



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΟΥ
ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΕ ΠΡΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΥ
ΒΑΡΟΥΣ ΚΑΙ ΠΡΩΡΑ ΛΙΠΟΒΑΡΗ ΝΕΟΓΝΑ ΚΑΘΩΣ
ΚΑΙ Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΩΝ ΣΤΗΝ
ΩΡΙΜΑΝΣΗ ΤΗΣ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΚΑΙ
ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ**

ΦΩΤΕΙΝΗ ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ - ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Ιωάννινα 2010



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΟΥ
ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΕ ΠΡΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΥ
ΒΑΡΟΥΣ ΚΑΙ ΠΡΩΡΑ ΛΙΠΟΒΑΡΗ ΝΕΟΓΝΑ ΚΑΘΩΣ
ΚΑΙ Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΩΝ ΣΤΗΝ
ΩΡΙΜΑΝΣΗ ΤΗΣ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΚΑΙ
ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ**

ΦΩΤΕΙΝΗ ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ - ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Ιωάννινα 2010

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα» Ν. 5343/32 άρθρο 202, παράγραφος 2

Ημερομηνία αίτησης της κ Παπαδημητρίου Φωτεινής: 31-1-2003

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 497^ο/1-4-2003

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπουσα

Ανδρονίκου Στυλιανή Καθηγήτρια Νεογνολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Χάλλα Άννα Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μπαϊρακτάρη Ελένη Επίκουρη Καθηγήτρια Βιολογικής Χημείας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 14-11-2003

«Συγκριτική εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας σε πρόωρα νεογνά κατάλληλου βάρους και πρόωρα λιποβαρή νεογνά καθώς και η επίδραση των αμινογλυκοσιδών στην ωρίμανση της σπειραματικής και σωληναριακής λειτουργίας»

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 683^ο/11-5-2010

| | |
|-----------------------------------|--|
| Ανδρονίκου Στυλιανή | Καθηγήτρια Νεογνολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων |
| Παπαδοπούλου –Κουλουμπή Ζωή | Ομότιμη Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων |
| Σιαμοπούλου –Μαυρίδου Αντιγόνη | Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων |
| Καλφακάκου Βασιλική | Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων |
| Μπαϊρακτάρη Ελένη | Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Κλινικής Χημείας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων |
| Χάλλα Άννα | Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων |
| Γιάπρος Βασίλειος | Επίκουρος Καθηγητής Νεογνολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων |

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 24-6-2010

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Ιωάννης Γουδέβενος
Καθηγητής Παθολογίας- Καρδιολογίας



Κατάλογος Συντομογραφιών

| | |
|-----------|---|
| ΑΓ: | Αμινογλυκοσίδες |
| ΑΠ: | Αρτηριακή πίεση |
| ΑΤ II: | Αγγειοτενσίνη II |
| ΗΚ: | Ηλικία κύησης |
| ΚΒΝ: | Κατάλληλου βάρους νεογνά |
| ΚΝΠ: | Κολπικός νατριουρητικός παράγοντας |
| ΛΒΝ: | Λιποβαρή νεογνά |
| ΝΑΑ: | Νεφρική αγγειακή αντίσταση |
| ΝΡΑ: | Νεφρική ροή αίματος |
| ΝΡΠ: | Νεφρική ροή πλάσματος |
| ΝΣΔ: | Νεφρική σπειραματική διήθηση |
| ΟΠΔ: | Ολική παρεντερική διατροφή |
| ΡΣΔ: | Ρυθμός σπειραματικής διήθησης |
| ΠΚρ: | Κρεατινίνη πλάσματος |
| ΑΑΡ: | Αλανίνη αμινοπεπτιδάσης |
| ΑΔΒΡ: | Δεσμευτική πρωτεΐνη της απαμινάσης της αδενοσίνης |
| Ca: | Ασβέστιο |
| Cre: | Κρεατινίνη |
| ENaC: | Επιθηλιακό κανάλι Νατρίου |
| ECaC: | Επιθηλιακός διάυλος Ασβεστίου |
| FeK: | Κλασματική απέκκριση Καλίου |
| FeMg: | Κλασματική απέκκριση Μαγνησίου |
| FeNa: | Κλασματική απέκκριση Νατρίου |
| FeP: | Κλασματική απέκκριση Φωσφόρου |
| FeUA: | Κλασματική απέκκριση ουρικού οξέος |
| GFR: | Σπειραματική διήθηση |
| K: | Κάλιο |
| Mg: | Μαγνήσιο |
| Na: | Νάτριο |
| NAG: | N ακετυλο β-γλυκονιζαμίδη |
| NO: | Μονοξείδιο του Αζώτου |
| PTH: | Παραθορμόνη |
| SBE: | Έλλειμα βάσης |
| TmP: | Μέγιστη σωληναριακή επαναρρόφηση |
| TTKG: | Διασωληναριακή κλίση Καλίου |
| UA: | Ουρικό οξύ |
| UCa/UCre: | Λόγος ασβεστίου ούρων προς κρεατινίνη ούρων |

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι αμινογλυκοσίδες αποτελούν αντιβιοτικά πρώτης γραμμής στις μονάδες εντατικής θεραπείας νεογνών. Μια από τις σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων αυτών είναι η νεφροτοξική τους δράση, η οποία περιλαμβάνει διαταραχές τόσο της νεφρικής σπειραματικής διήθησης και αιμοδυναμικής, όσο και της σωληναριακής νεφρικής λειτουργίας¹. Έχει δειχθεί ότι οι αμινογλυκοσίδες εισέρχονται στα λυσοσώματα των εγγύς σωληναριακών κυττάρων, προκαλώντας εστιακές νεκρώσεις. Φαίνεται όμως, ότι προκαλούν επιπλέον και διαταραχές στην ενδονεφρική ροή, ενώ έχουν διαπιστωθεί και μορφολογικές αλλοιώσεις των σπειραμάτων και καταστολή του σπειραματικού τριχοειδικού συντελεστή διήθησης.

Η νεφροτοξική δράση των αμινογλυκοσιδών έχει μελετηθεί εκτεταμένα στους ενήλικες. Στα νεογνά όμως, και ειδικά στα πρόωρα, όπου η φαρμακοκινητική των αμινογλυκοσιδών είναι πιο ασταθής, οι μελέτες είναι περιορισμένες και τα συμπεράσματα συχνά αντικρουόμενα. Οι πρώτες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στη δεκαετία του 70 και αρχές της δεκαετίας του 80 έδειξαν μηδαμινή δράση των αμινογλυκοσιδών. Αποδείχθηκε όμως ότι οι δόσεις των φαρμάκων ήταν υποθεραπευτικές, ενώ η εκτίμηση της νεφροτοξικής δράσης, βασιζόταν μόνο στη μέτρηση των τιμών της κρεατινίνης ορού. Σε μετέπειτα μελέτες μετρήθηκε η απέκκριση ενζύμων που προέρχονται από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια, όπως της Ν ακετυλο β-γλυκοζαμινιδάσης (NAG), που βρέθηκε να αυξάνει κατά τη θεραπεία με αμινογλυκοσίδες, τα αποτελέσματα όμως αμφισβητήθηκαν από ορισμένους ερευνητές. Ο μικρός αριθμός νεογνών που μελετήθηκαν, οι διαφορετικές ηλικίες κατά τη διάρκεια της μελέτης και τα συχνά αντιφατικά αποτελέσματα δυσχεραίνουν την εξαγωγή συμπερασμάτων για το ποσοστό νεφροτοξικότητας και ιδιαίτερα συγκριτικής νεφροτοξικότητας των αμινογλυκοσιδών στη νεογνική ηλικία. Επιπλέον, λίγα είναι γνωστά για την επίδραση των νεφροτοξικών αυτών φαρμάκων στη νεφρική λειτουργία των πρόωρων λιποβαρών νεογνών (ΛΒΝ), σε σύγκριση με τα πρόωρα κανονικού για την ηλικία κύησης βάρους νεογνά (ΚΒΝ).

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει την ανάπτυξη της σπειραματικής και σωληναριακής λειτουργίας των ΛΒΝ και να εντοπίσει διαφορές με κλινική σημασία σε σύγκριση με πρόωρα ΚΒΝ. Επίσης, σκοπό έχει να εκτιμήσει την άμεση και απώτερη επίδραση των αμινογλυκοσιδών στη νεφρική λειτουργία των πρόωρων ΛΒΝ και πρόωρων ΚΒΝ, τόσο στα λιγότερο ώριμα πρόωρα, ηλικίας κύησης (ΗΚ)<34 εβδομάδες, αλλά και σε ωριμότερα πρόωρα ΗΚ>34 εβδομάδες, από την έναρξη της θεραπείας ως και τη διορθωμένη ηλικία (ΔΗ) των 40 εβδομάδων.

Η διατριβή αυτή εκπονήθηκε στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (ΜΕΝΝ) του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, σε συνεργασία με το

Εργαστήριο Μεταβολισμού Μετάλλων του τομέα Υγείας Παιδιού. Η συγκέντρωση του υλικού της υπό εκπόνηση διδακτορικής διατριβής έγινε τη χρονική περίοδο 2004-2005

Στη Τριμελή Συμβουλευτική Επιτροπή συμμετείχαν: η Καθηγήτρια Νεογνολογίας κα Στυλιανή Ανδρονίκου (Επιβλέπουσα), η Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής κα Άννα Χάλλα (μέλος) και η Αναπληρώτρια καθηγήτρια Βιολογικής Χημείας κα Ελένη Μπαϊρακτάρη (μέλος).

Μέρος της διατριβής έχει δημοσιευθεί με τη μορφή επιστημονικής εργασίας στο περιοδικό Nephrology Dialysis Transplantation το 2007. Επίσης τμήματα από τη διατριβή έχουν παρουσιασθεί σε 3 άρθρα των ελληνικών περιοδικών Παιδιατρική Βορείου Ελλάδος και Περιγεννητική Νεογνολογία .

Τμήματα των αποτελεσμάτων της διατριβής έχει παρουσιαστεί και στο κάτωθι διεθνές συνέδριο: 8th World Congress of Perinatal Medicine.Φλωρεντία, 9-13 Σεπτεμβρίου 2007.

Με την ευκαιρία της ολοκλήρωσης της παρούσας μελέτης, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην Καθηγήτρια της Νεογνολογίας κα Στυλιανή Ανδρονίκου για την επιλογή και ανάθεση αυτής της μελέτης και για την πολύτιμη συμβολή της στην πραγματοποίησή της. Οι συμβουλές της και οι κατευθύνσεις της υπήρξαν καθοριστικές στη συγγραφή της εργασίας. Θα ήθελα να την ευχαριστήσω ιδιαίτερα για τις παραινέσεις της για την ολοκλήρωση της διατριβής αυτής, χωρίς τις οποίες πιθανά να μην είχε ολοκληρωθεί. Με την ευκαιρία την ευχαριστώ ιδιαίτερος και για τις πολύτιμες γνώσεις που μου μετέδωσε κατά τη διάρκεια της εξειδίκευσής μου στη Νεογνολογική κλινική.

Επίσης ευχαριστώ την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια της Ιατρικής σχολής κα Άννα Χάλλα για τη βοήθειά της στην πραγματοποίηση των εργαστηριακών εξετάσεων της μελέτης και τις συμβουλές της.

Στον κο Βασίλειο Χολέβα, Βιολόγο και συνεργάτη του Τομέα Υγείας Παιδιού για τη βοήθεια του στην πραγματοποίηση των εργαστηριακών εξετάσεων της μελέτης.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα και τον κο Βασίλειο Γιάπρο, Επίκουρο Καθηγητή της Νεογνολογίας για τη συμβολή του στη δημοσιευμένη επιστημονική εργασία.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Γεώργιο Παπανικολάου, για την καλλιτεχνική επιμέλεια στη διαμόρφωση του κειμένου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

| | |
|---|-----------|
| ΕΙΣΑΓΩΓΗ..... | 7 |
| ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟ | 7 |
| Ανατομική ανάπτυξη νεφρού..... | 7 |
| 1. Ανάπτυξη νεφρικής ροής αίματος..... | 9 |
| Μέτρηση ΝΡΑ..... | 12 |
| 2. Νεφρική Σπειραματική Διήθηση (ΝΣΔ)..... | 13 |
| Προσδιορισμός ρυθμού σπειραματικής διήθησης..... | 15 |
| Κρεατινίνη πλάσματος..... | 17 |
| Κυστατίνη C | 17 |
| 3. Νεφρική σωληναριακή λειτουργία | 20 |
| Νεφρική μεταφορά των ιόντων Νατρίου, Καλίου, Ασβεστίου, Φωσφόρου, Μαγνησίου, νεφρική μεταφορά του ουρικού οξέος | 25 |
| (α) Νεφρική μεταφορά νατρίου (Na)..... | 25 |
| (β) Νεφρική μεταφορά καλίου (K) | 31 |
| (γ) Νεφρική μεταφορά ασβεστίου (Ca)..... | 35 |
| (δ) Νεφρική μεταφορά φωσφόρου (P)..... | 41 |
| (ε) Νεφρική μεταφορά μαγνησίου (Mg) | 46 |
| (στ) Νεφρική μεταφορά ουρικού οξέος (UA) | 49 |
| ΟΙ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΕΣ (ΑΓ) | 53 |
| ΕΙΣΑΓΩΓΗ..... | 53 |
| ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΩΝ ΑΓ | 54 |
| Απορρόφηση..... | 54 |
| Κατανομή..... | 54 |
| Αποβολή..... | 55 |
| Αριθμός δόσεων | 55 |
| Μηχανισμός δράσης ΑΓ..... | 56 |
| Μέτρηση των συγκεντρώσεων των αμινογλυκοσιδών στον ορό | 57 |
| Ανεπιθύμητες ενέργειες από δράση ΑΓ | 58 |
| Α) Ωτοτοξικότητα..... | 58 |
| Β) Νεφροτοξικότητα | 60 |
| i) Μηχανισμοί νεφροτοξικότητας | 60 |
| ii) Εκδηλώσεις νεφροτοξικότητας ΑΓ | 63 |
| α) Ενήλικες | 63 |
| β) Νεογνά | 63 |
| ΣΚΟΠΟΣ..... | 67 |

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

| | |
|--|------------|
| ΥΛΙΚΟ & ΜΕΘΟΔΟΙ | 71 |
| 1. Πρόωρα ΗΚ<34 εβδομάδων | 71 |
| 2. Πρόωρα ΗΚ>34 εβδομάδων | 74 |
| ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ | 76 |
| ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ | 77 |
| 1. Πρόωρα ΗΚ<34 εβδομάδες | 77 |
| Δείκτες ορού ούρων | 79 |
| <i>Κρεατινίνη</i> | 79 |
| <i>Ηλεκτρολύτες</i> | 80 |
| <i>Παράμετροι ούρων</i> | 84 |
| <i>i. Απέκκριση Κ</i> | 84 |
| <i>ii. Κλασματική απέκκριση UA (FEUA)</i> | 86 |
| <i>iii. Κλασματική απέκκριση Na και P</i> | 86 |
| <i>iv. Κλασματική απέκκριση Mg</i> | 89 |
| <i>v. Κλασματική απέκκριση Ca</i> | 89 |
| 2. Πρόωρα ΗΚ>34 εβδομάδες | 91 |
| Δείκτες ορού ούρων | 94 |
| <i>Κρεατινίνη</i> | 94 |
| <i>Ηλεκτρολύτες ορού και ουρικό οξύ ορού</i> | 95 |
| <i>Παράμετροι ούρων</i> | 96 |
| <i>i. Απέκκριση Κ</i> | 96 |
| <i>ii. Κλασματική απέκκριση UA (FEUA)</i> | 97 |
| <i>iii. Κλασματική απέκκριση Na</i> | 98 |
| <i>iv. Κλασματική απέκκριση Mg και Ca</i> | 100 |
| ΣΥΖΗΤΗΣΗ | 101 |
| 1. Νεογνά ΗΚ<34 εβδομάδες | 101 |
| Σπειραματική λειτουργία | 101 |
| Σωληναριακή λειτουργία | 103 |
| 2. Νεογνά ΗΚ>34 εβδομάδες | 106 |
| Σπειραματική λειτουργία | 106 |
| Σωληναριακή λειτουργία | 106 |
| ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ | 108 |
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ | 109 |
| SUMMARY | 113 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ | 116 |

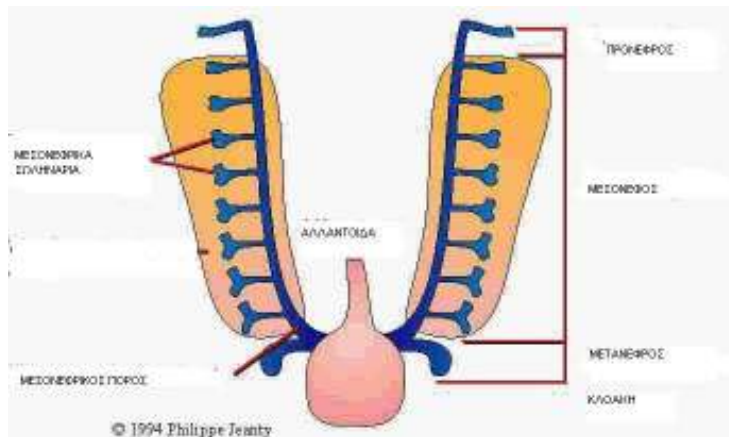
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟ

Ανατομική ανάπτυξη νεφρού

Η ανατομική ανάπτυξη του νεφρού ξεκινά από την 3^η εμβρυϊκή εβδομάδα. Τρία διαδοχικά είδη «νεφρών» μεσοδερματικής προέλευσης, σχηματίζονται αμφοτερόπλευρα στο ανθρώπινο έμβρυο: ο πρόνεφρος, μια παροδική μη λειτουργική δομή, ο μεσόνεφρος που εμφανίζεται την 4^η εβδομάδα και ο μετάνεφρος, ο άμεσος πρόγονος του ενήλικου νεφρού, που εμφανίζεται την 5^η εμβρυϊκή εβδομάδα (Εικόνα 1). Ο πρόνεφρος περιέχει σωληνάρια που εκβάλουν στον προνεφρικό πόρο, χωρίς σχηματισμένα σπειράματα. Ο μεσόνεφρος περιέχει καλά ανεπτυγμένους νεφρώνες με σπειράματα που συνδέονται με σωληνάρια, τα οποία αποχετεύονται στο μεσονεφρικό πόρο, εξέλιξη του αντίστοιχου προνεφρικού. Οι πρώτοι μετανεφρικοί νεφρώνες που αποτελούν τη λειτουργική μονάδα του νεφρού αρχίζουν να σχηματίζονται την 9^η εμβρυϊκή εβδομάδα, ενώ την ίδια περίοδο αρχίζουν να παράγονται τα ούρα². Ο μετάνεφρος αναπτύσσεται από δύο πρωτογενείς πηγές που βρίσκονται σε άμεση αλληλεπίδραση: την ουρητηρική καταβολή και τη μετανεφρογόνο μεσεγγυματική μάζα. Η ουρητηρική καταβολή δισεισδύει κεφαλοουριαία στη μεσεγγυματική μάζα, δικλαδίζεται και σχηματίζει τη νεφρική πύελο, τους μείζονες και ελάσσονες κάλυκες και τελικά σχηματίζει τα αθροιστικά σωληνάρια. Παράλληλα, τα μεσεγγυματικά κύτταρα συμπυκνώνονται γύρω από την κορυφή του ουρητήρα, σχηματίζουν μώρφωμα σε σχήμα κόμματος αρχικά και στη συνέχεια σπείραμα σε σχήμα S. Σε αυτό το στάδιο, είναι ορατά τα εγγύς και άπω εσπειραμένα σωληνάρια, τα οποία συνεχίζουν να επιμηκύνονται και να συσπειρώνονται. Τελικά, το άπω σωληνάριο του κάθε νεφρώνα ενώνεται με ένα αθροιστικό σωληνάριο του ουρητηρικού δέντρου, συνδέοντας έτσι το εκκριτικό τμήμα του ουροποιητικού συστήματος. Η ανάπτυξη των νεφρών είναι ταχύτερη την 14^η έως 16^η εβδομάδα, οπότε ο όγκος τους τριπλασιάζεται.



Εικόνα 1: Πρόνεφρος, μεσόνεφρος, μετάνεφρος

Η νεφρογένεση είναι μια δυναμική διαδικασία που καθορίζεται και ελέγχεται από μόρια που κωδικοποιούνται από συγκεκριμένες οικογένειες γονιδίων (όπως WT-1, Pax-2, Pax-8, Six-1) η έκφραση των οποίων ρυθμίζεται από μεταγραφικούς παράγοντες (transcription factors) και πρωτοογκογονίδια (όπως c-ret). Αφορά δε, μια λεπτή ισορροπία μεταξύ κυτταρικής ανάπτυξης και αποπτωτικού κυτταρικού θανάτου.

Η προνεφρική και η μετανεφρική ανάπτυξη φαίνεται να ελέγχεται από διαφορετικά γενετικά προγράμματα, παρόλο που γονίδια όπως τα Pax-2 και WT-1 φαίνεται να εκφράζονται κατά παρόμοιο τρόπο τόσο στη διαφοροποίηση του πρόνεφρου, όσο και του μετάνεφρου³.

Τα πρώτα σπειράματα σχηματίζονται στην περιοχή εκείνη του νεφρού που όταν ολοκληρωθεί η ανάπτυξη θα αποτελέσει τη φλοιομυελική συμβολή. Εν συνεχεία, νέες γενιές σπειραμάτων επεκτείνονται φυγόκεντρα και διαδοχικά προς την έξω περιοχή του φλοιού, ενώ κατά τον ίδιο τρόπο εξελίσσεται και η ωρίμανση των νεφρώνων.

Αρχικά ο ανθρώπινος μετάνεφρος αιματώνεται από τις έξω λαγόνιους κλάδους της αορτής, καθώς αναπτύσσεται όμως τοποθετείται ψηλότερα και πιο εξωτερικά και τελικά την 8^η εμβρυϊκή εβδομάδα ο μετάνεφρος εγκαθίσταται στην οσφυϊκή χώρα και εμφανίζονται οι νεφρικές αρτηρίες στο επίπεδο του δεύτερου οσφυϊκού σπονδύλου. Κατά τη γέννηση, οι παραμυελικοί νεφρώνες (20% όλων των νεφρώνων) είναι περισσότερο αναπτυγμένοι και ώριμοι από τους νεφρώνες της έξω μοίρας της φλοιώδους ουσίας. Παρομοίως η νεφρική ροή αίματος είναι μεγαλύτερη στην φλοιομυελική συμβολή σε σχέση με την έξω μοίρα του φλοιού⁴.

Έως την 34-36 εβδομάδα ηλικίας κύησης έχουν σχηματιστεί όλοι οι νεφρώνες με το σπείραμα και το σωληναριακό τους σύστημα. Από εκείνο το σημείο και μετά δεν σχηματίζονται νέοι νεφρώνες, αλλά κάθε σωληναριακό σύστημα συνεχίζει να ωριμάζει και στη μεταγεννητική περίοδο με φυγόκεντρο τρόπο, δηλαδή αρχικά από τη φλοιομυελική συμβολή και στη συνέχεια προ της έσω και μετά την έξω επιφάνεια του φλοιού. Αυτές οι

αλλαγές συνίστανται στην αύξηση του μεγέθους των σπειραμάτων, στην επιμήκυνση της ακτύλης του Henle στη μυελική μοίρα, καθώς και στην ελικοποίηση του εγγύς σωληναρίου. Η διάμετρος του σπειράματος στη γέννηση είναι 110 μm, όταν στον ενήλικα φτάνει το διπλάσιο μέγεθος (200 μm), ενώ το μέσο μήκος του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου φτάνει τα 2mm, δηλαδή το 1/10 του ενήλικα (20 mm). Επομένως, η αναλογία της σπειραματικής επιφάνειας προς τον όγκο των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων είναι μεγαλύτερη, με αποτέλεσμα την παρουσία μιας σχετικής σπειραματοσωληναριακής ανισορροπίας (ο όγκος που προσφέρεται για διήθηση είναι μεγαλύτερος από τον όγκο που προσφέρεται για επαναρρόφηση), που οδηγεί σε απώλεια ηλεκτρολυτών, ύδατος και άλλων ουσιών στα ούρα, όπως γλυκόζης, διττανθρακικών, αμινοξέων. Ο τελικός αριθμός των νεφρώνων σε ένα τελειόμηνο νεογνό κυμαίνεται από 600.000 ως 10^6 , αριθμός που παραμένει σταθερός σε όλη τη διάρκεια της ζωής του. Μετά τη γέννηση, με την αύξηση και ωρίμανση των νεφρώνων, εξασφαλίζεται σταδιακά η ομοιογένεια των επιμέρους τμημάτων τους μέχρι την ηλικία των 12-14 μηνών. Η ταχύτερη ανάπτυξη των νεφρικών σωληναρίων σε σχέση με αυτή των σπειραμάτων κατά τους πρώτους 6-12 μήνες μετά τη γέννηση, συμβάλλει στην αποκατάσταση της αναλογίας της σπειραματικής επιφάνειας προς το σωληναριακό όγκο και επομένως στην αποκατάσταση της σπειραματοσωληναριακής ισορροπίας.

Όστόσο σε έμβρυα και νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης, έχει παρατηρηθεί με υπερηχογραφικό έλεγχο μειωμένος όγκος νεφρών, ενώ νεκροψίες σε τέτοια έμβρυα έδειξαν μειωμένο αριθμό νεφρώνων ανάλογο με το βάρος γέννησης^{5,6}. Σε νεογνά με βάρος γέννησης κάτω από την τρίτη εκατοστιαία θέση, παρουσιάζεται μείωση των νεφρώνων κατά 35%⁷, ενώ έχει αποδειχτεί ότι χαμηλό βάρος γέννησης (<2,5 kg) σχετίζεται με 13% μείωση στον αριθμό των νεφρώνων⁴. Ο τελικός αριθμός νεφρώνων φαίνεται να επηρεάζεται και από άλλους προγεννητικούς παράγοντες, όπως η μειωμένη χορήγηση πρωτεΐνης, η ανεπάρκεια βιταμίνης A⁸, η χορήγηση αμινογλυκοσιδών και κορτιζόνης ή μεταβολικές διαταραχές, όπως η μητρική υπεργλυκαιμία^{9, 10}. Όλο και περισσότερες έρευνες αποδεικνύουν ότι παιδιά που γεννιούνται με μικρότερο αριθμό νεφρώνων βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για την ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης^{11, 12}, ενώ πιθανά εμφανίζουν μικρότερο «νεφρικό απόθεμα» για την αντιμετώπιση επίκτητων νεφροπαθειών, όπως σπειραματονεφρίτιδες και σακχαρώδης διαβήτης, της ενηλίκου ζωής¹³.

1. Ανάπτυξη της νεφρικής ροής αίματος

Η νεφρική ροή αίματος (NPA) έχει άμεση σχέση με τη νεφρική λειτουργία και το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης. Η αιματική ροή στους νεφρούς αποτελεί το 20 με 30% της καρδιακής παροχής. Καθορίζεται από δύο παράγοντες: την νεφρική αγγειακή πίεση- που ουσιαστικά αντιστοιχεί στην συστηματική αρτηριακή πίεση (ΑΠ)- και τη νεφρική αγγειακή

αντίσταση (NAA), που καθορίζεται κυρίως από τα προσαγωγά και τα απαγωγά αρτηριόλια. Η μεταξύ τους σχέση εκφράζεται με τον τύπο $NPA = \frac{AIP}{NAA}$. Παρόλο που η νεφρική ροή αίματος είναι η παράμετρος για την οποία συνήθως γίνεται λόγος, η νεφρική ροή πλάσματος (NPI) έχει κλινική σημασία. Έτσι σε ένα συγκεκριμένο επίπεδο NPA, η NPI μπορεί να ποικίλει ανάλογα με τον όγκο των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Για παράδειγμα, η NPI αυξάνει στην αναιμία. Πρόβατα με χαμηλό αιματοκρίτη λόγω αιμορραγίας από 33 σε 14%, διπλασίασαν την NPI¹⁴.

Η εμβρυϊκή NPA είναι χαμηλή, αλλά αυξάνει με την ηλικία κύησης (HK). Υπερηχογραφική μέτρηση της NPA σε HK 25 εβδομάδων είναι 20 ml/min και φτάνει σε 60 ml/min σε HK 40 εβδομάδων¹⁵. Συγκριτικές υπερηχογραφικές μελέτες, εξάλλου, ανάμεσα σε ΛΒΝ πρόωρα και ΚΒΝ πρόωρα έδειξαν μειωμένη ταχύτητα ροής αίματος στη νεφρική αρτηρία στα ΛΒΝ.

Η κατανομή της νεφρικής ροής ακολουθεί την κατανομή της νεφρικής ωρίμανσης και συνεπώς είναι μεγαλύτερη στη φλοιομυελική συμβολή. Σταδιακά, το μεγαλύτερο κλάσμα αίματος κατανέμεται στους νεφρώνες του φλοιού¹⁶, καθώς στον ενήλικα η νεφρική ροή αίματος στο φλοιό είναι μεγαλύτερη από οποιοδήποτε άλλο σημείο του σώματος (4-5ml/min/g).

Στην εμβρυϊκή ζωή οι νεφροί προσλαμβάνουν μόνο 3-7% του κατά λεπτού όγκου αίματος¹⁷, ενώ κατά τη γέννηση το 5-10%, αισθητά λιγότερο από το ποσοστό του κατά λεπτό όγκο αίματος που δέχονται οι νεφροί του ενήλικα, που φτάνει το 20-25%. Η αιμοδυναμική του εμβρύου επηρεάζεται από παράγοντες όπως ο μητρικός όγκος αίματος, φάρμακα και αγγειοδραστικές ουσίες που διαπερνούν τον πλακούντα. Έτσι οξεία ενυδάτωση από το στόμα υγιούς εγκύου, ικανή να ελαττώσει την ωσμωτικότητα των ούρων της, αυξάνει την παραγωγή εμβρυϊκών ούρων σε σχεδόν τελειόμηνα νεογνά¹⁸. Αντίθετα η χορήγηση ινδομεθακίνης στην έγκυο ελαττώνει την παραγωγή ούρων και μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της πειραματικής διήθησης ακόμη και μετά τη γέννηση. Η αγγειοτενσίνη II (AT II) φαίνεται να επιδρά στην εμβρυϊκή NPA.

Η NPA μετά τη γέννηση αυξάνει με σταθερούς ρυθμούς, διπλασιάζεται σε 2 εβδομάδες και φτάνει τα επίπεδα του ενήλικα σε ηλικία 2 ετών. Η αύξηση αυτή οφείλεται κυρίως στην μείωση των NAA. Η NAA εξαρτάται όχι μόνο από το ποσό των πειραματικών αγγείων, αλλά και από τον αριθμό των υπαρχόντων αγγειακών οδών. Ο σχηματισμός νέων νεφρώνων συμβάλλει στη μείωση της NAA και συνεπώς την αύξηση της NPA μόνο στα πρόωρα νεογνά HK < 36 εβδομάδες¹⁹. Άλλοι παράγοντες που ελέγχουν τη NAA είναι η μείωση αγγειοσυσπαστικών ουσιών και η ενεργοποίηση εν δυνάμει αγγειοδιασταλτικών.

Οι κατεχολαμίνες και κυρίως το σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης είναι σε υψηλά επίπεδα στην πρώτη μεταγεννητική περίοδο τόσο στα πρόωρα όσο και στα τελειόμηνα νεογνά. Ο ρόλος του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης έχει μελετηθεί επισταμένως και

φαίνεται να δρα στο νεφρό ως ένας τοπικός ρυθμιστικός παράγοντας²⁰. Η ρενίνη είναι ένα πρωτεολυτικό ένζυμο που μετατρέπει ένα πολυπεπτίδιο, το αγγειοτενσινογόνο, σε δεκαπεπτίδιο, την αγγειοτενσίνη I. Αυτή με ενεργοποίηση του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης I, διασπάται σε ένα οκταπεπτίδιο, την αγγειοτενσίνη II (AII). Η AII είναι μια ισχυρή αγγειοσυσπαστική ουσία που παίζει σημαντικό ρόλο τόσο στη πειραματική διήθηση, όσο και στη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης. Εμφανίζεται αυξημένη στο πλάσμα κατά τη γέννηση και ελαττώνεται παράλληλα με την πτώση των επιπέδων ρενίνης²¹ που μειώνεται προοδευτικά και φτάνει σε επίπεδα ενηλίκου μετά από 4 εβδομάδες²². Επιδρά πάνω στην αγγειογένεση του νεογνικού νεφρού, ενώ προκαλώντας αγγειοσύσπασση στο απαγωγό αρτηρίδιο, αυξάνει το ρυθμό πειραματικής διήθησης. Η αγγειοτενσίνη II δρα μέσω δυο διαφορετικών υποδοχέων, τον υποδοχέα τύπου I (AT₁) που εμφανίζει και την μεγαλύτερη βιολογική δραστηριότητα, με επίπεδα μεταγεννητικά διπλάσια από τα αντίστοιχα του ενήλικα²³ και τον υποδοχέα τύπου II (AT₂), που εκφράζεται περισσότερο στον εμβρυϊκό νεφρό²⁴ και φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην αποπτωτική διαδικασία κατά την οργανογένεση, που μειώνεται μεταγεννητικά²⁵. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης οδηγεί σε ελάττωση της νεφρικής αγγειακής αντίστασης κατά 25% και αύξηση της νεφρικής ροής σε 40% τόσο στον αναπτυσσόμενο όσο και στον ώριμο νεφρό.

Από τις κατεχολαμίνες, η ντοπαμίνη αποτελεί μια σημαντική πρόδρομη ουσία για το σχηματισμό της αδρεναλίνης και της νοραδρεναλίνης, πρόσφατα όμως μελετήθηκε ο ρόλος της ως σημαντική ενδονεφρική ορμόνη²⁶. Η ενδονεφρική παραγωγή της ντοπαμίνης προέρχεται από την ενδονεφρική μετατροπή της L Dopa σε ντοπαμίνη στα εγγύς σωληναριακά κύτταρα, ενώ σε ένα μικρό ποσοστό προέρχεται από τα ντοπαμινεργικά νεύρα. Η ντοπαμίνη φαίνεται ότι επιδρά τόσο στη νεφρική αιμοδυναμική, όσο και στη νεφρική ρύθμιση του νατρίου. Όταν χορηγείται εξωγενώς, προκαλεί αγγειοδιαστολή στον ανώριμο νεφρό, ενώ αναπτυξιακές μελέτες έχουν δείξει ότι η αγγειοδιασταλτική δράση της ντοπαμίνης καθώς και η επίδρασή της στην απέκκριση του νατρίου, αυξάνουν με την ηλικία²⁷.

Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα παίζει σημαντικό ρόλο σε απότομες αιμοδυναμικές αλλαγές στον ώριμο νεφρό σε παιδιά και ενήλικες, αλλά κατά τη νεογνική ηλικία η συμπαθητική νευρώση του αναπτυσσόμενου νεφρού είναι ατελής. Οι περισσότεροι αδρενεργικοί υποδοχείς στον εμβρυϊκό και νεογνικό νεφρό είναι τύπου α και όταν διεγείρονται, οδηγούν σε αγγειοσύσπασση²⁸. Η εμφάνιση β αδρενεργικών υποδοχέων στον αναπτυσσόμενο νεφρό φαίνεται ότι οδηγεί σε σταδιακή αγγειοδιαστολή και αύξηση της νεφρικής κυκλοφορίας, μολονότι δεν υπάρχει άμεση απόδειξη για την αλλαγή αυτή.

Η απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου (NO) από το ενδοθήλιο της νεφρικής αρτηρίας και η δραστηριότητα της NO συνθετάσης της νεφρικής μικροκυκλοφορίας αυξάνει

κατά την εμβρυική και μεταγεννητική ωρίμανση²⁹. Η αύξηση αυτή στην παραγωγή του NO συμβαίνει παράλληλα με την αύξηση της ευαισθησίας των αγγειακών λείων μυϊκών ινών στο NO, συνεισφέροντας έτσι στην ρύθμιση της NPA.

Άλλες αγγειοδραστικές ουσίες που επιδρούν και επηρεάζουν τη νεφρική ροή του αίματος είναι το σύστημα καλλικρεΐνης κινίνης, τα λευκοτριένια, οι θρομβοξάνες και οι προσταγλανδίνες, η αργινίνη βαζοπρεσίνη, ο κολπικός νατριουρητικός παράγοντας, η ουαμπαΐνη.

Επιπρόσθετα η επάρκεια αυτορρύθμισης της NPA επηρεάζεται από ορισμένες καταστάσεις, όπως η μείωση του εξωκυττάριου όγκου, η χορήγηση διουρητικών, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και η νεφρική παρεγχυματική βλάβη ^{30, 31}.

Μέτρηση NPA

Η μέτρηση της NPA εκτιμάται με τη μέτρηση κάθαρσης του παρααμινοϊππουρικού οξέος (para-aminohippuric acid, PAH), ουσίας που μετά από μια δίοδο από τους νεφρούς διηθείται και απομακρύνεται σχεδόν εξ'ολοκλήρου και άρα απομακρύνεται από το πλάσμα. Στην πραγματικότητα όμως μόνο το 70-90% του PAH στους ενήλικες αποβάλλεται από τα ούρα μετά από μια διέλευση από τους νεφρούς και το ποσοστό αυτό καθορίζει το δείκτη απομάκρυνσης της ουσίας από το αρτηριακό αίμα. Η μέτρηση μπορεί να γίνει με σταθερή έγχυση PAH και πολλαπλές μετρήσεις δειγμάτων αίματος και ούρων, μπορεί όμως να χρησιμοποιηθεί, αν και λιγότερο ακριβής, και η πιο απλή τεχνική της μονής ένεσης του PAH. Η χρησιμοποίηση του PAH όμως στα νεογνά έχει ένα σημαντικό μειονέκτημα, καθώς ο δείκτης απομάκρυνσης του οξέος είναι ατελής. Συγκεκριμένα η κάθαρση του παρααμινοϊππουρικού οξέος υπολογίζεται σε 65% στα βρέφη κάτω των 3 μηνών και φτάνει τα επίπεδα ενήλικου μόνο στον 5 μήνα ζωής ³². Έτσι η NPA υποεκτιμάται με την κάθαρση του PAH σε βρέφη κάτω των 5 μηνών.

Έμμεσος υπολογισμός της NPA μπορεί να γίνει με ακτινολογικές τεχνικές και σημασμένους ραδιενεργούς δείκτες, όπως ραδιενεργή ιππουράνη που διηθείται στα σπειράματα κατά 20% και εκκρίνεται από τα σωληνάρια κατά 80%, το ορθοιωδοϊππουρικό οξύ, το πενταοξικό οξύ και το διμερκαπτοσουκινικό οξύ³³. Αυτές οι μέθοδοι όμως χρησιμοποιούνται εκλεκτικά, όταν ο ακριβής υπολογισμός της νεφρικής λειτουργίας είναι απαραίτητος, όπως για παράδειγμα σε μια νεφρεκτομή.

Μέθοδο επιλογής αποτελεί η υπερηχογραφία (μέθοδος Doppler). Με τη μέθοδο αυτή προσδιορίζεται η ταχύτητα ροής αίματος στη νεφρική αρτηρία, που μπορεί να θεωρηθεί ενδεικτική της NPA, καθώς οι νεφρικές αρτηρίες, ως κύριες αρτηρίες, έχουν σχετικά σταθερές διαμέτρους³⁴. Με την ίδια μέθοδο έχει υπολογιστεί η μέση NPA σε τελειόμηνα και πρόωρα νεογνά κάτω από φυσιολογικές, αλλά και παθολογικές (π.χ. υπερχολερυθριναιμία,

σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας) συνθήκες^{20, 35, 36, 37}, καθώς και σε πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά.

2. Νεφρική Σπειραματική διήθηση (ΝΣΔ)

Η σπειραματική διήθηση είναι μια από τις σημαντικότερες λειτουργίες του νεφρού, που συνίσταται στη διήθηση του πλάσματος διαμέσω ημιπερατού σπειραματοτριχοειδικού φραγμού. Το διήθημα περιέχει όλες τις συνηθισμένες κρυσταλλοειδείς ουσίες του πλάσματος, αλλά είναι ελεύθερο από λευκώματα και τα έμμορφα στοιχεία του αίματος. Στη συνέχεια το διήθημα αυτό προσφέρεται για επαναρρόφηση έτσι ώστε μόνο 1-2% του συνολικού διηθήματος αποβάλλεται με τη μορφή ούρων¹⁸. Το μέγεθος αυτής της διαδικασίας διήθησης είναι τεράστιο και απαιτεί υψηλά επίπεδα νεφρικής αιματικής ροής. Πραγματικά ολόκληρος ο όγκος πλάσματος περνά διαμέσω του σπειραματικού συστήματος 20 φορές μέσα σε 1 ώρα. Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (ΡΣΔ) θεωρείται μια από τις πιο βασικές παραμέτρους εκτίμησης και παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας. Ο ολικός ρυθμός σπειραματικής διήθησης αντιπροσωπεύει και τους δύο νεφρούς και είναι το προϊόν του ρυθμού διήθησης σε κάθε ένα νεφρώνα και του αριθμού των διηθέντων νεφρώνων.

Στον ανθρώπινο οργανισμό η νεφρογένεση ολοκληρώνεται, όπως προαναφέρθηκε, στις 36 εβδομάδες ηλικίας κύησης και συνεχίζει με τον ίδιο ρυθμό έως την ίδια ηλικία και σε νεογνά που γεννιούνται πρόωρα. Όταν η νεφρογένεση ολοκληρωθεί, δεν επανενεργοποιείται ακόμη και σε περίπτωση μείωσης της λειτουργικής νεφρικής μάζας. Οποιαδήποτε αύξηση στη ΝΣΔ μετά την ολοκλήρωση της νεφρογένεσης σημαίνει αύξηση στη διήθηση των εναπομεινάντων νεφρώνων. Η αύξηση στη διήθηση ενός νεφρώνα, όταν υπάρχει απώλεια νεφρώνων στα πρώτα στάδια της ζωής, είναι μεγαλύτερη στα σπειράματα του έξω φλοιού. Αντίθετα, αργότερα η αύξηση κατανέμεται ομοιόμορφα σε όλους τους εναπομεινάντες νεφρώνες³⁸.

Η νεφρική σπειραματική διήθηση εξαρτάται άμεσα από το ποσό του πλάσματος που διηθείται στα σπειράματα. Το ποσό αυτό επηρεάζεται από τη συστηματική αρτηριακή πίεση και την ολική νεφρική αγγειακή αντίσταση. Στη διήθηση συμβάλλουν: α) η υδροστατική πίεση στα σπειραματικά τριχοειδή, β) η υδραυλική διαβατότητα των σπειραμάτων γ) η διαθέσιμη επιφάνεια για διήθηση. Στη διήθηση αντιτίθενται: α) η μέση κολλοϊδωσμοτική πίεση του πλάσματος στα τριχοειδή και β) η υδροστατική πίεση της βωμάνειας κάψας³⁹.

Η ΝΣΔ είναι χαμηλή κατά τη γέννηση στα τελειόμηνα νεογνά, ακόμη πιο χαμηλή στα πρόωρα νεογνά και ειδικά σε εκείνα με τη μικρότερη ηλικία κύησης⁴⁰. Υπολογίζεται ότι στο τελειόμηνο νεογνό κατά τη γέννηση η ΝΣΔ είναι 12ml/min/m²³⁵. Οι γνώμες δίστανται σχετικά με το αν η ΝΣΔ συνεχίζει να αυξάνεται κατά τη διάρκεια της κύησης⁴¹, ή παρουσιάζει πλατώ ανάμεσα στις 28 και 35 εβδομάδες ΗΚ⁴². Παράγοντες που οδηγούν στην αύξηση της

ΝΣΔ κατά τη διάρκεια της ωρίμανσης δεν έχουν καθοριστεί με ακρίβεια. Η αύξηση της ΝΣΔ μετά τη γέννηση στα πρόωρα νεογνά, έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με την αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης (ΑΠ)⁴³. Θεωρείται ότι η αύξηση της ΑΠ που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της ωρίμανσης οδηγεί σε αύξηση της σπειραματικής ροής και της υδροστατικής πίεσης στα σπειραματικά τριχοειδή στα πρόωρα νεογνά στα οποία, επιπλέον, η νεφρική αυτορρύθμιση, δηλαδή η ικανότητα να διατηρείται σταθερή σπειραματική διήθηση σε αυξομειώσεις της ΑΠ, είναι ακόμη ανώριμη⁴¹.

Η νεφρική αγγειακή αντίσταση ρυθμίζει το ποσό της αιματικής ροής το οποίο θα εισέλθει στη σπειραματική κυκλοφορία, συνεπώς οι παράγοντες εκείνοι οι οποίοι επηρεάζουν την αγγειακή αντίσταση και συνεπώς τη νεφρική ροή μετά τη γέννηση, φαίνεται ότι ασκούν σημαντικό έλεγχο και στην ανάπτυξη της ΝΣΔ. Αγγειοδραστικές ουσίες, όπως η βαζοπρεσίνη, η αγγειοτενσίνη II, οι προσταγλανδίνες, η ντοπαμίνη, οι κατεχολαμίνες και η αδενοσίνη, που επιδρούν στην αύξηση και ανακατανομή της νεφρικής ροής μετά τη γέννηση, φαίνεται ότι επιδρούν επίσης και στη σπειραματική διήθηση στους νεφρώνες του φλοιού. Η δράση των ουσιών αυτών μπορεί να είναι άμεση ή έμμεση και η παραγωγή τους να αυξάνεται είτε στη συστηματική κυκλοφορία, είτε ενδονεφρικά⁴⁴. Η ακριβής δράση των ουσιών αυτών στη σπειραματική διήθηση δεν έχει διευκρινιστεί. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι όταν η αγγειοτενσίνη II ενίεται στη νεφρική αρτηρία, ή σε μεμονωμένα σπειράματα, το σπειραματικό μεσάγγειο συσπάται και ελαττώνεται η διαθέσιμη για διήθηση επιφάνεια. Η έγχυση της αδενοσίνης προκαλεί αγγειοδιαστολή του απαγωγού αρτηριδίου του σπειράματος, μειώνοντας έτσι τη δραστική πίεση διήθησης, που αποτελεί τη διαφορά μεταξύ υδροστατικής και κολλοειδοσμοωτικής πίεσης κι έτσι τη ΝΣΔ.

Παράγοντες που συμβάλλουν στις παρατηρούμενες αλλαγές του ρυθμού της ΝΣΔ κατά την ωρίμανση είναι οι μεταβολές στη διαθέσιμη για διήθηση σπειραματική επιφάνεια, στη διαβατότητα της βασικής μεμβράνης των σπειραμάτων, καθώς και οι μεταβολές στη δραστική πίεση διήθησης²³.

Η ΝΣΔ έχει βρεθεί ότι ελαττώνεται σε πρόωρα χαμηλού βάρους νεογνά που βρίσκονται σε μηχανικό αερισμό⁴⁵. Για το αποτέλεσμα αυτό έχουν ενοχοποιηθεί πολλοί παράγοντες, όπως η αυξημένη ενδοθωρακική πίεση, η υποξία, η υπερκαπνία και η οξέωση⁴⁶. Η χαμηλότερη ΝΣΔ σε νεογνά με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας έχει συσχετισθεί με τα επίπεδα του CO₂ στο αίμα, ενώ σε άλλες μελέτες δεν έχει βρεθεί μείωση της ΝΣΔ εφόσον τα αέρια αίματος και η μέση ΑΠ διατηρούνται στα φυσιολογικά επίπεδα^{47, 48}.

Η παραμονή ανοιχτού αρτηριακού πόρου, συχνή κατάσταση σε πρόωρα νεογνά, επιβαρύνει περισσότερο τη νεφρική λειτουργία^{39,49}, ενώ η χορήγηση ινδομεθακίνης⁴¹ ή ιβουπροφαίνης ⁵⁰για τη σύγκλιση αρτηριακού πόρου ελαττώνει περισσότερο τη ΝΣΔ. Επίσης, η υπερχολερυθριναιμία έχει συσχετισθεί με τη μείωση της ΝΣΔ⁴⁸ σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά στα οποία έχει βρεθεί ότι όσο υψηλότερες είναι οι τιμές χολερυθρίνης,

τόσο μεγαλύτερη είναι η μείωση της ΝΣΔ. Θεωρείται ότι η αυξημένη χολερυθρίνη μπορεί να καταστείλει τη νεφρική ροή, αλλά και να δράσει άμεσα στη σπειραματική λειτουργία⁴⁹.

Μείωση της ΝΣΔ έχει παρατηρηθεί και σε νεογνά με πολυερυθραιμία⁵¹. Η καταστολή της ΝΣΔ θεωρείται ότι οφείλεται σε διαταραχές της σπειραματικής ροής πλάσματος λόγω της υπεργλοιοτότητας που παρατηρείται σε περιπτώσεις πολυερυθραιμίας⁵¹.

Η υποπρωτεΐναιμία σε συνδυασμό με την κακή διατροφή, συχνά συνοδεύεται από μείωση της ΝΣΔ⁵². Η μείωση αυτή μπορεί να μη γίνει αντιληπτή, καθώς, λόγω της μείωσης της μυϊκής μάζας, δεν αυξάνεται η κρεατινίνη του ορού. Η ελάττωση της ΝΣΔ είναι αποτέλεσμα της ελάττωσης της επιφάνειας διήθησης, καθώς το μέγεθος των σπειραμάτων είναι μικρότερο σε δυστροφικά άτομα.

Απαραίτητη προϋπόθεση για τη φυσιολογική λειτουργία του νεφρού είναι η δυνατότητα της αυτορρυθμίσσης της ΝΣΔ, της διατήρησης δηλαδή, σταθερής διήθησης σε αυξομειώσεις της ΑΠ, δυνατότητα που υπάρχει στο νεογνικό νεφρό, είναι όμως περιορισμένου βεληνεκούς συγκριτικά με τον ενήλικα⁵³. Η αυτορρυθμίσση της ΝΣΔ όπως επίσης και της νεφρικής ροής αίματος, πιθανά να επιτυγχάνεται μέσω δύο συστημάτων που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, το σύστημα της σωληναριοσπειραματικής ανατροφοδότησης (feedback) και το σύστημα του μυογενούς αντανακλαστικού⁵⁴. Η σωληναριοσπειραματική ανατροφοδότηση σχετίζεται με το ρυθμό της ροής και τις συγκεντρώσεις ιόντων στην αγκύλη του Henle και τον άπω νεφρώνα και την επίδραση αυτών στα σπειράματα, στην πυκνή θηλή⁵⁵ και τα προσαγωγά αρτηρίδια που συμβάλλουν, διαμέσω μεσολαβητών, όπως η αδενοσίνη, η θρομβοξάνη⁵⁶ και το NO⁵⁷, στη ρύθμιση της σπειραματικής διήθησης⁵⁸. Το μυογενές αντανακλαστικό συνίσταται σε μεταβολές του αγγειακού τόνου του προσαγωγού αρτηριδίου του σπειράματος, σε μεταβολές της νεφρικής πίεσης. Το αντανακλαστικό είναι ανεξάρτητο της νεύρωσης των νεφρών ή των μηχανισμών της πυκνής θηλής και αποτελεί χαρακτηριστικό των αγγείων⁵⁹.

Προσδιορισμός του ρυθμού σπειραματικής διήθησης

Ο προσδιορισμός της σπειραματικής διήθησης είναι η πιο σημαντική μέτρηση της νεφρικής λειτουργίας. Εκτιμάται με τη μέθοδο της κάθαρσης μιας αποβαλλόμενης με τα ούρα ουσίας. Μια ουσία που φτάνει στο νεφρό μπορεί να υποστεί διάφορες διαδικασίες, όπως διήθηση, σωληναριακή επαναρρόφηση, σωληναριακή έκκριση και ενδονεφρικό μεταβολισμό. Αυτά πρέπει να ληφθούν υπόψη στην αναζήτηση μιας ιδεατής ουσίας για τη μέτρηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης.

Η ινουλίνη είναι η ουσία που εκπληρώνει τα κριτήρια για τον προσδιορισμό του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης⁶⁰. Πρόκειται για έναν πολυσακχαρίτη της φρουκτόζης με MB 5700 που δεν μεταβολίζεται και διηθείται καθ'ολοκληρίαν. Επίσης, δεν

επαναρροφάται, ούτε εκκρίνεται από τα σωληνάκια. Τέλος, δεν συνδέεται με πρωτεΐνες του πλάσματος, ή, αν συνδέεται, είναι δυνατή η χωριστή μέτρηση του συνδεδεμένου και του ασύνδετου τμήματος.

Λόγω αυτών των χαρακτηριστικών της ιουλίνης, ο ρυθμός διήθησής της από τη βωμάνεια κάψα, ισούται με το ρυθμό απέκκρισής της από τα ούρα. Έτσι ο ρυθμός ροής του διηθούμενου υγρού θα είναι:

$$GFR=K_{in}=O_{in} \times P / \Pi_{in}$$

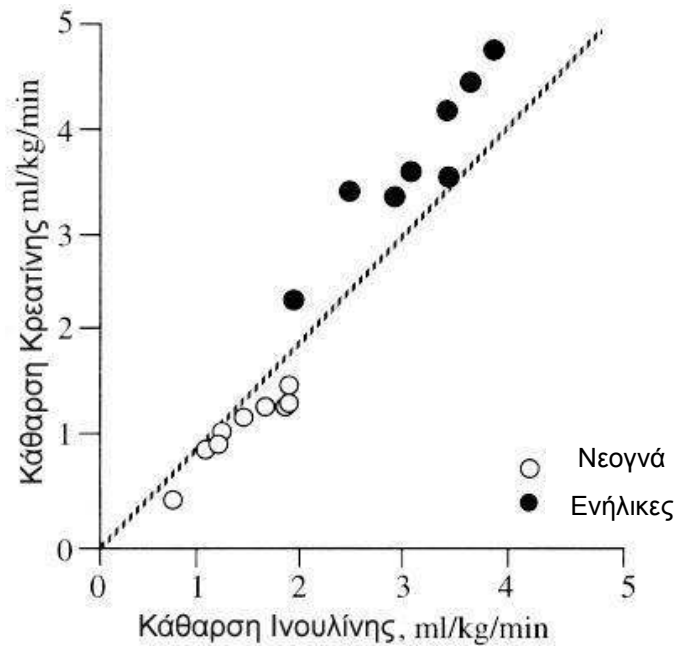
Όπου K_{in} η κάθαρση της ιουλίνης, O_{in} και Π_{in} οι συγκεντρώσεις της ιουλίνης στα ούρα και το πλάσμα αντίστοιχα και P ο ρυθμός ροής των ούρων στη μονάδα του χρόνου (ml/min). Η μέθοδος βασίζεται στη σταθερή ενδοφλέβια έγχυση ιουλίνης για την επίτευξη και τη διατήρηση σταθερών συγκεντρώσεων στο αίμα και ακριβή συλλογή ούρων ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Αποτελεί δε, τη μέθοδο αναφοράς για τη μέτρηση της σπειραματικής διήθησης στη νεογνική ηλικία. Δυστυχώς ο προσδιορισμός της ιουλίνης γίνεται μόνο σε ειδικά εργαστήρια, ενώ η ακριβής συλλογή ούρων κατά τη νεογνική ηλικία είναι δυσχερής και η απώλεια ούρων μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένη εκτίμηση της σπειραματικής διήθησης.

Έτσι, από πρακτικής πλευράς χρησιμοποιείται η κάθαρση της ενδογενούς κρεατινίνης, αν και παρουσιάζει ορισμένα μειονεκτήματα συγκριτικά με την κάθαρση ιουλίνης. Συγκεκριμένα, ένα ποσοστό 10-20% της κρεατινίνης των ούρων απεκκρίνεται από τα νεφρικά σωληνάκια. Έτσι η κάθαρση της κρεατινίνης υπερεκτιμά τη σπειραματική διήθηση, ειδικά όταν αυτή κυμαίνεται σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Επίσης, σε πολύ πρόωρα νεογνά, η κρεατινίνη επανααρροφάται ως ένα βαθμό από τα νεφρικά σωληνάκια, λόγω ανωριμότητας αυτών κι έτσι η κάθαρση της κρεατινίνης υποεκτιμά την πραγματική σπειραματική διήθηση.

Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες μέθοδοι εκτίμησης της νεφρικής σπειραματικής διήθησης κατά τις οποίες δεν απαιτείται η συλλογή ούρων. Οι κυριότερες είναι οι ακόλουθες:

A) Η τεχνική της σταθερής έγχυσης ιουλίνης χωρίς συλλογή ούρων.

Στη μέθοδο αυτή η ιουλίνη εγχύεται με ένα σταθερό ρυθμό για διάστημα αρκετών ωρών. Θεωρείται ότι ο ρυθμός της έγχυσης που απαιτείται για να διατηρηθούν τα επίπεδα της ιουλίνης στο πλάσμα σταθερά είναι ισοδύναμος με το ρυθμό απέκκρισής της και ανακλά έμμεσα το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης. Μειονεκτήματα της μεθόδου αποτελούν αφενός η απαίτηση σταθερής έγχυσης μεγάλης διάρκειας, αφετέρου η εμπειρία και προσοχή που απαιτείται για την ερμηνεία των μετρήσεων.



Εικόνα 2: Σχέση κάθαρσης κρεατινίνης και ινουλίνης για νεογέννητα και ενήλικα κουνέλια με συγκρίσιμα επίπεδα κρεατινίνης πλάσματος. *MATOS: Pediatr Res, Volume 44(5) 1998.639-641⁶¹*

Β) Η τεχνική της απλής ένεσης ινουλίνης ή καμπύλη εξαφάνισης ινουλίνης από το πλάσμα.

Σε αυτή τη μέθοδο η ινουλίνη χορηγείται ενδοφλέβια σε δόση 5000mg/m² και εν συνεχεία προσδιορίζονται τα επίπεδά της στο αίμα για διάστημα 6 ωρών. Η πειραματική διήθηση με τη μέθοδο αυτή υπερεκτιμάται συγκριτικά με τη μέθοδο συνεχούς έγχυσης ινουλίνης, διαφορά που είναι μικρότερη για χαμηλότερες τιμές πειραματικής διήθησης⁶².

Γ) Ο υπολογισμός με βάση την εξίσωση Schwartz:

Σπειραματική διήθηση = $K \times M (cm) / \Pi_{κρ}$, όπου M είναι το μήκος σώματος, $\Pi_{κρ}$ η τιμή κρεατινίνης πλάσματος και K σταθερά με τιμή 0,33 για τα πρόωρα νεογνά και 0,45 για τα τελειόμηνα^{63, 64}.

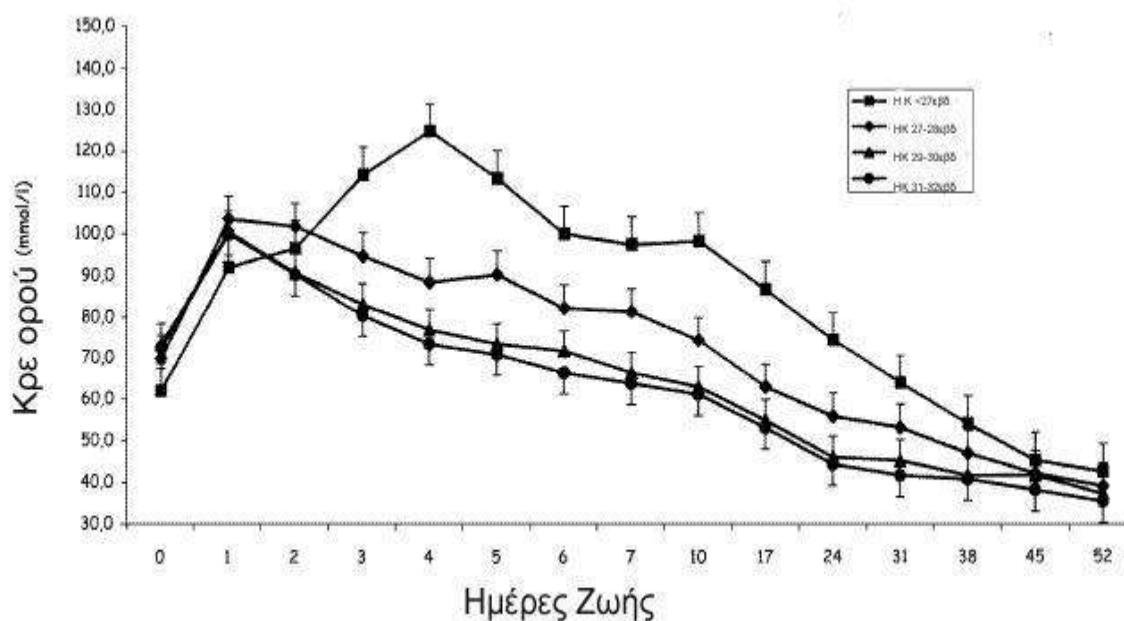
Κρεατινίνη πλάσματος

Η παραγωγή κρεατινίνης είναι μια λειτουργία αποδόμησης της μυϊκής μάζας. Σε άτομα μέσων αναλογιών, η παραγωγή κρεατινίνης ανέρχεται σε 15-20mg/kg/ημέρα στα αγόρια και 10-15mg/kg/ημέρα στα κορίτσια και στα βρέφη. Η μόνη πηγή ενδογενούς κρεατινίνης είναι η αποδόμηση της κρεατίνης και φωσφοκρεατίνης της μυϊκής μάζας. Η απέκκριση της κρεατινίνης η οποία διηθείται ελεύθερα στα σπειράματα γίνεται αποκλειστικά από το νεφρό, ενώ η παραγωγή της είναι σταθερή, εφόσον η μυϊκή μάζα παραμένει σταθερή. Για αυτούς τους λόγους η επαναλαμβανόμενη μέτρηση της κρεατινίνης

πλάσματος (Πκρ) έχει προταθεί από πολλούς ερευνητές σαν απλή και αξιόπιστη μέθοδος εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας και της ΝΣΔ κατά τη νεογνική ηλικία.^{65, 66}, καθώς ο υπολογισμός της κάθαρσης κρεατινίνης δεν είναι εύκολος στα νεογνά και σε περιπτώσεις χαμηλής ΝΣΔ, μικρή αύξηση της κρεατινίνης πλάσματος μπορεί να αντανακλά σημαντικά περαιτέρω μείωση της νεφρικής σπειραματικής διήθησης.

Παρόλα αυτά η κρεατινίνη δεν είναι ο ιδανικός δείκτης εκτίμησης της εμβρυικής νεφρικής λειτουργίας, καθώς περνά ελεύθερα τον πλακούντα, με αποτέλεσμα τα επίπεδα της κρεατινίνης ορού του εμβρύου να αντανακλούν ουσιαστικά τα επίπεδα κρεατινίνης ορού της μητέρας.

Τα επίπεδα της Πκρ κατά τη γέννηση είναι υψηλά σε σχέση με το μέγεθος (και τη μυϊκή μάζα) του νεογέννητου και παραμένει υψηλή για 1 έως 2 εβδομάδες. Σε όλες τις ηλικίες η τιμή της Πκρ είναι ελαφρώς υψηλότερη στους άρρενες σε σχέση με τα θήλεα. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι στα πρόωρα νεογνά η τιμή της Πκρ είναι υψηλότερη από ό,τι στα τελειόμηνα, αντιστρόφως ανάλογη με την ΗΚ και παραμένει σε υψηλά επίπεδα για μεγαλύτερο διάστημα, για περίπου 1 μήνα⁶⁷ (Εικόνα 3). Η αδυναμία πτώσης των επιπέδων της κρεατινίνης πέραν αυτού του διαστήματος υποδηλώνει νεφρική βλάβη και χρήζει διερεύνησης.



Εικόνα 3: Τιμές κρεατινίνης ορού (μmol/l) ανάλογα με τις ημέρες ζωής για πρόωρα νεογνά HK < 32 εβδομάδων. F Gallini et al. *Pediatr Nephrol* 2000; 15:119-124¹¹⁷.

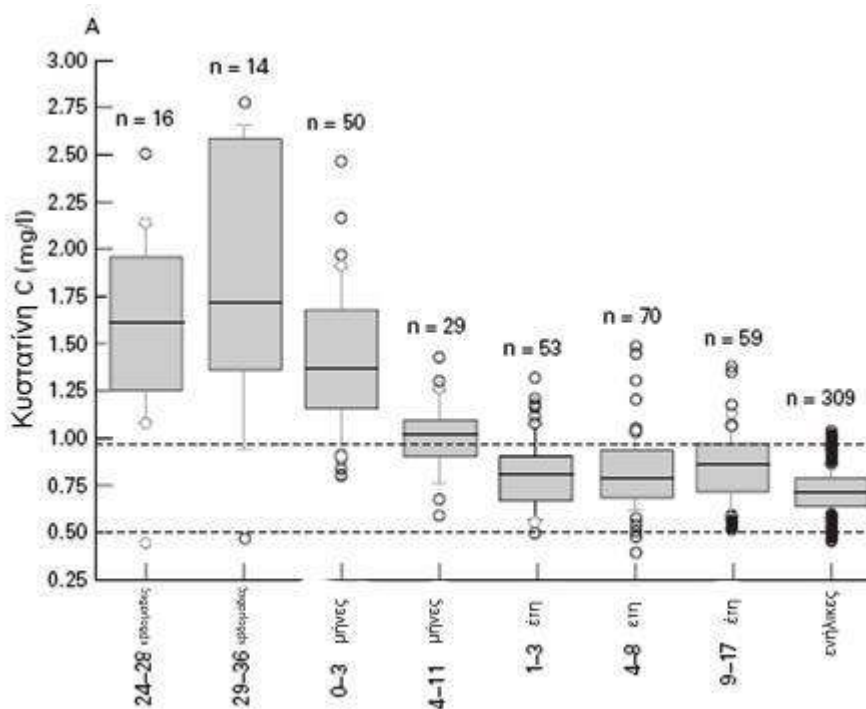
Τα υψηλά επίπεδα της Πκρ αντιπροσωπεύουν την μητρική Πκρ που διέρχεται ελεύθερα τον πλακούντα, αλλά δεν είναι επαρκής αυτή η εξήγηση, καθώς πολλές φορές η Πκρ του νεογνού μετά τη γέννηση είναι προσωρινά υψηλότερη, από την αντίστοιχη της

μητέρας⁶⁷. Φαίνεται ότι σημαντικό ρόλο στην υψηλή τιμή της Πκρ του τελειόμηνου, αλλά κυρίως του πρόωρου νεογνού, παίζει η επαναρρόφηση της κρεατινίνης από τα ανώριμα νεφρικά σωληνάκια. Πρόκειται για ένα παροδικό φαινόμενο. Με τις διαδικασίες νεφρικής ωρίμανσης, δημιουργείται αργότερα ένας φραγμός στην επαναρρόφηση της κρεατινίνης. Από εκείνο το σημείο και μετά η Πκρ του ατόμου θα καθορίζεται από την ολική μάζα σώματος, τη ΝΣΔ και τη σωληναριακή έκκριση της κρεατινίνης.

Η μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της κρεατινίνης είναι πολύ σημαντική. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τη μέθοδο Jaffe, που χρησιμοποιείται από τα περισσότερα εργαστήρια, μπορεί να επηρεαστεί από την παρουσία στον ορό υψηλής συγκέντρωσης χολερυθρίνης⁶⁸, κετονοσωμάτων και κεφαλοσπορινών⁶⁹. Η μέθοδος βασίζεται στην αλλαγή χρώματος παρουσίας κρεατινίνης σε διάλυμα πικρικού οξέος και αλκάλειος.

Κυστατίνη C

Η κυστατίνη C είναι μια πρωτεΐνη 120 αμινοξέων με ΜΒ 13600 da που έχει προταθεί ως ενδογενής δείκτης εκτίμησης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Παράγεται σε συνεχή ρυθμό από όλα τα εμπύρηννα κύτταρα, διηθείται ελεύθερα, επαναροφάται εξολοκλήρου και μετά καταβολίζεται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Μελέτες έχουν δείξει ότι, σε αντίθεση με την κρεατινίνη, οι τιμές στο πλάσμα δεν επηρεάζονται από τη μυϊκή μάζα, το φύλο ή το ύψος, αλλά ούτε από την υψηλή συγκέντρωση χολερυθρίνης. Μετά την ηλικία του ενός έτους, φαίνεται δε η τιμή της στον ορό να είναι σταθερή σε τιμές 0,7-1,37 mg/l, ίδιες με τις τιμές των ενηλίκων⁷⁰. Κάτω της ηλικίας του έτους, οι τιμές της κυστατίνης είναι υψηλότερες, αντανακλώντας έτσι τη νεφρική ανωριμότητα και ακόμη υψηλότερες σε πρόωρα νεογνά ΗΚ: 24-36 εβδομάδων. Στην εικόνα 4 απεικονίζονται οι τιμές της κυστατίνης σε σχέση με την ΗΚ⁷¹. Μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι η κυστατίνη C μπορεί να είναι ένας πιο ακριβής δείκτης από την κρεατινίνη σε άτομα με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία^{72,73}. Τέλος, ακόμη και μετρήσεις της συγκέντρωσης της κυστατίνης C, καθώς και της β₂-μικροσφαιρίνης στον εμβρυικό ορό φαίνεται να είναι χρήσιμοι προγνωστικοί δείκτες της μεταγεννητικής νεφρικής λειτουργίας⁷⁴. Συγκεκριμένα αποδείχθηκε ότι η β₂-μικροσφαιρίνη έχει υψηλότερη ευαισθησία, ενώ η κυστατίνη C έχει υψηλότερη ειδικότητα στην πρόγνωση της νεφρικής λειτουργίας μετά τη γέννηση. Πιθανά στο μέλλον, η ουσία αυτή να χρησιμοποιείται ως ένας γενικευμένος δείκτης εκτίμησης της σπειραματικής διήθησης.



Εικόνα 4: Τιμές κρεατινίνης ανάλογα με τη ηλικία.

H. Finney et al. Arch Dis Child 2000, 82: 71-75⁷¹

3. Νεφρική Σωληναριακή λειτουργία

Η νεφρική σωληναριακή λειτουργία είναι θεμελιώδους σημασίας για τη ομοιόσταση του οργανισμού. Στα νεφρικά σωληνάκια ρυθμίζεται ο εξωκυττάριος όγκος υγρών και η ηλεκτρολυτική και οξεοβασική ισορροπία, καθώς επίσης η επαναρρόφηση της γλυκόζης, των αμινοξέων και των οργανικών οξέων.

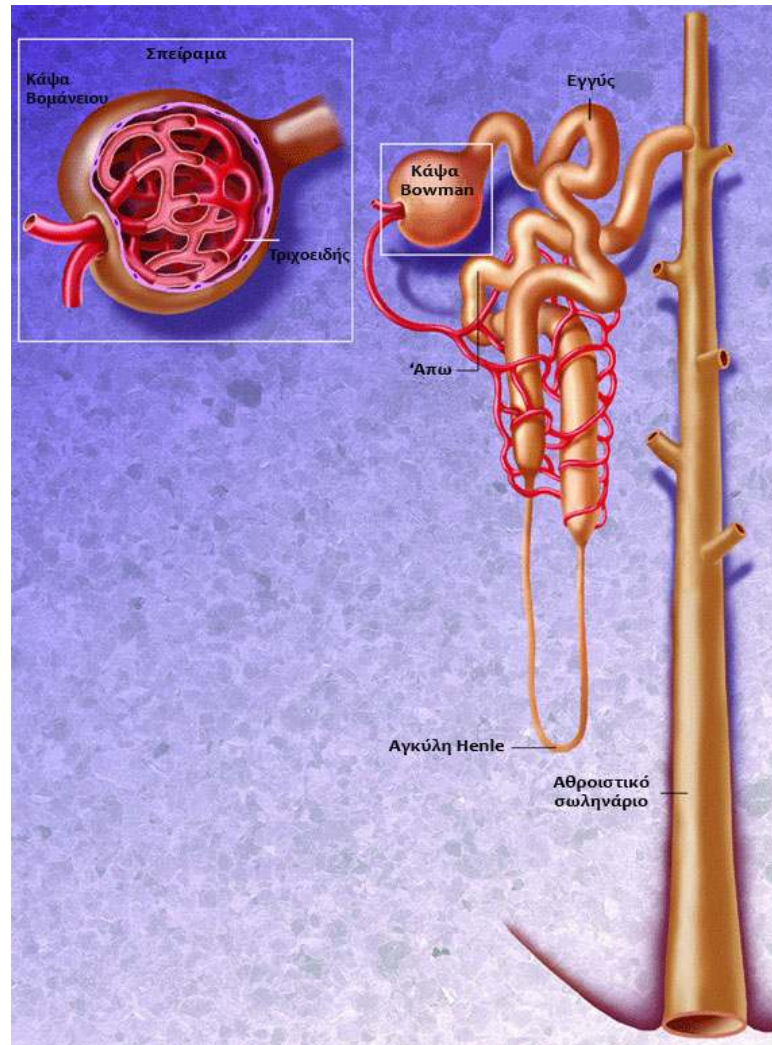
Η σωληναριακή ρύθμιση των διτανθρακικών και η παραγωγή και απέκκριση της αμμωνίας από τα σωληναριακά κύτταρα οδηγούν στην οξινοποίηση των ούρων, λειτουργία απαραίτητη για τη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας. Τέλος η αραίωση και η συμπύκνωση των ούρων, λειτουργία που επιτελείται κυρίως στα νεφρικά σωληνάκια, οδηγεί στην διατήρηση της ομοιοστασίας του ύδατος στον οργανισμό.

Τα νεφρικά σωληνάκια χωρίζονται σε 12 τμήματα, καθένα από τα οποία έχει ξεχωριστά λειτουργικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά. Οι διαφορές που συναντούνται σε κάθε τμήμα είναι αποτέλεσμα αλλαγών στην κατανομή των συστημάτων μεταφοράς κατά μήκος των πλευρικών και αυλικών επιφανειών των επιθηλιακών κυττάρων κάθε τμήματος.

Επαναρρόφηση είναι η λειτουργία της μεταφοράς των διαλυτών από τον σωληναριακό αυλό στο περιαγγειακό υγρό, ενώ απέκκριση είναι η ακριβώς αντίστροφη λειτουργία. Η μετακίνηση αυτή επιτυγχάνεται είτε μέσω των κυτταρικών μεμβρανών κατά

μήκος των πλευρικών και αυλικών μεμβρανών (διακυτταρική οδός), είτε μεταξύ των κυττάρων (παρακυτταρική οδός)

Πολλές φορές η επαναρρόφηση μπορεί να μετατραπεί σε απέκκριση όταν οι μεταβολικές συνθήκες διαφοροποιηθούν, ενώ για κάποιες ουσίες (π.χ. ουρικό οξύ, uric acid, UA), στο ίδιο τμήμα του νεφρικού σωληνάριου, μπορεί να παρατηρηθεί ταυτόχρονη απέκκριση και επαναρρόφηση⁷⁵.



Εικόνα 5: Εγγύς σωληνάριο, Άπω σωληνάριο

Ο κύριος όγκος του νεφρικού διηθήματος επαναρροφάται στο εγγύς σωληνάριο, (Εικόνα 5) που αποτελεί και αποκλειστική θέση επαναρρόφησης για κάποιους διαλύτες όπως π.χ. τα οργανικά οξέα. Στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο επιτυγχάνεται η πιο ακριβής ρύθμιση των διαλυτών, ειδικά των ηλεκτρολυτών και του ύδατος. Για την επαναρρόφηση ή απέκκριση μιας ουσίας μπορεί να υπάρχουν διαφορετικά συστήματα μεταφοράς. Όταν για να ολοκληρωθεί η μεταφορά κάποιας ουσίας δεν απαιτείται ενέργεια εκ μέρους του

κυττάρου, ονομάζεται παθητική μεταφορά. Όταν, αντίθετα, απαιτείται ενέργεια η μεταφορά ονομάζεται ενεργητική.

Υπάρχουν τρία επίπεδα ενεργητικής μεταφοράς στα νεφρικά σωληνάκια: το κύριο σύστημα, το δευτερεύον και το τριτεύον. Στο κύριο σύστημα ενεργητικής μεταφοράς, η απαιτούμενη ενέργεια εκλύεται από την υδρόλυση της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP), μια αντίδραση που καταλύεται από το ένζυμο Na-K-ATPase. Άλλα συμμετέχοντα ένζυμα είναι η H⁺-ATPase και η Ca⁺²-ATPase⁷⁶.

Η Na-K-ATPase αποτελεί το σημαντικότερο ένζυμο στη μεταφορά ουσιών. Αποτελείται από 2 υπομονάδες α και β, που συνδέουν την υδρόλυση του ATP με τη μεταφορά του Na στον εξωκυττάριο χώρο και του K στον ενδοκυττάριο. Έχουν ταυτοποιηθεί 3 ισομορφές της α υπομονάδας (α₁, α₂ και α₃) και 2 ισομορφές της β υπομονάδας (β₁, β₂)⁷⁷. Οι α₁ και β₁ μορφές βρίσκονται στον ώριμο νεφρό.

Σε όλες τις περιπτώσεις δευτερεύουσας ενεργητικής μεταφοράς συμμετέχει το ιόν Na⁺ στην συμμεταφορά ή αντίθετη μεταφορά ενός διαλύτη. Μέσω του συστήματος αυτού επιτελείται η αντίθετη μεταφορά Na⁺ και H⁺, με τον αντιμεταφορέα Na⁺ H⁺, καθώς και η ταυτόχρονη μεταφορά ενός ιόντος K και δύο ιόντων Cl (Na /K /Cl ταυτόχρονη μεταφορά). Με τον ίδιο τρόπο επιτελείται η μεταφορά των αμινοξέων, της γλυκόζης και των φωσφορικών. Στο τριτεύον σύστημα μεταφοράς, διάφοροι διαλύτες μεταφέρονται με ενέργεια εξαρτώμενη από το δευτερεύον σύστημα μεταφοράς. Για παράδειγμα, ένα από τα συστήματα μετακίνησης του ιόντος Cl εξαρτάται από την αντίθετη μεταφορά Na⁺ και H⁺⁷⁶.

Ένα άλλο σημαντικό χαρακτηριστικό της νεφρικής σωληναριακής λειτουργίας είναι η έννοια της τμηματικής ρύθμισης των διαφόρων ουσιών. Το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο διαιρείται σε 3 τμήματα (S₁, S₂ και S₃). Το S₁ τμήμα διαφέρει ανατομικά από τα άλλα τμήματα στο ότι τα κύτταρα έχουν αυξημένο αριθμό μικρολαχνών, βαθύτερες εγκολλώσεις στις πλευρικές μεμβράνες, ενώ διαθέτουν και άφθονα μιτοχόνδρια. Λειτουργικά το τμήμα αυτό έχει υψηλότερη ικανότητα επαναρρόφησης σε σύγκριση με άλλα τμήματα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, για πολλές ουσίες (NaCl, διτανθρακικά, αμινοξέα, φωσφορικά). Αυτή η διαφορά αποδίδεται στη μεγαλύτερη διαβατότητα του επιθηλίου στο νερό και τους διαλύτες, αλλά και σε ενδογενείς διαφορές στην πυκνότητα του επιθηλίου στα ειδικά συστήματα μεταφοράς⁷⁶.

Κατά τη νεογνική ηλικία οι σωληναριακοί μηχανισμοί που αφορούν στην επαναρρόφηση και στην απέκκριση διαφόρων ουσιών παρουσιάζουν κάποιου βαθμού ανωριμότητα. Η ανωριμότητα οφείλεται και σε ανατομικά και σε λειτουργικά αίτια. Για παράδειγμα, το μήκος των νεφρικών σωληναρίων αυξάνεται με την ωρίμανση και συνεπώς αυξάνεται η διαθέσιμη επιφάνεια για επαναρρόφηση. Επίσης αυξάνεται σε σημαντικό βαθμό η δραστηριότητα του ένζυμου Na-K-ATPase το οποίο με την κατάλυση της υδρόλυσης του ATP προσφέρει ενέργεια για την επαναρρόφηση του Na και πολλών άλλων διαλυτών⁷⁸.

Ανάλογα αυξάνεται κατά την ωρίμανση και η δραστηριότητα του αντιμεταφορέα $\text{Na}^+ \text{H}^+$ της αυλικής επιφάνειας των εγγύς σωληναριακών κυττάρων⁷⁹. Επιπλέον, διάφοροι ορμονικοί και μη ορμονικοί παράγοντες που επηρεάζουν τη νεφρική μεταφορά υφίστανται αλλαγές κατά τη διάρκεια της ωρίμανσης. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Η έλλειψη ευαισθησίας των σωληναριακών κυττάρων των πρόωρων νεογνών στην αλδοστερόνη που σχετίζεται πιθανά με την έλλειψη υποδοχέων ή με μειωμένη δραστηριότητα της Na-K-ATPase, οδηγεί σε υπερβολική απώλεια νατρίου στα ούρα και υπονατρίαμια⁸⁰.

Στον ανώριμο νεφρό του πρόωρου νεογνού και σε κάθε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, η πειραματική λειτουργία εμφανίζεται πιο ώριμη από τη σωληναριακή λειτουργία. Η διαφορά της λειτουργικότητας των δυο αυτών ανατομικών μονάδων του νεφρού κατά την πορεία της ωρίμανσης αναφέρεται ως πειραματοσωληναριακή ανισορροπία. Λόγω της σωληναριακής ανωριμότητας, η επαναρρόφηση ορισμένων ουσιών από τα εσπειραμένα σωληνάκια είναι πλημμελής, ενώ επίσης κάποιες άλλες ουσίες (π.χ. γλυκόζη) που φυσιολογικά δεν απεκκρίνονται από τον ώριμο νεφρό εμφανίζονται στα ούρα των πρόωρων νεογνών^{64, 81}.

Τα πρόωρα νεογνά με ηλικία κύησης (HK) < 36 εβδομάδες έχει δείχθει ότι εμφανίζουν γλυκοζουρία παρά τα φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης ορού. Οι παράγοντες που επηρεάζουν την απορροφητική ικανότητα της γλυκόζης κατά την ωρίμανση είναι η εμφάνιση περισσότερων νεφρώνων, η αύξηση της επιφάνειας της κυτταρικής μεμβράνης και της δραστηριότητας της Na-K-ATPase, καθώς και η αύξηση στην έκφραση και την πυκνότητα των πρωτεϊνικών μεταφορέων που εδράζονται στο S_1 τμήμα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου⁸². Επίσης ο νεφρικός ουδός επαναρρόφησης διτανθρακικών είναι χαμηλότερος στο νεογέννητο τελειόμηνο νεογνό και ακόμη πιο χαμηλός στο πρόωρο νεογνό τις πρώτες εβδομάδες ζωής⁸³. Στο εγγύς σωληνάριο επαναρροφάται το 85-90% των διηθούμενων διτανθρακικών. Η επαναρρόφηση αυτή εξαρτάται από την έκκριση H^+ μέσω του αντιμεταφορέα $\text{Na}^+ \text{H}^+$ και από το συμμεταφορέα $\text{Na}^+ \text{HCO}_3^-$ (NBC) που εδράζεται στις πλευρικές επιφάνειες του εγγύς σωληναρίου⁸⁴. Τα επίπεδα των διτανθρακικών του ορού πάνω από τα οποία τα διτανθρακικά εμφανίζονται στα ούρα (νεφρικός ουδός διτανθρακικών) αυξάνουν με την ωρίμανση. Είναι 18 meq/l στο πρόωρο νεογνό, 21 meq/l στο τελειόμηνο νεογνό και φθάνει τα επίπεδα του ενήλικα (24-26 meq/l) τον πρώτο χρόνο ζωής⁸⁵. Ελαττωμένη δραστηριότητα της Na-K-ATPase καθώς και του συστήματος αντίθετης μεταφοράς $\text{Na}^+ \text{H}^+$ του αυλού, όπως και η ελαττωμένη διαβατότητα των μεμβρανών στο Na^+ , είναι παράγοντες που ενοχοποιούνται για τις διαφορές στην επαναρρόφηση διτανθρακικών κατά την ωρίμανση. Παρά την απώλεια διτανθρακικών στα ούρα που είναι σταθερό εύρημα τις πρώτες ημέρες ζωής στα πολύ πρόωρα νεογνά (HK < 29 εβδομάδες), έχει δείχθει ότι τα νεογνά αυτά μπορούν να διατηρήσουν ένα θετικό ισοζύγιο

διτανθρακικών⁸⁶. Η επαναρρόφηση του Na επίσης είναι μειονεκτική με αποτέλεσμα τα πλέον πρόωρα νεογνά να είναι επιρρεπή σε αρνητικό ισοζύγιο Na και υπονατρίαζια. Φαίνεται πάντως από πιο πρόσφατες μελέτες ότι τουλάχιστον τα λιγότερο ανώριμα νεογνά (BΣ>1200 g) μπορούν να διατηρήσουν ένα θετικό ισοζύγιο Na με ορισμένους αντιρροπιστικούς μηχανισμούς και δεν έχουν όλα αρνητικό ισοζύγιο Na όπως πιστευόταν παλιότερα.

Η οξινοποίηση των ούρων είναι μια σπουδαία αντιρροπιστική λειτουργία για τη διατήρηση της οξεοβασικής ομοιόστασης. Επιτελείται στα άπω εσπειραμένα σωληνάκια και εκφράζει την ικανότητα του τμήματος αυτού για απέκκριση υδρογονοϊόντων. Ο ανώριμος νεφρός του πρόωρου νεογνού φαίνεται να έχει μειωμένη ικανότητα οξίνισης των ούρων στο αμέσως μετά τη γέννηση χρονικό διάστημα, αλλά σύντομα, μέσα στις πρώτες εβδομάδες μετά τη γέννηση, η ικανότητα για οξίνιση αυξάνεται σημαντικά. Στην ηλικία των 2 μηνών η ικανότητα για απέκκριση του αμμωνίου ύστερα από φόρτιση με χλωριούχο αμμώνιο είναι ανάλογη με εκείνη του ενήλικα εάν γίνει διόρθωση ως προς τη σπειραματική διήθηση⁸⁷.

Η ικανότητα για συμπύκνωση των ούρων από το νεογνικό νεφρό είναι και αυτή μειωμένη κατά τη γέννηση και σε πρόωρα και σε τελειόμηνα νεογνά τα οποία παράγουν ούρα με ωσμωτικότητα που μόλις υπερβαίνει την ωσμωτικότητα του πλάσματος. Ο μηχανισμός συμπύκνωσης των ούρων ωριμάζει ταχύτατα και η ωσμωτικότητα μπορεί να υπερβεί τα 600 mosm/kg ήδη την πρώτη εβδομάδα και τα 1000 mosm/kg τον πρώτο με δεύτερο μήνα ζωής, ενώ κατά το δεύτερο χρόνο ζωής επιτυγχάνεται η συμπυκνωτική ικανότητα του ενήλικα (1300-1400 mosm/kg)⁸⁸.

Αντίθετα, η ικανότητα του νεογνικού νεφρού για αραιώση των ούρων είναι μεγαλύτερη από τη συμπυκνωτική ικανότητα και ακόμη και πρόωρα νεογνά (HK 32-35 εβδομάδων) μπορούν να αραιώσουν τα ούρα στον ίδιο βαθμό με τα τελειόμηνα νεογνά και τους ενήλικες⁸⁹. Ωσμωτικότητα της τάξης των 50 mosm/kg μπορεί να επιτευχθεί στα ούρα που αποβάλλει ο νεογνικός νεφρός, τιμή που είναι συγκρίσιμη με εκείνη του μεγαλύτερου παιδιού και του ενήλικα. Υπάρχουν όμως σημαντικοί περιορισμοί στην απέκκριση νερού πρώιμα στη ζωή και το νεογέννητο δεν μπορεί επαρκώς να απεκκρίνει μια φόρτιση με νερό.

Νεφρική μεταφορά των ιόντων Νατρίου, Καλίου, Ασβεστίου, Φωσφόρου, Μαγνησίου και του ουρικού οξέος

A) Νεφρική μεταφορά νατρίου (Na)

Η νεφρική ρύθμιση του νατρίου αποτελεί πολύ σημαντική ομοιοστατική λειτουργία γιατί ασκεί πρωταρχικό ρόλο στη ρύθμιση του εξωκυττάριου όγκου. Είναι γνωστό ότι τα άλατα του Na στον οργανισμό αποτελούν το 95% των διαλυτών του πλάσματος και συμμετέχουν σε ποσοστό 90% στην ωσμωτική δραστηριότητα του πλάσματος⁹². Λόγω της

μεγάλης φυσιολογικής σημασίας η ρύθμιση του νατρίου από το νεφρό έχει μελετηθεί εκτεταμένα τόσο με πειραματικές όσο και κλινικές μελέτες.

Το νάτριο διηθείται ελεύθερα στα σπειράματα και επαναρροφάται στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια, στην αγκύλη του Henle και στα άπω εσπειραμένα σωληνάκια, μέσω συστημάτων μεταφοράς που διαφέρουν ανάλογα με τη θέση επαναρρόφησης.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗΣ ΤΟΥ Na

Η επαναρρόφηση του Na πραγματοποιείται στο 60% με 70% κατά μήκος του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. Η επαναρρόφηση γίνεται τόσο με ενεργητικούς, όσο και με παθητικούς μηχανισμούς. Είναι μάλιστα χαρακτηριστικό πως κατά τη διάρκεια της ωρίμανσης αυξάνεται η ενεργητική επαναρρόφηση σε σχέση με την παθητική. Η χαμηλότερη ανάγκη για ενεργητική μεταφορά στον ανώριμο νεφρό ελαττώνει τις ενεργειακές απαιτήσεις μεταφοράς στον αναπτυσσόμενο οργανισμό. Η αυξημένη ενεργητική μεταφορά με την ωρίμανση είναι παράλληλη με την τριπλάσια αύξηση της δραστηριότητας της Na-K-ATPάσης ανά χιλιοστό σωληναριακού μήκους κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης⁹⁰.

Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης αυξάνεται και η διήθηση του Na στα σπειράματα αλλά και η επαναρρόφησή του στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια, με αποτέλεσμα το ποσοστό του επαναρροφώμενου Na να παραμένει σταθερό και να κυμαίνεται στο 60% περίπου του ποσού που διηθείται στα σπειράματα⁹¹.

Η επαναρρόφηση του Na δεν είναι σταθερή κατά μήκος του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, αλλά εμφανίζει ένα μέγιστο ποσοστό στο αρχικό S₁ τμήμα, ελαττώνεται σταδιακά και εμφανίζει ένα ελάχιστο ποσοστό στο S₃ τμήμα⁹².

Η είσοδος του Na στο κύτταρο κατά μήκος των μεμβρανών του αυλού βρίσκεται σε συσχέτιση με την ταυτόχρονη είσοδο ή έξοδο άλλων ουσιών. Έτσι υπάρχει μηχανισμός εισόδου Na με ταυτόχρονη έξοδο ιόντων υδρογόνου, ενώ ουσίες όπως η γλυκόζη, τα αμινοξέα, τα οργανικά οξέα καθώς και τα ανόργανα ιόντα εισέρχονται στο κύτταρο ταυτόχρονα με την είσοδο του Na. Η ενέργεια που απαιτείται για τη μετακίνηση του Na στην περιοχή προέρχεται από την Na-K-ATPάση. Η μεταφορά αυτή αποτελεί μια πολύ σημαντική φυσιολογική λειτουργία γιατί η ενεργητική μετακίνηση του Na δημιουργεί το κατάλληλο ηλεκτρικό πεδίο για την παράλληλη είσοδο στο κύτταρο από πολυάριθμους άλλους διαλύτες.

Η παθητική μετακίνηση του Na επιτυγχάνεται από τη διαφορά δυναμικού καθώς και από τη διαφορά στην ωσμωτική πίεση μεταξύ των δυο πλευρών των επιθηλίων. Λόγω του συνδυασμού ενεργητικής και παθητικής μεταφοράς, το εγγύς σωληναριακό κύτταρο εμφανίζει πολύ μεγάλη ικανότητα επαναρρόφησης Na ήδη από τη γέννηση.

Από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, το Na που δεν επαναρροφήθηκε μεταφέρεται μαζί με το υπόλοιπο διήθημα στην αγκύλη του Henle.

Η επαναρρόφηση του Na γίνεται ενεργητικά στο παχύ ανιόν τμήμα της αγκύλης και κάτω από φυσιολογικές συνθήκες επαναροφάται το 20% περίπου από το Na που διηθείται στα σπειράματα. Αντίθετα, στο λεπτό ανιόν και κατιόν τμήμα πραγματοποιείται παθητική έξοδος του Na με διήθηση⁹³. Το παχύ ανιόν τμήμα της αγκύλης στο νεογνό έχει μειωμένη ικανότητα σε σχέση με τον ενήλικα να επαναροφά Na. Η δραστηριότητα της Na-K-ATPases είναι σημαντικά ελαττωμένη και σε αυτό το τμήμα⁹⁴. Όσο αυξάνεται η παρουσία του Na στα εγγύς σωληνάρια, περισσότερο Na διαφεύγει από την επαναρρόφηση και φτάνει στα άπω τμήματα του νεφρώνα.

Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια επαναροφάται σε φυσιολογικές συνθήκες περίπου το 10% με 25% από το συνολικό Na που διηθείται στα σπειράματα. Ο ρυθμός επαναρρόφησης στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο εκτιμάται ότι είναι τρεις φορές μικρότερος σε σύγκριση με το ρυθμό επαναρρόφησης στο εγγύς εσπειραμένο. Η κλασματική επαναρρόφηση του Na στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια είναι περίπου το 80% του ποσού που φτάνει στο σημείο αυτό και παραμένει σταθερή ακόμη κι αν το ποσό του Na που φτάνει στα άπω σωληνάρια, δεκαπλασιαστεί⁹⁵. Η επαναρρόφηση του Na στο τμήμα αυτό φαίνεται με βάση κλινικές μελέτες ότι είναι υψηλότερη στον αναπτυσσόμενο νεφρό, σε σχέση με τον ώριμο νεφρό⁹⁶. Ακόμη και στα πρόωρα νεογνά η κλασματική επαναρρόφηση του Na στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια, που είναι μειωμένη τις πρώτες ημέρες ζωής, αυξάνει και γίνεται συγκρίσιμη με τα τελειόμηνα νεογνά δύο εβδομάδες μετά τη γέννηση⁹⁷. Η επαναρρόφηση του Na επιτελείται με ενεργητικό τρόπο και σχετίζεται άμεσα με τα επίπεδα της αλδοστερόνης. Στο τμήμα αυτό ανευρίσκεται στις μεμβράνες των επιθηλίων η Na-K-ATPase που προσφέρει ενέργεια για την επαναρρόφηση. Επίσης, έχει βρεθεί ότι η μετακίνηση του Na στο σημείο αυτό συνδυάζεται με τη μετακίνηση του Ca μέσω ενός συστήματος συζευγμένης μεταφοράς Na και Ca. Έτσι ερμηνεύεται εν μέρει η συσχέτιση που υπάρχει μεταξύ της επαναρρόφησης Na και Ca.

Στα αθροιστικά και στα άπω σωληνάρια υπάρχουν αλατοκορτικοευσταθιστές οδοί απορρόφησης Na που είναι υπεύθυνες για την τελική ρύθμιση έκκρισης Na. Πιο σημαντικό είναι το επιθηλιακό κανάλι Na (ENaC), μια διαεπιθηλική πρωτεΐνη που εδράζεται στην αυλική επιφάνεια των σωληναριακών κυττάρων των φλοϊκών και των ανώτερων μυελικών νεφρώνων¹⁶⁹. Αποτελείται από τρεις αλυσίδες, α, β και γ, κάθε μία από τις οποίες κωδικοποιείται από διαφορετικό γονίδιο. Γενετικά ελλείμματα σε κάθε μια από αυτές έχουν περιγραφεί και συνδεθεί με διάφορες ασθένειες. Έτσι, στον ψευδοϋποαλδοστερονισμό παρατηρούνται μεταλλάξεις και στις 3 αλυσίδες, ενώ το σύνδρομο Liddle οφείλεται σε διαταραχή στη β αλυσίδα.⁹⁸

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ Na

Στη νεφρική ρύθμιση του Na συμμετέχουν ορισμένοι ορμονικοί παράγοντες στους οποίους περιλαμβάνονται: το σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης, η ντοπαμίνη, ο κολπικός νατριουρητικός παράγοντας, η ενδοθηλίνη-1, το μονοξείδιο του αζώτου (NO) και η ενδογενής ουμπαΐνη. Μελέτες έχουν δείξει ότι η δράση των παραγόντων αυτών στον ανώριμο νεφρό διαφέρει από τη δράση του Na στο νεφρό του ενήλικα^{99,100}.

Η ντοπαμίνη παράγεται στα εγγύς εσπειραμένα σωληναριακά κύτταρα και θεωρείται σημαντική νατριουρητική ορμόνη. Πειραματικές και κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η νατριουρητική δράση της ντοπαμίνης και η ανασταλτική της δράση πάνω στη Na-K-ATPase των νεφρικών σωληνάρων είναι εξασθενημένη στον ανώριμο νεφρό και δεν συσχετίζεται με την αυξημένη απέκκριση Na που παρατηρείται στα πρόωρα νεογνά τις δύο εβδομάδες ζωής¹⁰¹.

Ο κολπικός νατριουρητικός παράγοντας (ΚΝΠ), ένα πεπτίδιο αποτελούμενο από 28 αμινοξέα¹⁰², δρα στον ενήλικα αναστέλλοντας το σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης και έχει αγγειοδιασταλτική, διουρητική και νατριουρητική δράση ¹⁰³. Προκαλεί διαστολή του προσαγωγού και διαστολή του απαγωγού αρτηριδίου των νεφρώνων, αυξάνοντας έτσι τη ΝΣΔ. Η αυξημένη έκκριση νατρίου επιτυγχάνεται δευτεροπαθώς από την αύξηση στην ΝΣΔ, αλλά και από την άμεση δράση του ΚΝΠ στα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα. Η άμεση αυτή δράση αφορά είτε τοπικά παραγόμενα νατριουρητικά πεπτίδια με παρακρινική δράση (π.χ. ουροδιλατίνη), είτε τη συστηματική κυκλοφορία του ΚΝΠ. Συγκεκριμένα προκαλεί αναστολή της επαναρρόφησης του Na στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, εμποδίζοντας τη δράση της αγγειοτενσίνης II και στα αθροιστικά σωληνάρια του μυελού μέσω παραγωγής κυκλικού μονοφωσφορικού γουανυλίου (cGMP), ενώ στα φλοιώδη αθροιστικά σωληνάρια αναστέλλει την επαναρρόφηση νερού, ανταγωνιζόμενο τη δράση της βαζοπρεσίνης⁹⁹. Κατά τη νεογνική ηλικία η νατριουρητική δράση της ΚΝΠ είναι πιο ήπια σε σχέση με τον ενήλικα και η δράση του αυξάνεται όταν χορηγείται εξωγενώς Na. Η παρατήρηση ότι η συγκέντρωσή του αυξάνει σε υψηλά επίπεδα τις πρώτες ημέρες μετά τη γέννηση υποδηλώνει κάποια επίδραση του ΚΝΠ στη νατριούρηση και διούρηση που παρατηρείται στα πρόωρα την πρώτη εβδομάδα ζωής και οδηγεί σε ανακατανομή του όγκου υγρών σε απώλεια βάρους και αρνητικό ισοζύγιο Na.

Η ενδογενής ουσία που μοιάζει με ουμπαΐνη θεωρείται ενδογενής αναστολέας της Na-K-ATPase. Πρόκειται για ουσία που έχει νατριουρητική, ινοτρόπο και αγγειοσυσπαστική δράση¹⁰⁴. Στη νεογνική ηλικία έχει βρεθεί ότι σχετίζεται θετικά με την κλασματική απέκκριση του Na, ενώ πρόσφατες μελέτες έδειξαν πως σε χαμηλές συγκεντρώσεις παίζει σημαντικό ρόλο στην κυτταρική διαφοροποίηση¹⁰⁵.

Τον κυριότερο ρόλο φαίνεται ότι ασκεί το σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης. Η αγγειοτενσίνη II αφενός διεγείρει την έκκριση αλδοστερόνης από τα

επινεφρίδια, αφετέρου ασκεί και άμεση δράση στη σωληναριακή επαναρρόφηση του Na, τόσο στο εγγύς όσο και στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο¹⁰⁶. Η αλδοστερόνη αυξάνει την επαναρρόφηση του Na δρώντας άμεσα στο νεφρικό σωληνάριο και παράλληλα διεγείρει τη de novo σύνθεση της Na-K-ATPases και άλλων ενζύμων που χρειάζονται για να επιτευχθεί μέγιστη επαναρρόφηση του Na (π.χ. κιτρική συνθάση)¹⁰⁷. Μολονότι η δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος και οι συγκεντρώσεις αλδοστερόνης στο πλάσμα είναι υψηλότερες στο νεογέννητο, έχειδειχθεί ότι στο πρόωρο νεογνό υφίσταται μια μειωμένη ευαισθησία των τελικών οργάνων στην αλδοστερόνη η οποία βελτιώνεται με την αύξηση της ηλικίας του νεογνού. Η έλλειψη ευαισθησίας των σωληναριακών κυττάρων στην αλδοστερόνη μπορεί να συσχετίζεται με την έλλειψη υποδοχέων ή με την μειωμένη δραστηριότητα της Na-K-ATPases, ενώ υπάρχουν και πειραματικές ενδείξεις που υποδηλώνουν ότι οφείλεται πιθανόν σε αίτια πέρα των υποδοχέων. Η ανεπάρκεια του άπω εσπειραμένου σωληναρίου του προώρου να απαντήσει φυσιολογικά στην αλδοστερόνη οδηγεί σε απώλεια Na στα ούρα και υπονατριάμια. Έχειδειχθεί επίσης ότι τα αυξημένα επίπεδα της αγγειοτενσίνης II διεγείρουν την αύξηση της ενδοθηλίνης-1 από ενδοθηλιακά κύτταρα του νεφρού, μιας αγγειοδραστικής ουσίας αποτελούμενης από 21 αμινοξέα¹⁰⁸, που φαίνεται ότι αυξάνει την επαναρρόφηση του Na σε νεογνά με υπονατριάμια, δρώντας αγγειοσυσπαστικά και μειώνοντας την ΝΣΔ¹⁰⁹.

Η άφθονη εναπόθεση του Na στο οστό την περίοδο αυτή έχει θεωρηθεί ότι αποτελεί ερέθισμα για την αύξηση των επιπέδων της ρενίνης και της αλδοστερόνης του πλάσματος, ενώ η ταχεία αύξηση της σπειραματικής διήθησης τις 3 πρώτες εβδομάδες μετά τη γέννηση, αυξάνει το διηθούμενο φορτίο Na και διεγείρει περαιτέρω το σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης.

Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) έχει άμεση δράση στην αναστολή της δράσης της Na-K-ATPases και την απέκκριση του Na. Ο νεφρός διαθέτει τρεις τύπους του ένζυμου συνθετάση του NO (NOΣ): την νευρωνική, την ενδοθηλιακή και την διεγερτική συνθετάση. Πρόσφατες έρευνες σε ποντίκια έδειξαν ότι μόνο η διεγερτική και η ενδοθηλιακή συνθετάση σχετίζονται με την ρύθμιση Na και νερού στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο¹¹⁰.

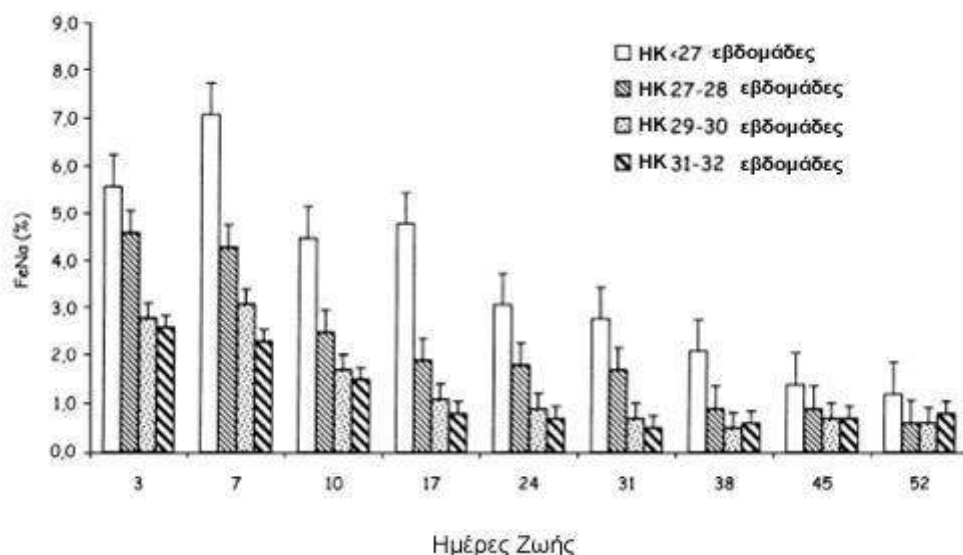
Η διέγερση της κυκλοοξυγενάσης 2 (COX-2) προκαλεί την έκκριση ρενίνης και συμβάλλει έτσι στην αύξηση της επαναρρόφησης του Na. Η COX-2 ανιχνεύεται σε χαμηλά επίπεδα στην όψιμη εμβρυονική και πρώιμη μεταγεννητική περίοδο, ενώ την πρώτη μεταγεννητική εβδομάδα αυξάνεται σημαντικά. Στα υψηλά αυτά επίπεδα σταθεροποιείται για 3 εβδομάδες για να μειωθεί στη συνέχεια (Stubble 2003)¹¹¹.

Τα τελειόμηνα νεογνά μπορούν να διατηρήσουν ένα θετικό ισοζύγιο Na, μολονότι η νεφρική σπειραματική διήθηση και η επαναρρόφηση του Na από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια είναι ελαττωμένη σε σχέση με τον ενήλικα. Η κλασματική απέκκριση Na (FENa) αποτελεί ένα σημαντικό δείκτη ο οποίος αντιπροσωπεύει το ποσοστό από το διηθούμενο Na

το οποίο απεκκρίνεται στα ούρα. Η FENa στα τελειόμηνα νεογνά είναι χαμηλή κατά τη γέννηση με τιμές γενικά 0,5% ή μικρότερες³⁹. Με την έναρξη της σίτισης και την επανάκτηση του βάρους γέννησης κατά την 5^η-6^η ημέρα ζωής, η FENa μειώνεται ακόμη περισσότερο σε τιμές που κυμαίνονται σε 0,12-0,3%¹¹². Το θετικό αυτό ισοζύγιο Na που είναι απαραίτητο για την ανάπτυξη του νεογνού μπορεί να διαταραχθεί σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Όταν χορηγούνται στα νεογνά ενδοφλέβια υγρά και ηλεκτρολύτες, μπορεί να δημιουργηθούν συνθήκες υπερφόρτωσης Na οι οποίες οδηγούν σε αδυναμία του νεφρού να απεκκρίνει το επιπλέον Na και υπερνατρίαζ. Άλλες καταστάσεις αντίθετα, όπως η υποξία και η υπερχολερυθριναιμία μπορούν να οδηγήσουν σε υπονατρίαζ διαταράσσοντας την ενεργοεξαρτώμενη επαναροφητική ικανότητα του Na στα νεφρικά σωληνάκια^{113, 114}.

Τα πρόωρα νεογνά αντίθετα με τα τελειόμηνα, είναι πιο επιρρεπή στην ανάπτυξη αρνητικού ισοζυγίου Na και υπονατρίαζ. Η ελαττωμένη επαναρόφηση Na στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια, σε συνδυασμό με την αδυναμία του άπω εσπειραμένου σωληναρίου να επαναροφήσει το αυξημένο φορτίο Na που δέχεται, παρά τα αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης οδηγούν σε αυξημένη απέκκριση Na στα ούρα^{41, 115}. Κατά τη γέννηση, τα υγιή πρόωρα εξακολουθούν όπως συμβαίνει και ενδομήτρια, να αποβάλουν μεγάλα ποσά Na. Πολύ πρόωρα νεογνά (HK:23-25 εβδομάδες) εμφανίζουν μέση τιμή FENa την πρώτη εβδομάδα ζωής 6 % που μειώνεται τη 2^η εβδομάδα σε 3% ¹¹⁷ (Εικόνα 6). Τις πρώτες 2-3 ημέρες ζωής η απέκκριση Na αυξάνεται περισσότερο καθώς συμβαίνει αυξημένη διούρηση, νατριούρηση και μείωση του εξωκυτταρίου όγκου υγρών. Κατά το διάστημα αυτό η FENa μπορεί να διπλασιαστεί σε σχέση με τις τιμές αμέσως μετά τη γέννηση ειδικά σε πρόωρα χαμηλού σωματικού βάρους για την ηλικία κύησης. Τις επόμενες ημέρες η FENa σταδιακά μειώνεται ακόμη και στα πλέον πρόωρα νεογνά και σε διάστημα 4-6 εβδομάδων εξισώνεται με τις αντίστοιχες τιμές των τελειόμηνων νεογνών^{116,117} (Εικόνα 6). Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει αντίστοιχη συσχέτιση της απέκκρισης του Na τόσο με την ηλικία κύησης, όσο και με τη χρονολογική ηλικία^{118, 119, 120}

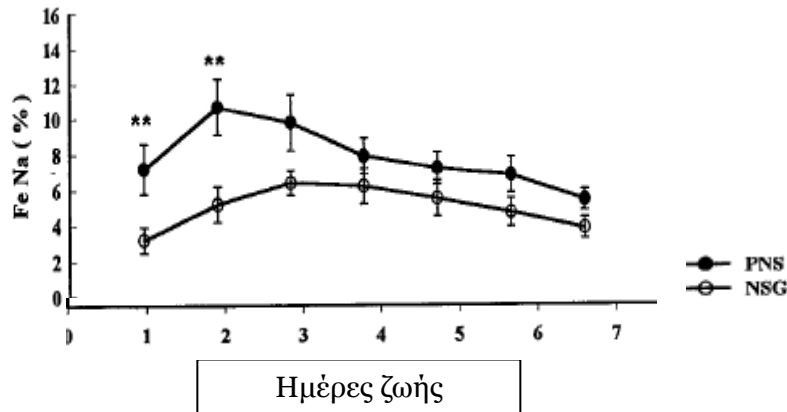
Μελέτες ανίχνευσης του mRNA του διαύλου επαναρόφησης ENaC, έδειξαν μειωμένα ποσοστά του διαύλου του άπω εσπειραμένου στα πρόωρα νεογνά και αύξησή του κατά 25%, μεταξύ της 25^{ης} και της 36^{ης} εβδομάδας.¹²¹ Αντίθετα από ό,τι πιστευόταν παλαιότερα, ότι η πλειοψηφία των πρόωρων νεογνών εμφανίζει αρνητικό ισοζύγιο Na, έχει δειχθεί πρόσφατα ότι τα μεγάλα πρόωρα νεογνά (BS>1500 γρ) μπορούν συχνά να διατηρούν θετικό ισοζύγιο Na με την προϋπόθεση ότι λαμβάνουν καθημερινά 1-2 meq/kg συμπλήρωμα, ενώ η FENa στα νεογνά αυτά δεν υπερβαίνει το 2% περίπου.⁴³



Εικόνα 6: Τιμές της FENa σε πρόωρα νεογνά HK<32 εβδομάδων τους πρώτους 2 μήνες ζωής.
Gallini et al. *Pediatr Nephrol* 2000; 15:119-124¹¹⁷

Μεγάλες ποσότητες Na (>5 mmol/kg/ημέρα) χορηγούμενες ενδοφλεβίως μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένη FENa στα πρόωρα νεογνά, η οποία είναι ιατρογενής και δεν οφείλεται σε σωληναριακή ανωριμότητα.⁴³ Ιδιαίτερα στα πολύ χαμηλού σωματικού βάρους πρόωρα νεογνά (<1500 γρ) στα οποία η συμπύκνωση των ούρων είναι μειωμένη, υψηλή χορήγηση Na αυξάνει τον όγκο των διαλυτών στο νεφρικό διήθημα και έτσι αυξάνεται η διούρηση οδηγώντας συχνά σε αφυδάτωση.¹²² Στα νεογνά αυτά χορήγηση 2-3 mmol/kg Na την ημέρα θεωρείται επαρκής για την αποφυγή αρνητικού ισοζυγίου τις πρώτες 2-3 εβδομάδες ζωής. Όταν η εντερική σίτιση στο πρόωρο καταστεί δυνατή, η ημερήσια πρόσληψη 4 mmol/kg Na τις δυο πρώτες εβδομάδες ζωής οδηγεί σε θετικό ισοζύγιο Na και αύξηση του σωματικού βάρους του νεογνού.

Το ισοζύγιο του Na στο πρόωρο νεογνό μπορεί να διαταραχθεί επίσης από ορισμένα προβλήματα της προωρότητας όπως το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, ο ανοιχτός βοτάλειος πόρος και η σοβαρή υπερχολερυθριναιμία, καθώς και από τη χορήγηση διουρητικών ή άλλων φαρμάκων (π.χ. ινδομεθακίνη, δεξαμεθαζόνη)^{123, 124, 125, 126, 127}. Αντίθετα, τα τελευταία χρόνια η προγεννητική χορήγηση στεροειδών σε κυήσεις υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό, φαίνεται να οδηγεί σε μειωμένη απέκκριση Na και συντελεί στην ελάττωση του αρνητικού ισοζυγίου Na που παρατηρείται στα εξαιρετικά χαμηλού βάρους νεογνά (ΒΣ<1000 γρ), ενώ επίσης συσχετίζεται με μια πιο πρόωρη διούρηση και νατριούρηση¹²⁸ (Εικόνα 7).



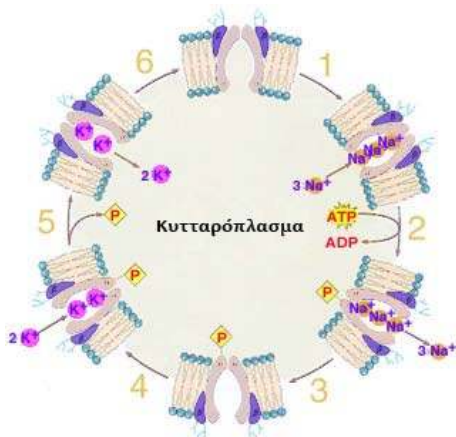
Εικόνα 7: PNS: προγεννητική χορήγηση στεροειδών, NSG: μη χορήγηση.

Omar S et al, Pediatrics 1999; 104¹²⁸

(β) Νεφρική μεταφορά Καλίου (K)

Το K αποτελεί το κύριο ενδοκυττάριο κατιόν στον ανθρώπινο οργανισμό και οι εξωκυττάρια φυσιολογικές του τιμές πρέπει να κυμαίνονται σε ένα εύρος (3,8-4,8mg/dl)^{129,130}.

Η διατήρηση ψηλών συγκεντρώσεων K εντός του κυττάρου είναι απαραίτητη για πολλές φυσιολογικές λειτουργίες όπως η ανάπτυξη, η σύνθεση πρωτεϊνών και πυρηνικών οξέων, η ενεργοποίηση ένζυμων, ο έλεγχος του ενδοκυττάριαου pH¹³¹. Η αύξηση του νεογνού μετά τη γέννηση σχετίζεται άμεσα με τη συνολική αύξηση του K του σώματος από 8 mmol/cm μήκους σώματος στη γέννηση σε 14mmol/cm μήκους σώματος στην ηλικία των 18 ετών¹³². Για τη μεγάλη διαφορά στις συγκεντρώσεις μεταξύ ενδοκυττάριαου και εξωκυττάριαου K είναι υπεύθυνη η Na-K-ATPase, ένζυμο αντλία που καταλύει την υδρόλυση του ATP και παράγεται έτσι ενέργεια για τη μετακίνηση 2 ιόντων K εντός του κυττάρου και ταυτόχρονα 3 ιόντων Na εκτός αυτού¹³³. Η δραστηριότητα του ένζυμου στα ερυθρά αιμοσφαίρια, το νεφρό και το έντερο είναι χαμηλή στα πρώτα στάδια της ζωής, διατηρώντας έτσι χαμηλότερες συγκεντρώσεις ενδοκυττάριαου K.



Εικόνα 8: Αντλία Na-K ATPase. Έξοδος Na από το κύτταρο, είσοδος K

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗΣ ΤΟΥ Κ

Ο νεφρός είναι ο κύριος ρυθμιστής του Κ στον οργανισμό. Περίπου το 90% του Κ που προσλαμβάνεται καθημερινά αποβάλλεται ,μέσω των νεφρών. Το Κ διηθείται ελεύθερα στα σπειράματα και σε ποσοστό 50% περίπου επαναρροφάται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Όπως έχει δειχθεί σε πειραματικές μελέτες, η επαναρρόφηση γίνεται στα αρχικά 2/3 του μήκους του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και εξαρτάται άμεσα από τη μετακίνηση Na και ύδατος^{130, 131}.

Η μεταφορά του Κ στο τμήμα γίνεται με ενεργητικό και παθητικό τρόπο. Κατά τη νεογνική ηλικία, ένα μεγαλύτερο ποσοστό Κ επαναρροφάται από διόδους μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων (παρακυττάρων οδών) διότι τα επιθήλια αυτά είναι περισσότερο διαβατά στον ανώριμο νεφρό¹³⁰. Αυτό αποτελεί έναν από τους παράγοντες που συντελούν στη μειωμένη απέκκριση Κ κατά τη νεογνική ηλικία.

Στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle επαναρροφάται το 20-30% του διηθούμενου Κ. Στο σημείο αυτό γίνεται ταυτόχρονη είσοδος στο κύτταρο ενός ιόντος Κ, ενός ιόντος Na και δύο ιόντων χλωρίου. Η ενέργεια για τη μεταφορά των τριών ιόντων οφείλεται στη δραστηριότητα της Na-K-ATPase που εδράζεται στα βασικά πλευρικά τοιχώματα των μεμβρανών των κυττάρων. Επίσης, υπάρχει στο σημείο αυτό και παθητική είσοδος του Κ στα κύτταρα και μέσω των πλαγίων μεμβρανών του αυλού αλλά και μέσω των μεσοκυττάρων διαστημάτων¹³¹.

Στο νεογνό η αγκύλη του Henle είναι λειτουργικά και ανατομικά ανώριμη με αποτέλεσμα η επαναρρόφηση του Κ στο τμήμα αυτό να είναι περιορισμένη και περισσότερο Κ να απελευθερώνεται στα άπω σωληνάρια σε σύγκριση με το νεφρό του ενήλικα.

Εφόσον συνολικά η απέκκριση του Κ είναι μειωμένη στο νεογνό σε σχέση με τον ενήλικα, αυτό συνεπάγεται ότι οι μηχανισμοί επαναρρόφησης είναι πιο ισχυροί και οι μηχανισμοί απέκκρισης ελαττωμένοι στα άπω τμήματα του νεφρού, δηλαδή στα άπω εσπειραμένα και στα αθροιστικά σωληνάρια¹³⁰.

Τα άπω εσπειραμένα και κυρίως τα αθροιστικά σωληνάρια αποτελούν τον κύριο ρυθμιστή της νεφρικής απέκκρισης του Κ. Στα τμήματα αυτά συμβαίνει και επαναρρόφηση και απέκκριση. Έχει αποδειχθεί ότι κατά τη νεογνική ηλικία η ρύθμιση του Κ στα τμήματα αυτά διαφέρει από εκείνη που γίνεται στο νεφρό του ενήλικα. Συγκεκριμένα, υπάρχει μειωμένη απέκκριση Κ από τα φλοιώδη αθροιστικά σωληνάρια, ενώ υπάρχουν και έμμεσες ενδείξεις αυξημένης επαναρρόφησης Κ στο τμήμα αυτό^{131, 134}.

Η μειωμένη ευαισθησία του ανώριμου νεφρού στην αλδοστερόνη και η χαμηλότερη δραστηριότητα του ένζυμου Na-K-ATPase είναι επιπρόσθετοι παράγοντες που συντελούν στην μειωμένη απέκκριση Κ κατά τη νεογνική ηλικία^{129, 135}.

Έχει εκτιμηθεί πρόσφατα ότι όλες αυτές οι διαφοροποιήσεις στη νεφρική ρύθμιση του Κ από το νεογνικό νεφρό που οδηγούν στην αυξημένη επαναρρόφηση, δεν οφείλονται σε ανωριμότητα αλλά αντίθετα, όπως συμβαίνει και με την επαναρρόφηση του Ρ που είναι επίσης υψηλή στη νεογνική ηλικία, αποτελούν σημαντικό αντιρροπιστικό μηχανισμό λόγω των αυξημένων αναγκών του αναπτυσσόμενου οργανισμού σε Κ.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ Κ

Η νεφρική ρύθμιση του Κ επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες. Αυξημένη πρόσληψη Κ οδηγεί σε παροδική αύξηση των επιπέδων του Κ στο πλάσμα, η οποία αύξηση αποτελεί ερέθισμα για αυξημένη νεφρική απέκκριση του Κ καθώς και για έκκριση αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια¹³⁶. Κατά τη νεογνική ηλικία όμως η ικανότητα νεφρικής απέκκρισης του Κ ύστερα από μια φόρτιση με Κ είναι περιορισμένη σε σχέση με τον ενήλικα¹³⁷.

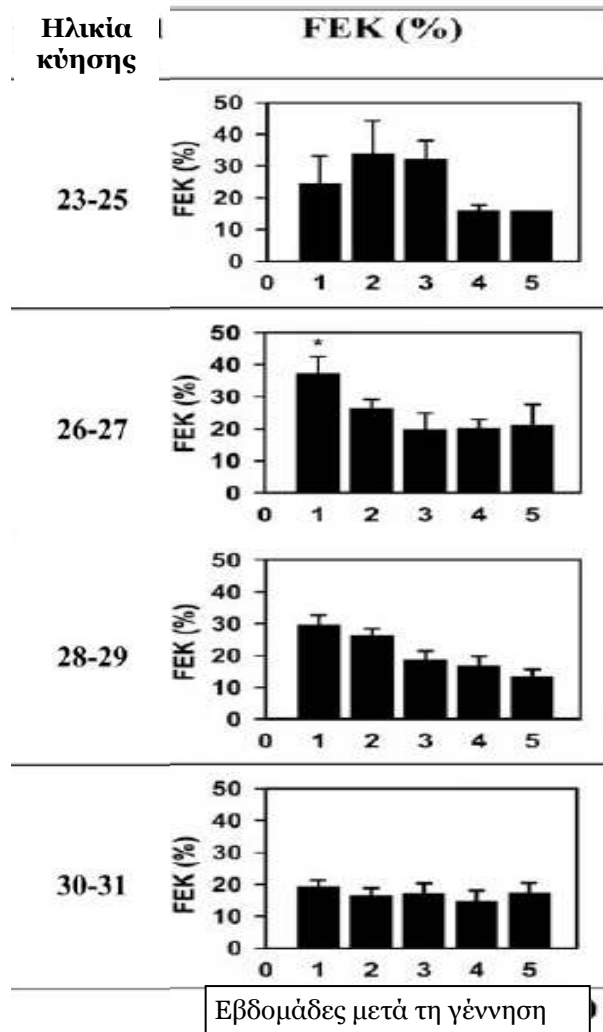
Από τους ορμονικούς παράγοντες η αλδοστερόνη, η αντιδιουρητική ορμόνη και η εξωγενής χορήγηση κορτικοειδών αυξάνουν τη νεφρική απέκκριση του Κ, ενώ οι κατεχολαμίνες οδηγούν σε ελάττωση της νεφρικής απέκκρισης του Κ και του Na.

Οι μεταβολές της οξεοβασικής ισορροπίας επιδρούν επίσης στη νεφρική απέκκριση του Κ. Στην οξέωση ο νεφρός κατακρατεί Κ διότι το ιόν H⁺ εισέρχεται στον αυλό των άπω εσπειραμένων σωληνάρων, το ηλεκτρικό πεδίο μειώνεται και η απέκκριση του Κ ελαττώνεται¹²⁹. Αντίθετα, στη συστηματική αλκάλωση ευνοείται η απέκκριση του Κ.

Το ποσό του Na που φτάνει στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια από τα εγγύς τμήματα του νεφρώνα επηρεάζει επίσης την απέκκριση του Κ. Όταν η συγκέντρωση του Na στα άπω σωληνάρια είναι χαμηλή, η απέκκριση του Κ μειώνεται. Αντίθετα, όταν η συγκέντρωση του Κ είναι υψηλή (π.χ. με τη χορήγηση διουρητικών) η απέκκριση του Κ αυξάνεται¹³¹.

Η μειωμένη νεφρική απέκκριση του Κ κατά τη νεογνική ηλικία, αλλά και η αυξημένη εντερική απορρόφηση έχουν σαν αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα Κ στο πλάσμα κατά τις πρώτες ημέρες ζωής. Σταδιακά τα επίπεδα του Κ μειώνονται και η νεφρική του αποβολή αυξάνεται.

Η κλασματική απέκκριση του Κ (FEK) είναι χαμηλή κατά την νεογνική και πρώτη βρεφική ηλικία και αυξάνεται σταδιακά με την ωρίμανση. Έχει υπολογισθεί ότι σε τελειόμηνα νεογνά, ανέρχεται σε 8,5±3,8% σε ηλικία 0-3 μηνών, σε 14,6±5% σε ηλικία 4-12 μηνών και αυξάνεται περαιτέρω στην παιδική ηλικία¹³¹. Στα πολύ πρόωρα νεογνά (HK<30) παρατηρούνται αυξημένες τιμές FEK, που μειώνονται τις πρώτες εβδομάδες ζωής, με εξαίρεση τα νεογνά HK:23-25 που εμφανίζουν αύξηση της FEK την 2^η μεταγεννητική εβδομάδα¹²¹ (Εικόνα 9). Μετά την 30^η εβδομάδα HK η FEK παραμένει σταθερή¹²¹



Εικόνα 9: Delgado et al. *Pediatr Nephrol* 2003 (18): Τιμές FEK ανάλογα με την ΗΚ¹²¹

Χρήσιμος δείκτης της νεφρικής απέκκρισης Κ αποτελεί η διασωληναριακή κλίση Κ (transtubular potassium concentration gradient, TTKG). Η TTKG είναι μια ευαίσθητη και εύκολη μέθοδος για την εκτίμηση της αλατοκορτικοειδούς δράσης στα άπω σωληνάκια και τα φλοιώδη αθροιστικά σωληνάκια. Θεωρείται ότι τιμές της TTKG κάτω του 4,9 για βρέφη είναι ενδεικτικές υπο- ή ψευδοϋποαλδοστερονισμού.¹³⁸ Η TTKG, αντίθετα από τη FEK, δεν επηρεάζεται από την ΝΣΔ. Η τιμή της υπολογίζεται από τον τύπο $TTKG = \frac{UK \times U_{osm}}{P_{osm}}$, όπου UK το Κ ούρων, U_{osm} η ωσμωτικότητα των ούρων και P_{osm} η ωσμωτικότητα του αίματος. Φυσιολογικές τιμές για τα υγιή τελειόμηνα νεογνά τις πρώτες 2 εβδομάδες ζωής θεωρούνται $11,56 \pm 3,23$ (5,65-18,22)¹³⁹.

Πρόωρα νεογνά εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης (<1000 γρ) μπορεί να εμφανίσουν την πρώτη εβδομάδα ζωής υψηλά επίπεδα Κ στο πλάσμα (>6,7 mmol/l) σε ποσοστό έως και 50%. Η μη ολιγουρική υπερκαλιαιμία στα νεογνά αυτά οφείλεται σε μετακίνηση του Κ από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο και συσχετίζεται

αντίστροφα με την ηλικία κύησης και την ημέρα ζωής¹⁴⁰. Οφείλεται, δε, σε ανωριμότητα της αντλίας Na-K-ΑΤΡαση¹⁴⁰.

Στα περισσότερα νεογνά, η πρόσληψη Κ υπερβαίνει τις ημερήσιες ανάγκες και από τις πρώτες ημέρες ζωής επιτυγχάνεται θετικό ισοζύγιο Κ. Ημερήσια πρόσληψη Κ της τάξης του 1-3 mmol/kg συνιστάται για τα πρόωρα νεογνά που βρίσκονται σε ολική παρεντερική διατροφή¹²².

(γ) Νεφρική μεταφορά Ασβεστίου (Ca)

Το Ca αποτελεί το μεταλλικό εκείνο στοιχείο που απαντάται σε μεγαλύτερο ποσοστό στον ανθρώπινο οργανισμό.

Ο οργανισμός ενός τελειόμηνου νεογνού περιέχει 20-30 γρ στοιχειακού ασβεστίου το οποίο στο μέγιστο ποσοστό έχει συσσωρευτεί κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης (καθημερινή πρόσληψη Ca από τον πλακούντα: 120 με 150 mg/kg βάρους σώματος).

Σχεδόν το 99% του ασβεστίου του οργανισμού ανευρίσκεται στα οστά, όπου μαζί με το 89% του ολικού φωσφόρου του σώματος σχηματίζουν την κύρια ανόργανη ουσία του οστού¹⁴¹. Έτσι, μόνο το 1% του ολικού Ca του ανθρώπινου σώματος βρίσκεται στα εξωκυττάρια υγρά και τα μαλακά μόρια. Από αυτό, το 75% είναι στον ενδοκυττάριο και το 25% στον εξωκυττάριο χώρο. Το ολικό Ca του πλάσματος αποτελείται από 50% ιονισμένο (ελεύθερο) ασβέστιο που είναι και η βιολογικά ενεργή μορφή, ενώ το υπόλοιπο είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες κατά 40% (αλβουμίνη κυρίως, αλλά και σφαιρίνες) και ανιόντα (8-10%) όπως κιτρικά, φωσφορικά, διτανθρακικά, θειικά. Ελάττωση στη συγκέντρωση της αλβουμίνης του ορού κατά 1g/dl συνεπάγεται μείωση στην τιμή του Ca του ορού κατά 0,8mg/dl.

Σημαντικό ρόλο στην ομοίωση του Ca στον οργανισμό παίζει ο νεφρός. Είναι γνωστό ότι ποσοστό 60% από το Ca του πλάσματος που δεν είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες, διηθείται στα σπειράματα. Κρίσιμη για την ομοίωση του κατιόντος είναι και η σωληναριακή επαναρόφηση. Σε φυσιολογικές καταστάσεις, λιγότερο από 2% από το διηθούμενο όγκο απεκκρίνεται στα ούρα.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗΣ ΤΟΥ Ca

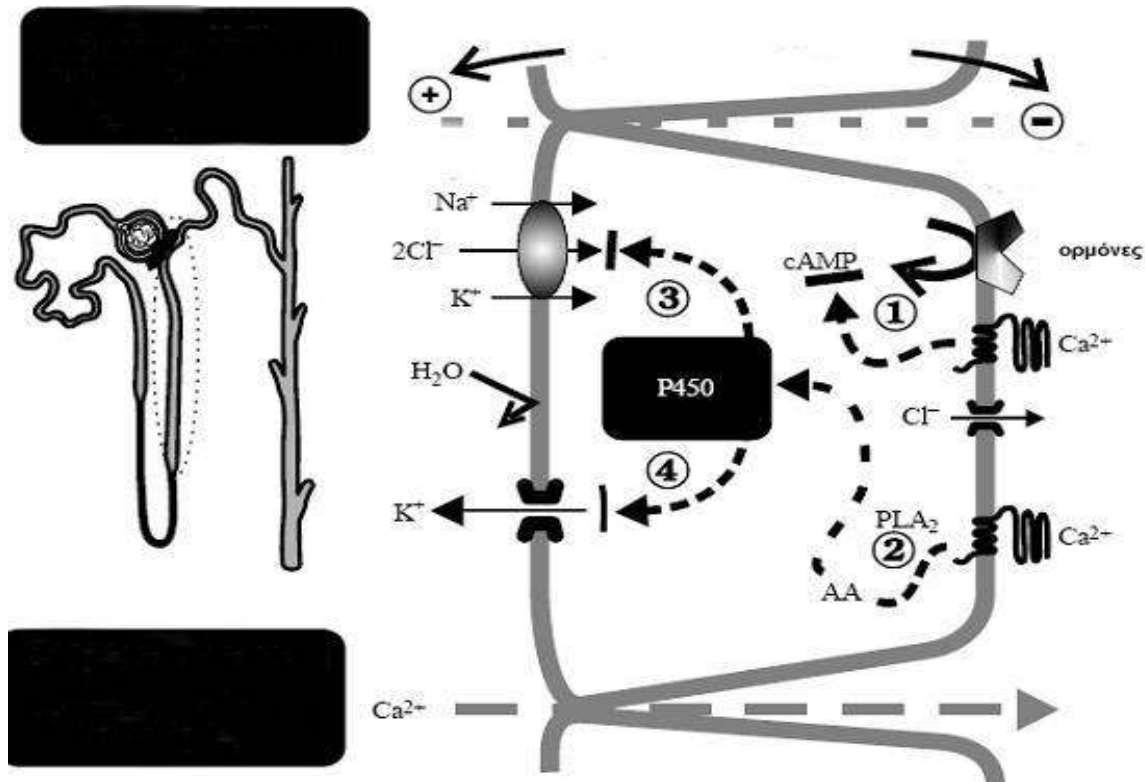
Η μετακίνηση του Ca στα νεφρικά σωληναριακά επιθήλια γίνεται με τους εξής τρόπους: (α) με παθητική μεταφορά ανάμεσα από τις συνάψεις των επιθηλιακών κυττάρων, (β) με είσοδο του Ca εντός των κυττάρων με παθητική διάχυση και (γ) με πινοκύτωση. Σε αντίθεση με την είσοδο του Ca στο κύτταρο που γίνεται παθητικά, η μεταφορά του εκτός των σωληναριακών κυττάρων είναι μια ενεργητική διαδικασία στην οποία συμμετέχουν ΑΤΡασες

που ενεργοποιούνται στην παρουσία ιόντων Ca^{142} . Από το διηθούμενο Ca το 70% επαναρροφάται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, ενώ περίπου το 20% επαναρροφάται στην αγκύλη του Henle. Όριο μέγιστης επαναρρόφησης δεν υπάρχει για το Ca^{143} .

Στο αρχικό τμήμα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου η επαναρρόφηση του Ca είναι παράλληλη με την επαναρρόφηση του Na και γίνεται παθητικά στις συνάψεις των σωληναριακών κυττάρων¹⁴⁴.

Αντίθετα, πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι στο S_3 τμήμα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου υφίσταται ενεργητική απορρόφηση Ca ανεξάρτητα από την επαναρρόφηση νερού και Na^{145} .

Στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle πραγματοποιείται η επαναρρόφηση του 20% του ολικού Ca . Και στο σημείο αυτό το Na και το Ca παρουσιάζουν κοινά χαρακτηριστικά μεταφοράς. Στο τμήμα αυτό υπάρχει στις μεμβράνες των κυττάρων του αυλού ένας φορέας που ονομάζεται Na-K-2Cl . Αυτός ο φορέας ωθεί το Na και το Cl έξω από το σωληναριακό υγρό, στο εσωτερικό του σωληναριακού κυττάρου. Αυτή η μετακίνηση ευνοεί την επαναρρόφηση του Ca . Στην επαναρρόφηση αυτή συντελεί επίσης η υψηλή διαβατότητα των μεμβρανών στο Ca που παρατηρείται στο τμήμα αυτό¹⁴⁶. Ρυθμιστές της επαναρρόφησης του Ca σε αυτό το τμήμα του νεφρού αποτελούν οι υποδοχείς-αισθητήρες του Ca (Calcium sensing receptors, CaSR) που βρίσκονται στην βασική επιφάνεια των σωληναριακών κυττάρων¹⁴⁷ (Εικόνα 10).



Εικόνα 10. Επαναρρόφηση Ca στο παχύ ανιόν τμήμα της αγκύλης του Henle. Hebert S et al. *J Exp Biol* 1999; 200: 295-302.¹⁴⁷

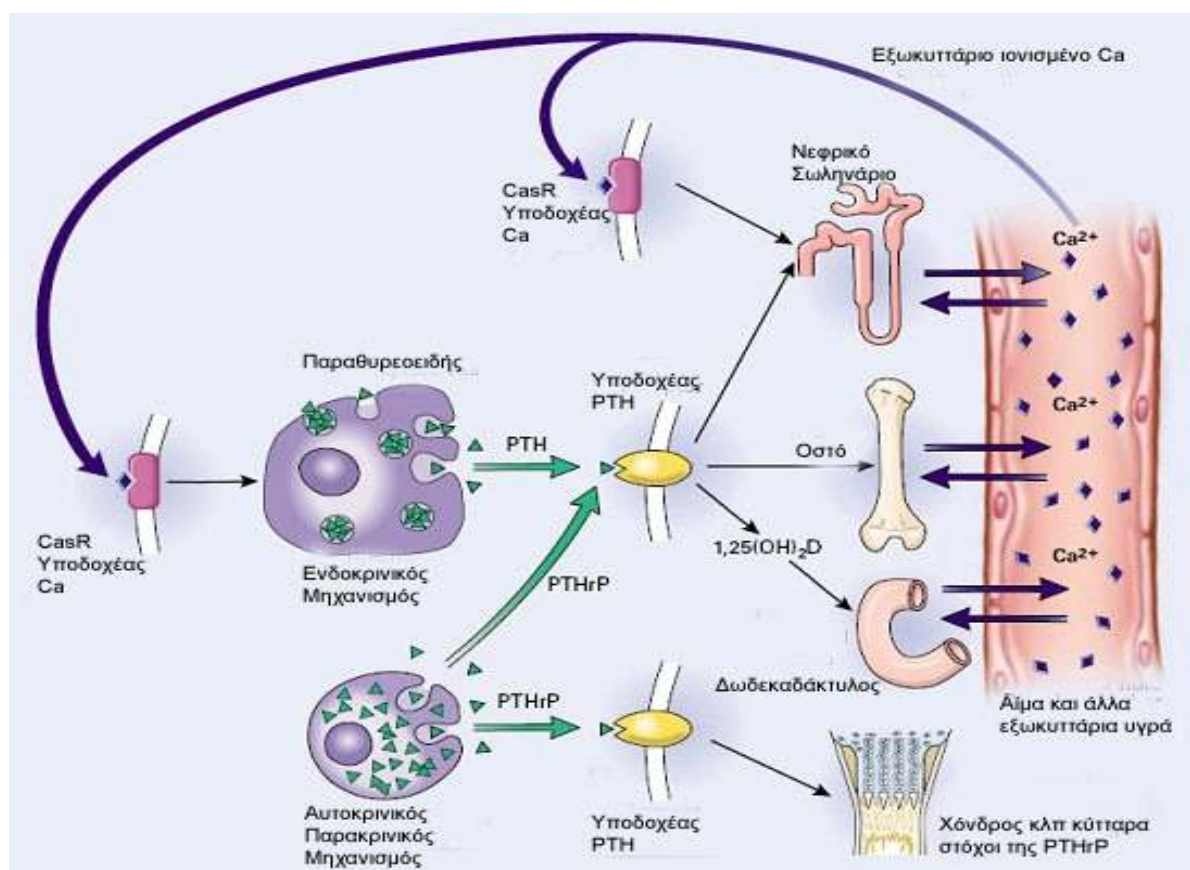
Στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο πραγματοποιείται σημαντική επαναρρόφηση Ca. Από το 10-15% του διηθούμενου Ca που φτάνει στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, μόνο το 2% περίπου απεκκρίνεται στα ούρα. Στο τμήμα αυτό δρα κυρίως η παραθορμόνη και το cAMP συντελώντας στην επαναρρόφηση του Ca. Στο τμήμα αυτό, η επαναρρόφηση του Ca είναι γενικά ανεξάρτητη από την επαναρρόφηση του Na. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν την παρουσία ειδικού επιθηλιακού διαύλου εισόδου Ca στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, στο οποίο δρα η παραθορμόνη και επαναροφάται το Ca⁴⁸. Ο δίαυλος αυτός ονομάστηκε ECaC (epithelial Ca channel) και εντοπίστηκε στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο των νεφρώνων, στον πλακούντα και στο λεπτό έντερο. Στο αθροιστικό σωληνάριο επαναροφάται λιγότερο από 5% του διηθούμενου Ca. Φαίνεται πως η επαναρρόφηση γίνεται ενεργητικά⁴⁹.

Η ικανότητα του νεφρού να αποβάλλει το περισσεύον Ca αποτελεί έναν μεγάλο ομοιοστατικό μηχανισμό. Κάτω από κανονικές συνθήκες σχεδόν όλο (98%) του διηθούμενου Ca επαναροφάται από το νεφρικό σωλήνα. Όμως, τα πρόωρα και τα τελειόμηνα νεογνά διαφέρουν από τον ενήλικα σε τρεις παραμέτρους: 1) οι νεφρικές τους λειτουργίες ακόμη δεν έχουν ολοκληρωθεί 2) οι απαιτήσεις τους σε ηλεκτρολύτες και ιχνοστοιχεία είναι πολύ υψηλότερες 3) το νεφρικό φορτίο Ca εξαρτάται άμεσα από την εναπόθεση Ca στα οστά σε συνδυασμό με το φώσφορο, με τη μορφή του υδροξυαπατίτη ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) που περιέχει μια μοριακή αναλογία Ca:P=1,67. Έτσι, ο κύριος καθοριστής της απώλειας ασβεστίου στα ούρα στα πρόωρα και τα τελειόμηνα νεογνά είναι η σχετική απώλεια φωσφόρου⁵⁰.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΤΟΥ Ca

Ο κύριος ρυθμιστής του ιονισμένου Ca στο έμβρυο είναι η πρωτεΐνη που απελευθερώνει την παραθορμόνη (PTHrP), ορμόνη που παράγεται από τον πλακούντα αλλά και από τους εμβρυικούς παραθυροειδείς αδένες⁵¹.

Στο νεογνό, ο κύριος ορμονικός ρυθμιστής της έκκρισης Ca στα ούρα είναι η παραθορμόνη (PTH). Η PTH δρα κυρίως στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο και μέσω ενεργοποίησης της αδενυλικής κυκλάσης διεγείρει την επαναρρόφηση του Ca μέσω των διαύλων ECaC και ελαττώνει την απέκκρισή του στα ούρα. Η έκκριση ή η αναστολή της έκκρισης της PTH από τους παραθυροειδείς αδένες γίνεται μέσω των υποδοχέων – αισθητήρων Ca (CaSR) που υπάρχουν στην επιφάνεια των κυττάρων των αδένων⁵² (Εικόνα 11). Τέτοιοι υποδοχείς συναντιούνται και σε άλλους ιστούς όπως ο θυροειδής και οι νεφροί και φαίνεται να αναγνωρίζουν και να “απαντούν” σε διακυμάνσεις της εξωκυττάριας συγκέντρωσης του ιονισμένου Ca⁵³. Η βιταμίνη D δε φαίνεται να έχει άμεση δράση στην επαναρρόφηση του Ca στο εγγύς σωληνάριο, φαίνεται όμως πως στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο δρα αυξάνοντας την έκφραση των διαύλων ECaC και αυξάνοντας συνεπώς την επαναρρόφηση.



Εικόνα 11: Ρύθμιση της απορρόφησης και απέκκρισης του Ca.

Marx S.J, *NEJM* 2000; 343:1863-1875¹⁵⁴

Η καλσιτονίνη ελαττώνει το Ca του ορού και συνεπώς το διηθούμενο κλάσμα και διεγείρει την επαναρρόφηση του ασβεστίου στο μυελικό τμήμα, στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle.

Η απέκκριση του Ca στα ούρα φαίνεται να αυξάνεται με την έκκριση της ινσουλίνης, της γλυκαγόνης, της αυξητικής ορμόνης και των θυρεοειδικών ορμονών.

Ελάττωση των επιπέδων του φωσφόρου οδηγεί σε αυξημένη απέκκριση ασβεστίου, ενώ η χορήγηση φωσφορικών αυξάνει την επαναρρόφηση του Ca στον άπω νεφρώνα και ελαττώνει την απέκκρισή του. Η χορήγηση παραθορμόνης δεν ανατρέπει την επίδραση αυτή των μεταβολών του φωσφόρου στην απέκκριση του Ca, υποδηλώνοντας ότι υπάρχει άμεση επίδραση του φωσφόρου στη μεταφορά του Ca.

Γραμμική σχέση φαίνεται να υπάρχει μεταξύ της διατητικής πρόσληψης πρωτεΐνης και της έκκρισης Ca στα ούρα, δράση που παρουσιάζεται ενισχυμένη σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες νεφρολιθιάσεις¹⁵⁵.

Από τους άλλους παράγοντες, η μεταβολική οξέωση αυξάνει την απέκκριση, ενώ η μεταβολική αλκάλωση προάγει την επαναρρόφηση του ασβεστίου. Τα διουρητικά της

αγκύλης αυξάνουν την κλασματική απέκκριση του ασβεστίου, δρώντας στο παχύ σκέλος της αγκύλης, ενώ τα θειαζιδικά διουρητικά ελαττώνουν την απέκκριση του ασβεστίου αυξάνοντας την εγγύς επαναρρόφηση μέσω υποογκαιμικού ερεθισμού, ενώ έχει δειχθεί και άμεση αύξηση της επαναρρόφησης στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο.

Σε ό,τι αφορά τα νεογνά, η γνώση για την επαναρρόφηση του Ca στα διάφορα τμήματα του νεφρού είναι περιορισμένη. Δεδομένα από πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι και στον ανώριμο νεφρό το Ca και το Na επαναρροφώνται από κοινού στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια. Τη στενή συσχέτιση των δύο ιόντων έχουν δείξει και ορισμένες κλινικές μελέτες στα νεογνά. Διαπιστώθηκε ότι η νεφρική απέκκριση Ca σε πρόωρα νεογνά με υποασβεστιαμία σχετίζεται με την αυξημένη απέκκριση νατρίου και μαγνησίου^{156, 157}. Πιο πρόσφατα, διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της νεφρικής απέκκρισης Ca (UCa/UCr) και νατρίου (UNa/UCr) σε πρόωρα νεογνά μετά τη χορήγηση διουρητικών¹⁵⁸.

Από κλινικής άποψης είναι σημαντική η γνώση κάποιων διακυμάνσεων τόσο στα επίπεδα του Ca στον ορό όσο και στη νεφρική απέκκριση που παρατηρούνται τις πρώτες ημέρες ή εβδομάδες μετά τη γέννηση. Οι συγκεντρώσεις τόσο του ολικού, όσο και του ιονισμένου Ca του ορού είναι σχετικά υψηλές στη γέννηση, αλλά μειώνονται απότομα τις πρώτες ώρες ζωής, για να φθάσουν στο ναδίρ στις 24 ώρες και να αυξηθούν στη συνέχεια προοδευτικά στο τέλος της πρώτης εβδομάδας ζωής (Πίνακας 1)

Πίνακας 1. Συγκέντρωση Ca του ορού τις πρώτες 10 ημέρες ζωής

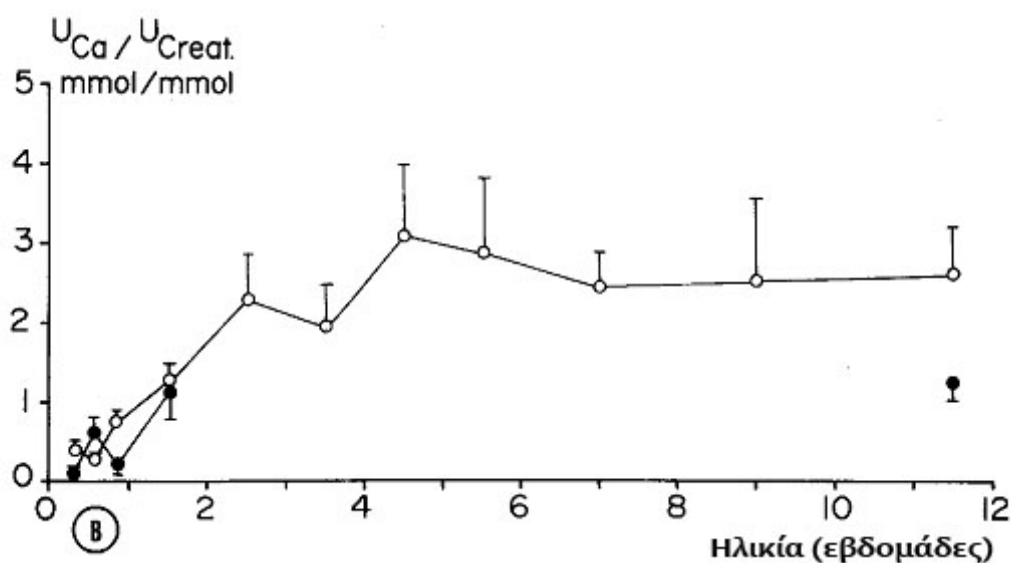
| ΗΛΙΚΙΑ | Τελειόμηνο | | Πρόωρο | |
|------------|------------|------------|-----------|-----------|
| | Μέση Τιμή | Εύρος | Μέση Τιμή | Εύρος |
| Ca (mg/dl) | | | | |
| Γέννηση | 10,2 | 9-11,4 | 8,96 | 6,32-11,6 |
| 24 ώρες | 9 | 7,8-10,2 | 7,76 | 6,56-8,96 |
| 48 ώρες | 9,56 | 8,56-10,56 | 7,4 | 5,88-8,92 |
| 120 ώρες | 9,84 | 9-10,72 | 8,88 | 7,36-10,4 |
| 240 ώρες | 9,92 | 9,04-10,76 | 9,8 | 9,8-11,56 |

Rigo J, Curtis M. Disorders of Calcium, Phosphorus and Magnesium Metabolism. NEONATAL PERINATAL MEDICINE. Fanaroff AA, Martin RJ, eds, 8th ed, Mosby, St Louis, 2006¹⁵⁹

Συχνά περιγεννητικά προβλήματα όπως η περιγεννητική ασφυξία, τα νεογνά διαβητικής μητέρας καθώς και η χορήγηση ορισμένων φαρμάκων (διουρητικά, μεθυλοξανθίνες, θεοφυλλίνη) μπορούν να οδηγήσουν σε περεταίρω πτώση του Ca τις πρώτες ημέρες και την εμφάνιση υπασβεστιαμίας (Ca<7mg/dl). Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε πρόωρα χαμηλού βάρους γέννησης στα οποία η χορήγηση Ca και P μπορεί να γίνεται για ημέρες ή και εβδομάδες από την παρεντερική οδό.

Σε ότι αφορά τη νεφρική απέκκριση του Ca τις πρώτες ημέρες ζωής, κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι αυτή είναι χαμηλή στα τελειόμηνα νεογνά την πρώτη εβδομάδα ζωής και στη συνέχεια αυξάνεται ανάλογα μη την χρονολογική ηλικία.. Στα πρόωρα, η απέκκριση είναι συγκριτικά υψηλότερη, ενώ στην ηλικία των 3 μηνών φτάνει σε επίπεδα παρόμοια με εκείνα του υγιούς ενήλικα. Η διατροφική οδός καθώς και το είδος της διατροφής (μητρικό γάλα ή τροποποιημένο γάλα αγελάδας) επηρεάζουν την νεφρική απέκκριση Ca στα πρόωρα νεογνά. Όταν σε πρόωρα χαμηλού βάρους χορηγείται αποκλειστικά μητρικό γάλα χωρίς επιπρόσθετο εμπλουτισμό σε Ca και P, αναπτύσσουν ασβεστιουρία και υποφωσφαταιμία, πιθανόν λόγω της ελαττωμένης εναπόθεσης Ca στα οστά. Όταν χορηγείται αποκλειστικά παρεντερική διατροφή μπορεί να παρατηρηθεί ασβεστιουρία μεγαλύτερη από το 40% του προσλαμβανόμενου Ca εάν η χορήγηση του P είναι χαμηλή. Αντίθετα, όταν η μοριακή σχέση Ca:P κατά την παρεντερική χορήγηση είναι 1,3:1 έως 1,7:1 οι διαταραχές στην ομοιόσταση των δυο μετάλλων ελαχιστοποιούνται και επιτυγχάνεται η μέγιστη κατακράτηση και η μικρότερη νεφρική τους απέκκριση.^{160, 161, 162} Μολονότι οι ανάγκες σε Ca και P σε πρόωρα νεογνά που λαμβάνουν ολική παρεντερική διατροφή (ΟΠΔ) δεν έχει καθοριστεί με απόλυτη ακρίβεια, η ημερήσια πρόσληψη του Ca θα πρέπει να κυμαίνεται σε 60-80mg/dl διαλύματος ΟΠΔ με ρυθμό παρεντερικής χορήγησης 100-150ml/kg/ημέρα.¹⁶³

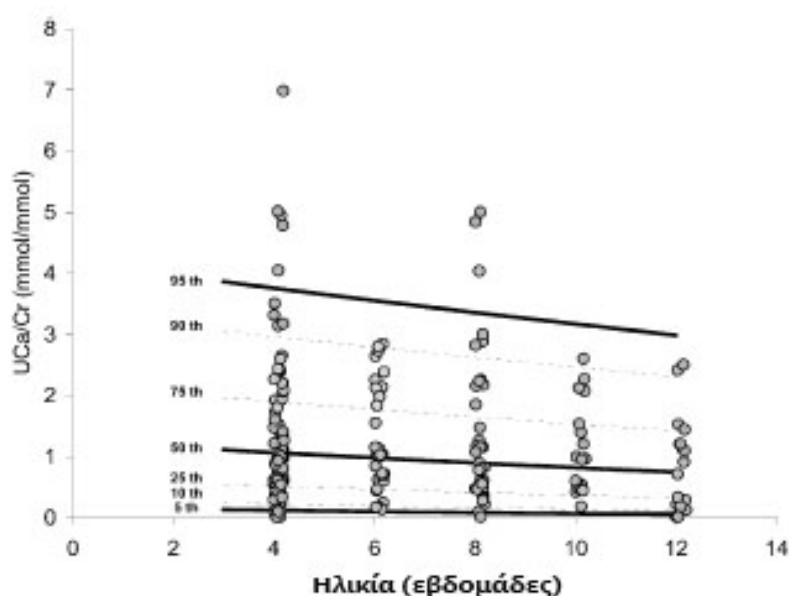
Για την εκτίμηση της νεφρικής απέκκρισης του Ca κατά τη νεογνική ηλικία, ένας αξιόπιστος δείκτης είναι ο λόγος Ca προς την κρεατινίνη των ούρων (UCa/UCr). Στα τελειόμηνα νεογνά ο λόγος αυτός αυξάνεται από 0,05 σε 1,2 (mmol/mmol) κατά τις πρώτες δύο εβδομάδες ζωής, ενώ στα πρόωρα αυξάνεται από 0,3 σε 2,3 την τρίτη εβδομάδα ζωής¹⁶⁴ (Εικόνα 12). Σε παιδιά μεγαλύτερα του ενός έτους ο λόγος UCa/UCr είναι <0,4 (mmol/mmol)¹⁶⁴. Κατά συνέπεια, η απέκκριση του ασβεστίου σε σχέση με το διηθούμενο όγκο είναι υψηλή, ειδικά στα πρόωρα νεογνά.



Εικόνα 12. Τιμές UCa/UCr για τελειόμηνα (•) και για πρόωρα (O) νεογνά.

*Karlen et al. J Pediatr 1985; 106: 814-819.*¹⁶⁴

Μια αναπτυξιακή καθυστέρηση στην ανταπόκριση του νεφρού του πρόωρου νεογνού στην παραθορμόνη, ερμηνεύει ως ένα βαθμό τις παραπάνω διαφορές. Ο λόγος UCa/UCr επηρεάζεται από το είδος της διατροφής (μητρικό γάλα ή τροποποιημένο γάλα αγελάδας) και φαίνεται να είναι χαμηλότερος σε νεογνά που τρέφονται με μητρικό γάλα, ενώ χαμηλότερος ανευρίσκεται και σε νεογνά με χαμηλές συγκεντρώσεις φωσφορικών πλάσματος¹⁶⁵. Επιπρόσθετα, ο λόγος UCa/UCr είναι αυξημένος σε νεογνά που βρίσκονται σε παρεντερική διατροφή¹⁶⁶ και σε αλκαλικό περιβάλλον¹⁵¹. Τέλος οι τιμές του UCa/UCr στα πρόωρα νεογνά είναι σε άμεση εξάρτηση με την ηλικία κύησης, παράγοντας που θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν εξετάζεται η νεφρική απέκκριση του Ca κατά τη νεογνική ηλικία (Εικόνα 13).



Εικόνα 13. Τιμές του UCa/UCr σε πρόωρα νεογνά ΗΚ:24-34 από την 3^η ως τη 12^η εβδομάδα ζωής. *Aladangady et al, Ped Nephrol 2004; 19: 1225-1231*¹⁶⁵

(δ) Νεφρική μεταφορά Φωσφόρου (P)

Ο Φώσφορος αποτελεί βασικό δομικό στοιχείο των οστών, αλλά και πολλών άλλων ιστών και οργάνων και η επάρκεια φωσφόρου στον οργανισμό είναι απαραίτητη κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Το 80% του συνολικού P του σώματος βρίσκεται στα οστά, ενώ το 15% περίπου στα μαλακά μέρη. Η συγκέντρωση του P στον ορό ποικίλει και εξαρτάται άμεσα από την πρόσληψη και την νεφρική έκκριση, επηρεάζεται όμως από τη ηλικία, το φύλο, το pH και διάφορες ορμόνες. Στη γέννηση, η μέση τιμή του P είναι σχετικά χαμηλή, 6,2mg/dl, στη συνέχεια όμως αυξάνεται ταχέως για να φτάσει το 8,1mg/dl, λόγω τόσο της

ενδογενούς έκλυσης P όσο και λόγω της χαμηλής νεφρικής έκκρισης^{139, 158}. Για τη διατήρηση ενός θετικού ισοζυγίου P στην νεογνική ηλικία συντελούν η αυξημένη πρόσληψη P με το γάλα, η επαρκής εντερική απορρόφηση και κυρίως η αυξημένη επαναρρόφηση από τους νεφρούς¹⁶⁷. Ο νεφρός παίζει κυρίαρχο ρόλο στη διατήρηση θετικού ισοζυγίου, στη νεογνική ηλικία. Επειδή η εντερική απορρόφηση φωσφόρου είναι επαρκής και αρκετά σταθερή, φτάνοντας το 90% του χορηγούμενου P, ανεξάρτητα από το είδος του χορηγούμενου γάλατος¹⁷⁰, η νεφρική έκκριση P παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ισορροπίας του P του πλάσματος.

Μετά τη νεογνική περίοδο, η συγκέντρωση του P στον ορό ελαττώνεται βαθμιαία σε 5mg/dl στην ηλικία των 1-2 χρόνων, σε 4,4mg/dl στη μέση παιδική ηλικία έως και 3,5mg/dl στο τέλος της εφηβείας.¹⁷⁰

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗΣ P

Περίπου 90% του φωσφόρου του πλάσματος διηθείται ελεύθερα στα σπειράματα και επαναρροφάται το 75-85% του P, ενώ το υπόλοιπο απεκκρίνεται στα ούρα.

Στον ενήλικα, η επαναρρόφηση του P στο νεφρό έχει μελετηθεί εκτεταμένα. Η επαναρρόφηση του P επιτυγχάνεται κυρίως στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, στην αγκύλη του Henle (ευθύ τμήμα), στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο και στα φλοιώδη αθροιστικά σωληνάρια^{148, 168}.

Κατά τη νεογνική ηλικία, οι γνώσεις σχετικά με την επαναρρόφηση του P στα διάφορα τμήματα του νεφρώνα βασίζονται κυρίως σε πειραματικές μελέτες. Έχει αποδειχθεί ότι επιτυγχάνεται έντονη επαναρρόφηση του P στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, παρά τη δομική και λειτουργική ανωριμότητα του τμήματος αυτού στη νεογνική ηλικία¹⁶⁹.

Υπάρχει ένα ελάχιστο όριο στην τιμή του P του πλάσματος κάτω από το οποίο η νεφρική απορρόφηση του είναι σχεδόν πλήρης κι ένα μέγιστο όριο πάνω από το οποίο κάθε αύξηση στο διηθούμενο νεφρικό φορτίο συνοδεύεται από αύξηση στην απέκκριση του P^{150,170}. Στα πρόωρα νεογνά το ελάχιστο και μέγιστο όριο είναι 5,4mg/dl και 7,6mg/dl αντίστοιχα¹⁷¹.

Τα πρόωρα νεογνά παρουσιάζουν αυξημένη απέκκριση του P και βρίσκονται έτσι σε μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν συμπτώματα ανεπάρκειας φωσφόρου.¹⁶⁴

Η είσοδος του P στα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα γίνεται με συμμεταφορά του Na διαμέσω συμμεταφορέα NaPi που εδράζεται στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια ¹⁷². Συγκεκριμένα υπάρχουν τρεις τύποι NaPi : ο NaP-i1 που βρίσκεται στην ψηκτροειδή παρυφή των εγγύς σωληναριακών κυττάρων και δε φαίνεται να είναι ειδικός για τη μεταφορά του P, ο NaPi-2 στην ίδια επιφάνεια των εγγύς κυττάρων, κυρίως στο S₁ τμήμα, που είναι η βασικότερη πρωτεΐνη μεταφορέας του P και ο NaPi -3 που εδράζεται στις πλευρικές επιφάνειες των εγγύς σωληναριακών κυττάρων¹⁷². Όταν η ενδοκυττάρια συγκέντρωση του P

αυξάνεται, ο φώσφορος εγκαταλείπει τα κύτταρα διαμέσου των πλευρικών μεμβρανών των κυττάρων. Αλλαγή από μητρικό γάλα που είναι χαμηλής περιεκτικότητας σε φώσφορο, σε υψηλής περιεκτικότητας σε φώσφορο τροποποιημένο γάλα αγελάδας, συνοδεύεται από μείωση της έκφρασης του mRNA της πρωτεΐνης μεταφορέα Na Pi-2¹⁷².

Η σχετιζόμενη με την ηλικία ελάττωση στην απορρόφηση του P φαίνεται να σχετίζεται με τις μικρότερες ανάγκες του ενήλικα σε φώσφορο. Στον ενήλικα η παραθορμόνη αυξάνει την απέκκριση του P, αναστέλλοντας τη δραστηριότητα του συμμεταφορέα NaPi-2¹⁷².

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΦΩΣΦΟΡΟΥ

Το επίπεδο της PTH του πλάσματος φαίνεται να είναι ο κύριος ρυθμιστής της έκκρισης του P. Η παραθορμόνη φαίνεται να αναστέλλει την επαναρρόφηση του φωσφόρου, η δραστηριότητά της όμως φαίνεται να περιορίζεται μεταξύ των μέγιστων και ελάχιστων ορίων της τιμής του P του πλάσματος.

Αντίθετα, η σύνθεση της 1,25 (OH)₂D που ενεργοποιείται από την πτώση του P του πλάσματος, επιδρά έμμεσα στην νεφρική επαναρρόφηση του P, κινητοποιώντας Ca από τα οστά και καταστέλλοντας έτσι την έκκριση της PTH και αυξάνοντας την απορρόφησή του από το έντερο.

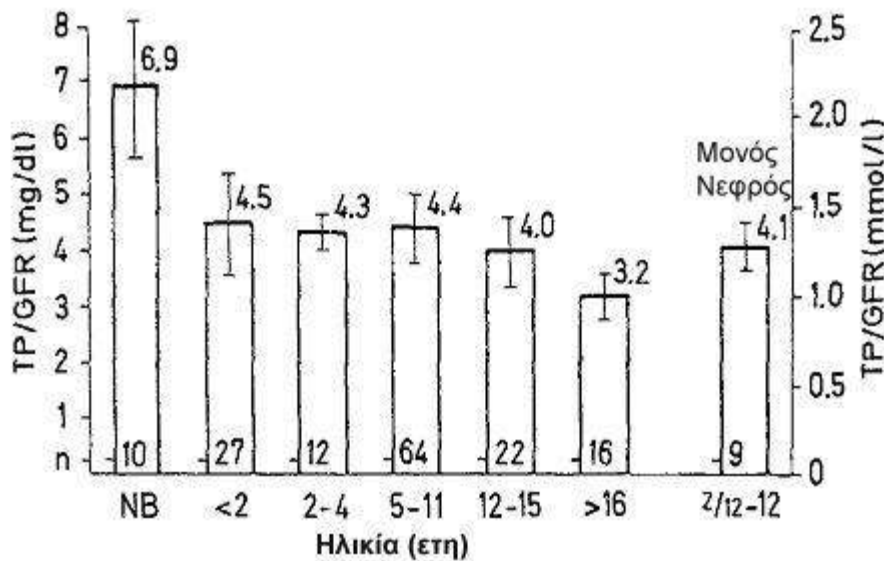
Κατά την πρώιμη μεταγεννητική περίοδο, η απάντηση του P στην PTH είναι μειωμένη, ενώ η παραθορμόνη στην ίδια περίοδο, αυξάνει την σωληναριακή επαναρρόφηση του Ca. Αυτή η δράση στο Ca και στο P στα νεογνά, συντελεί θετικά στην ανάπτυξη¹⁷³.

Η αυξητική ορμόνη είναι άλλος ένας σημαντικός παράγοντας στη ρύθμιση της νεφρικής επαναρρόφησης του φωσφόρου ειδικά στη μετά τη γέννηση περίοδο. Η αυξητική ορμόνη όταν υπερεκκρίνεται συνοδεύεται με υπερφωσφαταιμία και καταστολή της απέκκρισης του φωσφόρου στα ούρα.¹⁷⁴ Η επίδρασή της στην νεφρική επαναρρόφηση του P γίνεται έμμεσα, μέσω της έκλυσης του ινσουλινοεξαρτώμενου αυξητικού παράγοντα (IGF-1) καθώς και άλλων αυξητικών παραγόντων, όπως ο ενδοθηλιακός αυξητικός παράγων (EGF)¹⁷⁵. Πειραματικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η αυξητική ορμόνη μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην αλληλεπίδραση μεταξύ της αύξησης και της νεφρικής επαναρρόφησης φωσφόρου κατά την ανάπτυξη.

Η επαναρρόφηση του P εξαρτάται και από την παρουσία μιας ενδοπεπτιδάσης που κωδικοποιείται από το γονίδιο PHEX (protein with homology to endopeptidases on the X chromosome) και απενεργοποιεί τον ινοβλαστικό αυξητικό παράγοντα 23 (FGF-23) ο οποίος μειώνει μαζικά την επαναρρόφηση του P¹⁷⁶. Μεταλλάξεις στο γονίδιο PHEX παρατηρούνται σε διάφορα φωσφατουρικά σύνδρομα¹⁷⁶.

Ο νεογνικός νεφρός μπορεί να επιτύχει αυξημένη επαναρρόφηση P παρά τις υψηλές τιμές P στο πλάσμα, διότι ο λόγος της μέγιστης σωληναριακής επαναρρόφησης (TmP) προς

τη σπειραματική διήθηση (GFR) (TmP/GFR) είναι υψηλότερος συγκριτικά με τον ενήλικα¹⁷⁷ (Εικόνα 14).



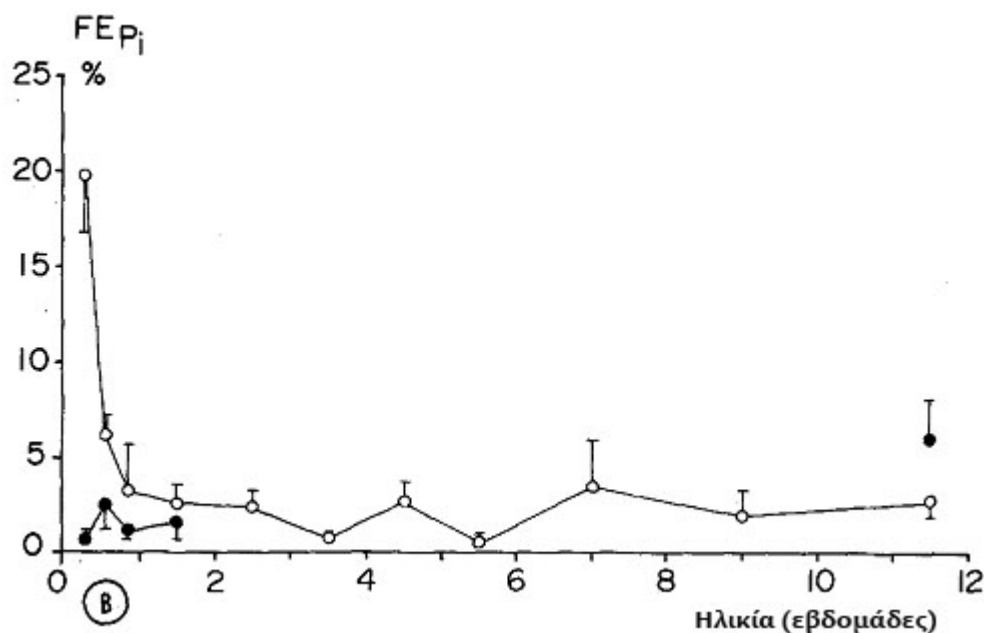
Εικόνα 14. Τιμές TmP/GFR ανάλογα με την ηλικία.

Alon U et al, *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 250-251.¹⁷⁷

Η μέγιστη σωληναριακή επαναρρόφηση είναι υψηλή ακόμη και στα πρόωρα χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά και μειώνεται καθώς αυξάνεται η μετά τη γέννηση ηλικία¹⁷⁸. Ο παράγοντας αυτός, σε συνδυασμό με το μειωμένο φωσφατουρικό αποτέλεσμα της παραθορμόνης, εξηγεί την ικανότητα του νεογνού να διατηρεί υψηλά επίπεδα P στο πλάσμα.

Στα υγιή τελειόμηνα νεογνά που διατρέφονται με τροποποιημένα γάλατα αγελάδας, η κλασματική νεφρική απέκκριση P (FEP) είναι χαμηλή κατά τη γέννηση και αυξάνεται κατά την 3^η ημέρα ζωής (Εικόνα 15)¹⁶⁴. Όταν τα τελειόμηνα νεογνά διατρέφονται αποκλειστικά από μητρικό γάλα, η κλασματική απέκκριση του φωσφόρου είναι ακόμη χαμηλότερη και κυμαίνεται σε ποσοστό μικρότερο από 3% την πρώτη εβδομάδα της ζωής.

Στα πρόωρα νεογνά που διατρέφονται με μητρικό γάλα ή με ειδικά για πρόωρα τροποποιημένα γάλατα για πρόωρα, με σχετικά χαμηλή περιεκτικότητα σε P, η FEP είναι μικρότερη από 10%¹⁶⁴. Τις πρώτες ημέρες ζωής όμως, οι τιμές της κλασματικής απέκκρισης του P μπορεί να είναι υψηλότερες. Σε μελέτες σε πρόωρα νεογνά, η FEP μειώθηκε από 20% σε 3%, στο τέλος της πρώτης εβδομάδας (Εικόνα 15)¹⁶⁴. Η υψηλότερη FEP που παρατηρήθηκε τις πρώτες ημέρες ζωής θεωρήθηκε ότι μπορούσε να αποδοθεί στην ανωριμότητα των συστημάτων σωληναριακής μεταφοράς του P, στην ύπαρξη ανισορροπίας μεταξύ της σπειραματικής διήθησης και της σωληναριακής μεταφοράς ή στον αυξημένο εξωκυττάριο όγκο που καταστέλλει την επαναρρόφηση στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο¹⁶⁴.



Εικόνα 15. Τιμές FEP για τελειόμηνα (•) και για πρόωρα (O) νεογνά.

*Karlen et al. J Pediatr 1985; 106: 814-819.*¹⁶⁴

Όταν σε πρόωρα νεογνά χορηγείται γάλα με υψηλή περιεκτικότητα σε P η νεφρική απέκκριση αυξάνεται αλλά θετικό ισοζύγιο διατηρείται με κατακράτηση μεγαλύτερη από 50%. Καθημερινή πρόσληψη P 140mg/kg και Ca 210mg/kg με το γάλα θεωρείται ικανοποιητική για την ανάπτυξη των πρόωρων νεογνών, ενώ θεωρείται ότι η αναλογία Ca προς P πρέπει να κυμαίνεται ανάμεσα στο 1,7 και στο 2¹⁷⁹.

Πρόωρα χαμηλού βάρους νεογνά που διατρέφονται αποκλειστικά με ολική παρεντερική διατροφή (ΟΠΔ) είναι ιδιαίτερα επιρρεπή σε διαταραχές του ομοιοστατικού μηχανισμού τόσο του Ca, όσο και του P. Η παρουσία P είναι ανασταλτικός παράγοντας για τη διαλυτότητα του Ca. Όταν στα νεογνά αυτά η πρόσληψη του φωσφόρου είναι υψηλή, εκδηλώνουν φωσφατουρία, ενώ όταν η υψηλή πρόσληψη παρατείνεται, παρατηρείται και αύξηση του cAMP στα ούρα, δείγμα υπερπαραθυρεοειδισμού λόγω χρόνιας υπερφόρτωσης με P. Όταν αντίθετα η πρόσληψη είναι πολύ χαμηλή (<10mg/kg/ημέρα) παρατηρείται υπερασβεστιουρία και μειωμένη επιμετάλλωση των οστών, ενώ η επαναρρόφιση του P από τους νεφρούς μπορεί να φτάσει σε ποσοστό 100%. Το ιδανικό ποσό του ενδοφλέβια χορηγούμενου P στα πρόωρα νεογνά, μέσω της παρεντερικής διατροφής, δεν έχει ακόμη καθοριστεί με ακρίβεια. Συνήθως συνιστώνται δόσεις 40-50mg P ανά 100 ml διαλύματος παρεντερικής διατροφής για χαμηλού βάρους γέννησης πρόωρα νεογνά.

Η νεφρική απέκκριση του στα νεογνά που λαμβάνουν ΟΠΔ φαίνεται να επηρεάζεται όχι τόσο από το ποσό του προσλαμβανόμενου P, αλλά από τη μοριακή αναλογία Ca:P. Η πιο κατάλληλη αναλογία για τη μεγαλύτερη κατακράτηση και συνεπώς τη μικρότερη νεφρική

απέκκριση και των δυο μετάλλων θεωρείται ο λόγος 1,3:1 έως 1,7:1 (αναλογία βάρους)^{180, 161}. Πιο πρόσφατα οι Rigo et al (2000) θεώρησαν ιδανική την αναλογία 1,7:1¹⁸¹.

Το είδος του φωσφορικού άλατος που χρησιμοποιείται σαν πηγή ανόργανου φωσφόρου (μονοβασικά ή διβασικά άλατα)¹⁸², η περιεκτικότητα της παρεντερικής διατροφής σε πρωτεΐνες¹⁸³, η χορήγηση φαρμάκων με φωσφατουρική δράση (δεξαμεθαζόνη)¹⁸⁴ και η παρουσία λιπιδίων, είναι επίσης παράγοντες που επηρεάζουν τη νεφρική απέκκριση του φωσφόρου σε πρόωρα νεογνά χαμηλού βάρους. Η διαλυτότητα του Ca στο διάλυμα, περιορίζεται από την παρουσία P. Θεωρείται ότι η διαλυτότητα βελτιώνεται όταν τα φωσφορικά άλατα προστίθενται στο διάλυμα πριν την χορήγηση των αλάτων Ca¹⁸⁵. Σε περίπτωση που η χορήγηση του P είναι περιορισμένη, η μετάλλωση των οστών είναι μειωμένη και οδηγεί σε σημαντική έκκριση Ca, που συνοδεύεται από πολύ χαμηλή νεφρική έκκριση P.

(ε) Νεφρική μεταφορά μαγνησίου (Mg)

Το Mg είναι το δεύτερο πιο άφθονο ενδοκυττάριο κατιόν στο ανθρώπινο σώμα. Καταλύει και ενεργοποιεί περισσότερα από 300 ένζυμα στον οργανισμό και έχει ζωτική σημασία στον μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών, συμβάλλοντας έτσι στην ακεραιότητα των μεμβρανών, στην έκκριση ορμονών στην σύσπασση των μυών και τη μεταφορά της νευρικής ώσης. Από το σύνολο του Mg στον οργανισμό το 60% ανευρίσκεται στα οστά, 29% στους μυς και το υπόλοιπο στους μαλακούς ιστούς¹⁸⁶. Το Mg των οστών χωρίζεται σε δυο τμήματα: αυτό που είναι στενά συνδεδεμένο με τον υδροξυαπατίτη και είναι μη κινητό, και αυτό που είναι στην επιφάνεια των οργανικών κρυστάλλων και συνεισφέρει στην ομοιόσταση του Mg¹⁸⁷. Περίπου 1% βρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο. Στον ορό, το 1/3 του Mg ενώνεται με πρωτεΐνες, κυρίως αλβουμίνη. Από τα υπόλοιπα 2/3 το 92% είναι ελεύθερο και το 8% συνδεδεμένο με κιτρικά, φωσφορικά και άλλα οξέα.¹⁸⁸ Η συγκέντρωση του Mg στα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά είναι αυξημένη και ελαττώνεται αμέσως μετά τη βρεφική ηλικία σε τιμές ενηλίκων.

Ο νεφρός παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση του Mg. Περίπου 70% από το Mg του πλάσματος διηθείται στα νεφρικά σπειράματα και επαναρροφάται κυρίως στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και στο ανιόν τμήμα της αγκύλης του Henle^{189, 190}. Ποσοστό 15% περίπου επαναρροφάται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, ποσοστό σημαντικά μικρότερο από το αντίστοιχο του Na και του Ca. Ένα μικρό ποσοστό, γύρω στο 10% από το διηθούμενο Mg επαναρροφάται στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο διαμέσω ενός διαύλου πρωτεΐνης που ονομάζεται TRPM6 (transient receptor potential melastatin related) δίαυλος που παίζει ρόλο και στην εντερική απορρόφηση του Mg με ενεργητικό μηχανισμό¹⁹¹. Το κύριο σημείο επαναρρόφησης του Mg είναι το παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, όπου περίπου το

65% του διηθούμενου Mg επαναρροφάται διαμέσω ειδικού διαύλου, της πρωτεΐνης κλαουδίνης -16 ή παρακυτταρίνης -1.¹⁹² Η επαναρρόφηση αυτή σχετίζεται με την παράλληλη μεταφορά NaCl και είναι παθητική. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες μόνο 3% του διηθούμενου Mg απεκκρίνεται στα ούρα.

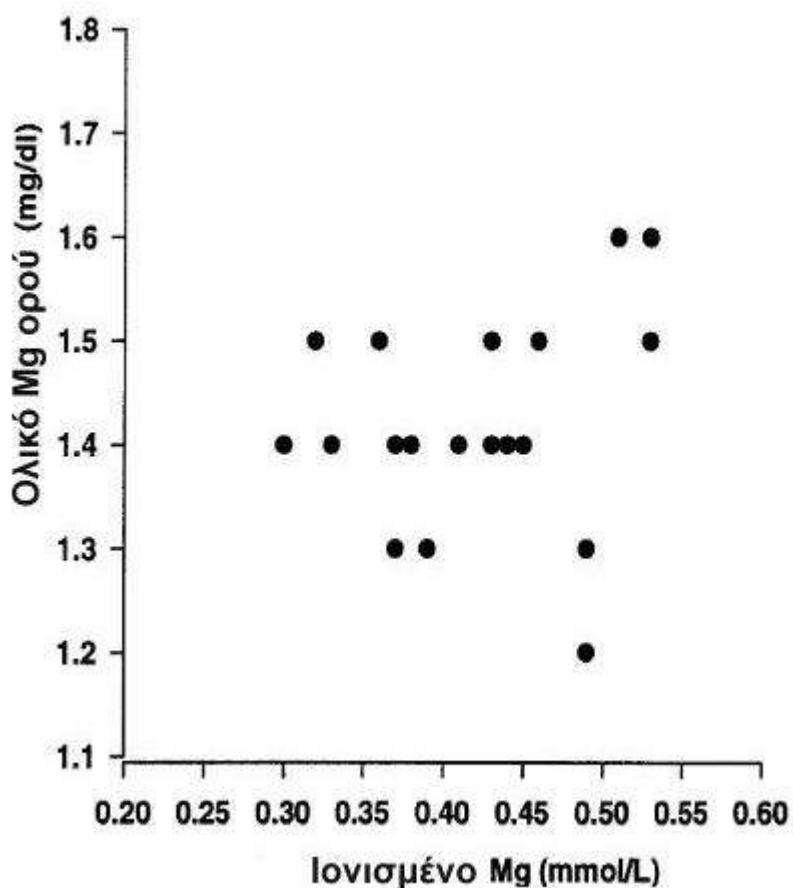
Η σωληναριακή επαναρρόφηση του Mg είναι μια διαδικασία ποσοτικά περιορισμένη: ο μέγιστος ρυθμός επαναρρόφησης ή Mg Tm φαίνεται να είναι χαμηλότερος αυτού του ασβεστίου και του φωσφόρου¹⁹³.

Οι γνώσεις σχετικά με την ομοιόσταση και τη νεφρική ρύθμιση του Mg κατά τη νεογνική ηλικία είναι περιορισμένες. Τα επίπεδα του Mg στο πλάσμα δεν είναι σταθερά σε κάθε ηλικία, όπως πιστευόταν παλαιότερα, αλλά εξαρτώνται τόσο από την ηλικία κύησης, όσο και από τη μετά τη γέννηση ηλικία. Πρόωρα νεογνά με διορθωμένη ηλικία (ΔΗ) μικρότερη από 35 εβδομάδες έχουν μέση τιμή ολικού Mg πλάσματος $1,97 \pm 0,4 \text{ mg/dl}$ ενώ τα νεογνά με $\Delta\text{H} \geq 35$ εβδομάδες έχουν $1,74 \pm 0,22 \text{ mg/dl}$ ¹⁸⁹. Τα επίπεδα του Mg του πλάσματος έχει βρεθεί ότι σχετίζονται αντίστροφα με τη ΔΗ αλλά και με την ΗΚ

Το ιονισμένο Mg πλάσματος το οποίο προσδιορίστηκε σχετικά πρόσφατα, εξαρτάται επίσης από την ηλικία κύησης. Οι τιμές του σε πρόωρα νεογνά με $\text{HK} < 32$ εβδομάδες και 33-37 εβδομάδες έχουν προσδιοριστεί σε $0,69 \pm 0,14$ και $0,63 \pm 0,1$ (mmol/l) αντίστοιχα¹⁹⁴, ενώ σε τελειόμηνα νεογνά σε $0,57 \pm 0,07 \text{ mmol/l}$.

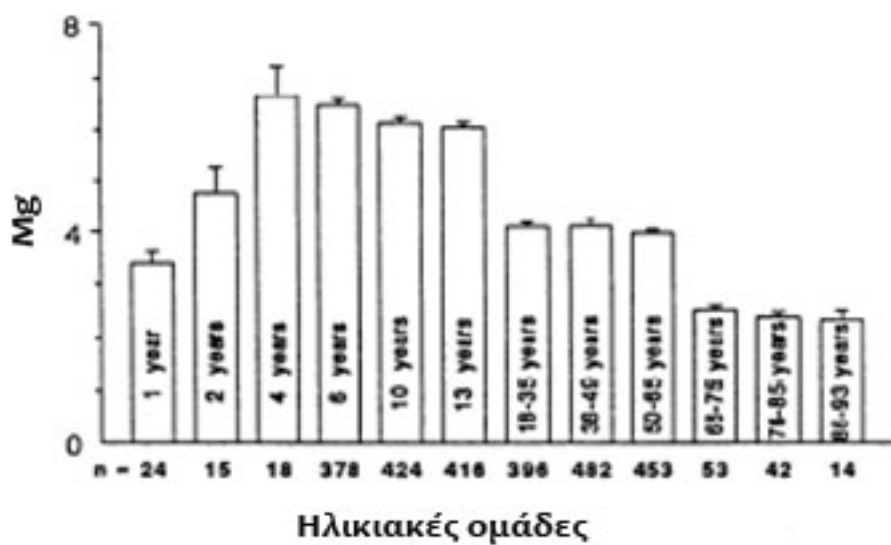
Νεογνά με υπομαγνησαιμία (ολικό $\text{Mg} < 1,6 \text{ mg/dl}$) μπορεί να έχουν φυσιολογικά επίπεδα ιονισμένου Mg σε ποσοστό μέχρι 60%¹⁹⁵ και συνεπώς να μη χρειάζονται επιπρόσθετη χορήγηση Mg για διόρθωση της υπομαγνησαιμίας. Για τις περισσότερες όμως περιπτώσεις υπομαγνησαιμίας που οφείλονται σε νεφρικά σωληναριακά προβλήματα, έχειδειχθεί ότι ο προσδιορισμός του ολικού Mg του πλάσματος είναι επαρκής και βρίσκεται σε άμεση συσχέτιση με τα επίπεδα του ιονισμένου Mg¹⁹⁶ (Εικόνα 16).

Η νεφρική απέκκριση του Mg, τόσο σε πρόωρα όσο και σε τελειόμηνα νεογνά, είναι συγκριτικά χαμηλή τις πρώτες ημέρες της ζωής και κυμαίνεται σε επίπεδα μικρότερα από $0,35 \text{ mg/kg}$ ημερησίως¹⁹⁷. Μετά την πρώτη εβδομάδα ζωής η νεφρική απέκκριση του Mg αυξάνεται και φτάνει τελικά τα επίπεδα απέκκρισης που παρατηρούνται στην παιδική ηλικία το πρώτο έτος ζωής. Κατά το 4^ο έτος αποκτά μια μέγιστη τιμή και εν συνεχεία μειώνεται καθώς η ηλικία αυξάνεται¹⁹⁸ (Εικόνα 17).



Εικόνα 16. Σχέση ολικού (άξονας y) και ιονισμένου Mg (άξονας x).

Maggiioni A et al, J Pediatr 1998; 132: 652-655¹⁹⁵



Εικόνα 17: Τιμές Mg στα ούρα ανάλογα με την ηλικία.

Simeckova et al, Physiol Res 1998; 47: 35-40.¹⁹⁸

Παλαιότερες μελέτες έδειχναν αυξημένη απέκκριση του Mg στα ούρα σε τελειόμηνα νεογνά σε σύγκριση με πρόωρα, η οποία σχετίσθηκε με την αυξημένη πρόσληψη του Mg ή με την αυξημένη σπειραματική διήθηση στα τελειόμηνα νεογνά. Πιο πρόσφατες μελέτες δεν έδειξαν διαφορές στην κλασματική απέκκριση του Mg (FEMg) μεταξύ προώρων και τελειόμηνων νεογνών σε μετρήσεις μετά την πρώτη εβδομάδα ζωής⁷⁷. Η FEMg σε δυο ομάδες νεογνών κυμαινόταν για νεογνά με ΔΗ<35 εβδομάδες από 0-11,3% (μέση τιμή 1,2%) και για νεογνά με ΔΗ >35 εβδομάδες 0,3-8,2% (μέση τιμή 1,6%)⁷⁷. Οι τιμές αυτές αντιπροσωπεύουν επαναρρόφηση της τάξης του 99% περίπου από το διηθούμενο στα σπειράματα Mg και υποδηλώνουν την ύπαρξη λειτουργικής ωριμότητας στη νεφρική επαναρρόφηση Mg ακόμη και στα χαμηλού σωματικού βάρους πρόωρα νεογνά⁷⁷.

Έχει δειχθεί ακόμη ότι νεογνά που διατρέφονται με μητρικό γάλα εμφανίζουν υψηλότερη FEMg σε σύγκριση με νεογνά που διατρέφονται με τροποποιημένα γάλατα αγελάδας ή μητρικό γάλα και επιπρόσθετο συμπλήρωμα φωσφορικών αλάτων¹⁹⁹. Η ένδεια φωσφόρου, όπως έχει αποδειχθεί και πειραματικά εμποδίζει την εναπόθεση του Mg στα οστά και οδηγεί σε αυξημένη νεφρική απέκκριση²⁰⁰.

Από την άλλη πλευρά, έχει δειχθεί ότι η αυξημένη χορήγηση Ca και P με εμπλουτισμό του γάλακτος σε πρόωρα νεογνά, μπορεί να οδηγήσει σε αρνητικό ισοζύγιο Mg, αν δε ληφθεί μέριμνα για αυξημένη χορήγηση και Mg της τάξης των 20mg/kg/ημέρα²⁰¹. Ημερήσια πρόσληψη 0,3-0,4mmol/l Mg σε πρόωρα νεογνά σε παρεντερική διατροφή και 0,2mmol/l σε πρόωρα που σιτίζονται με τροποποιημένο γάλα αγελάδας είναι επαρκή για την επίτευξη θετικού ισοζυγίου Mg ακόμη και στα πολύ χαμηλού βάρους νεογνά^{202, 203}.

Η νεφρική ομοίσταση του Mg ρυθμίζεται από πολλούς ορμονικούς και μη ορμονικούς παράγοντες. Οι ορμονικοί παράγοντες επιδρούν για να τροποποιήσουν είτε τη σωληναριακή διαβατότητα στο επίπεδο της αγκύλης του Henle, είτε στην ενεργό μεταφορά που γίνεται στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Η παραθορμόνη, η καλσιτονίνη, η γλυκαγόνη, η βαζοπρεσίνη, η ινσουλίνη και η αλδοστερόνη αυξάνουν τη σωληναριακή επαναρρόφηση του Mg.^{200, 204}. Κύρια μαγνησιοτρόπος ορμόνη όμως, θεωρείται ο ενδοδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF) που φαίνεται να αφθονεί στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και δρα στο δίαυλο TRM6.¹⁹² Οι μη ορμονικοί παράγοντες περιλαμβάνουν τη συγκέντρωση του Mg στο σωληναριακό αυλό, την οξεοβασική ισορροπία και τη συγκέντρωση του καλίου και του φωσφόρου στο πλάσμα.

Στ) Νεφρική μεταφορά ουρικού οξέος (UA)

Το ουρικό οξύ ανήκει στην ομάδα των οργανικών οξέων. Τα οργανικά οξέα είναι είτε ενδογενούς προέλευσης (ουρικό οξύ, ιππουρικό οξύ) είτε εξωγενούς προέλευσης φαρμακευτικές ουσίες, κυρίως αντιβιοτικά και διουρητικά. Επειδή πολλά φάρμακα

απεκκρίνονται από τα συστήματα μεταφοράς οργανικών οξέων, η γνώση της νεφρικής ρύθμισης των οργανικών οξέων έχει μεγάλη κλινική σημασία. Το ουρικό οξύ είναι το τελικό βιολογικό προϊόν του μεταβολισμού των ενδογενών ή διαιτητικά λαμβανόμενων πουρινών. Διηθείται ελεύθερα στα σπειράματα. Υφίσταται νεφρική επαναρρόφηση ενώ ποσοστό περίπου 10% από το διηθούμενο όγκο απεκκρίνεται στα ούρα από τον υγιή νεφρό στον ενήλικα²⁰⁵.

Ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της νεφρικής μεταφοράς UA είναι ότι επαναρρόφηση και ενεργητική απέκκριση μπορεί να συμβαίνει ταυτόχρονα στα ίδια ή σε διαφορετικά τμήματα του νεφρώνα (μεταφορά διπλής κατεύθυνσης)²⁰⁶. Η νεφρική επαναρρόφηση του ουρικού οξέος γίνεται σε μεγάλο βαθμό στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο μέσω μιας πρωτεΐνης μεταφορέα ανταλλαγής ανιόντων, αποτελούμενης από 555 αμινοξέα, που ονομάζεται URAT-1 και βρίσκεται αποκλειστικά στο αυλικό επιθήλιο των κυττάρων των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων.²⁰⁷ Η επαναρρόφηση του ουρικού οξέος είναι ενεργητική και παθητική.

Για να γίνει η ενεργητική επαναρρόφηση απαιτείται η δημιουργία ενός ηλεκτροχημικού πεδίου το οποίο επιτυγχάνεται με ταυτόχρονη ανταλλαγή Na και H μέσω του διαύλου NHERF1(Na⁺/H⁺ exchanger regulatory factor) των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων. Συνεπώς, η επαναρρόφηση του UA εξαρτάται εμμέσως από την επαναρρόφηση του Na^{206,208}. Η παθητική επαναρρόφηση γίνεται κύρια στο S3 τμήμα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. Στο τμήμα αυτό παρατηρείται επίσης και ενεργητική επαναρρόφηση, αλλά και ταυτόχρονη απέκκριση του UA σε ισοδύναμο βαθμό, επειδή όμως η συγκέντρωση του UA είναι πολύ υψηλότερη στον αυλό σε σχέση με το αίμα, πλεονεκτεί τελικά η παθητική επαναρρόφηση.

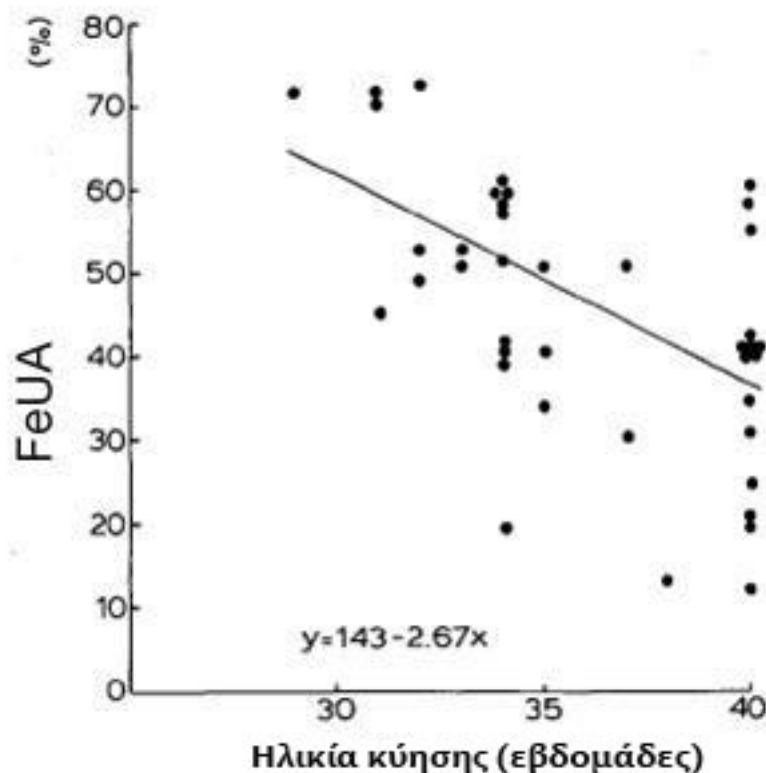
Τη νεφρική ρύθμιση του ουρικού οξέος επηρεάζουν διάφοροι φαρμακευτικοί και ορμονικοί παράγοντες. Αποτελεί χαρακτηριστικό ότι ουσίες όπως η προβενεσίδη, το παρααμινοσαλικυλικό οξύ, η, η φουροσεμίδη, έχουν την ιδιότητα να αναστέλλουν την επαναρρόφηση του UA, επιδρώντας στο ενεργητικό σύστημα μεταφοράς του, ενώ ουσίες όπως η πυραζιναμίδη εμποδίζουν την έκκριση του UA. Αντίθετα, δεν έχουν καμία δράση στην παθητική μεταφορά του UA^{206, 207}. Αυτοί οι παράγοντες ονομάζονται ουρικοζουρικοί και αυξάνουν την νεφρική απέκκριση του UA. Από τους ορμονικούς παράγοντες η αγγειοτενσίνη και η νορεπινεφρίνη ελαττώνουν την απέκκριση του UA παράλληλα με την ελάττωση της νεφρικής αιματικής ροής, ενώ τα οιστρογόνα φαίνεται ότι αυξάνουν την απέκκριση του ουρικού οξέος^{206, 209}.

Σε αντίθεση με τον ενήλικα που η νεφρική ρύθμιση του ουρικού οξέος έχει μελετηθεί εκτεταμένα, λίγα είναι γνωστά για τη νεφρική ρύθμιση του UA στη νεογνική ηλικία. Τελειόμηνα νεογνά τις πρώτες ημέρες ζωής έχουν υψηλότερες τιμές UA πλάσματος σε σχέση με μεγαλύτερα βρέφη μέση τιμή (5,3 έναντι 3,2 mg/dl) ενώ τα πρόωρα νεογνά έχουν ακόμη

υψηλότερα επίπεδα με μέση τιμή $7,9 \pm 2,8 \text{ mg/dl}$ την πρώτη ημέρα ζωής^{210, 211}. Τα επίπεδα του ουρικού οξέος ελαττώνονται τόσο στα πρόωρα όσο και στα τελειόμηνα νεογνά εντός των δυο πρώτων εβδομάδων ζωής, παραμένουν όμως υψηλότερα στα πρόωρα νεογνά σε σύγκριση με τα τελειόμηνα κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα ζωής.

Η νεφρική απέκκριση του ουρικού οξέος είναι υψηλή κατά τη γέννηση, ελαττώνεται με την ωρίμανση του νεφρού^{212, 213} και φτάνει τις τιμές του ενήλικα κατά την εφηβική ηλικία. Σε τελειόμηνα νεογνά η κλασματική απέκκριση του UA (FEUA) υπολογίστηκε σε 20-59% την 3^η με 4^η ημέρα ζωής, σε 13-16% τον πρώτο χρόνο ζωής και σε 11-17% σε παιδιά 1-7 ετών²¹⁴. Στα πρόωρα νεογνά η FEUA είναι ακόμη πιο υψηλή και σχετίζεται αντίστροφα με την ηλικία κύησης.

Όταν η FEUA εξετάζεται τα πρώτο 24ωρο ζωής σε νεογνά με διαφορετικές ΗΚ η μέση κλασματική απέκκριση υπολογίστηκε σε $61,2 \pm 12,2\%$ σε πρόωρα νεογνά 29-33 εβδομάδων ΗΚ, σε $44,5 \pm 15\%$ σε πρόωρα νεογνά 34-36 εβδομάδων ΗΚ και σε $38,2 \pm 13\%$ σε τελειόμηνα νεογνά²¹⁴ (Εικόνα 18).



Εικόνα 18: Τιμές FEUA τις πρώτες 24 ώρες ζωής ανάλογα με την ΗΚ.

Stapleton J Pediatr 1983: 103²¹⁴

Τα επίπεδα του UA έχει βρεθεί ότι είναι αυξημένα σε πρόωρα νεογνά με υποξαιμία²¹⁵ (Πίνακας 2). Στις καταστάσεις αυτές, η υποξανθίνη που είναι μεταβολίτης των πουρινών

συσσωρεύεται και εν συνεχεία μετατρέπεται σε UA. Τελειόμηνα επίσης νεογνά που έχουν υποστεί περιγεννητική ασφυξία έχουν αυξημένα επίπεδα UA στο αίμα, καθώς και αυξημένη νεφρική απέκκριση σε βαθμό μάλιστα που σχετίζεται με τη βαρύτητα της κατάστασης²¹⁶.

Πίνακας 2. Τιμές UA σε πρόωρα νεογνά με υποξαιμία (ομάδα 1), τελειόμηνα νεογνά με υποξαιμία (ομάδα 2) και μάρτυρες (ομάδα 3). *Streitman et al.Eur J Pediatr* 2001; 160: 473-477²¹⁵

| | ΑΣΘΕΝΕΙΣ | ΑΖΩΤΟ (mmol/l) | Κρε (μmol/l) | UA(μmol/l) |
|---------|----------------|-------------------|------------------|-----------------|
| ΗΜΕΡΑ 1 | Ομάδα 1 (n=5) | 7,8 (7-13,4)** | 89 (78-201)** | 582 (542-731)** |
| | Ομάδα 2 (n=7) | 5,6 (3,1-7,6)* | 65 (55-111) | 345 (306-450)* |
| | Ομάδα 3 (n=12) | 3,1 (2,3-5,9) | 55 (44-71) | 271 (166-391) |
| ΗΜΕΡΑ 3 | Ομάδα 1 (n=5) | 10,5 (9-16,5)*** | 133 (115-228)*** | 332 (256-652)* |
| | Ομάδα 2 (n=7) | 7,8 (4,1-16,6)*** | 80 (51-138) | 271 (179-401) |
| | Ομάδα 3 (n=12) | 3,7 (2,5-5,9) | 69 (41-95) | 243 (96-355) |

* p<0,05 ανάμεσα στις ομάδες νεογνών με υποξαιμία και στους μάρτυρες

** p<0,01 ανάμεσα στις ομάδες

*** p<0,01 ανάμεσα στις ομάδες και ανάμεσα στις ομάδες με υποξαιμία και τους μάρτυρες

Η έκκριση αραιών και συχνά αλκαλικών ούρων από το πρόωρο νεογνό ελαττώνει την πιθανότητα για βλάβη και επιτρέπει την έκκριση μεγάλων ποσών UA χωρίς βλαβερές συνέπειες. Παρόλα αυτά έχει περιγραφεί σε πρόωρα υποξικά νεογνά, οξεία νεφρική ανεπάρκεια με νεφρικά έμφρακτα από UA²¹⁷.

ΟΙ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΕΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αμινογλυκοσίδες είναι αντιμικροβιακά θεραπευτικά που χρησιμοποιούνται κυρίως σε λοιμώξεις από Gram (-) βακτήρια, τόσο σε ενήλικες, όσο και σε παιδιά, βρέφη και νεογνά.

Η ανακάλυψη της στρεπτοσυθρίνης το 1942 και η απομόνωση της στρεπτομυκίνης από τον *Streptomyces griseus* από τον Waksman το 1943 οδήγησαν τους ερευνητές στην ανακάλυψη των αμινογλυκοσιδών. Η νεομυκίνη ανακαλύφθηκε το 1949, η καναμυκίνη το 1957, η γενταμικίνη το 1963, η τομπραμυκίνη το 1967 και η σισομυκίνη το 1970. Η αμικασίνη εισήχθη το 1972 σαν ημισυνθετικό παράγωγο της καναμυκίνης A και η νετιλμικίνη το 1975 σαν ένα ημισυνθετικό ανάλογο της σισομυκίνης. Μια νέα αμινογλυκοσίδη, η ισεπαμικίνη, που προήλθε από τη γενταμυκίνη B έχει χρησιμοποιηθεί την τελευταία δεκαετία κυρίως σε ενήλικες ασθενείς. Η φαρμακοκινητική της αμινογλυκοσίδης αυτής, καθώς και το αντιμικροβιακό φάσμα είναι παρόμοια με εκείνη της αμικασίνης²¹⁸. Η πιο πρόσφατα χρησιμοποιούμενη αμινογλυκοσίδη είναι η αρμπεκασίνη, παράγωγο της καναμυκίνης B²¹⁹. Η αμινογλυκοσίδη αυτή χρησιμοποιείται ευρέως στην Ιαπωνία από το 1990. Όλες οι αμινογλυκοσίδες αποκτήθηκαν από μικροοργανισμούς του γένους *Streptomyces* ή του γένους *Micromonospora* (γενταμικίνη και νετιλμικίνη)²²⁰.

Όλες οι αμινογλυκοσίδες αποτελούνται από δύο ή περισσότερα αμινοσάκχαρα, ενωμένα με γλυκοσιδικούς δεσμούς με έναν πυρήνα με 6 θέσεις άνθρακα, που συνήθως βρίσκεται στο κέντρο. Αυτός ο πυρήνας εξόζης, η αμινοκυκλιτόλη, είναι είτε στρεπτιδίνη (στη στρεπτομυκίνη) είτε 2-δεοξυστρεπταμίνη (σε όλες τις άλλες αμινογλυκοσίδες).

Οι αμινογλυκοσίδες για 6 σχεδόν δεκαετίες έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της νεογνικής σήψης και της μηνιγγίτιδας λόγω της δράσης τους έναντι των Gram (-) βακίλων²²¹.

Η στρεπτομυκίνη, η καναμυκίνη και η νεομυκίνη ήταν οι πρώτες αμινογλυκοσίδες που χρησιμοποιήθηκαν εκτεταμένα στις δεκαετίες του '50 και '60, αλλά δεν χρησιμοποιούνται πλέον στις νεογνικές μονάδες. Η γενταμικίνη και η τομπραμυκίνη αποτέλεσαν τις αμινογλυκοσίδες πρώτης εκλογής από τη δεκαετία του '70, με παρόμοιο αντιμικροβιακό φάσμα και παρόμοια τοξικότητα, ενώ αργότερα προστέθηκε και η νετιλμικίνη. Για την ισεπαμικίνη, η κλινική εμπειρία στα νεογνά είναι περιορισμένη. Επειδή η αμικασίνη είναι ανθεκτική στην αποδόμηση, από τα περισσότερα ένζυμα των βακτηρίων που παράγονται με τη δράση πλασμιδίων και αποδομούν τις άλλες αμινογλυκοσίδες, έχει διαφυλαχθεί για τη χρήση της έναντι πολυανθεκτικών μικροβιακών στελεχών. Οι αμινογλυκοσίδες είναι αντιβιοτικά νεφροτοξικά και ωτοτοξικά. Η χρησιμοποίησή των αμινογλυκοσιδών στις δεκαετίες '50 και '60 αποτέλεσε ένα χρονικό της τακτικής της χρήσης

αντιβιοτικών σε νεογνά σε δοσολογικά σχήματα που υπολογίσθηκαν από μελέτες σε ενήλικους. Μόνιμη ωτοτοξικότητα σε νεογνά προκλήθηκε από υπερβολικές δόσεις στρεπτομυκίνης ή καναμυκίνης, ενώ μετέπειτα, βρέθηκε ότι χορηγούνταν σε τελειόμηνα νεογνά ανεπαρκείς δόσεις καναμυκίνης, όταν στις αρχές της δεκαετίας του '70 άρχισαν να γίνονται προσδιορισμοί των επιπέδων των φαρμάκων στον ορό. Αντίθετα, η φαρμακοκινητική των νεότερων αμινογλυκοσιδών μελετήθηκε προσεκτικά πριν την εκτεταμένη χρήση τους στα νεογνά και καθορίστηκαν με λεπτομέρεια οι δόσεις τους και τα επιθυμητά θεραπευτικά επίπεδα συγκεντρώσεώς τους στον ορό.

Τα στενά όρια μεταξύ θεραπευτικών και τοξικών συγκεντρώσεων των αμινογλυκοσιδών στον ορό, καθιστά απαραίτητο το συχνό έλεγχο των επιπέδων των συγκεντρώσεων των φαρμάκων αυτών²²⁰.

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΩΝ

Απορρόφηση

Η χημική δομή των αμινογλυκοσιδών, η οποία συνίσταται σε αμινοσάκχαρα ενωμένα με γλυκοσιδικούς δεσμούς, καθιστά τις ουσίες αυτές έντονα πολωμένα κατιόντα. Για το λόγο αυτό, η εντερική απορρόφηση από το άθικτο πεπτικό είναι λιγότερη από το 1% της χορηγούμενης δόσης. Απορροφώνται γρήγορα μετά ενδομυϊκή ή υποδόρια ένεση. Η ενδομυϊκή χορήγηση οδηγεί στην ανώτερη συγκέντρωση στο πλάσμα μετά από 30-90 min. Η μέγιστη συγκέντρωση (peak level) επιτυγχάνεται 30 λεπτά από το τέλος της ενδοφλέβιας έγχυσης του φαρμάκου που χορηγείται εντός 30 λεπτών²²².

Κατανομή

Λόγω της πολωτικής τους φύσης, οι αμινογλυκοσίδες δεν εισέρχονται στο ΚΝΣ και τον οφθαλμό. Συνδέονται, πλην της στρεπτομυκίνης, σε πολύ μικρό βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Ο όγκος κατανομής των φαρμάκων αυτών στον υγιή ενήλικα είναι 25% του ιδανικού βάρους σώματος και προσεγγίζει τον όγκο του εξωκυττάριου υγρού²²³. Ο μέσος όγκος κατανομής των αμινογλυκοσιδών υπολογίζεται σε 0,26 L/kg (0,2-0,3).

Η συγκέντρωση των αμινογλυκοσιδών στις εκκρίσεις και στους ιστούς είναι χαμηλή. Υψηλές συγκεντρώσεις βρίσκονται μόνο στο νεφρικό φλοιό και συγκεκριμένα στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και την ενδολέμφο και περιλέμφο στο μέσο αυτί. Η συγκέντρωσή τους στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι ανεπαρκής για τη θεραπεία της μηνιγγίτιδας στον ενήλικα, ενώ τα θεραπευτικά αποτελέσματα είναι καλά στα νεογνά, πιθανότατα λόγω της ανωριμότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού κατά τη νεογνική ηλικία²²⁴.

Αποβολή

Οι αμινογλυκοσίδες αποβάλλονται σχεδόν αποκλειστικά με σπειραματική διήθηση και συγκεντρώσεις στα ούρα της τάξης των 50-200μg/dl μπορούν να επιτευχθούν. Ένα μεγάλο κλάσμα από την παρεντερικά χορηγούμενη δόση αποβάλλεται αμετάβλητη κατά το πρώτο 24ωρο, με το μεγαλύτερο μέρος της να αποβάλλεται το πρώτο δωδεκάωρο. Η ημίσεια ζωή των φαρμάκων αυτών στο πλάσμα στον υγιή ενήλικα είναι 2-3 ώρες. Η νεφρική κάθαρση των αμινογλυκοσιδών είναι τα 2/3 της ταυτόχρονης κάθαρσης της κρεατινίνης. Αυτή η παρατήρηση υποδηλώνει σωληναριακή επαναρρόφηση κάποιου βαθμού²²⁵. Μετά τις αρχικές δόσεις από μια αμινογλυκοσίδη, η εξαφάνισή της από το πλάσμα υπερβαίνει τη νεφρική απέκκριση κατά 10-20%. Μετά 1-2 ημέρες θεραπείας σχεδόν 100% από τις επόμενες δόσεις εμφανίζονται στα ούρα. Η αρχική περίοδος πιθανά αντιπροσωπεύει κορεσμό θέσεων σύνδεσης στους ιστούς. Η ημίσεια ζωή από τη συνδεδεμένη στους ιστούς αμινογλυκοσίδη έχει εκτιμηθεί ότι κυμαίνεται από 30-700 ώρες²²⁶. Για το λόγο αυτό, οι αμινογλυκοσίδες μπορούν να ανιχνευθούν στα ούρα για 10 έως και 20 ημέρες μετά τη διακοπή της χορήγησης.

Μολονότι η απέκκριση των αμινογλυκοσιδών είναι παρόμοια στους ενήλικες και σε παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 6 μηνών, ο χρόνος απέκκρισης είναι σημαντικά παρατεταμένος στα νεογνά και ειδικά στα πρόωρα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής στο νεογέννητο συσχετίζεται με την ηλικία κύησης, ενώ μετέπειτα ισχυρή συσχέτιση υπάρχει με τη μετά τη σύλληψη ηλικία (ηλικία κύησης + ηλικία μετά τη γέννηση).

Φαρμακοκινητική μελέτη της γενταμικίνης σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά έδειξε ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής ήταν $8,8 \pm 3,3$, $6,6 \pm 2,8$ και $5,1 \pm 2,3$ ώρες σε νεογνά ηλικίας κύησης ≤ 30 , 30-37 και >37 εβδομάδων αντίστοιχα²²⁷. Η φαρμακοκινητική είναι πιο ασταθής σε πρόωρα νεογνά και αυτό οφείλεται στη νεφρική ανωριμότητα και στις απρόβλεπτες μεταβολές του εξωκυττάριου όγκου. Η παραμονή του φαρμάκου στους ιστούς, κυρίως στο νεφρικό ιστό, αυξάνει τη νεφροτοξικότητα στο νεογνό που χρειάζεται θεραπεία με ένα δεύτερο νεφροτοξικό φάρμακο στη συνέχεια. Επίσης, είναι πιθανόν, υποθεραπευτικές δόσεις αμινογλυκοσιδών που παραμένουν στα ούρα αρκετές ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας (11 και 14 ημέρες για τη νετιλμικίνη και τη γενταμικίνη αντίστοιχα) να ευνοούν την ανάπτυξη ανθεκτικών εντεροβακτηριοειδών στις εντατικές μονάδες νοσηλείας²⁴⁶.

Αριθμός δόσεων

Ο συμβατικός τρόπος χορήγησης των αμινογλυκοσιδών είναι 2 έως τρεις δόσεις ημερησίως, ανάλογα με το είδος της αμινογλυκοσίδης και την ηλικία κύησης. Τα τελευταία χρόνια όμως φαίνεται να υπάρχει διχογνωμία σχετικά με τον τρόπο χορήγησης, καθώς όλο και περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν την εφ'άπαξ ημερήσια χορήγηση των αμινογλυκοσιδών, έναντι των πολλαπλών δόσεων. Διάφορα χαρακτηριστικά των αμινογλυκοσιδών κάνουν την εφάπαξ χορήγηση πιο ελκυστική. Πιο συγκεκριμένα, η

βακτηριοκτόνος δράση τους είναι άμεσα εξαρτώμενη από τη συγκέντρωσή τους στον ορό, ενώ παρατηρείται συνεχόμενη αποτελεσματικότητα ακόμη και όταν η συγκέντρωση του ορού είναι χαμηλότερη της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC). Τέλος, με την εφάπαξ ημερήσια δόση, είναι χαμηλότερη η συγκέντρωση του φαρμάκου στα νεφρικά σωληνάρια και στο έσω ούς.

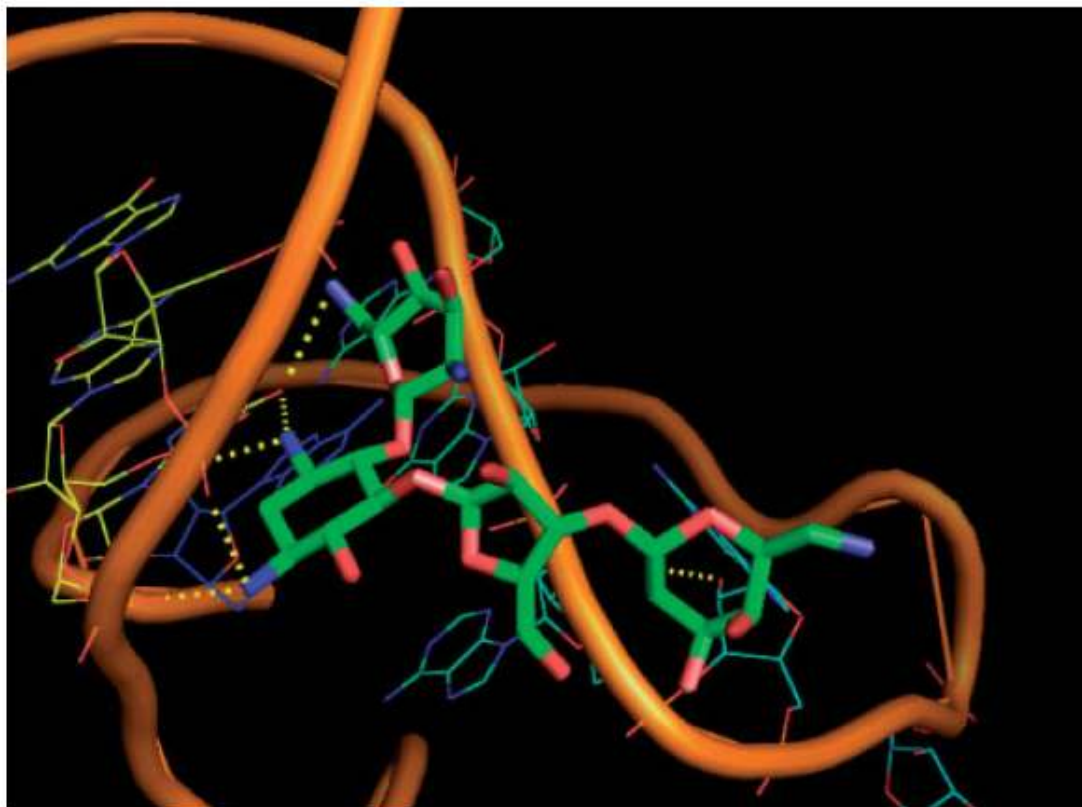
Στους ενήλικες έχει εγκαταλειφθεί πια ο τρόπος χορήγησης πολλαπλών δόσεων, καθώς πολλές μελέτες έδειξαν χαμηλότερη²²⁸ ή συγκρίσιμη²²⁹ νεφροτοξικότητα και καλύτερη²³⁰ ή συγκρίσιμη²²⁷ αποτελεσματικότητα της εφάπαξ χορήγησης έναντι των πολλαπλών δόσεων αμινογλυκοσίδης.

Πολλές μελέτες αναφέρουν την υπερίσχυση ή την ισοτιμία της εφάπαξ δοσολογίας των αμινογλυκοσιδών, έναντι των πολλαπλών δόσεων και στα παιδιά^{231, 232,233} τόσο ως προς το θεραπευτικό αποτέλεσμα, όσο και ως προς την πιθανή ωτοτοξικότητα και νεφροτοξικότητα των φαρμάκων. Παρόλα αυτά ακόμη η εφάπαξ χορήγηση δεν αποτελεί την επίσημα συνιστώμενη τακτική²³⁴.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΩΝ

Οι αμινογλυκοσίδες έχουν διφασικό μηχανισμό δράσης. Στην πρώτη φάση, υπάρχει άμεση βακτηριοκτόνος δράση, που εξαρτάται από τη μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στον ορό. Στη δεύτερη φάση, η βακτηριοκτόνος δράση είναι πιο αργή και ανεξάρτητη της συγκέντρωσης²³⁵. Αυτή η μοναδική ιδιότητα των αμινογλυκοσιδών αναφέρεται ως μεταντιβιοτικό αποτέλεσμα και είναι η βάση για την προτεινόμενη εφ'άπαξ χορήγηση των φαρμάκων²³⁶.

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης των αμινογλυκοσιδών είναι μόνο εν μέρει κατανοητός. Είναι γνωστό ότι συνδέονται με την επιφάνεια των βακτηρίων και μεταφέρονται μέσω του κυτταρικού τοιχώματος. Διεισδύουν μέσα στο κύτταρο ενεργητικά, διακόπτοντας τις γέφυρες Mg των λιποπολυσακχαριδών του κυτταρικού τοιχώματος. Αυτό το στάδιο μπορεί να ανασταλλεί *in vitro* σε αυξημένη ωσμωτικότητα, όξινο pH και αναερόβιο περιβάλλον ²³⁷. Μέσα στο κύτταρο συνδέονται με την 30S ριβοσωμική υπομονάδα, (Εικόνα 19) προκαλώντας λανθασμένη ανάγνωση στο αγγελιοφόρο RNA (mRNA) κατά τη διάρκεια της μετάφρασης, με αποτέλεσμα την παραγωγή παραποιημένων πρωτεϊνών²²². Το τελικό αποτέλεσμα είναι η διαταραχή των μεμβρανών, που προκαλεί διαφυγή καλίου, νατρίου, αμινοξέων και άλλων ουσιών που οδηγεί τελικά στο θάνατο του κυττάρου²²².



Εικόνα 19. Σύνδεση αμινογλυκοσιδών με mRNA

ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΩΝ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΩΝ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΩΝ ΣΤΟΝ ΟΡΟ

Οι αμινογλυκοσίδες είναι φάρμακα ιδιαίτερα τοξικά και η απόσταση μεταξύ θεραπευτικού και τοξικού εύρους, μικρή. Πολλές μελέτες στον ενήλικα δείχνουν συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων στον ορό και της νεφροτοξικότητας και ωτοτοξικότητας που είναι δυνατόν να προκληθεί²³⁸. Επιπλέον, δεν υπάρχει πάντα αντιστοιχία μεταξύ της χορηγούμενης δόσης και της συγκέντρωσης του φαρμάκου στον ορό, ενώ σε ασθενείς που χορηγήθηκαν ίδιες δόσεις γενταμικίνης μετρήθηκαν διαφορετικές συγκεντρώσεις στον ορό σε διάστημα 30, 60 και 90 λεπτών μετά τη χορήγηση του φαρμάκου^{239, 240}. Τέλος, έχει τεκμηριωθεί η ποσοτική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων των αμινογλυκοσιδών στον ορό και της κλινικής τους δραστηριότητας²⁴¹.

Στα νεογνά, και ιδιαίτερα στα πρόωρα νεογνά, έχει δειχθεί από πολλές μελέτες ότι η φαρμακοκινητική των αμινογλυκοσιδών έχει υψηλή μεταβλητότητα^{242, 243, 244, 245}. Η νεφρική ανωριμότητα οδηγεί σε παρατεταμένους χρόνους ημίσειας ζωής των αμινογλυκοσιδών, ενώ οι εξωκυττάριοι όγκοι υγρών στα νεογνά είναι συχνά απρόβλεπτοι^{246, 247}.

Για όλους αυτούς τους λόγους κρίνεται αναγκαία η μέτρηση των επιπέδων των αμινογλυκοσιδών στον ορό, κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Τα μέγιστα επίπεδα των αμινογλυκοσιδών στον ορό (peak) λαμβάνονται 30 λεπτά μετά το τέλος της ενδοφλέβιας έγχυσης του φαρμάκου και 90 λεπτά μετά την ενδομυϊκή χορήγηση.

Τα ελάχιστα επίπεδα (trough) θα πρέπει να λαμβάνονται 30 λεπτά πριν τη χορήγηση της δόσης.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΠΟ ΤΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΩΝ

Όλες οι αμινογλυκοσίδες μπορούν να προκαλέσουν μόνιμη ή παροδική ωτοτοξικότητα και νεφροτοξικότητα και πολύ πιο σπάνια νευρομυϊκό αποκλεισμό. Ηπατικές και αιματολογικές διαταραχές δεν έχουν παρατηρηθεί με αυτή την ομάδα φαρμάκων.

A. Ωτοτοξικότητα

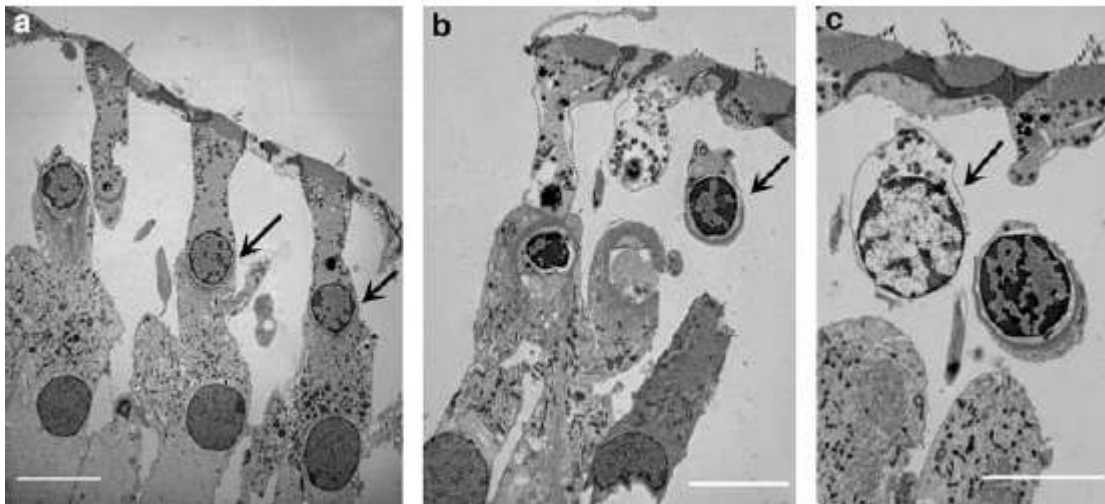
Όλες οι αμινογλυκοσίδες συσσωρεύονται στην περιοχή της περιλέμφου και της ενδολέμφου στο εσωτερικό αυτί, κυρίως όταν οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι υψηλές και η επαναδιήθηση στο αίμα καθυστερημένη²⁴⁸. Η επαναδιήθηση διευκολύνεται όταν η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα φθάνει σε ένα χαμηλό επίπεδο πριν τη χορήγηση της επόμενης δόσης (ελάχιστη συγκέντρωση) και η ωτοτοξικότητα είναι πιο συχνή σε ασθενείς με επίμονα υψηλά επίπεδα αμινογλυκοσιδών στο πλάσμα. Παρά ταύτα, ακόμη και μια απλή δόση τομπραμυκίνης, μπορεί να προκαλέσει ελαφρά κοχλιακή δυσλειτουργία στον ενήλικα, κατά την περίοδο που η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα είναι υψηλή²⁴⁹. Η απώλεια της ακοής αναπτύσσεται με αργούς ρυθμούς και μπορεί να εκδηλωθεί ακόμη και εβδομάδες μετά τη διακοπή της αγωγής.

Η ωτοτοξικότητα είναι αποτέλεσμα μιας προοδευτικής καταστροφής των αιθουσαίων και κοχλιακών αισθητικών κυττάρων, με δευτεροπαθή καταστροφή και των νευρώνων του ελικοειδούς γαγγλίου²⁵⁰. Μελέτες σε πειραματόζωα που εκτέθηκαν σε μεγάλες δόσεις γενταμυκίνης, έδειξαν καταστροφή των τύπου I αισθητικών τριχωτών κυττάρων στο κεντρικό τμήμα από την ακρολοφία της λυκήθου (crista ampullaris), που είναι αιθουσαίο όργανο²⁵¹. Παρόμοιες μελέτες με γενταμυκίνη και τομπραμυκίνη, επίσης δείχνουν απώλεια των τριχωτών κυττάρων στον κοχλία και στο όργανο του corti²⁵². Το πρώιμο σημείο ωτοτοξικής βλάβης των αμινογλυκοσιδών είναι η εκφύλιση των έξω τριχωτών κυττάρων της βάσης του κοχλία, από όπου διαβιβάζονται οι υψηλής συχνότητας ήχοι και αυτό συμβαδίζει με το κλινικό εύρημα της πρώιμης ακουστικής απώλειας υψηλών συχνοτήτων²⁵³.

Με αυξανόμενη δόση και παρατεταμένη έκθεση, η βλάβη επεκτείνεται από τη βάση του κοχλία, στην κορυφή, η οποία είναι απαραίτητη για τη διαβίβαση χαμηλών συχνοτήτων²²².

Ο μηχανισμός της ωτοτοξικότητας έχει διευκρινισθεί ως ένα βαθμό. Πιθανά μια διαταραχή της ιοντικής ισορροπίας, λόγω της παρεμβάσεως των αμινογλυκοσιδών σε συστήματα ιοντικής μεταφοράς, οδηγεί σε ωσμωτικές διαταραχές και δημιουργεί τελικά τραυματισμό των τριχωτών κυττάρων. Βρέθηκε πρόσφατα, ότι οι αμινογλυκοσίδες αναστέλλουν τη λειτουργία διαύλων K (Kv3.1) που υπάρχουν σε αφθονία στους ακουστικούς πυρήνες και σχετίζονται με την ικανότητα των νευρώνων να εκπολώνονται σε υψηλές συχνότητες²⁵³. Εφόσον επέλθει εκφύλιση των αισθητηριακών κυττάρων, δεν συμβαίνει αναγέννηση. Ακολουθεί παλίνδρομη εκφύλιση του ακουστικού νεύρου και απώλεια ακοής. Ο βαθμός της μόνιμης βλάβης εξαρτάται από τον αριθμό των αισθητικών κυττάρων που καταστράφηκαν ή αλλοιώθηκαν²²².

Από πιο πρόσφατες μελέτες έχουν προκύψει αρκετές ενδείξεις ότι η ωτοτοξικότητα των αμινογλυκοσιδών περιλαμβάνει έναν μηχανισμό δημιουργίας τοξικών ελεύθερων ριζών^{254, 255} που οδηγεί σε αποπτωτικό κυρίως, αλλά και νεκρωτικό θάνατο των τριχωτών και ερειστικών κυττάρων^{256, 257} (Εικόνα 20). Ουσίες οι οποίες δεσμεύουν τις τοξικές ελεύθερες ρίζες, όπως χηλικές ενώσεις και καθαριστές (scavengers), δρουν αποτελεσματικά έναντι της τοξικότητας που προκαλούν οι αμινογλυκοσίδες²⁵⁵.



Εικόνα 20. Επίδραση της καναμυκίνης στα έξω τριχώτα κύτταρα. a) Φυσιολογικοί πυρήνες b) αποπτωτικός θάνατος με συμπύκνωση της χρωματίνης και c) νεκρωτικός θάνατος με οίδημα του κυτταροπλάσματος και του πυρήνα μετά τη χορήγηση καναμυκίνης.
Jiang H et al. *Cell Death Differ* 2006; 13: 20-30²⁵⁷

Η πρόκληση ωτοτοξικότητας διαφέρει από άτομο σε άτομο και φαίνεται να είναι γενετικά προσδιορισμένη. Βρέθηκε ότι συγκεκριμένες μεταλλάξεις στη 12S μονάδα του μιτοχονδριακού RNA σχετίζονται με προκαλούμενη από αμινογλυκοσίδες απώλεια ακοής²⁵⁸. Έχει αποδειχθεί ότι σε ασθενείς επιρρεπείς στην εμφάνιση ωτοτοξικότητας, οι αμινογλυκοσίδες μεταβολίζονται στον ορό των ασθενών αυτών σε κυτοξίνες, που

παραμένουν στο αίμα των ατόμων αυτών μακρό χρονικό διάστημα μετά τη διακοπή της θεραπείας²⁵⁹.

Μελέτες σε ενήλικες έχουν δείξει ότι η στρεπτομυκίνη και η γενταμικίνη προκαλούν κυρίως αιθουσαίες διαταραχές, ενώ η αμικασίνη και η νεομυκίνη επηρεάζουν περισσότερο την ακουστική λειτουργία. Η τομπραμυκίνη επηρεάζει και τις δυο λειτουργίες εξίσου, ενώ η νετιλμικίνη είναι πιθανά λιγότερο τοξική από τις άλλες αμινογλυκοσίδες²⁶⁰.

Το ποσοστό της ωτοτοξικότητας από αμινογλυκοσίδες στον ενήλικα είναι υψηλό και κυμαίνεται ως 25% όταν εκτιμάται με ακοομετρία²⁶¹. Αντίθετα, στα νεογνά δεν έχει εκτιμηθεί επακριβώς η ωτοτοξικότητα των αμινογλυκοσιδών. Θεωρείται όμως ότι είναι σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με τον ενήλικα²⁶². Η αιθουσιακή λειτουργία είναι δύσκολο να εκτιμηθεί κατά τη νεογνική ηλικία, ενώ συνυπάρχουν πολλοί άλλοι ωτοτοξικοί παράγοντες που προκαλούν ή επιτείνουν την ωτοτοξική δράση των αμινογλυκοσιδών σε νεογνά που θεραπεύτηκαν με αυτές (υπερχολερυθριναιμία, διουρητικά της αγκύλης, ασφυξία, άπνοια θόρυβος περιβάλλοντος)^{238, 263, 264}.

Η χρήση της ακοομετρίας με προκλητά δυναμικά, συνέβαλε στην εκτίμηση της όγδοης συζυγίας και της κοχλιακής λειτουργίας σε νεογνά και σε νεαρά βρέφη. Επειδή ανώμαλες καθυστερήσεις παρατηρούνται συχνά σε νεογνά και ειδικά πρόωρα και είναι παροδικού χαρακτήρα, απαιτείται τακτική επανεκτίμηση των νεογνών αυτών για αξιολόγηση πιθανής ωτοτοξικότητας που οφείλεται στις αμινογλυκοσίδες^{236, 237, 265}.

B. Νεφροτοξικότητα

Μηχανισμοί νεφροτοξικότητας των αμινογλυκοσιδών

Οι αμινογλυκοσίδες είναι γνωστό ότι διηθούνται ελεύθερα στα σπειράματα και αποβάλλονται στα ούρα. Ένα 10% της χορηγούμενης δόσης, όμως, φαίνεται να συγκεντρώνεται στο νεφρικό φλοιό²⁶⁶. Στο επίπεδο του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου υφίστανται μερική επαναρρόφηση και με το μηχανισμό της πινοκύττωσης εισέρχονται μέσα στα σωληναριακά κύτταρα. Σημείο σύνδεσης των αμινογλυκοσιδών με τα εγγύς σωληναριακά κύτταρα θεωρούνταν τα φωσφολιπιδικά οξέα της ψηκτροειδούς παρυφής της αυλικής μεμβράνης, όμως καθώς τα φωσφολιπιδικά οξέα υπάρχουν σε πολλούς ιστούς, αναζητήθηκε και άλλο μόριο σύνδεσης. Πρόσφατα αποδείχθηκε πως η μεγκαλίνη, μια γλυκοπρωτεΐνη – πινοκυττωτικός υποδοχέας, που βρίσκεται σε αφθονία στην αυλική επιφάνεια της μεμβράνης των εγγύς σωληναριακών κυττάρων, παίζει σημαντικό ρόλο στη σύνδεση και πινοκύττωση των αμινογλυκοσιδών στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια²⁶⁶. Εντός των κυττάρων αυτών παρατηρείται μια εκλεκτική συγκέντρωση των αμινογλυκοσιδών μέσα στα λυσοσώματα²⁶⁷. Λίγες μόνο ώρες μετά τη χορήγηση μιας αμινογλυκοσίδης, η

συγκέντρωση του φαρμάκου μέσα στα λυσοσώματα φτάνει σε υψηλότερα επίπεδα²⁶⁸. Το pH των λυσοσωμάτων είναι όξινο και κυμαίνεται από 5-6. Το όξινο αυτό περιβάλλον οδηγεί στη χημική σύνδεση των αμινογλυκοσιδών που είναι από χημικής άποψης κατιόντα με φωσφολιποειδή που αποτελούνται από αρνητικά φορτισμένες αλυσίδες²⁶⁸. Η σύνδεση αυτή αδρανοποιεί σημαντικά ένζυμα, τις λυσοσωμιακές φωσφολιπάσες. Εντός των λυσοσωμάτων παρατηρείται με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο ένα σκουρόχρωμο πυκνό υλικό, που απαρτίζει τα λεγόμενα μυελοειδή σωμάτια (myeloid bodies)²⁶⁹. Πρόκειται για συσσωρευμένα άπεπτα φωσφολιποειδή με πρωτεΐνες και η παρουσία τους αποτελεί χαρακτηριστική ιστολογική διαταραχή κατά τη χορήγηση των αμινογλυκοσιδών, λίγες ημέρες ή ακόμη και ώρες μετά την αρχή της χορήγησης²⁶⁹.

Οι αμινογλυκοσίδες εμφανίζουν μεταξύ τους διαφορές τόσο στο βαθμό επαναρρόφησης από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια, όσο και στην ικανότητα κάθε μιας να συνδέεται με τα φωσφολιποειδή²⁷⁰. Οι διαφορές αυτές πιθανότατα επηρεάζουν και το βαθμό της τοξικής τους δράσης. Για παράδειγμα, η αμικασίνη συνδέεται σε πολύ μικρότερο βαθμό με τα φωσφολιποειδή σε σύγκριση με τη γενταμικίνη ή την τομπραμυκίνη, ενώ η νετιμικίνη παρουσιάζει το μεγαλύτερο βαθμό σύνδεσης²⁷¹. Η διαφορά αυτή αποδίδεται στη διαφορετική στερεοχημική τοποθέτηση του μορίου της αμικασίνης ανάμεσα από τις αλυσίδες των φωσφολιπιδίων²⁷². Ο βαθμός σύνδεσης των αμινογλυκοσιδών με την ψηκτροειδή παρυφή των εγγύς σωληνάρων εξαρτάται από τον αριθμό των ελεύθερων αμινομάδων και είναι μεγαλύτερος π.χ. για τη νεομυκίνη (6 αμινομάδες) και μικρότερος για τη στρεπτομυκίνη (2 αμινομάδες).

Περαιτέρω διαταραχές δε, γίνονται ορατές ιστολογικά όταν χορηγούνται αμινογλυκοσίδες σε χαμηλές θεραπευτικές δόσεις λόγω της ταχείας αναγέννησης του νεφρικού φλοιού. Αντίθετα, ιστοαυτοραδιογραφικές μελέτες, που βασίζονται στην εξέταση του ρυθμού σύνθεσης του κυτταρικού DNA, δείχνουν ότι οι αμινογλυκοσίδες διεγείρουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό στα σωληναριακά κύτταρα έντονα και πολύ πρώιμα. Ο έντονος αυτός κυτταρικός πολλαπλασιασμός που παρατηρείται, αντιπροσωπεύει ένα δυναμικό αναγέννησης που αντιρροπεί τις εστιακές νεκρώσεις που προκαλούν οι αμινογλυκοσίδες²⁷³. Θεωρείται ότι όταν η εστιακή αυτή νέκρωση δεν αντιρροπείται πλέον από την αναγέννηση των σωληναριακών κυττάρων εξελίσσεται σε οξεία σωληναριακή νέκρωση και νεφρική ανεπάρκεια²⁷³.

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο οι αμινογλυκοσίδες προξενούν ελάττωση της νεφρικής σπειραματικής διήθησης (ΝΣΔ) και νεφρική ανεπάρκεια δεν έχει διευκρινισθεί παρά τις σαφείς ιστολογικές βλάβες που παρατηρούνται στα εγγύς σωληναριακά κύτταρα²⁷⁴. Φαίνεται όμως πως εκτός από τις διαταραχές στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια οι αμινογλυκοσίδες προκαλούν επιπλέον και διαταραχές στην ενδονεφρική ροή²⁷⁵, ενώ έχουν διαπιστωθεί επίσης μορφολογικές αλλοιώσεις στα σπειράματα²⁷⁶ και καταστολή του

σπειραματικού τριχοειδικού συντελεστή διήθησης²⁷⁷. Έχει για παράδειγμα δειχθεί ότι οι αμινογλυκοσίδες δεσμεύουν την ειδική για την φωσφατιδινοσιτόλη φωσφολιπάση C, ένα ειδικό ένζυμο για τη βιοσύνθεση των προσταγλανδινών²⁷⁵. Η καταστολή στη σύνθεση των αγγειοδραστικών ουσιών μπορεί να οδηγήσει σε έντονη αγγειοσύσπαση και συνεπώς σε ελάττωση της ΝΣΔ²⁷⁵.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι για την πρόκληση της νεφροτοξικότητας από τις αμινογλυκοσίδες ενέχονται οι τοξικές ελεύθερες ρίζες οξυγόνου^{278, 279}. Συγκεκριμένα, έχει δειχθεί πειραματικά ότι η γενταμικίνη προξενεί απελευθέρωση σιδήρου από τα μιτοχόνδρια των σωληναριακών κυττάρων²⁸⁰. Η αντίδραση αυτή της γενταμικίνης με το σίδηρο οδηγεί στη δημιουργία τοξικών ελεύθερων ριζών²⁸¹. Οι τοξικές ελεύθερες ρίζες προξενούν οξείδωση των φωσφολιπιδικών μεμβρανών²⁸¹. Ουσίες οι οποίες δεσμεύουν το σίδηρο (iron chelators) ή εξουδετερώνουν τις ελεύθερες ρίζες (scavengers) έχει δειχθεί πειραματικά ότι ασκούν προστατευτική δράση στη νεφρική λειτουργία όταν χορηγούνται αμινογλυκοσίδες²⁸². Σε ορισμένες όμως περιπτώσεις, η χορήγηση των ουσιών αυτών μολονότι μειώνει την οξείδωση των φωσφολιπιδίων, δεν προλαμβάνει την έκλυση της νεφροτοξικότητας²⁸³. Η παρουσία ελεύθερων ριζών θεωρείται σήμερα από ορισμένους ερευνητές ότι αποτελεί έναν από τους σημαντικούς παράγοντες στο μηχανισμό έκλυσης νεφροτοξικότητας από τις αμινογλυκοσίδες. Τα αντικρουόμενα, όμως συμπεράσματα από τη χορήγηση ορισμένων αντιοξειδωτικών παραγόντων στην πρόληψη της τοξικότητας, θέτουν το ερώτημα εάν ο σχηματισμός τοξικών ελεύθερων ριζών και η οξείδωση των φωσφολιπιδίων είναι η αιτία ή το αποτέλεσμα της νεφροτοξικότητας.

Η αναστολή της δράσης διαφόρων πρωτεϊνών που αποτελεί τη βάση της μικροβιοκτόνου ιδιότητας των αμινογλυκοσιδών, θεωρείται ότι μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο και στην έκλυση της νεφροτοξικότητας. Έχει δειχθεί πειραματικά ότι η δραστηριότητα ορισμένων ενζύμων των εγγύς σωληναριακών κυττάρων μειώνεται πολύ πρώιμα μετά τη χορήγηση αμινογλυκοσιδών και αναστέλλεται έτσι η πρωτεϊνική σύνθεση²⁸⁴.

Έχει δειχθεί επίσης ότι οι αμινογλυκοσίδες προξενούν διαταραχές στην απέκκριση διαφόρων ιόντων όπως ασβεστίου, μαγνησίου, καλίου, νατρίου και φωσφόρου. Οι διαταραχές αυτές συμβαίνουν άλλοτε πρώιμα και άλλοτε μετά από παρατεταμένη χορήγησή τους σε πειραματόζωα^{285,286,287}. Οι διαταραχές αυτές δεν έχει διευκρινισθεί αν αποτελούν αιτία ή είναι συνέπεια της νεφροτοξικότητας.

Μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση αφορά αλλαγές στην πολικότητα των κυττάρων ύστερα από τη χορήγηση γενταμικίνης^{288,289}. Σαν τελικό αποτέλεσμα διάχυτες νεκρώσεις των κυττάρων των νεφρικών σωληναριακών επιθηλίων διαπιστώνονται ιστολογικά. Καθώς μελέτες αποδεικνύουν πως ο βαθμός συγκέντρωσης των ΑΓ στους νεφρούς συσχετίζεται άμεσα με το ποσό της μεγκαλίνης στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια, πιθανολογείται και η γενετική προδιάθεση της νεφροτοξικότητας των ΑΓ¹⁶⁶.

Τέλος, η μη ολιγουρική φάση της νεφρικής ανεπάρκειας που προκαλούν οι αμινογλυκοσίδες θεωρείται ότι οφείλεται σε δράση των φαρμάκων στα άπω τμήματα του νεφρώνα. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ελαττώνεται η ευαισθησία του επιθηλίου των αθροιστικών σωληναρίων στη δράση της ενδογενούς αντιδιουρητικής ορμόνης²²².

Συμπερασματικά, από τις μέχρι τώρα μελέτες φαίνεται ότι για την έκλυση της νεφροτοξικότητας από τις αμινογλυκοσίδες συμμετέχουν ανεξάρτητα τόσο οι διαταραχές στη νεφρική αιμοδυναμική, όσο και οι ιστολογικές βλάβες στα σωληναριακά κύτταρα^{282, 290}.

Εκδηλώσεις νεφροτοξικότητας των αμινογλυκοσιδών

(Α) ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Η νεφροτοξικότητα των αμινογλυκοσιδών στον ενήλικα έχει μελετηθεί εκτεταμένα και κυμαίνεται σε ποσοστό 8-26% των ασθενών που έλαβαν διάφορες αμινογλυκοσίδες²⁹¹.

Πολύ πρώιμα κατά τη χορήγηση γενταμικίνης στον ενήλικα παρατηρείται αυξημένη νεφρική απέκκριση ένζυμων που προέρχονται από τα εγγύς σωληναριακά κύτταρα όπως αλανίνη – αμινοπεπτιδάση, αλκαλική φωσφατάση και Ν ακέτυλο-β-γλυκοζαμινιδάση (NAG). Κατά την πορεία της θεραπείας δυνατόν να διαπιστωθεί μειωμένη συμπύκνωση των ούρων, ήπια πρωτεϊνουρία, κυλινδρουρία και ελάττωση της πειραματικής διήθησης με αύξηση των επιπέδων της ουρίας και αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης του αίματος. Η μη ολιγουρική νεφρική ανεπάρκεια που προκαλείται είναι συνήθως ήπια και αναστρέψιμη μετά τη διακοπή των φαρμάκων. Πολύ πιο σπάνια είναι δυνατό να προκληθεί βαριά οξεία σωληναριακή νέκρωση.

Μετά παρατεταμένη χορήγηση αμινογλυκοσιδών, ιδιαίτερα γενταμικίνης, έχουν περιγραφεί σε ενήλικες αλλά και σε παιδιά διάφορα σωληναριακά σύνδρομα με νεφρική απώλεια διαφόρων ιόντων όπως ασβεστίου, φωσφόρου, μαγνησίου, καλίου, νατρίου αλλά και αμινοξέων και ουρικού οξέος^{292,293, 294}. Είναι μάλιστα χαρακτηριστικό ότι σε αρκετές από αυτές τις περιπτώσεις, παρά τις εκτεταμένες βλάβες της σωληναριακής λειτουργίας, τα επίπεδα της ουρίας και της κρεατινίνης είναι εντός των φυσιολογικών ορίων.

(Β) ΝΕΟΓΝΑ

Αντίθετα με τους ενήλικες που η νεφροτοξικότητα από τις αμινογλυκοσίδες έχει μελετηθεί εκτεταμένα και είναι τεκμηριωμένη και υψηλή, οι κλινικές μελέτες νεφροτοξικότητας στα νεογνά είναι περιορισμένες, τα συμπεράσματα συχνά αντικρουόμενα και το πραγματικό ποσοστό νεφροτοξικότητας παραμένει άγνωστο.

Από μελέτες σε νεογνά στη δεκαετία του '70 μετά τη χορήγηση γενταμικίνης και αμικασίνης, καθώς και στις αρχές της δεκαετίας του '80 μετά τη χορήγηση νετιλμικίνης, υπήρχε η εντύπωση ότι η τοξικότητα των αμινογλυκοσιδών στην ομάδα αυτών των ασθενών είναι μηδαμινή. Οι δόσεις όμως που χρησιμοποιούνταν ήταν πολύ μικρότερες σε σχέση με τις

δόσεις που χρησιμοποιούνται για την επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων στον ορό τα τελευταία χρόνια και η εκτίμηση της νεφροτοξικής δράσης βασιζόταν μόνο στη μέτρηση των τιμών της κρεατινίνης ορού μετά το τέλος της θεραπείας²⁹⁵.

Πειραματικές μελέτες στη δεκαετία του '80 σχεδιάστηκαν για να απαντήσουν στο ερώτημα εάν ο ανώριμος νεφρός είναι περισσότερο ανθεκτικός στην τοξική δράση των αμινογλυκοσιδών, από ότι ο νεφρός του ενηλίκου.

Διαπιστώθηκε σε νεογέννητα πειραματόζωα ότι, νεφροτοξικότητα οφειλόμενη σε γενταμικίνη εμφανίστηκε 10 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας την πρώτη ημέρα ζωής²⁹¹. Η σχετική ανοχή του νεογέννητου στη νεφροτοξική δράση της γενταμικίνης ερμηνεύτηκε με βάση την κατανομή της νεφρικής αιματικής ροής κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Οι παραμυελικοί νεφρώνες στο νεογνό προσλαμβάνουν ένα μεγαλύτερο κλάσμα της νεφρικής αιματικής ροής αρχικά και εκδηλώνουν τοξικότητα από τη γενταμικίνη πιο πρώιμα από ότι οι νεφρώνες της φλοιώδους ζώνης. Κάθε διαταραχή στους μυελικούς νεφρώνες κατά τις πρώτες 7-10 ημέρες χορήγησης γενταμικίνης αντιρροπείται από την επιτυχή συμμετοχή στη σπειραματική διήθηση των πιο πολυάριθμων φλοιωδών νεφρώνων. Όταν η διήθηση αρχίσει σε όλους τους νεφρώνες, η νεφροτοξικότητα της γενταμικίνης στο νεογέννητο πειραματόζωο είναι παρόμοια με την παρατηρούμενη στο ενήλικο πειραματόζωο.

Οι Provoost και συν (1985) έδειξαν ότι η νεφροτοξικότητα μετά από τη χορήγηση γενταμικίνης και αμικασίνης ήταν μικρότερη στον ανώριμο νεφρό σε σύγκριση με το νεφρό του ενήλικα και ότι η γενταμικίνη ήταν πιο τοξική από την αμικασίνη. Η συγκέντρωση των αμινογλυκοσιδών στον ολικό νεφρό καθώς και στο νεφρικό φλοιό ήταν σημαντικά μικρότερη στους ανώριμους νεφρούς και σε αυτό το εύρημα αποδόθηκε η διαφορά που παρατηρήθηκε στο βαθμό της νεφροτοξικότητας μεταξύ νεογέννητων και ενήλικων πειραματόζωων²⁹⁶.

Κλινικές μελέτες στα νεογνά κατά τη δεκαετία του '80 που σε αντίθεση με τις παλαιότερες μελέτες ερευνήθηκε η επίδραση των αμινογλυκοσιδών στη νεφρική σπειραματική διήθηση και στα επίπεδα κρεατινίνης πλάσματος, καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας, έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα^{297, 298}. Ο αριθμός των πρόωρων νεογνών που μελετήθηκαν ήταν μικρός γενικά και η ηλικία έναρξης της θεραπείας διέφερε μεταξύ των νεογνών.

Οι Elider και Aperia (1982) διαπίστωσαν ελάττωση της σπειραματικής διήθησης σε 10 πρόωρα και τελειόμνη νεογνά κατά τη διάρκεια θεραπείας με γενταμικίνη, χρησιμοποιώντας την τεχνική της κάθαρσης με ινουλίνη.

Οι Feldman και Guignard (1982) διαπίστωσαν αύξηση της κρεατινίνης του ορού σε επίπεδα μέχρι και διπλάσια από τα αρχικά, μετά την πέμπτη ημέρα αγωγής σε 7 από τα 22 νεογνά που θεραπεύτηκαν με γενταμικίνη²⁹⁹. Παρόμοιες διαταραχές σε πρόωρα νεογνά μετά τη χορήγηση γενταμικίνης διαπιστώθηκε από τους Mulhall και συν (1983) οι οποίοι διαπίστωσαν ότι η συσσώρευση της γενταμικίνης σε τοξικά επίπεδα σ' αυτά τα νεογνά θα

μπορούσε να προβλεφθεί από τη σταδιακή αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης του πλάσματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας²⁹⁷. Άλλοι ερευνητές δεν διαπίστωσαν διαταραχές στα επίπεδα της ουρίας και της κρεατινίνης του ορού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με γενταμικίνη²⁹⁸.

Σε ορισμένες μελέτες μετρήθηκε η απέκκριση στα ούρα της β_2 - μικροσφαιρίνης. Η β_2 - μικροσφαιρίνη είναι μια μικρού μοριακού βάρους πρωτεΐνη που διηθείται ελεύθερα στα σπειράματα και επαναροφάται από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια. Αυξημένη απέκκριση β_2 - μικροσφαιρίνης που υποδηλώνει ελαττωμένη επαναροφητική ικανότητα από το εγγύς σωληνάριο διαπιστώθηκε από ορισμένους³⁰⁰, ενώ άλλοι ερευνητές δεν διαπίστωσαν ανάλογες διαταραχές³⁰¹ ή αντίθετα διαπίστωσαν μειωμένη απέκκριση β_2 μικροσφαιρίνης μετά τη χορήγηση γενταμικίνης²⁵⁷.

Για την εκτίμηση της λειτουργίας του εγγύς σωληναρίου κατά τη διάρκεια θεραπείας με αμινογλυκοσίδες έχουν γίνει ορισμένες μελέτες που εξετάζουν τη νεφρική απέκκριση ενζύμων που προέρχονται από τα εγγύς σωληναρικά κύτταρα, όπως της αλανίνης αμινοπεπτιδάσης (AAP) και της N ακέτυλο β -γλυκοζαμινιδάσης (NAG)³⁰¹. Τα ένζυμα αυτά θεωρούνται ευαίσθητοι δείκτες νεφροτοξικότητας και αποβάλλονται σε αυξημένες ποσότητες στα ούρα ύστερα από βλάβη των σωληναριακών κυττάρων³⁰². Παρόλο που έχει δειχθεί ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αμινογλυκοσίδες αυξάνεται η νεφρική απέκκριση των ενζύμων αυτών, η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων έχει αμφισβητηθεί από ορισμένους ερευνητές³⁰³. Υπάρχουν πολλοί άλλοι παράγοντες που μπορούν να προκαλέσουν ενζυματουρία (π.χ. λοίμωξη, περιγεννητική ασφυξία, νεφρωσικό σύνδρομο³⁰⁴, νεφρασβέστωση³⁰⁵) ενώ στα πρόωρα νεογνά τα επίπεδά τους είναι αυξημένα και υπό φυσιολογικές συνθήκες³⁰⁶.

Σε άλλη μελέτη προσδιορίστηκε με ανοσοφθορισμό μια πρωτεΐνη που προέρχεται από τις μεμβράνες των επιθηλιακών κυττάρων των εγγύς σωληναρίων η δεσμευτική πρωτεΐνη της απαμινάσης της αδενοσίνης [adenosine deaminase binding protein (ADBP)] καθώς και οι α_1 και β_2 - μικροσφαιρίνη σε νεογνά που έπαιρναν τομπραμικίνη ή κεφοταξιμίμη³⁰⁷. Οι συγκεντρώσεις της ADBP στα ούρα ήταν σημαντικά αυξημένες στα νεογνά που έπαιρναν τομπραμικίνη από την πρώτη ημέρα θεραπείας. Αντίθετα οι μικροσφαιρίνες αυξήθηκαν αργότερα στην πορεία της θεραπείας. Συμπεραίνεται ότι οργανική διαταραχή που εκδηλώθηκε με βλάβη στις κυτταρικές μεμβράνες και αύξηση της ADBP στα ούρα είναι δυνατόν να προηγείται της λειτουργικής διαταραχής, δηλαδή της μείωσης της ΝΣΔ και συνεπώς της αυξημένης απέκκρισης των μικροπρωτεϊνών.

Στην προσπάθεια ανεύρεσης πιο ειδικών δεικτών πρόωμης ανίχνευσης της νεφρικής βλάβης, χρησιμοποιήθηκε από μελετητές το μόριο νεφρικής βλάβης -1 (kidney injury molecule-1), μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που δεν ανιχνεύεται σε φυσιολογικό νεφρικό ιστό,

αλλά εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα στα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληνάρων μετά από τοξική ή ισχαιμική βλάβη³⁰⁸.

Διαταραχή της λειτουργίας του εγγύς σωληναρίου ύστερα από τη χορήγηση διαφόρων αμινογλυκοσιδών έχει διαπιστωθεί σε ορισμένες μελέτες εξετάζοντας την κλασματική απέκκριση του Na, ενός ιόντος που επαναρροφάται σε μεγάλο βαθμό από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια. Από τις μελέτες αυτές έχει αποδειχθεί ότι η χορήγηση τομπραμυκίνης ή γενταμικίνης οδήγησε σε παροδική αύξηση της κλασματικής απέκκρισης του Na (FENa) σε πρόωρα νεογνά^{309,310}, ενώ άλλες μελέτες έδειξαν πως η χορήγηση γενταμικίνης ή νετιλμικίνης προκαλούν διαταραχές της FENa και του λόγου UCa/UCr³¹¹.

Συμπερασματικά, από τις παραπάνω κλινικές και πειραματικές μελέτες φαίνεται ότι οι αμινογλυκοσίδες είναι νεφροτοξικές και κατά τη νεογνική ηλικία. Από κλινικής άποψης ο μικρός αριθμός νεογνών που μελετήθηκαν, οι διαφορετικές ηλικίες των νεογνών κατά τη διάρκεια της μελέτης, τα αντιφατικά μερικές φορές αποτελέσματα δεν επιτρέπουν έως τώρα την εξαγωγή συμπερασμάτων για το ποσοστό νεφροτοξικότητας και ιδιαίτερα συγκριτικής νεφροτοξικότητας των αμινογλυκοσιδών κατά τη νεογνική ηλικία. Επιπλέον λίγα είναι γνωστά για την ανάπτυξη της νεφρικής λειτουργίας μετά τη γέννηση και την επίδραση στη νεφρική λειτουργία δυνητικά νεφροτοξικών φαρμάκων στα πρόωρα λιποβαρή νεογνά (ΛΒΝ), συγκριτικά με τα πρόωρα νεογνά κανονικού βάρους (ΚΒΝ).

ΣΚΟΠΟΣ

Τα μέχρι σήμερα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τη νεφρική λειτουργική ωρίμανση των ΛBN αμέσως μετά τη γέννηση είναι περιορισμένα, ενώ είναι ακόμη πιο φτωχές οι πληροφορίες για την επίδραση των ΑΓ στην νεφρική σωληναριακή και σπειραματική λειτουργία των ΛBN . Παράλληλα οι ΑΓ συνεχίζουν να αποτελούν αντιβιοτικά πρώτης γραμμής στη φαρέτρα των νεογνολογικών κλινικών για την αντιμετώπιση των νεογνικών λοιμώξεων. Καθώς η νεφρική λειτουργία σχετίζεται μακροπρόθεσμα με τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, το ερώτημα παραμένει για το αν η περιορισμένη ενδομήτρια ανάπτυξη μπορεί να επηρεάσει τη νεφρική λειτουργία κατά τη νεογνική περίοδο.

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε με σκοπό να διερευνήσει την ανάπτυξη της σπειραματικής και σωληναριακής λειτουργίας των προώρων ΛBN και στον εντοπισμό διαφορών με κλινική σημασία σε σύγκριση με πρόωρα KBN . Επιπλέον να καταδειχθεί αν οι παρατηρηθείσες ανατομικές διαφορές στη δομή του νεφρού των ΛBN σε σχέση με KBN έχουν ανάκλαση και στη νεφρική ωρίμανση κατά τη περιγεννητική περίοδο, έως τη ΔΗ 40 εβδομάδων. Ακόμη να εκτιμηθεί η άμεση και η απώτερη επίδραση στη νεφρική λειτουργία των προώρων ΛBN και των προώρων KBN , των αμινογλυκοσιδών. Τα πρόωρα νεογνά θα χωριστούν σε δυο μεγάλες κατηγορίες, ανάλογα με την ηλικία κύησης, στα νεογνά ΗΚ=31-34 εβδομάδων, τόσο KBN όσο και ΛBN , και στα νεογνά ΗΚ=34-37 εβδομάδων. Επιπλέον σκοπός της μελέτης θα είναι η σύγκριση των δεικτών νεφρικής λειτουργίας των πρόωρων νεογνών των δυο αυτών ηλικιακών ομάδων, τόσο των νεογνών που έλαβαν ΑΓ όσο και των μαρτύρων.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

ΥΛΙΚΟ

Στην εργασία αυτή μελετήθηκαν 74 πρόωρα νεογνά, 41 πρόωρα με ΗΚ \leq 34 εβδομάδες και 33 πρόωρα με ΗΚ:34-37, στα οποία χορηγήθηκαν αμινογλυκοσίδες τις πρώτες 5-7 ημέρες της ζωής τους. Επιπλέον μελετήθηκαν άλλα 60 νεογνά, 40 με ΗΚ \leq 34 και 20 με ΗΚ:34-37, που δεν χρειάστηκε να τους χορηγηθούν αμινογλυκοσίδες, ή τους χορηγήθηκαν για διάστημα \leq 3 ημέρες, και χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες ελέγχου. Όλα τα νεογνά της μελέτης νοσηλεύτηκαν στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων από το Φεβρουάριο του 2003 έως το Μάιο του 2006. Η επιστημονική επιτροπή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων ενέκρινε το πρωτόκολλο της μελέτης, ενώ ελήφθη και συναίνεση των γονέων για τη συμμετοχή των νεογνών.

1. ΠΡΟΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ ΗΚ \leq 34 ΕΒΔΟΜΑΔΩΝ

Μελετήθηκαν 81 πρόωρα νεογνά με ηλικία κύησης 31-34 εβδομάδες. Η ηλικία κύησης εκτιμήθηκε με βάση το μαιευτικό ιστορικό και την υπερηχογραφική εξέταση στις 12-18 εβδομάδες ΗΚ, τη φυσική εξέταση και τη χρησιμοποίηση των κριτηρίων Dubowitz από νεογνολόγους τις 2 πρώτες ώρες γέννησης. Η μέση ηλικία κύησης ήταν 32,5 εβδομάδες.

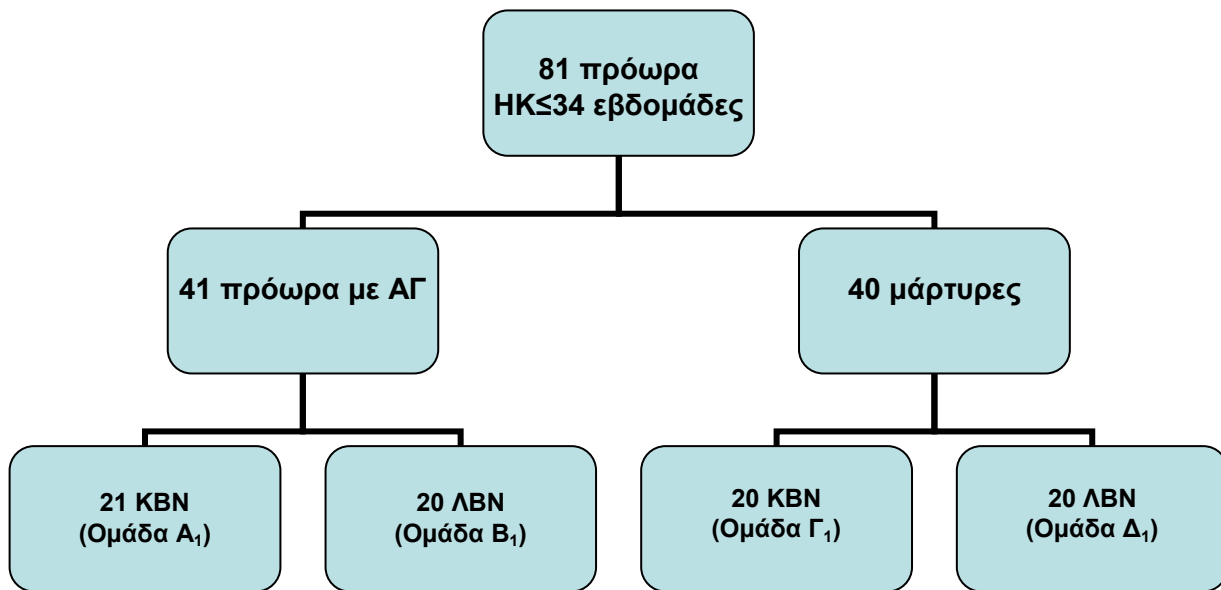
Σε 41 εκ των νεογνών αυτών χορηγήθηκε μια αμινογλυκοσίδη (νετιλμικίνη, γενταμικίνη, αμικασίνη) σε συνδυασμό με κεφοταξίμη, με τη διάγνωση της πιθανής λοίμωξης ή σήψης, που βασίστηκε στο ιστορικό, τη φυσική εξέταση, καθώς και στα παρακλινικά ευρήματα, όπως έχουν καθορισθεί από τον Rodwell.³¹²

Τα υπόλοιπα 40 νεογνά, που δεν έλαβαν κάποια αμινογλυκοσίδη ή έλαβαν προληπτικά για χρονικό διάστημα \leq 3 ημερών, αποτέλεσαν τους μάρτυρες.

Το βάρος γέννησης, το μήκος σώματος και η περίμετρος κεφαλής εκτιμήθηκαν αμέσως μετά τη γέννηση. 41 από τα νεογνά αυτά χαρακτηρίστηκαν ως κανονικού βάρους νεογνά (ΚΒΝ) με ΒΓ μεταξύ της 10ης και 90ης εκατοστιαίας θέσης για συγκεκριμένη ΗΚ και 40 χαρακτηρίστηκαν ως λιποβαρή (ΛΒΝ) χρησιμοποιώντας τις καμπύλες ανάπτυξης των Gairdner και Pearson.³¹³

Τα ΚΒΝ χωρίστηκαν σε 2 ομάδες: στην ομάδα Α₁ (n=21) που περιλαμβάνει νεογνά που έλαβαν αμινογλυκοσίδες και την ομάδα Γ₁ (n=20) που περιλαμβάνει τους αντίστοιχους μάρτυρες. Τα ΛΒΝ επίσης κατηγοριοποιήθηκαν σε 2 ομάδες: την ομάδα Β₁ (n=20) που έλαβε

θεραπεία με αμινογλυκοσίδη και την ομάδα Δ₁ (n=20) που δεν χρειάστηκε να λάβει αντιβίωση (Σχήμα 1).



Σχήμα 1. Ομάδες μελέτης για πρόωρα ΗΚ<34 εβδομάδες

Τα ΚΒΝ επιλέχθηκαν να ταιριάζουν με τα ΛΒΝ ως προς την ηλικία κύησης, το φύλο, τη μέθοδο του τοκετού και την προγεννητική χορήγηση στεροειδών στη μητέρα.

Όλα τα νεογνά που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ήταν μεταβολικά και αναπνευστικά σταθερά: pH: 7.25-7.45, PaO₂: 50-70mmHg(6.6-9.2 kPa), PaCO₂<55mmHg(<7.31kPa) και SBE<10mmol/l σε όλη τη διάρκεια της μελέτης, με φυσιολογική διούρηση (1-4ml/kg/h). Νεογνά με περιγεννητική ασφυξία, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού, υπερχολερυθριναιμία, υπόταση, πολυκυτταραιμία και λοίμωξη του ουροποιητικού, αποκλείστηκαν από τη μελέτη γιατί όλες οι παραπάνω καταστάσεις έχει βρεθεί ότι μπορούν να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία^{48, 50, 97, 98, 314, 315}. Επιπρόσθετα δεν περιελήφθησαν νεογνά στα οποία χορηγήθηκαν φάρμακα που μπορούν να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία (φουροσεμίδη, ινδομεθακίνη, ξανθίνες, κορτικοστεροειδή, ντοπαμίνη-ντοπουταμίνη, τολαζολίνη), καθώς και νεογνά με σοβαρή κλινική κατάσταση κατά την έναρξη της μελέτης ή που η κλινική του εικόνα επιδεινώθηκε στη συνέχεια ή ανέπτυξαν επίμονες ηλεκτρολυτικές διαταραχές.

Σε όλα τα νεογνά η έναρξη της αγωγής, εφόσον λαμβάνανε φαρμακευτική αγωγή, άρχιζε μέσα στο πρώτο 24ωρο ζωής. Η χορήγηση αμινογλυκοσιδών για τη θεραπεία λοίμωξης είχε διάρκεια 5-7 ημέρες.

Οι αμινογλυκοσίδες χορηγούνταν ενδοφλεβίως μέσα σε διάστημα 30 λεπτών, σε έγχυση εντός 5 κυβικών εκατοστών απεσταγμένου ύδατος.

Για τα νεογνά ηλικίας 0-7 ημερών οι δόσεις ήταν 10mg/kg για την αμικασίνη και 3mg/kg για την γενταμικίνη και νετιλμικίνη το 24ωρο, ενώ για νεογνά >7 ημερών οι δόσεις ήταν 7,5mg/kg για την αμικασίνη και 2,5mg/kg για την γενταμικίνη και την νετιλμικίνη ανά 12ωρο. Σαν ελάχιστα θεραπευτικά επίπεδα (trough) καθορίστηκαν: α) για τη γενταμικίνη 0,5-2 μg/ml β) για την αμικασίνη 2,5-10 μg/ml γ) για τη νετιλμικίνη 0,5-2μg/ml.

Την πρώτη ημέρα της ζωής τα νεογνά έλαβαν είτε ολική παρεντερική διατροφή (ΟΠΔ) με όγκο 70-80ml/kg ανά 24ωρο, είτε ειδική φόρμουλα για πρόωρα νεογνά, ανάλογα με τη βαρύτητα της κατάστασής τους. Η ΟΠΔ αντικαταστάθηκε τις επόμενες ημέρες σταδιακά, με σίτιση από το στόμα, ενώ δόθηκε προσοχή στη διατήρηση των τιμών των ηλεκτρολυτών του ορού, σε φυσιολογικά επίπεδα. Ο ρυθμός της χορήγησης των ενδοφλέβιων υγρών υπολογιζόταν με βάση το βάρος σώματος, το ρυθμό της διούρησης, το ειδικό βάρος των ούρων, την αρτηριακή πίεση και την ηλεκτρολυτική ισορροπία ώστε να επιτευχθεί η φυσιολογική ομοιόσταση.

Δείγματα αίματος και ούρων πάρθηκαν σε όλες τις ομάδες σε πέντε περιόδους μελέτης, ξεκινώντας την 3^η ημέρα ζωής και τελειώνοντας σε ΔΗ40 εβδομάδων. Συγκεκριμένα, στις δύο ομάδες νεογνών που έλαβαν αμινογλυκοσίδες (A₁ και B₁) δείγματα αίματος και ούρων πάρθηκαν αμέσως πριν την έγχυση του φαρμάκου, την 3^η ημέρα ζωής, 48 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας και 1 ημέρα μετά το τέλος της λήψης αμινογλυκοσιδών (1^{ος} και 2^{ος} χρόνος μελέτης) και 7 ημέρες μετά το τέλος της λήψης (3^{ος} χρόνος μελέτης). Δύο ακόμη δείγματα αίματος και ούρων λήφθηκαν σε ΔΗ 36 και 40 εβδομάδων (4^{ος} και 5^{ος} χρόνος μελέτης). Στις ομάδες των μαρτύρων KBN και ΛBN (Γ₁ και Δ₁) πάρθηκαν ίδια δείγματα στους αντίστοιχους χρόνους. Τα δείγματα αίματος και ούρων λήφθηκαν κατά τη διάρκεια εξετάσεων ρουτίνας και δε χρειάστηκε να ληφθούν επιπλέον δείγματα για την αποπεράτωση αυτής της μελέτης. Σε όλα τα νεογνά, η καθημερινή και εβδομαδιαία πρόσληψη υγρών, θερμίδων, πρωτεΐνης, ασβεστίου (Ca), φωσφορικών ιόντων (P), νατρίου (Na), καλίου (K) και μαγνησίου (Mg) καταγραφόταν σε όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Οι παράμετροι που προσδιορίζονταν στο αίμα και στα ούρα πριν από την έναρξη της θεραπείας με μια από τις αμινογλυκοσίδες ήταν οι ακόλουθες:

- A) Ταυτόχρονη μέτρηση Cre, Na, K, Ca, P, Mg και ουρικού οξέος (UA), στον ορό και στα ούρα.
- B) Μέτρηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα των χορηγούμενων αμινογλυκοσιδών αμέσως πριν την έγχυση (trough επίπεδα) και 30 λεπτά μετά το τέλος της έγχυσης στις ομάδες A₁ και B₁ (peak επίπεδα).
- Γ) Ταυτόχρονη μέτρηση της ωσμωτικότητας του ορού και των ούρων.

Η νεφρική σωληναριακή λειτουργία εκτιμήθηκε μελετώντας την κλασματική απέκκριση στα ούρα του νατρίου (FENa), καλίου (FEK), φωσφόρου (FEP) και ουρικού οξέος (FEUA). Μελετήθηκαν επίσης ο λόγος ασβέστιο ούρων προς κρεατινίνη ούρων (UCa/UCr)

και η διασωληναριακή κλίση καλίου (TTKG). Η κλασματική απέκκριση των διαφόρων ουσιών (x) υπολογίστηκε από τον τύπο: $FE(x) = (\text{ουρx} \cdot \text{Κραιμ} / \text{αιμx} \cdot \text{ουρΚρ})\%$, όπου ουρx και αιμx είναι οι συγκεντρώσεις των ουσιών στα ούρα και τον ορό του αίματος αντίστοιχα, ενώ ουρΚρ και αιμΚρ, οι συγκεντρώσεις της κρεατινίνης στα ούρα και το πλάσμα. Η TTKG υπολογίστηκε από τον τύπο $TTKG = \text{Κουρ} \times \Omega\text{σμαιμ} / \Omega\text{σμουρ} \times \text{Καιμ}$.

Οι μετρήσεις των Na, K, Ca, Mg, P, UA και Cr στα δείγματα ορού και ούρων που ελήφθησαν έγιναν με τη χρήση του αυτόματου αναλυτή Olympus AU640. Η ωσμωτικότητα των ούρων και των ορών υπολογίστηκε με ωσμόμετρο. Τα επίπεδα των αμινογλυκοσιδών στον ορό υπολογίστηκαν με τη χρήση polarized immunofluorescence assay (Σύστημα TDx, Abbott Laboratories). Οι inter – and intraassay coefficients of variation ήταν 1.02 and 2.5% για την αμικασίνη, 1.5 and 2.4% για τη γενταμυκίνη και 1.4 και 2% για τη νετιλμικίνη αντίστοιχα.

ΠΡΟΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ ΗΚ>34 ΕΒΔΟΜΑΔΩΝ

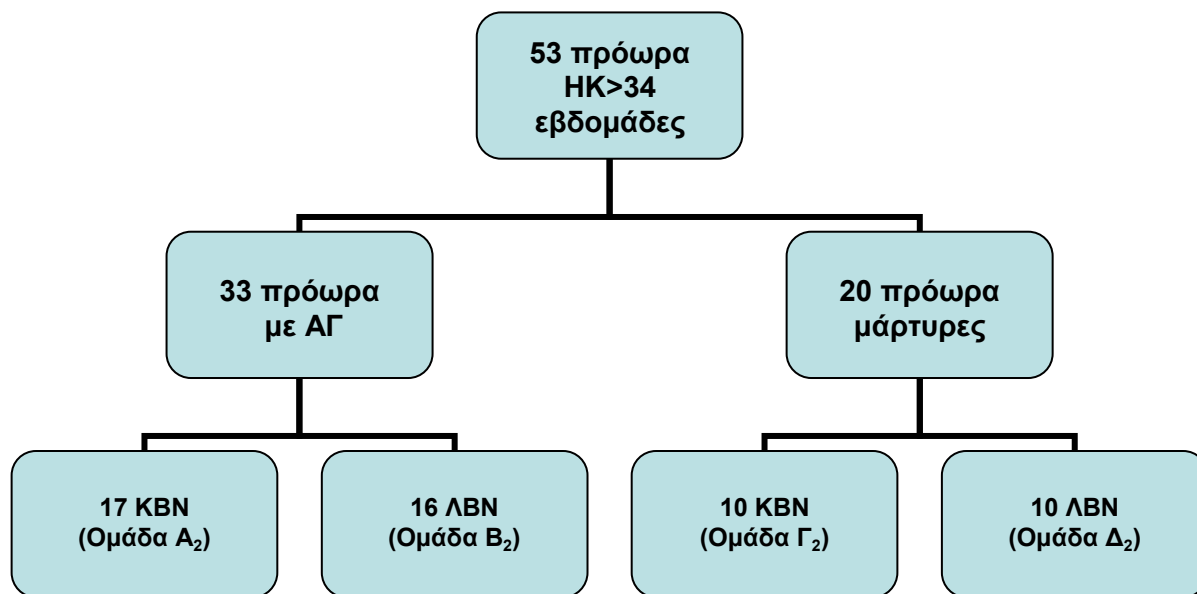
Μελετήθηκαν 53 νεογνά με ηλικία κύησης 34-37 εβδομάδες. Και σε αυτή την κατηγορία νεογνών η ηλικία κύησης εκτιμήθηκε από το μαιευτικό ιστορικό, την υπερηχογραφική εξέταση στις 12-18 εβδομάδες ΗΚ, τη φυσική εξέταση και τα κριτήρια Dubowitz κατά τις 2 πρώτες ώρες ζωής.

Σε 33 νεογνά χορηγήθηκε κάποια αμινογλυκοσίδη (νετιλμικίνη, αμικασίνη, γενταμυκίνη) σε συνδυασμό με κεφοταξίμη, με τη διάγνωση της πιθανής λοίμωξης ή σήψης, που βασίστηκε στο ιστορικό, τη φυσική εξέταση, καθώς και στα παρακλινικά ευρήματα, όπως έχουν καθορισθεί από τον Rodwell.³¹²

Τα υπόλοιπα 20 νεογνά, που δεν έλαβαν κάποια αμινογλυκοσίδη ή έλαβαν προληπτικά για χρονικό διάστημα ≤ 3 ημερών, αποτέλεσαν τους μάρτυρες.

Τα KBN χωρίστηκαν σε 2 ομάδες: στην ομάδα Α₂ (n=17) που περιλαμβάνει νεογνά που έλαβαν αμινογλυκοσίδες και την ομάδα Γ₂ (n=10) που περιλαμβάνει τους αντίστοιχους μάρτυρες. Τα ΔBN επίσης κατηγοριοποιήθηκαν σε 2 ομάδες: την ομάδα Β₂ (n=16) που έλαβε θεραπεία με αμινογλυκοσίδη και την ομάδα Δ₂ (n=10) που δεν χρειάστηκε να λάβει αντιβίωση (Σχήμα 2).

Τα KBN επιλέχθηκαν να ταιριάζουν με τα ΔBN ως προς την ηλικία κύησης, το φύλο και τη μέθοδο του τοκετού.



Σχήμα 2. Ομάδες μελέτης για πρόωρα ΗΚ>34 εβδομάδες

Και στην παρούσα μελέτη, όλα τα νεογνά που συμπεριλήφθηκαν ήταν μεταβολικά και αναπνευστικά σταθερά: pH: 7.25-7.45, PaO₂: 50-70mmHg(6.6-9.2 kPa), PaCO₂<55mmHg(<7.3kPa)και SBE<10mmol/l σε όλη τη διάρκεια της μελέτης, με φυσιολογική διούρηση (1-4ml/kg/h), ενώ ίσχυσαν και εδώ όλα τα κριτήρια αποκλεισμού που μπορούν να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία και ηλεκτρολυτικών διαταραχών.

Στις ομάδες νεογνών με ΑΓ, η φαρμακευτική αγωγή άρχιζε μέσα στο πρώτο 24ωρο και η χορήγηση ΑΓ είχε διάρκεια 5-7 ημέρες. Οι δόσεις και ο τρόπος χορήγησης των ΑΓ ήταν αντίστοιχος των νεογνών της 1^{ης} κατηγορίας.

Τα νεογνά έλαβαν σε όλους τους χρόνους της μελέτης φόρμουλα για νεογνά, εκτός του 1^{ου} χρόνου

Οι χρόνοι μελέτης που πάρθηκαν τα δείγματα αίματος και ούρων ήταν τέσσερις, ξεκινώντας την 3^η ημέρα ζωής και τελειώνοντας σε ΔΗ40 εβδομάδων. Συγκεκριμένα, στις δύο ομάδες νεογνών που έλαβαν αμινογλυκοσίδες (Α₂ και Β₂) δείγματα αίματος και ούρων πάρθηκαν αμέσως πριν την έγχυση του φαρμάκου, την 3^η ημέρα ζωής, 48 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας και 1 ημέρα μετά το τέλος της λήψης αμινογλυκοσιδών (1^{ος} και 2^{ος} χρόνος μελέτης) και 7 ημέρες μετά το τέλος της λήψης (3^{ος} χρόνος μελέτης). Πάρθηκε ένα ακόμη δείγμα αίματος και ούρων σε ΔΗ 40 εβδομάδων (4^{ος} μελέτης). Συγκριτικά με την κατηγορία των προώρων ΗΚ<34 εβδομάδων, δεν λήφθηκε υπόψιν ο χρόνος μελέτης στις 36 εβδομάδες ΔΗ, καθώς η ηλικία αυτή των προώρων συνέπιπτε με τους προηγούμενους χρόνους.

Οι παράμετροι που υπολογίσθηκαν στο αίμα και στα ούρα, ήταν οι αντίστοιχοι της προηγούμενης κατηγορίας (ηλεκτρολύτες και κρεατινίνης αίματος, συγκέντρωση αμινογλυκοσιδών αμέσως πριν την έγχυση (trough επίπεδα) και 30 λεπτά μετά το τέλος της έγχυσης στις ομάδες A₂ και B₂ (peak επίπεδα), ωσμωτικότητα ορού και ούρων, κλασματικές απεκκρίσεις Na, K, P, UA, UCa/UCr και TTKG.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Υπολογίσθηκε ότι ένα μέγεθος δείγματος 81 και 53 νεογνών είναι αρκετό για την ανίχνευση διαφορών μιας σταθεράς απόκλισης (Standard deviation, SD) στις μετρούμενες παραμέτρους του αίματος και των ούρων ανάμεσα στις ομάδες KBN και ΛBN με μια δύναμη του 88% σε επίπεδο σημαντικότητας του 5% (σταθμισμένη διαφορά). Ως ελάχιστο όριο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε η τιμή του $P < 0,05$. Για τιμές μη στατιστικά σημαντικές χρησιμοποιήθηκε ο όρος NS. Τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας ανάλυση της μεταβλητότητας διπλής κατεύθυνσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (two way repeated measurements analysis of variance) (ANOVA). Κατά την ανάλυση αυτή οι παράγοντες 'μετά τη γέννηση ηλικία' και 'θεραπεία με αμινογλυκοσίδες', χρησιμοποιήθηκαν ως ανεξάρτητες μεταβλητές (between factors), ενώ οι επανειλημμένες μετρήσεις της κάθε παραμέτρου, χρησιμοποιήθηκαν ως εξαρτημένες μεταβλητές (within factors). Όταν η ανάλυση της μεταβλητότητας για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις έδωσε στατιστικά σημαντικές διαφορές, ανάλυση της μεταβλητότητας μιας κατεύθυνσης (one way analysis of variance) ακολούθησε.

Για να γίνει ανάλυση διασποράς με ANOVA εξετάστηκαν κάποιες προϋποθέσεις που έπρεπε να ισχύουν:

- i) τα δείγματα έπρεπε να προέρχονται από πληθυσμούς με κανονική κατανομή (1-κατασκευάστηκε θηκόγραμμα και ιστόγραμμα για κάθε ομάδα. 2-συντελεστές λοξότητας, κυτώσης. 3-πραγματοποίηση ελέγχων kolmogorov-smirnov και Shapiro-wilk)
- ii) έλεγχος ομοιογένειας διασπορών (1-θηκόγραμμα. 2-διασπορές, τυπικές αποκλίσεις και σύγκριση. 3-levene, hartley)
- iii) παράτυπα σημεία (1-τυποποιημένα υπόλοιπα, 2-διαγράμματα υπολοίπων).

Για τις συγκρίσεις που δεν υπήρχε ισότητα διασπορών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Robust Tests of Equality of Means, τεστ που δεν προϋποθέτει ισότητα διασπορών. Εν συνεχεία έγινε post hoc ανάλυση για να βρεθεί ποια ακριβώς μέση τιμή διαφέρει από τις μέσες τιμές των άλλων ομάδων, στις περιπτώσεις που υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0.05$).

Έγινε λογαριθμική μετατροπή για να ομαλοποιηθεί η κατανομή των τιμών των παραμέτρων των ούρων. Οι τιμές εκφράστηκαν ως μέση τιμή \pm SD.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. ΠΡΟΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ ΗΚ<34 ΕΒΔΟΜΑΔΩΝ

Από 54 πρόωρα λιποβαρή νεογνά ικανά να συμμετέχουν στη μελέτη κατά τη διάρκεια της περιόδου των 2 χρόνων, συμφώνησαν οι γονείς των 51 να συμμετέχουν. 11 από αυτά τα νεογνά αποκλείστηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης γιατί στην πορεία δεν πληρούσαν τα κριτήρια και 40 συμπεριλήφθηκαν. Από 61 πρόωρα νεογνά κανονικού για την ηλικία βάρους, ικανά να συμπεριληφθούν στη μελέτη, τελικά 41 πρόωρα συμπεριλήφθηκαν. Συνολικά συμμετείχαν στη μελέτη 81 πρόωρα νεογνά ΗΚ:31-34 εβδομάδων. Τα κλινικά χαρακτηριστικά των 4 ομάδων των KBN και ΛBN της μελέτης απεικονίζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Κλινικά χαρακτηριστικά των πρόωρων νεογνών των ομάδων μελέτης ΗΚ<34 εβδομάδες. Ομάδα Α₁: κανονικού βάρους νεογνά (KBN) που έλαβαν αμινογλυκοσίδες (ΑΓ), Ομάδα Β₁: λιποβαρή νεογνά (ΛBN) που έλαβαν ΑΓ, Ομάδα Γ₁: KBN χωρίς ΑΓ, Ομάδα Δ₁: ΛBN χωρίς ΑΓ.

| Χαρακτηριστικά | ΟΜΑΔΕΣ | | | |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | A ₁ (n=21) | B ₁ (n=20) | Γ ₁ (n=20) | Δ ₁ (n=20) |
| Βάρος σώματος (kg) | 1,92 ± 0,3 | 1,64 ± 0,3 | 1,94 ± 0,3 | 1,51 ± 0,2 |
| Ηλικία κύησης (εβδ.) | 32,5 ± 0,8 | 32,6 ± 0,8 | 32,6 ± 0,7 | 32,6 ± 0,6 |
| *ΣΑΔ βαθμού I, II | 9 | 5 | 5 | 5 |
| #ΜΑΘΠ > 3 ημέρες | 2 | 1 | 1 | 1 |
| **ΟΠΔ μετά 1 ^η εβδομάδα | 2 | 2 | 1 | 2 |
| Θηλασμός | 3 | 3 | 4 | 4 |
| ΑΝ θεραπεία (ημέρες) | 8,1 ± 3,2 | 7,3 ± 2,2 | - | - |
| Νετιλμικίνη | 16 | 16 | - | - |
| Γενταμικίνη | 5 | 4 | - | - |
| Αμικασίνη | 3 | 4 | - | - |
| Σήψη | 2 | 1 | - | - |

*ΣΑΔ: σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, #ΜΑΘΠ: αναπνευστήρας θετικής πίεσης

**ΟΠΔ: ολική παρεντερική διατροφή

Δεν υπήρχε καμιά στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση διάρκεια (±SD) χορήγησης μηχανικού αερισμού με θετική πίεση (intermittent positive pressure ventilation, IPPV) ανάμεσα στις ομάδες ή στη σοβαρότητα της πνευμονικής νόσου, όπως αυτή εκτιμήθηκε από τα ακτινολογικά ευρήματα και τις ανάγκες των νεογνών σε οξυγόνο. Η

πρόσληψη θερμίδων, πρωτεΐνης, μετάλλων και ηλεκτρολυτών ήταν παρόμοια και στις τέσσερις ομάδες στη χρονική περίοδο της μελέτης (Πίνακας 4).

Πίνακας 4: Βάρος σώματος και ημερήσια πρόσληψη θερμίδων, πρωτεΐνης, μετάλλων στις ομάδες μελέτης των πρόωρων νεογνών ΗΚ<34 εβδομάδες. Ομάδα Α₁: ΚΒΝ με ΑΓ, Ομάδα Β₁: ΛΒΝ με ΑΓ, Ομάδα Γ₁: ΚΒΝ χωρίς ΑΓ, Ομάδα Δ₁: ΛΒΝ χωρίς ΑΓ.

| | Ομάδα | Περίοδος μελέτης | | | | |
|------------------------|----------------|--|----------------------|--|-------------|--|
| | | 3 ^η Ημέρα | 7 ^η Ημέρα | 14 ^η Ημέρα | 36 εβδ. ΔΗ | 40 εβδ. ΔΗ |
| Βάρος Σώματος | A ₁ | 1.82 ± 0.25 | 1.84 ± 0.18 | 2.03 ± 0.26 | 2.22 ± 0.28 | 3.09 ± 0.37 |
| | B ₁ | 1.54 ± 0.20 | 1.57 ± 0.23 | 1.73 ± 0.27 | 1.95 ± 0.21 | 2.90 ± 0.51 |
| | Γ ₁ | 1.87 ± 0.24 | 1.89 ± 0.22 | 2.06 ± 0.25 | 2.29 ± 0.11 | 3.17 ± 0.34 |
| | Δ ₁ | 1.44 ± 0.21 | 1.47 ± 0.11 | 1.62 ± 0.28 | 1.83 ± 0.37 | 2.75 ± 0.48 |
| | P | A ₁ vs B ₁ p<0.01 Γ ₁ vs Δ ₁ p<0.01 | | A ₁ vs B ₁ p<0.01 Γ ₁ vs Δ ₁ p<0.01 | | A ₁ vs B ₁ p<0.05 Γ ₁ vs Δ ₁ p<0.05 |
| Θερμίδες Kcal/d | A ₁ | 52± 24 | 131± 31 | 141± 21 | 148± 22 | 145± 11 |
| | B ₁ | 61± 16 | 131± 24 | 144± 27 | 150± 26 | 147± 13 |
| | Γ ₁ | 80± 21* | 132± 20 | 149± 06 | 145± 12 | 146± 10 |
| | Δ ₁ | 66± 18 | 145± 29 | 155± 22 | 157± 07 | 149± 11 |
| | P | A ₁ vs Γ ₁ p<0.05 | | | | |
| Πρωτεΐνη g/d | A ₁ | 1.6 ± 1 | 3.7 ± 0.8 | 4.4 ± 0.3 | 4.4 ± 0.6 | 4.0 ± 0.5 |
| | B ₁ | 1.7 ± 0.7 | 4.1 ± 0.7 | 4.4 ± 0.4 | 4.5 ± 0.4 | 4.0 ± 0.8 |
| | Γ ₁ | 2.4 ± 0.6* | 3.9 ± 0.6 | 4.5 ± 0.3 | 4.3 ± 0.7 | 4.1 ± 0.4 |
| | Δ ₁ | 1.8 ± 0.7 | 4.3 ± 0.9 | 4.6 ± 0.8 | 4.7 ± 0.6 | 4.1 ± 0.8 |
| | P | A ₁ vs Γ ₁ p<0.05 | | | | |
| Na Mmol/d | A ₁ | 0.8 ± 0.8 | 2.1 ± 0.9 | 2.4 ± 0.6 | 2.7 ± 0.4 | 2.4 ± 0.3 |
| | B ₁ | 0.7 ± 0.6 | 2.1 ± 0.7 | 2.5 ± 0.8 | 2.8 ± 0.3 | 2.5 ± 0.6 |
| | Γ ₁ | 1.3 ± 0.3 | 2.2 ± 0.3 | 2.6 ± 0.1 | 2.4 ± 0.5 | 2.4 ± 0.9 |
| | Δ ₁ | 1.1 ± 0.6 | 2.3 ± 0.5 | 2.7 ± 0.3 | 2.6 ± 0.4 | 2.6 ± 0.6 |
| | P | | | | | |
| K Mmol/d | A ₁ | 0.9 ± 0.8 | 2.8 ± 0.9 | 3.4 ± 0.6 | 3.4 ± 0.7 | 3.4 ± 0.3 |
| | B ₁ | 1.0 ± 0.7 | 2.9 ± 0.8 | 3.4 ± 0.3 | 3.6 ± 0.5 | 3.5 ± 0.4 |
| | Γ ₁ | 1.9 ± 0.5* | 3.0 ± 0.5 | 3.5 ± 0.3 | 3.4 ± 0.3 | 3.5 ± 0.4 |
| | Δ ₁ | 1.3 ± 0.8 | 3.2 ± 0.7 | 3.7 ± 0.7 | 3.7 ± 0.2 | 3.6 ± 0.3 |
| | P | A vs Γ p<0.05 | | | | |
| Ca mg/d | A ₁ | 74± 17 | 163± | 177± 29 | 175± 35 | 157± 23 |
| | B ₁ | 75± 19 | 166± | 178± 36 | 184± 33 | 162± 45 |
| | Γ ₁ | 88± 26 | 164± | 186± 7 | 177± 33 | 159± 22 |
| | Δ ₁ | 89± 20 | 172± | 192± 38 | 189± 30 | 168± 36 |
| | P | | | | | |
| P mg/d | A ₁ | 31±21 | 78± 17 | 89± 10 | 87± 14 | 81 ± 8 |
| | B ₁ | 33±19 | 82± 25 | 89± 14 | 94± 11 | 84± 18 |
| | Γ ₁ | 45±12 | 81± 13 | 93± 4 | 84± 18 | 82± 13 |
| | Δ ₁ | 37± 19 | 87± 17 | 94± 17 | 95± 15 | 88± 19 |
| | P | A vs Γ p<0.01 | | | | |
| Mg mg/d | A ₁ | 5,4± 4,1 | 14± 5,8 | 17± 4,5 | 16,5± 5,1 | 15,3± 1,7 |
| | B ₁ | 4,8 ± 3,9 | 15± 5,1 | 16± 3,5 | 17,6 ± 1,2 | 16,2± 3,3 |
| | Γ ₁ | 8,3 ± 3,9 | 16± 3,1 | 17± 1,2 | 15,8 ± 3,1 | 15,6± 1,2 |
| | Δ ₁ | 0,27 ± 0,13 | 17± 3,4 | 18± 4 | 17,9 ± 2,9 | 16,9± 3,7 |
| | P | A vs Γ p<0.05 | | | | |

Μόνη εξαίρεση ο 1^{ος} χρόνος της μελέτης, όπου στην ομάδα Α₁ η πρόσληψη μετάλλων και πρωτεΐνης ήταν χαμηλότερη της αντίστοιχης της ομάδας Γ₁. (Πίνακας 4). Η πρόσληψη

του βάρους, ο όγκος των ούρων και οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης δεν διέφεραν σημαντικά στις τέσσερις ομάδες, σε όλους τους χρόνους μελέτης. Η έναρξη της χορήγησης αμινογλυκοσιδών για πιθανή λοίμωξη ή σηψαιμία έγινε τις πρώτες 48 ώρες ζωής σε όλα τα νεογνά των ομάδων A₁ και B₁. (Πίνακας 3). Τρία και τέσσερα νεογνά, από τις ομάδες A₁ και B₁ αντίστοιχα , χρειάστηκαν και δεύτερη χορήγηση άλλης αμινογλυκοσίδης για νέο επεισόδιο λοίμωξης (Πίνακας 3). Τα μέγιστα και ελάχιστα επίπεδα των αμινογλυκοσιδών στον ορό στις δυο ομάδες KBN και ΛBN απεικονίζονται στον Πίνακα 5. Οι τιμές των επιπέδων στον ορό παρέμειναν εντός των θεραπευτικών ορίων.

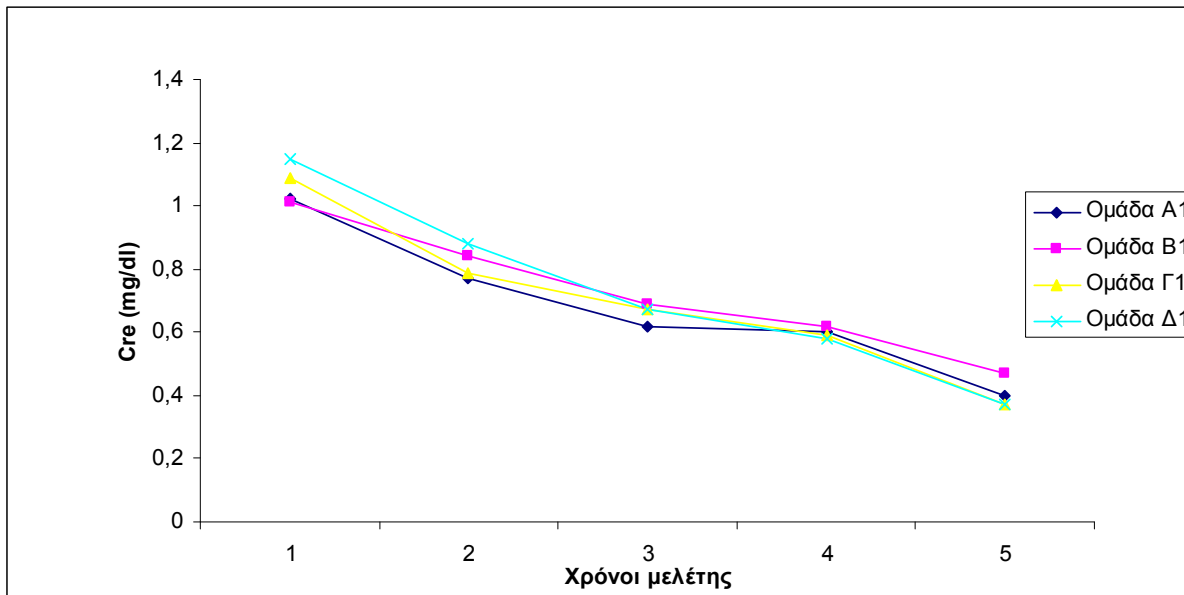
Πίνακας 5: Μέγιστα και ελάχιστα επίπεδα αμινογλυκοσιδών στις δυο ομάδες πρόωρων νεογνών που λάμβαναν θεραπεία. Ομάδα A₁: κανονικού βάρους για ηλικία κύησης νεογνά (n=21), Ομάδα B₁: λιποβαρή για ηλικία κύησης νεογνά (n=20)

| ΑΓ | Επίπεδα (mcg/ml) | 3 ^η ημέρα | 3 ^η ημέρα | 7 ^η ημέρα | 7 ^η ημέρα | Θεραπευτικό εύρος |
|-------------|-------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------|
| | | Ομάδα A ₁ | Ομάδα B ₁ | Ομάδα A ₁ | Ομάδα B ₁ | |
| αμικασίνη | Ελάχιστα (trough) | 6.4±0.2 | 5.8±0.4 | 6.4 ±0.2 | 5.8±0.4 | 5-10 |
| | Μέγιστα (peak) | 25± 5.0 | 26±6.0 | 23±4.0 | 25±5.0 | 20-30 |
| νετιλμικίνη | Ελάχιστα (trough) | 1.1 ± 0.4 | 1.0±0.6 | 1.2 ± 0.4 | 1.2±0.6 | 0.5-2 |
| | Μέγιστα (peak) | 7.1±1.8 | 7.2±2.4 | 7.5±1.8 | 7.6±2.4 | 6-10 |
| γενταμικίνη | Ελάχιστα (trough) | 1.3±0.2 | 1.2±0.4 | 1.2±0.7 | 1.3±0.4 | 0.5-2 |
| | Μέγιστα (peak) | 6.7±1.8 | 6.1±2.4 | 7.2±1.8 | 6.4±2.5 | 6-10 |

Δείκτες ορού και ούρων

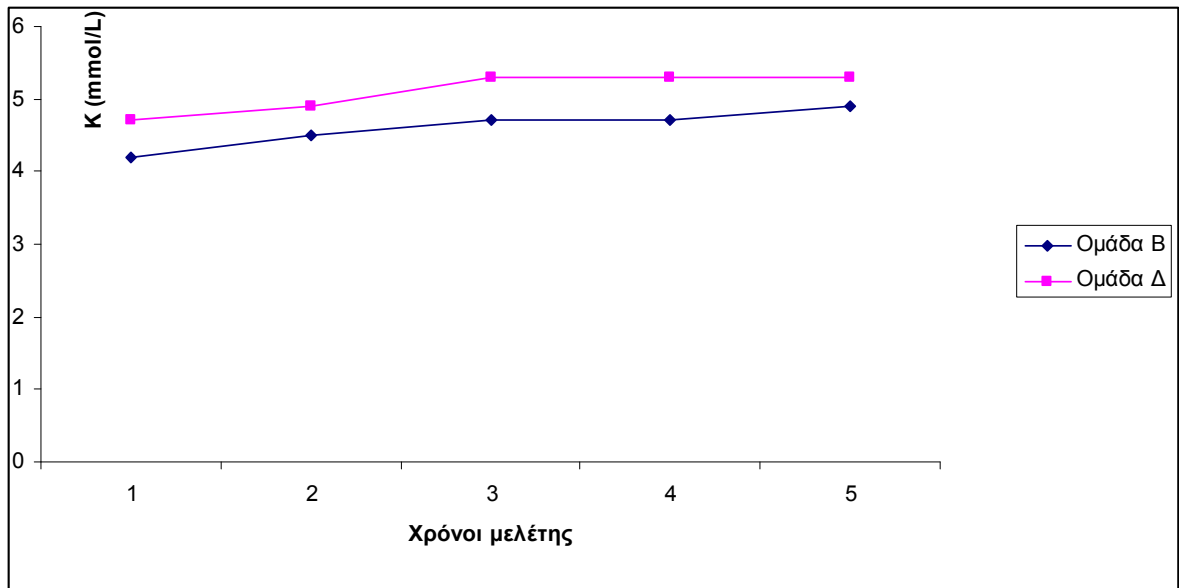
Κρεατινίνη ορού: Τα ΛBN που δεν έλαβαν αμινογλυκοσίδες (Ομάδα Δ₁) είχαν επίπεδα ορού κρεατινίνης παρόμοια με εκείνα των KBN σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Οι πιο αξιοσημείωτες διαφορές στην κρεατινίνη ορού παρατηρήθηκαν στην ομάδα B₁ (ΛBN με αμινογλυκοσίδες) σε σύγκριση με όλες τις άλλες ομάδες. Σε αυτή την ομάδα η κρεατινίνη ορού ήταν χαμηλότερη συγκριτικά με την αντίστοιχη ομάδα των μαρτύρων (ομάδα Δ₁), στον πρώτο χρόνο μέτρησης της μελέτης. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές, μεταξύ της ομάδας B₁ και των άλλων ομάδων μετά την 36^η εβδομάδα ΔΗ, εκτός από μια τάση να είναι υψηλότερη στην ομάδα B₁ συγκριτικά με την ομάδα A₁ στον 3^ο χρόνο μελέτης (7 ημέρες μετά το τέλος της θεραπείας). Στον 4^ο χρόνο μελέτης (ΔΗ 36 εβδομάδες) στα ΛBN η κρεατινίνη του ορού ήταν υψηλότερη στην ομάδα B₁ σε σχέση με την ομάδα Δ₁ (p<0.05). Η διαφορά αυτή έγινε πιο σημαντική στον 5^ο χρόνο μελέτης (ΔΗ 40 εβδομάδες) (p<0,001). Η Κρε ορού στην ομάδα B₁

των ΔBN ήταν επίσης υψηλότερη συγκρινόμενη με τις δύο ομάδες των KBN ($p < 0,01$ και $p < 0,001$ για τις ομάδες A_1 και Γ_1 αντίστοιχα στον 5^ο χρόνο μελέτης (Πίνακας 6).



Σχήμα 3: Τιμές Κρε ορού για νεογνά $\text{HK} < 34$ εβδομάδων (5^{ος} χρόνος: B_1 vs A_1 $p < 0,01$ και B_1 vs Γ_1 $p < 0,001$)

Ηλεκτρολύτες ορού και ουρικό οξύ ορού: Σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν μεταξύ των διαφόρων ομάδων στα επίπεδα K ορού, P ορού (Πίνακας 6), UA ορού και Na ορού (Πίνακας 7). Στα ΔBN , το K ορού ήταν χαμηλότερο στην ομάδα B_1 συγκριτικά με την ομάδα Δ_1 σε όλη τη διάρκεια της μελέτης, με στατιστικά σημαντικές διαφορές (Σχήμα 4). Στα KBN το K ορού ήταν χαμηλότερο στη ομάδα A_1 συγκριτικά με την ομάδα Γ_1 μόνο στον 3^ο και 4^ο χρόνο της μελέτης. Ο P ορού ήταν χαμηλότερος στην ομάδα A_1 συγκριτικά με την ομάδα Γ_1 στους τρεις πρώτους χρόνους μελέτης και έγινε παρόμοιος στον τέταρτο χρόνο (Πίνακας 6). Δεν υπήρχε διαφορά στον P ορού ανάμεσα στις ομάδες B_1 και Δ_1 (ΔBN) στους πρώτους τρεις χρόνους μελέτης, αλλά ελαττώθηκε σημαντικά στην ομάδα B_1 σε σχέση με την ομάδα Δ_1 στις 36 και 40 εβδομάδες ΔH (4^{ος} και 5^{ος} χρόνος μελέτης). Το UA ορού και Na ορού ελαττώθηκαν στην ομάδα B_1 συγκρινόμενη με την ομάδα Δ_1 στις 40 εβδομάδες ΔH (Πίνακας 7). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις διάφορες ομάδες στο Ca και Mg ορού.



Σχήμα 4: Τιμές Κ ορού σε ομάδες ΛΒΝ με ΑΓ και χωρίς ΑΓ

Πίνακας 6: Τιμές ορού της κρεατινίνης (Κρε), του φωσφόρου (P) και του καλίου (Κ) στις ομάδες μελέτης των πρόωρων νεογνών ΗΚ<34 εβδομάδων. Ομάδα Α₁: κανονικού βάρους για ηλικία κύησης νεογνά (ΚΒΝ) που λάμβαναν αμινογλυκοσίδες (ΑΓ) (n=21), Ομάδα Β₁: λιποβαρή για ηλικία κύησης νεογνά (ΛΒΝ) που λάμβαναν ΑΓ (n=20), Ομάδα Γ₁: ΚΒΝ που δε λάμβαναν ΑΓ (n=20), Ομάδα Δ₁: ΛΒΝ που δε λάμβαναν ΑΓ (n=20)

| Ομάδα | Χρόνος μελέτης | | | | | |
|-------------------|--|---|---|--|--|--|
| | 1 ^{ος} (3 ^η ημέρα) | 2 ^{ος} (7 ^η ημέρα) | 3 ^{ος} (14 ^η ημέρα) | 4 ^{ος} (36 ^η εβδομάδα ΔΗ) | 5 ^{ος} (40 ^η εβδομάδα ΔΗ) | |
| Κρε ορού mg/dL | A ₁ | 1,02±0,15 | 0,77±0,11 | 0,62±0,09 | 0,60±0,14 | 0,40±0,05 |
| | B ₁ | 1,01±0,09 | 0,84±0,16 | 0,69±0,10 | 0,62±0,10* | 0,47±0,006*** |
| | Γ ₁ | 1,09±0,19 | 0,79±0,13 | 0,67±0,11 | 0,59±0,10 | 0,37±0,05 |
| | Δ ₁ | 1,15±0,18* | 0,88±0,24 | 0,67±0,10 | 0,58±0,10 | 0,37±0,09 |
| | P | B ₁ vs Δ ₁ p<0,05 | NS | B ₁ vs A ₁ p=0,08 | B ₁ vs Δ ₁ p<0,05 | B ₁ vs Γ ₁ , Δ ₁ p<0,001 B ₁ vs A ₁ p<0,01 |
| Ρ ορού mg/dL | A ₁ | 5,7±0,6 | 6,2±1,1 | 6,8±0,9 | 7,0±0,8 | 6,9±0,5 |
| | B ₁ | 5,5±0,9 | 6,7±1,1 | 6,8±1,1 | 6,8±1,1* | 6,2±0,9*** |
| | Γ ₁ | 6,5±0,9* | 7,1±0,9** | 7,3±0,6* | 7,2±0,5 | 7,0±0,7 |
| | Δ ₁ | 5,8±1,5 | 7,0±0,7 | 7,2±0,6 | 7,6±0,7 | 7,3±0,5 |
| | P | A ₁ vs Γ ₁ p<0,05 | A ₁ vs Δ ₁ p<0,01 | A ₁ vs Γ ₁ p<0,05 | B ₁ vs Δ ₁ p<0,05 | B ₁ vs Δ ₁ , A ₁ , Γ ₁ p<0,001 |
| Κ ορού mmol/L | A ₁ | 4,3±0,4 | 4,5±0,6 | 4,6±0,5 | 4,8±0,56 | 5,4±0,5 |
| | B ₁ | 4,2±0,5 | 4,5±0,7 | 4,7±0,7 | 4,7±0,6 | 4,9±0,7 |
| | Γ ₁ | 4,6±0,6 | 4,7±0,5 | 5,3±0,4*** | 5,2±0,5* | 5,2±0,5 |
| | Δ ₁ | 4,7±0,8* | 4,9±0,6* | 5,3±0,7*** | 5,3±0,6** | 5,3±0,3* |
| | P | B ₁ vs Δ ₁ p<0,05 | B ₁ vs Δ ₁ p<0,05 | A ₁ vs Γ ₁ p<0,001 B ₁ vs Δ ₁ p<0,001 | A ₁ vs Γ ₁ p<0,05 B ₁ vs Δ ₁ p<0,01 | B ₁ vs Δ ₁ p<0,05 B ₁ vs A ₁ p=0,06 |

* p<0,05

**p<0,01

***p<0,001

Πίνακας 7: Τιμές ορού του νατρίου (Na ορού), ασβεστίου(Ca ορού), μαγνησίου (Mg ορού) και ουρικού οξέος(UA ορού) στις ομάδες μελέτης των πρόωρων νεογνών ΗΚ<34 εβδομάδες. Ομάδα Α₁: κατάλληλου βάρους για την ηλικία κύησης νεογνά (ΚΒΝ) που λαμβάνουν αμινογλυκοσίδες (ΑΓ) (n=21), Ομάδα Β₁: λιποβαρή για την ηλικία κύησης νεογνά (ΛΒΝ) που λαμβάνουν ΑΓ (n=20), Ομάδα Γ₁: ΚΒΝ με ΑΓ (n=20), Ομάδα Δ₁: ΛΒΝ χωρίς ΑΓ (n=20)

| Ομάδα | Χρόνοι μελέτης | | | | | |
|--------------|--|--|---|---|---|--|
| | 1 ^{ος} (3 ^η ημέρα) | 2 ^{ος} (7 ^η ημέρα) | 3 ^{ος} (14 ^η ημέρα) | 4 ^{ος} (36 ^η εβδομάδα ΔΗ) | 5 ^{ος} (40 ^η εβδομάδα ΔΗ) | |
| Na mmol/L | A ₁ | 143±3 | 141±3 | 139±2 | 138±3 | 138±2 |
| | B ₁ | 142±2 | 139±3 | 139±1 | 137±2 | 138±3 |
| | Γ ₁ | 143±2 | 140±2 | 138±2 | 139±2 | 139±2 |
| | Δ ₁ | 140±4 | 140±3 | 137±3 | 138±2 | 140±1* |
| | P | NS | NS | NS | NS | Δ ₁ vs A ₁ , B ₁ p<0.05 |
| Ca mg/dl | A ₁ | 8,9±0,6 | 9,6±0,4 | 10±0,5 | 9,9±0,5 | 10±0,5 |
| | B ₁ | 9,3±0,9 | 9,6±0,5 | 9,9±0,5 | 9,9±0,6 | 9,9±0,5 |
| | Γ ₁ | 8,6±0,7 | 9,6±0,9 | 10±0,6 | 10,1±0,3 | 9,9±0,5 |
| | Δ ₁ | 8,7±0,8 | 9,5±0,7 | 9,7±0,8 | 9,9±0,8 | 10,1±0,4 |
| | P | NS | NS | NS | NS | NS |
| Mg mg/dl | A ₁ | 1,9±0,2 | 1,8±0,3 | 1,76±0,2 | 1,7±0,2 | 1,87±0,3 |
| | B ₁ | 1,8±0,2 | 1,7±0,2 | 1,66±0,3 | 1,62±0,2 | 1,7±0,1 |
| | Γ ₁ | 1,9±0,2 | 1,9±0,1 | 1,9±0,8 | 1,8±0,1 | 1,7±0,1 |
| | Δ ₁ | 1,8±0,2 | 1,86±0,1 | 1,8±0,2 | 1,8±0,2 | 1,8±0,1 |
| | P | | | | | |
| UA mg/dl | A ₁ | 4,2±1,8 | 1,8±0,8 | 1,6±0,4 | 1,6±0,3 | 1,7±0,5 |
| | B ₁ | 3,9±1,7 | 1,7±0,4 | 1,6±0,4 | 1,7±0,4 | 1,5±0,2** |
| | Γ ₁ | 3,8±1,0 | 1,7±0,5 | 1,7±0,4 | 1,75±0,4 | 1,7±0,6 |
| | Δ ₁ | 4,9±2,7 | 1,5±0,3 | 1,66±0,4 | 1,65±0,5 | 2,1±0,8 |
| | P | NS | NS | NS | NS | B ₁ vs Δ ₁ p<0.01 |

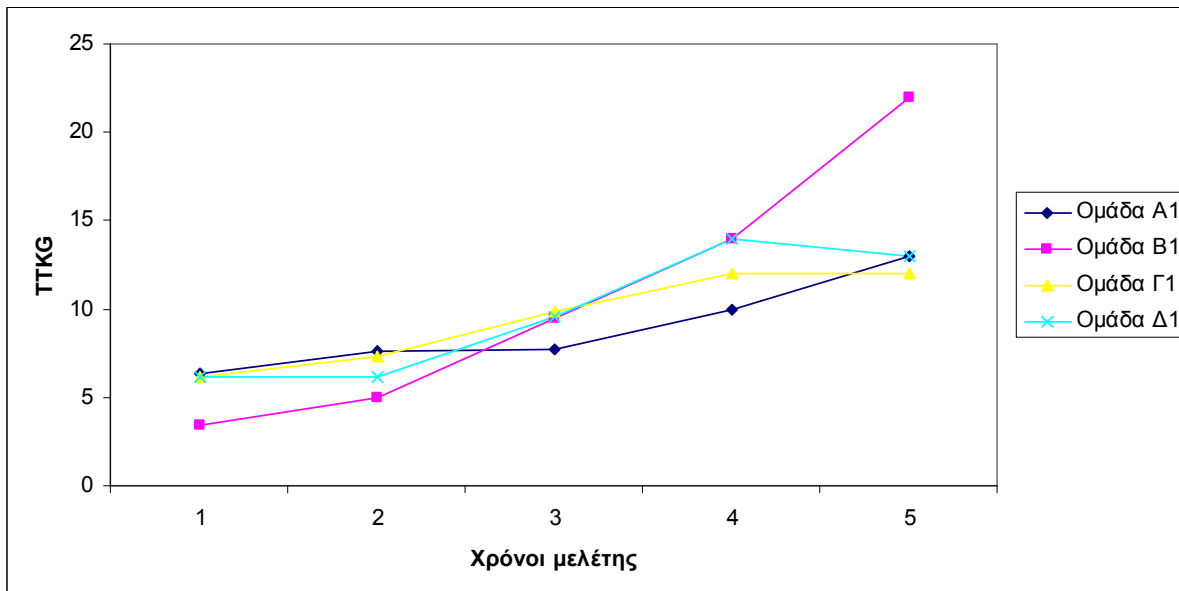
ΔΗ: διορθωμένη ηλικία= ηλικία κύησης συν την χρονολογική ηλικία

Παράμετροι ούρων

Το κύριο εύρημα ήταν η αύξηση στη ΤΤΚΓ και στη τιμή FEUA στα νεογνά της ομάδας B₁ στις 40 εβδομάδες ΔΗ (Πίνακας 8). Έπισης στην ίδια ομάδα και στον ίδιο χρόνο μελέτης παρατηρήθηκε μια δυσανάλογα υψηλή τιμή FEP και FENa, παρά τα σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα ορού ($p < 0,001$ και $0,05$ αντίστοιχα, Πίνακας 9).

ι. Απέκκριση Κ

Η ΤΤΚΓ ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα B₁ ($p < 0,05$) κατά τον πρώτο χρόνο μελέτης, αλλά στους επόμενους χρόνους αυξήθηκε βαθμιαία (Πίνακας 8). Στον τελευταίο χρόνο μελέτης η ΤΤΚΓ ήταν υψηλότερη στην ομάδα B₁ (22 ± 9) συγκρινόμενη όχι μόνο με την ομάδα Δ₁ (ΛΒΝ χωρίς ΑΓ, τιμή ΤΤΚΓ: 13 ± 3), αλλά επίσης συγκρινόμενη με τα ΚΒΝ τόσο της ομάδας Α₁ (13 ± 9), όσο και της ομάδας Γ₁ (12 ± 3) ($p < 0,01$) (Πίνακας 8), (Σχήμα 5)



Σχήμα 5: Τιμές ΤΤΚΓ για νεογνά ΗΚ<34 εβδομάδες Σε ΔΗ40 εβδομάδων Ομάδα Β₁ vs Δ₁, Α₁, Γ₁, $p < 0,01$

Στα ΛΒΝ η FEK ήταν επίσης χαμηλότερη στην ομάδα B₁ συγκριτικά με την ομάδα Δ₁ στους τρεις πρώτους χρόνους μελέτης ($p < 0,001$, $0,001$ και $0,05$ αντίστοιχα) (Πίνακας 8) και δε διέφερε μετά, εκτός από μία τάση να είναι υψηλότερη στην ομάδα B₁ στον 5^ο χρόνο μελέτης (Πίνακας 8).

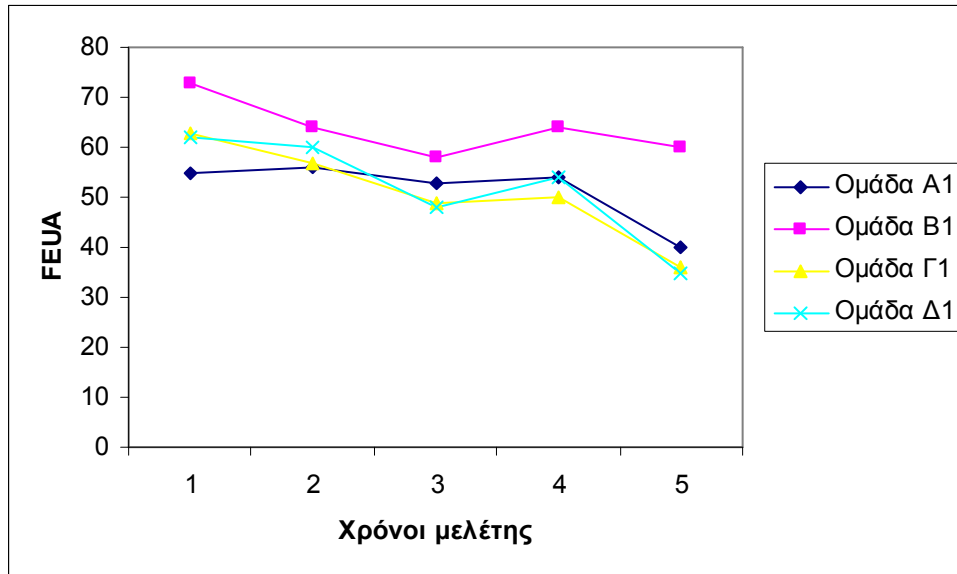
Πίνακας 8. Κλασματική απέκκριση K (FEK), διασωληναριακή κλίση K (TTKG) και κλασματική απέκκριση ουρικού οξέος(FEUA)στην περίοδο μελέτης των νεογνών. Ομάδα A₁: KBN που λαμβάνουν αμινογλυκοσίδες(ΑΓ) (n=21), Ομάδα B₁: ΛBN που λαμβάνουν αμινογλυκοσίδες (n=20), Ομάδα Γ₁: KBN που δε λαμβάνουν ΑΓ (n=20),Ομάδα Δ₁: ΛBN που δε λαμβάνουν ΑΓ (n=20).

| Ομάδα | Χρόνοι μελέτης | | | | | |
|-----------------|--|--|--|--|---|--|
| | 1 ^{ος} (3 ^η ημέρα) | 2 ^{ος} (7 ^η ημέρα) | 3 ^{ος} (14 ^η ημέρα) | 4 ^{ος} (36 ^η εβδομάδα ΔΗ) | 5 ^{ος} (40 ^η εβδομάδα ΔΗ) | |
| FEK (%) | A ₁ | 21±12* | 12±8 | 15±9 | 21±14 | 24±11 |
| | B ₁ | 11±4 | 12±3 | 15±9 | 24±9 | 31±10 |
| | Γ ₁ | 21±9 | 14±7 | 25±9*** | 23±8 | 24±11 |
| | Δ ₁ | 31±12*** | 19±11*** | 21±8* | 23±9 | 23±09 |
| | P | A ₁ vs B ₁ p<0.05, B ₁ vs Δ ₁ p<0.001 | A ₁ , B ₁ vs Δ ₁ p<0.001 | A ₁ vs Γ ₁ p<0.001, B ₁ vs Δ ₁ p<0.05 | NS | B ₁ vs Δ ₁ p= 0.07 |
| TTKG | A ₁ | 6.3±3.9 | 7.6±5.8 | 7.7±5.0 | 10±6 | 13±9 |
| | B ₁ | 3.4±2.4* | 5.0±0.3 | 9.5±5.0 | 14±8 | 22±9** |
| | Γ ₁ | 6.2±3.0 | 7.3±5.7 | 9.9±4.0 | 12±7 | 12±3 |
| | Δ ₁ | 6.2±2.6 | 6.2±3.3 | 9.6±4.0 | 14±7 | 13±3 |
| | P | B ₁ vs Δ ₁ , Γ ₁ , A ₁ p<0.05 | NS | NS | NS | B ₁ vs Δ ₁ , Γ ₁ , A ₁ p<0.01 |
| FEUA (%) | A ₁ | 55±20 | 56±22 | 53±24 | 54±23 | 40±13 |
| | B ₁ | 73±24 | 64±27 | 58±21 | 64±30* | 60±23*** |
| | Γ ₁ | 63±33 | 57±25 | 49±17 | 50±21 | 36±12 |
| | Δ ₁ | 62±42 | 60±24 | 48±13 | 54±16 | 35±14 |
| | P | NS | NS | B ₁ vs Δ ₁ p=0.08 | B ₁ vs Γ ₁ p<0.05 | B ₁ vs Δ ₁ , Γ ₁ , A ₁ p<0.001 |

ΔΗ: διορθωμένη ηλικία=ηλικία κύησης συν ηλικία μετά τη γέννηση
 * p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001

ii. Κλασματική απέκκριση Ουρικού οξέος (FEUA)

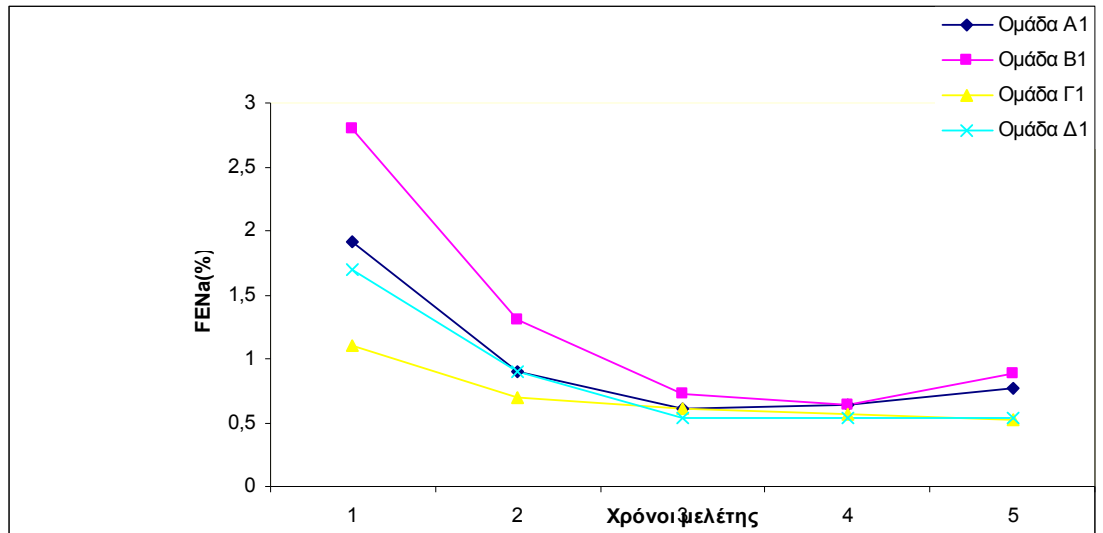
Η FEUA ήταν παρόμοια και στις 4 ομάδες κατά τους 2 πρώτους χρόνους μελέτης με μια τάση αύξησης στην ομάδα B₁ σε σύγκριση με την ομάδα Δ₁ κατά τον τρίτο χρόνο μελέτης ($p=0,08$). Η FEUA έγινε υψηλότερη στα νεογνά της ομάδας B₁ απ' ότι στα νεογνά της ομάδας Γ₁ στις 36 ΔΗ (64 ± 30 έναντι 50 ± 21) ($p < 0,05$) (Πίνακας 8). Στις 40 εβδομάδες ΔΗ, η FEUA ήταν υψηλότερη στην ομάδα B₁ ($p < 0,001$) συγκριτικά με τις άλλες τρεις ομάδες (60 ± 23 έναντι 40 ± 13 , 36 ± 12 και 35 ± 14 , στις ομάδες A₁, Γ₁ και Δ₁ αντίστοιχα), παρά τα χαμηλότερα επίπεδα UA ορού (Πίνακες 6, 8), (Σχήμα 6).



Σχήμα 6: Τιμές FEUA στις 4 ομάδες νεογνών ΗΚ<34 εβδομάδες, Ομάδα B₁ vs A₁, Γ₁, Δ₁, $p < 0,001$ στις 40 εβδομάδες ΔΗ

iii. Κλασματική απέκκριση Na και P

Επιπλέον, η FENa ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα B₁ σε σύγκριση με την ομάδα Δ₁ κατά τον πρώτο χρόνο μελέτης ($2,8 \pm 1,3$ έναντι $1,7 \pm 0,8$) ($p < 0,05$), με μια τάση να παραμένει υψηλότερη κατά τη διάρκεια όλης της μελέτης (Πίνακας 9), (Σχήμα 7). Στατιστικά σημαντική διαφορά στη FENa στις ομάδες A₁ και Γ₁ παρατηρήθηκε αυστηρά στον 1^ο χρόνο μελέτης. Στο τελευταίο χρόνο της μελέτης, οι ομάδες των μαρτύρων Γ₁ και Δ₁ φαίνεται να εμφανίζουν παραπλήσιες τιμές.



Σχήμα 7: Κλασματική απέκκριση Na (FENa) των ομάδων A₁, B₁, Γ₁ και Δ₁, προώρων ΗΚ<34 εβδομάδων (1^{ος} χρόνος: B₁ vs Δ₁, p<0,05)

Στη FEP δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες κατά τους χρόνους μελέτης, παρόλο που κατά τους 2 τελευταίους χρόνους, δηλαδή στη ΔΗ 36 και 40 εβδομάδες η τιμή του P στον ορό στην ομάδα των ΛΒΝ με ΑΓ (ομάδα B₁), ήταν χαμηλότερη συγκριτικά με την τιμή του P ορού των μαρτύρων (ομάδα Δ₁), με στατιστικά σημαντική διαφορά (Πίνακες 6, 9).

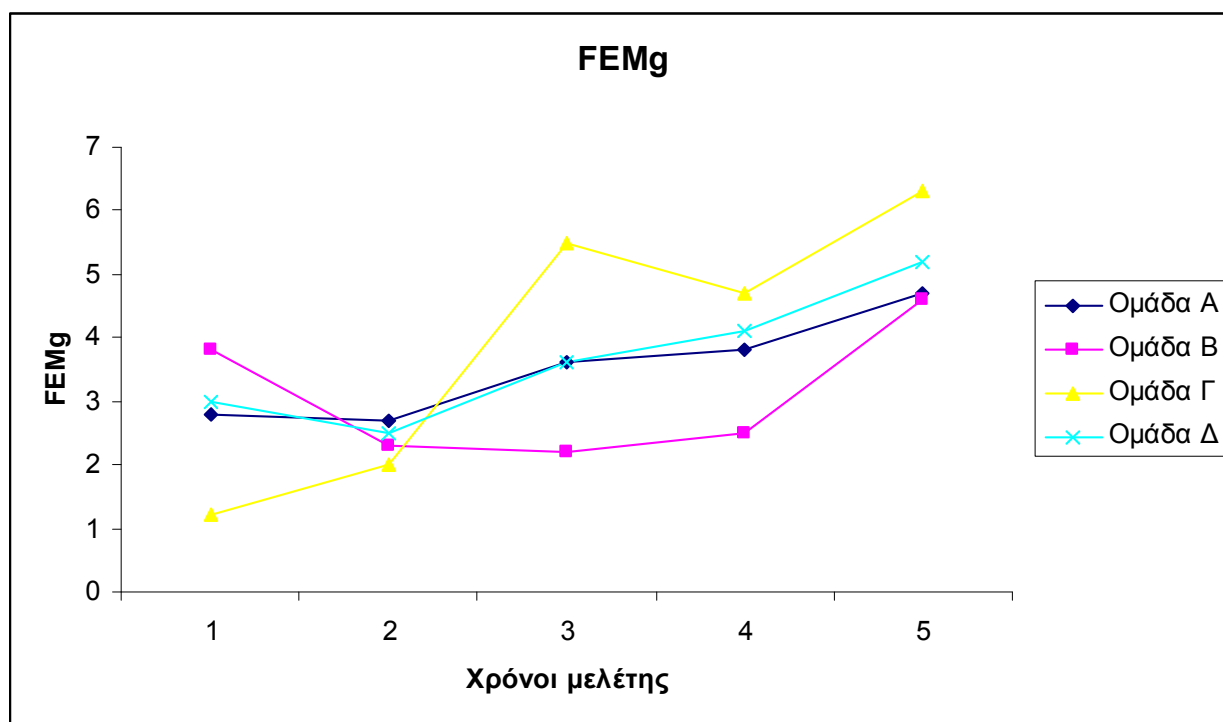
Πίνακας 9. Κλασματική απέκκριση νατρίου (FENa), φωσφόρου(FEP) και μαγνησίου(FEMg), και λόγος ασβεστίου ούρων προς κρεατινίνη ούρων (UCa/UCr)στις ομάδες μελέτης πρόωρων νεογνών ΗΚ<34 εβδομάδες. Ομάδα Α₁: KBN που λαμβάνουν αμινογλυκοσίδες (ΑΓ) (n=21), Ομάδα Β₁: ΛΒΝ που λαμβάνουν ΑΓ (n=20),Ομάδα Γ₁: KBN με ΑΓ(n=20),Ομάδα Δ₁: ΛΒΝ χωρίς ΑΓ(n=20)

| Ομάδα | Χρόνοι μελέτης | | | | | |
|----------------------|--|--|--|---|---|---|
| | 1 ^{ος} (3 ^η ημέρα) | 2 ^{ος} (7 ^η ημέρα) | 3 ^{ος} (14 ^η ημέρα) | 4 ^{ος} (36 ^η εβδομάδα ΔΗ) | 5 ^{ος} (40 ^η εβδομάδα ΔΗ) | |
| FENa (%) | A ₁ | 1,9±1,1*** | 0,9±0,5 | 0,61±0,3 | 0,64±0,3 | 0,77±0,5 |
| | B ₁ | 2,8±1,3* | 1,3±1,1* | 0,73±0,5 | 0,64±0,3 | 0,88±0,5 |
| | Γ ₁ | 1,1±0,6 | 0,7±0,3 | 0,61±0,2 | 0,57±0,2 | 0,52±0,3 |
| | Δ ₁ | 1,7±0,8 | 0,9±0,5 | 0,54±0,2 | 0,53±0,2 | 0,54±0,2 |
| | P | A ₁ vs Γ ₁ P<0,001, B ₁ vs Δ ₁ P<0,05 | B ₁ vs Γ ₁ ,Δ ₁ P<0,05 | | | B ₁ vs Δ ₁ P=0,06 |
| FEP (%) | A ₁ | 22±15 | 12±06 | 14±08 | 15±09 | 15±07 |
| | B ₁ | 19±14 | 16±12 | 16±06 | 20±13 | 18±10 |
| | Γ ₁ | 21±10 | 24±13 | 24±13** | 23±14 | 18±11 |
| | Δ ₁ | 26±17 | 16±09 | 16±09 | 22±12 | 17±08 |
| | P | | | A ₁ vs Γ ₁ P<0,01 | | |
| FEMg (%) | A ₁ | 2,8±1,4* | 2,7±1,8 | 3,6±2,0 | 3,8±2,8 | 4,7±2,9 |
| | B ₁ | 3,8±1,5** | 2,3±1,2 | 2,2±1,5 | 2,5±1,4 | 4,6±2,3 |
| | Γ ₁ | 1,2±0,6 | 2,0±1,2 | 5,5±2,8** | 4,7±2,6* | 6,3±3,1 |
| | Δ ₁ | 3,0±2,4 | 2,5±1,2 | 3,6±2,2 | 4,1±3,3 | 5,2±2,6 |
| | P | A ₁ ,B ₁ vs Γ ₁ P<0,01 | | B ₁ vs Γ ₁ P<0,01 | B ₁ vs Γ ₁ P<0,05 | |
| UCa/UCr mg/mg | A ₁ | 0,22±0,16* | 0,35±0,21** | 0,32±0,16 | 0,42±0,22 | 0,45±0,30 |
| | B ₁ | 0,27±0,16* | 0,19±0,10 | 0,21±0,13 | 0,26±0,19 | 0,40±0,23 |
| | Γ ₁ | 0,10±0,07 | 0,14±0,08 | 0,37±0,19 | 0,37±0,19 | 0,42±0,23 |
| | Δ ₁ | 0,19±0,39 | 0,16±0,12 | 0,29±0,22 | 0,43±0,34 | 0,40±0,22 |
| | P | A ₁ vs Γ ₁ P<0,05 B ₁ vs Δ ₁ P<0,05 | A ₁ vs Γ ₁ P< 0,01 | | | |

ΔΗ: διορθωμένη ηλικία=ηλικία κύησης συν ηλικία μετά τη γέννηση, * p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001

iv. Κλασματική απέκκριση Mg (FEMg)

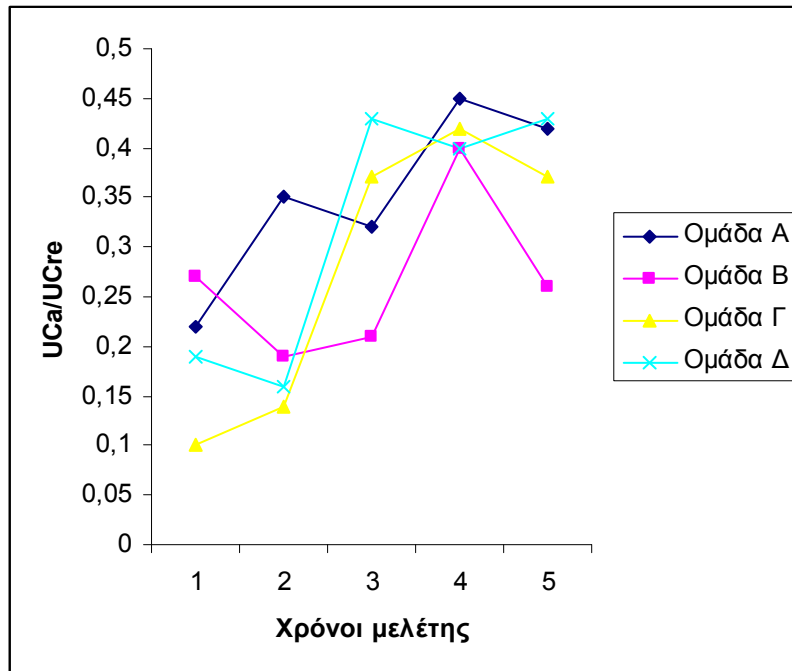
Οι τιμές FEMg ήταν σημαντικά υψηλότερες στις ομάδες των νεογνών που λάμβαναν ΑΓ (Α₁ και Β₁) συγκριτικά με τα νεογνά των ομάδων που δε λάμβαναν ΑΓ (Γ₁ και Δ₁ αντίστοιχα), μόνο όμως στον πρώτο χρόνο μελέτης ($p < 0,01$) (Πίνακας 9). Συγκεκριμένα η FEMg ήταν $2,8 \pm 1,4$ και $3,8 \pm 1,5$ στις ομάδες Α₁ και Β₁, ενώ $1,2 \pm 0,6$ και $3,0 \pm 2,4$ στις ομάδες Γ₁ και Δ₁ αντίστοιχα.



Σχήμα 8: Τιμές FEMg σε νεογνά ΗΚ<34 εβδομάδες

v. Νεφρική απέκκριση ασβεστίου (UCa/UCr)

Η νεφρική απέκκριση Ca έχει δειχθεί να αυξάνεται μετά τη 2^η εβδομάδα ζωής. Στο 1^ο χρόνο μελέτης παρατηρήθηκε υψηλότερη τιμή του λόγου UCa/UCr για τις ομάδες Α₁ και Β₁, σε σχέση με τους μάρτυρες ($p < 0,05$). Συγκεκριμένα, οι τιμές του UCa/UCr ήταν $0,22 \pm 0,16$ και $0,27 \pm 0,16$ στις ομάδες Α₁ και Β₁ και $0,1 \pm 0,07$ (ομάδα Γ₁) και $0,19 \pm 0,14$ (ομάδα Δ₁).



Σχήμα 9: Τιμές UCa/UCr σε νεογνά ΗΚ<34 εβδομάδες

2. ΠΡΟΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ ΗΚ>34 ΕΒΔΟΜΑΔΩΝ

Από 71 πρόωρα νεογνά κατάλληλα να συμμετέχουν στη μελέτη κατά τη διάρκεια της περιόδου των 2 χρόνων, συμφώνησαν οι γονείς των 63 να συμμετέχουν. 10 από αυτά τα νεογνά αποκλείστηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης γιατί στην πορεία δεν πληρούσαν τα κριτήρια και 53 συμπεριλήφθηκαν. 33 εξ αυτών έλαβαν θεραπευτική αγωγή με αμινογλυκοσίδες και 20 αποτέλεσαν τις ομάδες των μαρτύρων. Τα νεογνά με ΑΓ χωρίστηκαν σε ΚΒΝ και ΛΒΝ και αντίστοιχα χωρίστηκαν και τα νεογνά χωρίς ΑΓ. Τα κλινικά χαρακτηριστικά των 4 ομάδων των ΚΒΝ και ΛΒΝ της μελέτης απεικονίζονται στον Πίνακα 10, για τα οποία δεν υπήρξαν στατιστικές διαφορές. Τα μέγιστα και ελάχιστα επίπεδα των αμινογλυκοσιδών στον ορό στις δυο ομάδες ΚΒΝ και ΛΒΝ απεικονίζονται στον Πίνακα 11. Οι τιμές των επιπέδων στον ορό παρέμειναν εντός των θεραπευτικών ορίων.

Πίνακας 10: Κλινικά χαρακτηριστικά των πρόωρων νεογνών ΗΚ>34 εβδομάδες των ομάδων μελέτης Ομάδα Α₂: κανονικού βάρους νεογνά (ΚΒΝ) που έλαβαν αμινογλυκοσίδες (ΑΓ), Ομάδα Β₂: λιποβαρή νεογνά (ΛΒΝ) που έλαβαν ΑΓ, Ομάδα Γ₂: ΚΒΝ χωρίς ΑΓ, Ομάδα Δ₂: ΛΒΝ χωρίς ΑΓ.

| Χαρακτηριστικά | ΟΜΑΔΕΣ | | | |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Α ₂ (n=17) | Β ₂ (n=16) | Γ ₂ (n=10) | Δ ₂ (n=10) |
| Βάρος σώματος (kg) | 2,41 ± 0,35 | 1,81 ± 0,2 | 2,34 ± 0,22 | 1,77 ± 0,2 |
| Ηλικία κύησης (εβδ) | 35,4 ± 0,76 | 35,18 ± 0,61 | 35,23 ± 0,65 | 35,23 ± 0,6 |
| *ΣΑΔ βαθμού I, II | 4 | 1 | - | - |
| #ΜΑΘΠ > 3 ημέρες | - | 1 | - | - |
| **ΟΠΔ μετά 1 ^η εβδομάδα | - | - | - | - |
| Θηλασμός | 3 | 3 | 4 | 4 |
| ΑΝ θεραπεία (ημέρες) | 6,1 ± 2,2 | 5,8 ± 2,1 | - | - |
| Νετιλμικίνη | 9 | 11 | - | - |
| Γενταμικίνη | 4 | 3 | - | - |
| Αμικασίνη | 4 | 2 | - | - |
| Σήψη | 1 | 1 | - | - |

*ΣΑΔ: σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, #ΜΑΘΠ: αναπνευστήρας θετικής πίεσης

**ΟΠΔ: ολική παρεντερική διατροφή

Πίνακας 11: Μέγιστα και ελάχιστα επίπεδα αμινογλυκοσιδών στις δυο ομάδες πρόωρων νεογνών που λάμβαναν θεραπεία. Ομάδα A₂: κανονικού βάρους για ηλικία κύησης νεογνά (n=17), Ομάδα B₂: λιποβαρή για ηλικία κύησης νεογνά (n=16).

| ΑΓ | Επίπεδα (mcg/ml) | 3 ^η ημέρα | 3 ^η ημέρα | 7 ^η ημέρα | 7 ^η ημέρα | Θεραπευτικό εύρος |
|--------------------|-------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------|
| | | Ομάδα A ₂ | Ομάδα B ₂ | Ομάδα A ₂ | Ομάδα B ₂ | |
| αμικασίνη | Ελάχιστα (trough) | 5.2±0.2 | 5.5±0.4 | 6.4 ±0.2 | 5.8±0.4 | 5-10 |
| | Μέγιστα (peak) | 25± 5.0 | 26±6.0 | 23±4.0 | 25±5.0 | 20-30 |
| νετιλμικίνη | Ελάχιστα (trough) | 1.41 ± 0.62 | 1.0±0.3 | 1.2 ± 0.4 | 1.2±0.6 | 0.5-2 |
| | Μέγιστα (peak) | 7.1±1.8 | 7.2±2.4 | 7.5±1.8 | 7.6±2.4 | 6-10 |
| γενταμικίνη | Ελάχιστα (trough) | 1.7±0.2 | 1.5±0.3 | 1.2±0.7 | 1.3±0.4 | 0.5-2 |
| | Μέγιστα (peak) | 6.7±1.8 | 6.1±2.4 | 7.2±1.8 | 6.4±2.5 | 6-10 |

Παρόμοια ήταν και η πρόσληψη θερμίδων, πρωτεϊνών και ηλεκτρολυτών ανάμεσα στις 4 ομάδες, εκτός από τον πρώτο χρόνο όπου τα νεογνά των ομάδων των μαρτύρων (Γ₂ και Δ₂) έλαβαν μεγαλύτερα ποσοστά θερμίδων, πρωτεΐνης και μετάλλων. (Πίνακας 12)

Πίνακας 12: Βάρος σώματος και πρόσληψη θερμίδων, πρωτεΐνης, μετάλλων στις ομάδες μελέτης των πρόωρων νεογνών ΗΚ>34 εβδομάδες. Ομάδα Α₂: κανονικού βάρους νεογνά (ΚΒΝ) με αμινογλυκοσίδες (ΑΓ), Ομάδα Β₂: λιποβαρή νεογνά (ΛΒΝ) με ΑΓ, Ομάδα Γ₂: ΚΒΝ χωρίς ΑΓ, Ομάδα Δ₂: ΛΒΝ χωρίς ΑΓ.

| | Ομάδα | Χρόνοι μελέτης | | | |
|------------------------------|----------------|--|----------------------|---|-----------------|
| | | 3 ^η Ημέρα | 7 ^η Ημέρα | 14 ^η Ημέρα | 40 εβδομάδες ΔΗ |
| Βάρος Σώματος (kg) | A ₂ | 2,1±0,41 | 2,33±0,33 | 2,51±0,31 | 3,25±0,67 |
| | B ₂ | 1,63±0,24 | 1,83±0,22 | 2,04±0,23 | 2,55±0,2 |
| | Γ ₂ | 2,0±0,248 | 2,14±0,31 | 2,9±0,29 | 3,03±0,3 |
| | Δ ₂ | 1,58±0,24 | 1,67±0,24 | 1,95±0,13 | 2,7±0,35 |
| | P | A vs Γ p=NS B vs Δ p=NS | | | |
| Θερμίδες Kcal/d | A ₂ | 62,99±33,4 | 107,57±29,1 | 142,6±21,3 | 142,58±16,7 |
| | B ₂ | 65,08±22,5 | 134,36±23,5 | 156,09±17,5 | 141,8±18,7 |
| | Γ ₂ | 82,36±22,4 | 132,04±24,3 | 147±3,59 | 147,44±6,32 |
| | Δ ₂ | 96,8±30,4 | 151,63±36,8 | 153,27±27,9 | 143,15±23,6 |
| | P | A vs Γ p<0.05 B vs Δ p<0.05 | | A vs Γ p<0.05 | |
| Πρωτεΐνη g/d | A ₂ | 1,66±1,43 | 3,2±0,8 | 4,29±0,64 | 3,18±0,4 |
| | B ₂ | 1,62±1,03 | 4,1±0,61 | 4,6± 0,44 | 3,55±0,82 |
| | Γ ₂ | 2,45±0,66 | 3,57±0,38 | 4,2±0,44 | 3,5± 0,6 |
| | Δ ₂ | 2,67±0,84 | 3,71±0,7 | 4,03 ±,9 | 3,46±0,67 |
| | P | A vs Γ p<0.05 B vs Δ p<0.05 | | | |
| Na mmol/d | A ₂ | 0,85±0,78 | 1,69±0,75 | 2,57±0,21 | 1,76±0,1 |
| | B ₂ | 0,8±0,55 | 2,23±0,56 | 2,77±0,39 | 1,73±0,2 |
| | Γ ₂ | 1,42±0,38 | 2,26±0,94 | 2,55±0,23 | 1,57±0,3 |
| | Δ ₂ | 1,93±0,56 | 2,75±0,54 | 2,79±0,33 | 1,94±0,21 |
| | P | A ₂ vs Γ ₂ p<0.05 B ₂ vs Δ ₂ p<0.01 | | A ₂ vs Γ ₂ p<0.05 | |
| K mmol/d | A ₂ | 1,25± 1,05 | 2,58± 0,97 | 3,53± 0,27 | 3,49± 0,22 |
| | B ₂ | 1,05 ±0,9 | 3,11± 0,55 | 3,69± 0,42 | 3,38± 0,43 |
| | Γ ₂ | 1,92± 0,51 | 3,04± 0,64 | 3,6± 0,35 | 3,69 ±0,56 |
| | Δ ₂ | 2,63± 0,94 | 3,64± 0,91 | 3,54± 0,76 | 3,38± 0,5 |
| | P | B ₂ vs Δ ₂ p<0.05 | | | |
| Ca mg/d | A ₂ | 82,12±32,5 | 131,66 ±37,5 | 175,74± 38 | 128±29,5 |
| | B ₂ | 81,79±26,7 | 166,38± 27,7 | 195,16± 22,8 | 130± 6,83 |
| | Γ ₂ | 102,51±27,8 | 163,06± 29 | 183,33± 4,63 | 134,96±12,9 |
| | Δ ₂ | 117,15±39,6 | 178,47±42,8 | 184,95± 36,9 | 134,73± 28,1 |
| | P | B ₂ vs Δ ₂ p<0.05 | | | |
| P mg/d | A ₂ | 33,99± 28,4 | 69,75±17,6 | 88,14±26,7 | 63,14±7,36 |
| | B ₂ | 31,35± 23,1 | 80,69±20,1 | 97,16±11,9 | 64,36±2,82 |
| | Γ ₂ | 50,27± 13,5 | 80,37±15,1 | 93,04±3,36 | 67,12±6,59 |
| | Δ ₂ | 58,5±19,9 | 97,23±18,7 | 91,68±17 | 63,33±9,87 |
| | P | A ₂ vs Γ ₂ p<0.05 B ₂ vs Δ ₂ p<0.05 | | | |
| Mg mg/d | A ₂ | 6,25±4,01 | 14,23±3,6 | 18,75±1,5 | 12,21±1,19 |
| | B ₂ | 5,92±3,87 | 17,14±4,07 | 19,48±2,3 | 14±3,67 |
| | Γ ₂ | 10,24±2,78 | 16,3±2,9 | 17,83±1,4 | 12,61±0,75 |
| | Δ ₂ | 11,71±3,96 | 19,83±3,7 | 15,35±5,64 | 12,7±1,91 |
| | P | A vs Γ p<0.05 B vs Δ p<0.05 | | | |

Δείκτες ορού και ούρων

Κρεατινίνη ορού: Δεν παρατηρήθηκαν ιδιαίτερες διαφορές στα επίπεδα ορού κρεατινίνης τόσο στα ΛΒΝ όσο και στα ΚΒΝ κατά τη διάρκεια της μελέτης. Μόνη εξαίρεση μια στατιστικά σημαντική διαφορά στην τιμή της κρεατινίνης κατά το 2^ο χρόνο μελέτης (1 ημέρα μετά το τέλος της θεραπείας) που βρέθηκε υψηλότερη στην ομάδα Β₂ (ΛΒΝ με ΑΓ) συγκριτικά με την ομάδα Δ₂ (ΛΒΝ χωρίς ΑΓ). Αντίθετα στα κανονικού βάρους νεογνά που έπαιρναν ΑΓ η Κρε δεν διέφερε από εκείνη των μαρτύρων.

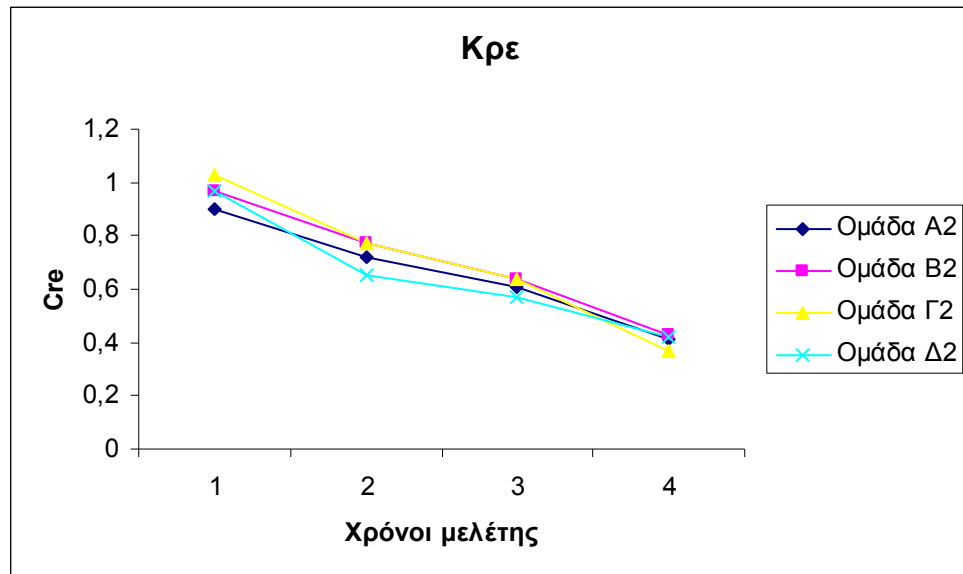
Πίνακας 13: Τιμές ορού της κρεατινίνης (Κρε), του φωσφόρου (Ρ) και του καλίου (Κ) στις ομάδες μελέτης των πρόωρων νεογνών ΗΚ>34 εβδομάδων. Ομάδα Α₂: κανονικού βάρους για ηλικία κύησης νεογνά (ΚΒΝ) που λάμβαναν αμινογλυκοσίδες (ΑΓ) (n=17), Ομάδα Β₂: λιποβαρή για ηλικία κύησης νεογνά που λάμβαναν ΑΓ (n=16), Ομάδα Γ₂: ΚΒΝ που δε λάμβαναν ΑΓ (n=10), Ομάδα Δ₂: ΛΒΝ που δε λάμβαναν ΑΓ (n=10)

| Ομάδα | Χρόνοι μελέτης | | | | |
|--------------------------|--|--|---|-----------------------------------|-----------|
| | 1 ^{ος} (3 ^η ημέρα) | 2 ^{ος} (7 ^η ημέρα) | 3 ^{ος} (14 ^η ημέρα) | 5 ^{ος} (40 εβδομάδες ΔΗ) | |
| Κρε ορού mg/dL | A ₂ | 0,9±0,12 | 0,72±0,12 | 0,61±0,4 | 0,41±0,06 |
| | B ₂ | 0,97±0,18 | 0,77±0,13 | 0,64±0,11 | 0,43±0,05 |
| | Γ ₂ | 1,03±0,14 | 0,77±0,13 | 0,64±0,09 | 0,37±0,04 |
| | Δ ₂ | 0,95±0,24 | 0,65±0,10 | 0,57±0,19 | 0,42±0,16 |
| | P | NS | B ₂ vs Δ ₂ ** Γ ₂ vs Δ ₂ * | | NS |
| P ορού mg/dl | A ₂ | 6,27±1,35 | 6,47±1,09 | 6,65±0,79 | 6,7±0,42 |
| | B ₂ | 5,18±1,18 | 6,55±1,07 | 7,24±0,78 | 6,77±0,49 |
| | Γ ₂ | 6,71±0,51 | 7,35±0,67 | 7,47±0,54 | 7,18±0,79 |
| | Δ ₂ | 6,58±0,59 | 7,08±1,12 | 7,38±0,49 | 6,97±0,57 |
| | P | | | | |
| Κ ορού mmol/L | A ₂ | 4,13±0,48 | 4,14±0,69 | 4,58±0,74 | 5,11±0,68 |
| | B ₂ | 4,06±0,48 | 4,54±0,62 | 4,94±0,44 | 5,38±0,43 |
| | Γ ₂ | 4,58±0,43 | 4,58±0,48 | 5,23±0,54 | 5,34±0,51 |
| | Δ ₂ | 4,44±0,55 | 4,76±0,85 | 5,71±0,27 | 5,19±0,34 |
| | P | | | | |

* p<0,05

**p<0,01

***p<0,001



Σχήμα 10: Τιμές Κρε ορού για πρόωρα ΗΚ>34 εβδομάδες στη διάρκεια της μελέτης (2^{ος} χρόνος: Β2 vs Δ2 p<0,01)

Ηλεκτρολύτες ορού και ουρικό οξύ ορού: Σημαντικές διαφορές δεν παρατηρήθηκαν στα επίπεδα Κ, Na, Ca, Mg ούτε και στις τιμές του UA (Πίνακας 14).

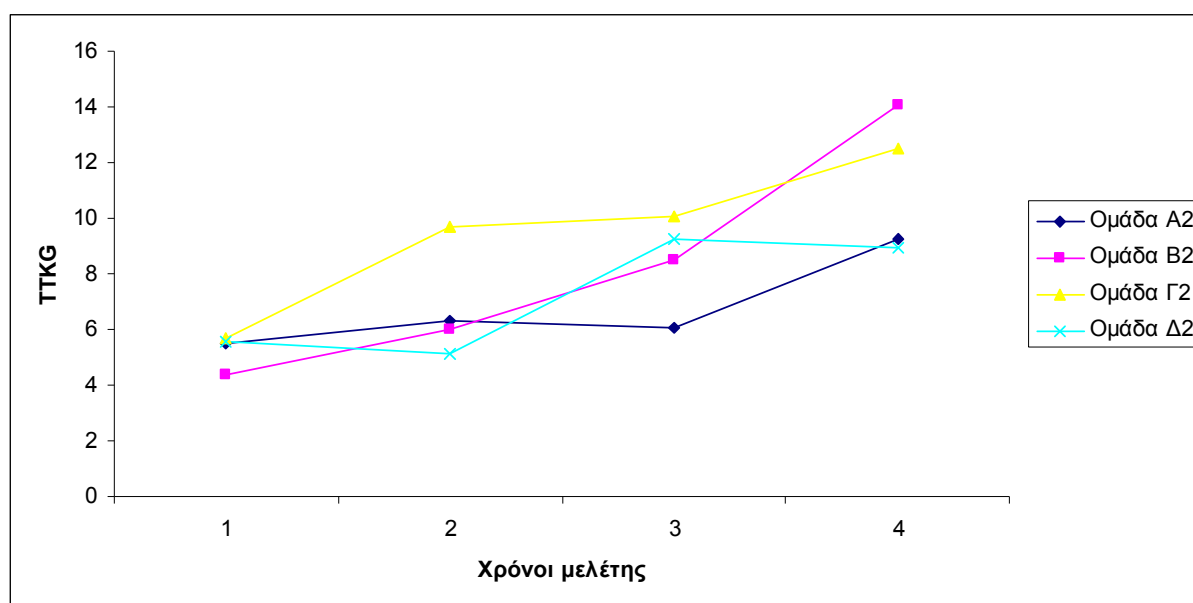
Πίνακας 14: Τιμές ορού του νατρίου (Na ορού), ασβεστίου (Ca ορού), μαγνησίου (Mg ορού) και ουρικού οξέος (UA ορού) στις ομάδες μελέτης των πρόωρων νεογνών ΗΚ>34 εβδομάδων. Ομάδα Α₂: κατάλληλου βάρους για την ηλικία κύησης νεογνά (ΚΒΝ) που λαμβάνουν αμινογλυκοσιδές (ΑΓ) (n=17), Ομάδα Β₂: λιποβαρή για την ηλικία κύησης νεογνά (ΛΒΝ) που λαμβάνουν ΑΓ (n=16), Ομάδα Γ₂: ΚΒΝ με ΑΓ (n=10), Ομάδα Δ₂: ΛΒΝ χωρίς ΑΓ (n=10)

| | Ομάδα | Χρόνοι μελέτης | | | |
|--------------|----------------|--|--|---|---|
| | | 1 ^{ος} (3 ^η ημέρα) | 2 ^{ος} (7 ^η ημέρα) | 3 ^{ος} (14 ^η ημέρα) | 4 ^{ος} (40 ^η εβδομάδα ΔΗ) |
| Na mmol/L | A ₂ | 142,94±4,04 | 140,76±2,75 | 139,12±2,34 | 138,67±0,81 |
| | B ₂ | 141,81±2,48 | 139,69±1,45 | 138,27±1,62 | 138,08±2,53 |
| | Γ ₂ | 143,5±2,37 | 140,6±2,32 | 138,7±2,26 | 138,78±1,09 |
| | Δ ₂ | 139,67±3,74 | 138±1,93 | 136,38±2,5 | 138,29±1,11 |
| | P | NS | NS | | |
| Ca mg/dl | A ₂ | 8,62±0,97 | 9,5±0,39 | 10,06±0,71 | 10,12±0,62 |
| | B ₂ | 9,28±1,23 | 9,43±0,86 | 9,9±0,68 | 10,16±0,41 |
| | Γ ₂ | 8,22±0,69 | 9,43±1,25 | 10,1±0,34 | 10,04±0,41 |
| | Δ ₂ | 8,54±0,89 | 9,82±0,77 | 10,27±0,52 | 10,07±0,55 |
| | P | NS | | | |
| Mg mg/dl | A ₂ | 1,76±0,25 | 1,69±0,22 | 1,68±0,21 | 2,07±1,29 |
| | B ₂ | 1,74±0,19 | 1,64±0,19 | 1,65±0,25 | 1,73±0,13 |
| | Γ ₂ | 1,91±0,16 | 1,88±0,15 | 1,9±0,27 | 1,8±0,09 |
| | Δ ₂ | 1,8±0,18 | 1,83±0,13 | 1,79±0,11 | 1,8±0,11 |
| | P | | | | |
| UA mg/dl | A ₂ | 3,45±1,58 | 2,07±0,92 | 1,68±0,51 | 1,61±0,36 |
| | B ₂ | 4,03±2,05 | 1,58±0,34 | 1,58±0,39 | 1,67±0,42 |
| | Γ ₂ | 3,48±1,14 | 1,73±0,33 | 1,77±0,42 | 1,8±0,72 |
| | Δ ₂ | 2,97±2,21 | 1,66±0,64 | 1,83±0,56 | 1,84±0,41 |
| | P | NS | NS | NS | |

Παράμετροι ούρων

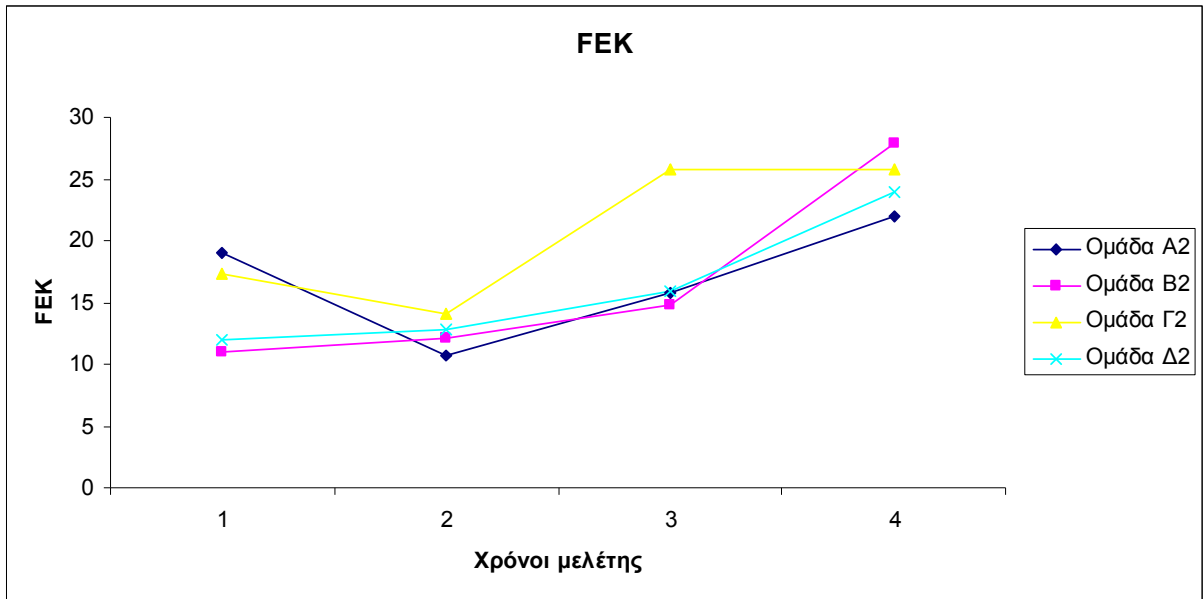
ι. Απέκκριση Κ

Η ΤΤΚΓ ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα Β₂ ($p < 0,05$) σε σύγκριση με τις ομάδες Α₂, Γ₂ και Δ₂ κατά τον πρώτο χρόνο μελέτης, αλλά στους επόμενους χρόνους αυξήθηκε βαθμιαία (Σχήμα 11, Πίνακας 15), στοιχείο που παρατηρήθηκε και στα ΛΒΝ με ΑΓ ΗΚ < 34 εβδομάδες. Στον τελευταίο χρόνο μελέτης δεν παρατηρήθηκε η αντίστοιχη στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές της ΤΤΚΓ στα νεογνά της ομάδας Β₂ συγκρινόμενη τόσο με την ομάδα Δ₂ (ΛΒΝ χωρίς ΑΓ), όσο και με τα ΚΒΝ της ομάδας Α₂, όσο και της ομάδας Γ₂.



Σχήμα 11: Τιμές ΤΤΚΓ για νεογνά ΗΚ > 34 εβδομάδες

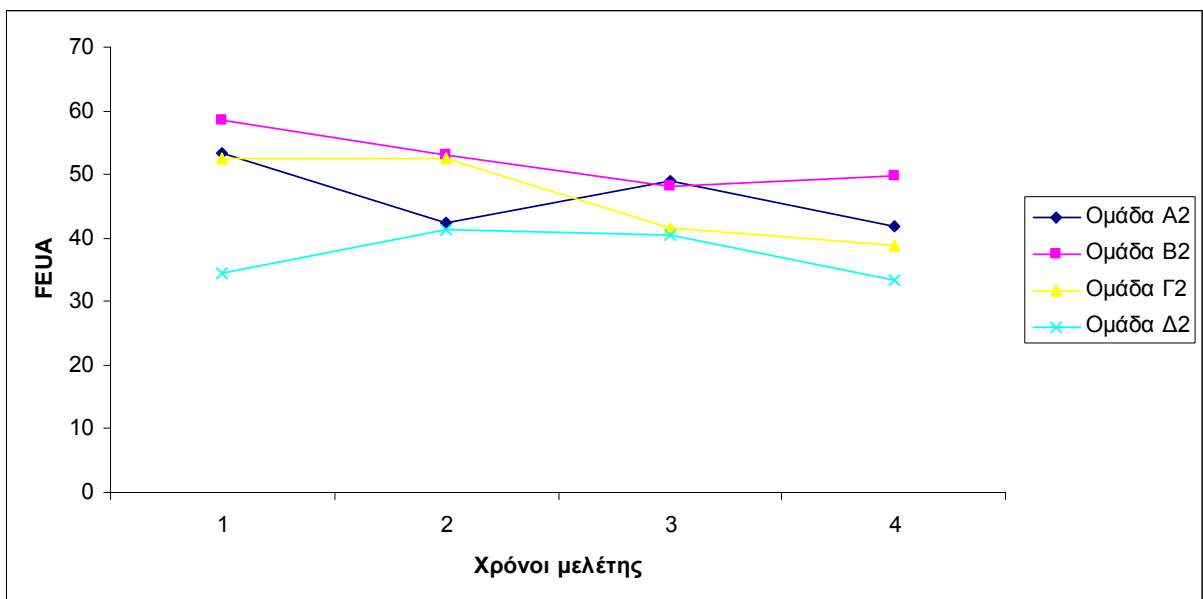
Η FeK εμφάνισε στατιστικά σημαντική διαφορά κατά τον 3^ο χρόνο της μελέτης, με τα νεογνά της ομάδας Γ₂ (ΚΒΝ χωρίς ΑΓ) να παρουσιάσουν υψηλότερη τιμή απέκκρισης Κ, συγκριτικά και με τις 3 άλλες ομάδες. (Πίνακας 15, Σχήμα 12)



Σχέδιο 12: Τιμές FeK για νεογνά ΗΚ>34 εβδομάδες

ii. Κλασματική απέκκριση Ουρικού οξέος (FEUA)

Η FeUA ήταν σταθερά αυξημένη στα νεογνά της ομάδας Β₂ (λιποβαρή νεογνά με ΑΓ) σε όλους τους χρόνους της μελέτης και ειδικά κατά τον 1^ο χρόνο και τον τελευταίο, στις 40 εβδομάδες ΔΗ (Σχήμα 13). Ειδικά, κατά τη σύγκριση των νεογνών της ομάδας Β₂ με τα νεογνά της ομάδας Δ₂ (μάρτυρες), παρατηρείται μια τάση αυξημένης απέκκρισης στην ομάδα που έλαβε τη φαρμακευτική αγωγή ($49,85 \pm 10,9$ έναντι $33,49 \pm 10,3$ της ομάδας μαρτύρων στον 4^ο χρόνο) ($p=0,06$) (Πίνακας 15).



Σχήμα 13: Τιμές FeUA (%) για νεογνά ΗΚ>34 εβδομάδες

Πίνακας 15. Κλασματική απέκκριση K (FeK), διασωληναριακή κλίση K (TTKG) και κλασματική απέκκριση ουρικού οξέος(FeUA)στην περίοδο μελέτης των νεογνών. Ομάδα A₂: κανονικού βάρους νεογνά (KBN) που λαμβάνουν αμινογλυκοσίδες(ΑΓ) (n=17), Ομάδα B₂: λιποβαρή νεογνά (ΛBN) που λαμβάνουν αμινογλυκοσίδες (n=16),Ομάδα Γ₂: KBN που δε λαμβάνουν ΑΓ(n=10),Ομάδα Δ₂ : ΛBN που δε λαμβάνουν ΑΓ (n=10).

| | Ομάδες | 1 ^{ος} (3 ^η ημέρα) | 2 ^{ος} (7 ^η ημέρα) | 3 ^{ος} (14 ^η ημέρα) | 4 ^{ος} (40 ^η εβδομάδα ΔΗ) |
|-----------------|----------------|--|--|--|--|
| FeK (%) | A ₂ | 19,02±14,8 | 10,67±6,17 | 15,74±7,22 | 21,94±11,6 |
| | B ₂ | 11,00±4,64 | 12,06±3,59 | 14,75±8,77 | 27,85±10,6 |
| | Γ ₂ | 17,26±4,44 | 14,11±5,92 | 25,84±8,25 | 25,84±13,8 |
| | Δ ₂ | 11,97±3,3 | 12,85±7,29 | 15,89±5,23 | 23,98±10,3 |
| | P | B ₂ vs Γ ₂ p<0.05 | NS | A ₂ vs Γ ₂ p<0.05, B ₂ vs Γ ₂ p<0,01 Γ ₂ vs Δ ₂ p<0.05 | NS |
| TTKG | A ₂ | 5,49±2,64 | 6,29±5,15 | 6,09±3,26 | 9,23±4,35 |
| | B ₂ | 4,38±2,52 | 6,00±2,58 | 8,52±4,65 | 14,08±3,74 |
| | Γ ₂ | 5,68±1,63 | 9,67±7 | 10,04±4,54 | 12,52±4,17 |
| | Δ ₂ | 5,56±2,29 | 5,13±1,23 | 9,27±2,71 | 8,96±4,79 |
| | P | B ₂ vs A ₂ , Γ ₂ , Δ ₂ P<0,05 | | | B ₂ vs Δ ₂ ,P=NS |
| FeUA (%) | A ₂ | 53,41±20,8 | 42,5±14,7 | 49,00±28,7 | 41,96±13,5 |
| | B ₂ | 58,81±25,6 | 53,17±15,1 | 48,26 ±22 | 49,85±13,1 |
| | Γ ₂ | 52,2±42,7 | 52,63±25,7 | 41,6±15,5 | 38,7±13,4 |
| | Δ ₂ | 34,56±36 | 41,39±19,6 | 40,39±10,3 | 33,49±10,9 |
| | P | NS | NS | B ₂ vs Δ ₂ P=NS | B ₂ vs Δ ₂ p=0.06 |

ΔΗ: διορθωμένη ηλικία=ηλικία κύησης συν ηλικία μετά τη γέννηση

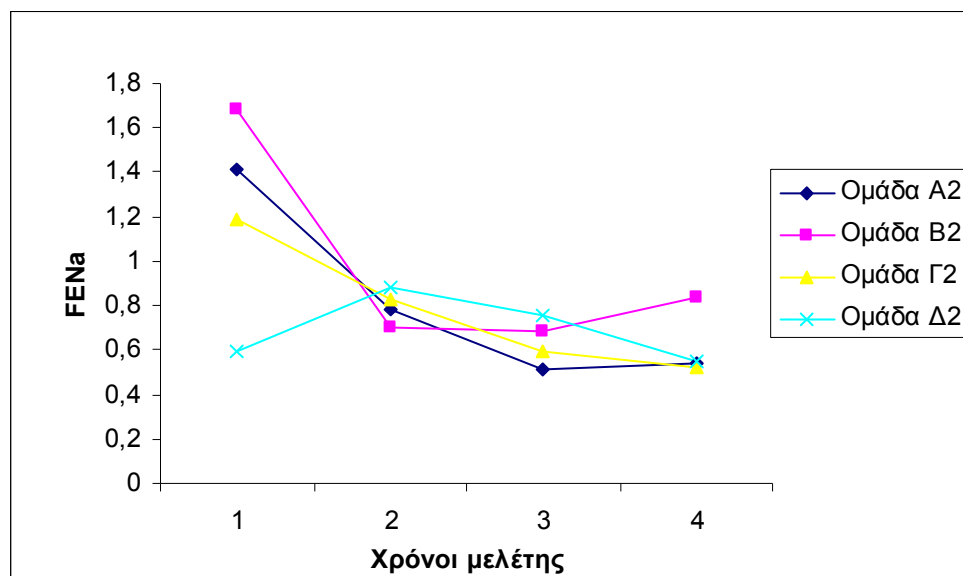
iii. Κλασματική απέκκριση Na

Η FeNa ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στα νεογνά της ομάδας B₂ συγκριτικά με τα νεογνά της ομάδας Δ₂ κατά τον 1^ο χρόνο μελέτης (Πίνακας 16), η διαφορά αυτή όμως αποκαταστάθηκε στους επόμενους χρόνους (Σχήμα 14). Στατιστικά σημαντική διαφορά στον 4^ο χρόνο παρατηρήθηκε ανάμεσα στα νεογνά της A₂ και της B₂ ομάδας (0,54±0,29 και 0,84 ±0,41 αντίστοιχα, p<0,05).

Πίνακας 16. Κλασματική απέκκριση νατρίου (FeNa), φωσφόρου(FeP) και μαγνησίου(FeMg), και λόγος ασβεστίου ούρων προς κρεατινίνη ούρων (UCa/UCr)στις ομάδες μελέτης πρόωρων νεογνών. Ομάδα A₂: κανονικού βάρους νεογνά (KBN) που λαμβάνουν αμινογλυκοσίδες (ΑΓ) (n=17), Ομάδα B₂: λιποβαρή νεογνά (ΛBN) που λαμβάνουν ΑΓ (n=16),Ομάδα Γ₂: KBN με ΑΓ(n=10),Ομάδα Δ₂: ΛBN χωρίς ΑΓ(n=10)

| Ομάδα | Χρόνοι μελέτης | | | | |
|---------------|--|--|---|---|------------|
| | 1 ^{ος} (3 ^η ημέρα) | 2 ^{ος} (7 ^η ημέρα) | 3 ^{ος} (14 ^η ημέρα) | 4 ^{ος} (40 ^η εβδομάδα ΔΗ) | |
| FeNa (%) | A ₂ | 1,41±0,97 | 0,78±0,37 | 0,51±0,32 | 0,54±0,29 |
| | B ₂ | 1,68±1,31 | 0,70±0,52 | 0,68±0,42 | 0,84 ±0,41 |
| | Γ ₂ | 1,19±0,72 | 0,83±0,43 | 0,59±0,23 | 0,52±0,34 |
| | Δ ₂ | 0,59±0,55 | 0,88±0,75 | 0,76±0,31 | 0,55±0,33 |
| | P | B ₂ vs Δ ₂ P<0,05 | | B ₂ vs A ₂ P<0,05 | |
| FeP (%) | A ₂ | 15,74±11,6 | 10,98±3,55 | 14,79±8,57 | 12,53±6,79 |
| | B ₂ | 15,32±11,6 | 12,65±6,74 | 15,79±6,77 | 17,35±9,44 |
| | Γ ₂ | 20,02±7,96 | 15,05±5,67 | 22,48± 10,4 | 19,19±11,9 |
| | Δ ₂ | 8,1±6,14 | 12,76±7,41 | 14,64±9,87 | 11,93±6,54 |
| | P | NS | | NS | |
| FeMg (%) | A ₂ | 2,05±1,6 | 2,10±0,98 | 3,97±2,76 | 5,88±3,45 |
| | B ₂ | 1,62±1,16 | 1,99±0,87 | 2,18±1,1 | 5,69±2,56 |
| | Γ ₂ | 2,36±3,44 | 1,53±0,97 | 4,49±3,04 | 6,54±3,69 |
| | Δ ₂ | 1,73±2,46 | 3,47±3,21 | 3,77±1,91 | 6,49±2,98 |
| | P | NS | | NS | |
| UCa/UCr mg/mg | A ₂ | 0,15±0,1 | 0,39±0,37 | 0,4±0,35 | 0,69±0,58 |
| | B ₂ | 0,2±0,28 | 0,14±0,09 | 0,22±0,1 | 0,58±0,27 |
| | Γ ₂ | 0,2±0,28 | 0,12±0,08 | 0,31±0,17 | 0,59±0,37 |
| | Δ ₂ | 0,06±0,02 | 0,27±0,24 | 0,40±0,28 | 0,61±0,35 |
| | P | A ₂ vs B ₂ P< 0,05 | | | |

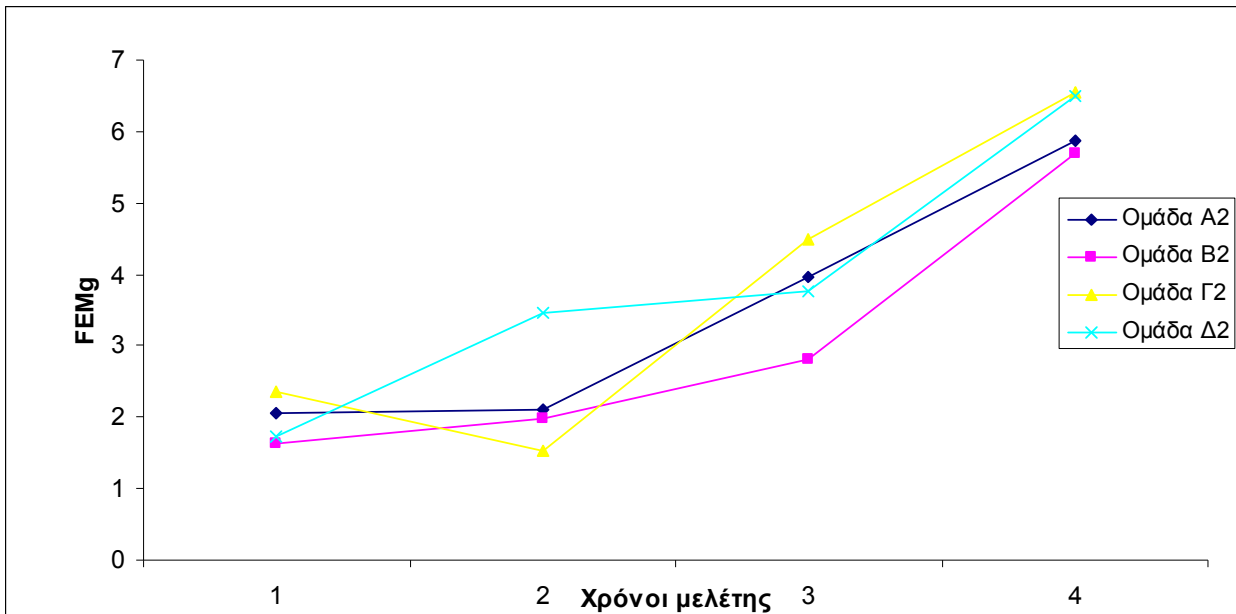
*ΔΗ: διορθωμένη ηλικία



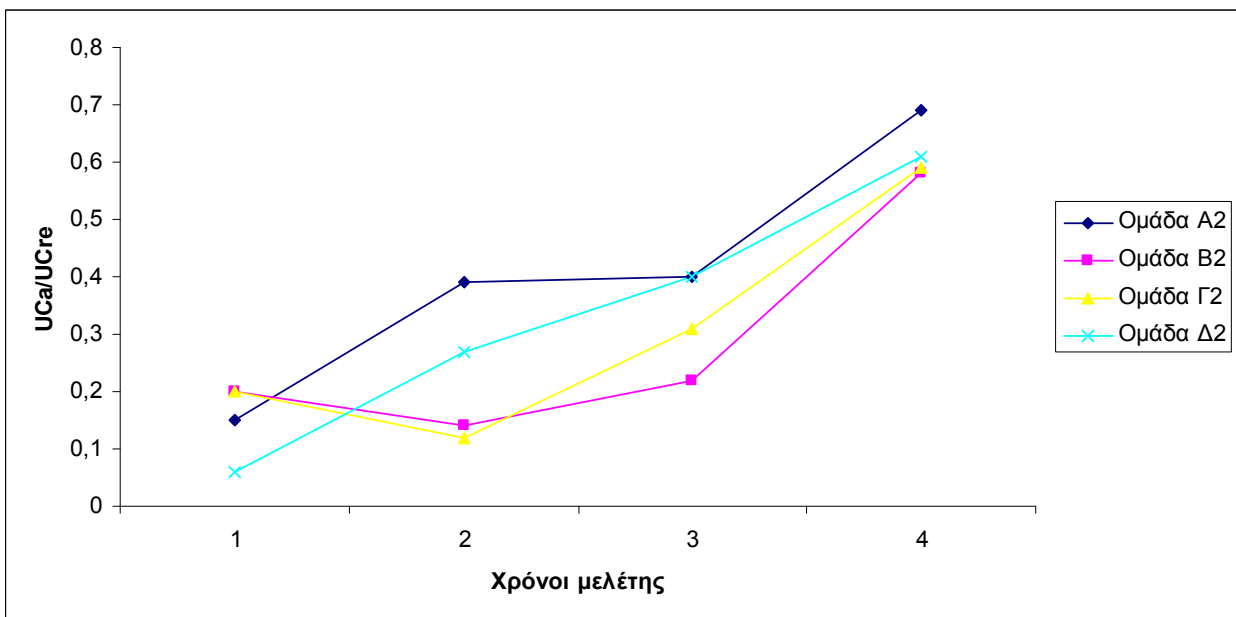
Σχήμα 14: Τιμές FeNa για νεογνά ΗΚ>34 εβδομάδες (1^{ος} χρόνος: B₂ vs Δ₂ p<0,05)

iv. Κλασματική απέκκριση Mg και Ca

Δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστική διαφορά στις τιμές τόσο της FeMg, (Πίνακας 16, Σχήμα 15) καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Οι τιμές του λόγου UCa/UCr ήταν παρόμοιες στις 4 ομάδες (Σχήμα 16), εκτός από τη σύγκριση των KBN με ΑΓ (ομάδα Α₂) με τα ΔΒΝ με ΑΓ (ομάδα Β₂) στον 2^ο χρόνο μελέτης ($0,39 \pm 0,37$ και $0,14 \pm 0,09$ αντίστοιχα, $p < 0,05$) (Πίνακας 16).



Σχήμα 15: Τιμές της FeMg σε νεογνά ΗΚ>34 εβδομάδες



Σχήμα 16: Τιμές UCa/UCr σε νεογνά ΗΚ>34 εβδομάδες

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη αυτή σχεδιάστηκε να απαντήσει στο ερώτημα εάν η σπειραματική και σωληναριακή ωρίμανση διαφέρει στα λιποβαρή νεογνά συγκριτικά με εκείνα κανονικού βάρους καθώς και ποιά είναι η επίδραση των πιο συχνά χορηγουμένων δυνητικά νεφροτοξικών φαρμάκων, των αμινογλυκοσιδών, πάνω στην νεφρική λειτουργία. Επιπλέον λήφθηκε υπόψη ο χρόνος της ανατομικής ωρίμανσης του νεφρού με την ολοκλήρωση των λειτουργικών τους μονάδων των νεφρώνων έτσι ώστε τα νεογνά της μελέτης ταξινομήθηκαν ηλικιακά σε εκείνα με ΗΚ> 34 και σε εκείνα με ΗΚ<34 εβδομάδες.

Η παρούσα μελέτη κατέδειξε σημαντικές διαφορές τόσο στην σπειραματική όσο και στην σωληναριακή λειτουργία οι οποίες μάλιστα σχετίστηκαν με την ηλικία κύησης καθώς και με τη χορήγηση των αμινογλυκοσιδών.

1. Νεογνά με ΗΚ< 34 εβδομάδες

Σπειραματική λειτουργία

Έχει αποδειχθεί ότι οι διαδοχικοί προσδιορισμοί της Κρε ορού στη νεογνική περίοδο αποτελούν έναν αξιόπιστο δείκτη της νεφρικής λειτουργίας, καθώς αυτή αντανακλά τη ΝΣΔ. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι οι τιμές της Κρε ορού στα ΛΒΝ πρόωρα με μια μέση ηλικία κύησης 32,6 εβδομάδων που δεν έλαβαν αμινογλυκοσίδες μεταγεννητικά, ήταν παρόμοιες με εκείνες των ΚΒΝ πρόωρων, που επίσης δεν έπαιρναν αμινογλυκοσίδες, σε όλους τους χρόνους μελέτης. Οι τιμές της Κρε ορού παρουσίασαν μια φυσιολογική πτώση μετά τη γέννηση στα νεογνά της ομάδας των ΛΒΝ, ακολουθώντας μια παρόμοια πορεία με αυτή των νεογνών των ομάδων των ΚΒΝ. Οι τιμές της Κρε ορού σε αυτές τις ομάδες ήταν παρόμοιες με αυτές που παρουσιάστηκαν πρόσφατα από τους Gallini et al σε πρόωρα νεογνά¹⁷. Συγκεκριμένα οι Gallini et al μελέτησαν τη νεφρική λειτουργία 83 πρόωρων νεογνών ΗΚ≤32 εβδομάδων και κατέγραψαν, μεταξύ άλλων, τις τιμές Κρε ορού. Σε 28 πρόωρα νεογνά ΗΚ=31-32 εβδομάδες οι τιμές Κρε κυμάνθηκαν από 1,15mg/dl τη 2^η με 3^η ημέρα ζωής έως 0,4 mg/dl την 8^η εβδομάδα ζωής. Στην παρούσα μελέτη, για τα ΚΒΝ η Κρε ορού κυμάνθηκε από 1,09 mg/dl την 3^η ημέρα ζωής έως 0,37 mg/dl στους 2 μήνες ζωής, ενώ για τα ΛΒΝ, από 1,15 mg/dl έως 0,37 mg/dl. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν, είτε ότι η σπειραματική λειτουργία δεν επηρεάζεται σε αυτή την ομάδα των ΛΒΝ έως το δεύτερο μήνα της ζωής τους, είτε ότι μπορεί να λαμβάνει χώρα μια αντιρροπιστική διαδικασία υπερτροφίας ή επιταχυνόμενης νεφρικής ανάπτυξης³¹⁶. Πρόσφατα ανακοινώθηκε από τους Hotura et al ότι τα περισσότερα πρόωρα ΛΒΝ παρόμοιας ΗΚ με της μέσης τιμής της παρούσας μελέτης, (συγκεκριμένα ΗΚ=31-36

εβδομάδων) παρουσίασαν επιταχυνόμενη νεφρική ανάπτυξη στους πρώτους μήνες ζωής, η οποία καθορίστηκε από υπερηχογραφικές μετρήσεις.³¹⁷ Ανάλογα συμπεράσματα προέκυψαν και από τη μελέτη των Giargros et al, κατά την οποία καταγράφηκε το μήκος των νεφρών 197 ΛΒΝ και 115 ΚΒΝ ΗΚ=36-41 εβδομάδων. Παρατηρήθηκε ότι ενώ αρχικά οι νεφροί των ΛΒΝ ήταν μικρότεροι, οι διαστάσεις τους είχαν εξισωθεί τον 3^ο μήνα ζωής και παρέμειναν συγκρίσιμες έως το 2^ο χρόνο ζωής οπότε και έληξε ο χρόνος παρακολούθησής τους³¹⁸.

Λίγα βιβλιογραφικά δεδομένα υπάρχουν όσον αφορά την ωρίμανση της νεφρικής λειτουργίας των πρόωρων ΛΒΝ. Υπάρχει μόνο μια δημοσιευμένη μελέτη στην οποία δεν παρουσιάστηκε καμία διαφορά στην Κρε ορού ανάμεσα στις δύο ομάδες των πρόωρων ΚΒΝ και ΛΒΝ κατά τη διάρκεια των 2 πρώτων εβδομάδων ζωής, ενώ η εκτιμηθείσα ΝΣΔ, βάση τύπου, ήταν χαμηλότερη στα ΛΒΝ στην ίδια χρονική περίοδο³¹⁹. Πειραματικές μελέτες σε ποντικούς έδειξαν ότι η ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης συνοδεύεται από ένα έλλειμμα νεφρώνων που δεν μπορεί πλήρως να αντισταθμιστεί τις πρώτες εβδομάδες μετά τη γέννηση, παρά την αντισταθμιστική υπερτροφία, και ότι η νεφρική λειτουργία συνολικά επηρεάζεται.³²⁰ Στην παραπάνω μελέτη είναι πολύ ενδιαφέρον το εύρημα ότι δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη νεφρική επίδραση της ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης, είτε η καθυστέρηση προκλήθηκε από μερική περιόδεση της μητριαίας αρτηρίας, είτε από στέρηση πρωτεΐνης της μητέρας³²⁰. Άλλοι συγγραφείς μελετώντας χοιρίδια έδειξαν την επηρεασμένη εκκριτική ικανότητα των ΛΒ συγκριτικά με τα ΚΒ ζώα στην άμεση μεταγεννητική περίοδο³²¹. Στα ΛΒ ζώα βρέθηκε χαμηλότερη ΝΣΔ και μια τάση για υψηλότερες τιμές FeNa.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι τα πρόωρα ΛΒΝ ΗΚ=31-34 εβδομάδων που έλαβαν ΑΓ κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών μετά τη γέννηση παρουσίασαν υπολογίσιμα υψηλότερες τιμές Κρε ορού δυο μήνες αργότερα, σε ΔΗ 40 εβδομάδων. Αυτή η ομάδα των νεογνών είχε 21% υψηλότερα επίπεδα Κρε ορού, συγκριτικά όχι μόνο με τα ΛΒΝ που δε λάμβαναν ΑΓ, αλλά και με τα ΚΒΝ που δεν έλαβαν θεραπεία με ΑΓ. Στην άμεση μεταγεννητική περίοδο, η ΝΣΔ βασίζεται στη λειτουργία των μυελικών νεφρώνων, οι οποίοι είναι ώριμοι και δέχονται το μεγαλύτερο τμήμα της νεφρικής αιματικής ροής. Οι πιο πρόσφατα σχηματιζόμενοι νεφρώνες του εξωτερικού τμήματος του φλοιού, έχουν τη μικρότερη συνεισφορά⁴⁴. Έχει δειχθεί ότι η χορήγηση ΑΓ αμέσως μετά τη γέννηση, επηρεάζει κυρίως τη λειτουργία των μυελικών νεφρώνων²⁹⁵. Οποιαδήποτε βλάβη σε αυτή την περιοχή κατά τις πρώτες ημέρες ζωής μπορεί να αντισταθμιστεί από την επακόλουθη ανάπτυξη των πιο επιφανειακών νεφρώνων²⁹⁵. Θα μπορούσε να υποθέσει κανείς, ότι καθώς τα πρόωρα ΛΒΝ έχουν πιθανόν μικρότερο αριθμό επιφανειακών νεφρώνων, δεν είναι σε θέση να αντισταθμίσουν την επηρεασμένη νεφρική λειτουργία που προκλήθηκε από τη χορήγηση ΑΓ.

Υψηλότερη τιμή της Κρε ορού στα ΛΒΝ που έλαβαν ΑΓ, συγκριτικά με τις άλλες ομάδες παρατηρήθηκε όχι πρώιμα κατά τη χορήγηση ΑΓ, αλλά αργότερα στις 36 εβδομάδες ΔΗ. Αυτό το εύρημα δεν εκπλήσσει, καθώς στα πρόωρα νεογνά με ΗΚ<34 εβδομάδες ο σχηματισμός

νέων νεφρώνων συνεισφέρει στη νεφρική λειτουργία και μπορεί να αντισταθμίσει αρχικά την όποια δυσλειτουργία των νεφρών. Μετά την ολοκλήρωση της νεφρογένεσης (36 εβδομάδες ΗΚ) παρατηρείται φυσιολογικά μια ταχεία μείωση της τιμής της Κρε ορού⁴⁴. Τα ΛΒΝ πρόωρα της παρούσας μελέτης των οποίων η νεφρική λειτουργία είχε επηρεαστεί από τη χορήγηση ΑΓ, μπορεί επίσης να είχαν χαμηλότερο αριθμό νεφρώνων ως αποτέλεσμα της ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης. Επιπρόσθετα, μια άμεση ανεπιθύμητη επίδραση των αμινογλυκοσιδών στη διαδικασία της νεφρογένεσης δεν μπορεί να αποκλεισθεί από αυτή την ομάδα. Υπάρχουν ευρήματα από πειραματικές μελέτες ότι η χορήγηση γενταμικίνης κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης προκαλεί μειωμένη νεφρογένεση στο έμβryo. Οι Gilbert et al παρατήρησαν ότι η χορήγηση γενταμικίνης σε εγκυμονούσα ποντίκια, κατά την περίοδο της εμβρυικής νεφρογένεσης, οδήγησε σε μείωση του τελικού αριθμού νεφρώνων κατά 20%³²². Έχει δειχθεί σε προηγούμενη μελέτη η επίδραση των αμινογλυκοσιδών στις τιμές της Κρε ορού τις πρώτες 10 ημέρες ζωής σε πρόωρα νεογνά ΗΚ=32-33 εβδομάδων, ενώ δε φαίνεται να επηρεάζονται οι αντίστοιχες τιμές Κρε των τελειομήνων νεογνών.³¹¹

Λόγω των ανωτέρω παραγόντων, στα νεογνά αυτά φαίνεται ότι δεν κατέστη δυνατή η φυσιολογική πτώση της Κρε που παρατηρήθηκε στις άλλες ομάδες.

Σωληναριακή λειτουργία

Διαταραχές διαπιστώθηκαν στην απέκκριση Κ, Ua, P και Na

ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ Κ

Η FEK και η TTKG είναι δυο χρήσιμοι δείκτες ρύθμισης των επιπέδων Κ από το νεφρό. Η FEK θεωρείται δείκτης εκτίμησης της νεφρικής μεταφοράς του Κ κατά μήκος όλου του νεφρώνα και επηρεάζεται από τη ΝΣΔ. Η TTKG, η οποία δεν επηρεάζεται από τη ΝΣΔ και αντανακλά την έκκριση του Κ στους φλοιώδεις νεφρώνες, μπορεί να αποτελεί έναν καλύτερο δείκτη έκκρισης του Κ κατά τη διάρκεια της νεογνικής περιόδου.¹³⁹

Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που ερευνά τιμές TTKG σε ΛΒΝ. Τα ΛΒΝ της παρούσας μελέτης που δεν έλαβαν ΑΓ, εμφάνισαν συγκρινόμενες τιμές TTKG με τα ΚΒΝ σε όλους τους χρόνους μελέτης. Οι τιμές TTKG ήταν επίσης παρόμοιες με εκείνες που αναφέρονται σε παλαιότερη μελέτη ομάδας 7 προώρων νεογνών με μέση ΗΚ 32 εβδομάδες.¹³⁹ Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι η TTKG στα πρόωρα νεογνά κανονικά αυξάνει βαθμιαία κατά τη διάρκεια των πρώτων μεταγεννητικών εβδομάδων και μετά διπλασιάζει την τιμή του, από την πρώτη στην όγδοη εβδομάδα μετά τη γέννηση.

Τα ΛΒΝ ΗΚ<34 εβδομάδες που έλαβαν ΑΓ, παρουσίασαν μια διαφοροποιημένη εικόνα στις τιμές της TTKG, παρουσιάζοντας μια πολύ χαμηλή TTKG κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ΑΓ και μια βαθμιαία αύξηση μετά. Η παρατηρούμενη χαμηλή τιμή της TTKG, παρά τα φυσιολογικά επίπεδα Κ του ορού, δείχνει μια χαμηλότερη εκκριτική ικανότητα Κ των

νεφρικών σωληναρίων. Σε αυτό μπορεί να παίζει ρόλο η ταυτόχρονη υψηλή έκκριση Na λόγω της χορήγησης ΑΓ. Έχει αποδειχθεί ότι στα πρόωρα νεογνά, οι υψηλές συγκεντρώσεις Na στο άπω εσπειραμένο, σχετίζονται με χαμηλή έκκριση K. Μια καθυστερημένη αύξηση της TTKG παρατηρήθηκε στην ομάδα των ΛΒΝ στις 40 εβδομάδες ΔΗ. Σε αυτή την ηλικία τα ΛΒΝ που έλαβαν ΑΓ είχαν μια μέση τιμή TTKG σχεδόν διπλάσια των άλλων ομάδων ΛΒΝ και ΚΒΝ. Αυτή η αύξηση της TTKG σημειώθηκε παρά τις σημαντικά χαμηλότερες τιμές του K ορού σε αυτή την ομάδα. Θεωρούμε λοιπόν πιθανό, ότι μπορεί να οφείλεται σε μια λειτουργική ή δομική σωληναριακή βλάβη που προκλήθηκε από τις ΑΓ

ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ Ua

Είναι γνωστό ότι η νεφρική απέκκριση του Ua είναι υψηλή κατά τη γέννηση, ακόμη υψηλότερη στα πρόωρα νεογνά, οι τιμές FeUa σχετίζονται αντίστροφα με την ηλικία κύησης και ελαττώνονται σταδιακά. Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε η σταδιακή αυτή μείωση, ενώ τα αποτελέσματα στις τιμές FeUa ήταν παρόμοια με παλαιότερες μελέτες. Συγκεκριμένα στη μελέτη των Stapleton et al η FeUa σε πρόωρα νεογνά τις πρώτες ημέρες ζωής προσδιορίστηκε σε $61,2 \pm 12,2$ για νεογνά ΗΚ=29-33 εβδομάδες, ²¹⁴ ενώ οι αντίστοιχες τιμές της παρούσας μελέτης, στον 1^ο χρόνο (3^η ημέρα ζωής) για τις ομάδες μαρτύρων Γ₁(ΗΚ=31-34) ήταν 63 ± 33 . Κατά τις λοιπές μετρήσεις, στις ομάδες που έλαβαν ΑΓ, το Ua των ούρων αυξήθηκε βαθμιαία στα ΛΒΝ ΗΚ<34 εβδομάδες και στις 40 εβδομάδες ΔΗ ήταν σχεδόν διπλάσιο του Ua των ούρων των ΛΒΝ που δεν έλαβαν ΑΓ.

ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ Na

Στα πρόωρα νεογνά η FeNa είναι υψηλή κατά τη γέννηση και εμφανίζει πτώση μέσα στις δυο εβδομάδες ζωής. ¹¹⁶ Η τιμή της, δε, είναι αντιστρόφως ανάλογη της ηλικίας κύησης. Αυτό παρατηρήθηκε και στις 4 ομάδες νεογνών της μελέτης. (Σχήμα 5). Η FeNa παρέμεινε υψηλότερη στα νεογνά που έλαβαν ΑΓ, τόσο στην ομάδα των ΛΒΝ, όσο και στην ομάδα των ΚΒΝ, στον 1^ο και 2^ο χρόνο μελέτης, δηλαδή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, εύρημα συμβατό με προηγούμενες μελέτες³¹¹. Έχει δειχθεί ότι σε πρόωρα νεογνά σε αγωγή με ΑΓ, αυξάνει η απέκκριση Na κατά τη διάρκεια της αγωγής ³¹¹ Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στους επόμενους χρόνους μελέτης, τόσο στα ΚΒΝ, όσο και στα ΛΒΝ. Φαίνεται πως οι οποίες ιστολογικές επιδράσεις των αμινογλυκοσιδών στα εσπειραμένα σωληνάκια αποκαθίστανται στη συνέχεια, τουλάχιστον όσον αφορά την απορρόφηση του Na.

ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ P

Η απέκκριση P στα ούρα στις 36 και 40 εβδομάδες ΔΗ, παρόλο που κυμάνθηκε σε παρόμοια ποσοστά και στις τέσσερις ομάδες των προώρων ΗΚ<34 εβδομάδες, φαίνεται να εμφανίζεται αταίριαστα υψηλή στα ΛΒΝ που έλαβαν ΑΓ, αν ληφθούν υπ' όψιν τα

σημαντικότερα χαμηλότερα επίπεδα P του ορού σε αυτή τη χρονική περίοδο. Αυτό το εύρημα είναι σε συμφωνία με τα παραπάνω και πιθανά υποδηλώνει ότι η σωληναριακή διαταραχή ύστερα από χορήγηση αμινογλυκοσιδών στα λιποβαρή νεογνά αφορά την απέκκριση πολλών ιόντων και ουσιών που επαναροφούνται στα εσπειραμένα σωληνάκια.

ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ Ca ΚΑΙ Mg

Η απέκκριση Ca και Mg ήταν παρόμοια στα ΛBN και στα KBN και μη επηρεαζόμενα από τη χορήγηση ΑΓ, εκτός της πρώτης εβδομάδας ζωής. Κατά τον 1^ο χρόνο μελέτης (3^η ημέρα χορήγησης ΑΓ) η απέκκριση των ιόντων αυτών ήταν υψηλότερη στις ομάδες που έλαβαν ΑΓ, εύρημα συμβατό με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών για τη χορήγηση ΑΓ σε πρόωρα νεογνά.^{311,323} Πάντως σημειώθηκε η αναμενόμενη, σταδιακή με το χρόνο, αύξηση της FEMg, φτάνοντας τις υψηλότερες τιμές συγκριτικά, στη ΔΗ 40 εβδομάδων, καθώς και η αναμενόμενη αύξηση του λόγου UCa/UCre μετά τη δεύτερη εβδομάδα ζωής. Ειδικά για το λόγο UCa/UCre, τα ευρήματα της μελέτης συμφωνούν με τα ευρήματα της μελέτης των Karlen et al,¹⁶⁴ διαφέρουν όμως από τα ευρήματα των Aladangady et al,¹⁶⁵ όπου παρατηρήθηκε πτώση του λόγου σε πληθυσμό προώρων ΗΚ=24-34 εβδομάδες. Φαίνεται όμως πως στην τελευταία μελέτη η χορήγηση επιπλέον P, μείωσε την υπερασβεστιουρία των νεογνών και συνέβαλε στα διαφορετικά αποτελέσματα.

Συμπερασματικά, καταδεικνύεται ότι στα ΛBN ΗΚ≤34 εβδομάδες που έλαβαν ΑΓ, η παράλληλη αύξηση της TTKG με τις υψηλές τιμές UA, P και Na των ούρων, παρά τις σημαντικά χαμηλότερες τιμές στον ορό, συγκρινόμενη με τις άλλες ομάδες της μελέτης, δείχνει κάποια «σωληναριοπάθεια» σε αυτά τα νεογνά, πιθανόν οφειλόμενη στην ταυτόχρονη επίδραση του μικρού τους βάρους και της πρώιμης έκθεσής τους στις ΑΓ. Ήπιες σωληναριακές διαταραχές έχουν αναφερθεί σε παιδιά και σε ενήλικες που είχαν γεννηθεί με χαμηλό βάρος (ΛBN) αλλά δεν υπάρχουν μελέτες της μακροχρόνιας επίδρασης των ΑΓ στην σωληναριακή λειτουργία αυτής της ομάδας νεογνών. Οι Monge et al παρατήρησαν αυξημένη υπερασβεστιουρία και έκκριση NAG σε παιδιά γεννημένα με χαμηλό βάρος γέννησης στην ηλικία των 4 έως 12 χρονών³²⁴. Νεαροί άρρενες ενήλικες γεννημένοι με ΒΓ<2500g βρέθηκε να εμφανίζουν υψηλότερες τιμές FENa, εν μέρει λόγω της παράλληλης αύξησης στην αρτηριακή πίεση. Πρόσφατη σχετικά μελέτη με παιδιά γεννημένα πρόωρα, όχι όμως ΛBN, έδειξε κάποιου βαθμού συσχέτιση ανάμεσα στη χορήγηση ΑΓ στη νεογνική περίοδο και στην αυξημένη έκκριση Ca κατά την παιδική ηλικία, αποδεικνύοντας μια μακροπρόθεσμη διαταραχή των σωληναρίων. Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για να καταγραφεί η πορεία της διαταραχής στη σωληναριακή λειτουργία που παρατηρείται στα νεογνά αυτής της μελέτης στην μετέπειτα ζωή.

2. Νεογνά με ΗΚ>34 εβδομάδες

Σπειραματική λειτουργία

Στα πρόωρα νεογνά ΗΚ>34 εβδομάδες, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές της Κρε ορού, τόσο στα λιποβαρή νεογνά που δεν έλαβαν ΑΓ (Ομάδα Δ₂), εύρημα σε συμφωνία με τα ΛΒΝ της προηγούμενης κατηγορίας (ΗΚ<34 εβδομάδων), όσο και στα ΛΒΝ που έλαβαν (Ομάδα Β₂). Ωστόσο, στο τέλος της θεραπείας με ΑΓ, στο 2^ο χρόνο της μελέτης, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην Κρε ορού, με αυξημένη τιμή στα ΛΒΝ με ΑΓ (Ομάδα Β₂) σε σύγκριση με τους λιποβαρείς μάρτυρες (Ομάδα Δ₂). Αντίθετα στα κανονικού βάρους νεογνά που έπαιρναν ΑΓ η Κρε ορού δεν διέφερε από εκείνη των μαρτύρων. Αυτά τα ευρήματα θα μπορούσαν να ερμηνευτούν ως εξής. Φαίνεται ότι ο συνδυασμός ενδομήτριας καθυστέρησης της αύξησης και χορήγησης ΑΓ, επηρεάζει πρώιμα την νεφρική λειτουργία στα λιποβαρή νεογνά. Παρόλα αυτά, και σε αντίθεση με ότι παρατηρήθηκε στα μικρότερα πρόωρα λιποβαρή νεογνά ΗΚ<34 εβδομάδων, η νεφρική σπειραματική λειτουργία επανέρχεται ήδη 1 εβδομάδα μετά την διακοπή της αγωγής. Ο χρόνος αυτός συμπίπτει με την περίοδο κατά την οποία επέρχεται η λειτουργική ανάπτυξη των πολυάριθμων φλοιικών νεφρώνων, συνεπώς, όποια βλάβη είχε επέλθει στους μυελικούς νεφρώνες που οδήγησε σε μειωμένη ΝΣΔ και συνεπώς αυξημένη κρεατινίνη αντιρροπήθηκε από την συμμετοχή των νεφρώνων του φλοιού.

Όλα τα ΛΒΝ παρουσίασαν την φυσιολογική πτώση της Κρε ορού μετά τη γέννηση, όπως και τα νεογνά των ομάδων των ΚΒΝ.

Σωληναριακή λειτουργία

Οι διαφορές που παρατηρήθηκαν στα ΛΒΝ ήταν σημαντικά ηπιότερες από τα μικρότερα πρόωρα ΛΒΝ και αφορούσαν την απέκκριση Na και σε μικρότερο βαθμό την απέκκριση Ua

ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ Na

Στα μεγαλύτερα πρόωρα, στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές της FeNa σημειώθηκε κατά τον 1^ο χρόνο μελέτης (τρίτη μέρα θεραπείας) και αφορούσε στα ΛΒΝ στα νεογνά που έλαβαν ΑΓ συγκριτικά με τους μάρτυρες. Αντίστοιχη διαφορά στα ΚΒΝ, δεν παρατηρήθηκε.

ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ K

Στα πρόωρα νεογνά ΗΚ>34 εβδομάδες, παρατηρήθηκε εξίσου η εικόνα αύξησης των τιμών της ΤΤΚG κατά τις πρώτες εβδομάδες μετά τη γέννηση, χωρίς όμως να εμφανιστεί η στατιστικά σημαντική διαφορά στα ΛΒΝ, όπως στα πρόωρα ΗΚ ≤34 εβδομάδες.

ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ UA

Τα ευρήματα της μελέτης ήταν σε συμφωνία με αυτά άλλων μελετητών. Οι Stapleton et al κατέγραψαν τις τιμές απέκκρισης $FEUA = 44,5 \pm 15^{214}$ για νεογνά ΗΚ=34-36 εβδομάδες, τις πρώτες ημέρες ζωής, τιμές παρόμοιες με αυτές που καταγράφηκαν τον 1^ο χρόνο στην ομάδα μαρτύρων Γ_2 ($FEUA = 52,2 \pm 42,7$).

Διαφορά, στατιστικά σημαντική, δεν παρατηρήθηκε στα νεογνά ΗΚ>34 εβδομάδες, στους λοιπούς χρόνους, αντίστοιχη με αυτή των μικρότερων προώρων, παρά μόνο μια αυξημένη τιμή FEUA για την ομάδα Β₂(των ΛΒΝ) στη ΔΗ 40 εβδομάδων, συγκριτικά με την αντίστοιχη ομάδα μαρτύρων Δ₂ ($p=0.06$).

ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ Ca ΚΑΙ Mg

Και στα μεγαλύτερα πρόωρα, παρατηρήθηκε η αναμενόμενη, σταδιακή με το χρόνο, αύξηση της FEMg, με υψηλότερες τιμές στη ΔΗ 40 εβδομάδων, καθώς και η αναμενόμενη αύξηση του λόγου UCa/UCre μετά τη δεύτερη εβδομάδα ζωής.

Στα μεγαλύτερα πρόωρα ΗΚ>34 εβδομάδες παρατηρήθηκε στον 2^ο χρόνο μελέτης, αύξηση του λόγου Uca/UCre, στην ομάδα Α₂ συγκριτικά με την ομάδα Β₂.

Συμπερασματικά, στα μεγαλύτερης ηλικίας πρόωρα ΗΚ>34 εβδομάδες, οι σωληναριακές διαταραχές στα ΛΒΝ από τη χρήση ΑΓ φαίνεται να μην είναι σημαντικές. Συγκεκριμένα, φαίνεται να επηρεάζεται κύρια μόνο η απέκκριση Na, διαφάνηκε μια τάση αύξησης της απέκκρισης UA στη ΔΗ 40 εβδομάδων, ενώ δεν παρουσιάστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ΤΤΚG, στην απέκκριση P και στην απέκκριση των λοιπών ηλεκτρολυτών, που συμβάδιζαν με τις αντίστοιχες τιμές τους στον ορό.

Φαίνεται πως το όποιο μειονέκτημα της σωληναριακής λειτουργίας των ΛΒΝ προώρων, αφορά στις μικρότερες ηλικίες κύησης, σε ανωριμότερους νεφρούς.

Ο σχεδιασμός της μελέτης και τα επιλεγθέντα κριτήρια ελαχιστοποίησαν την πιθανότητα επίδρασης άλλων περιγεννητικών παραγόντων στην νεφρική λειτουργία. Η ομάδα των ΛΒΝ που έλαβε ΑΓ ήταν συγκρίσιμη με τις άλλες τρεις ομάδες ΚΒΝ και ΛΒΝ σε όλες τις παραμέτρους, τόσο για τα μικρότερα, όσο και για τα μεγαλύτερα πρόωρα νεογνά. Η παρούσα μελέτη δεν συμπεριέλαβε νεογνά ΗΚ<28 εβδομάδων γιατί αυτή η ομάδα νεογνών συχνά εμφανίζει σύμπλοκα περιγεννητικά προβλήματα και ως εκ τούτου είναι δύσκολο να αποδοθεί η οποιαδήποτε νεφρική δυσλειτουργία αποκλειστικά στα χορηγούμενα φάρμακα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τη μελέτη προέκυψαν τα παρακάτω συμπεράσματα.

1. Στα ΛΒΝ πρόωρα συγκριτικά με τα ΚΒΝ δεν υπάρχει διαφορά στη νεφρική ωρίμανση στις ΔΗ 40 εβδομάδες.
2. η νεφρική λειτουργική ωρίμανση στα ΛΒΝ πρόωρα μπορεί να επηρεαστεί από την πρόωμη χορήγηση ΑΓ.
3. Είναι δυνατόν να επηρεαστεί τόσο η σπειραματική, όσο και η σωληναριακή λειτουργία, παρά τη διατήρηση των επιπέδων των φαρμάκων σε θεραπευτικά επίπεδα.
4. Φαίνεται πως η επίδραση των ΑΓ είναι σημαντικότερη στα ΛΒΝ ΗΚ<34 εβδομάδων, καθώς στην ομάδα αυτή η επίδραση παρουσιάστηκε και στη σπειραματική λειτουργία, με καθυστέρηση της φυσιολογικής πτώσης της Κρε ορού στα νεογνά αυτά. Η σωληναριακή λειτουργία επίσης φαίνεται να επηρεάζεται
5. Στα μεγαλύτερα ΛΒΝ παρατηρήθηκαν ηπιότερες σωληναριακές βλάβες.
6. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ευαισθησία του νεφρού των ΛΒΝ μικρών πρόωρων νεογνών, ειδικά αν απαιτείται παρατεταμένη χορήγηση ΑΓ, καθώς είναι ήδη γνωστό πως ο μικρότερος αριθμός νεφρώνων αυτής της ομάδας νεογνών, είναι ήδη ένας επιβαρυντικός παράγοντας εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης και άλλων νοσημάτων φθοράς στην ενήλικη ζωή.
7. Θα χρειαστεί μακροπρόθεσμη παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε αυτή την ομάδα των ΛΒΝ για την εξαγωγή περισσότερων συμπερασμάτων. Χρειάζονται ακόμη περαιτέρω μελέτες σε μικρότερης ΗΚ πληθυσμούς, όπου εκεί, πιθανολογούμε, πως οι διαφορές στη σωληναριακή, αλλά και στη σπειραματική λειτουργία ανάμεσα στα λιποβαρή και τα κανονικού βάρους νεογνά, θα είναι ακόμη εντονότερες.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αμινογλυκοσίδες (ΑΓ) είναι τα πιο συχνά χορηγούμενα αντιβιοτικά κατά τη διάρκεια της νεογνικής περιόδου για την αντιμετώπιση των νεογνικών λοιμώξεων. Η νεφροτοξική τους δράση είναι διττή, τόσο λόγω των διαταραχών στην νεφρική αιμοδυναμική, όσο και λόγω ιστολογικών βλαβών στα σωληναριακά κύτταρα. Οι κλινικές μελέτες της νεφροτοξικότητας στα νεογνά, ειδικότερα στα πρόωρα όπου η φαρμακοκινητική των ΑΓ είναι πιο πρόβλεπτη, είναι περιορισμένες.

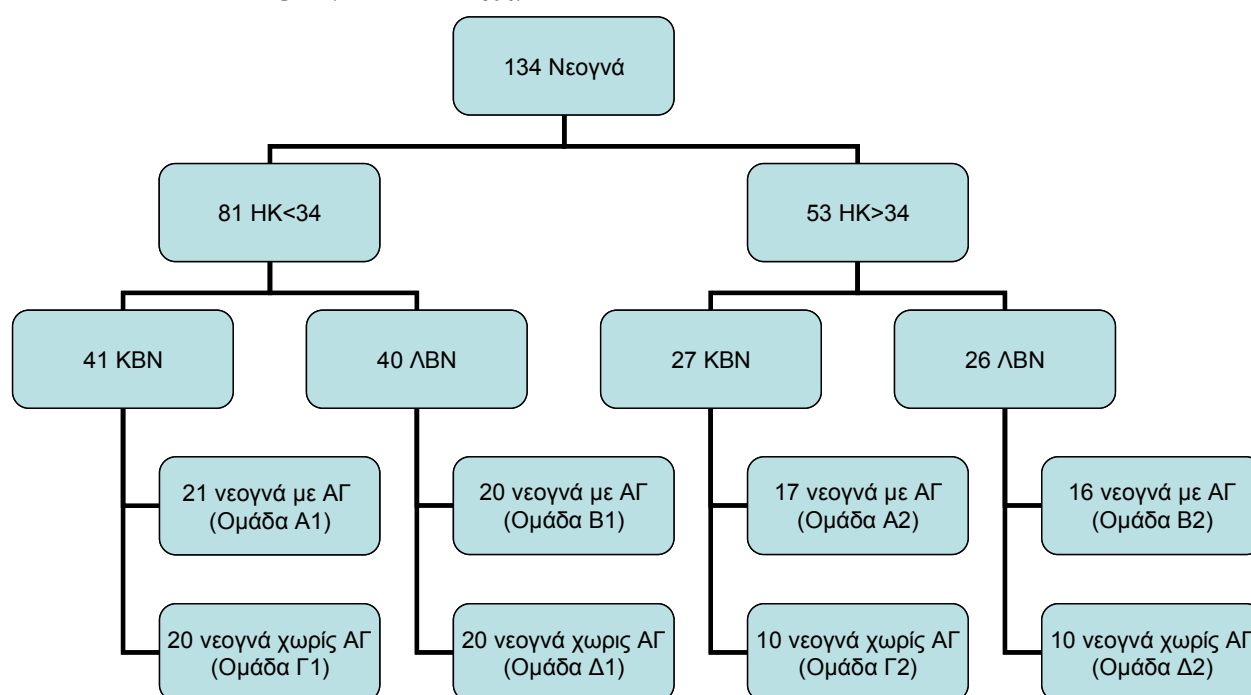
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στην παρούσα μελέτη εκτιμήθηκε η επίδραση των ΑΓ στη νεφρική λειτουργία προώρων νεογνών με ηλικία κύησης (ΗΚ) <34 εβδομάδων και ΗΚ >34 εβδομάδων έως τη διορθωμένη ηλικία (ΔΗ) κύησης των 40 εβδομάδων. Σκοπός ήταν η διερεύνηση της ανάπτυξης της σπειραματικής και σωληναριακής λειτουργίας των προώρων λιποβαρών για την ηλικία κύησης νεογνών (ΛΒΝ) και ο εντοπισμός πιθανών διαφορών σε σύγκριση με πρόωρα κανονικού για την ηλικία κύησης νεογνά (ΚΒΝ). Μελετήθηκε η νεφρική σωληναριακή λειτουργία μετρώντας τη νεφρική απέκκριση ορισμένων ιόντων και ουρικού οξέος για τη ρύθμιση των οποίων τα εγγύς και άπω εσπειραμένα σωληνάκια ασκούν ουσιώδη έλεγχο. Συγκεκριμένα προσδιορίστηκε η κλασματική απέκκριση (fractional excretion, Fe) του νατρίου (Na), του καλίου (K), του μαγνησίου (Mg), του φωσφόρου (P) και του ουρικού οξέος (uric acid, UA), καθώς και η απέκκριση του ασβεστίου (UCa/UCre) και η διασωληναριακή κλίση καλίου (transtubular K gradient, TTKG). Εκτιμήθηκε ακόμη η νεφρική σπειραματική λειτουργία μετρώντας διαδοχικά τα επίπεδα κρεατινίνης πλάσματος. Οι λήψεις δειγμάτων των ούρων και του αίματος έγιναν την 3^η ημέρα ζωής (48 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας) (1^{ος} χρόνος μελέτης), 24 ώρες μετά τη διακοπή της θεραπείας (2^{ος} χρόνος μελέτης), μια εβδομάδα μετά (3^{ος} χρόνος μελέτης), στη ΔΗ των 36 εβδομάδων για τα νεογνά ΗΚ <34 εβδομάδων (4^{ος} χρόνος

μελέτης), περίοδος που συνέπιπτε με τον 3^ο χρόνο μελέτης για τα ωριμότερα πρόωρα νεογνά και συνεπώς παραλήφθηκε και στη ΔΗ 40 εβδομάδων (στους 2 μήνες περίπου χρονολογική ηλικία για τα πρόωρα ΗΚ<34 εβδομάδες και 1 περίπου μήνα για τα μεγαλύτερα πρόωρα ΗΚ>34 εβδομάδες). Τα επίπεδα των αμινογλυκοσιδών (μέγιστα και ελάχιστα) προσδιοριζόταν σε όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μελετήθηκαν 81 πρόωρα ΗΚ:31-34 εβδομάδες και 53 πρόωρα ΗΚ>34 εβδομάδες. Εκ των 81 μικρότερων προώρων, τα 41 ήταν ΚΒΝ και τα 40 ΛΒΝ. Στα 21 ΚΒΝ, μέσης ηλικίας κύσης (ΜΗΚ) $32,5 \pm 0,8$ και μέσου βάρους γέννησης (ΜΒΓ) $1,92 \pm 0,3$ kg, χορηγήθηκε κάποια αμινογλυκοσίδη (νετιλικίνη, γενταμικίνη, αμικασίνη), σε συνδυασμό με κεφοταξίμη για την αντιμετώπιση πιθανής λοίμωξης και αποτέλεσαν την Ομάδα Α₁, ενώ αντίστοιχα έλαβαν κάποια ΑΓ 20 ΛΒΝ, ΜΗΚ= $32,6 \pm 0,8$ και ΜΒΓ= $1,64 \pm 0,3$ kg που αποτέλεσαν την Ομάδα Β₁. Τα υπόλοιπα 40 νεογνά αποτέλεσαν τους μάρτυρες και χωρίστηκαν αντίστοιχα σε δυο κατηγορίες, την Ομάδα Γ₁ αποτελούμενη από 20 ΚΒΝ, ΜΗΚ= $32,6 \pm 0,7$ και ΜΒΓ= $1,94 \pm 0,3$ kg και την Ομάδα Δ₁, αποτελούμενη από 20 ΛΒΝ, ΜΗΚ= $32,6 \pm 0,6$ και ΜΒΓ= $1,51 \pm 0,2$ kg. Από τα 53 μεγαλύτερης ΗΚ νεογνά, 27 ήταν ΚΒΝ και 26 ΛΒΝ. 17 ΚΒΝ, ΜΗΚ= $35,4 \pm 0,76$ και ΜΒΓ= $2,41 \pm 0,35$ kg και 16 ΛΒΝ, ΜΗΚ= $35,18 \pm 0,61$ και ΜΒΓ= $1,81 \pm 0,2$ kg έλαβαν ΑΓ, αποτελώντας τις ομάδες Α₂ και Β₂ αντίστοιχα, ενώ 20 νεογνά αποτέλεσαν τους μάρτυρες, 10 ΚΒΝ, ΜΗΚ= $35,23 \pm 0,65$ και ΜΒΓ= $2,34 \pm 0,22$ kg (Ομάδα Γ₂) και σε 10 ΛΒΝ, ΜΗΚ= $35,23 \pm 0,6$ και ΜΒΓ= $1,77 \pm 0,2$ kg (Ομάδα Δ₂) (Σχήμα 17).



Σχήμα 17: Ομάδες νεογνών μελέτης

Στα πρόωρα νεογνά ΗΚ<34 εβδομάδων παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές, τόσο στη σπειραματική, όσο και στη σωληναριακή λειτουργία. Η επίδραση των ΑΓ φαίνεται να είναι σημαντικότερη στα ΛΒΝ, καθώς παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερες τιμές Κρε ορού δυο μήνες μετά το τέλος της θεραπείας με ΑΓ, σε ΔΗ 40 εβδομάδων, σε σύγκριση με τις τιμές Κρε ορού των ΚΒΝ. Παρατηρήθηκαν ακόμη διαταραχές στην απέκκριση Κ, Na, Ρ και UΑ. Συγκεκριμένα, τα ΛΒΝ παρουσίασαν αυξημένη, με στατιστική σημαντικότητα, ΤΤΚΓ στη ΔΗ 40 εβδομάδων, ενώ στον ίδιο χρόνο μελέτης, η απέκκριση του UΑ ήταν σχεδόν διπλάσια αυτής των ΛΒΝ που δεν έλαβαν ΑΓ. Η FENa παρέμεινε υψηλότερη στα νεογνά που έλαβαν ΑΓ, τόσο στα ΚΒΝ, όσο και στα ΛΒΝ, μόνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας, χωρίς διαφορά στους επόμενους χρόνους. Τέλος, υψηλότερη παρουσιάστηκε και η απέκκριση Ρ στα ΛΒΝ στις 36 και 40 εβδομάδες ΔΗ. Η σωληναριοπάθεια που παρατηρήθηκε στα πρόωρα ΗΚ<34 εβδομάδων που έλαβαν ΑΓ, πιθανόν να οφείλεται στην ταυτόχρονη επίδραση του μικρού τους βάρους και της πρώιμης έκθεσής τους στις ΑΓ.

Στα πρόωρα ΗΚ>34 εβδομάδων, οι διαφορές που παρατηρήθηκαν στα ΛΒΝ ήταν σημαντικά ηπιότερες. Φάνηκε να επηρεάζεται η απέκκριση του Na, μόνο στον πρώτο χρόνο μελέτης, ενώ η τιμή της Κρε ορού ήταν αυξημένη στο δεύτερο χρόνο μελέτης, δηλαδή μετά το τέλος της θεραπείας, συγκριτικά με τους μάρτυρες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η χορήγηση ΑΓ κατά τη νεογνική περίοδο επηρεάζει τη νεφρική λειτουργία στα πιο ανώριμα πρόωρα ΗΚ<34 εβδομάδων σε σύγκριση με τα πιο ώριμα, που οι διαταραχές στην σπειραματική λειτουργία φαίνονται βραχυπρόθεσμες και παροδικές. Σαφής καθίσταται η ανάγκη μακροπρόθεσμης παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας των ΛΒΝ, για την διεξαγωγή περισσότερων συμπερασμάτων.

SUMMARY

INTRODUCTION

Aminoglycosides (AG) are the most common antibiotics administered during the neonatal period for treating infections. Their nephrotoxic action is biphasic and has to do with the disturbances in renal hemodynamics and the renal tubular damage. Clinical studies in the neonatal period, especially in the preterm, when pharmacokinetics remain unpredicted.

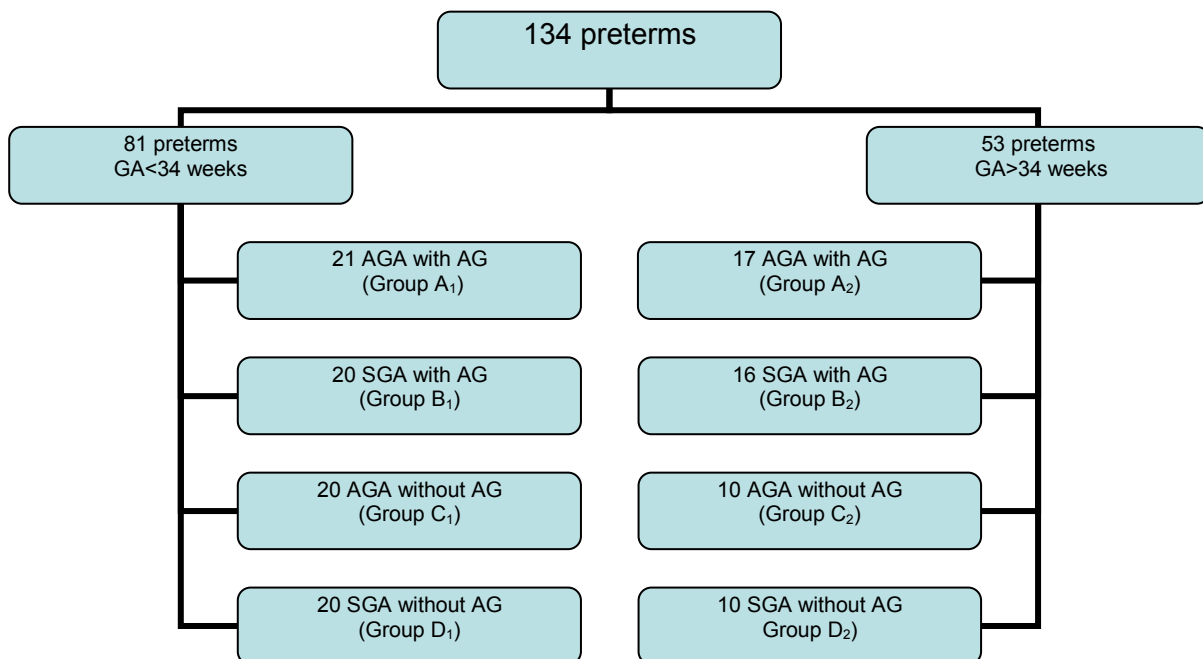
This study evaluates the effect of AG in the renal function of preterms with gestational age (GA) <34 weeks and >34 weeks till corrected GA of 40 weeks. The aim was the investigation of development in glomerular and tubular function of small for gestational age (SGA) neonates and the identification of any difference compared to preterms appropriate for gestational age (AGA).

PATIENTS AND METHODS

The renal tubular function was studied by measuring the renal tubular ion and substance excretion, whose regulation is exerted by proximal and distal tubules. Fractional sodium (FeNa), potassium (FeK), magnesium (FeMg) phosphate (FeP) and uric acid (FeUA) excretion, the urinary calcium/creatinine ratio (UCa/UCr), as well as the transtubular potassium gradient (TTKG) were evaluated. Renal glomerular function was evaluated by serial creatinine measurements. Urine and blood samples were drawn the 3rd day of life (first study period), 48 hours after initiation of AG infusion, 24 hours and a week after discontinuation of treatment (second and third study period respectively), at 36 weeks postmenstrual GA for preterms GA <34 weeks and at 40 weeks postmenstrual GA (that is two months chronological age for the preterms GA <34 weeks and approximately one month chronological age for the

more mature preterms). AG levels, pre- and post AG infusion, were measured along with the urine and blood samples.

Eighty one preterms with GA=31-34 weeks and fifty three with GA>34 weeks were studied. Out of the less mature (GA<34weeks) preterms, 41 were AGA and 40 were SGA. AGs (netilmicin, gentamicin, or ampicillin) were administered to 21 AGA, with mean GA (MGA)=32±0,8 and mean birth weight (MBW)= 1,92±0,3 kg, along with cefotaxime for suspected infection and they consisted group A₁. In parallel 20 SGA, MGA=32,6±0,8 and MBW=1,64±0,3 kg received a kind of AG and they were group B₁. Controls were 40 preterms and they were classified into two groups, 20 AGA, MGA=32,6±0,7 and MBW=1,94 ±0,3 kg (group C₁) and 20 SGA, MGA=32,6±0,6 and MBW=1,51±0,2 kg (group D₁). In the group of more mature preterms, 33 were treated with AG and they were separated to 17AGA, MGA=35,4±0,76 and MBW=2,41±0,35 kg, (group A₂) and 16 SGA, MGA=35,18±0,61 and MBW=1,81±0,2kg (group B₂). Controls were 20 neonates, 10 AGA, MGA=35,23±0,65 and MBW=2,34±0,22 kg, (group C₂) and 10 SGA, MGA=35,23±0,6 and MBW=1,77±0,2 kg, (group D₂).



RESULTS

In the group of less mature preterms, there were significant differences in both, glomerular and tubular function. The effect of AG seems to be more severe in the SGA neonates. SeCr levels were significantly higher at postmenstrual age of 40 weeks (two months chronological age). Disturbances were demonstrated in FeNa, K, P and UA excretion. The TTKG was statistically higher in SGA with AG, while at the same study period, FeUA was twice as high compared to SGA without AG. FeNa was higher only during AG administration in SGA

and AGA neonates. FeP remained higher in the SGA neonates on AG till the end of the study (40 weeks postmenstrual age).

In preterms with GA>34 weeks, the differences observed in SGA preterms with AG were milder. FeNA was disturbed only at the first study period, while SeCr was significantly higher only at the second study period, at the end of the treatment.

CONCLUSION

The AG administration affects more severely both glomerular and tubular function in the SGA neonates born before 34 weeks of gestation, compared to the more mature preterms, whose disturbances seem short lived and transient. Tubulopathy may be due to the combination of small weight at birth and early exposure to AG. Long-term follow up of renal function in this subgroup of SGA neonates is needed.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Swan S. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 1997; 17:27-33
2. Woolf A. Embryology of the kidney. In: Avner E, Harmon W, Niaudet P: *Pediatric Nephrology*. 5th ed Lippincot Williams Wilkins.2004; pp3-4.
3. Horster M, Braun G, Huber S. Embryonic Renal Epithelia: Induction, nephrogenesis and cell differentiation. *Physiol. Rev.* 79:1157-1191, 1999
4. Avner E. Embryogenesis and neonatal development of the kidney in: (eds) Polin R and Fox W. *Fetal and neonatal Physiology*. Philadelphia W.B. Saunders co 1992 pp 1181-1187.
5. Bassan H, Trejo LL, Kariv N et al. Experimental intrauterine growth retardation alters renal development. *Pediatr Nephrol* 2000; 15 (3-4):192-5
6. Manalich R, Reyes L, Herrera M, et al. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int* 2000; 58:770-773
7. Langsey-Evans SC, Welham SJM, Jackson AA. Fetal exposure to maternal low protein diet impairs nephrogenesis and promotes hypertension in the rat. *Life Sci* 1999;64:965-974)
8. Gilbert T, Merlet Benichou C. Retinoids and nephron mass control. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:1137-1144
9. Merlet Benichou C, Gilbert T, Vilar J, et al. Nephron number: variability is the rule. Causes and consequences. *Lab Invest* 1999;79:515-527

10. Vilar J, Gilbert T, Moreau E, et al. Metanephros organogenesis is highly stimulated by vitamin A derivatives in organ culture. *Kidney Int* 1996;49:1478-1487
11. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure: less of one, more the other? *Am J Hypertens* 1988; 1:335-347
12. Mackenzie H, Lawler EV, Brenner BM: Congenital oligonephropathy: the fetal flaw in essential hypertension? *Kidney Int* 1996, 49:S30-S34
13. Keller G, Zimmer G, Mall G, et al. Nephron number in patients with hypertension. *N Engl Med* 2003; 348:102-108
14. Davis LE, Hohimer AR, Woods LL. Renal function during chronic anemia in the ovine fetus. *Am J Physiol* 1994;266(6 Pt 2):R1759-R1764
15. Kemeley ST, Gamsu HR, Nicolaidis KH. Perinatal artery blood flow velocity in very low birthweight infants with intrauterine growth retardation. *Arch Dis Child* 1993; 68: 588-590
16. Aperia A, Broberger O, Herin P, et al. Renal hemodynamics in the perinatal period. A study in lambs. *Acta Physiol Scand* 1977;99:261;269
17. Rudolph AM, Heymann MA, Teramo AW, et al. Studies on the circulation of the pre-viable human fetus. *Pediatr Res* 1971;5:452-465
18. Oosterhof H, Haak M, Aarnoudse J. Acute maternal rehydration increases the urine production rate in the near-term human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(1):226-229
19. Potter EL, Craig JM. Kidneys, ureters, urinary bladder and urethra. In: Potter EL, Craig JM, eds. *Pathology of the fetus and the infant*, 3rd ed. Chicago: Yearbook Medical Publishers, 1975;436
20. Baille M. Development of the endocrine function of the kidney. *Clinic Perinatol* 1992; 19:59-69
21. Sulyok E, Nemeth M, Teng I, et al. Postnatal development of Renin-Angiotensin-Aldosterone system, RAAS, in relation to electrolyte balance in premature infants. *Pediatr Res* 1979;13;817-820
22. Stubble J, Jensen B. L., Bachmann S, et al.. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003, 284; R1179-R1189
23. Tufro-McReddie A, Harrison JK, Everett AD, et al. Ontogeny of type 1 angiotensin II receptor gene expression in the rat. *J Clin Invest* 1993;91:530-537
24. Tsutsumi Y, Matsubara H, Masaki H et al. Angiotensin II type 2 overexpression activates the vascular kinin system and causes vasodilatation. *J Clin Invest* 1999;104:925-935

25. Maric C, Aldred GP, Harris PJ, Alcorn D. Angiotensin II inhibits growth of cultured embryonic renomedullary interstitial cells through the AT₂ receptor. *Kidney Int* 1998;53:92-99
26. Vanpee M, Herin P, Lagercrantz H, Aperia A. Effect of extreme prematurity on renal dopamine and norepinephrine excretion during the neonatal period. *Pediatr Nephrol* 1997;11:46-48
27. Nakamura K, Felder R, Jose P et al. Effects of dopamine in the renal vascular bed of fetal newborn and adult sheep. *Am J Physiol* 1987;252:490
28. Corey H, Spitzer A. Renal blood flow and glomerular filtration rate during development. In: Edelman S (ed). *Pediatric Kidney Diseases*. Boston: Little Brown and Co, 1992; pp:49-77
29. Thompson LP, Weiner CP. Acetylcholine Relaxation of Renal Artery and Nitric Oxide Synthesis Activity of Renal Cortex Increase with Fetal and Postnatal Age. *Pediatr Res* 1996;40(2):192-197
30. Duchin KL, Peterson LN, Burke TJ. Effect of furosemide on renal autoregulation. *Kidney Int* 1977;12(6):379;386
31. Adams PL, Adams FF, Bell PD, Navar LG. Impaired renal blood flow autoregulation in ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 1980;18(1):68-76
32. Calcagno PL, Rubin MI. Renal extraction of para aminohippurate in infants and children. *J Clin Invest* 1963;42:1632-1639
33. Chervu LR, Blaufox MD. Renal radiopharmaceuticals- an update. *Semin Nucl Med* 1982;12(3):224;245
34. Kusuda S, Kim TJ, Migagi N, Shishida N, Litani H, Tanaka Y, Yomairi T. Postnatal change of renal artery blood flow velocity and its relationship with urine volume in very low birth weight infants during the first month of life. *J Perinat Med* 1999;27:107-111
35. Clearly G, Higgins S, Merfon D, Cullen J, Gottlieb R, Baumgast S. Developmental changes in renal artery blood flow velocity during the first three weeks of life in preterm neonates. *J Pediatr* 1996;129:251-257
36. Pezzati M, Dunesi G, Pozzesere A, Cosenza E, Rabaltelli F. Renal blood flow velocity in preterm and term neonates during the fourth days of life: changes in relation to gestational age and birth weight. *Biol Neonate* 1998;73:19-23
37. Benders M, Bel F, Van de Bor M. The effect of phototherapy on renal blood velocity in preterm infants. *Biol Neonate* 1998;73:228-234

38. Carriere S, Gagnan-Brunette M. Compensatory renal hypertrophy in dogs: single nephron glomerular filtration. *Can J Physiol Pharmacol* 1976;55:105-110
39. Spitzer A and Edelmann C. Maturational changes in pressure gradients for glomerular filtration. *Am J Physiol* 1971;221:1431-1435
40. 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 gr. *Eur J Pediatr* 1996;155:815-819
41. Bueva A, Guignard JP. Renal function in preterm neonates. *Pediatr Res* 1994;36(5):572-577
42. Van der Heijden AJ, Grose WF, Ambagtsheer JJ, et al. Glomerular filtration rate in the preterm infant: the relation to gestational and postnatal age. *Eur J Pediatr* 1988;148(1):24-28
43. Fawer CL, Torrado A, Guignard JP. Maturation of renal function in full term and premature neonates. *Helv Paediatr Acta* 1979;34:11-21
44. Seikaly M, Arant B. Development of renal hemodynamics:glomerular filtration and renal blood flow. *Clinic Perinatol* 1992;19:1-14
45. Vanpee M, Ergander U, Herin P, Aperia A. Renal function in sick, very low birth weight infants. *Acta Pediatr* 1993;82;714;718
46. Alward C, Hook J, Helmerath T, Baile M. Effects of asphyxia on renal function in the newborn piglet. *Pediatr Res* 1978;12:225-228
47. Cifuentes RF, Olley P, Balfe J, et al. Indomethacin and renal function in premature infants with persistent patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1979;95:583;587
48. Broberger U, Aperia A. Renal function in infants with hyperbilirubinemia. *Acta Paediatr Scand* 1979;68;75-79
49. Pesonen E, Merritt A, Geld G, et al. Correlation of Patent ductus arteriosus shunting with plasma atrial natriuretic factor concentration in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 1990;27:137-139
50. Chamaa NS, Mosig D, Brukker A, Guignard JP. Renal Hemodynamic effect of ibuprofen in the newborn rabbit. *Pediatr Res* 2000; 48: 600-605.
51. Aperia A, Bergqvist G, Broberger D et al. Renal function in newborn infants with high hematocrit values before and after isovolemic haemodilution. *Acta Pediatr Scan* 1974;63:878-884
52. Ichikawa I, Purkerson ML, Klahr S, et al. Mechanism of reduced glomerular filtration rate in chronic malnutrition. *J Clin Invest* 1980; 65(5): 982-988.

53. Yared A and Ichikawa J. Postnatal development of glomerular filtration. In: (eds) Polin R and Fox W: Fetal and neonatal physiology Philadelphia W.B. Saunders co 1992 pp 1200-1204.
54. Loutzenhiser R, Griffin K, Williamson G, Biden A. Renal autoregulation: new perspectives regarding the protecting and regulating roles of the underlying mechanisms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290(5): R1153-1167.
55. Ren Y, Garvin JL, Lin R. Role of macula densa adenosine triphosphate (ATP) in tubuloglomerular feedback. *Kidney Int* 2004; 66(4): 1479-1485
56. Welch WJ, Wilcox CS. Modulating role for thromboxane in the tubuloglomerular feedback response in the rat. *J Clin Invest* 1988; 81: 1843-1849,
57. Welch WJ, Wilcox CS. Role of nitric oxide in tubuloglomerular feedback effects of dietary salt. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997; 24: 582-586.
58. Briggs J, Schubert G, Schenerman J. Quantitative characterization of the tubuloglomerular feedback response: effect of growth. *Am J Physiol* 1984;247:808-815
59. Martinez-Orgado J, Gonzalez R, Alonso MJ et al. Endothelial factors and autoregulation during pressure changes in isolated newborn piglet cerebral arteries. *Pediatr Res* 1998;44: 161-167.
60. Alinei R, Guignard JP. Assessment of glomerular filtration rate in infants. *Helv Paediatr Acta* 1987;42:253-262
61. Matos P, Duarte Silva M, Drucker A, Guignard J. Creatinine reabsorption by the newborn rabbit kidney. *Ped Rev* 1998,44; (5): 639-641
62. Van Rossum LK, Cransberg K, De Rijke YB, Zietse et al. Determination of inulin clearance by single injection or infusion in children *Pediatr Nephrol* 2005 Jun; 20(6):777-781
63. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelman CM, Spitzer A: A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58: 259-263.
64. Zacchelo G, Bondio M, Sala O, et al. Simple estimate of creatinine clearance from plasma creatinine concentration in neonates. *Arch Dis Child* 1982; 57: 297-300.
65. Arant B. Estimating glomerular filtration rate in infants. *J Pediatr* 1984;104:890-893
66. Parkin A, Smith H, Brocklenbun J. Which routine test for kidney function. *Arch Dis Child* 1989;64:1261-1263
67. Guignard JP. and Drukker A. Why do newborn infants have a high plasma creatinine. *Pediatrics* 1999;Apr 103:49-53

68. Knapp MC, Mayne PD. Development of an automated kinetic Jaffe method designed to minimize interference in plasma creatinine assays. *Clin Chim Acta* 1987, 30; 168(2): 239-46.
69. Kroll MH, Elin RJ. Mechanisms of cefoxitin and cephalothin interference with the Jaffe method for creatinine. *Clin Chim* 1983; 29(12): 2044-48.
70. Bökenkamp A, Domanetzki M, Raymund Z, et al. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. *Pediatr Nephrol* 1998; 12:125-129
71. Finney H, Newman DJ, Thakkar H, et al. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates and older children. *Arch Dis Child* 2000; 82: 71-75.
72. Mussap M, Vestra M, Fioretto P, et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2002;61:1453
73. Leach TD, Kitiyakara C, Thakkar H, et al. Serum cystatin C concentration in renal transplant recipients. *Kidney Int* 1999; 55(6):2588
74. Bökenkamp A, Dieterich C, Dressler F et al. Fetal serum concentrations of cystatin C and beta2-microglobulin as predictors of postnatal kidney function. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(2):468-475
75. Foreman J, Sepul S. Tubular transport of organic substances. In:Edelman S (ed). *Pediatric Kidney Diseases*. Boston: Little Brown and Co 1992;pp:84-91
76. Jones D, Chesney R. Development of tubular function. *Clinic Perinatol* 1992;19:37-57
77. Herrera VL, Emanuel JR, Ruiz Opazo N, et al. Three differentially expressed Na,K-ATPase a subunit isoforms: structural and functional implications. *J Cell Biol* 1987;105:1855-1865
78. Celsi G, Larsson L, Aperia A. Proximal tubular sodium reabsorption and Na-K-ATPase activity in remnant kidney of young rats. *Am J Physiol* 1986;251:F588-593
79. Grinstein S, Rothstein A. Mechanisms of regulation of the Na⁺/H⁺ exchanger. *J Membr Biol* 1986;80:1-12.
80. Spitzer A et al. The role of the kidney in sodium homeostasis during maturation. *Kidney int* 1982;21:539
81. Wilkins B. Renal function in sick very low birth weight infants.4. Glucose excretion. *Arch Dis Child* 1992;67:1162-1165
82. Robillard JE, Sessions C, Kennedy RL, et al. Maturation of the glucose transport process by the fetal kidney. *Pediatr RES* 1978; 12: 680-684.

83. Brewer L. Urinary acidification in: (eds) Polin R and Fox W. Fetal and neonatal physiology Philadelphia W.B. Saunders co 1992 pp 1258-1260
84. Soleimani M. Na⁺HCO₃⁻ cotransporter (NBC): expression and regulation in the kidney. *J Nephrol* 2002; (Suppl 5): S32-S40.
85. Jose P, Stewart C, Tina L, Calcagno P. Human renal physiology. In: (ed) Avery G Neonatology 3rd ed Philadelphia JB Lippincot co 1987;pp 796-807
86. Ramiro-Tolentino I, Markarian K, Kleinman L. Renal bicarbonate excretion in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 1996;98:256-261
87. Edelman C et al. Renal bicarbonate reabsorbtion and hydrogen ion excretion in normal infants. *J Clin Invest* 1967; 46: 1309.
88. Linshaw M. Concentration and dilution of the urine. In: (eds) Polin R and Fox W: Fetal and neonatal physiology Philadelphia W.B. Saunders co 1992 pp 1239-1257
89. Rodriquez-Soriano J, et al. Renal handling of water and sodium in infancy and childhood. A study using clearance methods during hypotonic saline diuresis. *Kidney Int* 1981;20:700
90. Schwartz G and Evan A. Development of solute transport in rabbit proximal tubule III Na-K-ATPase activity. *Am J Physiol* 1984;246:845-858
91. Aperia A and Elinger G. Distal tubular sodium reabsorbtion in the developing rat kidney. *Am J Physiol* 1981; 240:487-491
92. Spitzer A and Aperia A. The renal transport of sodium and chloride. In: Edelman S (ed). *Pediatric kidney disease*. Boston: Little Brown and Co. 1992; pp:93-126
93. Kokko SP. Transport characteristics of the thin limbs of Henle. *Kidney Int* 1982;22:449-453
94. Horster M. Loop of Henle Functional differentiation. In vitro perfusion of the isolated thick ascending segment. *Pfugers Arch* 1978; 378:15-24
95. Kaskel F, Kumar A, Lockhart E, et al. Factors affecting proximal tubular reabsorbtion during development. *Am J Physiol* 1987; 252:188-197
96. Rodriquez-Soriano J, Vallo A, Oliveros R, Castilio G. Renal handling of sodium in premature and full term neonates: a study using clearance methods during water diuresis. *Pediatr Res* 1983;17:1013-1016
97. Sulyok E, Varga F, Gyorg E, et al. On the mechanism of renal sodium handling in newborn infants. *Biol Neonate* 1980;37:75-79
98. Stokes JB. Disorders of the epithelial sodium channel: insights in to the regulation of the extracellular volume and blood pressure. *Kidney Int* 1999;56:2318-2333

99. Chevalier R, Muchant D, Thornbill A, et al. Regulation of the renal response to atrial natriuretic peptide in sodium intake in preweaned rats. *Pediatr Res* 1996; 40:294-299
100. Sulyok E, Adamovits K, Worgall S, Rascher W. Urinary excretion of endogenous Ouabain-like substance in furosemide-treated neonates. *Biol Neonate* 1997; 72:352-362
101. Fucuda Y, Bertorello A, Aperia A. Ontogeny of the regulation of Na-K ATPase activity in the renal proximal tubule cell. *Pediatr Res* 1991;30:131-134
102. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-328
103. Stephenson T, Broughton Pipkin F, Hetmanski D, Yoxall B, Atrial natriuretic peptide in the preterm newborn. *Biol Neonate* 1994;66:22-32
104. Nichols M, Richards A, Lewis L, Yandle T. Ouabain: a new steroid hormone. *Lancet* 1995;346:1381-1382
105. Syed J. Khundmiri, Melissa A, et al. Ouabain induces cell proliferation through calcium-dependent phosphorylation of Akt (protein kinase B) in opossum kidney proximal tubule cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 291: C1247-C1257
106. Ichikawa I, Harris RC. Angiotensin actions in the kidney: renewed insight into the old hormone. *Kidney Int* 1991;40:583-589
107. Verrey F. Early aldosterone action: toward filling the gap between transcription and transport. *Am J Physiol* 1999;277:F319-F327
108. Hunley TE, Kon V. Update on endothelins: biology and clinical implications. *Pediatr Nephrol* 2001;16:752-762
109. Rascher W, Gyodi G, Worgall S, Sulyok E. Effect of sodium chloride supplementation on urinary endothelin-1 excretion in premature infants. *J Pediatr* 1994;125:793-797
110. Wang T. Role of iNOS and eNOS in modulating proximal tubule transport on acid-base balance. *Am J Physiol* 2002;283:F658-F662
111. Stubble J, Jensen BL, Bachmann S, et al. Cyclooxygenase-2 contributes to elevated rennin in the early postnatal period in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp* 284, R1175-R1189
112. Aperia A, Broberger D, Thodenius K, Zetterstrom R. Developmental study of the renal response to an oral salt load in preterm infants. *Acta Paediatr Scand* 1974;63:517-524
113. Engle W, Arant B, Wirigathian S, Rosenfeld Ch. Diuresis and respiratory distress syndrome: Physiologic mechanisms and therapeutic implications. *J Pediatr* 1983; 102: 912-917.

114. Broberger U, Aperia A. Renal function in idiopathic respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1978;67:313-319
115. Sulyok E, Varga F, Gyrg E, Csaba F. Postnatal development of renal sodium handling in premature infants. *J Pediatr* 1979;95:787-792
116. Vanpee M, Herin P, Zetterström R, Aperia A. Postnatal development of renal function in very low birth weight infants. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:191-197
117. Gallini F, Maggio L, Romagnoli C, et al. Progression of renal function in preterm neonates with gestational age ≤ 32 weeks. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 119-124.
118. Al Dahhan J, Haycock G, Chantler C, Stimler L. Sodium homeostasis in term and preterm neonates I Renal aspects. *Arch Dis Child* 1983; 58:335-342.
119. Engelke S, Shah B, Vasan U, Raye J. Sodium balance in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1978; 93:837-841
120. Lorenz J, Kleinman L, Kotagal U, Reller M. Water balance in very low birth weight infants: Relationship to water and sodium intake and effect on outcome. *J Pediatr* 1982;101:423-432
121. Delgado M, Rajeev R, et al. Sodium and potassium clearances by the maturing kidney: clinical molecular correlates. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 759-767.
122. Herin P, Zetterström R. Sodium, potassium and chloride needs in low birth weight infants. *Acta Paediatr Suppl* 1994;405:43;48
123. Leake R, Zakauddin S, Trygstad C, et al. The effects of large volume intravenous fluid infusion on neonatal renal function. *J Pesiatr* 1978;89:968-972.
124. Wahlig T, Thompson T, Sinaiko A. Drug use in the newborn. *Clinic Perinatol* 1992;19:251-263
125. Yeh T, Wilks A, Singh J, et al. Furosemide prevents the renal side effects of indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1982;101:433-437
126. Siegel S, Fisher D Oh W. Renal function and serum aldosterone levels in infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1973;83:854-858
127. Guignard JP, Gougou B. Adverse effects of drugs on the immature kidney. *Biol Neonate* 1988;243-252
128. Omar S, De Cristofaro J, Agarwal B, Gamma E. Effects of perinatal steroids on water and sodium homeostasis in extremely low birth weight neonates. *Pediatrics* 1999;104:482-488
129. Engle W:Potassium transport in early development. In: Polin R and Fox W: Fetal and neonatal physiology Philadelphia W.B. Saunders co 1992 pp 1261-1263

130. Aizman R, Grahnquist L, Gelsi G. Potassium homeostasis. Ontogenic aspects. *Acta Paediatr* 1998;87:609-617
131. Satlin L and Schwartz G. Renal regulation of potassium homeostasis. In: Edelman S (ed). *Pediatric kidney diseases*. Boston: Little Brown and Co. 1992;pp:127-247
132. Butte NF, Hopkinson JM, Wong WW, et al: Body composition during the first 2 years of life: an updated reference. *Pediatr Res* 2000; 47:578
133. Katz A, Doucet A, Morel F. Na-K-ATPase activity along the rabbit, rat and mouse nephron. *Am J Physiol* 1979;237:207-214.
134. Satlin LM. Regulation of potassium transport in the maturing kidney. *Semin Nephrol* 1999;19:155-165
135. Evan A, Satlin L, Guitone V, Connors B, Schwartz G. Postnatal maturation of rabbit renal collecting duct. II. Morphological observations. *Am J Physiol* 1991; 261: 91-107.
136. Bauer J and Gauntner W. Effect of potassium chloride on plasma renin activity and plasma aldosterone during sodium restriction in normal man. *Kidney Int* 1979; 15:286
137. Lorenz J, Kleinman L, Disney T. Renal response of newborn dog to potassium load. *Am J Physiol* 1986; 251: 513-519.
138. Rodriguez Soriano J, Ubetagoyena M, Vallo A. Transtubular potassium concentration gradient: a useful test to estimate renal aldosterone bio-activity in infants and children. *Pediatr Nephrol* 1990;4:105-110
139. Nako Y, Ohki Y, Harigaya A, Tomomasa T, Morikawa A. Transtubular potassium concentration gradient in preterm neonates. *Pediatr Nephrol* 1999;13:880-885
140. Sato K, Kondo T, Iwao H, et al. Internal potassium shift in premature infants: cause of nonoliguric hyperkalemia. *J Paediatr* 1995;126:109-113
141. Hsu SC, Levine M. Perinatal calcium metabolism: physiology and pathophysiology. *Semin Neonatol* 2004;9:23-36
142. Brunette MG, Blouin S, Chan M. High affinity Ca^{2+} - Mg^{2+} ATPase in the distal tubule of the mouse kidney. *Can J Physiol Pharmacol* 1987; 65: 2093-2098.
143. Yanagawa N, Lee DBN. Renal handling of calcium and phosphorus. In: Coe FL, Favus MJ, eds. *Disorders of bone and mineral metabolism*. New York: Raven press, 1992:3-40
144. Ng RCK, Rouse D, Suki WN. Calcium transport in the rabbit superficial proximal convoluted tubule. *J Clin Invest* 1984; 74: 834-842.
145. Rouse D, Ng RCK, Suki WN. Calcium transport in the pars recta and thin descending limb of Henle of the rabbit, perfused in vitro. *J Clin Invest* 1980;65:37-42

146. Suki W, Rouse D, Roland C K NG, Kokko J. Calcium transport in the thick ascending limb of Henle. *J Clin Invest* 1980; 66: 1004-1009.
147. Hebert S, Brown E, Harris W. Role of the Ca²⁺ sensing receptor in divalent mineral ion homeostasis. *J Exp Biol* 1997; 200: 295-302.
148. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Molecular mechanism of active Ca²⁺ reabsorption in the distal nephron. *Annu Rev Physiol* 2002;64:529;549
149. Suki WN, Rouse D. Renal transport of Calcium, magnesium and phosphate. In: Suki WN, Rouse D, eds. *Brenner and Rector's the kidney*. Philadelphia: WB Saunders, 1996:472;509
150. Langhendries JP, Francois A, Chedid F, et al. Phosphorus intake in preterm babies and variation tubular reabsorption for phosphate per liter glomerular filtrate. *Biol Neonate* 1992;61(6):345-350
151. Strid H, Care A, Jansson T, Powell T. Parathyroid hormone-related peptide amide stimulated ATP-dependent calcium transport in the basal plasma membrane of the human syncytiotrophoblast. *J Endocrinol*.2002;175:517-24
152. Riccardi et al. Localization of the extracellular Ca²⁺ sensing receptor and PTH/PTHrP receptor in rat. *Am J Physiol* 1996; 271: F951-F956.
153. Brown E et al. Calcium-ion sensing cell-surface receptors. *NEJM* 1995; 333: 234-239.
154. Marx J, Hyperparathyroid and Hypoparathyroid disorders. *NEJM* 2000;343: 1863-1875
155. Wasserstein AG, Stolley PD, Soper KA, et al. Case control study of risk factors for idiopathic calcium nephrolithiasis. *Miner Electrolyte Metab* 1987;13:85-95
156. Brown D, Steranka B. Renal cation excretion in the hypocalcemic premature human neonate. *Pediatr Res* 1981; 15:1100-1104
157. Giapros V, Papaloukas A, Andronikou S. Urinary mineral excretion in preterm neonates during the first month of life. *Neonatology* 2007; 91 (3): 180-5.
158. Campfield T, Braden G, Flynn-Valone P, Power S. Effect of diuretics on urinary oxalate, calcium and sodium excretion in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1997;99:814-818
159. Rigo J, Curtis M. Disorders of Calcium, Phosphorus and Magnesium Metabolism. *NEONATAL PERINATAL MEDICINE*. Fanaroff AA, Martin RJ, eds, 8th ed, Mosby, St Louis, 2006
160. Koo W, Tsang R. Calcium, magnesium, phosphorus and vitamin D. In: Nutritional needs of the preterm infant. Eds: Tsang R, Lucas A, Vang R, Zlotkin S. Gutacen Medical Pubs, USA 1993;pp:135-155.

161. Pelegano G, Rowe J, Carey D, et al. Simultaneous infusion of calcium and phosphorus in parenteral nutrition for premature infants. Use of physiologic calcium/phosphorus ratio. *J Pediatr* 1989; 114: 115-119.
162. Prestridge L, Schanler R, Shalman R, et al. Effect of parenteral calcium and phosphorus therapy on mineral retention and bone mineral content in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1993; 122: 761-768.
163. Schanler R and Rifka M. Calcium, phosphorus and magnesium needs for the low birth weight infant. *Pediatr Res* 1999;45: 363-366.
164. Karlen J, Aperia A, Zetterstrom R. Renal excretion of calcium and phosphate in preterm and term infants. *J Pediatr* 1985; 106: 814-819.
165. Aladangady N, Coen P, White M, et al. Urinary excretion of calcium and phosphate in preterm infants. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1225-1231.
166. Hoppe B, Hesse A, Neuhaus T, et al. Urinary saturation and nephrocalcinosis in preterm infants; effect of parenteral nutrition. *Arch Dis Child* 1993; 69: 299-303
167. Stewart C, Devarajan P, Mulrone, et al. Transport of calcium and phosphorus. In: Polin R and Fox W: *Fetal and neonatal physiology* Philadelphia W.B. Saunders co 1992 pp 1223-1231.
168. Haas J, Berndt T, Haramati A, Khaw F. Nephron sites of action of nicotinamide on phosphate reabsorption. *Am J Physiol* 1984;246: 27-31.
169. F, Kumar A, Feld L, Spitzer A. Renal reabsorption of phosphate during development. Tubular events. *Pediatr Nephrol* 1988;2: 129-134.
170. Portal AA. Calcium and Phosphorus. In: *Pediatr Nephrology*. Avner ED, Harmon WE, Niaudent P, 5th ed, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA 2004, chap 10,pp 209-237.38
171. Senterre J, Salle B. Renal aspects of calcium and phosphorus metabolism in preterm. *Biol Neonate* 1988;53:220-9
172. Holtback U, Aperia AC. Molecular determinants of sodium and water balance during early human development. *Seminars in Neonatology* 2003; 8: 291-9.
173. Corn P, Mulrone S, Haramati A. Restoration of a phosphaturic response to parathyroid hormone in the immature rat. *Pediatr Res* 1989; 26: 54-57
174. Haramati A, Mulrone S, Lupkin M. Regulation of renal phosphate reabsorption during development. Implications from new model of growth hormone deficiency. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 387-391.

175. Caverzasio J, Bonjour P. Growth factors and renal regulation of phosphate transport *Pediatr Nephrol* 1993; 7(6): 802-806
176. Bowe AE, Finnegan R, Jan de Beur SM, et al. FGF-23 inhibits renal tubular phosphate transport and is a PHEX substrate. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 284: 977-981.
177. Allon U, Hellerstein B: Assessment and interpretation of the tubular threshold for phosphate in infants and children. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 250-251.
178. Mihatch W, Mache R, Pohlandt F. The renal phosphate threshold decreases with increasing postmenstrual age in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1996; 40: 300-303.
179. Klein CJ. Nutrient requirements for preterm infant formulas. *J Nutr* 2002;132(6 Suppl 1): 1395S-577S.
180. Koo W, Tsang RC. Calcium, magnesium, phosphorus and vitamin D. In: Tsang RC, Lucas A, Vacy R, Zlotkin S, eds. *Nutrition needs of the preterm infant. Scientific basis and practical guidelines*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993: p. 135-55.
181. Rigo G, De Curtis M, Pieltain C, et al. Bone mineral metabolism in the micropremie. *Clinics in Perinatology* 2000; 27: 147-170.
182. Chessex P, Pineault M, Brisson G, et al. Role of the source of phosphate salt in improving the mineral balance of parenterally low birth weight infants. *J Pediatr* 1990;116: 765-772.
183. Hillman L, Salmon S, Erickson M, et al. Calciuria and aminoaciduria in very low birth weight infants fed a high mineral premature formula with varying levels of protein. *J Pediatr* 1994; 125: 288-294.
184. Lin Y, Yeh T, Wa J, et al. Effect of early postnatal dexamethazone therapy on calcium homeostasis and bone growth in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr* 1998;87: 1001-1005.
185. Cleide E. P. Minerals in the nutrition of extremely low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)* 2005; 81 (1 Suppl): 543-51.
186. Halbert K, Tsang R. Neonatal calcium, phosphorus and magnesium homeostasis in (eds) Polin R and Fox W: *Fetal and neonatal physiology* Philadelphia W.B. Saunders co 1992 pp 1745-1761.
187. Laires MJ, Monteiro CP, Bicho M. Role of cellular magnesium in health and human disease. *Front Biosci* 2004;1:262-76
188. Ariceta G, Rodriguez Soriano J. Magnesium In: *Nutrition in the infant. Problems and practical procedures*. Prredy V, Grimble G, Watson R. London, 1st ed 2001,pp149-158

189. Ariceta G, Rodriguez Soriano J, Vallo A. Magnesium homeostasis in premature and full term neonates. *Pediatr Nephrol* 1995;9:423-427
190. Carney S, Wong N, Quamme C, Dirks J. Effect of magnesium deficiency on renal magnesium and calcium transport in the rat. *J Clin Invest* 1980; 65: 180-188.
191. Cole DEC, Quamme GA. Inherited Disorders of Renal Magnesium Handling *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1937-47
192. Wagner C. Disorders of renal Mg handling explain renal Mg transport. *J Nephrol* 2007;20:507-510
193. Matos V, van Melle G, Boulat O, et al. Urinary phosphate/creatinine, calcium/creatinine and magnesium/creatinine ratios in a healthy pediatric population. *J Pediatr* 1997;131:252-7
194. Marcus J, Valencia G, Altura B, et al. Serum ionized magnesium in premature and term infants. *Pediatr Neurol* 1998; 18:311-314.
195. Maggioni A, Orzalesi M, Mimouni F. Intravenous correction of neonatal hypomagnesemia. Effect of ionized magnesium. *J Pediatr* 1998; 132:652-655
196. Morger I, Truttman A, Van Vigies R, et al. Plasma ionized magnesium in tubular disorders with and without total hypomagnesemia. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 50-53
197. Tsang R, Light I, Sutherland J, Kleinman I. Possible pathogenetic factors in neonatal hypocalcemia of prematurity. *J Pediatr* 1973; 82:423-429.
198. Simeckova A, Zamrazil V, Cerovska J. Calciuria, magnesiuria and creatinuria-relation to age. *Physiol Res* 1998; 47(1):35-40.
199. Widdowson E, McCance R, Harrison G, Sutton A. Effects of giving phosphate supplements to breast fed babies on absorption and excretion of calcium, strontium, magnesium and phosphorus. *Lancet* 1963; 2: 1250-1251.
200. Dai LG, Ritchie G, Kerstan D, et al. Mg transport in the renal distal convoluted tubule. *Physiol Rev* 2001;81:51-84.
201. Giles M, Laing A, Elton R, et al. Magnesium metabolism in preterm infants. Effect of calcium magnesium and phosphate and postnatal and gestational age. *J Pediatr* 1990; 117:147-154.
202. Schanler RJ and Garza C. Improved mineral balance in very low birth weight infants fed fortified human milk. *J Pediatr* 1988; 112:452-458.
203. Schanler R, Schulman R, Prestridge L. Parenteral nutrient needs of very low birth weight infants. *J Pediatr* 1994; 125:961-968.

204. Massry S, Ahmada J, Coburn G, Kleeman C. Effect of MgCl₂ infusion on urinary Ca and Na during reduction in their filtered loads. *Am J Physiol* 1970; 219:881-889.
205. Jones D, Stapleton B. Developmental aspects of organic acid transport. In: Polin R and Fox W: *Fetal and neonatal physiology* Philadelphia W.B. Saunders co 1992 pp 1236-1239.
206. Sekine T, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of the organic anion transport. *Am J Renal Physiol* 2006;290:251-261.
207. Ichida K, Hosoyamada M, Isatome I, et al. Clinical and molecular analysis of patients with renal hypouricemia in Japan.; influence of URAT-1 gene on urinary excretion. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:164-173
208. Kahn A, Andrew M, Weinman J. Urate transport in the proximal tubule: in vivo and vesicle studies. *Am J Physiol* 1985;249:789-798
209. Nicholls A, Smith M, Scott J. Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. *Br Med J* 1973; 1: 449-451.
210. Stapleton FB. Renal uric acid clearance in human neonates. *J Pediatr* 1983; 103: 290-298.
211. Perman J, Risser R. Relationship of uric acid concentration and severe intraventricular hemorrhage/ leukomalacia in the premature infant. *J Pediatr* 1983; 103: 290-298.
212. Grivnea M, Prusa R, Junda J. Urinary acid excretion in healthy male infant. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:623-624.
213. Matos V, Van Melt G, Werner D, et al. Urinary oxalate and urate to creatinine ratios in a healthy pediatric population. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:1.
214. Stapleton B, Nash D. A screening test for hyperuricosuria. *J Pediatr* 1983; 102:88-90.
215. Streitman K, Toth A, Horvath I, Talosi G. Renal injury in perinatal hypoxia: ultrasonography and changes in renal function. *Eur J Pediatr* 2001; 160:473-477.
216. Bader D, Gozal D, Weinger-Abend M, Berger A, Lanir A. Neonatal urinary uric acid/creatinine ratio as an additional marker of perinatal asphyxia. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 747-749.
217. Ahmadian Y and Lewy P. Possible urate nephropathy of the newborn infant as a causa of transient renal insufficiency. *J Pediatr* 1977; 91: 96-102.
218. Barr W, Collucci R, Radwanski E, et al. Pharmacokinetics of isepamicin. *J Chemother* 1995; 7(Suppl 2): 53-61.
219. Magnet S, Blanchard J. Molecular insights into aminoglycoside action and resistance. *Chem Rev* 2005;105: 477-497.

220. Siegenthaler W, Bonetti A, Luthy R. Aminoglycoside antibiotics in infectious diseases. *Am J Med* 1986; 80: 2-14.
221. Fanos V and Angola A. Antibiotics in neonatal infections. *Drugs* 1999; 58: 405-427.
222. Sande M and Mandell G. The aminoglycosides. In: (eds) Goodman Gilman A, Rull T, Nies A, Taylor P: *The pharmacological basis of therapeutics*. 8th ed New York Pergamon Press 1991;pp.1098-1116
223. Barza M, Brown R, Shen D, et al. Predictability of blood levels of gentamicin in man. *J Infect Dis* 1975; 132: 165-174.
224. McCracken G, Mize S, Therelkeld N. Intraventricular gentamicin therapy in gram negative bacillary meningitis of infancy. *Lancet* 1980; 1: 787-791.
225. Barza M, Scheife R. Antimicrobial spectrum, pharmacology and therapeutic use of antibiotics. *J Maine Med Assoc*, 1977; 68: 194-210.
226. Schentag J, Jusko W.J. Renal clearance and tissue accumulation of gentamicin. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22: 364-370.
227. Kasik J, Jenkins S, Leuschem MP, Nelson R. Postconceptional age and gentamicin elimination half-life. *J Pediatr* 1985; 106:502-505.
228. Barza M, Ioannidis JPA, Cappellen JC, Lan J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a metaanalysis. *BMJ* 1996;312: 338-345.
229. Hatala R, Dinh TT, Cook DJ. Single daily dosing of aminoglycosides in immunocompeted adults: a systemic review. *Clin Infect Dis* 1997;24:810-815.
230. Bailey TC, Little JR, Littenberg B, et al. A meta-analysis of extended-interval doses versus multiple daily dosing of aminoglycoside. *Clin Infect Dis*. 1997;24: 786-795.
231. Kraus DM, Dai MP, Rodvold KA. Efficacy and tolerability of extended-interval aminoglycoside administration in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2002;4: 469-
232. Chuck SK, Raber SR, Rodvold KA, Areff D. National Survey of extended-interval aminoglycoside dosing. *Clin Infect Dis* 2000; 30:433-439.
233. Contopoulos-Ioannidis D, Giotis N, Baliatsa D, Ioannidis J. Extended-interval aminoglycoside asministration for children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2004; 114(1): 111-118.
234. Longhnan P.M. Single daily dosing aminoglycosides in the neonatal period appear to be effective: but are they safe? *Arch Dis Child Fet Neon Ed* 2006; 91(2): F156
235. Jackson GG, Lolans VT, Daikos GL. The inductive role of ionic binding in the bactericidal and postexposure effects of aminoglycoside antibiotics with implications for dosing. *J Infect Dis* 1990; 162: 408-413.

236. Daikos FL, Lolans VT, Jackson GT. First exposure adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics in vivo with meaning for optimal use. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 117-123.
237. Mingeot-Leclercq MP, Glupczynski Y, Tulkens MP. Aminoglycosides: activity and resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1999 Apr;43(4):727-37
238. Moore R, Smith C, Lipsky J, et al. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med* 1984; 100: 352-357.
239. Lüthy R. Basis for an adequate dosage of aminoglycoside antibiotics. *Infection* 1980; 8: 58-61.
240. Kaye D, Levison M, Labovitz E. The unpredictability of serum concentrations of gentamicin: Pharmacokinetics of gentamicin in patients with normal and abnormal renal function. *J Infect Dis* 1974; 130: 150-154.
241. Moore R, Lietman P, Smith C. Association of aminoglycoside therapy. Importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Inf Dis* 1987; 155: 93-99.
242. Phillips A and Milner R. Clinical Pharmacology of netilmicin in the newborn. *Arch Dis Child* 1983; 58: 451-453.
243. Keyes R, Johnson K, Rawlins T. Predictors of trough serum gentamicin concentrations in neonates. *Am J Dis Child* 1989; 143: 1419-1423.
244. Petersen P, Wells T, Kearns G. Amikacin dosing in neonates. *Develop Pharmacol Ther* 1991; 16: 203-211.
245. Arbeter A, Saccar C, Eisner S, et al. Tobramycin sulfate elimination in premature infants. *J Pediatr* 1983; 103: 131-135.
246. McCracken G, Chrane D, Thomas M. Pharmacologic evaluation of gentamicin in newborn infants. *J Infect Dis* 1971; 124: 214-221.
247. Haughey D, Donald M, Hilligoss M, et al. Two compartment gentamicin pharmacokinetics in premature neonates: A comparison to adults with decreased glomerular filtration rates. *J Pediatr* 1980; 96: 325-330.
248. Hug P, Meulemans A, Wassef M, et al. Gentamicin persistence in rat endolymph and perilymph a two day constant infusion. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23: 344-346.
249. Wilson P, Ramsden R. Immediate effects of tobramycin on human cochlea and correlation with serum tobramycin levels. *British Med J* 1977; 1: 259-261.
250. Dodson HC, Mohuittion A. Response of spiral ganglion neurons to cochlear hair cell destruction in the guinea pig. *J Neurocytol* 2000; 29: 525-537.

251. Wersäll J, Bjokroth B, Flock A, Lundquist P. Experiments on the ototoxic effects of antibiotics. *Adv Otoralynghol* 1973; 20: 14-41.
252. Theopold H. Comparative surface studies of ototoxic effects of various aminoglycoside antibiotics on the organ of Corti in the guinea pig. *Acta Otolaryngol* 1977; 84: 54-57.
253. Liu SK, Kaczmarck LK. Aminoglycosides block the Kv3.1 potassium channel and reduce the ability of inferior colliculus neurons to fire on high frequencies. *J Neurobiol* 2005; 62(4): 439-52.
254. Segal J, Harris B, Kustova Y, et al. Aminoglycoside neurotoxicity involves NMDA receptor activation. *Brain Res* 1999; 815(2): 270-277.
255. Sha S and Skolnick P. Are aminoglycoside antibiotics excitotoxic? *Neuroreport* 1998; 9: 3893-3895.
256. Forge A, Schacht. Aminoglycoside antibiotics. *Audiol Neurootol* 2000; 5: 3-22.
257. Jiang H, Sha SH, Forge A, Schacht J. Caspase-independent pathways of hair cell death induced by kanamycin in vivo. *Cell Death Differ* 2006; 13: 20-30.
258. Li Z, Li R, Chen J, et al. Mutational analysis of the mitochondrial 12S rRNA gene in Chinese pediatric subjects with aminoglycoside-induced and non syndromic hearing loss. *Hum Genet* 2005; 117(1): 9-15.
259. Wang S, Bian Q, Liu Z, et al. Capability of serum to convert streptomycin in patients with aminoglycoside-induced hearing loss. *Hear Res* 1999; 137: 1-7.
260. Lerner S, Schmitt B, Seligsohn R, Matz G. Comparative study of ototoxicity and nephrotoxicity in patients randomly assigned to treatment with amikacin or gentamicin. *Am J Med* 1986;80:98-104
261. Moore R, Smith C, Lipsky J, et al. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med* 1984; 100: 352-357.
262. McCracken G. Aminoglycoside toxicity in infants and children. *Am J Med* 1986; 180: 172-178.
263. Borradori C, Fawer CL, Buclin T, Calame A. Risk factors of sensorineural hearing loss in preterm infants. *Biol Neonat* 1997; 71: 1-10.
264. Kohelet D, Usher M, Arbel E, et al. Effect of gentamicin on the auditory brainstem evoked response in term infants. *Pediatr Res* 1990; 28: 232-234.
265. Davey P. Aminoglycosides and neonatal deafness. *Lancet* 1985; II 612.
266. Nagai J, Takano M. Molecular aspects of renal handling of aminoglycosides and strategies for preventing the Nephrotoxicity. *Drug Metabol Pharmacokin.* 2004; 19(3): 159-170.

267. Hashino E, Shero M, Salvi RJ. Lysosome targeting and accumulation of aminoglycoside antibiotics in sensory hair cells. *Brain Res.* 1997 Nov 28; 777(1-2):75-85
268. Giuliano R, Verpooten G, Wedeen P, De Broe M. In vivo uptake kinetics of aminoglycosides in the kidney cortex of rats. *J Pharmacol Sxp Ther* 1986; 230: 470-475.
269. Josepovitz C, Farrugella T, Levine R, et al. Effect of netilmicin on the phospholipids composition of subcellular fractions of rat renal cortex. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 235: 810-819.
270. De Broe M, Giuliano R, Verpooten G. Choice of drug and dosage Regimen. *Am J Med* 1986; 80: 115-118.
271. Williams D, Bennet B, Gleason R, Hottendorf G. Correlation between renal membrane binding and nephrotoxicity of aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 570-574.
272. Brasseur R, Carlier M, Laurent G. Interactions of streptomycin and streptomyclamine derivatives with negatively charged lipid layers. Correlation between binding, conformation of complexes and inhibition of lysosomal phospholipase activities. *Biochem Pharmacol* 1985; 34: 1035-1047
273. Tulkens P. Experimental studies on nephrotoxicity of aminoglycosides at low doses. *Am J Med* 1986; 80: 105-114
274. Mingeot-Leclercq M and Tulkens P. Aminoglycosides: Nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1003-1012.
275. McNeil J, Jackson B, Nelson L, Butkus O. The role of prostaglandins in gentamicin induced nephrotoxicity in the dog. *Nephron* 1983; 33: 202-207.
276. Luft F and Evans A. Comparative effects of tobramycin and gentamicin on glomerular ultrastructure. *J Infect Dis* 1980; 910-914.
277. Baylis C, Rennke H, Brenner B. Mechanisms of the defect in glomerular ultra-filtration associated with gentamicin administration. *Kidney Int* 1977; 12: 344-353.
278. Walker P, Barri Y, Shah S. Oxidant mechanisms in gentamicin nephrotoxicity. *Renal Fail* 1999; 21: 433-442.
279. Baliga R, Ueda N, Walker P, Shah S. Oxidant mechanisms in acute renal failure. *Am J Kid Dis* 1997; 29: 465-477.
280. Ueda N, Guiter B, Shah S. Gentamicin-induced mobilization of iron from renal cortical mitochondria. *Am J Physiol* 1993; 265F: 435-439.
281. Walker P and Shah S. Gentamicin enhanced production of hydrogen peroxide by renal cortical mitochondria. *Am J Physiol* 1987; 253: 495-499.

282. Nakajima T, Hishida A, Kato A. Mechanisms for protective effects of free radical scavengers on gentamicin mediated nephropathy in rats. *Am J Physiol* 1994; 266F: 425-431.
283. Ramsammy L, Josepovitz C, Ling K. Failure of inhibition of lipid peroxidation by vitamin E to protect against gentamicin nephrotoxicity in the rat. *Biochem Pharmacol* 1987; 36: 2125-2132.
284. Bennett W, Mela-Riker L, Houghton D, et al. Microsomal protein synthesis inhibition: an early manifestation of gentamicin nephrotoxicity. *Am J Physiol* 1998; 255: F265-269.
285. Elliott W and Patchin D. Aminoglycoside-mediated calciuresis. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 262: 151-156.
286. Foster J, Harpur S and Garland H. An investigation of the acute effect of gentamicin on the renal handling of electrolytes in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 261: 38-43.
287. Brinker W, Bulger R, Dobyen D, et al. Effect of potassium depletion on gentamicin nephrotoxicity. *J Lab Clin Med* 1981; 98: 292-301.
288. Fish E and Molitoris B. Alteration in epithelial polarity and the pathogenesis of disease states. *N Engl J Med* 1994;330:1580-1588
289. Cronin R, Nix K, Ferguson G, et al. Renal cortex ion composition and Na⁺-K-ATPase activity in gentamicin nephrotoxicity. *Am J Physiol* 1982;242:F477-483
290. Gilber D, Wood A, Kohlhepp S, et al. Polyaspartic acid prevents experimental aminoglycoside nephrotoxicity. *J Inf Dis* 1989; 159: 945-953.
291. Smith C, Lipsky J, Laskin O, et al. Double-blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramycin. *N Engl J Med* 1980; 302: 1106-1109.
292. Landau D and Kher K. Gentamicin induced Barter-like syndrome. *Pediatr Nephrol* 1997;11:737-740
293. Alexandridis G, Liberopoulos E, Elisaf M. Aminoglycoside-Induced Reversible Tubular Dysfunction. *Pharmacol* 2003;67:118-120.
294. Gainza FJ, Minguela JI, Lampreabe I: Aminoglycoside-associated Fanconi's Syndrome. *J Pediatr* 1980;96:151-153.
295. Cowan R, Jukkola A, Arant B. Pathophysiologic evidence of gentamicin nephrotoxicity in neonatal puppies. *Pediatr Res* 1980;14:1204-1211
296. Provoost A, Adejugibe O, Wolff E. Nephrotoxicity of aminoglycosides in young and adult rats. *Pediatr Res* 1981; 19: 1191-1196
297. Mulhall A, De Louvois J, Hurley R. Incidence of potentially toxic concentrations of gentamicin in the neonate. *Arch Dis Child* 1983; 58: 897-900.

298. Rudd P, Hughes E, Placzek M, Hodes DT. Reference ranges for plasma creatinine during the first month of life. *Arch Dis Child* 1983; 58: 212-215.
299. Feldman H and Guignard JP. Plasma creatinine in the first month of life. *Arch Dis Child* 1982;57:123-126.
300. Elinder G and Aperia A. Development of glomerular filtration rate and excretion of b2-microglobulin in neonatew during gentamicine treatment. *Acta Pediatr Scand* 1982; 72: 219-224.
301. Tessin I, Bergmark J, Hiesche R, et al. Renal function of neonates during gentamicin treatment. *Arch Dis Child* 1982; 57: 758-760.
302. Westhuyzen J, Endre ZH, Reece G, et al. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:543-551.
303. Reed M, Vermeulen M, Stern R, et al. Are measurements of urine enzymes useful during aminoglycoside therapy. *Pediatr Res* 1981;15:1234-1239.
304. Skalova S. The diagnostic role of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) in the detection of renal tubular impairment. *Acta Medica* 2005; 48(2): 75-80.
305. Sikora S, Glatz S, Beck BB, et al. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) in children with urolithiasis, nephrosclecinosis, or risk of urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2003; 18(10): 996-969.
306. Aperia A, Elinder G, Broberger D, et al. Postnatal development of renal function in preterm and fullterm infants. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 183-187.
307. Gordjiani N, Burghard R, Muller D, et al. Urinary excretion of adenosine deaminase binding protein in neonates treated with tobramycin. *Pediatr Nephrol* 1995;9:240-241.
308. Vaidya VS, Ramirez V, Ichinura T, et al. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am J Physiol. Renal Physiol.* 2006, Feb;290(2):F517-29.
309. Giacoia G, Schentag J. Pharmacokinetics and nephrotoxicity of continuous intravenous infusion of gentamicin in low birth weight infants. *J Pediatr* 1986;109:715-717
310. Rothberg A, Andronicou S. Effect of tobramycin on fractional sodium excretion in neonates. *Pediatr Pharmacol* 1984;4:49-52.
311. Giapros V, Andronikou S, Cholevas V, Papadopoulou Z. Renal function and effect of aminoglycoside therapy during the first ten days of life. *Pediatr Nephrol* 2003; 18(1): 46-52

312. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr* 1988; 112(5): 761-767.
313. Gairdner D, Pearson J. A growth chart for premature and other infants. *Arch Dis Child* 1971; 46: 783-783.
314. Brem A. Electrolyte disorders associated with respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1992; 19: 223-231.
315. Gouyon JB, Guignard JP. Management of acute renal failure in newborn. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 1037-1044.
316. Chevalier R. The response to nephron loss in early development. In: Polin R, Fox W, eds. *Fetal and neonatal physiology*. WB Saunders, Philadelphia: 1992; 1264-1268
317. Hotoura E, Argyropoulou M, Papadopoulou F et al. Kidney development in the first year of life in small for gestational age preterm infants. *Pediatr Radiol* 2005; 35:991-994
318. Giapros V, Drougia A, Hotoura E, et al. Kidney growth in small-for-gestational-age infants: evidence of early accelerated renal growth. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3422-3427
319. Narang A, Bhakoo ON, Majumdar S, Kumar CH. Renal function in SFD and AFD preterm babies. *Indian Pediatr*. 1993 Feb; 30(2):201-5
320. Merlet-Benichou C, Gilbert T, Muffat-Joly M, et al. Intrauterine growth retardation leads to a permanent nephron deficit in the rat. *Pediatr Nephrol* 1994;8:175-180
321. Bauer R, Walter B, Ihring W, et al. Altered renal function in growth restricted newborn piglets. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:735-739
322. Gilbert T, Lelievre-Pegorier M, Merlet-Benichou C. Immediate and long-term renal effects of fetal exposure to gentamicin. *Pediatr Nephrol* 1990;4: 445-50
323. Tugay S, Bircan Z, Caglayan C, et al. Acute effects of gentamicin on glomerular and tubular functions in preterm neonates. *Pediatr Nephrol* 2006, 21: 1389-1392
324. Monge M, Garcia-Nieto VM, Domenech E, et al. Study of renal metabolic disturbances related to renal lithiasis at school age in very-low-birth-weight children. *Nephron* 1998;79:269-273