlikte sıklıkla kullanılan böbrek işlev testlerine göre daha erken dönemde böbrekteki patolojik değişimlere koşut olarak idrardaki miktarında artış meydana gelmektedir (7). Bu amaçla hipertansiyon, DM, proteinüri, ilaçlara bağlı nefrotoksisite, böbrek nakli sonrası gelişen rejeksiyon gibi bazı hastalıklarda erken belirteç olarak güvenilir bir şekilde kullanılmaktadır (16-19). Erken ve zamanında doğmuş yenidoğanlarda yapılan çalışmalarda idrarla NAG atılımının böbrek tübüleri hasarı göstermede önemli belirteçlerden biri olduğu bildirilmektedir (20-24). Literatürde TPB alan erken doğan bebeklerde idrarla NAG atılımının ölçümü ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda TPB alan veya enteral beslenen erken doğmuş bebeklerin idrar NAG düzeyleri üçüncü ve 30. günlerde karşılaştırılmış ve enteral beslenen hastaların idrar NAG değerlerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır. Total parenteral beslenme alan grupta idrar NAG değerleri 30. günde üçüncü güne göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu sonuçla, TPB'nin böbrekler üzerindeki olumsuz etkisini göstermede idrar NAG düzeylerinin de kullanılabileceğini gösterdik.

Sistatin C, 122 aminoasitli, 13 kDa ağırlığında glikolize olmayan polipeptit yapısında bir sistein proteinaz inhibitörüdür. Tüm çekirdekli hücrelerde sabit bir hızda üretilir. Sistatin C'nin gün içerisinde belirgin bir ritmi yoktur. Sabit üretim hızı, glomerülden serbestçe süzülmesi, kreatininden farklı olarak vücut kas kitlesinden etkilenmemesi nedeniyle glomerül filtrasyon hızının değerlendirilmesi için daha duyarlı bir değişken olarak kabul edilmektedir (25). Newman ve ark. (26) 469 hastada yaptıkları çalışmada GFH'deki küçük değişiklikleri saptamada sistatin C'nin serum kreatininden daha iyi bir değişken olduğunu göstermişlerdir. Türkiye'den 108 erken doğmuş bebek üzerinde yapılan bir çalışmada sistatin C'nin böbrek işlevlerini değerlendirmek için seçenek olabileceği belirtilmiş ancak kreatinine göre üstünlüklerinin olup olmadığı değerlendirilememiş ve bu durumun olgu sayısının azlığına bağlı olduğu vurgulanmıştır (27). Çalışmamızda enteral beslenen hasta grubunda serum sistatin C düzeyinde üçüncü ve 30. günlerdeki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Total parenteral beslenme alan grupta ise serum sistatin C değerinin 30. günde daha yüksek olduğu saptandı ve istatistiksel anlamlı fark bulundu. Literatürde TPB'nin böbreklerde yaptığı hasarın göstergesi olarak serum sistatin C kullanımı ile ilgili çalışma bulunmamıştır. Bulgularımız TPB'nin böbrekler üzerine olumsuz etkisi olabileceğini, glomerüller

hasarın oligo-anürinin gelişmediği ve kreatinin yükselmediği erken dönemde sistatin C ile saptanabileceğini göstermiştir.

Beta-2 mikroglobülin çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunan HLA sınıf I molekülünün bir parçasıdır. HLA sınıf I molekülünün hafif zincirinde bulunur. Düşük moleküler ağırlıklı bir protein olan β_2M , glomerüler filtrata serbestçe geçer ve süzülen proteinin hemen tamamı geri emilir. Proksimal tübül hücreleri β_2M katabolizmasının da temel yeridir. Bu özellikleri ile β_2M 'nin erken proksimal tübül hasarı yansıtılabileceği düşünülmektedir. Perlman ve ark. (28) bir çalışmada asfiksiye maruz kalan hastalarda üriner sistem, merkezi sinir sistemi, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem ve sindirim sistemindeki komplikasyon oranları değerlendirilmiş ve üriner sistemde oligüri ile serum kreatinin düzeyi ve idrar β_2M düzeylerinin yüksekliğinin ilişkili olduğu saptanmıştır. Fields ve ark. (29) çalışmada ise serum β_2M düzeyindeki yükselmenin kreatinin ile karşılaştırıldığında rejeksiyon için daha duyarlı bir belirteç olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda 30. günde; TPB alan grupta idrar β_2M değerleri enteral beslenen gruba göre yüksek saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bulgularımız literatür bulguları ile uyumludur. İdrar β_2M değerlerinin yüksek olması TPB'nin proksimal tübül böbrek işlevleri üzerine olumsuz etkisi olabileceğini göstermektedir.

Glütatyon-S transferazlar sitoplazmadaki total proteinlerin ancak %2'sini oluşturur. Hücre membran geçirgenliğinin artması veya hücre harabiyeti durumunda hücre dışı alanda serum düzeyleri artar. Bundan dolayı idrarda glütatyon-S transferazların görülmesi böbrek hastalık veya hasarının göstergesi olarak değerlendirilmektedir (30,31). 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 yetersizliği olan hastalarda saptanmıştır. Bu çalışmada GST π 'nin proteinüriye bağlı tübül hücre hasarını göstermede yararlı olabileceği belirtilmiştir (32). Çalışmamızda idrar GST π değerleri enteral beslenen hastalarda üçüncü ve 30. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış, TPB alan hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Literatür ile karşılaştırıldığında erken doğan hastalar üzerinde fazla çalışma olmamasına rağmen diğer hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarla benzer bulgular elde etmemiz, TPB'nin distal tübül işlevleri üzerine etkisini erken dönemde idrarda GST π ölçülerek saptanabileceğini göstermiştir.

Literatürde erken doğmuş bebeklerde TPB ile ve benzer hasta gruplarında tüm bu değişkenlerin bir arada değerlendirildiği çalışmalar yoktur. Bu çalışma; TPB'nin böbrekte glomerüler ve tübül işlevleri üzerine olumsuz etkilerinin olabileceğini ve bunun serum sistatin C, idrar β_2M , GST π ve NAG ile erkenden saptanabileceğini ilk kez göstermesi bakımından anlamlıdır. Ancak çalışmamızda gruplar arasında özellikle doğum haftası olarak benzerliği yakalayamadığımız için, bulgularımızın daha geniş serilerde ve daha "homojen" hasta gruplarında yapılacak çalışmalarla desteklenmesi gerektiğine inanıyoruz.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Guignard JP. Renal morphogenesis and development of renal function In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, (eds). Avery's diseases of the newborn. Philadelphia. WB Saunders Company, 2005: 1257-66.
2. Woolf AS, Pitera JE. Embryology. In: Avner ED, Harmon WE, Naidu P, Yoshikawa N, (eds) Pediatric nephrology. 6th edn. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin, 2009: 3-30.
3. 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): 419-29.
4. Mojiminiyi OA, Abdella N. Evaluation of sistatin C and B-2 microglobulin as markers of renal function in patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Complications 2003; 17(3): 160-8.
5. Coll E, Botey A, Alvarez L, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. Am J Kidney Dis 2000; 36(1): 29-34.
6. Branten AJ, Mulder TP, Peters WH, Assmann KJ, Wetzels JF. Urinary excretion of glutathione S transferases alpha and pi in patients with proteinuria: reflection of the site of tubular injury. Nephron 2000; 85(2): 120-6.
7. 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: 543-51.
8. Skálová S. The diagnostic role of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) activity in the detection of renal tubular impairment. Acta Medica (Hradec Kralove) 2005; 48(2): 75-80.
9. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. Guidelines on paediatric parenteral nutrition of the european society of paediatric gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 41(suppl 2): 1-87.
10. Guignard JP, Drukker A. Why do newborn infants have a high plasma creatinine? Pediatrics 1999; 103(4): e49.
11. Sonntag J, Prankel 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(9): 815-9.
12. Gibey R, Dupond JL, Henry JC. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) isoenzyme profiles: a tool for evaluating nephrotoxicity of aminoglycosides and cephalosporins. Clin Chim Acta 1984; 137(1): 1-11.
13. Gibey R, Mozer JL, Henry JC. Nephrotoxicity of the combination of cyclosporin and aminoglycoside in rats. Comparative study of gentamicin and amikacin. Pathol Biol 1990; 38: 513-6.
14. Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. Respir Care 2003; 48: 279-86.
15. Price RG. Measurement of N-acetyl-beta-glucosaminidase and its isoenzymes in urine methods and clinical applications. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1992; 30(10): 693-705.
16. Kavukçu S, Soyulu A, Türkmen M. The clinical value of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase levels in childhood age group. Acta Med Okayama 2002; 56(1): 7-11.
17. Mohammadi-Karakani A, Asgharzadeh-Haghighi S, Ghazi-Khansari M, Hosseini R. Determination of urinary enzymes as a marker of early renal damage in diabetic patients. J Clin Lab Anal 2007; 21(6): 413-7.
18. Whiting PH, Brown PA. The relationship between enzymuria and kidney enzyme activities in experimental gentamicin nephrotoxicity. Ren Fail 1996; 18(6): 899-909.
19. Bornstein B, Arenas J, Morales JM, et al. Cyclosporine nephrotoxicity and rejection crisis: diagnosis by urinary enzyme excretion. Nephron 1996; 72(3): 402-6.
20. Tsukahara H, Hori C, Tsuchida S, et al. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase excretion in term and preterm neonates. J Paediatr Child Health 1994; 30(6): 536-8.

21. Perrone S, Mussap M, Longini M, et al. Oxidative kidney damage in preterm newborns during perinatal period. *Clin Biochem* 2007; 40(9-10): 656-60.
22. Awad H, el-Safty I, el-Barbary M, Imam S. Evaluation of renal glomerular and tubular functional and structural integrity in neonates. *Am J Med Sci* 2002; 324(5): 261-6.
23. Hayashi M, Tomobe K, Hirabayashi H, Hoshimoto K, Ohkura T, Inaba N. Increased excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and beta-2-microglobulin in gestational week 30. *Am J Med Sci* 2001; 321(3): 168-72.
24. Chen JY, Lee YL, Liu CB. Urinary beta 2-microglobulin and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) as early markers of renal tubular dysfunction in sick neonates. *J Formos Med Assoc* 1991; 90(2): 132-7.
25. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children--a meta-analysis. *Clin Biochem* 2007; 40(5-6): 383-91.
26. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: A more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995; 47: 312-8.
27. Armangil D, Yurdakok M, Canpolat FE, Korkmaz A, Yigit S, Tekinalp G. Determination of reference values for plasma cystatin C and comparison with creatinine in premature infants. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(11): 2081-3.
28. 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: 617-20.
29. Fields BL, Sollinger HW, Glass NR, Carlson IH, Bezler FO. Creatinine and B2-microglobulin as predictors of rejection. *Transplant Proc* 1984; 16: 1591-3.
30. Holmquist P, Torffvit O. Tubular function in diabetic children assessed by Tamm-Horsfall protein and glutathione S-transferase. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(7): 1079-83.
31. Tsukahara H, Toyo-Oka M, Kanaya Y, et al. Quantitation of glutathione S transferase-pi in the urine of preterm neonates. *Pediatr Int* 2005; 47: 528-31.
32. Branten AJ, Mulder TP, Peters WH, Assmann KJ, Wetzels JF. Urinary excretion of glutathione S transferases alpha and pi in patients with proteinuria: reflection of the site of tubular injury. *Nephron* 2000; 85(2): 120-6.