

Ανατομική και λειτουργική ανάπτυξη του νεφρού κατά τη νεογνική ηλικία

Παπαδημητρίου Φωτεινή, Γιάπρος Βασίλης, Ανδρονίκου Στυλιανή

Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Αλληλογραφία: Β. Γιάπρος, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων Τομέας Υγείας του Παιδιού
Ταχ. Θυρίδα 1186 Ιωάννινα 451 10
Τηλ.: 265-1099326 Fax: 265-1007038
E-mail: vgiapros@cc.uoi.gr

Περίληψη

Στον ανθρώπινο οργανισμό η νεφρογένεση ολοκληρώνεται την 36η εβδομάδα ηλικίας κύησης. Στη γέννηση, οι παραμεσελικοί νεφρώνες (20% του συνόλου των νεφρώνων) είναι περισσότερο αναπτυγμένοι και ώριμοι από τους νεφρώνες της έξω μοίρας της φλοιώδους ουσίας, και συνοδεύεται και από μεγαλύτερη νεφρική ροή αίματος. Ο τελικός αριθμός νεφρώνων στο τελειόμηνο νεογνό ποικίλει από 600.000 - 1.000.000. Η νεφρική ροή αίματος διπλασιάζεται 2 εβδομάδες μετά τη γέννηση και φτάνει τα επίπεδα του ενήλικα σε ηλικία 2 ετών. Η αύξηση οφείλεται στη μείωση των νεφρικών αγγειακών αντιστάσεων. Χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά (<2.500 g) έχουν 13% μικρότερο αριθμό νεφρώνων ενώ όταν το βάρος γέννησης είναι <3η εκατοστιαία θέση, η μείωση μπορεί να φτάσει το 35%.

Λέξεις κλειδιά: Νεφρογένεση, νεφρική ροή αίματος, κρεατινίνη πλάσματος στα νεογνά

Εισαγωγή

Η ανατομική ανάπτυξη του νεφρού ξεκινά από την 3η εμβρυϊκή εβδομάδα. Τρία διαδοχικά είδη «νεφρών» σχηματίζονται στο ανθρώπινο έμβρυο: ο πρόνεφρος μια παροδική μη λειτουργική δομή, ο μεσόνεφρος που εμφανίζεται την 4η εβδομάδα και ο μετάνεφρος, ο άμεσος πρόγονος του ενήλικου νεφρού, που εμφανίζεται την 5η εμβρυϊκή εβδομάδα. Οι πρώτοι μετανεφρικοί νεφρώνες που αποτελούν τη λειτουργική μονάδα του νεφρού αρχίζουν να σχηματίζονται την 9η εμβρυϊκή εβδομάδα, ενώ την ίδια περίοδο αρχίζουν να παράγονται τα ούρα.¹ Ο μετάνεφρος αναπτύσσεται από δύο πρωτογενείς πηγές που βρίσκονται σε άμεση αλληλεπίδραση:

την ουρητηρική καταβολή και τη μετανεφρογόνο μεσεγγυματική μάζα.

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 μετάνεφρου.² 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 τελικά την 8η εμβρυϊκή εβδομάδα ο μετάνεφρος εγκαθίσταται στην οσφυϊκή χώρα και εμφανίζονται πια 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 φλοιού.³

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. Αυτές οι αλλαγές συνίστανται στην αύξηση του μεγέθους των σπειραμάτων, στην επιμήκυνση της αγκύλης του Henle στη μυελική μοίρα, καθώς και στην ελικοποίηση του εγγύς σωληναρίου. Ο τελικός αριθμός των νεφρώνων σε ένα τελειόμηνο νεογνό κυμαίνεται από 600.000 ως 10⁶, αριθμός που παραμένει σταθερός σε όλη τη διάρκεια της ζωής του.

Όσο σε έμβρυα και νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης, έχει παρατηρηθεί με υπερηχογραφικό έλεγχο μειωμένο μέγεθος νεφρών⁴, ενώ νεκροψίες σε τέτοια έμβρυα έδειξαν μειωμένο αριθμό νεφρώνων ανάλογο με το βάρος γέννησης⁵. Σε νεογνά με βάρος γέννησης κάτω από την τρίτη εκατοστιαία θέση, παρουσιάζεται μείωση των νεφρώνων κατά 35%,⁶ ενώ έχει αποδειχτεί ότι χαμηλό βάρος γέννησης (<2,5 kg) σχετίζεται με 13% μείωση στον αριθμό των νεφρώνων³. Ο τελικός αριθμός νεφρώνων φαίνεται να επηρεάζεται και από άλλους προγεννητικούς παράγοντες, όπως η μειωμένη χορήγηση πρωτεΐνης, η ανεπάρκεια βιταμίνης A,⁷ η χορήγηση αμινογλυκοσιδών και κορτιζόνης ή μεταβολικές διαταραχές, όπως η μητρική υπεργλυκαιμία.^{8,9} Όλο και περισσότερες έρευνες αποδεικνύουν ότι παιδιά που γεννιούνται λιποβα-

ρή με μικρότερο αριθμό νεφρώνων βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για την ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης,^{10,11} ενώ πιθανά εμφανίζουν μικρότερο «νεφρικό απόθεμα» για την αντιμετώπιση επίκτητων νεφροπαθειών, όπως σπειραματονεφρίτιδες και σακχαρώδης διαβήτης, της ενήλικου ζωής.¹²

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 αρτηρίδια. Η μεταξύ τους σχέση εκφράζεται με τον τύπο $NPA = \frac{ΑΠ}{NAA}$. Παρόλο που η νεφρική ροή αίματος είναι η παράμετρος για την οποία συνήθως γίνεται λόγος, η νεφρική ροή πλάσματος (NPP) έχει κλινική σημασία. Έτσι σε ένα συγκεκριμένο επίπεδο NPA, η NPP μπορεί να ποικίλει ανάλογα με τον όγκο των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Για παράδειγμα, η NPP αυξάνει στην αναιμία. Πρόβατα που έριξαν τον αιματοκρίτη τους λόγω αιμορραγίας από 33 σε 14%, διπλασίασαν την NPP.¹³

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 εβδομάδων.¹⁴

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 φλοιού,¹⁵ 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 αίματος,¹⁶ 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 νεογνά.¹⁷ Αντίθετα η χορήγηση ινδομεθακίνης στην έγκυο ελατ-

τώνει την παραγωγή ούρων και μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της σπειραματικής 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 σπειραματικών αγγείων, αλλά και από τον αριθμό των υπαρχόντων αγγειακών οδών. Ο σχηματισμός νέων νεφρών συμβάλλει στη μείωση της NAA και συνεπώς την αύξηση της NPA μόνο στα πρόωρα νεογνά HK<36 εβδομάδες.¹⁸ 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 εκτεταμένα και φαίνεται να δρα στο νεφρό ως ένας τοπικός ρυθμιστικός παράγοντας.¹⁹ 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 σπειραματική διήθηση, όσο και στη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης. Εμφανίζεται αυξημένη στο πλάσμα κατά τη γέννηση και ελαττώνεται παράλληλα με την πώση των επιπέδων ρενίνης²⁰ που μειώνεται προοδευτικά και φτάνει σε επίπεδα ενήλικου μετά από 4 εβδομάδες.²¹ Επιδρά πάνω στην αγγειογένεση του νεογνικού νεφρού, ενώ προκαλώντας αγγειοσύσπαση στο απαγωγό αρτηρίδιο, αυξάνει το ρυθμό σπειραματικής 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 ενήλικα²² και τον υποδοχέα τύπου II (AT2), που εκφράζεται περισσότερο στον εμβρυϊκό νεφρό²³ και φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην αποπτωτική διαδικασία κατά την οργανογένεση, που μειώνεται μεταγεννητικά.²⁴ 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 ορμόνη.²⁵ 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 νατρίου¹². Όταν χορηγείται εξωγενώς, προκαλεί αγγειοδιαστολή στον ανώριμο νεφρό, ενώ αναπτυσσιακές μελέτες έχουν δείξει ότι η αγγειοδιασταλτική δράση της ντοπαμίνης καθώς και η επίδρασή της στην απέκκριση του νατρίου, αυξάνουν με την ηλικία.²⁶

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 αγγειοσύσπαση.²⁷ 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 NO από το ενδοθήλιο της νεφρικής αρτηρίας και η δραστηριότητα της NO συνθέτασης της νεφρικής μικροκυκλοφορίας αυξάνει κατά την εμβρυϊκή και μεταγεννητική ωρίμανση.²⁸ Η αύξηση αυτή στην παραγωγή του NO συμβαίνει παράλληλα με την αύξηση της ευαισθησίας των αγγειακών λείων μυικών ινών στο NO, συνεισφέροντας έτσι στην ρύθμιση της NPA.

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

Επιπρόσθετα η επάρκεια αυτορρυθμισμού της NPA επηρεάζεται από ορισμένες καταστάσεις, όπως η μείωση του εξωκυττάρου όγκου, η χορήγηση διουρητικών, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και η νεφρική παρεγχυματική βλάβη.^{29,30}

Μέτρηση NPA

Η μέτρηση της NPA εκτιμάται με τη μέτρηση της κάθαρσης του παρααμινοϊππουρικού οξέος (para-

aminohippuric acid, PAH), ουσίας που εκκρίνεται σχεδόν εξ'ολοκλήρου από τους νεφρούς. 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 η διήθηση του οξέος είναι ατελής. Συγκεκριμένα η κάθαρση του παρααμινοϊππουρικού οξέος υπολογίζεται σε 65% στα βρέφη κάτω των 3 μηνών και φτάνει τα επίπεδα ενηλίκου μόνο στον 5 μήνα ζωής.³¹ 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 σημασιμένους ραδιενεργούς δείκτες, όπως ραδιενεργή ιππουράνη που διηθείται στα σπειράματα κατά 20% και εκκρίνεται από τα σωληνάκια κατά 80%, το ορθοϊωδοϊππουρικό οξύ, το πενταοξικό οξύ και το διμερκαπτοσουκινικό οξύ.³² Αυτές οι μέθοδοι όμως χρησιμοποιούνται εκλεκτικά, όταν ο ακριβής υπολογισμός της νεφρικής λειτουργίας είναι απαραίτητος, όπως για παράδειγμα σε μια νεφροεκτομή.

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 διαμέτρους.³³ 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^{19,34-36} καθώς και σε πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά.

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 ούρων¹⁷. Το μέγεθος αυτής της διαδικασίας διήθησης είναι τεράστιο και απαιτεί υψηλά επίπεδα νεφρικής αιματικής ροής. Πραγματικά ολόκληρος ο όγκος πλάσματος περνά διαμέσω του σπειραματικού συστή-

ματος 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 διηθούστων νεφρώνων.

Στον ανθρωπίνο οργανισμό η νεφρογένεση ολοκληρώνεται, όπως προαναφέρθηκε, στις 36 εβδομάδες ηλικίας κύησης. Ενώ δεν φαίνεται να 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 νεφρώνες.³⁷

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 κολοειδωσμοτική πίεση του πλάσματος στα τριχοειδή και β) η υδροστατική πίεση της βωμάνειας κάψας.³⁸

Η ΝΣΔ είναι χαμηλή κατά τη γέννηση στα τελειόμηνα νεογνά, ακόμη πιο χαμηλή στα πρόωρα νεογνά και ειδικά σε εκείνα με τη μικρότερη ηλικία κύησης.³⁹ Υπολογίζεται ότι στο τελειόμηνο νεογνό κατά τη γέννηση η ΝΣΔ είναι 12ml/min/m^{2,34}. Οι γνώμες διίστανται σχετικά με το αν η ΝΣΔ συνεχίζει να αυξάνεται κατά τη διάρκεια της κύησης,⁴⁰ ή παρουσιάζει πλατώ ανάμεσα στις 28 και 35 εβδομάδες ΗΚ.⁴¹ 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).⁴² 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 νεφρι-

κή αυτορρύθμιση, δηλαδή η ικανότητα να διατηρείται σταθερή σπειραματική διήθηση σε αυξομειώσεις της ΑΠ, είναι ακόμη ανώριμη.⁴³ Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι δεν υπάρχει σπειραματο-σωληναριακή ανισορροπία κατά την ωρίμανση του νεφρού όπως πιστευόταν παλαιότερα.³⁸

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 αδενোসίνη, 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 ενδονεφρικά.⁴⁴ 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 αδενোসίνης προκαλεί αγγειοδιαστολή του απαγωγού αρτηριδίου του σπειράματος, μειώνοντας έτσι τη δραστική πίεση διήθησης, που αποτελεί τη διαφορά μεταξύ υδροστατικής και κολλοειδοσμοτικής 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 διήθησης.²²

Η ΝΣΔ έχει βρεθεί ότι ελαττώνεται σε πρόωρα χαμηλού βάρους νεογνά που βρίσκονται σε μηχανικό αερισμό.⁴⁵ Για το αποτέλεσμα αυτό έχουν ενοχοποιηθεί πολλοί παράγοντες, όπως η αυξημένη ενδοθωρακική πίεση, η υποξία, η υπερκαπνία και η οξέωση.⁴⁶ 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 περιο-

σότερο τη νεφρική λειτουργία,^{38,49} ενώ η χορήγηση ινδομεθακίνης⁴⁰ ή ιβουπροφαίνης⁵⁰ για τη σύγκλιση αρτηριακού πόρου ελαττώνει περισσότερο τη ΝΣΔ. Επίσης, η υπερχολερυθροιναιμία 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 λειτουργία.⁴⁸ Δυνητικά νεφροτοξικά φάρμακα σε αυτή την ηλικία όπως οι αμινογλυκοσίδες⁵¹ και η βανκομυκίνη⁵² μπορούν να επηρεάσουν την σπειραματική καθώς και την σωληναριακή λειτουργία.

Απαραίτητη προϋπόθεση για τη φυσιολογική λειτουργία του νεφρού είναι η δυνατότητα της αυτορρύθμισης της ΝΣΔ, της διατήρησης δηλαδή, σταθερής διήθησης σε αυξομειώσεις της ΑΠ, δυνατότητα που υπάρχει στο νεογνικό νεφρό, είναι όμως περιορισμένου βεληνεκούς συγκριτικά με τον ενήλικα.⁵³ Η αυτορρύθμιση της ΝΣΔ όπως επίσης και της νεφρικής ροής αίματος, πιθανά να επιτυγχάνεται μέσω δύο συστημάτων που αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους, το σύστημα της σωληναριοσπειραματικής ανατροφοδότησης (feedback) και το σύστημα του μυογενούς αντανακλαστικού.⁵⁴ 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 αδενোসίνη, η θρομβοξάνη⁵⁶ και το NO⁵⁷, στη ρύθμιση της σπειραματικής διήθησης.⁵⁸ 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 αγγείων.⁵⁹

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 επαναρόφηση, 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 διήθησης.⁶⁰ 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 ινουλίνης, ο ρυθμός διήθησής της από τη βωμάνια κάψα, ισούται με το ρυθμό απέκκρισής της από τα ούρα.

Έτσι ο ρυθμός ροής του διηθούμενου υγρού θα είναι:

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

όπου K_{iv} η κάθαρση της ινουλίνης, O_{iv} και Π_{iv} οι συγκεντρώσεις της ινουλίνης 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 ινουλίνης 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 ινουλίνης 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 ινουλίνης. 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 επαναρροφάται ως ένα βαθμό από τα νεφρικά σωληνάκια, λόγω ανωριμότητας αυτών κι έτσι η κάθαρση της κρεατινίνης υποεκτιμά την πραγματική σπειραματική διήθηση, θεωρία που υποστηρίζεται από πειραματικές εργασίες.⁶¹

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 ινουλίνης χωρίς συλλογή ούρων.

Στη μέθοδο αυτή η ινουλίνη εγχύεται με ένα σταθε-

ρό ρυθμό για διάστημα αρκετών ωρών. Θεωρείται ότι ο ρυθμός της έγχυσης που απαιτείται για να διατηρηθούν τα επίπεδα της ινουλίνης 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.

B) 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 σπειραματική διήθηση με τη μέθοδο αυτή υπερεκτιμάται συγκριτικά με τη μέθοδο συνεχούς έγχυσης ινουλίνης, διαφορά που είναι μικρότερη για χαμηλότερες τιμές σπειραματικής διήθησης.⁶²

Γ) Ο υπολογισμός με βάση την εξίσωση Schwartz: Σπειραματική διήθηση = $K \times M(\text{cm}) / \Pi_{\text{κρ}}$, όπου M είναι το μήκος σώματος, $\Pi_{\text{κρ}}$ 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 μέσω 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 ($\Pi_{\text{κρ}}$) 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 αντανάκλα σημαντικά περαιτέρω μείωση της νεφρικής σπειραματικής διήθησης.

Παρόλα αυτά η κρεατινίνη δεν είναι ο ιδανικός δείκτης εκτίμησης της εμβρυϊκής νεφρικής λειτουργίας, καθώς περνά ελεύθερα τον πλακούντα, με αποτέλεσμα τα επίπεδα της κρεατινίνης ορού του εμβρύου να αντανάκλουν 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 παραμένουν υψηλά 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. Η αδυναμία πτώσης των επιπέδων της κρεατινίνης πέραν αυτού του διαστήματος υποδηλώνει νεφρική βλάβη και χρειάζεται διερεύνηση.

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 μητέρας.⁶⁸ 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 Κρ ορού 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 χολερυθρίνης,⁶⁹ κετονοσωμάτων και κεφαλοσπορινών.⁷⁰ 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, επαναρροφάται εξ' ολοκλήρου 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 συγκεν-

ντρωση 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 ενηλίκων.⁷¹ 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. Μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι η κυστατίνη C μπορεί να είναι ένας πιο ακριβής δείκτης από την κρεατινίνη σε άτομα με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία.^{73,74} 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 λειτουργίας.⁷⁵ 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.

Νεφρική Σωληναριακή λειτουργία

Η νεφρική σωληναριακή λειτουργία είναι θεμελιώδους σημασίας για τη ομοίωση του οργανισμού. Στα νεφρικά σωληνάκια ρυθμίζεται ο εξωκυτταρικός 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 αραιώση 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 περιαιγγιακό 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 UA), στο ίδιο τμήμα του νεφρικού σωληναρίου μπορεί να παρατηρηθεί ταυτόχρονη απέκκριση και επαναρρόφηση.⁷⁶

Ο κύριος όγκος του νεφρικού διηθήματος επαναρροφάται στο εγγύς σωληνάριο 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 σωληνάρια: 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 Ca²⁺-ATPase.⁷⁷

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).⁷⁸ 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⁺.⁷⁷

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 εγκοιλώσεις 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 μεταφοράς.⁷⁷

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 διαλυτών.⁷⁹ Ανάλογα αυξάνεται κατά την ωρίμανση και η δραστηριότητα του αντιμεταφορέα Na⁺/H⁺ της αυλικής επιφάνειας των εγγύς σωληναριακών κυττάρων.⁸⁰ 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 υπονατριαιμία.⁸¹

Λόγω της σωληναριακής ανωριμότητας, η επαναρρόφηση ορισμένων ουσιών από τα εσπειραμένα σωληνάρια είναι πλημμελής, ενώ επίσης κάποιες άλλες ουσίες (π.χ. γλυκόζη) που φυσιολογικά δεν απεκκρίνονται από τον ώριμο νεφρό εμφανίζονται στα ούρα των πρόωρων νεογνών.^{64,82}

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 S1 τμήμα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου.⁸³ Επίσης ο νεφρικός ουδός επαναρρόφησης διτανθρακικών είναι χαμηλότερος στο νεογνικό τελειόμηνο νεογνό και ακόμη πιο χαμηλός στο πρόωρο νεογνό τις πρώτες εβδομάδες ζωής.⁸⁴ Στο εγγύς σωληνάριο επαναρροφάται το 85-90% των διηθούμενων διτανθρακικών. Η επαναρρόφηση αυτή εξαρτάται από την έκκριση H⁺ μέσω του αντιμεταφορέα Na⁺ H⁺ και από το συμμεταφορέα Na⁺-HCO₃ (NBC) που εδράζεται στις πλευρικές επιφάνειες του εγγύς σωληναρίου.⁸⁵ 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 ζωής.⁸⁶ Ελαττωμένη δραστηριότητα της Na-K-ATPase καθώς και του συστήματος αντίθετης μεταφοράς Na⁺-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), έχειδειχθεί ότι τα νεογνά αυτά μπορούν να διατηρήσουν ένα θετικό ισοζύγιο διτανθρακικών.⁸⁷ Η επαναρρόφηση του Na επίσης είναι μειονεκτική με αποτέλεσμα τα πλέον πρόωρα νεογνά να είναι επιρρεπή σε αρνητικό ισοζύγιο Na και υπονατρίαμια. 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 αυξάνε-

ται 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 διήθηση.⁸⁸

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).⁸⁹

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 ενήλικες.⁹⁰ 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 νεογνικό δεν μπορεί επαρκώς να απεκκρίνει μια φόρτιση με νερό.

Anatomic and functional development of the kidney in the neonate

Papadimitriou F., Giapros V., Andronikou S.

Neonatal Intensive Care Unit, University Hospital of Ioannina, Greece

Correspondence: V. Giapros

University of Ioannina, Child Health Dept.
P.O. Box 1186, Ioannina 451 10, Greece
Tel.: +30-265-1099326, Fax: +30-265-1007038
E-mail: vgiapros@cc.uoi.gr

Summary

Nephrogenesis is completed at 36 weeks gestational age in human beings. At birth the paramedulla nephros (20% of the total nephros) are more devel-

oped and mature compared to the nephrons in the outer part of the cortex, and is accompanied by higher renal blood flow. The total number of nephrons in the fullterm infant ranges between 600.000 - 1.000.000. Renal blood flow doubles at 2 weeks chronological age and reaches the adult values by 2 years of age. This is due to the reduction of renal vascular resistance. Infants with low birth weight (<2.500 g) have 13% less nephrons, while in those with birth weight <3rd percentile the reduction can reach up to 35%.

Key words: Nephrogenesis, renal blood flow, plasma creatinine in the neonate

Βιβλιογραφία

1. Woolf A. Embryology of the kidney. In: Avner E, Harmon W, Niaudet P: Pediatric Nephrology. 5th ed Lippincott Williams Wilkins.2004; pp3-4.
2. Horster M, Braun G, Huber S. Embryonic Renal Epithelia: Induction, nephrogenesis and cell differentiation. *Physiol. Rev.* 79:1157-1191, 1999.
3. 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.
4. Giapros V, Drougia A, Hotoura E, Papadopoulou F, Argyropoulou M, Andronikou S. Kidney growth in small for gestational age infants. Evidence of accelerated renal growth. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Dec;21(12):3422-7.
5. Manalich R, Reyes L, Herrera M, Melendi C, Fundora I 2000 Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int* 58:770-773.
6. 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).
7. Gilbert T, Merlet Benichou C 2000 Retinoids and nephron mass control. *Pediatr Nephrol* 14:1137-1144.
8. Merlet Benichou C, Gilbert T, Vilar J, et al. Nephron number: variability is the rule. Causes and consequences. *Lab Invest* 1999;79:515-527.
9. 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.
10. Mackenzie H, Lawler EV, Brenner BM: Congenital oligonephropathy: the fetal flaw in essential hypertension. *Kidney Int* 1996, 49:S30-S34.
11. Basioti M, Giapros V, Kostoula A, Cholevas V, Andronikou S. Growth restriction at birth and kidney function during childhood. *AJKD* 2009, doi:10.1053/j.ajkd.2009.05.017.
12. Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K 2003 Nephron number in patients with hypertension. *N Engl Med* 348:102-108.
13. 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.
14. Veilla JC, Hanson RA, Tatum K, Kelly K. Quantitative assesment of human fetal renal blood flow. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1399.
15. Aperia A, Broberger O, Herin P and Joelsson I. Renal hemodynamics in the perinatal period. A study in lambs. *Acta Physiol Scand* 1977;99:261;269.
16. Rudolph AM, Heymann MA, Teramo AW, et al. Studies on the circulation of the previable human fetus. *Pediatr Res* 1971;5:452-465.
17. 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.
18. 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.
19. Baille M. Development of the endocrine function of the kidney. *Clinic Perinatol* 1992; 19:59-69.
20. Sulyok E, Nemeth M, Teng I, Csaba F, Gyarg E, Ertl T, Varga F. Postnatal development of Renin-Angiotensin-Aldosterone system, RAAS, in relation to electrolyte balance in premature infants. *Pediatr Res* 1979;13:817-820.
21. Stubble J, Jensen B. L., Bachmann S, Morsing P & Skott O. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003, 284; R1179-R1189.
22. 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.
23. Tsutsumi Y, Matsubara H, Masaki H et al. Angiotensin II type 2 overexpression activates the vascular kinine system and causes vasodilatation. *J Clin Invest* 1999;104:925-935.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
 28. 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.
 29. Duchin KL, Peterson LN, Burke TJ. Effect of furosemide on renal autoregulation. *Kidney Int* 1977;12(6):379;386.
 30. 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.
 31. Calcagno PL, Rubin MI. Renal extraction of para aminohippurate in infants and children. *J Clin Invest* 1963;42:1632-1639.
 32. Chervu LR, Blaufox MD. Renal radiopharmaceuticals-an update. *Semin Nucl Med* 1982;12(3):224;245.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. Carriere S, Gagnan-Brunette M. Compensatory renal hypertrophy in dogs: single nephron glomerular filtration. *Can J Physiol Pharmacol* 1976;55:105-110.
 38. Spitzer A and Edelman C. Maturation changes in pressure gradients for glomerular filtration. *Am J Physiol* 1971;221:1431-1435.
 39. 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.
 40. Bueva A, Guignard JP. Renal function in preterm neonates. *Pediatr Res* 1994;36(5):572-577.
 41. 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.
 42. Fawer CL, Torrado A, Guignard JP. Maturation of renal function in full term and premature neonates. *Helv Paediatr Acta* 1979;34:11-21.
 43. Bueva A, Guignard JP. Renal function in preterm neonates. *Pediatr Res* 1994;36:572-577.
 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 Paediatr* 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, Radde K, Soldin S. Indomethacin and renal function in premature infants with persistent patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1979;95:583;587.
 48. Broberger U and Aperia A. Renal function in infants with hyperbilirubinemia. *Acta Paediatr Scand* 1979;68:75-79.
 49. Pesonen E, Merritt A, Geld G, Sahn D, Elias W, Tikkanen I, Fyhrquist I, Andersson S. 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. Giapros VI, Andronikou SK, Cholevas VI, Papadopoulou ZL. Renal function and effect of aminoglycoside therapy during the first ten days of life *Pediatr Nephrol*. 2003 18(1):46-52.
 52. Giapros, V, Papadimitriou F, Andronikou S. Tubular disorders in low-birth-weight neonates after prolonged antibiotic treatment. *Neonatology*. 2007;91(2):140-4.
 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. *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. *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. Assesement of glomerular filtration rate in infants. *Helv Paediatr Acta* 1987;42:253-262
61. Matos P, Duarte-Silva M, Drukker A, Guignard JP. Creatinine reabsorption by the newborn rabbit kidney. *Ped Res* 1998; 44: 639-641.
62. Van Rossum LK., Cransberg K, De Rijke YB, Zietse R, Lindermans J, Vulto AG. 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, Lagraioli G, Vedaldi R. 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. Gallini F, Maggio L, Ramagnol C, Marrocco G, Tortorole G. Progression of renal function in preterm neonates with gestational age ≤ 32 weeks. *Ped Nephrol* 2000; 15: 114-124.
68. Guignard JP, Drukker A. Why do newborn infants have a high plasma creatinine. *Pediatrics* 1999;Apr 103:49-53
69. 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.
70. Kroll MH, Elin RJ. Mechanisms of cefoxitin and cephalothin interference with the Jaffe method for creatinine. *Clin Chim* 1983; 29(12): 2044-48.
71. Bökenkamp A, Domanetzki M, Raymund Z, Schumann G, Brodehl J. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. *Pediatr Nephrol* 1998. 12:125-129.
72. Finney H, Newman DJ, Thakkar H, Fell J M E, Price CP. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates and older children. *Arch Dis Child* 2000; 82: 71-75.
73. 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.
74. Leach TD, Kitiyakara C, Thakkar H, et al. Serum cystatin C concentration in renal transplant recipients. *Kidney Int* 1999;55(6):2588.
75. 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.
76. 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.
77. Jones D, Chesney R. Development of tubular function. *Clinic Perinatol* 1992;19:37-57.
78. 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.
79. 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.
80. Grinstein S, Rothstein A. Mechanisms of regulation of the Na⁺/H⁺ exchanger. *J Membr Biol* 1986;80:1-12.
81. Spitzer A et al. The role of the kidney in sodium homeostasis during maturation. *Kidney int* 1982;21:539.
82. Wilkins B. Renal function in sick very low birth weight infants.4. Glucose excretion. *Arch Dis Child* 1992;67:1162-1165.
83. Robillard JE, Sessions C, Kennedy RL, et al. Maturation of the glucose transport process by the fetal kidney. *Pediatr RES* 1978; 12: 680-684.
84. Brewer L. Urinary acidification in: (eds) Polin R and Fox W. *Fetal and neonatal physiology Philadelphia W.B. Saunders co* 1992 pp 1258-1260.
85. Soleimani M. Na⁺HCO₃⁻ cotransporter (NBC): expression and regulation in the kidney. *J Nephrol* 2002; (Suppl 5): S32-S40.
86. 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.
87. Ramiro-Tolentino I, Markarian K, Kleinman L. Renal bicarbonate excretion in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 1996;98:256-261.
88. Edelman C et al. Renal bicarbonate reabsorption and hydrogen ion excretion in normal infants. *J Clin Invest* 1967; 46: 1309.
89. 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.
90. Rodriguez-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.