

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Ιατρική Σχολή

Τομέας Υγείας του Παιδιού

Διευθύντρια: Καθηγήτρια Ζ. Παπαδοπούλου-Κουλουμπίη



469 4  
LITG

**Νεφρική λειτουργία σε πρόωρα και  
τελειόμνηνα νεογνά κατά τη  
διάρκεια θεραπείας με αμινογλυκοσίδες  
τις πρώτες ημέρες ζωής**

**ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΓΙΑΠΡΟΣ**

**ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ**

Διδακτορική Διατριβή

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2000



244/2002



Η έγκριση της Διδακτορικής Διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων  
δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα

(Νόμος 5343/32, άρθρο 202 § 2, καιν. 1268/82, άρθρο 50 § 8)



**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΠΡΟΤΥΠΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΣΤΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ

**Ζωή Παπαδοπούλου-Κουλουμπή, Καθηγήτρια Παιδιατρικής Νεφρολογίας, Επιβλέπουσα**

**Πέτρος Λαπατσάνης, Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής, Μέλος**

**Στυλιανή Ανδρονίκου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νεογνολογίας, Μέλος**



## ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ζωή Παπαδοπούλου-Κουλουμπή, Καθηγήτρια Παιδιατρικής Νεφρολογίας, Επιβλέπουσα

Πέτρος Λαπατσάνης, Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής, Μέλος

Στυλιανή Ανδρονίκου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νεογνολογίας, Μέλος

Ορέστης Τσόλας, Καθηγητής Βιολογικής Χημείας, Μέλος

Κωνσταντίνος Σιαμόπουλος, Καθηγητής Παθολογίας/Νεφρολογίας, Μέλος

Άννα Χάλλα, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής, Μέλος

Βασιλική Καλφακάκου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Μέλος



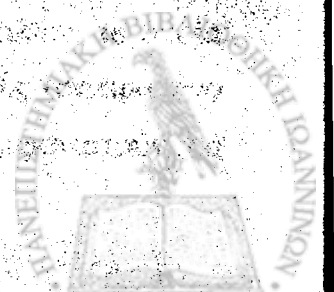
# ΕΠΙΛΟΓΗ

Οι επιλογές μας είναι αποφασιστικές για τον χαρακτήρα της ζωής μας. Η επιλογή που κάνουμε καθορίζει τον τρόπο με τον οποίο θα αντιμετωπίσουμε τις προκλήσεις της ζωής. Η επιλογή που κάνουμε καθορίζει τον τρόπο με τον οποίο θα αντιμετωπίσουμε τις προκλήσεις της ζωής. Η επιλογή που κάνουμε καθορίζει τον τρόπο με τον οποίο θα αντιμετωπίσουμε τις προκλήσεις της ζωής.

**Στους γονείς μου**

**Με άπειρη εκτίμηση**

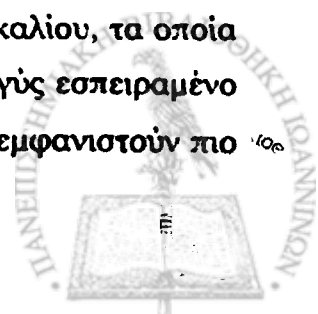
Η επιλογή που κάνουμε καθορίζει τον τρόπο με τον οποίο θα αντιμετωπίσουμε τις προκλήσεις της ζωής. Η επιλογή που κάνουμε καθορίζει τον τρόπο με τον οποίο θα αντιμετωπίσουμε τις προκλήσεις της ζωής. Η επιλογή που κάνουμε καθορίζει τον τρόπο με τον οποίο θα αντιμετωπίσουμε τις προκλήσεις της ζωής.



# ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι αμινογλυκοσίδες είναι αντιμικροβιακά χημειοθεραπευτικά ευρέος φάσματος που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων κατά τη νεογνική ηλικία<sup>1</sup>. Μια από τις σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων αυτών είναι η νεφροτοξική τους δράση<sup>1</sup>. Οι αμινογλυκοσίδες αποβάλλονται από τον οργανισμό μέσω του νεφρού με σπειραματική διήθηση και επαναροφώνται μερικώς με πινοκύτωση από τα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, όπου συσσωρεύονται εντός των λυσοσωμάτων. Εν συνεχεία συνδέονται με διάφορα φωσφολιπιδή προκαλώντας σοβαρές ιστοχημικές διαταραχές, που οδηγούν τελικά, με μηχανισμό όχι πλήρως κατανοητό, σε νεκρώσεις των κυττάρων των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων. Οι ιστοχημικές αυτές διαταραχές που παρατηρούνται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο ύστερα από τη χορήγηση αμινογλυκοσιδών θεωρείται ότι αποτελούν την κύρια αιτία που οδηγεί σε εκδήλωση κλινικής νεφροτοξικότητας<sup>2</sup>.

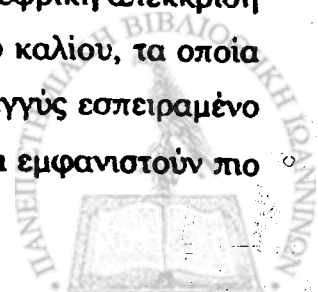
Οι κλινικές εκδηλώσεις της νεφροτοξικής δράσης των αμινογλυκοσιδών περιλαμβάνουν διαταραχές τόσο της σωληναριακής νεφρικής λειτουργίας όσο και διαταραχές στη νεφρική σπειραματική διήθηση<sup>1</sup>. Η βλάβη του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου μπορεί να οδηγήσει, σε πρώιμο στάδιο, σε αυξημένη απέκκριση στα ούρα ορισμένων ενζύμων τα οποία εδράζονται στα σωληναριακά κύτταρα. Τέτοια ένζυμα είναι η αλανίνη αμινοπεπτιδάση, η Ν-ακετυλ-β-γλυκοζαμινιδάση (NAG) και η Adenosine Deaminase binding protein (ADBP)<sup>3-6</sup>. Επιπλέον, η διαταραχή της σωληναριακής λειτουργίας μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη νεφρική απέκκριση ορισμένων ιόντων όπως του νατρίου, του μαγνησίου, του ασβεστίου και του καλίου, τα οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες επαναροφώνται σε σημαντικό βαθμό από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο<sup>7,11</sup>. Όταν η θεραπεία με αμινογλυκοσίδες παρατείνεται μπορεί να εμφανιστούν πιο



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι αμινογλυκοσίδες είναι αντιμικροβιακά χημειοθεραπευτικά ευρέος φάσματος που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων κατά τη νεογνική ηλικία<sup>1</sup>. Μια από τις σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων αυτών είναι η νεφροτοξική τους δράση<sup>1</sup>. Οι αμινογλυκοσίδες αποβάλλονται από τον οργανισμό μέσω του νεφρού με σπειραματική διήθηση και επαναροφώνται μερικώς με πινοκύτωση από τα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, όπου συσσωρεύονται εντός των λυσοσωμάτων. Εν συνεχεία συνδέονται με διάφορα φωσφολιποειδή προκαλώντας σοβαρές ιστοχημικές διαταραχές, που οδηγούν τελικά, με μηχανισμό όχι πλήρως κατανοητό, σε νεκρώσεις των κυττάρων των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων. Οι ιστοχημικές αυτές διαταραχές που παρατηρούνται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο ύστερα από τη χορήγηση αμινογλυκοσιδών θεωρείται ότι αποτελούν την κύρια αιτία που οδηγεί σε εκδήλωση κλινικής νεφροτοξικότητας<sup>2</sup>.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της νεφροτοξικής δράσης των αμινογλυκοσιδών περιλαμβάνουν διαταραχές τόσο της σωληναριακής νεφρικής λειτουργίας όσο και διαταραχές στη νεφρική σπειραματική διήθηση<sup>1</sup>. Η βλάβη του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου μπορεί να οδηγήσει, σε πρώιμο στάδιο, σε αυξημένη απέκκριση στα ούρα ορισμένων ενζύμων τα οποία εδράζονται στα σωληναριακά κύτταρα. Τέτοια ένζυμα είναι η αλανίνη αμινοπεπτιδάση, η Ν-ακετυλ-β-γλυκοζαμινιδάση (NAG) και η Adenosine Deaminase binding protein (ADBP)<sup>3-6</sup>. Επιπλέον, η διαταραχή της σωληναριακής λειτουργίας μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη νεφρική απέκκριση ορισμένων ιόντων όπως του νατρίου, του μαγνησίου, του ασβεστίου και του καλίου, τα οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες επαναροφώνται σε σημαντικό βαθμό από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο<sup>7-11</sup>. Όταν η θεραπεία με αμινογλυκοσίδες παρατείνεται μπορεί να εμφανιστούν πο



σοβαρές διαταραχές που αφορούν μείωση της νεφρικής σπειραματικής διήθησης, αύξηση των επιπέδων της ουρίας και κρεατινίνης στο πλάσμα και μη ολιγουρική νεφρική ανεπάρκεια<sup>12,13</sup>. Όλες αυτές οι διαταραχές είναι συνήθως αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

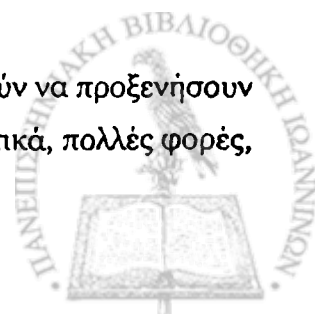
Στους ενήλικες, η νεφροτοξικότητα των αμινογλυκοσιδών έχει μελετηθεί εκτεταμένα. Το ποσοστό της έχει εκτιμηθεί ότι κυμαίνεται από 8-26%<sup>14,15</sup>. Αντίθετα, στα νεογνά και ιδιαίτερα στα πρόωρα, οι αντίστοιχες μελέτες είναι περιορισμένες. Οι πρώτες μελέτες σε νεογνά κατά τη δεκαετία του '70 έδειξαν ότι η νεφροτοξικότητα της γενταμικίνης και της αμικασίνης ήταν μηδαμινή<sup>16-19</sup>. Οι δόσεις όμως στις οποίες χορηγούνταν ήταν κατά πολύ μικρότερες από αυτές που συνιστώνται σήμερα, για την επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων στο πλάσμα, ενώ σαν δείκτης νεφροτοξικότητας χρησιμοποιήθηκε μόνον η εκτίμηση των επιπέδων της κρεατινίνης στο πλάσμα μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Πιο πρόσφατες κλινικές μελέτες σε νεογνά κατά τις οποίες, σε αντίθεση με παλαιότερες μελέτες, ερευνήθηκε η επίδραση των αμινογλυκοσιδών στη νεφρική σπειραματική διήθηση, καθώς και στα επίπεδα κρεατινίνης πλάσματος καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα<sup>20-23</sup>. Επιπλέον, ο αριθμός των πρόωρων νεογνών που μελετήθηκαν ήταν γενικά μικρός για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, και η ηλικία που άρχιζε η θεραπεία διέφερε μεταξύ των νεογνών. Είναι γνωστό ότι η νεφρική λειτουργία ωριμάζει με πολύ γρήγορους ρυθμούς, από τις πρώτες ήδη ημέρες ζωής και συνεπώς η αντίδραση του νεογνικού νεφρού στην τοξική δράση των φαρμάκων μπορεί να διαφέρει σημαντικά όταν εκτιμάται σε διαφορετική ημέρα ζωής<sup>24</sup>.

Σε ορισμένες μελέτες, σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά, ερευνήθηκε η απέκκριση ορισμένων ενζύμων που αποτελούν ευαίσθητους δείκτες της λειτουργίας του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και διαπιστώθηκαν ευρήματα πρώιμης σωληναριακής βλάβης κατά τη χορήγηση αμινογλυκοσιδών<sup>6,25-27</sup>. Η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών έχει αμφισβητηθεί από ορισμένους ερευνητές διότι οι διαταραχές αυτές στην απέκκριση ενζύμων που διαπιστώθηκαν στις προαναφερόμενες μελέτες δεν συσχετίστηκαν με την παρουσία ή όχι πιο σοβαρών βλαβών, όπως διαταραχές της νεφρικής σπειραματικής διήθησης ή αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης στο αίμα<sup>12,28</sup>.

Σε πολύ λίγες μελέτες εκτιμήθηκε η σωληναριακή νεφρική λειτουργία σε πρόωρα νεογνά, κατά τη θεραπεία με αμινογλυκοσίδες, μετρώντας την κλασματική απέκκριση του νατρίου στα ούρα, ενός ιόντος που επαναροφούνται σε υψηλό ποσοστό (60%) στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο<sup>29,30</sup>. Στις λίγες μελέτες που δημοσιεύθηκαν η κλασματική απέκκριση του νατρίου βρέθηκε να αυξάνεται πολύ σημαντικά ύστερα από χορήγηση γενταμικίνης ή τομπραμυκίνης<sup>29,30</sup>.

Από τις υπάρχουσες μελέτες συνάγεται ότι οι αμινογλυκοσίδες μπορούν να προξενήσουν διαταραχές στη νεφρική λειτουργία και κατά τη νεογνική ηλικία. Τα αντιφατικά, πολλές φορές,





αποτελέσματα μεταξύ των μελετών, ο μικρός αριθμός και οι διαφορετικές ηλικίες των νεογνών που εξετάστηκαν δεν επιτρέπουν την εξαγωγή συμπερασμάτων για το βαθμό νεφροτοξικότητας και ιδιαίτερα συγκριτικής νεφροτοξικότητας κατά τη νεογνική ηλικία.

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει συγκριτικά τη νεφροτοξικότητα τριών διαφορετικών αμινογλυκοσιδών σε πρόωρα αλλά και τελειόμηνα νεογνά, αποκλειστικά την πρώτη εβδομάδα ζωής. Για το σκοπό αυτό ερευνήθηκε η επίδραση της αμικασίνης, γενταμικίνης και νετιλμικίνης στη λειτουργία του εγγύς εσπειραμένου σωληναριακού κυττάρου, μελετώντας την απέκκριση από το νεφρό των ιόντων νατρίου (Na), καλίου (K), ασβεστίου (Ca), φωσφόρου (P), μαγνησίου (Mg), καθώς και του ουρικού οξέως (UA) καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς επίσης και 48 ώρες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Επιπλέον, εκτιμήθηκε η νεφρική λειτουργία με διαδοχικές μετρήσεις των επιπέδων της κρεατινίνης πλάσματος. Ως ομάδα ελέγχου μελετήθηκε μια ομάδα πρόωρων και τελειόμηνων νεογνών που δεν τους χορηγήθηκαν αντιβιοτικά στα οποία επιπλέον προσδιορίστηκε η αναπτυξιακή εικόνα της σωληναριακής και της σπειραματικής νεφρικής λειτουργίας τις πρώτες ημέρες ζωής.

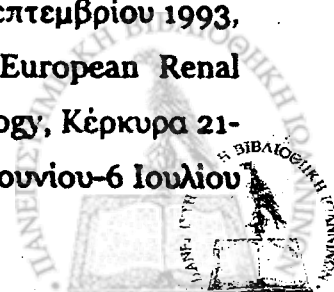
Τα ευρήματα που θα προκύψουν από τη μελέτη μπορούν να συμβάλουν στη συγκριτική εκτίμηση της νεφροτοξικής δράσης τριών διαφορετικών αμινογλυκοσιδών, τόσο σε πρόωρα όσο και σε τελειόμηνα νεογνά κατά τις πρώτες ημέρες ζωής. Επιπλέον, μπορούν να καταδείξουν τις διαφορές μεταξύ των τριών αμινογλυκοσιδών στην επίδρασή τους στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο καθώς και τις αλλοιώσεις που προκαλούν στη φυσιολογική αναπτυξιακή εικόνα της απέκκρισης των διαφόρων ιόντων την πρώτη εβδομάδα ζωής.

Η διατριβή αυτή εκπονήθηκε στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN) του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, σε συνεργασία με το Εργαστήριο Μεταβολισμού Μετάλλων του Τομέα Υγείας του Παιδιού. Η συγκέντρωση του υλικού της υπό εκπόνηση διδακτορικής διατριβής έγινε την χρονική περίοδο από τον Ιανουάριο του 1992 έως τον Ιανουάριο του 1993.

Στη Τριμελή Συμβουλευτική Επιτροπή συμμετείχαν: η Καθηγήτρια Παιδιατρικής Νεφρολογίας κα Ζωή Παπαδοπούλου-Κουλουμπή (Επibλέπουσα), ο Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής κ. Πέτρος Λαπατσάνης (μέλος), και η Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νεογνολογίας κα Στυλιανή Ανδρονίκου (μέλος).

Μέρος της διατριβής έχει δημοσιευθεί με τη μορφή επιστημονικών εργασιών στο περιοδικό *Pediatric Nephrology*, η πρώτη δημοσίευση το έτος 1995 και η δεύτερη ένα χρόνο αργότερα.

Επίσης, τμήματα των αποτελεσμάτων της διατριβής έχουν παρουσιασθεί στα κάτωθι διεθνή συνέδρια: (α) 2<sup>nd</sup> World Congress of Perinatal Medicine, Ρώμη 19-24 Σεπτεμβρίου 1993, (β) 30<sup>th</sup> Congress of the European Dialysis and Transplant Association, European Renal Association, 15-17 Σεπτεμβρίου 1993, (γ) 4<sup>th</sup> European Workshop on Neonatology, Κέρκυρα 21-23 Οκτωβρίου 1993, (δ) Paediatric Week, Erasmus University, Rotterdam 29 Ιουνίου-6 Ιουλίου



1994, (ε) 17<sup>th</sup> International Symposium on Neonatal Intensive Care, Sanremo, Italy 13-16 Ιουνίου 1996.

Με την ευκαιρία της ολοκλήρωσης αυτής της μελέτης, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην Καθηγήτρια Παιδιατρικής Νεφρολογίας κα Ζωή Παπαδοπούλου-Κουλουμπή για την πολύτιμη συμβολή της στην πραγματοποίηση της μελέτης. Επιθυμώ, επιπλέον, να την ευχαριστήσω θερμά και ιδιαίτερα διότι μέσα από τις συμβουλές και τις διορθώσεις που πραγματοποίησε με μύησε στον τρόπο συγγραφής μιας επιστημονικής εργασίας, στο σωστό, απλοποιημένο και επαγωγικό τρόπο παρουσίασης των αποτελεσμάτων και στον περιεκτικό και ουσιώδη τρόπο εξαγωγής των συμπερασμάτων. Χωρίς τις πολύτιμες συμβουλές της, τις σωστές κατευθύνσεις και τις άπειρες εποικοδομητικές συζητήσεις η εργασία αυτή δεν θα είχε ποτέ ολοκληρωθεί.

Από τη θέση αυτή θέλω να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στο δάσκαλό μου Ομότιμο Καθηγητή της Παιδιατρικής κ. Πέτρο Λαπατσάνη, για την επιλογή μου και ανάθεση αυτής της μελέτης, για την ουσιαστική βοήθειά του στη συγγραφή της εργασίας, καθώς και την ενεργό συμπαράστασή του όποτε αυτή χρειάστηκε. Και με την ευκαιρία αυτή ιδιαίτερα τον ευχαριστώ για τις πολύτιμες γνώσεις που μου μεταλαμπάδευσε κατά τη διάρκεια της ειδίκευσής μου στην παιδιατρική ειδικότητα.

Αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω πολλές ευχαριστίες στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νεογνολογίας Κα Στυλιανή Ανδρονίκου, τόσο για την επιλογή του θέματος της διατριβής όσο και για τα εποικοδομητικά σχόλια στη συγγραφή της εργασίας όσο και για τη συμβολή της στη δύσκολη προσπάθεια συγκέντρωσης του υλικού της μελέτης. Στον Καθηγητή Παθολογίας/Νεφρολογίας κ.Κωνσταντίνο Σιαμόπουλο, στον Καθηγητή Βιολογικής Χημείας κ. Ορέστη Τσόλα και στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φυσιολογίας κα Βασιλική Καλφακάκου εκφράζω τις θερμές μου ευχαριστίες.

Επίσης, ευχαριστίες εκφράζω στην κα Άννα Χάλλα, Βιοχημικό, Επίκουρη Καθηγήτρια της Ιατρικής Σχολής για τη βοήθειά της στην πραγματοποίηση των εργαστηριακών εξετάσεων της μελέτης.

Ευχαριστίες εκφράζω στους βιοχημικούς του Βιοχημικού Εργαστηρίου του Π.Π.Γ.Ν.Ι. και στο Διευθυντή, Καθηγητή κ.Ο. Τσόλα για τη συμβολή τους με την εκτέλεση ορισμένων εργαστηριακών εξετάσεων της μελέτης.

Στον κ.Βασίλειο Χολέβα, Βιολόγο και συνεργάτη του Τομέα Υγείας του Παιδιού, τόσο για τη βοήθειά του στην πραγματοποίηση των εργαστηριακών εξετάσεων της μελέτης, όσο και για τη συμβολή του στην επιλογή των κατάλληλων στατιστικών μεθόδων επεξεργασίας των πολυάριθμων παραμέτρων της παρούσης μελέτης.

Στον κ.Γεώργιο Παπανικολάου, για την καλλιτεχνική επιμέλεια στη διαμόρφωση του κειμένου και των πινάκων, και την υπομονή του στις συχνές διορθώσεις του προς δακτυλογράφηση υλικού.



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

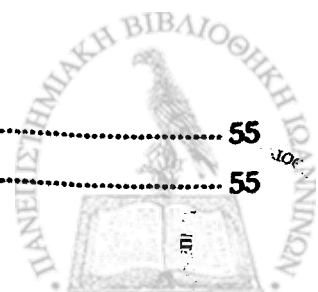
#### ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟ

ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ .....	1
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ .....	2
1. Νεφρική Ροή Αίματος (ΝΡΑ) .....	2
Μέτρηση της νεφρικής ροής αίματος .....	4
2. Νεφρική Σπειραματική Διήθηση (ΝΣΔ).....	5
Προσδιορισμός του ρυθμού σπειραματικής διήθησης .....	8
Κρεατινίνη πλάσματος .....	10
3. Νεφρική Σωληναριακή Λειτουργία.....	12
Νεφρική μεταφορά των ιόντων Νατρίου, Καλίου, Ασβεστίου, Φωσφόρου, Μαγνησίου, Νεφρική μεταφορά του Ουρικού οξέως.....	17
(α) Νεφρική μεταφορά Νατρίου (Na).....	17
(β) Νεφρική μεταφορά Καλίου (Κ).....	22
(γ) Νεφρική μεταφορά Ασβεστίου (Ca) .....	25
(δ) Νεφρική μεταφορά Φωσφόρου (Ρ) .....	29
(ε) Νεφρική μεταφορά Μαγνησίου (Mg).....	33
(στ) Νεφρική μεταφορά Ουρικού Οξέος (UA) .....	35
ΟΙ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΕΣ .....	39
ΕΙΣΑΓΩΓΗ. ....	39
ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΩΝ .....	40
Απορρόφηση .....	40
Κατανομή .....	40
Αποβολή .....	41
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΩΝ .....	42
ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΩΝ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΩΝ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΩΝ ΣΤΟΝ ΟΡΟ.....	42
ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΠΟ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΩΝ.....	43
Ωτοτοξικότητα.....	43
Νεφροτοξικότητα .....	45
Μηχανισμοί νεφροτοξικότητας των αμινογλυκοσιδών .....	45
Εκδηλώσεις νεφροτοξικότητας των αμινογλυκοσιδών.....	47
ΣΚΟΠΟΣ.....	53

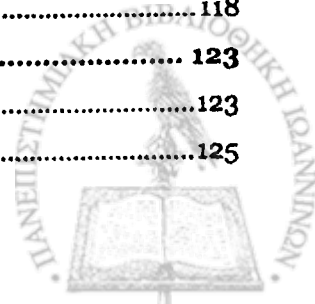
### ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

#### ΥΛΙΚΟ & ΜΕΘΟΔΟΙ

ΥΛΙΚΟ .....	55
ΠΡΟΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ.....	55



ΤΕΛΕΙΟΜΗΝΑ ΝΕΟΓΝΑ.....	58
ΜΕΘΟΔΟΙ.....	61
<b>ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ</b>	
I. Μη παραμετρικές δοκιμασίες.....	63
II. Παραμετρικές δοκιμασίες.....	64
<b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b>	
ΠΡΩΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ.....	65
ΕΠΙΠΕΔΑ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΩΝ.....	66
ΝΕΦΡΙΚΗ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ.....	66
Κλασματική απέκκριση Νατρίου (FENa).....	67
Απέκκριση Ασβεστίου (UCa/UCr).....	70
Απέκκριση Μαγνησίου (FEMg, UMg/UCr).....	73
Κλασματική απέκκριση Καλίου (FEK).....	77
Κλασματική απέκκριση Φωσφόρου (FEP).....	77
Κλασματική απέκκριση Ουρικού οξέως (FEUA).....	77
ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΤΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ FENa, UCa/UCr & FEMg.....	79
ΕΠΙΠΕΔΑ ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗΣ ΟΡΟΥ.....	82
ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΟΥΡΩΝ.....	83
ΤΕΛΕΙΟΜΗΝΑ ΝΕΟΓΝΑ.....	85
ΕΠΙΠΕΔΑ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΩΝ.....	85
ΝΕΦΡΙΚΗ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ.....	86
Κλασματική απέκκριση Νατρίου (FENa).....	86
Απέκκριση Ασβεστίου (UCa/UCr).....	88
Απέκκριση Μαγνησίου (FEMg, UMg/UCr).....	91
Κλασματική απέκκριση Καλίου (FEK).....	94
Κλασματική απέκκριση Φωσφόρου (FEP).....	96
Κλασματική απέκκριση Ουρικού οξέως (FEUA).....	98
ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΤΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ FENa, UCa/UCr & FEMg.....	98
ΕΠΙΠΕΔΑ ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗΣ ΟΡΟΥ.....	100
ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΟΥΡΩΝ.....	101
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	103
Νεφρική απέκκριση Νατρίου (FENa).....	103
Νεφρική απέκκριση ασβεστίου (UCa/UCr).....	107
Νεφρική απέκκριση Mg (FEMg).....	111
Νεφρική απέκκριση Καλίου (FEK).....	113
Νεφρική απέκκριση Φωσφόρου (FEP).....	115
Νεφρική απέκκριση ουρικού οξέως (FEUA).....	116
Κρεατινίνη πλάσματος.....	118
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b> .....	<b>123</b>
Επίδραση των αμινογλυκοσιδών στη σωληναριακή νεφρική λειτουργία.....	123
Επίδραση των αμινογλυκοσιδών στα επίπεδα της κρεατινίνης πλάσματος.....	125



**ΠΕΡΙΛΗΨΗ..... 127**  
**SUMMARY .....131**  
**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ..... 135**  
**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ..... 162**



## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

NPA:	Νεφρική ροή αίματος
ΝΣΔ:	Νεφρική σπειραματική διήθηση
FE:	Κλασματική απέκκριση (Fractional Excretion)
FENa:	Κλασματική απέκκριση του νατρίου
FEMg:	Κλασματική απέκκριση του μαγνησίου
FEK:	Κλασματική απέκκριση του καλίου
FEUA:	Κλασματική απέκκριση του ουρικού οξέος
FEP:	Κλασματική απέκκριση του φωσφόρου
UCa/UCr:	Λόγος απέκκρισης ασβεστίου προς κρεατινίνη ορού



# **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

---

# ΕΙΣΑΓΩΓΗ

## ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟ

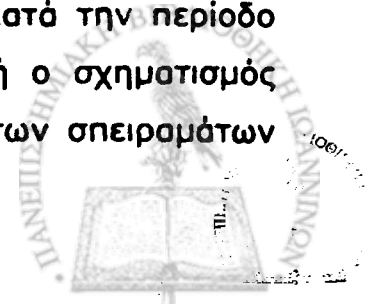
### ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ

Η ανατομική ανάπτυξη του νεφρού ξεκινά από την 3<sup>η</sup> εμβρυϊκή εβδομάδα και ολοκληρώνεται την 34-36<sup>η</sup> εβδομάδα<sup>31</sup>. Οι νεφρώνες που αποτελούν τη λειτουργική μονάδα του νεφρού αρχίζουν να σχηματίζονται από την 8<sup>η</sup> εμβρυϊκή εβδομάδα, περίοδο κατά την οποία αρχίζει η παραγωγή ούρων από το έμβρυο<sup>32</sup>.

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 εξωτερική περιοχή του φλοιού<sup>32,33</sup>. Όχι μόνο ο σχηματισμός αλλά και η ωρίμανση των νεφρώνων προχωρεί κατά ένα φυγόκεντρο τρόπο, δηλαδή από την εσωτερική περιοχή του φλοιού, τη φλοιομυελική συμβολή προς την έξω μοίρα του φλοιού.

Έτσι, κατά τη γέννηση, οι παραμυελικοί νεφρώνες (20% όλων των νεφρώνων) είναι περισσότερο ανεπτυγμένοι και ώριμοι από τους νεφρώνες στην έξω μοίρα της φλοιώδους ουσίας (80% όλων των νεφρώνων). Παρόμοια διάταξη παρατηρείται και με τη νεφρική ροή αίματος, η οποία είναι μεγαλύτερη στην περιοχή της φλοιομυελικής συμβολής σε σχέση με την έξω μοίρα του φλοιού όπου η αιμάτωση είναι ελαττωμένη<sup>33</sup>.

Η τελική περίοδος ανάπτυξης του νεφρού αρχίζει μετά την 34<sup>η</sup> εβδομάδα ενδομήτριας ζωής και συνεχίζεται έως το τέλος της κύησης. Κατά την περίοδο αυτή κατά την οποία έχει περατωθεί η νεφρογένεση, δηλαδή ο σχηματισμός νεφρώνων, παρατηρείται αύξηση του μεγέθους και ωρίμανση των σπειραμάτων





και των νεφρικών σωληναρίων. Η αύξηση αυτή της νεφρικής μάζας συνεχίζεται και μετά τη γέννηση ως το τέλος της βρεφικής ηλικίας (μέσος όρος 12 μηνών).

## ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ

### 1. Νεφρική Ροή Αίματος (NPA)

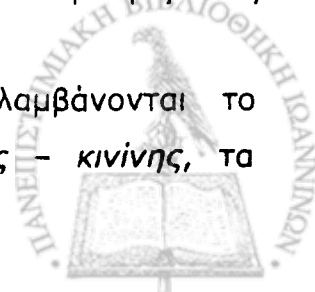
Είναι γνωστό ότι υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ της NPA και της νεφρικής λειτουργίας. Στην εμβρυϊκή ζωή οι νεφροί προσλαμβάνουν μόνο 3-7% του κατά λεπτό όγκου αίματος. Κατά τη γέννηση έχουμε μια μικρή αύξηση της νεφρικής ροής που φτάνει στα επίπεδα 5-10% του κατά λεπτό όγκου αίματος<sup>34</sup>. Συνεπώς, η νεφρική ροή στο νεογνό είναι ελαττωμένη σε σύγκριση με τον ενήλικα που όπως είναι γνωστό οι νεφροί στον φυσιολογικό ενήλικα δέχονται το 20-25% του κατά λεπτό όγκου αίματος<sup>34,35</sup>.

Η κατανομή της νεφρικής ροής αίματος εξακολουθεί κατά τη γέννηση να είναι μεγαλύτερη στην περιοχή της φλοιομυελικής συμβολής σε σχέση με την έξω μοίρα του φλοιού όπου η αιμάτωση είναι ελαττωμένη. Καθώς το νεογνό αυξάνεται, οι νεφρώνες αναπτύσσονται και ωριμάζουν και η νεφρική ροή αίματος αυξάνεται. Σταδιακά, ένα μεγαλύτερο κλάσμα αίματος κατανέμεται στους νεφρώνες του φλοιού<sup>36</sup>.

Πολύ σημαντικό ρόλο στην αύξηση της νεφρικής ροής αίματος που παρατηρείται μετά τη γέννηση παίζει η μείωση της **νεφρικής αγγειακής αντίστασης** (NAA), η οποία κατά τη γέννηση είναι υψηλή και στη συνέχεια ελαττώνεται σημαντικά<sup>37,38</sup>.

Η μείωση της NAA μετά τη γέννηση θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα της δράσης ορισμένων αγγειοδραστικών ουσιών που ανιχνεύονται στη συστηματική κυκλοφορία ή απεκκρίνονται από το νεογνικό νεφρό σε συγκεντρώσεις που συχνά διαφέρουν από εκείνες που προσδιορίζονται στον ενήλικα<sup>39-41</sup>. Από τις αγγειοδραστικές αυτές ουσίες, άλλες έχουν αγγειοδιασταλτική δράση όπως π.χ. οι προσταγλανδίνες και άλλες αγγειοσυσπαστική όπως η αργινίνη - βαζοπρεσίνη. Φαίνεται ότι υφίσταται μια ευαίσθητη ισορροπία μεταξύ αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσπαστικών ουσιών στον αναπτυσσόμενο νεφρό η οποία ρυθμίζει τις μεταβολές της νεφρικής αιμοδυναμικής<sup>41</sup>.

Στους αγγειοδραστικούς αυτούς παράγοντες συμπεριλαμβάνονται το σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης, το σύστημα καλικρεΐνης - κινίνης, τα



εκασανοειδή (λευκοτριένια, θρομβοξάνες, προσταγλανδίνες), η αργινίνη - βαζοπρεσίνη, οι κατεχολαμίνες, η οδενοσίνη, ο κοιλιακός νατριουρητικός παράγοντας, η ενδογενής ουσία που μοιάζει με ουμπαΐνη (ή διγοξίνη)<sup>42-47</sup>.

Από τους παράγοντες αυτούς τον σημαντικότερο ρόλο φαίνεται ότι έχουν το σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης και οι κατεχολαμίνες (ντοπαμίνη, αδρεναλίνη, νοραδρεναλίνη) ενώ επιπλέον έχει ερευνηθεί εκτεταμένα -κυρίως σε πειροματικές μελέτες- ο ρόλος του συμποθητικού νευρικού συστήματος του αναπτυσσόμενου νεφρού<sup>41,47-49</sup>.

Η ρενίνη είναι ένα πρωτεολυτικό ένζυμο το οποίο με υδρόλυση μετατρέπει μια πρωτεΐνη, το αγγειοτενσινογόνο, σε αγγειοτενσίνη I. Η αγγειοτενσίνη I δεν έχει γνωστή φυσιολογική σημασία, αλλά μετατρέπεται από το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης I σε αγγειοτενσίνη II. Η αγγειοτενσίνη II (AII) είναι μια πολύ ισχυρή αγγειοσυσπαστική ορμόνη και έχει σημερινό ρόλο στη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης και της περιφερικής διήθησης<sup>50</sup>. Μολονότι η AII παράγεται κυρίως στα πνευμονικά επιθήλια, η παρουσία στο νεφρό όλων των παραγόντων του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης υποδηλώνει ότι το σύστημα αυτό μπορεί να δρα σαν τοπικός ρυθμιστικός παράγοντος<sup>50</sup>. Η αγγειοτενσίνη II επιδρά πάνω στην αγγειογένεση (είναι γνωστό πως ο νεογνικός νεφρός χαρακτηρίζεται από ταχεία ανάπτυξη και σχηματισμό φλεβών), καθώς επίσης και στην αντίσταση τόσο των προσαγωγών όσο και των απαγωγών αρτηριδίων του νεφρού. Η αγγειοτενσίνη II είναι αυξημένη στο πλάσμα κατά τη γέννηση και ελαττώνεται μετά τη γέννηση παράλληλα με την πτώση των επιπέδων της ρενίνης<sup>42</sup>. Οι αναπτυξιακές μεταβολές στη νεφρική αγγειακή αντίσταση συσχετίζονται με την απέκκριση στα ούρα της αγγειοτενσίνης II υποδηλώνοντας ότι η ενδονεφρική αγγειοτενσίνη II μπορεί να ρυθμίζει τη νεφρική αγγειακή αντίσταση<sup>17,41</sup>. Επιπλέον αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης σε πειροματικές μελέτες οδηγεί σε ελάττωση της νεφρικής αγγειακής αντίστασης κατά 25% και αύξηση της νεφρικής ροής σε 40% τόσο στον αναπτυσσόμενο όσο και τον ώριμο νεφρό.

Από τις κατεχολαμίνες, η ντοπαμίνη αποτελεί μια σημαντική πρόδρομη ουσία για το σχηματισμό της αδρεναλίνης και της νοραδρεναλίνης αλλά πρόσφατα έχει ερευνηθεί ο ρόλος της σαν μια σημαντική ενδονεφρική ορμόνη<sup>46,51</sup>. 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<sup>50</sup>. Η ντοπαμίνη φαίνεται ότι επιδρά τόσο στη νεφρική αιμοδυναμική όσο και στη νεφρική ρύθμιση του Na<sup>50</sup>.

Όταν η ντοπαμίνη χορηγείται εξωγενώς, προξενεί αγγειοδιαστολή στον ανώριμο νεφρό, ενώ αναπτυξιακές μελέτες έχουν δείξει ότι η αγγειοδιασταλτική δράση της ντοπαμίνης καθώς και η επίδρασή της στην απέκκριση του Na αυξάνουν με την ηλικία<sup>52,53</sup>.

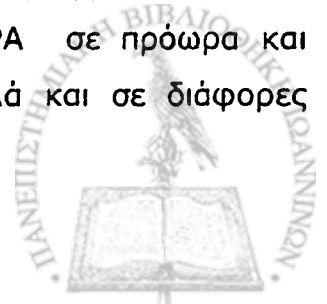
Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα παίζει πολύ σημαντικό ρόλο σε απότομες αιμοδυναμικές αλλαγές στον ώριμο νεφρό σε παιδιά και ενήλικες αλλά κατά τη νεογνική ηλικία η συμπαθητική νεύρωση του αναπτυσσόμενου νεφρού είναι ατελής<sup>41</sup>. Οι περισσότεροι αδρενεργικοί υποδοχείς στον εμβρυϊκό και νεογνικό νεφρό είναι τύπου  $\alpha$  και όταν διεγείρονται, οδηγούν σε αγγειοσύσπαση<sup>39</sup>. Η εμφάνιση  $\beta$  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<sup>41</sup>.

### **Μέτρηση της νεφρικής ροής αίματος**

Για τη μέτρηση της νεφρικής ροής αίματος (NPA) έχει χρησιμοποιηθεί η κλασική μέθοδος της κάθαρσης του παρααμινοϊπυρικού οξέος (PAH)<sup>54</sup>. Με τη μέθοδο αυτή η NPA έχει υπολογισθεί σε 20ml/min/1.73 m<sup>2</sup> κατά την 30η εβδομάδα κύησης και αυξάνεται στα 83/ml/min/1.73 m<sup>2</sup> στα τελειόμηνα νεογνά (40η εβδομάδα)<sup>40,54,55</sup>.

Η μεγαλύτερη αύξηση της νεφρικής ροής αίματος παρατηρείται κατά τους 3 πρώτους μήνες ζωής και φτάνει κατά το τέλος του 3<sup>ου</sup> μήνα στα 340 ml/min/1.73 m<sup>2</sup><sup>40</sup>. Στην ηλικία 1-2 ετών αυξάνεται σε επίπεδα ανάλογα με εκείνα που μετρώνται στον ενήλικα. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι στη νεογνική περίοδο η κάθαρση του παρααμινοϊπυρικού οξέος είναι πιο χαμηλή από ότι μετέπειτα. Υπολογίζεται σε 60% τους 3 πρώτους μήνες της ηλικίας σε σύγκριση με 95% στον 5<sup>ο</sup> μήνα ζωής<sup>54</sup>. Η χαμηλή νεφρική απέκκριση του παρααμινοϊπυρικού οξέος στο νεογνό έχει αποδοθεί σε διαφυγή στους ιστούς που δεν απεκκρίνουν την ουσία αυτή<sup>56</sup>.

Πρόσφατα, για την εκτίμηση της NPA κατά τη νεογνική ηλικία έχει χρησιμοποιηθεί η υπερηχογραφία (pulsed Doppler method). Με τη μέθοδο αυτή προσδιορίζεται η ταχύτητα της ροής αίματος στη νεφρική αρτηρία<sup>57-59</sup>. Επειδή οι νεφρικές αρτηρίες είναι κύριες αρτηρίες, η διάμετρός τους είναι σχετικά σταθερή και συνεπώς η ταχύτητα της ροής αίματος θεωρείται ενδεικτική της NPA<sup>59</sup>. Με τη μέθοδο αυτή έχει εκτιμηθεί πρόσφατα η ταχύτητα της NPA σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, αλλά και σε διάφορες



παθολογικές καταστάσεις, όπως σε νεογνά με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, υπερχαλερυθριναιμία, ανοικτό βοτάλειο πόρο, κλπ<sup>57-60</sup>.

## 2. Νεφρική Σπειραματική Διήθηση (ΝΣΔ)

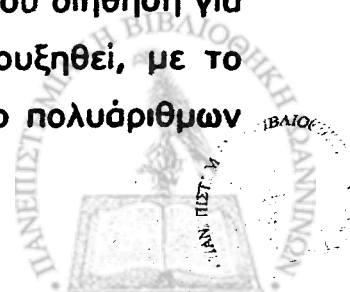
Η σπειραματική διήθηση είναι μια από τις σημαντικότερες λειτουργίες του νεφρού κατά την οποία διηθείται στα σπειράματα ένα μέρος του πλάσματος. Το διήθημα αυτό περιέχει όλες τις συνηθισμένες κρυσταλλοειδείς ουσίες του πλάσματος αλλά είναι ελεύθερο από λευκώματα και τα έμμορφα στοιχεία του αίματος. Στη συνέχεια το διήθημα αυτό προσφέρεται για επαναρρόφηση έτσι ώστε μόνο 1-2% του συνολικού διηθήματος αποβάλλεται με τη μορφή ούρων<sup>39</sup>.

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 στο σπειραματικό τριχοειδή, (β) η υδραυλική διαβατότητα των σπειραμάτων, (γ) η επιφάνεια η διαθέσιμη για διήθηση. Στη διήθηση εναντιώνονται: (α) η μέση κολοιδωσμητική πίεση του πλάσματος στα τριχοειδή και (β) η υδροστατική πίεση της βωμόνειας κάψος<sup>37</sup>.

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<sup>61</sup>.

Σε αντίθεση με την αύξηση μετά τη γέννηση της νεφρικής ροής αίματος που μπορεί να ερμηνευτεί εύκολα, κυρίως σαν το αποτέλεσμα της μείωσης της νεφρικής αγγειακής αντίστασης, παράγοντες οι οποίοι οδηγούν στην αύξηση της ΝΣΔ κατά τη διάρκεια της ωρίμανσης δεν έχουν καθοριστεί με ακρίβεια<sup>41</sup>.

Σε κάθε φάση της ανάπτυξης η ΝΣΔ καθορίζεται από τη διήθηση σε κάθε ένα νεφρώνα ξεχωριστά επί τον συνολικό αριθμό των νεφρώνων. Μολονότι ο νεφρός, όταν η νεφρογένεση ολοκληρωθεί, διαθέτει ένα εκατομμύριο νεφρώνες περίπου, η λειτουργικότητα μεταξύ των νεφρώνων διαφέρει. Οι περισσότεροι ώριμοι νεφρώνες της φλοιομυελικής συμβολής, οι οποίοι έχουν σχεδόν το μέγεθος των νεφρώνων του ενήλικα εμφανίζουν τους υψηλότερους ρυθμούς διήθησης, από ότι οι πιο πρόσφατα σχηματισμένοι νεφρώνες της φλοιώδους μοίρας, μερικοί από τους οποίους μπορεί να μην εμφανίζουν καθόλου διήθηση για κάποιο διάστημα<sup>41</sup>. Καθώς οι νεφρώνες ωριμάζουν, η ΝΣΔ θα αυξηθεί, με το μεγαλύτερο ποσοστό αύξησης να οφείλεται στην διήθηση των πιο πολυάριθμων φλοιϊκών νεφρώνων<sup>62-64</sup>.



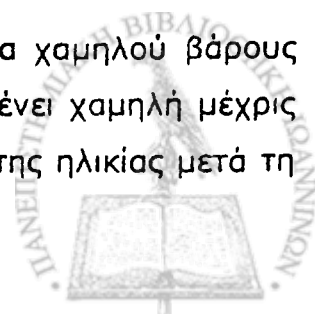
Οι παράγοντες εκείνοι οι οποίοι επιδρούν στη **νεφρική αγγειακή αντίσταση** και επηρεάζουν τη νεφρική ροή μετά τη γέννηση φαίνεται ότι ασκούν σημαντικό έλεγχο και στην ανάπτυξη της ΝΣΔ, διότι η αγγειακή αντίσταση ρυθμίζει τελικά το ποσό της αιματικής ροής το οποίο θα εισέλθει στην σπειραματική κυκλοφορία<sup>41</sup>. Μια σειρά από αγγειοδραστικές ουσίες, όπως η *βαζοπρεσίνη*, η *αγγειοτενσίνη II*, οι *προσταγλανδίνες*, η *ντοπαμίνη*, οι *κατεχολαμίνες* που έχουν μελετηθεί για την επίδρασή τους στην αύξηση και στην ανακατανομή της νεφρικής ροής μετά τη γέννηση πιθανολογείται 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<sup>41</sup>. Η ακριβής δράση των ουσιών αυτών στη σπειραματική διήθηση δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη. 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.

Οι μεταβολές στη διαθέσιμη για διήθηση σπειραματική επιφάνεια, η διαβατότητα της βασικής μεμβράνης των σπειραμάτων, οι μεταβολές στη δραστική πίεση διήθησης που αποτελεί τη διαφορά μεταξύ υδροστατικής και κολοειδωσμοτικής πίεσης, είναι παράγοντες που συμβάλουν στις παρατηρούμενες αλλαγές του ρυθμού της ΝΣΔ κατά την ωρίμανση<sup>39</sup>.

Στο τελειόμηνο νεογνό, η ΝΣΔ κατά τη γέννηση υπολογίζεται σε 12 ml/min/m<sup>2</sup><sup>65</sup>. Στο πρόωρο νεογνό είναι ακόμη χαμηλότερη με τις μικρότερες τιμές να παρατηρούνται στα πλέον πρόωρα νεογνά<sup>66</sup>. Αμέσως μετά τη γέννηση, η ΝΣΔ αυξάνει σε όλα τα νεογνά και συσχετίζεται θετικά τόσο με την ηλικία κύησης, όσο και με την μετά τη γέννηση ηλικία<sup>61,67,68</sup>.

Η αύξηση αυτή της ΝΣΔ μετά τη γέννηση στα πρόωρα νεογνά έχει βρεθεί ότι συσχετίζεται με την αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης (ΑΠ)<sup>65,66</sup>. Θεωρείται ότι η αύξηση στη συστηματική ΑΠ η οποία 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 αυξομοιώσεις της ΑΠ) είναι ακόμη ανώριμη<sup>66</sup>.

Ορισμένες κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι σε πρόωρα χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά η ΝΣΔ αυξάνεται με αργό ρυθμό και παραμένει χαμηλή μέχρις ότου η διορθωμένη ηλικία κύησης (ΗΚ, άθροισμα της ΗΚ και της ηλικίας μετά τη



γέννηση) ξεπεράσει τις 34 εβδομάδες. Η διαφορά αυτή έχει αποδοθεί στο γεγονός ότι στην ηλικία των 34 εβδομάδων περίπου ολοκληρώνεται η γένεση των νεφρών και συνεπώς αρχίζει η ανατομική και λειτουργική ωρίμανση των νεφρών<sup>69</sup>, συνεπώς τα πλέον πρόωρα νεογνά εμφανίζουν ένα μικρότερο αριθμό πιο ανώριμων σπειραμάτων σε σχέση με μεγαλύτερα, πιο ώριμα νεογνά. Άλλοι ερευνητές δεν έχουν διαπιστώσει διαφορές στην ταχύτητα αύξησης της ΝΣΔ ανάλογη με την ΗΚ των νεογνών, έχουν όμως διαπιστώσει σημαντική εξατομίκευση της ταχύτητας αύξησης της ΝΣΔ σε κάθε νεογνό ξεχωριστά, κάτι που είναι πιο εμφανές στα περισσότερο ανώριμα νεογνά<sup>66,68</sup>.

Η ΝΣΔ έχει βρεθεί ότι ελαττώνεται σε πρόωρα χαμηλού βάρους νεογνά τα οποία βρίσκονται σε μηχανικό αερισμό<sup>61,70</sup>. Ένας συνδυασμός παραγόντων όπως η αυξημένη ενδοθωρακική πίεση, η υποξία, η υπερκαπνία και η οξέωση έχουν ενοχοποιηθεί για το αποτέλεσμα αυτό<sup>71</sup>. Η χαμηλότερη ΝΣΔ σε νεογνά με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας έχει συσχετιστεί με τα επίπεδα του CO<sub>2</sub> στο αίμα<sup>72</sup>, ενώ σε άλλες μελέτες δεν έχει βρεθεί μείωση της ΝΣΔ εφόσον τα αέρια αίματος και η μέση ΑΠ διατηρούνται στα φυσιολογικά επίπεδα<sup>73,74</sup>.

Η παραμονή ανοικτού αρτηριακού πόρου, μια πολύ συχνή επιπλοκή σε πρόωρα νεογνά επιβαρύνει περισσότερο τη νεφρική λειτουργία<sup>70</sup>, ενώ η χορήγηση ινδομεθακίνης για τη σύγκλειση του αρτηριακού πόρου ελαττώνει περισσότερο τη ΝΣΔ<sup>73,75</sup>. Επίσης, η υπερχολερυθριναιμία έχει συσχετιστεί με μείωση της ΝΣΔ σε πρόωρα και τελειόμehνα νεογνά στα οποία έχει βρεθεί ότι όσο υψηλότερες είναι οι τιμές χολερυθρίνης, τόσο μεγαλύτερη είναι η μείωση της ΝΣΔ<sup>74</sup>. Θεωρείται ότι η αυξημένη χολερυθρίνη μπορεί να καταστείλει τη νεφρική ροή αλλά και να δρόσει άμεσα στη σπειραματική λειτουργία<sup>74</sup>.

Μείωση της ΝΣΔ έχει παρατηρηθεί και σε νεογνά με πολυερυθραιμία<sup>76</sup>. Η καταστολή της ΝΣΔ θεωρείται ότι οφείλεται σε διαταραχές της σπειραματικής ροής πλάσματος λόγω της υπεργλοιότητας που παρατηρείται σε περιπτώσεις πολυερυθραιμίας<sup>76</sup>.

Ο νεογνικός νεφρός έχει δυνατότητα αυτορρύθμισης της νεφρικής σπειραματικής διήθησης, δηλαδή μπορεί να διατηρεί σχετικά σταθερή διήθηση σε αυξομειώσεις της συστηματικής ΑΠ. Η ικανότητα αυτή είναι περιορισμένη σε σχέση με τον ενήλικα<sup>77</sup>. Η αυτορρύθμιση της ΝΣΔ όπως επίσης και της νεφρικής ροής αίματος πιθανά να επιτυγχάνεται μέσω ενός συστήματος σωληναριο-σπειραματικής ανατροφοδότησης (feedback)<sup>78</sup>. Όπως έχει φανεί από πειραματικές μελέτες, μηνύματα από το ρυθμό ροής και τη συγκέντρωση ιόντων στην σγκύλη

του Henle μεταβιβάζονται στα σπειράματα και στα προσαγωγά αρτηρίδια και συμβάλλουν στη ρύθμιση της σπειραματικής διήθησης<sup>78</sup>.

### Προσδιορισμός του ρυθμού σπειραματικής διήθησης

Ο προσδιορισμός της σπειραματικής διήθησης επιτυγχάνεται με τη μέθοδο της κάθαρσης μιας αποβαλλόμενης από τα ούρα ουσίας. Έτσι, κάθαρση μιας συγκεκριμένης ουσίας (Cx) είναι ο διηθούμενος όγκος πλάσματος που καθαίρεται εντελώς από την ουσία αυτή στη μονάδα του χρόνου και προσδιορίζεται με τον παρακάτω τύπο:

$$Cx = \frac{Ux \cdot V}{Px}$$

όπου Ux και Px είναι η συγκέντρωση της ουσίας αυτής στα ούρα και στο πλάσμα αντίστοιχα και V είναι ο ρυθμός ροής των ούρων στη μονάδα του χρόνου (ml/min).

Η ουσία που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης θα πρέπει:

- ✓ Να διηθείται ελεύθερα από τα τριχοειδή αγγεία τους σπειράματος
- ✓ Να μη συνθέτεται ή να μεταβολίζεται στο νεφρό
- ✓ Να μην επαναρροφάται ή απεκκρίνεται από τα νεφρικά σωληνάρια.

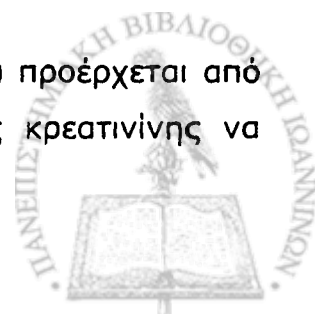
Η ινουλίνη που είναι μια πολυμεράση της φρουκτόζης με MB 5200, εκπληρώνει όλα τα παραπάνω κριτήρια και η κάθαρση της ινουλίνης θεωρείται η μέθοδος αναφοράς για την εκτίμηση της σπειραματικής διήθησης κατά τη νεογνική ηλικία<sup>79</sup>.

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.

Από κλινικής και πρακτικής πλευράς χρησιμοποιείται η κάθαρση της ενδογενούς κρεατινίνης, διότι ο προσδιορισμός της ινουλίνης είναι επίπονος και χρειάζεται ειδικό εργαστήριο και εμπειρία για την αξιολόγηση των μετρήσεων.

Σε σύγκριση με την κάθαρση της ινουλίνης, η κάθαρση της ενδογενούς κρεατινίνης παρουσιάζει κάποια μειονεκτήματα. Συγκεκριμένα:

- (α) Ένα μικρό ποσοστό της κρεατινίνης των ούρων (10-20%) προέρχεται από σωληναριακή απέκκριση με αποτέλεσμα η κάθαρση της κρεατινίνης να



υπερεκτιμά τη σπειραματική διήθηση ιδιαίτερο όταν η τελευταία είναι πολύ χαμηλή.

(β) Έχει παρατηρηθεί ότι στα πολύ πρόωρα νεογνά, η κρεατινίνη, σε αντίθεση με την ιουλίνη, επαναροφάται σε κάποιο βαθμό από τον ανώριμο νεφρό<sup>80</sup>. Για το λόγο αυτό η κάθαρση της κρεατινίνης υποεκτιμά την πραγματική σπειραματική διήθηση.

Η κάθαρση της ενδογενούς κρεατινίνης συσχετίζεται καλό με την κάθαρση της ιουλίνης όταν η σπειραματική διήθηση είναι εντός των φυσιολογικών ορίων<sup>81</sup>. Αυτό αποδίδεται στην αντιρρόπηση δύο παραγόντων:

(α) Ύπαρξη απέκκρισης της κρεατινίνης από τα νεφρικά σωληνάρια που καθιστά το ρυθμό απέκκρισης υψηλότερο από το ρυθμό διήθησης.

(β) Ύπαρξη μη κρεατινικών χρωμογόνων στο πλάσμα που παρεμβαίνουν στην αντίδραση Jaffe (η πιο κοινή μέθοδος προσδιορισμού της κρεατινίνης στο πλάσμα) και καθιστούν την τιμή της μετρούμενης με την αντίδραση αυτή κρεατινίνης στο πλάσμα υψηλότερη από την πραγματική<sup>81,82</sup>.

Κατά τη νεογνική ηλικία, η ακριβής συλλογή ούρων είναι δυσχερής ενώ απώλεια ούρων είναι δυνατόν να οδηγήσει σε εσφαλμένη εκτίμηση της νεφρικής σπειραματικής διήθησης. Για το λόγο αυτό έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες μέθοδοι εκτίμησης της νεφρικής σπειραματικής διήθησης κατά τις οποίες δεν απαιτείται συλλογή ούρων. Οι κυριότερες από αυτές είναι οι εξής:

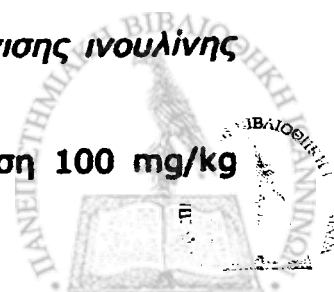
(α) *Η τεχνική της σταθερής έγχυσης ιουλίνης χωρίς συλλογή ούρων.*

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 νεφρικής σπειραματικής διήθησης.

Μειονεκτήματα της μεθόδου είναι ότι απαιτείται μια σταθερή έγχυση μεγάλης διάρκειας ενώ οι μετρήσεις και η ερμηνεία τους απαιτούν προσοχή και εμπειρία. Επιπλέον, με τη μέθοδο αυτή υπάρχουν ενδείξεις ότι υπερεκτιμάται η πραγματική νεφρική σπειραματική διήθηση<sup>79</sup>.

(β) *Η τεχνική της απλής ενέσεως ιουλίνης ή καμπύλη εξαφάνισης ιουλίνης από το πλάσμα*

Στη μέθοδο αυτή η ιουλίνη χορηγείται ενδοφλέβια σε δόση 100 mg/kg





σωματικού βάρους και στη συνέχεια προσδιορίζονται τα επίπεδα της στο πλάσμα ανά τακτά χρονικά διαστήματα και για διάρκεια αρκετών ωρών. Στη συνέχεια, τα αποτελέσματα καταγράφονται σε ημιλογαριθμικό χαρτί και γίνεται ανάλυση με τη βοήθεια υπολογιστή.

Η μέθοδος αυτή όταν συγκρίνεται με την κλασική μέθοδο κάθαρσης της ινουλίνης φαίνεται ότι υποεκτιμά την πραγματική νεφρική σπειραματική διήθηση, ενώ έχει επίσηςδειχθεί ότι σε νεογνά ηλικίας 1 έως 3 ημερών υπερεκτιμά τη νεφρική σπειραματική διήθηση<sup>65</sup>.

(γ) Ο υπολογισμός με βάση τον τύπο:

Σπειραματική διήθηση =  $K \cdot L / P_{kr}$ , όπου L είναι το μήκος του σώματος,  $P_{kr}$  η τιμή της κρεατινίνης του πλάσματος και K σταθερά με τιμή 0.33 για τα πρόωρα νεογνά και 0.45 για τα τελειόμηνα νεογνά<sup>79,83,84</sup>.

Αυτός ο τύπος προσδιορισμού της νεφρικής σπειραματικής διήθησης βασίζεται στην εκτίμηση ότι «η απέκκριση της κρεατινίνης είναι ανάλογη με το ύψος σώματος και αντιστρόφως ανάλογη με τα επίπεδα της κρεατινίνης του πλάσματος»<sup>83</sup>. Η τιμή της σταθεράς K μπορεί να εξαχθεί από τον τύπο:

$$K = \frac{N\Delta \cdot L}{P_{kr}}$$

Ο υπολογισμός της νεφρικής σπειραματικής διήθησης με τον παραπάνω τύπο έχει δεχθεί κριτική σε ότι αφορά την αξιοπιστία του από ορισμένους ερευνητές<sup>79,84</sup>.

### Κρεατινίνη πλάσματος

Η κρεατινίνη πλάσματος ( $P_{kr}$ ) εκφράζει το ισοζύγιο μεταξύ της παραγωγής της από τους μύς του σώματος και της απέκκρισής της από το νεφρό. Η μόνη πηγή παραγωγής της ενδογενούς κρεατινίνης αποτελεί η αποδόμηση της κρεατινίνης και της φωσφοκρεατίνης από τη συνολική μυϊκή μάζα. Καθόσον η μυϊκή μάζα παραμένει σταθερή, η παραγωγή της κρεατινίνης και τα επίπεδά της στο πλάσμα είναι επίσης πολύ σταθερά. Η απέκκριση της κρεατινίνης η οποία διηθείται ελεύθερα στα σπειράματα γίνεται αποκλειστικά από το νεφρό. Τα σταθερά επίπεδα της κρεατινίνης πλάσματος και η αποκλειστική της απέκκριση από τους νεφρούς αποτέλεσαν τη βάση για την εκλογή της κρεατινίνης σαν ένα ενδογενή δείκτη της  $N\Delta$ <sup>80</sup>.



Η κρεατινίνη πλάσματος, ιδιαίτερα σε διαδοχικές μετρήσεις έχει προταθεί από πολλούς ερευνητές σαν απλή και αξιόπιστη μέθοδος εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας κατά τη νεογνική ηλικία<sup>41,85-88</sup>.

Είναι γνωστό ότι σε σταθεροποιημένη νεφρική λειτουργία η νεφρική σπειραματική διήθηση (ΝΣΔ=  $U_{κρ} \cdot V$  ούρων/Ρκρ) συσχετίζεται αντίστροφα με την κρεατινίνη πλάσματος. Επανειλημμένοι προσδιορισμοί της Ρκρ απαιτούνται σε περιπτώσεις με χαμηλή ΝΣΔ διότι μικρή αύξηση της κρεατινίνης πλάσματος μπορεί να ανακλώ σημαντικά περαιτέρω μείωση της νεφρικής σπειραματικής διήθησης, ενώ κατά τη νεογνική ηλικία, περίοδο που η Ρκρ σταδιακά μειώνεται, νεφρική βλάβη υποδηλώνει όχι μόνο η αύξηση αλλά και η αδυναμία πτώσης των επιπέδων της κρεατινίνης<sup>85</sup>.

Από κλινικής άποψης και για την αξιολόγηση της Ρκρ σαν δείκτη της νεφρικής λειτουργίας κατά τη νεογνική ηλικία είναι απαραίτητη η γνώση των φυσιολογικών της διακυμάνσεων που σχετίζονται τόσο με την ηλικία κύησης των νεογνών όσο και με τη χρονολογική τους ηλικία.

Κατά τη γέννηση, τα επίπεδα της κρεατινίνης πλάσματος είναι ανυψωμένα τόσο στα τελειόμηνα όσο και στα πρόωρα νεογνά<sup>87,89</sup>. Είναι μάλιστα χαρακτηριστικό ότι το πλέον πρόωρο νεογνό εμφανίζουν και τα υψηλότερα επίπεδα κρεατινίνης κατά τη γέννηση<sup>66</sup>. Οι τιμές αυτές αντιπροσωπεύουν τα επίπεδα της Ρκρ της μητέρας, η οποία διέρχεται ελεύθερο τον πλακούντα και μετά τη γέννηση αποβάλλεται σταδιακά από το νεφρό του νεογνού. Στα πλέον πρόωρα νεογνά η ΝΣΔ είναι πιο χαμηλή ενώ όπως έχει δειχθεί πρόσφατα η κρεατινίνη εμφανίζει και σημαντική επανορρόφηση από τον ανώριμο νεφρό<sup>80,90,91</sup>. Σαν αποτέλεσμα αυτών των παραγόντων στα μεν τελειόμηνα νεογνά, η μητρικής προέλευσης κρεατινίνη γρήγορα εξαφανίζεται από την κυκλοφορία με τις πρώτες αποβολές ούρων, στα δε πρόωρα μικρού βάρους νεογνά αυτό συμβαίνει πιο σταδιακά και με χαμηλότερους ρυθμούς<sup>80</sup>.

Μετά την αποβολή της εξωγενούς προέλευσης κρεατινίνης μια νέα ισορροπία δημιουργείται και οι μεταβολές της Ρκρ ανακλούν πλέον την ταχύτητα της νεφρικής ωρίμανσης και την αύξηση της ΝΣΔ. Μια ταχεία ελάττωση της Ρκρ παρατηρείται τις πρώτες εβδομάδες μετά τη γέννηση στα τελειόμηνα νεογνά, ενώ η πτώση στα χαμηλού βάρους πρόωρα νεογνά γίνεται με πιο αργό ρυθμό<sup>85</sup> (Πίνακας 1). Έχει επίσης δειχθεί ότι στα πρόωρα νεογνά τα επίπεδα της Ρκρ εμφανίζουν σημαντική διακύμανση μεταξύ νεογνών με παρόμοια ηλικία κύησης και χρονολογική ηλικία<sup>61,92</sup>, συνεπώς απαιτούνται συχνές διαδοχικές μετρήσεις

των επιπέδων της Ρκρ για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας στα νεογνά αυτά.

**Πίνακας 1.** Επίπεδα κρεατινίνης πλάσματος σε  $\mu\text{mol/l}$  και στις παρενθέσεις σε  $\text{mg/dl}$  σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά τον πρώτο μήνα ζωής (μέση τιμή  $\pm 95\%$  διάστημα αξιοπιστίας).

Ηλικία κύησης (εβδομάδες)	Ηλικία (ημέρες)				
	2	7	14	21	28
28	130 $\pm$ 90 (1.47 $\pm$ 1)	84 $\pm$ 61 (0.94 $\pm$ 0.68)	68 $\pm$ 50 (0.73 $\pm$ 0.56)	60 $\pm$ 44 (0.67 $\pm$ 0.51)	55 $\pm$ 44 (0.59 $\pm$ 0.49)
30	111 $\pm$ 84 (1.25 $\pm$ 0.91)	76 $\pm$ 56 (0.86 $\pm$ 0.64)	62 $\pm$ 45 (0.68 $\pm$ 0.50)	55 $\pm$ 40 (0.59 $\pm$ 0.45)	50 $\pm$ 37 (0.56 $\pm$ 0.41)
32	101 $\pm$ 74 (1.14 $\pm$ 0.84)	69 $\pm$ 50 (0.74 $\pm$ 0.56)	56 $\pm$ 41 (0.60 $\pm$ 0.45)	50 $\pm$ 36 (0.56 $\pm$ 0.41)	45 $\pm$ 33 (0.50 $\pm$ 0.37)
34	91 $\pm$ 67 (1.02 $\pm$ 0.72)	63 $\pm$ 46 (0.68 $\pm$ 0.51)	51 $\pm$ 37 (0.57 $\pm$ 0.41)	45 $\pm$ 33 (0.50 $\pm$ 0.37)	41 $\pm$ 30 (0.45 $\pm$ 0.34)
36	83 $\pm$ 60 (0.94 $\pm$ 0.67)	57 $\pm$ 41 (0.64 $\pm$ 0.45)	46 $\pm$ 34 (0.53 $\pm$ 0.38)	41 $\pm$ 30 (0.47 $\pm$ 0.34)	37 $\pm$ 27 (0.41 $\pm$ 0.30)
38	75 $\pm$ 55 (0.85 $\pm$ 0.59)	51 $\pm$ 38 (0.59 $\pm$ 0.42)	42 $\pm$ 30 (0.47 $\pm$ 0.34)	37 $\pm$ 27 (0.41 $\pm$ 0.30)	34 $\pm$ 25 (0.38 $\pm$ 0.28)
40	68 $\pm$ 50 (0.73 $\pm$ 0.56)	47 $\pm$ 34 (0.53 $\pm$ 0.38)	38 $\pm$ 28 (0.42 $\pm$ 0.31)	33 $\pm$ 24 (0.37 $\pm$ 0.27)	31 $\pm$ 22 (0.35 $\pm$ 0.25)

*Rud PJ et al. Reference ranges for plasma creatinine during the first month of life. Arch Dis Child 1983; 58: 212-215.*

### 3. Νεφρική Σωληναριακή Λειτουργία

Η νεφρική σωληναριακή λειτουργία είναι θεμελιώδους σημασίας για την ομοιοστάση του οργανισμού. Στα νεφρικά σωληνάρια ρυθμίζεται η επαναρρόφηση ή η απέκκριση των ιόντων που διηθούνται στα σπειράματα (Na, K, Ca, P, Mg, κλπ), καθώς επίσης η επαναρρόφηση της γλυκόζης, των διτανθρακικών, των αμινοξέων και των οργανικών οξέων<sup>41</sup>.



Η σωληναριακή ρύθμιση των διτανθρακικών και η παραγωγή και απέκκριση της αμμωνίας από τα σωληναριακά κύτταρα οδηγούν στην οξίνιση των ούρων, λειτουργία απαραίτητη για τη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας. Τέλος, η αραίωση και η συμπύκνωση των ούρων, λειτουργία που επιτελείται κύρια στο νεφρικό σωληνάριο, οδηγεί στη διατήρηση της ομοιοστασίας του ύδατος στον οργανισμό.

Επαναρρόφηση είναι η λειτουργία της μεταφοράς των διαφόρων ουσιών από το υγρό του αυλού στο περιαγγειακό υγρό. Η αντίστροφη λειτουργία ορίζεται ως απέκκριση. Η μετακίνηση αυτή των διαφόρων ιόντων και ουσιών επιτυγχάνεται είτε μέσω των κυτταρικών μεμβρανών (διακυτταρική οδός), είτε μεταξύ των κυττάρων (παρακυτταρική οδός).

Σε πολλές περιπτώσεις η μεταφορά είναι διπλής κατεύθυνσης, δηλαδή η επαναρρόφηση μπορεί να μετατραπεί σε απέκκριση όταν οι μεταβολικές συνθήκες αλλάξουν, ενώ για κάποιες ουσίες (π.χ.  $U_A$ ), στο ίδιο τμήμα του νεφρικού σωληναρίου μπορεί να παρατηρηθεί ταυτόχρονη απέκκριση και επαναρρόφηση<sup>93</sup>.

Μερικές ουσίες όπως π.χ. τα οργανικά οξέα και τα φωσφορικά επαναρροφώνται σχεδόν αποκλειστικά στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, στο οποίο γενικά επαναρροφάται ο κύριος όγκος του νεφρικού διηθήματος. Στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο επιτυγχάνεται η περισσότερο ακριβής ρύθμιση των ουσιών ειδικά των ηλεκτρολυτών και του ύδατος. Διαφορετικά συστήματα μεταφοράς μπορεί να υπάρχουν για την επαναρρόφηση ή απέκκριση μιας ουσίας. Όταν για να ολοκληρωθεί η μεταφορά κάποιας ουσίας (επαναρρόφηση ή απέκκριση) δεν απαιτείται ενέργεια εκ μέρους του κυττάρου, ονομάζεται παθητική μεταφορά. Αντίθετα, όταν απαιτείται ενέργεια εκ μέρους του κυττάρου, τότε ονομάζεται ενεργητική μεταφορά<sup>41</sup>.

Υπάρχουν τρία επίπεδα ενεργητικής μεταφοράς στα νεφρικά σωληνάρια: το κύριο σύστημα ενεργητικής μεταφοράς, το δευτερεύον και το τριτεύον.

Στο κύριο σύστημα ενεργητικής μεταφοράς, η απαιτούμενη ενέργεια εκλύεται από την υδρόλυση των ATP, μια αντίδραση που καταλύεται από το ένζυμο Na-K-ATPάση. Εκτός από την Na-K-ATPάση που είναι το πιο βασικό ένζυμο, υπάρχει η  $H^+$  - ATPάση και η  $Ca^{2+}$ -ATPάση<sup>94</sup>.

Μέσω του συστήματος αυτού επιτελείται η αντίθετη μεταφορά  $Na^+$  και  $H^+$  καθώς και η ταυτόχρονη μεταφορά ενός ιόντος  $Na^+$  και 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. Σ' όλες τις περιπτώσεις δευτερεύουσας ενεργητικής μεταφοράς συμμετέχει το ιόν  $\text{Na}^+$ .

Στο τριτεύον, τέλος, σύστημα μεταφοράς, διάφοροι διαλύτες μεταφέρονται με ενέργεια εξαρτώμενη από το δευτερεύον σύστημα μεταφοράς. Για παράδειγμα, ένα από τα συστήματα μετακίνησης του ιόντος  $\text{Cl}^-$  εξαρτάται από την αντίθετη μεταφορά  $\text{Na}^+$  και  $\text{H}^+$  <sup>94</sup>.

Ένα άλλο σημαντικό χαρακτηριστικό της νεφρικής σωληναριακής λειτουργίας είναι η έννοια της τμηματικής ρύθμισης των διαφόρων ουσιών. Συγκεκριμένα, τα νεφρικά σωληνάκια διαιρούνται (λειτουργικά και ανατομικά) σε 12 τμήματα. Το εγγύς νεφρικό σωληνάριο για παράδειγμα διαιρείται σε 3 τμήματα ( $S_1$ ,  $S_2$  και  $S_3$ ). Το  $S_1$  τμήμα διαφέρει ανατομικά από τα άλλα τμήματα στο ότι τα κύτταρα έχουν αυξημένο αριθμό από μικρολάχνες και βαθύτερες πτυχώσεις στις πλευρικές μεμβράνες. Λειτουργικά το τμήμα αυτό έχει υψηλότερη ικανότητα επαναρρόφησης σε σύγκριση με άλλα τμήματα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, για πολλές ουσίες ( $\text{NaCl}$ , διτανθρακικά, αμινοξέα, φωσφορικά). Αυτή η διαφορά αποδίδεται στη μεγαλύτερη διαβατότητα του επιθηλίου στο ύδωρ και στις διάφορες ουσίες αλλά και σε ενδογενείς διαφορές στην κινητικότητα του επιθηλίου και στα ειδικά συστήματα μεταφοράς που διαφέρουν και αυτά κατά τμήματα <sup>94</sup>.

Κατά τη νεογνική ηλικία οι σωληναριακοί μηχανισμοί που αφορούν την επαναρρόφηση και την 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 επιφάνεια η διαθέσιμη για επαναρρόφηση <sup>95</sup>. Επίσης αυξάνεται σε σημαντικό βαθμό η δραστηριότητα του ενζύμου Na-K-ATPάση το οποίο καταλύει την υδρόλυση του ATP και προσφέρει ενέργεια για την επαναρρόφηση του Na και πολλών άλλων διαλυτών <sup>94,96</sup>. Επιπλέον, διάφοροι ορμονικοί και μη ορμονικοί παράγοντες που επηρεάζουν τη νεφρική μεταφορά υφίστανται αλλαγές κατά τη διάρκεια της ωρίμανσης <sup>97</sup>. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το σύστημα ρενίνης, αγγειοτενσίνης, αλδοστερόνης <sup>97</sup>. Η έλλειψη ευαισθησίας των σωληναριακών κυττάρων των πρόωρων νεογνών στην αλδοστερόνη που συσχετίζεται πιθανά με την έλλειψη υποδοχέων ή με μειωμένη δραστηριότητα της Na-K-ATPάσης, οδηγεί σε υπερβολική απώλεια νατρίου στα ούρα και υπονατρίαζία <sup>98</sup>.



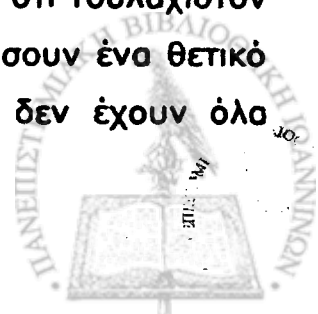
Στον ανώριμο νεφρό του πρόωρου νεογνού και σε κάθε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, η σπειραματική λειτουργία εμφανίζεται πιο ώριμη από τη σωληναριακή λειτουργία. Η διαφορά της λειτουργικότητας των δύο αυτών ανατομικών μονάδων του νεφρού κατά την πορεία της ωρίμανσης αναφέρεται σαν *σπειραματοσωληναριακή ανισορροπία*. 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<sup>69,94,99</sup>.

Όλα τα πρόωρα νεογνά με ηλικία κύησης (ΗΚ) <36 εβδομάδες έχει δειχθεί ότι εμφανίζουν γλυκοζουρία παρά το φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης ορού<sup>99</sup>. Η κλασματική απέκκριση της γλυκόζης κυμαίνεται σε ένα εύρος από 0.1% έως 90% από τη διηθούμενη γλυκόζη με τις υψηλότερες τιμές απέκκρισης να εμφανίζονται στα πιο ανώριμα νεογνά (ΗΚ <28 εβδομάδες)<sup>99</sup>.

Επίσης, ο νεφρικός ουδός επαναρρόφησης διτανθρακικών είναι χαμηλότερος στο νεογέννητο τελειόμηνο νεογνό και ακόμη πιο χαμηλός στο πρόωρο νεογνό τις πρώτες εβδομάδες ζωής<sup>100</sup>.

Στο εγγύς σωληνάριο επαναρροφάται το 85-90% των διηθούμενων διτανθρακικών. Τα επίπεδα των διτανθρακικών του ορού πάνω από τα οποία τα διτανθρακικά εμφανίζονται στο ούρα (νεφρικός ουδός διτανθρακικών) αυξάνουν με την ωρίμανση. Είναι 18 meq/l στο πρόωρο νεογνό, 21 meq/l στο τελειόμηνο νεογνό και φθάνει το επίπεδο του ενήλικα (24-26 meq/l) τον πρώτο χρόνο ζωής<sup>101</sup>. Ελαττωμένη δραστηριότητα της  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPάσης}$  καθώς και του συστήματος αντίθετης μεταφοράς  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$  του αυλού, όπως και η ελαττωμένη διαβατότητα των μεμβρανών στο  $\text{Na}^+$ , είναι παράγοντες που ενοχοποιούνται για τις διαφορές στην επαναρρόφηση διτανθρακικών κατά την ωρίμανση<sup>100</sup>.

Παρό την απώλεια διτανθρακικών στα ούρα που είναι σταθερό εύρημα τις πρώτες ημέρες ζωής στα πολύ πρόωρα νεογνά (ΗΚ <29 εβδομάδες), έχει δειχθεί πρόσφατα ότι τα νεογνά αυτά μπορούν να διατηρήσουν ένα θετικό ισοζύγιο διτανθρακικών<sup>102</sup>. Η επαναρρόφηση του  $\text{Na}$  επίσης είναι μειονεκτική με αποτέλεσμα τα πλέον πρόωρα νεογνά να είναι επιρρεπή σε αρνητικό ισοζύγιο  $\text{Na}$  και υπονατρίαμια<sup>69</sup>. Φαίνεται πάντως από πιο πρόσφοτες μελέτες ότι τουλάχιστον τα λιγότερο ανώριμα νεογνά (ΒΣ >1200 g) μπορούν να διατηρήσουν ένα θετικό ισοζύγιο  $\text{Na}$  με ορισμένους αντιρροπιστικούς μηχανισμούς και δεν έχουν όλα αρνητικό ισοζύγιο  $\text{Na}$  όπως πιστευόταν παλαιότερα<sup>66</sup>.



Η **οξινοποίηση** των ούρων είναι μια σπουδαία αντιρροπιστική λειτουργία για τη διατήρηση της οξεοβασικής ομοιόστασης. Επιτελείται στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια 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<sup>94,103</sup>. 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<sup>103</sup>.

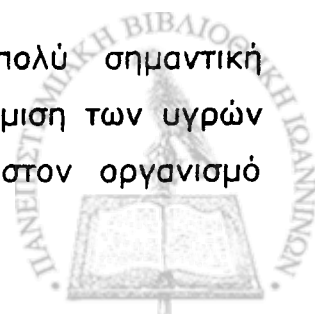
Η ικανότητα για **συμπύκνωση** των ούρων από το νεογνικό νεφρό είναι και αυτή μειωμένη κατά τη γέννηση και σε πρόωρα και σε τελειόμηνα νεογνά τα οποία παράγουν ούρα με ωσμωτικότητα που μόλις υπερβαίνει την ωσμωτικότητα του πλάσματος<sup>104</sup>. Ο μηχανισμός συμπύκνωσης των ούρων ωριμάζει ταχύτατα 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)<sup>105</sup>.

Αντίθετα, η ικανότητα του νεογνικού νεφρού για **αραιώση** των ούρων είναι μεγαλύτερη από τη συμπυκνωτική ικανότητα και ακόμη και πρόωρα νεογνά (ΗΚ 32-35 εβδομάδων) μπορούν να αραιώσουν τα ούρα στον ίδιο βαθμό με τα τελειόμηνα νεογνά και τους ενήλικες<sup>101</sup>. 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<sup>106</sup>. Υπάρχουν όμως σημαντικοί περιορισμοί στην απέκκριση νερού πρώιμα στη ζωή και το νεογέννητο δεν μπορεί επαρκώς να απεκκρίνει μια φόρτιση με νερό<sup>107</sup>.

## **Νεφρική μεταφορά των ιόντων Νατρίου, Καλίου, Ασβεστίου, Φωσφόρου, Μαγνησίου, Νεφρική μεταφορά του Ουρικού οξέως**

### **(α) Νεφρική μεταφορά Νατρίου (Na)**

Η νεφρική ρύθμιση του νατρίου αποτελεί πάρα πολύ σημαντική ομοιοστατική λειτουργία διότι ασκεί πρωταρχικό ρόλο στη ρύθμιση των υγρών εξωκυττάριου όγκου. Είναι γνωστό ότι τα άλατα του Na στον οργανισμό



αποτελούν τα 95% των διαλυτών του πλάσματος και συμμετέχουν σε ποσοστό 90% στην ωσμωτική δραστηριότητα του πλάσματος<sup>108</sup>. 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 σωληνάρια, στην αγκύλη του Henle και στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια, μέσω συστημάτων μεταφοράς που διαφέρουν με τη θέση επαναρρόφησης<sup>109</sup>.

#### ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗΣ ΤΟΥ Na

Η επαναρρόφηση του Na επιτυγχάνεται σε μεγάλο ποσοστό που ανέρχεται στο 60% περίπου, κατά μήκος του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. Η επαναρρόφηση γίνεται και με ενεργητικούς μηχανισμούς, που απαιτούν κατανάλωση ενέργειας αλλά και με παθητικούς μηχανισμούς<sup>110</sup>. Είναι μάλιστα χαρακτηριστικό ότι κατά τη διάρκεια της ωρίμανσης ουξάνεται 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 ανάπτυξης<sup>111,112</sup>.

Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης ουξάνεται και η διήθηση του Na στα σπειράματα αλλά και η επαναρρόφησή του στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια, με αποτέλεσμα το ποσοστό του επαναρροφώμενου Na να παραμένει σταθερό και να κυμαίνεται στο 60% περίπου του ποσού που διηθείται στα σπειράματα<sup>56,95</sup>.

Η επαναρρόφηση του Na δεν είναι στοθερή κατά μήκος του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, αλλά εμφανίζει ένα μέγιστο ποσοστό στο αρχικό S<sub>1</sub> τμήμα ελαττώνεται σταδιακά και εμφανίζει ένα ελάχιστο ποσοστό στο S<sub>3</sub> τμήμα<sup>108</sup>.

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 ταυτόχρονο (συζευγμένη) 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<sup>108</sup>. Η Na<sup>+</sup> - K<sup>+</sup> - ATPάση καταλύει την άντληση των ιόντων Na<sup>+</sup> παίρνοντας ενέργεια



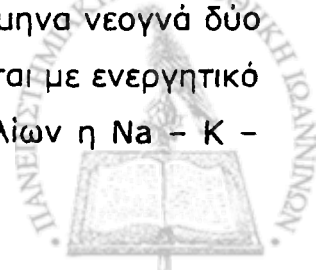
από το ATP<sup>113</sup>. Η μεταφορά αυτή αποτελεί μια πολύ σημαντική φυσιολογική λειτουργία γιατί η ενεργητική μετακίνηση του Na δημιουργεί το κατάλληλο ηλεκτρικό πεδίο για την παράλληλη είσοδο στο κύτταρο από πολυάριθμες άλλες ουσίες.

Η παθητική μεταφορά του Na επιτυγχάνεται από τη διαφορά δυναμικού καθώς και τη διαφορά στην ωσμωτική πίεση μεταξύ των δύο πλευρών των επιθηλίων. Χάρη στο συνδυασμό της ενεργητικής και της παθητικής μεταφοράς του Na, το εγγύς σωληναριακό κύτταρο εμφανίζει μια πολύ μεγάλη ικανότητα επαναρρόφησης Na ήδη από τη γέννηση<sup>108</sup>.

Από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια το Na που δεν επαναρροφήθηκε μεταφέρεται μαζί με το υπόλοιπο διήθημα στην *αγκύλη του Henle*.

Η επαναρρόφηση του Na επιτελείται ενεργητικά στο παχύ ανιόν τμήμα της αγκύλης και κάτω από φυσιολογικές συνθήκες επαναρροφάται ποσοστό 20% περίπου από το Na που διηθείται στα σπειράματα. Αντίθετα, στο λεπτό ανιόν και κατιόν τμήμα έχει δειχθεί παθητική έξοδος του Na με διήθηση<sup>114</sup>. Το παχύ ανιόν τμήμα της αγκύλης του Henle στο νεογνό έχει μειωμένη ικανότητα (20%) σε σχέση με τον ενήλικα, να επαναρροφά νάτριο. Η δραστηριότητα της Na - K - ATPάσης είναι σημαντικά ελαττωμένη και στο τμήμα αυτό<sup>115</sup>. Όσο αυξάνεται η παρουσία του Na στα εγγύς σωληνάκια, περισσότερο Na διαφεύγει από την επαναρρόφηση και φτάνει στα άπω τμήματα του νεφρώνα.

Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι στα *άπω εσπειραμένα σωληνάκια* επαναρροφάται σε φυσιολογικές συνθήκες περίπου το 10% από το συνολικό Na που διηθείται στα σπειράματα<sup>116</sup>. Ο ρυθμός επαναρρόφησης Na στα άπω εσπειραμένα σωληνάκια εκτιμάται ότι είναι τρεις φορές μικρότερος σε σύγκριση με το ρυθμό επαναρρόφησης στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, η κλασματική επαναρρόφηση του Na στα άπω εσπειραμένα σωληνάκια 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 σωληνάκια δεκαπλασιαστεί<sup>111</sup>. Η επαναρρόφηση του Na στο τμήμα αυτό φαίνεται με βάση κλινικές μελέτες ότι είναι υψηλότερη στον αναπτυσσόμενο νεφρό, σε σχέση με τον ώριμο νεφρό<sup>107,117,118</sup>. Ακόμη και στα πρόωρα νεογνά η κλασματική επαναρρόφηση Na στα άπω εσπειραμένα σωληνάκια, που είναι μειωμένη τις πρώτες ημέρες ζωής, αυξάνει και γίνεται συγκρίσιμη με τα τελειόμηνα νεογνά δύο εβδομάδες μετά τη γέννηση<sup>117</sup>. Η επαναρρόφηση του Na επιτελείται με ενεργητικό τρόπο. Στο τμήμα αυτό ανευρίσκεται στις μεμβράνες των επιθηλίων η Na - K -



ΑΤΡάση 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<sup>108</sup>. Έτσι ερμηνεύεται εν μέρει η συσχέτιση που υπάρχει μεταξύ της επαναρρόφησης Na και Ca.

#### 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 και ο κοιλιακός νατριουρητικός παράγοντας και η ενδογενής ουμπαΐνη. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η δράση των παραγόντων αυτών στον ανώριμο νεφρό διαφέρει από τη δράση τους στο νεφρό του ενήλικα<sup>46,119,120</sup>.

Η **ντοπαμίνη** παράγεται στα εγγύς εσπειραμένα σωληναριακά κύτταρα και θεωρείται σημαντική ενδονεφρική νατριουρητική ορμόνη. Πειραματικές και κλινικές μελέτες έχουν πρόσφατα δείξει ότι η νατριουρητική δράση της ντοπαμίνης και η ανασταλτική της δράση πάνω στην Na - K - ΑΤΡάση των νεφρικών σωληναρίων είναι εξασθενημένη στον ανώριμο νεφρό και δεν συσχετίζεται με την αυξημένη απέκκριση νατρίου που παρατηρείται στα πρόωρα νεογνά τις 2 πρώτες εβδομάδες ζωής<sup>46,121-123</sup>.

Ο **κοιλιακός νατριουρητικός παράγοντας** (ΚΝΠ) στον ενήλικα δρα αναστέλοντας το σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης και έχει αγγειοδιασταλτική, διουρητική και νατριουρητική δράση<sup>124</sup>. 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<sup>119</sup>. 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 νεογνά την πρώτη εβδομάδα ζωής και οδηγεί σε ανακατανομή του όγκου υγρών σε απώλεια βάρους και αρνητικό ισοζύγιο Na<sup>124,125</sup>. Παρά τούτα, άμεση συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του ΚΝΠ και της απέκκρισης του Na στα πρόωρα νεογνά δεν έχει τεκμηριωθεί απόλυτα<sup>126,127</sup>.

Η **ουμπαΐνη** ή ένα ισομερές της που αναφέρεται σαν ενδογενής ουσία που μοιάζει με ουμπαΐνη (παλαιότερο όνομα, ενδογενής ουσίας που μοιάζει με διγοξίνη), θεωρείται ενδογενής ανοστολέας της Na<sup>+</sup> - K<sup>+</sup> - ΑΤΡάσης. Πρόκειται για μια ουσία που έχει μελετηθεί πρόσφατα και στα νεογνά και θεωρείται ότι έχει νατριουρητική, ινότροπο και αγγειοσυσπαστική δράση<sup>128,129</sup>. Η ενδογενής ουσία

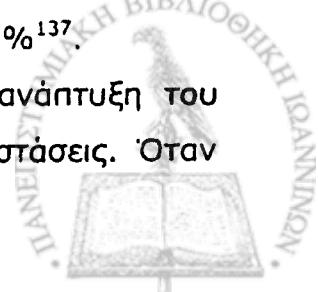
που μοιάζει με ουμπαΐνη έχει βρεθεί ότι συσχετίζεται θετικά στη νεογνική ηλικία με την κλασματική απέκκριση του νατρίου (FENa) και πιθανολογείται ότι συμμετέχει στον έλεγχο της διούρησης και της νατριούρησης αμέσως μετά τη γέννηση<sup>120,130,131</sup>.

Τον κυριότερο ρόλο φαίνεται ότι ασκεί το σύστημα **ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης**. Μολονότι η δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος και οι συγκεντρώσεις αλδοστερόνης στο πλάσμα είναι υψηλότερες στο νεογέννητο<sup>132</sup>, έχει δειχθεί ότι στο πρόωρο νεογνό υφίσταται μια μειωμένη ευαισθησία των τελικών οργάνων στην αλδοστερόνη η οποία βελτιώνεται με την αύξησή της ηλικίας του νεογνού<sup>97</sup>. Η έλλειψη ευαισθησίας των σωληναριακών κυττάρων στην αλδοστερόνη, μπορεί να συσχετίζεται με την έλλειψη υποδοχέων ή με την μειωμένη δραστηριότητα της Na - K - ΑΤΡάσης, ενώ υπάρχουν και πειραματικές ενδείξεις που υποδηλώνουν ότι οφείλεται πιθανόν σε αίτια πέραν του επιπέδου των υποδοχέων<sup>133</sup>. Η ανεπάρκεια του άπω εσπειραμένου σωληναρίου του προώρου να απαντήσει φυσιολογικά στην αλδοστερόνη οδηγεί σε απώλεια νατρίου στα ούρα και υπονατριαιμία<sup>98</sup>. Έχει δειχθεί επίσης ότι τα αυξημένα επίπεδα της αγγειοτενσίνης II διεγείρουν την αύξηση της **ενδοθηλίνης I** από ενδοθηλιακά κύτταρα του νεφρού, μιας αγγειοδραστικής ουσίας η οποία φαίνεται ότι αυξάνει την επαναρρόφηση του Na σε νεογνά με υπονατριαιμία<sup>134</sup>.

Η άφθονη εναπόθεση νατρίου 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 μετά τη γέννηση εβδομάδες, αυξάνει το διηθούμενο φορτίο νατρίου και διεγείρει περαιτέρω το σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης<sup>109</sup>.

Τα **τελειόμηνα νεογνά** μπορούν να διατηρήσουν ένα θετικό ισοζύγιο Na, μολονότι η νεφρική σπειραματική διήθηση και η επαναρρόφηση Na από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια είναι ελαττωμένη σε σχέση με τον ενήλικα<sup>135</sup>. Η κλασματική απέκκριση νατρίου (FENa), αποτελεί ένα σημαντικό δείκτη ο οποίος αντιπροσωπεύει το ποσοστό από το διηθούμενο Na το οποίο απεκκρίνεται στα ούρα<sup>136</sup>. Η FENa στα τελειόμηνα νεογνά είναι χαμηλή κατά τη γέννηση με τιμές γενικά 0.5% ή μικρότερες<sup>37</sup>. Με την έναρξη της σίτισης και την επανάκτηση του βάρους γέννησης κατά την 4<sup>η</sup>-5<sup>η</sup> ημέρα ζωής, η κλασματική απέκκριση νατρίου μειώνεται ακόμη περισσότερο σε τιμές που κυμαίνονται σε 0.12-0.3 %<sup>137</sup>.

Το θετικό αυτό ισοζύγιο Na που είναι ουσιώδες για την ανάπτυξη του νεογνού<sup>138</sup> 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 διαταραχή του νεφρού να απεκκρίνει το επιπλέον Na και υπερνατριαιμία<sup>137,139</sup>. Άλλες καταστάσεις αντίθετα, όπως η υποξία και η σοβαρή υπερχολερυθριναιμία μπορούν να οδηγήσουν σε υπονατριαιμία διαταράσσοντας την ενεργοεξαρτώμενη επαναρροφητική ικανότητα του Na στα νεφρικά σωληνάριο<sup>74,94,140,141</sup>.

Τα πρόωρα νεογνά, αντίθετο με τα τελειόμηνα, είναι πιο επιρρεπή στην ανάπτυξη αρνητικού ισοζυγίου Na και υπονατριαιμίας. Η ελαττωμένη επαναρρόφηση Na στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια, σε συνδυασμό με την αδυναμία του άπω εσπειραμένου σωληναρίου να επαναρροφήσει το αυξημένο φορτίο Na που δέχεται παρά τα αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης οδηγούν σε αυξημένη απέκκριση Na στα ούρα<sup>66,142</sup>. Κατά την γέννηση, τα υγιή πρόωρα νεογνά εξακολουθούν όπως συμβαίνει και ενδομήτρια, να αποβάλουν μεγάλα ποσά Na. Πολύ πρόωρα νεογνά (ηλικία κύησης 25-30 εβδομάδες) εμφανίζουν μέση FENa την πρώτη εβδομάδα ζωής  $5,3 \pm 2,4\%$  που μειώνεται την 2<sup>η</sup> εβδομάδα σε  $2,2 \pm 1,1\%$ <sup>46</sup>. Τις πρώτες 2-3 ημέρες ζωής η απέκκριση Na αυξάνεται περισσότερο καθώς συμβαίνει αυξημένη διούρηση, νατριούρηση και μείωση του εξωκυττάριου 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 νεογνά<sup>143</sup>. 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<sup>67,144</sup>. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει αντίστροφη συσχέτιση της απέκκρισης του Na τόσο με την ηλικία κύησης όσο και με τη χρονολογική ηλικία<sup>97,145-147</sup>.

Αντίθετα απ' ό,τι πιστευόταν παλαιότερα, ότι δηλαδή η πλειοψηφία των πρόωρων νεογνών εμφανίζει αρνητικό ισοζύγιο Na, έχει δειχθεί πρόσφατα ότι τα μεγαλύτερα πρόωρα νεογνά (BS > 1500 γρ) μπορούν συχνά να διατηρούν θετικό ισοζύγιο Na με την προϋπόθεση ότι λαμβάνουν καθημερινά 1-2 meq/kg συμπλήρωμα Na, ενώ η FENa στα νεογνά αυτά δεν υπερβαίνει το 2% περίπου<sup>66</sup>.

Μεγάλες ποσότητες υγρών και Na (>5 meq/kg/ημέρα) χορηγούμενες ενδοφλεβίως μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένη FENa στα πρόωρα νεογνά, η οποία είναι ιατρογενής και δεν οφείλεται σε σωληναριακή ανωριμότητα<sup>66</sup>. Ιδιαίτερα στα χαμηλού σωματικού βάρους πρόωρα νεογνά (<1500 γρ) στα οποία η συμπύκνωση των ούρων είναι μειωμένη, υψηλή χορήγηση Na αυξάνει τον όγκο των διαλυτών ουσιών στο νεφρικό διήθημα και έτσι αυξάνεται η διούρηση οδηγώντας

συχνά σε αφυδάτωση<sup>148</sup>. Στα νεογνά αυτά χορήγηση 2-3 mmol/kg Na την ημέρα θεωρείται επαρκής για την αποφυγή αρνητικού ισοζυγίου Na τις πρώτες 2-3 εβδομάδες ζωής<sup>148</sup>. Όταν η εντερική σίτιση στο πρόωρο νεογνό καταστεί δυνατή, η ημερήσια πρόσληψη 4 mmol/kg Na τις δύο πρώτες εβδομάδες ζωής οδηγεί σε θετικό ισοζύγιο Na και αύξηση του σωματικού βάρους του νεογνού<sup>138</sup>.

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)<sup>70,74,141,149-155</sup>.

Αντίθετα, τα τελευταία χρόνια η προγεννητική χορήγηση στεροειδών σε κυήσεις υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό φαίνεται να οδηγεί σε μειωμένη απέκκριση Na από το πρόωρο νεογνό και συντελεί στην ελάττωση του αρνητικού ισοζυγίου Na που παρατηρείται στα πολύ χαμηλού βάρους νεογνά (<1000 γρ) ενώ επίσης συσχετίζεται με μια πιο πρώιμη διούρηση και νατριούρηση<sup>156</sup>.

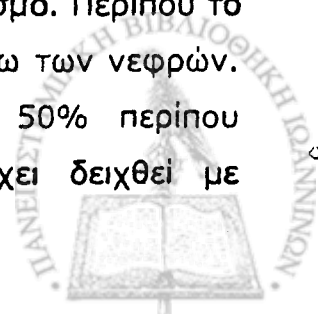
### **(β) Νεφρική μεταφορά Καλίου (K)**

Το κάλιο αποτελεί το κύριο ενδοκυττάριο κατιόν στον ανθρώπινο οργανισμό και οι εξωκυττάριες φυσιολογικές του τιμές πρέπει να κυμαίνονται σε ένα στενό εύρος (3.8 – 4.8 mg/dl)<sup>157,158</sup>.

Η διατήρηση υψηλών συγκεντρώσεων K εντός του κυττάρου είναι απαραίτητη για πολλές φυσιολογικές λειτουργίες όπως η ανάπτυξη, η σύνθεση πρωτεϊνών και πυρηνικών οξέων, η ενεργοποίηση ενζύμων, ο έλεγχος του ενδοκυττάριου pH<sup>158,159</sup>. Για τη μεγάλη αυτή διαφορά στις συγκεντρώσεις μεταξύ ενδοκυττάριου και εξωκυττάριου K είναι υπεύθυνη η Na – K – αδενοσίνη – τριφωσφατάση (Na – K – ATPάση). Πρόκειται για ένα ένζυμο – αντλία που καταλύει την υδρόλυση του ATP και παράγεται έτσι ενέργεια για μεταφορά 2 ιόντων K<sup>+</sup> εντός του κυττάρου και ταυτόχρονα τριών ιόντων Na<sup>+</sup> εκτός του κυττάρου<sup>160</sup>.

### **ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗΣ ΤΟΥ K**

Ο νεφρός είναι ο κύριος ρυθμιστής του καλίου στον οργανισμό. Περίπου το 90% από το K που προσλαμβάνεται καθημερινά αποβάλλεται μέσω των νεφρών. Το K διηθείται ελεύθερα στα σπειράματα και σε ποσοστό 50% περίπου επαναρροφάται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Όπως έχει δειχθεί με



πειραματικές μελέτες που βασίζονται σε μικροπαρακεντήσεις, η επαναρρόφηση γίνεται στα αρχικά 2/3 του μήκους του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και εξαρτάται άμεσα από τη μετακίνηση Na και ύδατος<sup>158,159</sup>.

Η μεταφορά του K στο τμήμα αυτό γίνεται και με ενεργητικό και παθητικό τρόπο. Κατά τη νεογνική ηλικία, ένα μεγαλύτερο ποσοστό K επαναρροφάται από διόδους μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων (παρακυττάρων οδών) διότι τα επιθήλια αυτά είναι περισσότερο διαβατά στον ανώριμο νεφρό<sup>158</sup>. Αυτό αποτελεί ένα από τους παράγοντες που συντελούν στη μειωμένη απέκκριση K κατά τη νεογνική ηλικία.

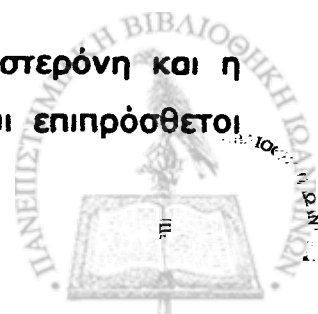
Στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle επαναρροφάται το 30% του διηθούμενου στα σπειράματα Καλίου. Στο σημείο αυτό γίνεται ταυτόχρονη είσοδος στο κύτταρο ενός ιόντος K, ενός ιόντος Na και 2 ιόντων χλωρίου. Η ενέργεια για τη μεταφορά των τριών ιόντων οφείλεται στη δραστηριότητα της Na - K - ATPάσης που εδράζεται στα βασικά πλευρικά τοιχώματα των μεμβρανών των κυττάρων. Επίσης, υπάρχει στο σημείο αυτό και παθητική είσοδος του K στα κύτταρα και μέσω των πλαγίων μεμβρανών του αυλού αλλά και μέσω των μεσοκυτταρίων διαστημάτων<sup>159</sup>.

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

Εφόσον συνολικά η απέκκριση του K είναι μειωμένη στο νεογνό σε σχέση με τον ενήλικα, αυτό συνεπάγεται ότι οι μηχανισμοί επαναρρόφησης είναι πιο ισχυροί και οι μηχανισμοί απέκκρισης ελοττωμένοι στο άπω τμήματα του νεφρού, δηλαδή στα άπω εσπειραμένα και στα αθροιστικά σωληνάρια<sup>158</sup>.

Τα άπω εσπειραμένα και κυρίως τα αθροιστικά σωληνάρια αποτελούν τον κύριο ρυθμιστή της νεφρικής απέκκρισης του K. Στα τμήματα αυτά συμβαίνει και επαναρρόφηση και απέκκριση<sup>157,159</sup>. Έχει αποδειχθεί ότι κατά τη νεογνική ηλικία η ρύθμιση του K στα τμήματα αυτά διαφέρει από εκείνη που γίνεται στο νεφρό του ενήλικα. Συγκεκριμένα, υπάρχει μειωμένη απέκκριση K από τα φλοιώδη αθροιστικά σωληνάρια, ενώ υπάρχουν και έμμεσες ενδείξεις αυξημένης επαναρρόφησης K στο τμήμα αυτό<sup>159,161,162</sup>.

Η μειωμένη ευαισθησία του ανώριμου νεφρού στην αλδοστερόνη και η χαμηλότερη δραστηριότητα του ενζύμου Na - K - ATPάση είναι επιπρόσθετοι



παράγοντες που συντελούν στη μειωμένη απέκκριση Κ κατά τη νεογνική ηλικία<sup>42,157,163,164</sup>.

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<sup>158,159,162</sup>.

#### 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 επινεφρίδια<sup>165</sup>. Κατά τη νεογνική ηλικία όμως η ικανότητα νεφρικής απέκκρισης του Κ ύστερα από μια φόρτιση με Κ είναι περιορισμένη σε σχέση με τον ενήλικα<sup>42,166</sup>.

Από τους ορμονικούς παράγοντες η *αλδοστερόνη*, η *αντιδιουρητική ορμόνη* και τα εξωγενώς χορηγούμενα *κορτικοειδή* αυξάνουν τη νεφρική απέκκριση του Κ, ενώ οι *κατεχολαμίνες* οδηγούν σε ελάττωση της νεφρικής απέκκρισης του Κ και του Na<sup>159,167,168</sup>.

Οι μεταβολές της οξεοβασικής ισορροπίας επιδρούν επίσης στη νεφρική ρύθμιση του Κ. Στην *οξέωση* ο νεφρός κατακρατεί Κάλιο διότι το ιόν H<sup>+</sup> εισέρχεται στον αυλό των άπω εσπειραμένων σωληναρίων, το ηλεκτρικό πεδίο (πρανές) μειώνεται και η απέκκριση του Κ ελαττώνεται<sup>157</sup>. Αντίθετα, στη συστηματική *αλκάλωση* ευνοείται η απέκκριση του Κ.

Το ποσό του Na που φτάνει στα άπω εσπειραμένα σωληνάκια από τα εγγύς τμήματα του νεφρώνα επηρεάζει επίσης την απέκκριση του Κ. Όταν η συγκέντρωση του Na στα άπω σωληνάκια είναι χαμηλή, η απέκκριση του Κ μειώνεται<sup>157</sup>. Αντίθετα, όταν η συγκέντρωση του Na είναι υψηλή (όπως συμβαίνει στη χορήγηση διουρητικών) η απέκκριση του Κ αυξάνεται<sup>159</sup>.

Η μειωμένη νεφρική απέκκριση του Κ κατά τη νεογνική ηλικία αλλά επίσης και η αυξημένη εντερική απορρόφηση<sup>158,169</sup> έχουν σαν αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα Κ στο πλάσμα κατά τις πρώτες ημέρες ζωής. Σταδιακά τα επίπεδα των Κ μειώνονται και η νεφρική του αποβολή αυξάνεται (Πίνακας 2).



Η κλασματική απέκκριση του Κ (FEK) είναι χαμηλή κατά τη νεογνική και πρώτη βρεφική ηλικία και αυξάνεται σταδιακά με την ωρίμανση. Έχει υπολογισθεί ότι ανέρχεται σε  $8.5 \pm 3.8\%$  σε ηλικία 0-3 μηνών, σε  $14.6 \pm 5\%$  σε ηλικία 4-12 μηνών και αυξάνεται περαιτέρω στην παιδική ηλικία<sup>94</sup>.

**Πίνακας 2.** Επίπεδα πλάσματος και νεφρική κάθαρση του Κ (μέση τιμή  $\pm$  σταθερή απόκλιση).

Ηλικία (έτη)	n	$P_K$ (meq/l)	$C_{Cr}$ (ml/min/1.73)	$C_K$ (ml/min/1.73)	FEK (%)	$U_{Na}/U_K$
0 - 0.3	13	$5.2 \pm 0.8$	$62 \pm 26$	$5 \pm 3$	$8.5 \pm 3.8$	$1.1 \pm 1.1$
0.4 - 1	10	$4.9 \pm 0.5$	$99 \pm 38$	$14 \pm 6$	$14.6 \pm 5.0$	$0.8 \pm 0.9$
3 - 10	19	$4.2 \pm 0.5$	$141 \pm 30$	$20 \pm 11$	$14.5 \pm 8.9$	$1.5 \pm 1.1$
11 - 20	17	$4.3 \pm 0.3$	$137 \pm 21$	$21 \pm 8$	$16.2 \pm 8.2$	$1.4 \pm 0.8$

$P_K$  = Κάλιο πλάσματος,  $C_{Cr}$  = κάθαρση κρεατινίνης,  $C_K$  = Κάθαρση Καλίου, FEK = κλασματική απέκκριση Καλίου,  $U_{Na}/U_K$  = λόγος Na προς Κ ούρων.  
(Βιβλ. Satlin L and Schwartz E: *Renal regulation of potassium homeostasis*. In Edelman CM, ed. *Pediatric Kidney Disease 2<sup>nd</sup> Ed.* Boston, Little, Brown and Co. 1992).

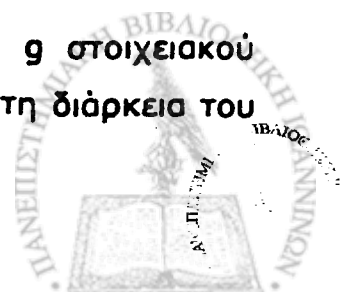
Πρόωρα νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης (<1000 g) εμφανίζουν την πρώτη εβδομάδα ζωής υψηλά επίπεδα Κ στο πλάσμα (>6.7 mmol/l) σε ποσοστό έως και 50%<sup>170,171</sup>. Η μη ολιγουρική υπερκαλιαιμία στα νεογνά αυτά οφείλεται σε μια μετακίνηση του Κ από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο και συσχετίζεται αντίστροφα τόσο με την ηλικία κύησης όσο και με την ημέρα ζωής<sup>172,173</sup>.

Στα περισσότερα νεογνά, η πρόσληψη του Κ υπερβαίνει τις ημερήσιες ανάγκες και θετικό ισοζύγιο Κ επιτυγχάνεται από τις πρώτες ημέρες ζωής<sup>154,157,174</sup>. Ημερήσια πρόσληψη Κ της τάξεως των 1-3 mmol/kg συνιστάται για τα πρόωρα νεογνά που παίρνουν ολική παρεντερική διατροφή<sup>148</sup>.

### (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 g στοιχειακού ασβεστίου το οποίο στο μέγιστο ποσοστό έχει συσσωρευτεί κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης<sup>175</sup>.





Περισσότερο από 98% του ασβεστίου ανευρίσκεται στα οστά. Από το υπόλοιπο, το 75% είναι στον ενδοκυττάριο και το 25% στον εξωκυττάριο χώρο.

Το ολικό Ca του πλάσματος αποτελείται από 50% ιονισμένο (ελεύθερο) ασβέστιο ενώ το υπόλοιπο είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες (40%) και ανιόντα (10%) όπως κιτρικά, φωσφορικά, διττανθρακτικά.

Σημαντικό ρόλο στην ομοιοστασία 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. Στον ενήλικα, λιγότερο από 2% από τον διηθούμενο όγκο απεκκρίνεται στα ούρα.

#### ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗΣ ΤΟΥ Ca

Η μετακίνηση του Ca στα νεφρικά σωληναριακά επιθήλια γίνεται με τους εξής τρόπους<sup>176</sup>: (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 πινοκύττωση.

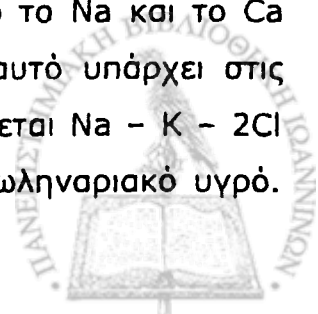
Σε αντίθεση με την είσοδο του Ca στο κύτταρο που γίνεται παθητικά η μεταφορά του εκτός των σωληναριακών κυττάρων είναι μια ενεργητική διαδικασία στην οποία συμμετέχουν ΑΤΡάσες που ενεργοποιούνται στην παρουσία ιόντων  $Ca^{177,178}$ .

Από το διηθούμενο Ca το πλείστον (60%) επαναρροφάται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, ενώ περίπου 20% επαναρροφάται στην αγκύλη του Henle. Σωληναριακό μέγιστο επαναρρόφησης για το Ca δεν υφίσταται<sup>179</sup> σε αντίθεση με τον P για τον οποίο είναι γνωστό ότι υπάρχει μέγιστη τιμή σωληναριακής επαναρρόφησης.

Στο αρχικό τμήμα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου η επαναρρόφηση του Ca είναι παράλληλη και άμεσα συσχετιζόμενη με την επαναρρόφηση του  $Na^{180-182}$ .

Αντίθετα, πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι στο  $S_3$  τμήμα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου υφίσταται ενεργητική απορρόφηση Ca ανεξάρτητη από την επαναρρόφηση νερού και νατρίου<sup>183</sup>.

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  $Na - K - 2Cl$  φορέας. Αυτός ο φορέας ωθεί το Na και το Cl έξω από το σωληναριακό υγρό.



Αυτή η μετακίνηση ευνοεί την επαναρρόφηση του ασβεστίου. Στην επαναρρόφηση του Ca συντελεί επίσης η υψηλή διαβατότητα των μεμβρανών στο Ca που παρατηρείται στο τμήμα αυτό<sup>176,184</sup>.

Στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο πραγματοποιείται σημαντική επαναρρόφηση Ca. Από το 10-15% του διηθούμενου Ca που φτάνει στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, μόνο 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<sup>176,185</sup>.

### ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΤΟΥ Ca

#### (α) Παραθορμόνη

Η παραθορμόνη δρα κυρίως στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο και μέσω ενεργοποίησης της οδενυλκυκλάσης διεγείρει την επαναρρόφηση του Ca και ελαττώνει την απέκκρισή του στα ούρα<sup>186,187</sup>.

#### (β) Καλσιτονίνη

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<sup>188</sup>.

#### (γ) Φωσφόρος

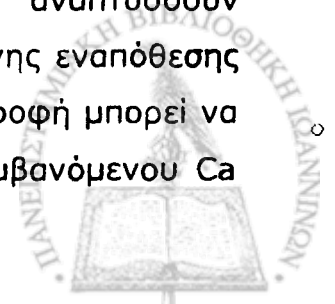
Ελάττωση των επιπέδων του φωσφόρου οδηγεί σε αυξημένη απέκκριση ασβεστίου, ενώ η έγχυση φωσφορικών αυξάνει την επαναρρόφηση του Ca στον άπω νεφρώνα και ελαττώνει την απέκκρισή του<sup>179</sup>. Η χορήγηση παραθορμόνης δεν ανατρέπει τις συνέπειες αυτές των μεταβολών του φωσφόρου στην απέκκριση του ασβεστίου, υποδηλώνοντας ότι υφίσταται άμεση επίδραση του P στη νεφρική μεταφορά του Ca.

Από τους άλλους παράγοντες, η μεταβολική οξέωση αυξάνει την απέκκριση, ενώ η μεταβολική αλκάλωση προάγει την επαναρρόφηση του ασβεστίου<sup>189</sup>. Τα διουρητικά της αγκύλης αυξάνουν την κλασματική απέκκριση του ασβεστίου, δρώντας στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης<sup>190</sup> 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<sup>191</sup>.

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<sup>192</sup>. Τη στενή συσχέτιση των δύο ιόντων έχουν δείξει και ορισμένες κλινικές μελέτες σε νεογνά. Οι Brown D και Steranka VB διεπίστωσαν ότι η αυξημένη νεφρική απέκκριση ασβεστίου σε πρόωρα νεογνά με υποασβεστιαμία σχετίζεται με την αυξημένη απέκκριση νατρίου και μαγνησίου<sup>193</sup>. Πιο πρόσφατα, οι Campfield et al διαπίστωσαν συσχέτιση μεταξύ της νεφρικής απέκκριση Ca (UCa/UCr) και νατρίου (UNa/UCr) σε πρόωρα νεογνά μετά τη χορήγηση διουρητικών<sup>194</sup>.

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. Στο τελειόμενο νεογνό την πρώτη ημέρα ζωής, το ολικό ασβέστιο του ορού κυμαίνεται από 7.8-10.2 mg/dl<sup>175,195</sup>. Το ιονισμένο ασβέστιο κυμαίνεται από 4.32 - 5.36 mg/dl<sup>196</sup>. Τις επόμενες ημέρες τα επίπεδα του Ca ελαττώνονται και ακολουθεί σταδιακή αύξηση στα επίπεδα του ενήλικα τη δεύτερη με τρίτη εβδομάδα ζωής<sup>175,176</sup>. Συχνά περιγεννητικά προβλήματα όπως η περιγεννητική ασφυξία, τα νεογνά διαβητικής μητέρας καθώς και η χορήγηση ορισμένων φαρμάκων (διουρητικά, μεθυλοξανθίνες) μπορούν να οδηγήσουν σε περαιτέρω πτώση του Ca τις πρώτες ημέρες ζωής και την εμφάνιση υποασβεστιαμίας (Ca <7 mg/d)<sup>194,197</sup>. Ο κίνδυνος είναι πιο μεγάλος σε πρόωρα χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά στα οποία η χορήγηση Ca και P γίνεται για ημέρες ή εβδομάδες από την παρεντερική οδό<sup>198</sup>.

Σε ό,τι 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 με την μετά τη γέννηση ηλικία<sup>174</sup>. Στα **πρόωρα** είναι υψηλότερη συγκριτικά ενώ στην ηλικία των 3 μηνών φτάνει σε επίπεδα παρόμοια με εκείνα του υγιούς ενήλικα<sup>174</sup>. Η διατροφική οδός καθώς και το είδος της διατροφής (μητρικό γάλα ή γάλα αγελάδος τροποποιημένο) επηρεάζουν τη νεφρική απέκκριση του Ca στα πρόωρα νεογνά. Όταν σε πρόωρα νεογνά χαμηλού βάρους χορηγείται αποκλειστικά μητρικό γάλα χωρίς επιπρόσθετο εμπλουτισμό με Ca και P αναπτύσσονται υποφωσφαταιμία και ασβεστιουρία<sup>199</sup>, πιθανά λόγω της ελαττωμένης εναπόθεσης του 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<sup>200</sup>. Αντίθετα, όταν η μοριακή σχέση Ca:P κατά την παρεντερική χορήγηση κυμαίνεται από 1,3:1 έως 1,7:1 οι διατοραχές στην ομοιόσταση των δύο μετάλλων ελαχιστοποιούνται και επιτυγχάνεται η μέγιστη κατακράτηση και η μικρότερη νεφρική τους απέκκριση<sup>198,201-203</sup>. Μολονότι οι ανάγκες σε Ca και P σε πρόωρα νεογνά που παίρνουν ολική παρεντερική διατροφή (ΟΠΔ) δεν έχει καθοριστεί ακόμη με απόλυτη ακρίβεια, η ημερήσια πρόσληψη του Ca θα πρέπει να κυμαίνεται σε 60 - 80 mg ανά 100 ml διαλύματος ΟΠΔ με ρυθμό χορήγησης της ΟΠΔ 100-150ml/kg/ημέρα)<sup>204</sup>.

Για την εκτίμηση της νεφρικής απέκκρισης του Ca κατά τη νεογνική ηλικία, ένας αξιόπιστος δείκτης είναι ο λόγος Ca προς κρεατινίνη ούρων (UCa/UCr). Στα τελειόμηνα νεογνά ο λόγος αυτός αυξάνεται από 0.05 σε 1.2 (mmol/mmol) κατά την πρώτη εβδομάδα ζωής, ενώ στα πρόωρα αυξάνεται από 0.2 σε 2.3 αντίστοιχα<sup>205</sup>. Σε παιδιά μεγαλύτερα του ενός έτους ο λόγος UCa/UCr είναι <0.4 (mmol/mmol)<sup>205</sup>. Κατά συνέπεια, η απέκκριση του ασβεστίου σε σχέση με τον διηθούμενο όγκο είναι υψηλή, ειδικά στα πρόωρα νεογνά. Μια αναπτυξιακή καθυστέρηση στην ανταπόκριση του νεφρού του πρόωρου νεογνού στην παραθορμόνη ερμηνεύει μερικώς τις παραπάνω διαφορές<sup>206</sup>. Το είδος της διατροφής (μητρικό γάλα ή τροποποιημένο γάλα αγελάδος) και η ηλικία κύησης των νεογνών μπορούν επίσης να επηρεάσουν το λόγο Ca/Cr ούρων<sup>207</sup> και οι παράγοντες αυτοί θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν εξετάζεται η νεφρική απέκκριση του Ca κατά τη νεογνική ηλικία.

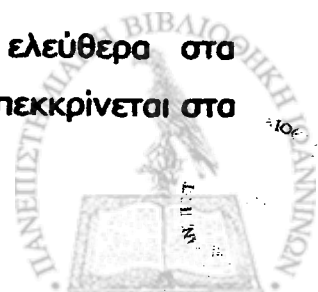
#### **(δ) Νεφρική μεταφορά Φωσφόρου (P)**

Ο φωσφόρος αποτελεί βασικό δομικό συστατικό στοιχείο των οστών αλλά και πολλών άλλων ιστών και οργάνων, και η επάρκεια φωσφόρου στον οργανισμό είναι πολύ απαραίτητη κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Για τη διατήρηση ενός θετικού ισοζυγίου P στη νεογνική ηλικία συντελούν η αυξημένη πρόσληψη P με το γάλα, η επαρκής εντερική απορρόφηση και κυρίως η αυξημένη επαναρρόφηση από τους νεφρούς<sup>176</sup>.

Κυρίαρχο ρόλο για τη διατήρηση θετικού ισοζυγίου φωσφόρου κατά τη νεογνική ηλικία παίζει ο νεφρός<sup>176</sup>.

#### **ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗΣ ΤΟΥ 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 από το νεφρό έχει μελετηθεί εκτεταμένα. Η επαναρρόφηση του φωσφόρου επιτυγχάνεται κυρίως στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (60-70%). Σε καταστάσεις με ένδεια P επαναρρόφηση επιτυγχάνεται σε μικρότερο ποσοστό και στο εγγύς ευθύ σωληνάριο (Pars recta), στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, και στα φλοιώδη αθροιστικά σωληνάρια<sup>176,208</sup>.

Η είσοδος του P στα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα είναι ενεργητική (με συμβολή της Na - K - ΑΤΡάσης) και η έξοδός του παθητική. Όταν η ενδοκυττάρια συγκέντρωση του P αυξάνεται, ο φωσφόρος εγκαταλείπει τα κύτταρα διαμέσου των πλευρικών μεμβρανών των κυττάρων<sup>176</sup>.

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 κατά τη νεογνική ηλικία<sup>209</sup>. Επίσης, σε εκτιμήσεις που βασίζονται στη διαφορά μεταξύ της επαναρρόφησης του φωσφόρου στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και της απεκκρίσεώς του στα ούρα δείχνουν ότι η επαναρρόφηση του P σε τμήματα άπω του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου είναι υψηλότερη στο νεογέννητο σε σύγκριση με τον ενήλικα<sup>209</sup>.

Συμπερασματικά, με βάση τα πειραματικά δεδομένα φαίνεται ότι η ελαττωμένη απέκκριση P στη νεογνική ηλικία οφείλεται κυρίως στην αυξημένη σωληναριακή επαναρρόφηση και όχι στη χαμηλή πειραματική διήθηση όπως πιστευόταν παλαιότερα<sup>190,210</sup>.

#### ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΦΩΣΦΟΡΟΥ

Τη νεφρική επαναρρόφηση του P κατά τη νεογνική ηλικία επηρεάζουν ορμονικοί παράγοντες όπως η *παραθρομόνη* και η *αυξητική ορμόνη*.

Ο νεογνικός νεφρός δείχνει μειωμένη ευαισθησία στο φωσφατουρικό αποτέλεσμα της **παραθρομόνης**, παρά τα φυσιολογικά επίπεδα της παραθρομόνης μετά τη γέννηση. Αυτό αποδίδεται σε διαφορές στην ενδοκυττάρια συγκέντρωση φωσφόρου ή σε διαφορετική τμηματική νεφρική ρύθμιση του φωσφόρου στη νεογνική ηλικία<sup>208,211,212</sup>. Πειραματικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η μειωμένη αυτή ευαισθησία δεν είναι αποτέλεσμα λειτουργικής ανωριμότητας αλλά μπορεί να αντιπροσωπεύει μια αντιρρόπηση για τη διαφύλαξη του φωσφόρου κατά τη διάρκεια της αύξησης και της ανάπτυξης<sup>213,214</sup>.



Η **αυξητική ορμόνη** είναι άλλος ένας σημαντικός ποράγοντας στη ρύθμιση της νεφρικής επαναρρόφησης του φωσφόρου ειδικά στη μετά τη γέννηση περίοδο. Η αυξητική ορμόνη όταν υπερεκκρίνεται συνοδεύεται με υπερφωσφαιμία και καταστολή της απέκκρισης του φωσφόρου στα ούρα<sup>215</sup>. Πειραματικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η αυξητική ορμόνη μπορεί να παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην αλληλεπίδραση μεταξύ της αύξησης και της νεφρικής επαναρρόφησης φωσφόρου κατά την ανάπτυξη<sup>216</sup>.

Η συγκέντρωση του φωσφόρου στο πλάσμα κατά τη νεογνική ηλικία κυμαίνεται φυσιολογικά μεταξύ 4.5 - 9.3 mg/dl<sup>176</sup>. Είναι υψηλότερη τόσο σε σχέση με τη συγκέντρωση στο μεγαλύτερο παιδί (4.5-6.5 mg/dl) όσο και του ενήλικα (3-4.5 mg/dl). Ο νεογνικός νεφρός μπορεί να επιτύχει αυξημένη επαναρρόφηση P παρά τις υψηλές τιμές P πλάσματος διότι ο λόγος της μέγιστης σωληναρικής επαναρρόφησης (TmP) προς σπειραματική διήθηση (GFR) (TmP/GFR) είναι ψηλότερος συγκριτικά με τον ενήλικα<sup>210</sup>. Η μέγιστη σωληναρική επαναρρόφηση είναι υψηλή ακόμη και στα πρόωρα χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά και μειώνεται καθώς αυξάνεται η μετά τη γέννηση ηλικία<sup>217</sup>. Επιπλέον, ο νεογνικός νεφρός δείχνει μειωμένη ευαισθησία στο φωσφατουρικό αποτέλεσμα της παραθορμόνης<sup>208,211,212</sup>. Στους δύο παραπάνω παράγοντες θα πρέπει να αποδοθεί μερικώς η ικανότητα του νεογνού να διατηρεί υψηλά επίπεδα P στο πλάσμα.

Από κλινικής άποψης στα υγιή **τελειόμηνα νεογνά** που διατρέφονται με τροποποιημένα γάλατα αγελάδος (formula) ή κλασματική νεφρική απέκκριση P (FEP) είναι χαμηλή κατά τη γέννηση (<4%) και αυξάνεται κατά την 3<sup>η</sup> ημέρα ζωής<sup>218</sup>. Όταν η πρόσληψη του P στα τελειόμηνα νεογνά γίνεται αποκλειστικά από το μητρικό γάλα, η κλασματική απέκκριση του φωσφόρου είναι ακόμη χαμηλότερη και κυμαίνεται σε ποσοστό μικρότερο από 3% την πρώτη εβδομάδα ζωής<sup>205</sup>.

**Πρόωρα νεογνά** που διατρέφονται με μητρικό γάλα ή με τροποποιημένα γάλα πρόωρων με σχετικά χαμηλή περιεκτικότητα σε φώσφορο μπορούν να κατακρατήσουν περισσότερο από 90% από τον προσλαμβανόμενο φωσφόρο<sup>199,219,220</sup>. Αυτό μπορεί να μην ισχύει τις πρώτες ημέρες ζωής. Οι Karlen J et al μέτρησαν την FEP σε πρόωρα νεογνά (μέση ηλικία κύησης 32±1 εβδομάδες) που διατρέφονταν με μητρικό γάλα και διαπίστωσαν μείωση της FEP από 20% σε 3% στο τέλος της πρώτης εβδομάδας ζωής<sup>205</sup>. Η υψηλότερη FEP που παρατηρήθηκε τις πρώτες ημέρες ζωής θεωρήθηκε ότι μπορούσε να αποδοθεί

στην ύπαρξη σπειραματοσωληναριακής ανισορροπίας ή στον αυξημένο εξωκυττάριο όγκο που καταστέλλει την επαναρρόφηση στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο<sup>205</sup>.

Όταν σε πρόωρα νεογνά χορηγείται γάλα με υψηλή περιεκτικότητα σε P η νεφρική απέκκριση αυξάνεται αλλά θετικό ισοζύγιο διατηρείται με κατακράτηση μεγαλύτερη από 50%<sup>221,222</sup>. Καθημερινή πρόσληψη P 140 mg/kg και Ca 210 mg/kg με το γάλα θεωρείται ικανοποιητική για την ανάπτυξη των πρόωρων νεογνών<sup>198</sup>.

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. 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<sup>223</sup>. Όταν αντίθετα η πρόσληψη είναι πολύ χαμηλή (<10 mg/kg/ημ) παρατηρείται υπερασβεστιουρία<sup>200</sup> ενώ η επαναρρόφηση του φωσφόρου από τους νεφρούς μπορεί να φτάσει σε ποσοστό 100%<sup>198</sup>. Το ιδανικό ποσό του ενδοφλέβια χορηγούμενου P, όπως και του Ca, στα πρόωρα νεογνά μέσω της παρεντερικής διατροφής δεν έχει καθοριστεί ακόμη με ακρίβεια<sup>201,204</sup>. Δόσεις 40-50 mg P ανά 100 ml διαλύματος παρεντερικής διατροφής (με ρυθμό χορήγησης ΟΠΔ 100-150 ml/kg/ημέρα) συνιστάται από τους περισσότερους για πρόωρα νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης<sup>202,224</sup>.

Η νεφρική απέκκριση του P στα νεογνά που παίρνουν ΟΠΔ, όπως δείχνουν πιο πρόσφατες μελέτες, φαίνεται ότι επηρεάζεται περισσότερο όχι τόσο από το ποσό του προσλαμβανόμενου P αλλά από τη μοριακή αναλογία Ca:P<sup>201,202</sup>.

Μια μοριακή αναλογία Ca:P 1.3:1 έως 1.7:1 θεωρείται η πιο κατάλληλη για τη μεγαλύτερη κατακράτηση και συνεπώς τη μικρότερη νεφρική απέκκριση και των δύο μετάλλων<sup>202,224</sup>.

Το είδος του φωσφορικού άλατος που χρησιμοποιείται σαν πηγή ανόργανου φωσφόρου<sup>224</sup>, η περιεκτικότητα της παρεντερικής διατροφής σε πρωτεΐνες<sup>225</sup>, η χορήγηση φαρμάκων με φωσφατουρική δράση (δεξαμεθαζόνη)<sup>226</sup> είναι επίσης παράγοντες που επηρεάζουν τη νεφρική απέκκριση του φωσφόρου σε πρόωρα χαμηλού βάρους νεογνά.



### **(ε) Νεφρική μεταφορά Μαγνησίου (Mg)**

Το μαγνήσιο (Mg) είναι το δεύτερο πιο άφθονο ενδοκυττάριο κατιόν στο ανθρώπινο σώμα. Το Mg καταλύει και ενεργοποιεί περισσότερα από 300 ένζυμα στον οργανισμό και έχει ζωτική σημασία στον μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών. Από το σύνολο του Mg στον οργανισμό το 60% ανευρίσκεται στα οστά, 29% στους μύς και το υπόλοιπο στους μαλακούς ιστούς<sup>175</sup>. Περίπου 1% βρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο.

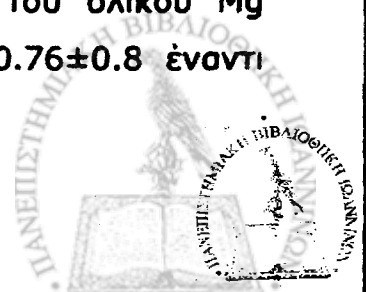
Από το Mg του ορού, περίπου 60% βρίσκεται σαν ελεύθερο ιόν, το 20% συνδεδεμένο με διάφορα άλλα ιόντα και το υπόλοιπο είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες του ορού<sup>175</sup>.

Πρόσφατα έγινε δυνατή η μέτρηση του ελεύθερου ιονισμένου Mg στο πλάσμα το οποίο έχει και τη μεγαλύτερη φυσιολογική σημασία και καθορίστηκαν τα επίπεδά του σε νεογνά, βρέφη και παιδιά<sup>227-229</sup>.

Περίπου 60% από το Mg του πλάσματος αποτελεί το «διηθήσιμο κλάσμα» το οποίο διηθείται στα νεφρικά σπειράματα και επαναρροφάται κυρίως στο εγγύς εσπειρομένο σωληνάριο και στην αγκύλη του Henle<sup>230,231</sup>. Ποσοστό 30% περίπου επαναρροφάται στο εγγύς εσπειρομένο σωληνάριο ενώ η επαναρρόφηση στην αγκύλη του Henle περιορίζεται στο ανιόν τμήμα<sup>232-234</sup>. Ένα πολύ μικρό ποσοστό από το διηθούμενο Mg υπολογίζεται ότι επαναρροφάται στο άπω εσπειρομένο σωληνάριο<sup>235</sup>. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες μόνο 3% του διηθούμενο Mg απεκκρίνεται στα ούρα.

Οι γνώσεις σχετικά με την ομοιοστάση και τη νεφρική ρύθμιση του Mg κατά τη νεογνική ηλικία είναι περιορισμένες και προέρχονται κυρίως από πολύ πρόσφατες μελέτες.

Τα επίπεδα του Mg στο πλάσμα δεν είναι σταθερά σε κάθε ηλικία, όπως πιστευόταν παλαιότερα<sup>175,195</sup>, αλλά εξαρτώνται τόσο από την ηλικία κύησης, όσο και από τη μετά τη γέννηση (χρονολογική) ηλικία<sup>227,230,236</sup>. Πρόωρα νεογνά με διορθωμένη ηλικία (ηλικία κύησης + μετά τη γέννηση ηλικία) (ΔΗ) μικρότερη από 35 εβδομάδες έχουν μέση τιμή ολικού Mg πλάσματος  $1.97 \pm 0.4$  mg/dl ενώ νεογνά με ΔΗ  $\geq 35$  εβδομάδες έχουν  $1.74 \pm 0.22$  mg/dl<sup>230</sup>. Τα επίπεδα του Mg πλάσματος έχει βρεθεί ότι συσχετίζονται αντίστροφα με την ΔΗ<sup>230</sup> αλλά και με την ηλικία κύησης (ΗΚ)<sup>237</sup>. Κατά τη βρεφική ηλικία, τα επίπεδα του ολικού Mg πλάσματος είναι υψηλότερα απ' ό τι κατά την παιδική ηλικία ( $0.76 \pm 0.8$  έναντι  $0.70 \pm 0.06$  mmol/l αντίστοιχα)<sup>236</sup>.





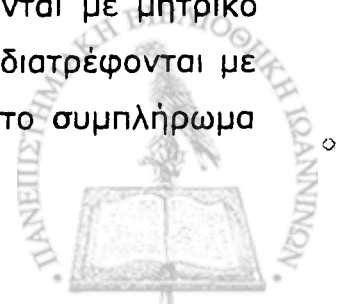
Το ιονισμένο Mg πλάσματος το οποίο έγινε δυνατόν να προσδιοριστεί πρόσφατα, εξαρτάται επίσης από την ηλικία κύησης. Οι τιμές του σε πρόωρα νεογνά με ΗΚ <32 εβδομάδες και 33-37 εβδομάδες έχουν προσδιοριστεί σε  $0.69 \pm 0.14$  και  $0.63 \pm 0.10$  (mmol/l) αντίστοιχα<sup>227</sup>, ενώ σε τελειόμηνα νεογνά κυμαίνεται σε 0.97 έως 1.36 mg/dl<sup>228,229</sup>.

Νεογνά με υπομαγνησισαιμία (ολικό Mg <1.6 mg/dl) μπορεί να έχουν φυσιολογικά επίπεδα ιονισμένου Mg σε ποσοστό μέχρι 60%<sup>228</sup> και συνεπώς να μη χρειάζονται επιπρόσθετη χορήγηση Mg για διόρθωση της υπομαγνησισαιμίας. Για τις περισσότερες όμως περιπτώσεις υπομαγνησισαιμίας που οφείλονται σε νεφρικά σωληναριακά προβλήματα, έχειδειχθεί πολύ πρόσφατα ότι ο προσδιορισμός του ολικού Mg του πλάσματος είναι επαρκής και βρίσκεται σε άμεση συσχέτιση με τα επίπεδα του ιονισμένου Mg<sup>238</sup>.

Σε ό,τι αφορά τη νεφρική απέκκριση του Mg, αυτή είναι συγκριτικά χαμηλή, τόσο σε πρόωρα όσο και σε τελειόμηνα νεογνά τις πρώτες ημέρες ζωής και κυμαίνεται σε επίπεδα μικρότερα από 0.35 mg/kg ημερησίως<sup>239</sup>. Μετά την πρώτη εβδομάδα ζωής η νεφρική απέκκριση του μαγνησίου αυξάνεται και φτάνει τελικά τα επίπεδα απέκκρισης που παρατηρούνται στην παιδική ηλικία το πρώτο έτος ζωής<sup>175,240,241</sup>. Κατά το 4<sup>ο</sup> έτος ζωής αποκτά μια μέγιστη τιμή και εν συνεχεία μειώνεται καθώς η ηλικία αυξάνεται<sup>242</sup>.

Παλαιότερες μελέτες έχουν δείξει αυξημένη απέκκριση στα ούρα του Mg σε τελειόμηνα νεογνά σε σύγκριση με πρόωρα<sup>234</sup>, η οποία συσχετίστηκε 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 πρόωρων και τελειόμηνων νεογνών σε μετρήσεις μετά την πρώτη εβδομάδα ζωής<sup>230</sup>. Η FEMg σε δύο ομάδες νεογνών κυμαίνονταν 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%)<sup>230</sup>. 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 νεογνά<sup>230</sup>.

Επίσης έχειδειχθεί παλαιότερα ότι νεογνά που διατρέφονται με μητρικό γάλα εμφανίζουν υψηλότερη FEMg σε σύγκριση με νεογνά που διατρέφονται με τροποποιημένα γάλατα αγελάδος ή μητρικό γάλα και επιπρόσθετο συμπλήρωμα



φωσφορικών αλάτων<sup>243</sup>. Η ένδεια P όπως έχει δείχθει και πειραματικά εμποδίζει την εναπόθεση του Mg στο οστό και οδηγεί σε αυξημένη νεφρική απέκκριση<sup>244</sup>.

Από την άλλη πλευρά έχει δείχθει ότι η αυξημένη χορήγηση Ca και P με εμπλουτισμό του γάλακτος σε πρόωρα νεογνά, μπορεί να οδηγήσει σε αρνητικό ισοζύγιο μαγνησίου αν δεν ληφθεί μέριμνο για αυξημένη χορήγηση και Mg της τάξης των 20 mg/kg/ημέρα<sup>245</sup>. Ημερήσια πρόσληψη 0.3 - 0.4 mmol/kg Mg σε πρόωρα νεογνά σε παρεντερική διατροφή και 0.2 mmol/l σε πρόωρα που σιτίζονται με τροποποιημένο γάλα αγελάδος είναι επαρκή για την επίτευξη θετικού ισοζυγίου Mg ακόμη και στο πολύ χαμηλού βάρους νεογνά<sup>154,204,246</sup>.

Η απέκκριση του Mg έχει συσχετισθεί στενά με τη νεφρική απέκκριση του ασβεστίου σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά<sup>193,230</sup>. Είναι γνωστό ότι το δίο ιόντα έχουν κοινούς μηχανισμούς μεταφοράς στο ανιόν σκέλος της σκύλης του Henle<sup>247,248</sup>. Συσχέτιση έχει δείχθει επίσης μεταξύ της νεφρικής απέκκρισης Mg και Na<sup>193</sup>.

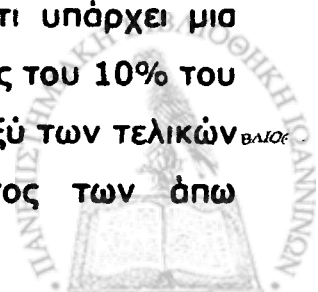
### **(στ) Νεφρική μεταφορά Ουρικού Οξέος (UA)**

Το ουρικό οξύ ανήκει στην ομάδα των οργανικών οξέων. Το οργανικό οξύ είναι, είτε ενδογενούς προέλευσης (ουρικό οξύ, ιπουρικό οξύ) είτε εξωγενούς προέλευσης φαρμακευτικές ουσίες, κυρίως αντιβιοτικά και διουρητικά. Επειδή πολλά φάρμακα απεκκρίνονται από το σύστημα μεταφοράς οργανικών οξέων, η γνώση της νεφρικής ρύθμισης των οργανικών οξέων έχει μεγάλη κλινική σημασία.

Το ουρικό οξύ διηθείται ελεύθερα στο σπειράματα. Υφίσταται νεφρική επαναρρόφηση, ενώ ποσοστό περίπου 10% από το διηθούμενο όγκο απεκκρίνεται στα ούρα από τον υγιή νεφρό στον ενήλικο<sup>249</sup>.

Ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της νεφρικής μεταφοράς UA είναι ότι επαναρρόφηση και ενεργητική απέκκριση μπορεί να συμβαίνει ταυτόχρονα στο ίδιο ή σε διαφορετικά τμήματα του νεφρώνα<sup>250</sup>. Η διαπίστωση αυτή βασίστηκε σε αρχικές παρατηρήσεις ότι μικρές δόσεις σαλικυλικών ελαττώνουν την απέκκριση του UA ενώ υψηλές δόσεις την αυξάνουν και προτάθηκε για πρώτη φορά η μεταφορά δύο κατευθύνσεων<sup>251</sup>.

Η νεφρική επαναρρόφηση του ουρικού οξέος γίνεται σε μεγάλο βαθμό στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει μια περιοχή επιπρόσθετης επαναρρόφησης του ουρικού οξέως της τάξης του 10% του διηθούμενου όγκου. Η περιοχή αυτή εκτιμάται ότι εντοπίζεται μεταξύ των τελικών τμημάτων των εγγύς σωληναρίων και του αρχικού τμήματος των άπω



σωληναρίων<sup>252</sup>. Η επαναρρόφηση του ουρικού οξέως είναι ενεργητική και παθητική.

Για να γίνει η ενεργητική επαναρρόφηση απαιτείται η δημιουργία ενός ηλεκτροχημικού πεδίου το οποίο επιτυγχάνεται με ταυτόχρονη ανταλλαγή  $\text{Na}^+$  και  $\text{H}^+$ . Συνεπώς, η επαναρρόφηση του  $\text{UA}$  εξαρτάται εμμέσως από την επαναρρόφηση του  $\text{Na}^{252}$ .

Η παθητική επαναρρόφηση γίνεται κύρια στο  $S_3$  τμήμα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων. Στο τμήμα αυτό παρατηρείται επίσης και ενεργητική επαναρρόφηση αλλά και ταυτόχρονη απέκκριση του  $\text{UA}$  σε ισοδύναμο βαθμό, επειδή όμως η συγκέντρωση του  $\text{UA}$  είναι πολύ υψηλότερη στο υγρό του αυλού σε σχέση με το αίμα, πλεονεκτεί τελικά η παθητική επαναρρόφηση<sup>250</sup>.

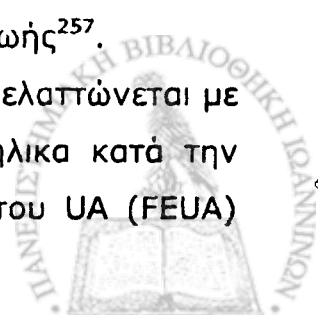
Τη νεφρική ρύθμιση του ουρικού οξέος επηρεάζουν διάφοροι φαρμακευτικοί και ορμονικοί παράγοντες. Αποτελεί χαρακτηριστικό ότι ουσίες όπως η πυραζιναμίδη, το  $\text{PAH}$  (παρααμινοσαλικυλικό οξύ), η προβενσίδη, η φουροσεμίδη, έχουν την ιδιότητα να αναστέλλουν την επαναρρόφηση του  $\text{UA}$  επιδρώντας στο ενεργητικό σύστημα μεταφοράς του  $\text{UA}$ . Αντίθετα, δεν έχουν καμιά δράση επί της παθητικής μεταφοράς του  $\text{UA}$ <sup>249</sup>. Αυτοί οι παράγοντες χαρακτηρίζονται ουρικοζουρικοί και αυξάνουν τη νεφρική απέκκριση του  $\text{UA}$ .

Από τους ορμονικούς παράγοντες η *αγγειοτενσίνη* και η *νορεπινεφρίνη* ελαττώνουν την απέκκριση του  $\text{UA}$  παράλληλα με την ελάττωση της νεφρικής αιματικής ροής ενώ τα *οιστρογόνα* φαίνεται ότι αυξάνουν την απέκκριση του  $\text{UA}$ <sup>249,253</sup>.

Σε αντίθεση με τον ενήλικα που η νεφρική ρύθμιση του  $\text{UA}$  έχει μελετηθεί εκτεταμένα λίγα είναι γνωστά για τη νεφρική ρύθμιση του  $\text{UA}$  κατά τη νεογνική ηλικία.

Τελειόμηνα νεογνά τις πρώτες ημέρες ζωής έχουν υψηλότερες τιμές  $\text{UA}$  πλάσματος σε σχέση με μεγαλύτερα βρέφη (μέση τιμή 5,3 έναντι 3,2 mg/dl) ενώ πρόωρα νεογνά (ΗΚ  $27 \pm 2$  εβδομάδες) έχουν ακόμη υψηλότερα επίπεδα με μέση τιμή  $7.9 \pm 2.8$  mg/dl την πρώτη ημέρα ζωής<sup>254,255</sup>. Τα επίπεδα του ουρικού οξέος ελαττώνονται τόσο στα πρόωρα όσο και στα τελειόμηνα νεογνά εντός των δύο πρώτων εβδομάδων ζωής<sup>256</sup>, παραμένουν όμως υψηλότερα στα πρόωρα νεογνά σε σύγκριση με τα τελειόμηνα κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα ζωής<sup>257</sup>.

Η νεφρική απέκκριση του  $\text{UA}$  είναι υψηλή κατά τη γέννηση, ελαττώνεται με την ωρίμανση του νεφρού<sup>252,258,259</sup> και φτάνει τις τιμές του ενήλικα κατά την εφηβική ηλικία. Σε τελειόμηνα νεογνά η κλασματική απέκκριση του  $\text{UA}$  ( $\text{FEUA}$ )



υπολογίστηκε σε 20-59% την 3<sup>η</sup> με 4<sup>η</sup> ημέρα ζωής, σε 13 - 16% τον πρώτο χρόνο ζωής και σε 11-17% σε παιδιά 1 - 7 ετών<sup>260</sup>. Στο πρόωρα νεογνά η FEUA είναι ακόμη πιο υψηλή και σχετίζεται αντίστροφα με την ηλικία κύησης<sup>252</sup>.

Όταν η FUEA εξετάζεται το πρώτο 24ωρο ζωής σε νεογνό με διαφορετικές ηλικίες κύησης η μέση κλασματική απέκκριση υπολογίστηκε σε  $61.2 \pm 12.2\%$  σε πρόωρα νεογνά 29-33 εβδομάδων (ηλικίας κύησης) σε  $44.5 \pm 15\%$  σε πρόωρα νεογνά 34-36 εβδομάδων και σε  $38.2 \pm 13\%$  σε τελειόμηνα νεογνά<sup>252</sup>. Τα επίπεδα του UA έχει βρεθεί ότι είναι αυξημένα σε πρόωρα νεογνά με υποξαιμία<sup>253</sup>. 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 UA σε βαθμό μάλιστα που συσχετίζεται με τη βαρύτητα της κατάστασης<sup>261</sup>.

Η έκκριση αραιών και συχνά αλκαλικών ούρων από το πρόωρο νεογνό ελαττώνει την πιθανότητα για βλάβη και επιτρέπει την έκκριση μεγάλων ποσών ουρικού οξέως χωρίς βλαβερές συνέπειες<sup>174,250</sup>. Παρόλα αυτά έχει περιγραφεί σε πρόωρα υποξικά νεογνά, οξεία νεφρική ανεπάρκεια με νεφρικά έμφρακτα από UA<sup>262</sup>.



## ΟΙ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΕΣ

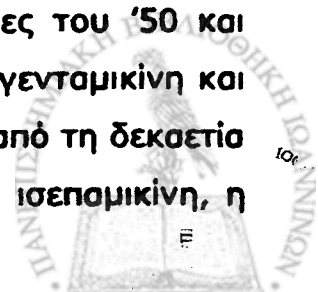
### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αμινογλυκοσίδες είναι αντιμικροβιακά χημειοθεραπευτικά που χρησιμοποιούνται κυρίως σε λοιμώξεις από Gram (-) βακτηρίδια, τόσο σε ενηλίκους όσο και σε παιδιά, βρέφη και νεογνά<sup>1,263</sup>.

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 άρχισε να χρησιμοποιείται το 1972 σαν ημισυνθετικό παράγωγο της καναμυκίνης A και η νεπλιμικίνη το 1975 σαν ένα ημισυνθετικό ανάλογο της σισομυκίνης. Μια νέα αμινογλυκοσίδη, η ισεπαμικίνη, που προήλθε από την γενταμικίνη B έχει χρησιμοποιηθεί την τελευταία δεκαετία κυρίως σε ενηλίκους ασθενείς. Η φαρμακοκινητική της νέας αυτής αμινογλυκοσίδης καθώς και το αντιμικροβιακό φάσμα είναι παρόμοια με εκείνη της αμικασίνης<sup>264,265</sup>. Όλες οι αμινογλυκοσίδες αποκτήθηκαν από μικροοργανισμούς του γένους *Streptomyces* ή του γένους *Micromonospora*<sup>263</sup>.

Οι αμινογλυκοσίδες για σχεδόν 5 δεκαετίες έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της νεογνικής σήψης και της μηνιγγίτιδας λόγω της δράσεώς τους έναντι των Gram αρνητικών βακκίλων<sup>266</sup>.

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 απετέλεσαν τις αμινογλυκοσίδες πρώτης εκλογής από τη δεκαετία του '70, ενώ πιο πρόσφατα προσετέθη και η νεπλιμισίνη. Για την ισεπαμικίνη, η



κλινική εμπειρία στα νεογνά είναι περιορισμένη. Επειδή η αμικασίνη είναι ανθεκτική στην αποδόμηση, από τα περισσότερα ένζυμα των βακτηριδίων που παράγονται με τη δράση πλασμιδίων, και αποδομούν τις άλλες αμινογλυκοσίδες, έχει διαφυλαχθεί για τη χρήση της έναντι πολυανθεκτικών μικροβιακών στελεχών<sup>267</sup>. Οι αμινογλυκοσίδες είναι αντιβιοτικά νεφροτοξικά και ωτοτοξικά<sup>268</sup>. Η χρησιμοποίηση των αμινογλυκοσιδών στις δεκαετίες 1950 και 1960 αποτέλεσε ένα χρονικό της τακτικής της χρήσης αντιβιοτικών σε νεογνά σε δοσολογικά σχήματα που υπολογίστηκαν 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 του '70 άρχισαν να γίνονται προσδιορισμοί των επιπέδων των φαρμάκων στον ορό. Αντίθετα, η φαρμακοκινητική των νεωτέρων 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<sup>267</sup>.

Τα στενά όρια μεταξύ θεραπευτικών και τοξικών συγκεντρώσεων των αμινογλυκοσιδών στον ορό καθιστά απαραίτητο το συχνό έλεγχο των επιπέδων των συγκεντρώσεων των φαρμάκων αυτών<sup>263</sup>.

## **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 1% της χορηγούμενης δόσης. Απορροφώνται γρήγορα μετά ενδομυϊκή ή υποδόρια ένεση. Η μέγιστη συγκέντρωση (peak level) επιτυγχάνεται 30 λεπτά από το τέλος της ενδοφλέβιας έγχυσης του φαρμάκου που χορηγείται εντός 30 λεπτών<sup>269</sup>. Στα τελειόμηνα νεογνά, οι χορηγούμενες δόσεις των φαρμάκων αυτών είναι για τη μεν γενταμικίνη 2.5 mg/kg/12ωρο, για τη δε αμικασίνη 7.5-10 mg/kg/12ωρο.

### **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 ενήλικα είναι 25% του ιδανικού βάρους σώματος και προσεγγίζει τον όγκο του εξωκυτταρίου υγρού<sup>270</sup>.

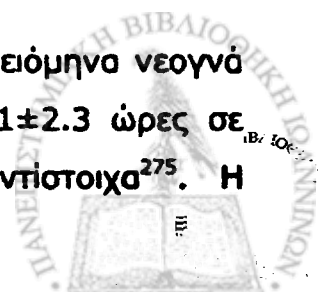
Η συγκέντρωση των αμινογλυκοσιδών στις εκκρίσεις και τους ιστούς είναι χαμηλή. Υψηλές συγκεντρώσεις βρίσκονται μόνο στο νεφρικό φλοιό και την ενδολέμφο και περιλέμφο στο μέσο αυτί<sup>269</sup>. Η συγκέντρωσή τους στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι ανεπαρκής για τη θεραπεία της μηνιγγίτιδας στον ενήλικα, ενώ τα θεραπευτικά αποτελέσματα είναι καλά στα νεογνά, πιθανότατα λόγω της ανωριμότητας του αιματεγκεφαλικού φραγμού κατά τη νεογνική ηλικία<sup>271</sup>.

### Αποβολή

Οι αμινογλυκοσίδες αποβάλλονται σχεδόν αποκλειστικά με σπειραματική διήθηση και συγκεντρώσεις στα ούρα της τάξης των 50-200  $\mu\text{g}/\text{dl}$  μπορούν να επιτευχθούν. Ένα μεγάλο κλάσμα από την παρεντερικά χορηγούμενη δόση αποβάλλεται αμετάβλητη κατά το πρώτο εικοσιτετράωρο, 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 το 2/3 της ταυτόχρονης κάθαρσης της κρεατινίνης. Αυτή η παρατήρηση υποδηλώνει σωληναριακή επαναρρόφηση κάποιου βαθμού<sup>272</sup>. 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 σε 20-700 ώρες<sup>273</sup>.

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<sup>274</sup>, ενώ μετέπειτα ισχυρή συσχέτιση υπάρχει με τη μετά τη σύλληψη ηλικία (ηλικία κύησης + ηλικία μετά τη γέννηση)<sup>275-277</sup>.

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  $\leq 30$ , 30-37 και  $>37$  εβδομάδων αντίστοιχα<sup>275</sup>. Η



φαρμακοκινητική είναι πιο ασταθής σε πρόωρα νεογνά και αυτό οφείλεται στη νεφρική ανωριμότητα και στις απρόβλεπτες μεταβολές του εξωκυτταρίου όγκου<sup>278</sup>. Η παραμονή του φαρμάκου στους ιστούς (κύρια στο νεφρικό ιστό), πιθανά να 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 νοσηλείας<sup>267</sup>.

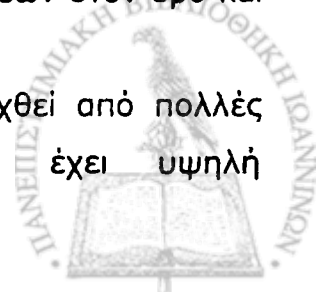
### **ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΩΝ**

Ο μηχανισμός δράσης των αμινογλυκοσιδών είναι μόνο εν μέρει κατανοητός. Είναι γνωστό ότι συνδέονται με την επιφάνεια των βακτηριδίων και μεταφέρονται μέσω του κυτταρικού τοιχώματος. Μέσα στο κύτταρο συνδέονται με την 30S ριβοσωμιακή υπομονάδα, προκαλώντας λανθασμένη ανάγνωση στο αγγελιοφόρο RNA κατά τη διαδικασία της μετάφρασης, με αποτέλεσμα την παραγωγή παραποιημένων πρωτεϊνών<sup>269</sup>. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η διαταραχή των μεμβρανών, που προκαλεί διαφυγή καλίου, νατρίου, αμινοξέων και άλλων ουσιών που οδηγεί τελικά στο θάνατο του κυττάρου<sup>269</sup>.

### **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 προκληθεί<sup>279,280</sup>. 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<sup>270,281,282</sup>. Τέλος, έχει τεκμηριωθεί *in vitro* και *in vivo* η ποσοτική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων των αμινογλυκοσιδών στον ορό και της κλινικής τους δραστηριότητας<sup>280,283</sup>.

Στα νεογνά, και ιδιαίτερα στα πρόωρα νεογνά, έχει δειχθεί από πολλές μελέτες ότι η φαρμακοκινητική των αμινογλυκοσιδών έχει υψηλή





μεταβλητότητα<sup>275,276, 284-290</sup>. Η νεφρική ανωριμότητα οδηγεί σε παρατεταμένους χρόνους ημίσειας ζωής των αμινογλυκοσιδών, ενώ οι εξωκυττάριοι όγκοι υγρών στα νεογνά είναι συχνά απρόβλεπτοι<sup>267,291</sup>.

Για όλους τους παραπάνω λόγους κρίνεται ανογκαία η μέτρηση των επιπέδων των αμινογλυκοσιδών στον ορό, κατά τη διάρκεια της θεροπείας<sup>28</sup>.

## **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΠΟ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΩΝ**

Όλες οι αμινογλυκοσιδές μπορούν να προκώλυσουν μόνιμη ή ποροδική ωτοτοξικότητα και νεφροτοξικότητα και πολύ πιο σπάνια νευρομυϊκό αποκλεισμό. Ηπατικές και αιματολογικές διαταραχές δεν έχουν παρατηρηθεί μ' αυτή την ομάδα φαρμάκων.

### **Ωτοτοξικότητα**

Όλες οι αμινογλυκοσιδές συσσωρεύονται στην περιοχή της περιλέμφου και της ενδολέμφου στο εσωτερικό αυτί, κυρίως όταν οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι υψηλές και η επαναδιήθηση στο αίμα καθυστερημένη<sup>292</sup>. 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 υψηλό επίπεδο αμινογλυκοσιδών στο πλάσμα. Παρό ταύτα, ακόμη και μια απλή δόση τομπραμυκίνης, μπορεί να προκαλέσει ελοφρό κοχλιακή δυσλειτουργία στον ενήλικα, κατά την περίοδο που η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα είναι υψηλή<sup>293,294</sup>.

Η ωτοτοξικότητα είναι αποτέλεσμα μιας προοδευτικής καταστροφής των αιθουσαίων και κοχλιακών αισθητικών κυττάρων. Μελέτες σε πειραματόζωα που εκτέθηκαν σε μεγάλες δόσεις γενταμικίνης, έδειξαν καταστροφή των τύπου I αισθητικών τριχωτών κυττάρων στο κεντρικό τμήμα από την ακρολοφία της λυκήθου (crista ampullaris), που είναι αιθουσαίο όργανο<sup>295</sup>. Παρόμοιες μελέτες με γενταμικίνη και τομπραμυκίνη, επίσης δείχνουν απώλεια των τριχωτών κυττάρων στον κοχλία και στο όργανο του Corti<sup>296</sup>. Με αυξανόμενη δόση και παρατεταμένη έκθεση, η βλάβη επεκτείνεται από τη βάση του κοχλία, όπου διαβιβάζονται οι υψηλής συχνότητας ήχοι, στην κορυφή, η οποία είναι απαραίτητη για τη διαβίβαση χαμηλών συχνοτήτων<sup>269</sup>.

Ο μηχανισμός της ωτοτοξικότητας δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως. Πιθανά μια διαταραχή της ιοντικής ισορροπίας, λόγω της παρεμβάσεως των



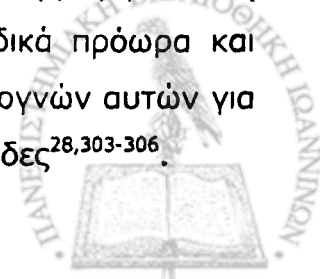
αμινογλυκοσιδών σε συστήματα ιοντικής μεταφοράς, οδηγεί σε ωσμωτικές διαταραχές και δημιουργεί τελικά τραυματισμό των τριχωτών κυττάρων<sup>269</sup>. Εφόσον επέλθει εκφύλιση των αισθητηριακών κυττάρων, δεν συμβαίνει αναγέννηση. Ακολουθεί παλίνδρομη εκφύλιση του ακουστικού νεύρου και απώλεια ακοής. Ο βαθμός της μόνιμης βλάβης εξαρτάται από τον αριθμό των αισθητικών κυττάρων που καταστράφηκαν ή αλλοιώθηκαν<sup>269</sup>.

Από πιο πρόσφατες μελέτες έχουν προκύψει αρκετές ενδείξεις ότι η ωτοτοξικότητα των αμινογλυκοσιδών περιλαμβάνει ένα μηχανισμό δημιουργίας τοξικών ελεύθερων ριζών<sup>297-299</sup>. Ουσίες οι οποίες δεσμεύουν τις τοξικές ελεύθερες ρίζες όπως χηλικές ενώσεις και καθαριστές (scavengers) δρουν αποτελεσματικά έναντι της ωτοτοξικότητας που προκαλούν οι αμινογλυκοσίδες<sup>298</sup>. Η πρόκληση ωτοτοξικότητας διαφέρει από άτομο σε άτομο. Έχει αποδειχθεί πρόσφατα 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 θεραπείας<sup>300</sup>.

Μελέτες σε ενήλικες έχουν δείξει ότι η στρεπτομυκίνη και η γενταμικίνη προκαλούν κυρίως αισθουσαίες διαταραχές ενώ η αμικασίνη και η νεομυκίνη επηρεάζουν περισσότερο την ακουστική λειτουργία. Η τομπραμυκίνη επηρεάζει και τις δύο λειτουργίες εξίσου, ενώ η νετιλμικίνη πιθανά είναι λιγότερο τοξική από τις άλλες αμινογλυκοσίδες<sup>269,301</sup>.

Το ποσοστό της ωτοτοξικότητας από αμινογλυκοσίδες στον ενήλικα είναι υψηλό και κυμαίνεται έως 25% όταν εκτιμάται με ακοομετρία<sup>279</sup>. Αντίθετα, στα νεογνά δεν έχει εκτιμηθεί επακριβώς η ωτοτοξικότητα των αμινογλυκοσιδών. Θεωρείται όμως ότι είναι σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με τον ενήλικα<sup>28</sup>. Η αισθουσακή λειτουργία είναι δύσκολο να εκτιμηθεί κατά τη νεογνική ηλικία, ενώ συνυπάρχουν πολλοί άλλοι προδιαθεστικοί παράγοντες για ωτοτοξικότητα ή για επίταση της ωτοτοξικής δράσης των αμινογλυκοσιδών στα νεογνά που θεραπεύτηκαν με αμινογλυκοσίδες (υπερχολερυθριναιμία, διουρητικά της αγκύλης, ασφυξία, άπνοια, θόρυβος περιβάλλοντος)<sup>28,302-304</sup>.

Η χρήση της ακοομετρίας με προκλητά δυναμικά, συνέβαλε στην εκτίμηση του όγδοου νεύρου 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<sup>28,303-306</sup>.



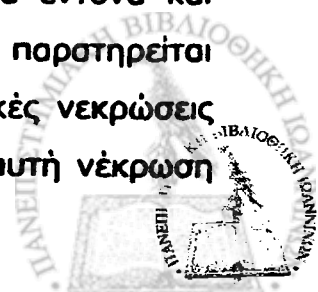
## **Νεφροτοξικότητα**

### **Μηχανισμοί νεφροτοξικότητας των αμινογλυκοσιδών**

Οι αμινογλυκοσιδές είναι γνωστό ότι διηθούνται ελεύθερα στα σπειράματα και αποβάλλονται στα ούρα. Στο επίπεδο του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου υφίστανται όμως μερική επαναρρόφηση και με το μηχανισμό της πινοκύττωσης εισέρχονται μέσα στα σωληναριακά κύτταρα. Εντός των κυττάρων αυτών παρατηρείται μια εκλεκτική συγκέντρωση των αμινογλυκοσιδών μέσα στα λυσοσώματα. Λίγες μόνο ώρες μετά τη χορήγηση μιας αμινογλυκοσιδής, η συγκέντρωση του φαρμάκου μέσα στα λυσοσώματα φτάνει σε υψηλότατα επίπεδα<sup>307</sup>. 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 απόψεως κατιόντα με τα φωσφολιποειδή που αποτελούνται από αρνητικά φορτισμένες αλυσίδες<sup>307</sup>. Η σύνδεση αυτή αδρανοποιεί σημαντικά ένζυμα, τις λυσοσωμιακές φωσφολιπόσες. Εντός των λυσοσωμάτων παρατηρείται με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο ένα σκουρόχρωμο πυκνό υλικό, που απαρτίζει τα λεγόμενα μυελοειδή σωμάτια<sup>308</sup>. Πρόκειται για συσσωρευμένα άπεπτα φωσφολιποειδή, και η παρουσία τους αποτελεί χαρακτηριστική ιστολογική διαταραχή κατά τη χορήγηση των αμινογλυκοσιδών<sup>308</sup>.

Οι αμινογλυκοσιδές εμφανίζουν μεταξύ τους διαφορές τόσο στο βαθμό επαναρρόφησης από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια, όσο και στην ικανότητα κάθε μιας να συνδέεται με τα φωσφολιποειδή<sup>309</sup>. 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<sup>310</sup>. Η διαφορά αυτή αποδίδεται στη διαφορετική στερεοχημική τοποθέτηση του μορίου της αμικασίνης ανάμεσα από τις αλυσείς των φωσφολιπιδίων<sup>310</sup>.

Περαιτέρω διαταραχές δεν γίνονται ορατές ιστολογικά όταν χορηγούνται αμινογλυκοσιδές 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 αμινογλυκοσιδές 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 αμινογλυκοσιδές<sup>311</sup>. Θεωρείται ότι όταν η εστιακή αυτή νέκρωση

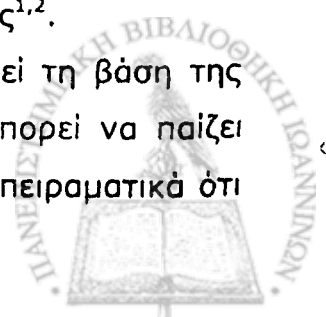


δεν αντιρροπείται πλέον από την αναγέννηση των σωληναριακών κυττάρων εξελίσσεται σε **οξεία σωληναριακή νέκρωση** και νεφρική ανεπάρκεια<sup>311</sup>.

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 κύτταρα<sup>2</sup>. Φαίνεται όμως ότι εκτός από τις διαταραχές στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια οι αμινογλυκοσίδες προξενούν επιπλέον και διαταραχές στην ενδονεφρική ροή<sup>312</sup>, ενώ έχουν διαπιστωθεί επίσης μορφολογικές αλλοιώσεις στα σπειράματα<sup>313</sup> και καταστολή του σπειραματικού τριχοειδικού συντελεστή διήθησης<sup>314</sup>. Έχει για παράδειγμα δειχθεί ότι οι αμινογλυκοσίδες δεσμεύουν την ειδική για τη φωσφατιδινοσιτόλη φωσφολιπάση C, ένα ειδικό ένζυμο για τη βιοσύνθεση των προσταγλανδινών<sup>312</sup>. Η καταστολή στη σύνθεση των αγγειοδραστικών αυτών ουσιών μπορεί να οδηγήσει σε έντονη αγγειοσύσπασση και συνεπώς ελάττωση της ΝΣΔ<sup>312</sup>.

Πιο πρόσφατα, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι για την πρόκληση της νεφροτοξικότητας από τις αμινογλυκοσίδες ενέχονται οι τοξικές ελεύθερες ρίζες οξυγόνου<sup>315,316</sup>. Συγκεκριμένα, έχει δειχθεί πειραματικά ότι η γενταμικίνη προξενεί απελευθέρωση σιδήρου από τα μιτοχόνδρια των σωληναριακών κυττάρων<sup>317,318</sup>. Η αντίδραση αυτή της γενταμικίνης με το σίδηρο οδηγεί στη δημιουργία τοξικών ελεύθερων ριζών<sup>317,318</sup>. Οι τοξικές ελεύθερες ρίζες προξενούν οξειδωση των φωσφολιπιδιακών μεμβρανών<sup>318</sup>. 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 αμινογλυκοσίδες<sup>319,320</sup>. Σε ορισμένες όμως περιπτώσεις, η χορήγηση των ουσιών αυτών μολονότι μειώνει την οξειδωση των φωσφολιπιδίων δεν προλαμβάνει την έκλυση της νεφροτοξικότητας<sup>321</sup>. Η παρουσία ελεύθερων ριζών θεωρείται σήμερα από ορισμένους ερευνητές ότι αποτελεί έναν από τους σημαντικούς παράγοντες στο μηχανισμό έκλυσης νεφροτοξικότητας από τις αμινογλυκοσίδες<sup>315</sup>. 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 οξειδωση των φωσφολιπιδίων είναι η αιτία ή το αποτέλεσμα της νεφροτοξικότητας<sup>1,2</sup>.

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 αναστέλεται έτσι η πρωτεϊνική σύνθεση<sup>9,322</sup>.

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 παρατεταμένη χορήγησή τους σε πειραματόζωα<sup>7,8,24,323</sup>. Οι διαταραχές αυτές δεν έχει διευκρινισθεί αν αποτελούν αιτία ή είναι συνέπεια της νεφροτοξικότητας<sup>8</sup>.

Μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση αφορά αλλαγές στην πολικότητα των κυττάρων ύστερα από τη χορήγηση γενταμικίνης<sup>324,325</sup>. Οι διαταραχές στην πόλωση των κυτταρικών μεμβρανών οδηγούν σε αδυναμία ρύθμισης του ηλεκτροχημικού πεδίου και διαταραχές στην ιοντική ισορροπία<sup>324,325</sup>. Σαν τελικό αποτέλεσμα διάχυτες νεκρώσεις των κυττάρων των νεφρικών σωληναριακών επιθηλίων διαπιστώνονται ιστολογικά.

Τέλος, η μη ολιγουρική φάση της νεφρικής ανεπάρκειας που προξενούν οι αμινογλυκοσίδες έχει θεωρηθεί 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 ορμόνης<sup>269</sup>.

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<sup>320,326</sup>.

### **Εκδηλώσεις νεφροτοξικότητας των αμινογλυκοσιδών**

#### **(Α) ΕΝΗΛΙΚΕΣ**

Η νεφροτοξικότητα των αμινογλυκοσιδών στον ενήλικα έχει μελετηθεί εκτεταμένα και κυμαίνεται σε ποσοστό 8-26% των ασθενών που θεραπεύτηκαν με διάφορες αμινογλυκοσίδες<sup>14,15</sup>.

Πολύ πρώιμα κατά τη χορήγηση γενταμικίνης στον ενήλικα παρατηρείται αυξημένη νεφρική απέκκριση ενζύμων που προέρχονται από το εγγύς σωληναριακά κύτταρα όπως αλανίνη-αμινοπεπτιδάση, αλκαλική φωσφατάση και Ν ακετυλο-β-γλυκοζαμινιδάση (NAG)<sup>327</sup>. Κατά την πορεία της θεραπείας είναι δυνατόν να διαπιστωθεί μειωμένη συμπύκνωση των ούρων, ήπια πρωτεϊνουρία, κυλινδρουρία

και ελάττωση της σπειραματικής διήθησης με αύξηση των επιπέδων της ουρίας και αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης του αίματος<sup>12,13</sup>. Η μη ολιγουρική νεφρική ανεπάρκεια που προκαλείται είναι συνήθως ήπια και αναστρέψιμη μετά τη διακοπή των φαρμάκων. Πολύ πιο σπάνια είναι δυνατόν να προκληθεί βαριά οξεία σωληναριακή νέκρωση<sup>12</sup>.

Μετά από 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<sup>10,11,328-330</sup>. Είναι μάλιστα χαρακτηριστικό ότι σε αρκετές από αυτές τις περιπτώσεις παρά τις εκτεταμένες βλάβες της σωληναριακής λειτουργίας τα επίπεδα της ουρίας και της κρεατινίνης ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων<sup>329,330</sup>.

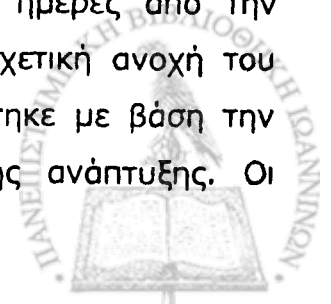
### (B) ΝΕΟΓΝΑ

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<sup>28,268</sup>.

Από μελέτες σε νεογνά τη 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<sup>16-19,331</sup>. 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 επιπέδων της κρεατινίνης ορού μετά το τέλος της θεραπείας<sup>24</sup>.

Πειραματικές μελέτες στη δεκαετία του '80 σχεδιάστηκαν για να απαντήσουν στο ερώτημα εάν ο ανώριμος νεφρός είναι περισσότερο ανθεκτικός στην τοξική δράση των αμινογλυκοσιδών, απ' ό,τι ο νεφρός του ενηλίκου<sup>24,332</sup>.

Οι R. Cowan και συν (1980) διαπίστωσαν σε νεογέννητα πειραματόζωα ότι, νεφροτοξικότητα οφειλόμενη στη γενταμικίνη εμφανίστηκε 10 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας που άρχιζε την πρώτη ημέρα ζωής. 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 απ' ότι οι νεφρώνες της φλοιώδους ζώνης. Κάθε διαταραχή στους μυελικούς νεφρώνες κατά τις πρώτες 7-10 ημέρες χορήγησης γενταμικίνης αντρροπείται από την επιτυχή συμμετοχή στη σπειρασματική 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<sup>24</sup>.

Οι Gronoost 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 κοθώς και στο νεφρικό φλοιό ήταν σημαντικά μικρότερη στους ανώριμους νεφρούς και σ' αυτό το εύρημα αποδόθηκε η διαφορά που παρατηρήθηκε στο βαθμό της νεφροτοξικότητας μεταξύ νεογέννητων και ενηλίκων πειραματοζώων<sup>332</sup>.

Κλινικές μελέτες σε νεογνά κατά τη δεκαετία του '80 που σε αντίθεση με τις παλαιότερες μελέτες ερευνηθήκε η επίδραση των αμινογλυκοσιδών στη νεφρική σπειρασματική διήθηση και στα επίπεδα κρεατινίνης πλάσματος, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα<sup>20,22,86,87</sup>. Ο αριθμός των πρώων νεογνών που μελετήθηκαν ήταν μικρός γενικά και η ηλικία ενάρξεως της θεραπείας διέφερε μεταξύ των νεογνών.

Οι Elider και Aperia (1982) διαπίστωσαν ελάττωση της σπειρασματικής διήθησης σε 10 πρώωρα και τελειόμνηνα νεογνά κατά τη διάρκεια θεραπείας με γενταμικίνη, χρησιμοποιώντας την τεχνική της κόθαρσης με ινουλίνη<sup>22</sup>.

Οι Feldman και Guignard (1982) διαπίστωσαν αύξηση της κρεατινίνης του ορού σε επίπεδα μέχρι και διπλάσια από τα αρχικά, μετά την 5<sup>η</sup> ημέρα αγωγής σε 7 από 22 νεογνά που θεραπευόταν με γενταμικίνη<sup>87</sup>. Παρόμοιες διαταραχές σε πρώωρα 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 θεραπείας<sup>20</sup>. Άλλοι ερευνητές δεν διαπίστωσαν διαταραχές στα επίπεδα της ουρίας και της κρεατινίνης του ορού κατά τη διάρκεια θεραπείας με γενταμικίνη<sup>86</sup>.

Σε ορισμένες μελέτες μετρήθηκε η απέκκριση στα ούρα της  $\beta_2$  μικροσφαιρίνης<sup>22,27,30</sup>. Η  $\beta_2$  μικροσφαιρίνη είναι μια μικρού μοριακού βάρους

πρωτεΐνη που διηθείται ελεύθερα στα σπειράματα και επαναρροφάται από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια. Αυξημένη απέκκριση  $\beta_2$  μικροσφαιρίνης που υποδηλώνει ελαττωμένη επαναρροφητική ικανότητα από το εγγύς σωληνάριο διαπιστώθηκε από ορισμένους<sup>22</sup>, ενώ άλλοι ερευνητές δεν διαπίστωσαν ανάλογες διαταραχές<sup>27</sup> ή αντίθετα διαπίστωσαν μειωμένη απέκκριση  $\beta_2$  μικροσφαιρίνης<sup>30</sup> μετά τη χορήγηση γενταμικίνης.

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 σωληναριακά κύτταρα, όπως της αλανίνης αμινοπεπτιδάσης και της N ακετυλο  $\beta$ -γλυκοζαμινιδάσης (NAG)<sup>25-27</sup>. Τα ένζυμα αυτά θεωρούνται ευαίσθητοι δείκτες νεφροτοξικότητας και αποβάλλονται σε αυξημένες ποσότητες στα ούρα ύστερα από βλάβη των σωληναριακών κυττάρων. Μολονότι έχει δειχθεί ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αμινογλυκοσίδες αυξάνεται η νεφρική απέκκριση των ενζύμων αυτών<sup>25-27</sup>, η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών έχει αμφισβητηθεί από ορισμένους ερευνητές<sup>12,26,333</sup>. Υπάρχουν πολλοί άλλοι παράγοντες που μπορούν να προκαλέσουν ενζυμουρία (π.χ. λοίμωξη) ενώ στα πρόωρα νεογνά τα επίπεδά τους είναι αυξημένα και υπό φυσιολογικές συνθήκες<sup>68</sup>.

Σε πιο πρόσφατη μελέτη προσδιορίστηκε με ανοσοφθορισμό μια πρωτεΐνη που προέρχεται από τις μεμβράνες των επιθηλιακών κυττάρων των εγγύς σωληναρίων η Adenosine deaminase binding protein (ADBP), καθώς και οι  $\alpha_1$  και  $\beta_2$  μικροσφαιρίνη σε νεογνά που έπαιρναν τομπραμυκίνη ή κεφοταξίμη<sup>4</sup>. Οι συγκεντρώσεις της ADBP στα ούρα ήταν σημαντικά αυξημένες στα νεογνά που έπαιρναν τομπραμυκίνη 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<sup>4</sup>.

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<sup>95</sup>. Από τις μελέτες αυτές έχει δειχθεί ότι η χορήγηση τομπραμυκίνης ή γενταμικίνης οδήγησε σε παροδική αύξηση της κλασματικής απέκκρισης του Na (FENa) σε πρόωρα νεογνά<sup>29,30,334</sup>.





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 πολλές φορές αποτελέσματα δεν επιτρέπουν μέχρι τώρα την εξαγωγή συμπερασμάτων για το ποσοστό νεφροτοξικότητας και ιδιαίτερα συγκριτικής νεφροτοξικότητας των αμινογλυκοσιδών κατά τη νεογνική ηλικία.



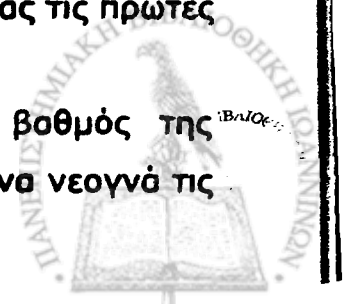
# ΣΚΟΠΟΣ

## Σκοπός της ερευνητικής εργασίας

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν ικανοποιητικά δεδομένα για το βαθμό της νεφροτοξικής δράσης των αμινογλυκοσιδών κατά τη νεογνική ηλικία, παρά την εκτεταμένη χρησιμοποίηση των φαρμάκων αυτών καθ' όλη τη νεογνική περίοδο. Επιπλέον, κλινικές μελέτες συγκριτικής νεφροτοξικότητας είναι ουσιαστικά ανύπαρκτες σε πρόωρα νεογνά τις πρώτες ημέρες ζωής. Η επίδραση των φαρμάκων αυτών στη νεφρική απέκκριση διαφόρων ιόντων δεν έχει μέχρι τώρα ερευνηθεί σε πρόωρα ή τελειόμηνα νεογνά με μόνη εξαίρεση τη νεφρική απέκκριση του νατρίου.

Στην παρούσα μελέτη εκτιμήθηκε η επίδραση τριών διαφορετικών αμινογλυκοσιδών στη νεφρική λειτουργία πρόωρων και τελειόμηνων νεογνών κατά τις πρώτες ημέρες ζωής, εκτιμώντας τόσο τη λειτουργία των κυττάρων των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων, όσο και τα επίπεδα της κρεατινίνης ορού καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Η σωληνοριακή λειτουργία εκτιμήθηκε προσδιορίζοντας τη νεφρική απέκκριση ορισμένων ιόντων και ουσιών για την απέκκριση των οποίων το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο οσκεί ουσιώδη έλεγχο. Επιπλέον, μελετήθηκε μια ομάδα πρόωρων και τελειόμηνων νεογνών που δεν τους χορηγήθηκαν αντιβιοτικά με σκοπό τη συγκριτική εκτίμηση της αναπτυξιακής εικόνας της σωληναριακής και σπειραματικής λειτουργίας τις πρώτες ημέρες ζωής.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί ο βαθμός της νεφροτοξικής δράσης των αμινογλυκοσιδών σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά τις



πρώτες ημέρες ζωής. Επιπλέον, να ερευνηθεί τυχόν υπεροχή κάποιας εκ των τριών αμινογλυκοσιδίων με κριτήριο την ηπιότερη νεφροτοξική δράση.

Η ιδιαιτερότητα της παρούσας μελέτης έγκειται στο γεγονός ότι για πρώτη φορά διερευνάται η συγκριτική νεφροτοξικότητα τριών διαφορετικών αμινογλυκοσιδίων σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά την πρώτη εβδομάδα ζωής. Επίσης, για πρώτη φορά εκτιμάται σε νεογνά η επίδραση των αμινογλυκοσιδίων στη νεφρική απέκκριση ιόντων όπως του ασβεστίου, του φωσφόρου, του μαγνησίου, του καλίου, καθώς και του ουρικού οξέος.



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ

ΛΟΓΟΤΕΧΝΙΑ

# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΡΟΤΥΠΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΧΟΛΙΑΣΤΙΚΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ

## ΠΡΟΦΡΑΣΗ

Παραμένει στην αρχή της πρόφρασης η λέξη «ΕΙΣΑΓΩΓΗ» και ακολουθεί ο τίτλος του κειμένου. Στη συνέχεια, ο μαθητής μπορεί να γράψει το όνομα του συγγραφέα, το έτος και τον τόπο έκδοσης του βιβλίου. Το κείμενο της πρόφρασης μπορεί να είναι πολύ σύντομο ή να αποτελεί ένα μικρό κείμενο με θέμα το βιβλίο. Ο μαθητής μπορεί να γράψει το όνομα του συγγραφέα, το έτος και τον τόπο έκδοσης του βιβλίου. Το κείμενο της πρόφρασης μπορεί να είναι πολύ σύντομο ή να αποτελεί ένα μικρό κείμενο με θέμα το βιβλίο. Ο μαθητής μπορεί να γράψει το όνομα του συγγραφέα, το έτος και τον τόπο έκδοσης του βιβλίου. Το κείμενο της πρόφρασης μπορεί να είναι πολύ σύντομο ή να αποτελεί ένα μικρό κείμενο με θέμα το βιβλίο.

Αν ο μαθητής γράψει ένα κείμενο με θέμα το βιβλίο, μπορεί να γράψει το όνομα του συγγραφέα, το έτος και τον τόπο έκδοσης του βιβλίου. Το κείμενο της πρόφρασης μπορεί να είναι πολύ σύντομο ή να αποτελεί ένα μικρό κείμενο με θέμα το βιβλίο. Ο μαθητής μπορεί να γράψει το όνομα του συγγραφέα, το έτος και τον τόπο έκδοσης του βιβλίου. Το κείμενο της πρόφρασης μπορεί να είναι πολύ σύντομο ή να αποτελεί ένα μικρό κείμενο με θέμα το βιβλίο.



# ΥΛΙΚΟ & ΜΕΘΟΔΟΙ

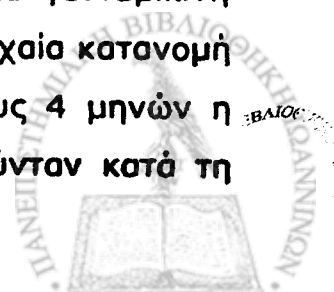
## ΥΛΙΚΟ

Στην εργασία αυτή μελετήθηκαν 60 νεογνά, 30 πρόωρα και 30 τελειόμηνα τα οποία νοσηλεύτηκαν στη Μονάδα πρόωρων νεογνών (MENN) και θεραπεύτηκαν με αμινογλυκοσίδες την πρώτη εβδομάδα ζωής. Επιπλέον μελετήθηκαν άλλα 20 νεογνά, 10 πρόωρα και 10 τελειόμηνα, που νοσηλεύτηκαν στη Μονάδα Πρόωρων Νεογνών το ίδιο χρονικό διάστημα και δεν χρειάστηκε να πάρουν αντιβίωση και απετέλεσαν την ομάδα ελέγχου.

## ΠΡΟΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ

Μελετήθηκαν 30 πρόωρα νεογνά με ηλικία κυήσεως 28 έως 36 εβδομάδες. Η ηλικία κυήσεως εκτιμήθηκε με βάση το μαιευτικό ιστορικό, τη φυσική εξέταση και τη χρησιμοποίηση των κριτηρίων του Dubowitz<sup>335</sup>. Τα νεογνά νοσηλεύτηκαν στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων από τον Ιανουάριο έως και το Δεκέμβριο του 1992 και τους χορηγήθηκε παρεντερικά μία από τρεις διαφορετικές αμινογλυκοσίδες, σε συνδυασμό με Κεφοταξίμη, με τη διάγνωση της πιθανής λοίμωξης. Η διάγνωση της πιθανής λοίμωξης βασίστηκε στο ιστορικό, τη φυσική εξέταση, καθώς και στα παρακλινικά ευρήματα όπως έχουν καθορισθεί από τον Rodwell<sup>336</sup>.

Σε δέκα νεογνά χορηγήθηκε αμικασίνη (ομάδα Α), σε δέκα γενταμικίνη (ομάδα Β) και σε δέκα νετιλμικίνη (ομάδα Γ). Για να επιτευχθεί η τυχαία κατανομή των περιστατικών, οι αμινογλυκοσίδες χορηγούνταν για περιόδους 4 μηνών η κάθε μια και με αλφαβητική σειρά, δηλαδή η αμικασίνη χορηγούνταν κατά τη



διάρκεια των τεσσάρων πρώτων μηνών της μελέτης, η γενταμικίνη χορηγούνταν τους 4 επόμενους μήνες και η νετιλμικίνη χορηγούνταν κατά τη διάρκεια των τελευταίων 4ων μηνών. Την ομάδα ελέγχου απετέλεσαν 10 πρόωρα νεογνά που νοσηλεύτηκαν κατά το ίδιο διάστημα και δεν χρειάστηκε να τους χορηγηθούν αντιβιοτικά.

Για να περιληφθεί ένα νεογνό στη μελέτη θα έπρεπε να είναι μεταβολικά και αναπνευστικά σταθερό (pH 7.25-7.45, PaO<sub>2</sub> 60-80 mm Hg, PaCO<sub>2</sub> < 55 mm Hg) καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Δεν περιελήφθησαν νεογνά στα οποία χορηγήθηκαν φάρμακα που μπορούν να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία (φουροσεμίδα, ινδομεθακίνη, βανκομυσίνη, τολαζολίνη)<sup>151,152,155,174,337</sup>. Επιπρόσθετα νεογνά με περιγεννητική ασφυξία, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας 3ου ή 4ου βαθμού, υπερχολερυθριναιμία και πολυκυτταραιμία αποκλείστηκαν από τη μελέτη διότι όλες οι παραπάνω καταστάσεις έχει βρεθεί ότι μπορεί να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία<sup>74,76,140,141,150</sup>. Τέλος δεν περιελήφθησαν νεογνά των οποίων η κλινική τους κατάσταση ήταν σοβαρή κατά την έναρξη της μελέτης ή η κλινική τους εικόνα επιδεινώθηκε ή ανέπτυξαν επίμονες ηλεκτρολυτικές διαταραχές κατά τη διάρκεια της μελέτης.

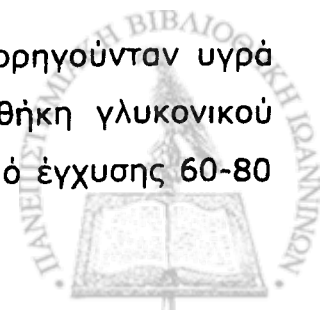
Σε όλα τα νεογνά της μελέτης η έναρξη της αγωγής άρχιζε μέσα στο πρώτο 24ωρο ζωής και η διάρκεια ήταν 7 ημέρες.

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

Οι δόσεις για την γενταμικίνη και την νετιλμικίνη ήταν: α) 2.5 mg/Kg/24 h σε νεογνά με Β.Γ. < 1500 gr, β) 2.5 mg/Kg/18 h σε νεογνά με Β.Γ. 1500-2000 g και γ) 2.5 mg/Kg/12 h σε νεογνά με Β.Γ. > 2000 g.

Οι αντίστοιχες δόσεις για την αμικασίνη 10 mg/Kg/24 h για νεογνά < 1500 g, 10 mg/Kg/18 h για νεογνά 1500-2000 g και 10 mg/Kg/12 h για νεογνά με Β.Γ. > 2000 g. Σαν θεραπευτικά επίπεδα καθορίστηκαν: α) για την γενταμικίνη 0.5-2.5 μg/ml ελάχιστα και 8-12 μg/ml μέγιστα επίπεδα αντίστοιχα, β) για την νετιλμικίνη 0.5-3 μg/ml και 8-12 μg/ml ελάχιστα και μέγιστα επίπεδα αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες τιμές για την αμικασίνη ήταν 5-10 μg/ml ως ελάχιστα και 20-30 μg/ml ως μέγιστα επίπεδα<sup>276-278,284,287-289,338</sup>.

Κατά τις πρώτες 24-48 ώρες ζωής σε όλα τα νεογνά χορηγούνταν υγρά παρεντερικά με μορφή διαλύματος γλυκόζης 10% και προσθήκη γλυκονικού ασβεστίου 10% (40-50 mg/Kg/24ωρο στοιχειακού Ca) με ρυθμό έγχυσης 60-80



ml/Kg/24 h. Από την δεύτερη με τρίτη ημέρα ζωής στα νεογνά χορηγούνταν είτε τροποποιημένο γάλα αγελάδος είτε αρχικά μεν ολική πορεντερική διατροφή εν συνεχεία δε γάλα. Ο ρυθμός της χορήγησης των ενδοφλεβίων 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. Στα νεογνά που ελάμβαναν πορεντερική διατροφή χορηγούνταν ασβέστιο ή φωσφορικά σε δόσεις με τις οποίες διατηρείτο το επίπεδο του ασβεστίου και του φωσφόρου του πλάσματος εντός των φυσιολογικών ορίων.

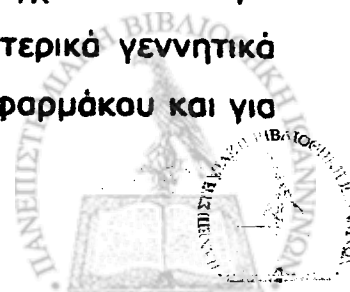
Ύστερο από συγκατάθεση των γονέων, οι παράμετροι που προσδιορίζονταν στο αίμα και στα ούρα πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας με μια από τις αμινογλυκοσίδες ήταν οι ακόλουθες.

- α) Ταυτόχρονη μέτρηση νατρίου (Na), καλίου (K), ασβεστίου (Ca), φωσφόρου (P), μαγνησίου (Mg), ουρικού οξέως (UA) και κρεατινίνης, στον ορό και στα ούρα.
- β) Μέτρηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα των χορηγουμένων αμινογλυκοσιδών αμέσως πριν την έγχυση (ελάχιστα επίπεδα) και 30 λεπτά μετά το τέλος της έγχυσης (μέγιστα επίπεδα).

Όλες οι παραπάνω μετρήσεις εκτελούνταν πριν την έναρξη της θεραπείας, που άρχιζε εντός της 1ης ημέρας ζωής, πριν και μετά την έγχυση του φαρμάκου την 1η, 3η, 4η και 7η ημέρα θεραπείας, καθώς επίσης και 2 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Στην ομάδα ελέγχου γινόταν ταυτόχρονος προσδιορισμός στο αίμα και τα ούρα των παραπάνω παραμέτρων τις αντίστοιχες ημέρες δηλαδή την 1η, 3η, 7η και 9η ημέρα ζωής.

Η εγγύς σωληνοριακή λειτουργία εκτιμήθηκε μελετώντας την κλοσματική απέκκριση στα ούρα του νατρίου (FENa), καλίου (FEK), φωσφόρου (FEP), μαγνησίου (FEMg) και ουρικού οξέως (FEUA) καθώς επίσης και την απέκκριση του ασβεστίου στα ούρα (UCa/Ucr), και τα αποτελέσματα συσχετίστηκαν με τα ελάχιστα και τα μέγιστα επίπεδα των αμινογλυκοσιδών που μελετήθηκαν, καθώς επίσης και με τα αντίστοιχα αποτελέσματα της ομάδας ελέγχου. Τα ούρα συλλέγονταν σε πλαστικά σακουλάκια που εφαρμόζαν στα εξωτερικά γεννητικά όργανα των νεογνών για περίοδο 3 ωρών πριν την έγχυση του φαρμάκου και για



3 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης του φαρμάκου, στα διαστήματα που περιγράφησαν παραπάνω.

Πλήρης ανάλυση ούρων και εξέταση του ιζήματος των ούρων γινόνταν σε κάθε δείγμα ούρων. Η πλήρης κένωση της κύστης επιβεβαιωνόταν με εφαρμογή ήπιας πίεσης πάνω από την υπερηβική περιοχή.

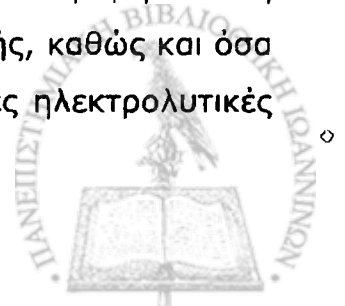
Σε περίπτωση απώλειας κάποιου δείγματος ούρων στον κατάλληλο χρόνο, η μελέτη σταματούσε και το νεογνό αποκλειόταν περαιτέρω από τη μελέτη. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

### **ΤΕΛΕΙΟΜΗΝΑ ΝΕΟΓΝΑ**

Μελετήθηκαν επίσης 30 τελειόμηνα νεογνά με ηλικία κυήσεως 37-41 εβδομάδες, η οποία καθορίστηκε από το ιστορικό της τελευταίας εμμήνου ρύσης της μητέρας, σε συνδυασμό με υπερηχογραφικά ευρήματα κατά τη διάρκεια της κυήσεως και τη φυσική εξέταση των νεογνών. Όλα τα νεογνά νοσηλεύτηκαν στη Μονάδα Εντατικής Παρακολούθησης νεογνών του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων από τον Ιανουάριο του 1992 έως και το Ιανουάριο του 1993 και τους χορηγήθηκε παρεντερικά μία εκ των τριών διαφορετικών αμινογλυκοσιδών, σε συνδυασμό με Κεφοταξίμη για πιθανή λοίμωξη, με βάση το ιστορικό, τη φυσική εξέταση και τα παρακλινικά ευρήματα όπως έχουν καθοριστεί από τον Rodwell<sup>336</sup>.

Σε δέκα νεογνά χορηγήθηκε αμικασίνη (ομάδα Α), σε 10 γενταμικίνη (ομάδα Β) και σε 10 νετιλμικίνη (ομάδα Γ). Η χορήγηση κάθε μιας αμινογλυκοσίδης γινόταν ανά τετράμηνο όπως περιγράφηκε παραπάνω. Την ομάδα ελέγχου απετέλεσαν 10 τελειόμηνα νεογνά που νοσηλεύτηκαν στην Εντατική Μονάδα την ίδια περίοδο και στα οποία δεν απαιτήθηκε χορήγηση αντιβιοτικών.

Όπως και στα πρόωρα νεογνά της μελέτης προϋποθέσεις για να περιληφθεί ένα νεογνό στη μελέτη ήταν η μεταβολική και αναπνευστική σταθερότητα σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Δεν περιελήφθησαν νεογνά με περιγεννητική ασφυξία, υπερχολερυθριναιμία, πολυκυτταραιμία, ή νεογνά στα οποία χορηγήθηκαν δυνητικά νεφροτοξικά φάρμακα. Τέλος αποκλείστηκαν νεογνά με σοβαρή κλινική κατάσταση είτε κατά την έναρξη είτε κατά τη διάρκεια της αγωγής, καθώς και όσα εμφάνισαν επιδείνωση της κλινικής τους κατάστασης ή επίμονες ηλεκτρολυτικές διαταραχές κατά τη διάρκεια της μελέτης.





Σε όλα τα τελειόμηνα νεογνά η έναρξη της αγωγής γίνεται στις πρώτες 24 ώρες ζωής και η διάρκειά της ήταν 7 ημέρες.

Οι αμινογλυκοσίδες χορηγούνταν σε ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών, σε διάλυμα 5 κυβικών εκατοστών απεσταγμένου ύδατος, στις ακόλουθες δόσεις. Η γενταμικίνη και την νεπιλμικίνη σε δόση 2.5 mg/Kg/12 h και η ομικασίνη σε δόση 10 mg/Kg/12 h. Ως μέγιστα και ελάχιστα θεραπευτικά επίπεδα στον ορό καθορίστηκαν τα ίδια με εκείνο που αναφέρθηκαν παραπάνω για τα πρόωρα νεογνά της μελέτης.

Όλα τα νεογνά της μελέτης διατρέφονταν με τροποποιημένο γάλα αγελάδος καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Γινόταν καθημερινή μέτρηση του βάρους σώματος, και συχνοί προσδιορισμοί κατά τη διάρκεια του 24ώρου του ρυθμού διούρησης, του ειδικού βάρους των ούρων, της αρτηριακής πίεσης και των ηλεκτρολυτών ώστε να ελέγχεται η διατήρηση της ομοιόστασης. Οι προσδιορισμοί των παραμέτρων στο αίμα και στα ούρα καθώς και οι συλλογές των ούρων έγιναν κατά τους ίδιους χρόνους που περιγράφησαν για τα πρόωρα νεογνά.



## ΜΕΘΟΔΟΙ

α) Ο προσδιορισμός του **φωσφόρου** έγινε με τη φωτομετρική μέθοδο των Challa A et al<sup>339</sup>. Ο συντελεστής διακύμανσης της μεθόδου είναι 8%. Στον ορό γίνεται αρχικά αποπρωτεϊνοποίηση και μετά φυγοκέντρηση του υπερκειμένου με οξινισμένο HCl μολυβδαινικό αμμώνιο για το σχηματισμό φωσφομολυβδαινικού συμπλόκου, το οποίο εκχυλίζεται σε οργανικό διαλύτη. Κατόπιν γίνεται αναγωγή του συμπλόκου με διχλωριούχο κοσσίτερο σε όξινο με HCl διάλυμα και δίνει μπλέ χρώμα του οποίου η ένταση είναι ανάλογη της περιεκτικότητας σε ανόργανα φωσφορικά και μετράται φωτομετρικά (623 nm).

Ο προσδιορισμός του **ασβεστίου** έγινε με φθορισμετρική τιτλοποίηση με EGTA χρησιμοποιώντας το Calcette Model 4008 (Precision Systems Inc). Η αρχή της μεθόδου είναι η τιτλοδότηση του ασβεστίου με EGTA παρουσία καλσεΐνης σε αλκαλικό περιβάλλον. Όταν ένα διάλυμα που περιέχει ασβέστιο προστεθεί σε αλκαλικό με KOH διάλυμα καλσεΐνης σχηματίζεται σύμπλοκο ασβεστίου - καλσεΐνης που φθορίζει. Όταν ένας παράγων που συνδέεται ισχυρότερα με το ασβέστιο όπως το EGTA προστεθεί στο διάλυμα, το ασβέστιο συνδέεται με το EGTA και η καλσεΐνη ελευθερώνεται. Από την ποσότητα του EGTA που απαιτείται για να μειώσει το φθορισμό στο αρχικό επίπεδο, προσδιορίζεται η ποσότητα του ασβεστίου.



Το **μαγνήσιο** προσδιορίστηκε με αντιδραστήριο του Kit της Elitech. Το μαγνήσιο σχηματίζει σύμπλοκο μπλέ χρώματος με καλμαγίτη (Calmagite) σε αλκαλικό διάλυμα και μετράται φωτομετρικά στα 520 nm.

Οι προσδιορισμοί των **νατρίου, καλίου και ουρικού οξέος** έγιναν σε αυτόματους αναλυτές RA-1000 (Technicon).

Οι μέθοδοι προσδιορισμού του Na και του K βασίζονται σε ηλεκτροχημική αρχή (Na<sup>+</sup> - ISA assay) με χρήση ηλεκτροδίων ιοντοφόρησης και εκτελέστηκαν σε αυτόματους αναλυτές.

Ο προσδιορισμός της **κρεατινίνης** στον ορό και τα ούρα βασίστηκε στη φωτομετρική μέθοδο του Jaffe<sup>340</sup>, όπου η κρεατινίνη σχηματίζει πορτοκαλόχρωμο σύμπλεγμα με πικρικό οξύ. Μετρήθηκε στο όργανο TDX της Abbott.

β) Οι συγκεντρώσεις των **αμινογλυκοσιδών** στο πλάσμα έγιναν με χρήση του συστήματος TDX της Abbott που χρησιμοποιεί τη μέθοδο του εμμέσου πολωμένου ανοσοφθορισμού<sup>341,342</sup>. Η χρήση ενός φίλτρου επιτρέπει την έξοδο ακτίνων φωτός μπλε χρώματος (481-489 nm) και ένας πολωτής υγρού κρυστάλλου επιτυγχάνει την πόλωση αυτών των ακτίνων. Το επίπεδο ενός πολωμένου φωτός διεγείρει τα μόρια του φορέα φθορισμού. Αν στη συνέχεια, όταν επιστρέψουν στο πρότερο επίπεδο ισορροπίας, εκπέμπουν πράσινο χρώμα (525-550 nm) με ρυθμό περιστροφής ανάλογα με το μέγεθος των μορίων που βρίσκονται στο διάλυμα και είναι υπό εξέταση.

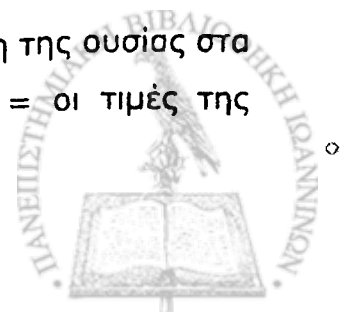
Η διακύμανση μεταξύ των δοκιμών (Interassay coefficient of variation) ήταν για την αμικασίνη 1.02%, για την γενταμικίνη 1.5% και για την νετιλμικίνη 1.4%.

Η διακύμανση εντός των δοκιμών (Intraassay coefficient of variation) ήταν για την αμικασίνη 2.5%, για την γενταμικίνη 2.4% και για την νετιλμικίνη 2%.

(γ) Η κλασματική απέκκριση (fractional excretion) των διαφόρων ουσιών στα ούρα υπολογίστηκε από τον τύπο

$$FE_x(\%) = \frac{U_x \cdot P_{Cr}}{P_x \cdot U_{Cr}} \times 100 \quad \text{όπου}$$

FE<sub>x</sub> = η κλασματική απέκκριση της ουσίας x, U<sub>x</sub> = η συγκέντρωση της ουσίας στα ούρα, P<sub>x</sub> = η συγκέντρωση της ουσίας στο πλάσμα, P<sub>Cr</sub>/U<sub>Cr</sub> = οι τιμές της κρεατινίνης στο πλάσμα και στα ούρα αντίστοιχα<sup>343</sup>.



## ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

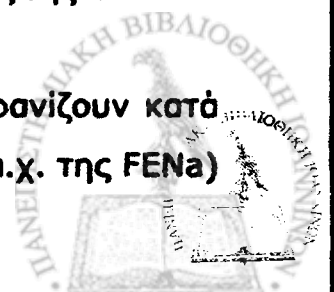
### I. Μη παραμετρικές δοκιμασίες

Επειδή η κατανομή των τιμών των λειτουργικών νεφρικών παραμέτρων που μελετήθηκαν δεν είχε τη μορφή κανονικής καμπύλης κατανομής, για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν μη παραμετρικές στατιστικές δοκιμασίες<sup>344,345</sup>.

Συγκεκριμένα, για τη σύγκριση των τιμών των παραμέτρων κάθε μιας εκ των 3 ομάδων ασθενών και των αντίστοιχων τιμών της ομάδας ελέγχου χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Mann-Whitney U-test. Η δοκιμασία αυτή (είναι αντίστοιχη του unpaired t-test) δίνει πληροφορίες για σημαντικές **διαφορές** που εμφανίζονται σε κάποια παράμετρο συγκρίνοντας μεταξύ τους δύο ομάδες. Για παράδειγμα, με τη μέθοδο αυτή θα δείχθει αν η FENa ήταν υψηλότερη στο νεογνά που έπαιρναν αμινογλυκοσίδες σε σύγκριση με το νεογνά της ομάδας ελέγχου.

Η δοκιμασία Kruskal-Wallis χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της τυχόν μεταβολής (αύξησης ή μείωσης) κάθε μιας παραμέτρου, σε κάθε ομάδα νεογνών χωριστά καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης<sup>344</sup>. Η δοκιμασία αυτή δίνει πληροφορίες για σημαντικές **μεταβολές** (αύξηση ή μείωση) που εμφανίζονται στην ίδια παράμετρο σε διαδοχικές μετρήσεις. Για παράδειγμα, με τη μέθοδο αυτή θα διερευνηθεί αν η FENa αυξήθηκε εντός της πρώτης εβδομάδας ζωής σε κάθε ομάδα νεογνών χωριστά.

Για σύγκριση τιμών εντός της ίδιας ομάδας ασθενών που εμφανίζουν κατά ζεύγη αντιστοιχία (όπως σύγκριση των επιπέδων μιας παραμέτρου (π.χ. της FENa)



στα ίδια νεογνά στις μέγιστες συγκριτικά με τις ελάχιστες συγκεντρώσεις των φαρμάκων) χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Wilcoxon κατά ζεύγη (αντίστοιχη του paired Student's t-test)<sup>344</sup>.

Ο συντελεστής συσχέτισης κατά Spearman χρησιμοποιήθηκε τέλος για να εξετάσει πιθανή συσχέτιση μεταξύ εκείνων των λειτουργικών νεφρικών παραμέτρων (FENa, FEMg, UCa/Ucr) που έδειξαν σημαντικές μεταβολές κατά τη διάρκεια της θεραπείας<sup>344</sup>.

## II. Παραμετρικές δοκιμασίες

Παραμετρικές στατιστικές δοκιμασίες και συγκεκριμένα το κριτήριο "t-test" χρησιμοποιήθηκαν μόνο για τη σύγκριση ορισμένων επιδημιολογικών και περιγεννητικών παραγόντων, όπως το βάρος γέννησης, η ηλικία κύησης, η ημέρα έναρξης σίτισης, κλπ, ενώ για ορισμένα ποιοτικά χαρακτηριστικά (π.χ. επίπτωση συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας ανά ομάδα νεογνών) χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία  $\chi^2$ .

Οι τιμές των παραμέτρων της μελέτης εκφράζονται με τη μέση τους τιμή συν ή πλην το σταθερό σφάλμα (standard error) της μέσης τιμής.

Ως ελάχιστο όριο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε η τιμή του  $p$  μικρότερη του 0.05 ( $p < 0.05$ ), ενώ τιμές  $P$  μεγαλύτερες του 0.05 αλλά μικρότερες του 0.10 ( $0.05 < p < 0.10$ ) που δεν είναι μεν στατιστικά σημαντικές, αλλά υποδηλώνουν μια «τάση» (trend) σημαντικότητας, παρουσιάζονται στα αποτελέσματα όποτε προκύπτουν από τη στατιστική δοκιμασία. Για τιμές μη σημαντικές στατιστικά, χρησιμοποιείται ο συμβολισμός  $p = NS$ .



# ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

## ΠΡΩΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ

Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ηλικία κύησης και στο βάρος γέννησης μεταξύ των νεογνών των τεσσάρων ομάδων.

Η μέση ηλικία των νεογνών των ομάδων Α, Β, Γ και της ομάδας ελέγχου ήταν  $33.6 \pm 1.8$  εβδομάδες,  $33 \pm 2.3$  εβδομάδες,  $32.5 \pm 1.9$  εβδομάδες και  $33.2 \pm 1.5$  εβδομάδες αντίστοιχα. Το βάρος γέννησης των νεογνών ήταν  $1.9 \pm 0.5$  kg,  $1.9 \pm 0.3$  kg,  $1.7 \pm 0.4$  kg και  $1.9 \pm 0.3$  kg αντίστοιχα.

Σε όλα τα νεογνά η αγωγή με αμινογλυκοσίδες άρχισε εντός του πρώτου εικοσιτετράωρου ζωής και διήρκησε 7 ημέρες. Εξαιρεση αποτέλεσαν 2 νεογνά, ένα της ομάδας Α και ένα της ομάδας Γ που πήραν αγωγή για 6 και 10 ημέρες αντίστοιχα. Ήπιο σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας Ι ή ΙΙ βαθμού εκδηλώθηκε σε 9 νεογνά συνολικά. Από αυτά, 2 ανήκαν στην ομάδα Α, 3 στην ομάδα Β, 2 στην ομάδα Γ και 2 στην ομάδα ελέγχου ( $p=NS$ ). Μηχανικός αερισμός με θετική πίεση απαιτήθηκε σε 2 νεογνά από την κάθε ομάδα με μέση διάρκεια παραμονής στον αναπνευστήρα  $4 \pm 1.5$  ημέρες. Μικροβιακή λοίμωξη κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (θετική καλλιέργεια αίματος) τεκμηριώθηκε σε 2/30 νεογνά εκ των οποίων ένα ανήκε στην ομάδα Α και ένα στην ομάδα Γ. Ο χρόνος έναρξης της εντερικής σίτισης με τροποποιημένο γάλα αγελάδος δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στις τέσσερις ομάδες και κυμάνθηκε σε  $2.9 \pm 0.8$ ,  $3.1 \pm 1.5$ ,  $2.8 \pm 1$  και  $2.5 \pm 0.9$  ημέρες στις τέσσερις ομάδες Α, Β, Γ και ελέγχου αντίστοιχα ( $p=NS$ ).



## ΕΠΙΠΕΔΑ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΩΝ

Οι μέσες τιμές των μέγιστων και ελάχιστων επιπέδων των τριών αμινογλυκοσιδών στον ορό, όλες τις ημέρες των μετρήσεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας καθώς και 48 ώρες μετά τη διακοπή της θεραπείας απεικονίζονται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1.** Οι μέσες τιμές των τριών αμινογλυκοσιδών ( $\mu\text{g/ml} \pm \text{SEM}$ , μέγιστα και ελάχιστα επίπεδα) κατά τη διάρκεια της αγωγής στα πρόωρα νεογνά.

Ημέρες αγωγής		1 <sup>η</sup>	3 <sup>η</sup>	4 <sup>η</sup>	7 <sup>η</sup>	2 ημέρες μετά την διακοπή της αγωγής
Αμικασίνη	(μέγιστα)	21.7 $\pm$ 1.6	28.0 $\pm$ 2.3	31.2 $\pm$ 1.7	26.9 $\pm$ 2.7	1.5 $\pm$ 0.3
	(ελάχιστα)	7.9 $\pm$ 0.6	9.7 $\pm$ 1.2	11.9 $\pm$ 1.7	10.0 $\pm$ 2.0	
Γενταμικίνη	(μέγιστα)	5.4 $\pm$ 0.4	6.9 $\pm$ 0.6	7.8 $\pm$ 0.5	8.1 $\pm$ 0.5	0.5 $\pm$ 0.1
	(ελάχιστα)	1.4 $\pm$ 0.1	1.7 $\pm$ 0.2	2.3 $\pm$ 0.4	2.3 $\pm$ 0.4	
Νετιλμικίνη	(μέγιστα)	5.1 $\pm$ 0.3	6.3 $\pm$ 0.6	7.7 $\pm$ 0.6	7.4 $\pm$ 0.6	0.5 $\pm$ 0.1
	(ελάχιστα)	1.6 $\pm$ 0.3	1.8 $\pm$ 0.3	2.2 $\pm$ 0.4	2.3 $\pm$ 0.6	

Οι τιμές των επιπέδων και των τριών αμινογλυκοσιδών (μέγιστες και ελάχιστες) στον ορό παρέμειναν γενικά εντός των θεραπευτικών ορίων καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης. Όμως σε επτά συνολικά νεογνά (4 στην ομάδα Α, 2 στην ομάδα Β και 1 στην ομάδα Γ) βρέθηκαν επίπεδα ελαφρά ή μέτρια αυξημένα πάνω από τα θεραπευτικά όρια.

## ΝΕΦΡΙΚΗ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Σημαντικές διαταραχές κατά τη διάρκεια θεραπείας με αμινογλυκοσίδες παρατηρήθηκαν στην κλασματική απέκκριση νατρίου (FENa), στην κλασματική απέκκριση μαγνησίου (FEMg) και στην απέκκριση ασβεστίου (Uca/Ucr). Οι διαταραχές παρατηρήθηκαν κυρίως στις ομάδες Β (γενταμικίνης) και Γ (νετιλμικίνης), ενώ ηλιότερες διαταραχές παρατηρήθηκαν στην ομάδα Α (αμικασίνης). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε σε καμία ομάδα στατιστικά σημαντική διαταραχή στην κλασματική απέκκριση φωσφόρου (FEP), καλίου (FEK) και ουρικού οξέως (FEUA).



### Κλασματική απέκκριση Νατρίου (FENa)

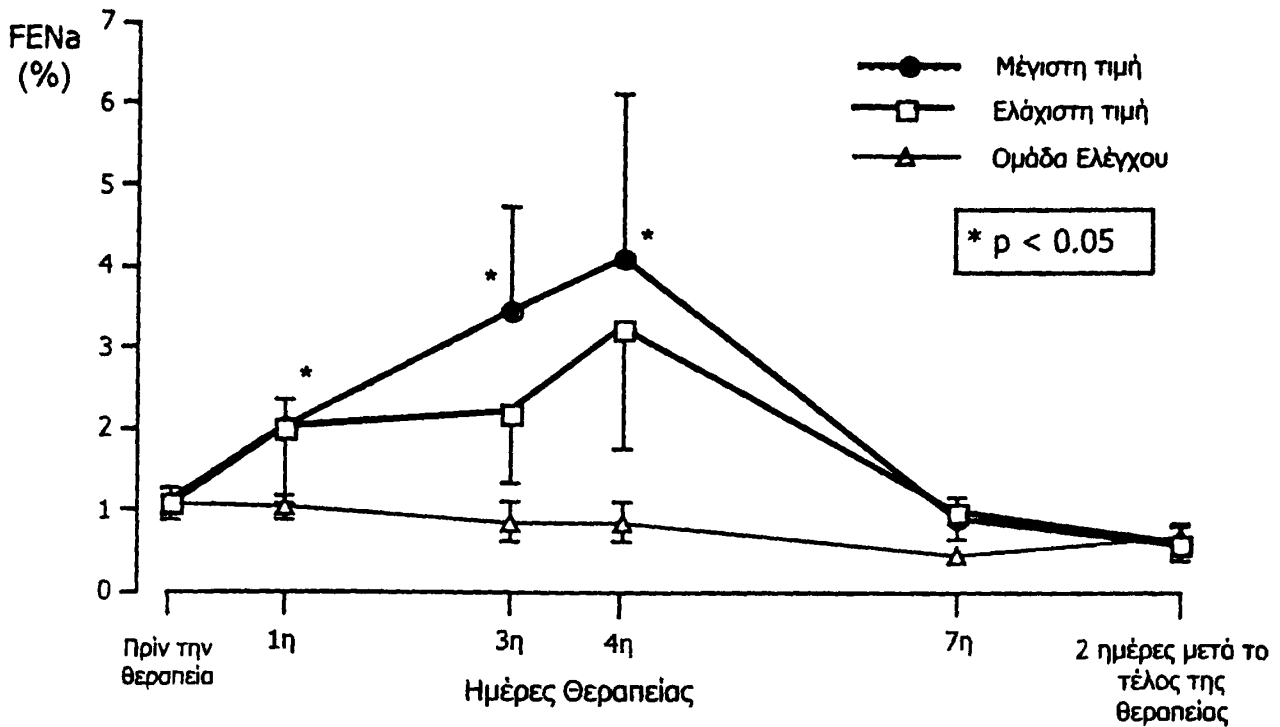
Πριν από την έναρξη της θεραπείας δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη FENa μεταξύ των τεσσάρων ομάδων και η μέση FENa ήταν  $1.1 \pm 0.2$ ,  $0.9 \pm 0.2$ ,  $1.2 \pm 0.1$  και  $1.0 \pm 0.1$  στις τέσσερις ομάδες αντίστοιχα (Πίν. 2). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, σημαντικές μεταβολές στη FENa σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκαν κυρίως στις ομάδες Β και Γ και σε μικρότερο βαθμό στην ομάδα Α. Στην ομάδα Α η FENa αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου την 1η, 3η και 4η ημέρα θεραπείας μόνον στις μετρήσεις που έγιναν κατά τη διάρκεια των μεγίστων συγκεντρώσεων των φαρμάκων (Σχ. 1). Αντίθετα, στις ομάδες Β και Γ η FENa αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, από την 3η έως και την 7η ημέρα θεραπείας, στις μετρήσεις που έγιναν κατά τη διάρκεια των ελαχίστων συγκεντρώσεων των φαρμάκων, σε ακόμη δε μεγαλύτερο βαθμό στις μετρήσεις που έγιναν κατά τη διάρκεια των μεγίστων συγκεντρώσεων των φαρμάκων στον ορό (Σχ. 2, 3).

**Πίνακας 2.** Οι μέσες τιμές ( $\pm$ SEM) των επιπέδων της FENa (%) στο πρόωρα νεογνά πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της αγωγής. Οι μετρήσεις έγιναν κατά τη διάρκεια τόσο των ελαχίστων όσο και των μεγίστων συγκεντρώσεων των αμινογλυκοσιδών στο πλάσμα.

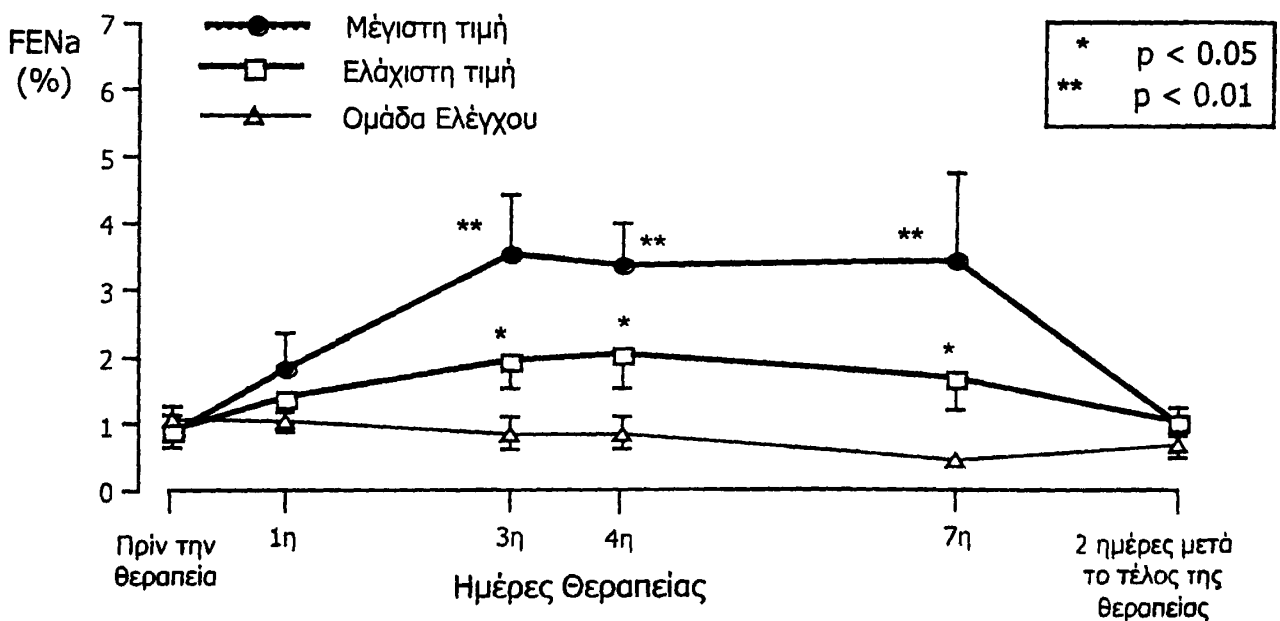
		Ομάδα Α	Ομάδα Β	Ομάδα Γ	Ομάδα Ελέγχου
Πριν την έναρξη της αγωγής		$1.1 \pm 0.2$	$0.9 \pm 0.2$	$1.2 \pm 0.1$	$1.0 \pm 0.1$
1 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	$2.09 \pm 0.9$	$1.4 \pm 0.4$	$1.9 \pm 0.4$	
	(μέγιστα)	$2.0 \pm 0.3$	$1.8 \pm 0.5$	$2.6 \pm 0.6$	
3 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	$2.2 \pm 0.8$	$1.9 \pm 0.4$	$1.5 \pm 0.3$	$0.9 \pm 0.2$
	(μέγιστα)	$3.5 \pm 1.3$	$3.5 \pm 0.9^*$	$2.6 \pm 0.6^*$	
4 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	$3.2 \pm 1.5$	$2.0 \pm 0.5$	$2.8 \pm 1.0$	
	(μέγιστα)	$4.1 \pm 2.0$	$3.3 \pm 0.6^*$	$3.8 \pm 1.2^*$	
7 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	$1.0 \pm 0.3$	$1.7 \pm 0.4$	$1.0 \pm 0.5$	$0.5 \pm 0.1$
	(μέγιστα)	$0.9 \pm 0.3$	$3.4 \pm 1.3^*$	$2.2 \pm 0.7^*$	
P	(ελάχιστα)	NS	NS	NS	0.05
	(μέγιστα)	0.05	0.05	NS	

**Στατιστική.** (α) Οι αστερισκοί (\* $p < 0.05$ ), αφορούν τη συσχέτιση της μέσης τιμής κάθε παραμέτρου κατά τη διάρκεια της μέγιστης συκέντρωσης των φαρμάκων σε σύγκριση με την ελάχιστη. (β) Η στατιστική σημαντικότητα  $P(\text{μέγιστα})$ ,  $P(\text{ελάχιστα})$  αφορά τη μεταβολή (αύξηση ή μείωση) κάθε παραμέτρου χωριστά κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε σχέση με τις αρχικές τιμές.



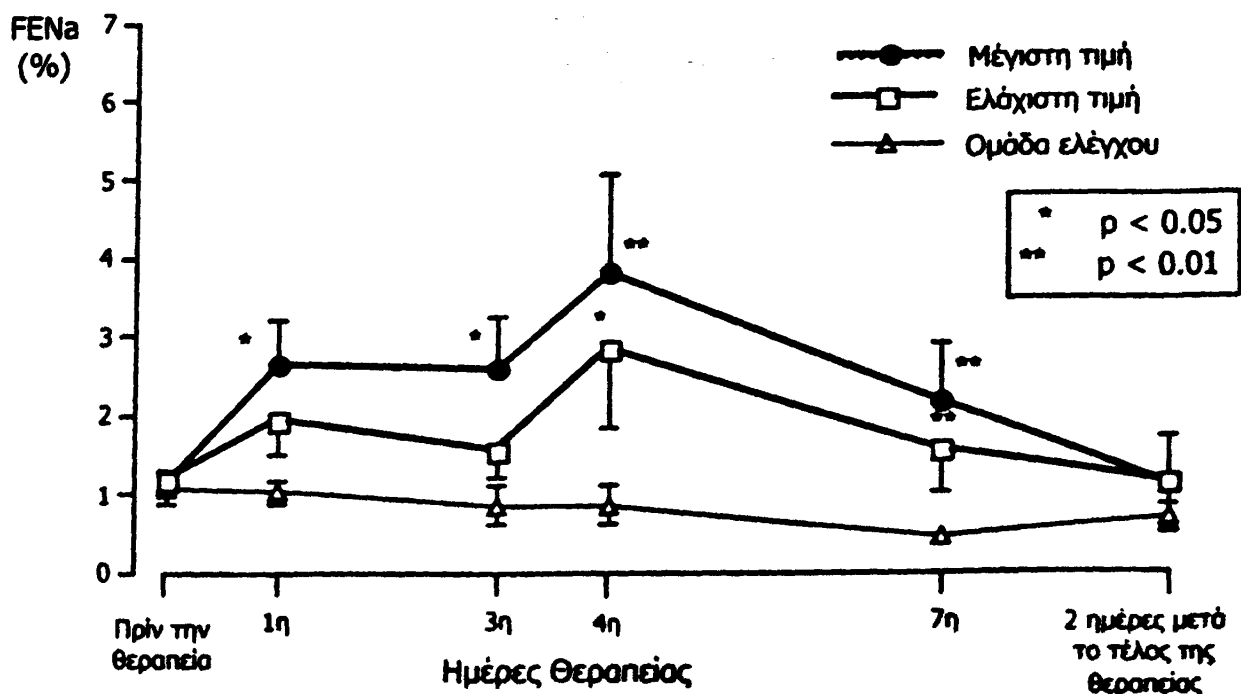


Σχήμα 1. Κλασματική απέκκριση Na (FENa) στην ομάδα Α (αμικασίνης) των πρόωρων νεογνών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.



Σχήμα 2. Κλασματική απέκκριση Na (FENa) στην ομάδα Β (γενταμικίνης) των πρόωρων νεογνών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.





Σχήμα 3. Κλασματική απέκκριση Na (FENa) στην ομάδα Γ (νετλιμικίνης) των πρόωρων νεογνών, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Δύο ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας, η μέση FENa μειώθηκε και στις 3 ομάδες ασθενών και δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά από τις αντίστοιχες τιμές της ομάδας ελέγχου. Η μέση FENa ήταν  $0.6 \pm 0.2$ ,  $1.0 \pm 0.2$ ,  $1.1 \pm 0.6$  και  $0.7 \pm 0.2$  για τις ομάδες A, B, Γ και την ομάδα ελέγχου αντίστοιχα (Πίν. 3).

Πίνακας 3. Οι μέσες τιμές των παραμέτρων για τις 3 ομάδες των πρόωρων νεογνών που μελετήθηκαν (A, B και Γ) 2 ημέρες μετά την διακοπή της θεραπείας, καθώς και οι αντίστοιχες τιμές της ομάδας ελέγχου.

	Ομάδα A	Ομάδα B	Ομάδα Γ	Ομάδα Ελέγχου
FENa (%)	$0.6 \pm 0.2$	$1.0 \pm 0.2$	$1.1 \pm 0.6$	$0.7 \pm 0.2$
FEMg (%)	$2.0 \pm 1.0$	$2.7 \pm 0.5^*$	$2.8 \pm 0.7$	$1.4 \pm 0.4$
UMg/UCr (mg/mg)	$0.04 \pm 0.02$	$0.06 \pm 0.01$	$0.07 \pm 0.02$	$0.05 \pm 0.02$
UCa/UCr (mg/mg)	$0.09 \pm 0.03$	$0.15 \pm 0.03$	$0.24 \pm 0.06$	$0.13 \pm 0.04$
FEUA (%)	$28.2 \pm 4.8$	$29.6 \pm 4.7$	$30.7 \pm 4.2$	$32.1 \pm 7.0$
FEK (%)	$16.2 \pm 1.8$	$9.7 \pm 1.1$	$15.3 \pm 2.8$	$13.1 \pm 1.5$
FEP (%)	$10.7 \pm 3.3$	$12.5 \pm 3.5$	$6.9 \pm 1.7$	$11.1 \pm 2.8$

Στατιστική. Η στατιστική σημαντικότητα (\* $p < 0.05$ ), αφορά τη συσχέτιση των παραμέτρων μεταξύ των ομάδων A, B, Γ σε σύγκριση με τις αντίστοιχες τιμές των παραμέτρων της ομάδας ελέγχου.

Στην ομάδα ελέγχου, η FENa μειώθηκε στατιστικά σημαντικά κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης όπως φυσιολογικά αναμένεται ( $p < 0.05$ , Πίν. 2). Αντίθετα, στις τρεις ομάδες ασθενών η FENa όχι μόνον δεν μειώθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αλλά είτε παρέμεινε αμετάβλητη (ομάδα Γ) είτε αυξήθηκε σε σχέση με τις αρχικές τιμές πριν την έναρξη της θεραπείας (στην ομάδα Β καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και στην ομάδα Α μέχρι και την 4<sup>η</sup> ημέρα θεραπείας) ( $p < 0.05$ , Πίν. 2).

Τέλος συγκρίθηκαν οι τιμές της FENa κατά τη διάρκεια των ελαχίστων συγκεντρώσεων των αμινογλυκοσιδών, με τις αντίστοιχες κατά τη διάρκεια των μεγίστων. Διαπιστώθηκε στις ομάδες Β και Γ ότι οι τιμές της FENa στις μέγιστες συγκεντρώσεις ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες από τις αντίστοιχες τιμές κατά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις των φαρμάκων (Πίν. 2).

### Απέκκριση Ασβεστίου (UCa/UCr)

Πριν την έναρξη της θεραπείας, η απέκκριση ασβεστίου (UCa/UCr) δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των τεσσάρων ομάδων και η μέση τιμή ήταν  $0.08 \pm 0.01$ ,  $0.11 \pm 0.02$ ,  $0.13 \pm 0.01$  και  $0.08 \pm 0.01$  για τις ομάδες Α, Β, Γ και ελέγχου αντίστοιχα (Πίν. 4). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, σημαντικές μεταβολές στην απέκκριση ασβεστίου (UCa/UCr) παρατηρήθηκαν στις ομάδες Β (γενταμικίνης) και Γ (νετιλιμικίνης) σε σύγκριση με την **ομάδα ελέγχου**.

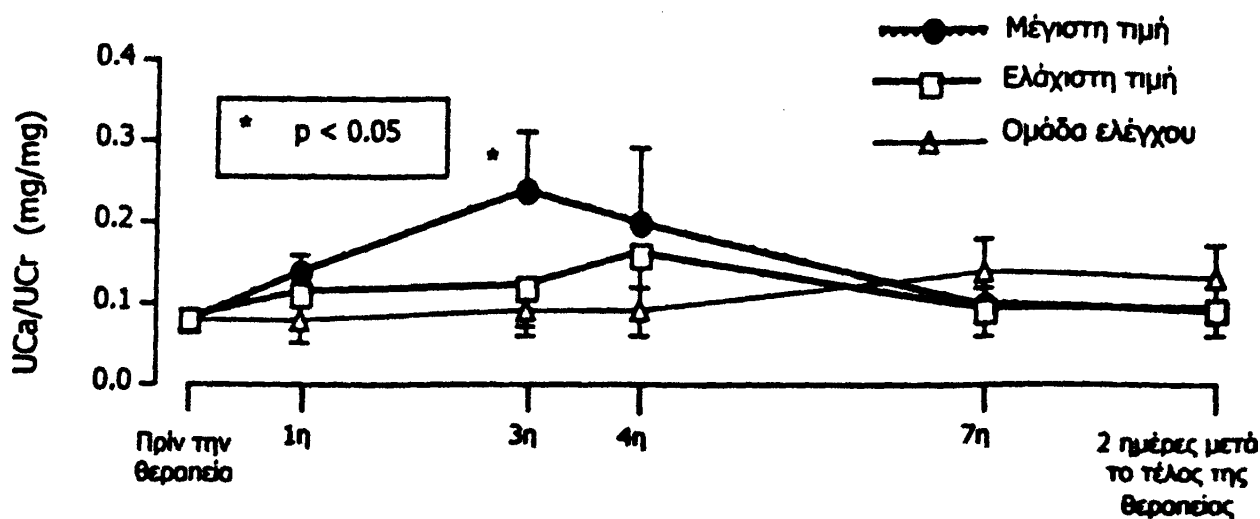
**Πίνακας 4.** Οι μέσες τιμές ( $\pm$ SEM) του UCa/UCr (mg/mg) στα πρόωρα νεογνά πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της αγωγής. Οι μετρήσεις έγιναν κατά τη διάρκεια τόσο των ελαχίστων όσο και των μεγίστων συγκεντρώσεων των αμινογλυκοσιδών στο πλάσμα.

		Ομάδα Α	Ομάδα Β	Ομάδα Γ	Ομάδα Ελέγχου
Πριν την έναρξη της αγωγής		$0.08 \pm 0.01$	$0.11 \pm 0.02$	$0.13 \pm 0.01$	$0.08 \pm 0.01$
1 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	$0.11 \pm 0.06$	$0.11 \pm 0.03$	$0.20 \pm 0.03$	
	(μέγιστα)	$0.14 \pm 0.02$	$0.19 \pm 0.04^*$	$0.24 \pm 0.04$	
3 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	$0.12 \pm 0.05$	$0.20 \pm 0.06$	$0.26 \pm 0.04$	$0.09 \pm 0.03$
	(μέγιστα)	$0.24 \pm 0.07^*$	$0.64 \pm 0.35$	$0.37 \pm 0.08$	
4 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	$0.16 \pm 0.07$	$0.23 \pm 0.07$	$0.31 \pm 0.07$	
	(μέγιστα)	$0.20 \pm 0.09$	$0.50 \pm 0.07^*$	$0.43 \pm 0.11$	
7 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	$0.09 \pm 0.03$	$0.27 \pm 0.11$	$0.25 \pm 0.06$	$0.14 \pm 0.04$
	(μέγιστα)	$0.10 \pm 0.02$	$0.53 \pm 0.16^*$	$0.35 \pm 0.05^{**}$	
P	(ελάχιστα)	NS	NS	NS	NS
	(μέγιστα)	NS	0.01	0.01	

#### Στατιστική.

(α) Οι αστερίσκοι (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ ), αφορούν τη συσχέτιση της μέσης τιμής κάθε παραμέτρου κατά τη διάρκεια της μέγιστης συγκέντρωσης των φαρμάκων σε σύγκριση με την ελάχιστη.  
(β) Η στατιστική σημαντικότητα P(μέγιστα), P(ελάχιστα) αφορά τη μεταβολή (αύξηση ή μείωση) κάθε παραμέτρου χωριστά κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε σχέση με τις αρχικές τιμές.

Στην ομάδα Α (αμικασίνης) δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές σε σχέση με την ομάδα ελέγχου κατά τη διάρκεια της θεραπείας (Σχ. 4).

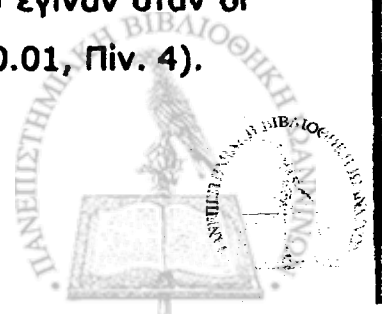


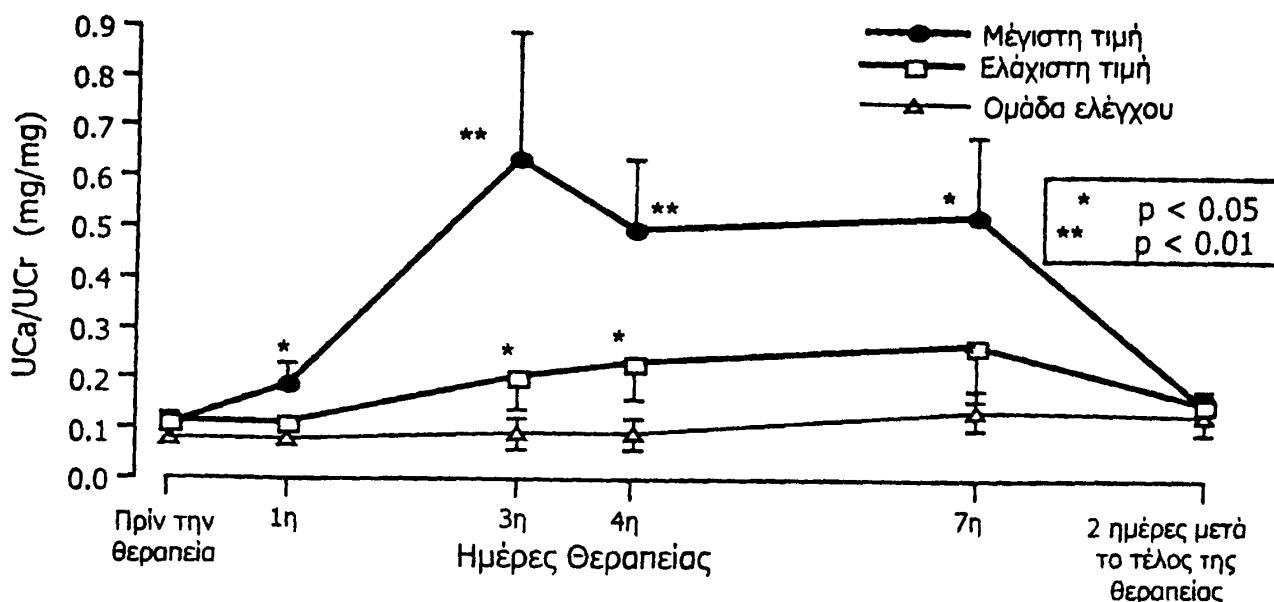
Σχήμα 4. Απέκκριση ασβεστίου (UCa/UCr) στην ομάδα Α (αμικασίνης) των πρόωρων νεογνών, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Μόνη εξαιρεση αποτέλεσε η στατιστικά σημαντική αύξηση του UCa/UCr την τρίτη ημέρα αγωγής και μόνον στις μετρήσεις που γινόταν κατά τη διάρκεια των μεγίστων συγκεντρώσεων της αμικασίνης στο αίμα (Σχ 4).

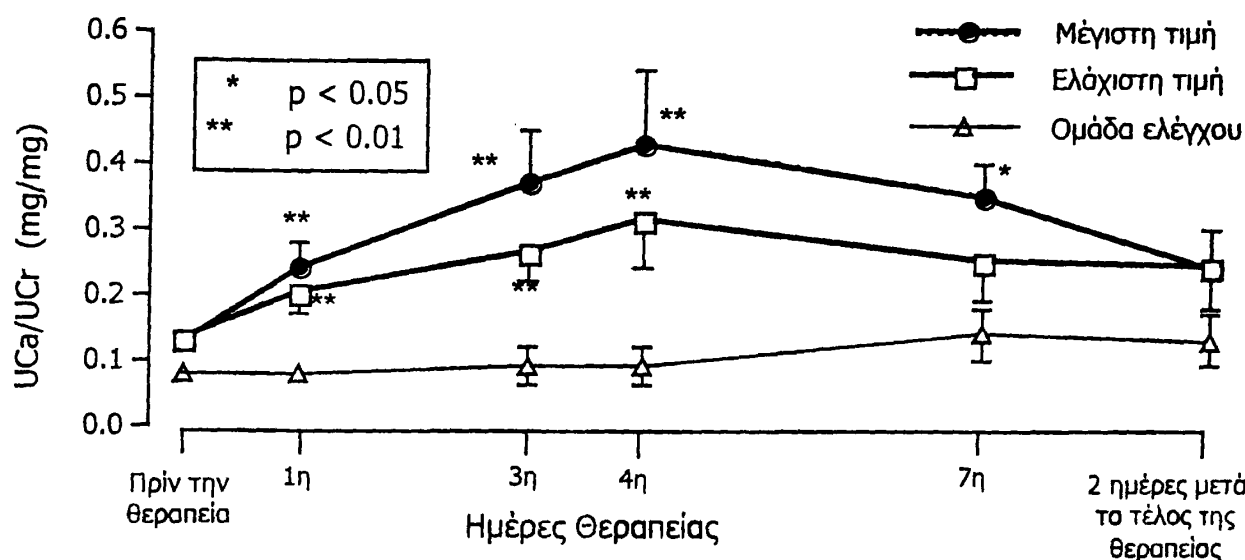
Αντίθετα, στις ομάδες Β (γενταμικίνης) και Γ (νεπιλμισίνης) παρατηρήθηκε, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, στατιστικά σημαντική αύξηση του UCa/UCr καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, τόσο στις μετρήσεις που έγιναν κατά τη διάρκεια των μεγίστων, όσο και των ελαχίστων συγκεντρώσεων των αμινογλυκοσιδών (Σχ. 5, 6).

Στην ομάδα ελέγχου, η απέκκριση του ασβεστίου (UCa/UCr) δεν μεταβλήθηκε στατιστικά σημαντικά κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ( $p=NS$ , Πίν. 4). Αντίθετα, στις ομάδες Β και Γ το UCa/UCr αυξήθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε σχέση με τις αρχικές τιμές ειδικά στις μετρήσεις που έγιναν όταν οι συγκεντρώσεις των αμινογλυκοσιδών στον ορό ήταν μέγιστες ( $p<0.01$ , Πίν. 4).



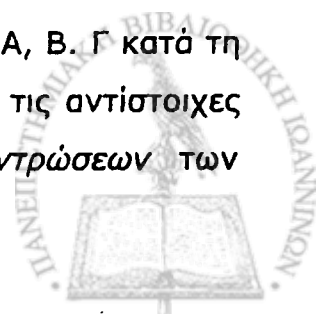


Σχήμα 5. Απέκκριση ασβεστίου (UCa/UCr) στην ομάδα Β (γενταμικίνης) των πρόωρων νεογνών, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.



Σχήμα 6. Απέκκριση ασβεστίου (UCa/UCr) στην ομάδα Γ (νετιλμικίνης) των πρόωρων νεογνών, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

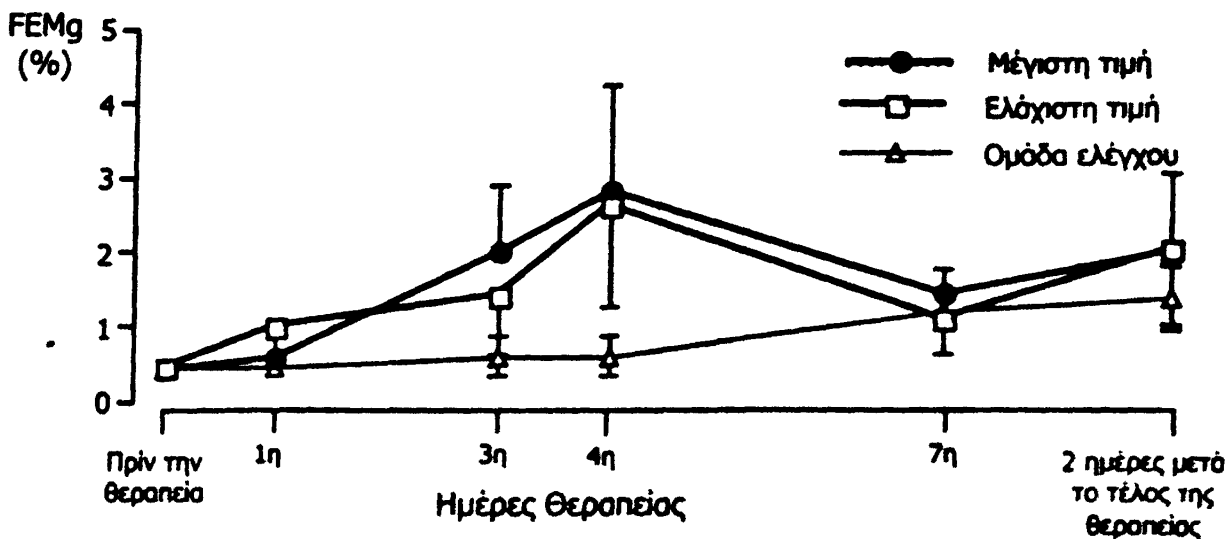
Τέλος συγκρίθηκαν οι τιμές του UCa/UCr στις τρεις ομάδες Α, Β, Γ κατά τη διάρκεια των μεγίστων συγκεντρώσεων των αμινογλυκοσιδών με τις αντίστοιχες τιμές του UCa/UCr κατά τη διάρκεια των ελαχίστων συγκεντρώσεων των



αμινογλυκοσιδών. Τα επίπεδα του  $U_{Ca}/U_{Cr}$  βρέθηκαν να είναι σημαντικά αυξημένα κατά τις μέγιστες συγκεντρώσεις των φαρμάκων και ειδικά, στην ομάδα Α την 3η ημέρα θεραπείας, στην Β ομάδα την 1η, 4η και 7η ημέρα θεραπείας και στην ομάδα Γ την 7η ημέρα θεραπείας (Πίν. 4).

### Απέκκριση Μαγνησίου (FEMg και $UMg/UCr$ )

Σημαντικές μεταβολές στην κλασματική απέκκριση του μαγνησίου (FEMg) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκαν μόνον στην ομάδα Β (γενταμικίνη) (Σχ. 8), ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στις ομάδες Α (αμικασίνη) και Γ (νετιλμικίνη) (Σχ. 7, 9).

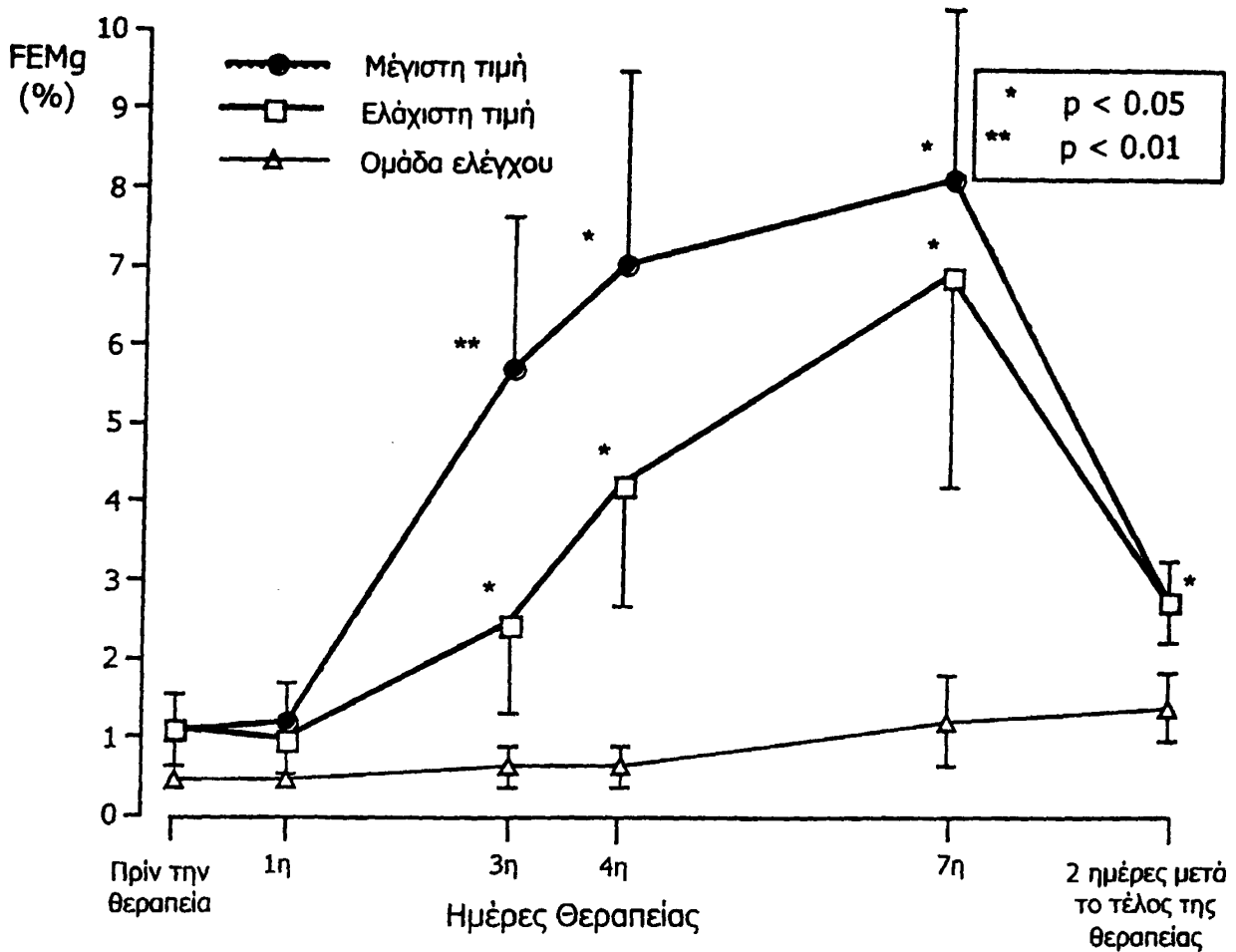


Σχήμα 7. Κλασματική απέκκριση Μαγνησίου (FEMg) στην ομάδα Α (αμικασίνης) των πρόωρων νεογνών, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

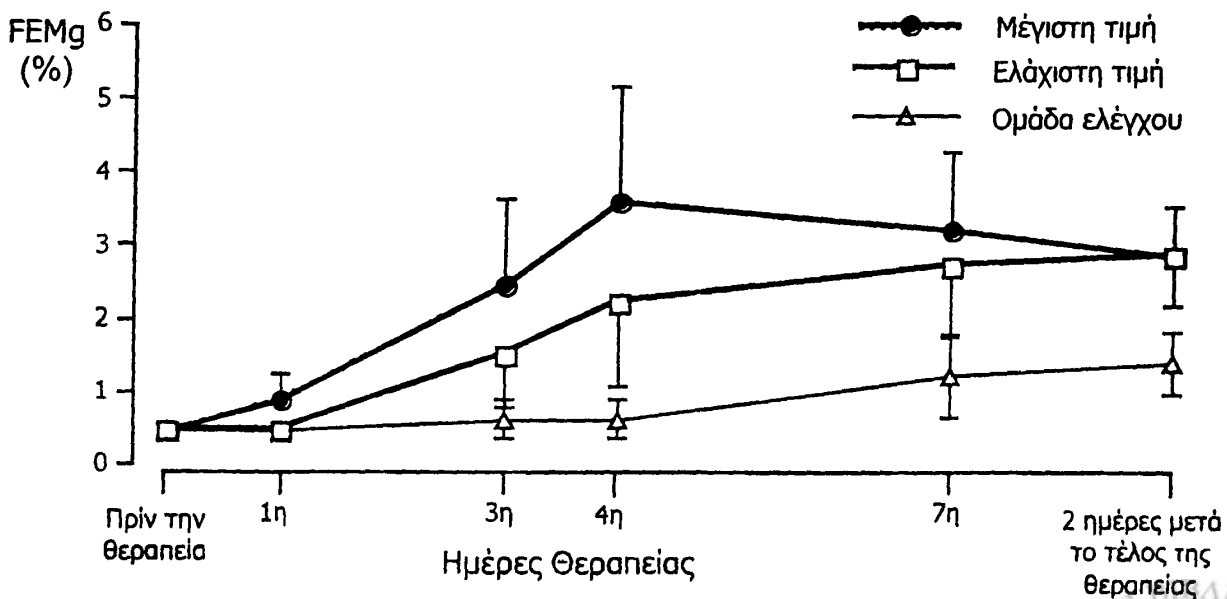
Συγκεκριμένα, στην ομάδα Β (γενταμικίνη) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της FEMg σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου από την 3η έως και την 7η ημέρα θεραπείας σε όλες τις γενόμενες μετρήσεις, τόσο κατά τη διάρκεια των μεγίστων όσο και των ελαχίστων συγκεντρώσεων του φαρμάκου (Σχ. 8).

Μετά τη διακοπή της αγωγής, η μέση τιμή της FEMg στην ομάδα Β μειώθηκε παρέμεινε όμως στατιστικά σημαντικά υψηλότερη από εκείνη των μαρτύρων 48 ώρες μετά τη διακοπή της αγωγής (Σχήμα 8).





Σχήμα 8. Κλασματική απέκκριση Μαγνησίου (FEMg) στην ομάδα Β (γενταμικίνης) των πρόωρων νεογνών, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.



Σχήμα 9. Κλασματική απέκκριση Μαγνησίου (FEMg) στην ομάδα Γ (νετιλμικίνης) των πρόωρων νεογνών, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.



Η FEMg δεν μεταβλήθηκε στατιστικά σημαντικά στην ομάδα ελέγχου κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, ενώ αντίθετα αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά στην ομάδα Β (γεντομικίνης) και στην ομάδα Α (αμικασίνης) κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ειδικά στις μετρήσεις που έγιναν κατά τη διάρκεια των μεγίστων συγκεντρώσεων της γεντομικίνης ( $p = 0.05$ , Πίν. 5).

**Πίνακας 5.** Οι μέσες τιμές ( $\pm$ SEM) της FEMg (%) στα πρόωρα νεογνά πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της αγωγής. Οι μετρήσεις έγιναν κατά τη διάρκεια τόσο των ελαχίστων όσο και των μεγίστων συγκεντρώσεων των αμινογλυκοσιδών στο πλάσμα.

		Ομάδα Α	Ομάδα Β	Ομάδα Γ	Ομάδα Ελέγχου
Πριν την έναρξη της αγωγής		0.4 $\pm$ 0.1	0.4 $\pm$ 0.1	0.5 $\pm$ 0.1	0.5 $\pm$ 0.1
1 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	1.0 $\pm$ 0.5	0.9 $\pm$ 0.4	0.5 $\pm$ 0.1	
	(μέγιστα)	0.6 $\pm$ 0.1	1.2 $\pm$ 0.5	0.9 $\pm$ 0.3	
3 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	1.4 $\pm$ 0.8	2.4 $\pm$ 1.1	1.5 $\pm$ 0.7	0.6 $\pm$ 0.3
	(μέγιστα)	2.0 $\pm$ 0.9	5.7 $\pm$ 1.9*	2.5 $\pm$ 1.2	
4 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	2.6 $\pm$ 1.4	4.5 $\pm$ 1.9	2.2 $\pm$ 1.1	
	(μέγιστα)	2.8 $\pm$ 1.6	7.1 $\pm$ 3.8*	3.6 $\pm$ 1.5	
7 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	1.1 $\pm$ 0.5	6.9 $\pm$ 2.7	2.7 $\pm$ 0.9	1.2 $\pm$ 0.6
	(μέγιστα)	1.5 $\pm$ 0.3	8.1 $\pm$ 3.7	3.2 $\pm$ 1.0	
p	(ελάχιστα)	NS	NS	NS	NS
	(μέγιστα)	0.05	0.05	NS	

**Στατιστική.** (α) Ο αστερίσκος (\* $p < 0.05$ ), αφορά τη συσχέτιση της μέσης τιμής κάθε παραμέτρου κατά τη διάρκεια της μέγιστης συγκέντρωσης των φαρμάκων σε σύγκριση με την ελάχιστη. (β) Η στατιστική σημαντικότητα  $P$ (μέγιστα),  $P$ (ελάχιστα) αφορά τη μεταβολή (αύξηση ή μείωση) κάθε παραμέτρου χωριστά κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε σχέση με τις αρχικές τιμές.

Τέλος, οι τιμές της FEMg στην ομάδα Β (γεντομικίνης) ήταν στατιστικά υψηλότερες κατά την 3η και 4η ημέρα αγωγής όταν οι μετρήσεις γινόταν κατά τη διάρκεια των μεγίστων συγκεντρώσεων της γεντομικίνης, σε σύγκριση με τις μετρήσεις που γινόταν κατά τη διάρκεια των ελαχίστων συγκεντρώσεων (Πίν. 5).

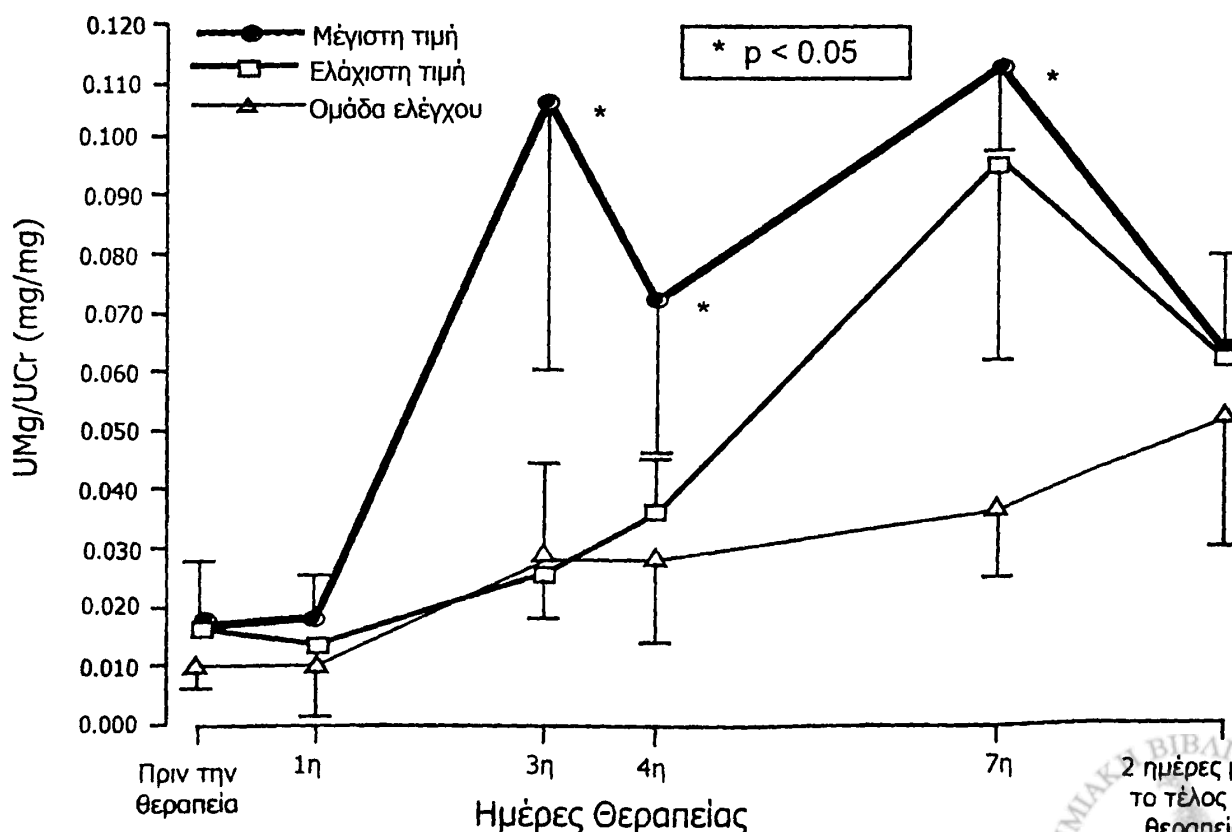
Προσδιορίστηκε επίσης ο λόγος της απέκκρισης του μαγνησίου προς την κρεατινίνη ούρων (UMg/UCr) (Πίν. 6). Σημαντικές μεταβολές του λόγου UMg/UCr παρατηρήθηκαν μόνο στην ομάδα Β (γεντομικίνη) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Σχήμα 10). Συγκεκριμένα, στην ομάδα Β (γεντομικίνη) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση του UMg/UCr από την 3<sup>η</sup> έως και 7<sup>η</sup> ημέρα θεραπείας στις μετρήσεις που έγιναν κατά τη διάρκεια των μεγίστων συγκεντρώσεων του φαρμάκου (Σχήμα 10). Μετά τη διακοπή της αγωγής, η μέση τιμή UMg/UCr μειώθηκε στην ομάδα Β και δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.



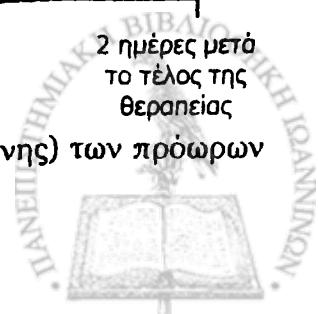
**Πίνακας 6.** Οι μέσες τιμές ( $\pm$ SEM) του UMg/UCr (mg/mg) στα πρόωρα νεογνά πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της αγωγής. Οι μετρήσεις έγιναν κατά τη διάρκεια τόσο των ελαχίστων όσο και των μεγίστων συγκεντρώσεων των αμινογλυκοσιδών στο πλάσμα.

		Ομάδα Α	Ομάδα Β	Ομάδα Γ	Ομάδα Ελέγχου
Πριν την έναρξη της αγωγής		0.06 $\pm$ 0.001	0.017 $\pm$ 0.007	0.011 $\pm$ 0.005	0.011 $\pm$ 0.005
1 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	0.011 $\pm$ 0.004	0.012 $\pm$ 0.005	0.007 $\pm$ 0.002	
	(μέγιστα)	0.010 $\pm$ 0.002	0.018 $\pm$ 0.006	0.015 $\pm$ 0.006	
3 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	0.021 $\pm$ 0.008	0.026 $\pm$ 0.009	0.029 $\pm$ 0.014	0.028 $\pm$ 0.018
	(μέγιστα)	0.028 $\pm$ 0.012	0.108 $\pm$ 0.045*	0.049 $\pm$ 0.024	
4 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	0.041 $\pm$ 0.023	0.035 $\pm$ 0.012	0.041 $\pm$ 0.020	
	(μέγιστα)	0.036 $\pm$ 0.017	0.073 $\pm$ 0.027*	0.069 $\pm$ 0.029	
7 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	0.018 $\pm$ 0.006	0.098 $\pm$ 0.035	0.060 $\pm$ 0.015	0.036 $\pm$ 0.013
	(μέγιστα)	0.024 $\pm$ 0.010	0.114 $\pm$ 0.035	0.067 $\pm$ 0.018	
P	(ελάχιστα)	NS	NS	NS	NS
	(μέγιστα)	NS	0.05	NS	

**Στατιστική.** Ο αστερίσκος (\* $p < 0.05$ ), αφορά τη συσχέτιση της μέσης τιμής κάθε παραμέτρου κατά τη διάρκεια της μέγιστης συκέντρωσης των φαρμάκων σε σύγκριση με την ελάχιστη. (β) Η στατιστική σημαντικότητα  $P$ (μέγιστα),  $P$ (ελάχιστα) αφορά τη μεταβολή (αύξηση ή μείωση) κάθε παραμέτρου χωριστά κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε σχέση με τις αρχικές τιμές.



**Σχήμα 10.** Απέκκριση Μαγνησίου (UMg/UCr) στην ομάδα Β (γενταμικίνης) των πρόωρων νεογνών, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.



### **Κλασματική απέκκριση Καλίου (FEK)**

Σημαντικές μεταβολές στην FEK δεν παρατηρήθηκε σε καμμία από τις ομάδες A, B, Γ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Η κλασματική απέκκριση του καλίου μειώθηκε στατιστικά σημαντικά εντός της πρώτης εβδομάδος ζωής τόσο στην ομάδα ελέγχου όσο και στις ομάδες B (γενταμικίνης) και Γ (αμικασίνης) (Πίν. 7,  $p < 0.05$ ). Εξαιρέση αποτέλεσε η ομάδα A στην οποία δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της FEK κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (Πίν. 7,  $p = NS$ ).

Προ της αγωγής η FEK ήταν  $24.9 \pm 2.9$ ,  $21.2 \pm 1.3$ ,  $28.4 \pm 5.6$  και  $25.5 \pm 3$  στις ομάδες A, B, Γ και ελέγχου αντίστοιχο (Πίν. 7). Την 7η ημέρα ογωγής οι τιμές FEK ήταν  $21.3 \pm 2.8$ ,  $17.4 \pm 5.1$ ,  $18.9 \pm 4.5$  στις ομάδες A, B, Γ αντίστοιχα στις μετρήσεις που γινόταν κατά τη διάρκεια των μεγίστων συγκεντρώσεων των αμινογλυκοσιδών. Η αντίστοιχη τιμή στα νεογνά της ομάδας ελέγχου ήταν  $14.3 \pm 2.5$  (Πίν. 7).

### **Κλασματική απέκκριση Φωσφόρου (FEP)**

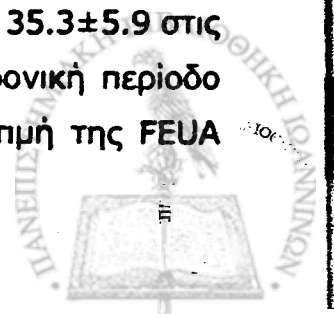
Σημαντικές μεταβολές στην FEP δεν παρατηρήθηκαν σε καμμία από τις ομάδες A, B, Γ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Πίν. 7).

- Πριν την έναρξη της θεραπείας, η κλασματική απέκκριση του φωσφόρου ήταν  $3.4 \pm 2.3$ ,  $3.4 \pm 1.7$ ,  $6.4 \pm 3.6$  και  $4.8 \pm 2.4$  στις ομάδες A, B, Γ και μαρτύρων αντίστοιχα (Πίν. 7). Την 7η ημέρα θεραπείας οι μέσες τιμές FEP ήταν  $12.6 \pm 3$ ,  $13.3 \pm 7.1$  και  $8.1 \pm 2.3$  στις ομάδες A, B και Γ αντίστοιχα στις μετρήσεις που γινόταν κατά τη χρονική περίοδο των μεγίστων συγκεντρώσεων των αμινογλυκοσιδών. Η αντίστοιχη τιμή στα νεογνά της ομάδας ελέγχου ήταν  $9.9 \pm 2.6$  (Πίν. 7). Προσδιορίστηκε επίσης η **επαναρρόφηση του φωσφόρου (TRP)** από τον τύπο  $1 - FEP\%$  (Πίν. 8). Σημαντικές μεταβολές στην TRP δεν παρατηρήθηκε σε καμμία απ' τις ομάδες A, B, Γ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

### **Κλασματική απέκκριση Ουρικού οξέως (FEUA)**

Σημαντικές μεταβολές στην FEUA δεν παρατηρήθηκαν σε καμμία από τις τρεις ομάδες A, B, Γ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Πίν. 7).

Πριν την έναρξη της θεραπείας, η μέση τιμή της FEUA ήταν  $27.7 \pm 6.2$ ,  $40.1 \pm 2.8$ ,  $45.7 \pm 7.5$  και  $39.3 \pm 8.5$  στις ομάδες A, B, Γ και ελέγχου αντίστοιχα. Την 7η ημέρα θεραπείας οι μέσες τιμές της FEUA ήταν  $35.8 \pm 5.6$ ,  $38.7 \pm 8.0$  και  $35.3 \pm 5.9$  στις ομάδες A, B και Γ αντίστοιχα στις μετρήσεις που γινόταν κατά τη χρονική περίοδο των μεγίστων συγκεντρώσεων των αμινογλυκοσιδών. Η αντίστοιχη τιμή της FEUA στα νεογνά της ομάδας ελέγχου ήταν  $24.1 \pm 3.8$  (Πίν. 7).



**Πίνακας 7.** Οι μέσες τιμές ( $\pm$ SEM) των FEUA, FEK και FEP στα πρόωρα νεογνά πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της αγωγής. Οι μετρήσεις έγιναν κατά τη διάρκεια τόσο των ελάχιστων όσο και των μέγιστων συγκεντρώσεων των αμινογλυκοσιδίων στο πλάσμα.

Ομάδα	Πριν την έναρξη της θεραπείας	1 <sup>η</sup> ημέρα		3 <sup>η</sup> ημέρα		4 <sup>η</sup> ημέρα		7 <sup>η</sup> ημέρα		P
		(ελάχιστα)	(μέγιστα)	(ελάχιστα)	(μέγιστα)	(ελάχιστα)	(μέγιστα)	(ελάχιστα)	(μέγιστα)	
FEUA (%)	A	27.7 $\pm$ 6.2	43.4 $\pm$ 6.6	30.8 $\pm$ 3.8	38.7 $\pm$ 5.8	33.8 $\pm$ 7.5	35.9 $\pm$ 6.5	30.6 $\pm$ 4.6	35.8 $\pm$ 5.6*	NS
	B	40.1 $\pm$ 2.8	46.1 $\pm$ 6.3	46.5 $\pm$ 8.4	49.2 $\pm$ 7.1	42.5 $\pm$ 8.7	41.1 $\pm$ 6.2	31.1 $\pm$ 5.4	38.7 $\pm$ 8.0*	NS
	Γ	45.7 $\pm$ 7.5	51.2 $\pm$ 8.2	49.2 $\pm$ 7.5	52.3 $\pm$ 7.3	39.8 $\pm$ 7.3	50.3 $\pm$ 6.3	30.6 $\pm$ 4.8	35.3 $\pm$ 5.9**	NS
Ομάδα ελέγχου	39.3 $\pm$ 8.5		32.9 $\pm$ 5.8		24.1 $\pm$ 3.5					NS
FEK (%)	A	24.9 $\pm$ 5.6	31.6 $\pm$ 6.9	25.1 $\pm$ 5.3	21.4 $\pm$ 3.6	24.8 $\pm$ 4.7	22.3 $\pm$ 4.4	15.1 $\pm$ 1.9	21.3 $\pm$ 2.9	NS
	B	21.2 $\pm$ 3.0	28.1 $\pm$ 4.0	21.5 $\pm$ 4.3	24.4 $\pm$ 4.7	12.8 $\pm$ 1.5	17.1 $\pm$ 2.4*	10.3 $\pm$ 1.6	17.4 $\pm$ 5.1	NS
	Γ	28.4 $\pm$ 5.6	39.6 $\pm$ 4.8	34.5 $\pm$ 6.2	26.1 $\pm$ 4.1	20.9 $\pm$ 4.1	23.2 $\pm$ 4.3	16.9 $\pm$ 4.8	18.9 $\pm$ 4.5	0.01
Ομάδα ελέγχου	25.5 $\pm$ 3.0		16.2 $\pm$ 4.4		14.3 $\pm$ 2.5					0.01
FEP (%)	A	3.4 $\pm$ 2.3	8.8 $\pm$ 4.7	17.6 $\pm$ 6.3	20.0 $\pm$ 6.3	24.3 $\pm$ 6.6	19.9 $\pm$ 5.2	13.9 $\pm$ 4.8	12.6 $\pm$ 3.0	0.05
	B	3.4 $\pm$ 1.7	11.5 $\pm$ 5.2	15.3 $\pm$ 6.7	11.1 $\pm$ 4.9	13.8 $\pm$ 5.7	11.3 $\pm$ 4.6	6.7 $\pm$ 3.3	13.3 $\pm$ 7.1	NS
	Γ	6.4 $\pm$ 3.6	16.1 $\pm$ 7.9	26.6 $\pm$ 8.6	23.4 $\pm$ 6.6	23.3 $\pm$ 6.0	17.7 $\pm$ 4.7	8.1 $\pm$ 2.8	8.1 $\pm$ 2.3	NS
Ομάδα ελέγχου	4.8 $\pm$ 2.4		10.4 $\pm$ 3.5		9.9 $\pm$ 2.6					NS

**Στατιστική.**

(α) Οι αστερίσκοι (\* $p$ <0.05, \*\* $p$ <0.01), αφορούν τη συσχέτιση της μέσης τιμής κάθε παραμέτρου κατά τη διάρκεια της μέγιστης συγκέντρωσης των φαρμάκων σε σύγκριση με την ελάχιστη.

(β) Η στατιστική σημαντικότητα  $P$ (ελάχιστα),  $P$ (μέγιστα),  $P$ (ελάχιστα) αφορά τη μεταβολή (αύξηση ή μείωση) κάθε παραμέτρου χωριστά κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε σχέση με τις αρχικές τιμές.

Την 7η ημέρα θεραπείας παρατηρήθηκε και στις τρεις ομάδες ασθενών μια αύξηση στη FEUA στις μετρήσεις που έγιναν κατά τη διάρκεια των *μεγίστων επιπέδων* και των τριών αμινογλυκοσιδών, σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μετρήσεις κατά τη διάρκεια των *ελαχίστων επιπέδων* (Πίν. 7).

**Πίνακας 8.** Οι μέσες τιμές ( $\pm$ SEM) της επαναρρόφησης του φωσφόρου (TRP) στο πρόωρο νεογνό πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της αγωγής. Οι μετρήσεις έγιναν κατά τη διάρκεια τόσο των ελαχίστων όσο και των μεγίστων συγκεντρώσεων των αμινογλυκοσιδών στο πλάσμα.

		Ομάδα Α	Ομάδα Β	Ομάδα Γ	Ομάδα Ελέγχου
Πριν την έναρξη της αγωγής		96.6 $\pm$ 2.3	96.6 $\pm$ 1.7	93.6 $\pm$ 3.6	95.2 $\pm$ 2.4
1 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	91.2 $\pm$ 4.7	89.5 $\pm$ 5.2	83.9 $\pm$ 7.9	
	(μέγιστα)	87.3 $\pm$ 5.2	93.4 $\pm$ 3.1	89.2 $\pm$ 4.2	
3 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	82.4 $\pm$ 6.3	84.7 $\pm$ 6.7	73.4 $\pm$ 8.6	89.6 $\pm$ 3.5
	(μέγιστα)	80.0 $\pm$ 6.3	88.9 $\pm$ 4.9	76.6 $\pm$ 6.6	
4 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	75.7 $\pm$ 6.6	86.2 $\pm$ 5.7	76.7 $\pm$ 6.0	
	(μέγιστα)	81.9 $\pm$ 5.2	88.7 $\pm$ 4.6	82.3 $\pm$ 4.7	
7 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	86.1 $\pm$ 4.8	93.3 $\pm$ 3.3	91.9 $\pm$ 2.8	90.1 $\pm$ 2.6
	(μέγιστα)	87.4 $\pm$ 3.0	86.7 $\pm$ 7.1	91.9 $\pm$ 2.3	
p	(ελάχιστα)	0.05	NS	NS	NS
	(μέγιστα)	NS	NS	NS	

Στατιστική. Η στατιστική σημαντικότητα  $P$ (μέγιστα),  $P$ (ελάχιστα) αφορά τη μεταβολή (αύξηση ή μείωση) κάθε παραμέτρου χωριστά κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε σχέση με τις αρχικές τιμές.

### ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΤΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ FENa, UCa/UCr, FEMg και UMg/UCr

Έγινε συσχέτιση των μεταβολών των παραμέτρων που εμφάνισαν σημαντικές διαταροχές κατά τη διάρκεια της μελέτης, δηλαδή των FENa, UCa/UCr, FEMg και UMg/UCr.

Ο συντελεστής συσχέτισης μεταξύ των μεταβολών των τιμών των παραπάνω παραμέτρων σε κάθε μια από τις τρεις ομάδες ασθενών, καθώς και της ομάδας ελέγχου εμφανίζεται στον πίνακα 9.



**Πίνακας 9.** Η σημαντικότητα ( $p$ ) του συντελεστή συσχέτισης (correlation coefficient) μεταξύ των τιμών των FENa, FEMg, UMg/UCr και UCa/UCr σε κάθε μία από τις 4 ομάδες των πρόωρων νεογνών κατά τη διάρκεια της μελέτης ( $n$  = αριθμός των τιμών που εξετάστηκαν).

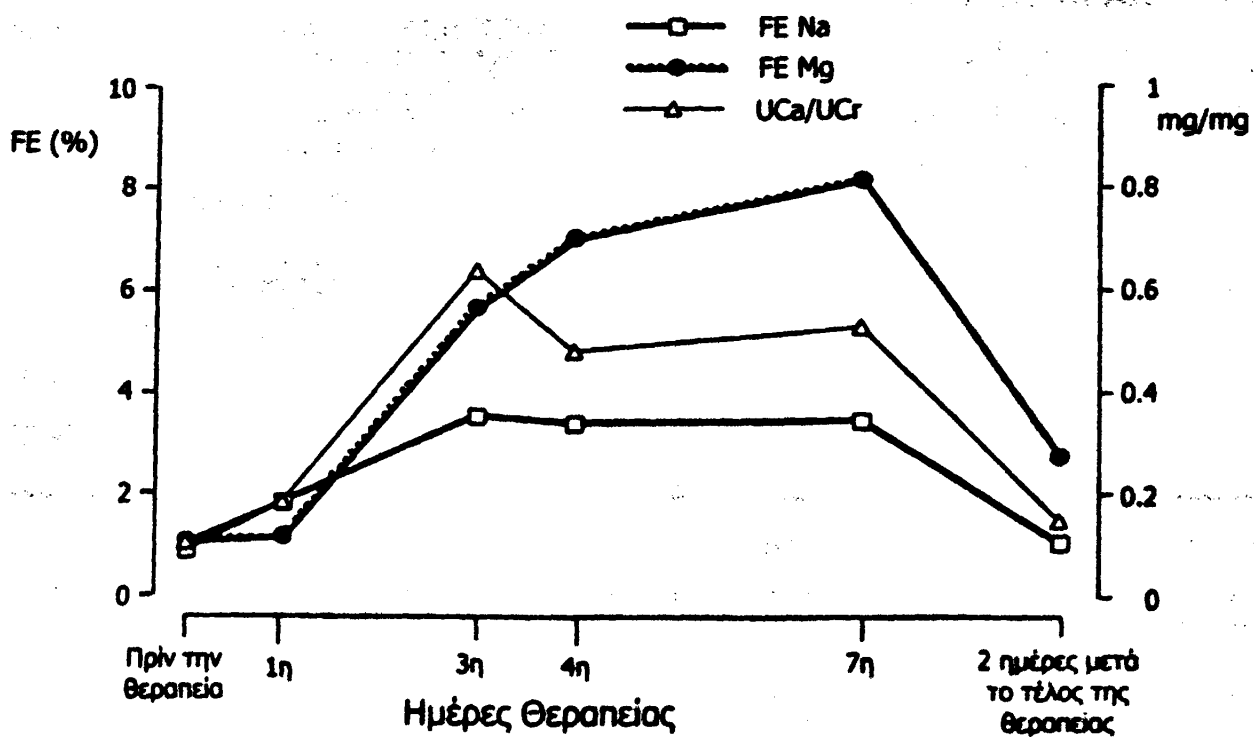
Ομάδα	n	FeNa vs FeMg	FeNa vs UCa/UCr	FeMg vs UCa/UCr	FeNa vs UMg/UCr	UCa/UCr vs UMg/UCr
A (Αμικασίνη)	89	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.01$
B (Γενταμικίνη)	90	$p < 0.0001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$
Γ (Νετιλμικίνη)	90	NS	$p < 0.001$	$p < 0.01$	NS	$p < 0.01$
Ομάδα ελέγχου	40	NS	NS	$p < 0.001$	NS	$p < 0.01$

Παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της απέκκρισης του μαγνησίου (FEMg, UMg/UCr) και του ασβεστίου (UCa/UCr) και στις τέσσερις ομάδες ( $p < 0.001$  και  $p < 0.01$ ), ως επίσης και μεταξύ της απέκκρισης του νατρίου (FENa) και του ασβεστίου (UCa/UCr) στις ομάδες A, B και Γ ( $p < 0.001$ ), και τέλος μεταξύ των FENa και FEMg καθώς και του UMg/UCr στις ομάδες A και B ( $p < 0.001$  και  $p < 0.0001$  αντίστοιχα).

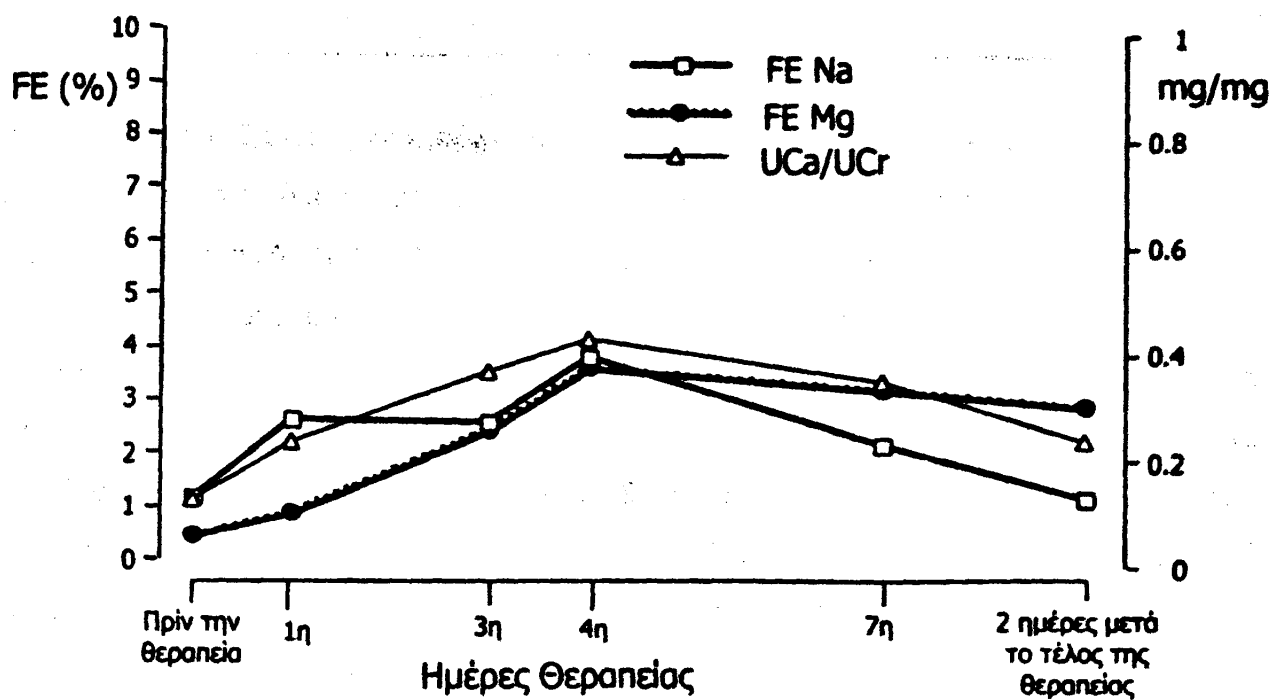
Τα παραπάνω αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Αμικασίνη και Γενταμικίνη υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των διαταραχών που παρατηρήθηκαν στην απέκκριση του νατρίου (FENa), του ασβεστίου (UCa/UCr) και του μαγνησίου (FEMg και UMg/UCr). Αντίθετα, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Νετιλμικίνη υπήρχε σημαντική συσχέτιση μόνο μεταξύ των διαταραχών της FENa και του ηλικίου UCa/UCr.

Στα σχήματα 11 και 12 παρουσιάζεται συγκριτικά η εικόνα των μεταβολών των παραμέτρων FENa, FEMg και UCa/UCr στις ομάδες B (γενταμικίνης) και Γ (νετιλμικίνης) (στις οποίες παρατηρήθηκαν και οι σημαντικότερες διαταραχές). Οι τιμές αφορούν τις μετρήσεις που έγιναν κατά τις μέγιστες συγκεντρώσεις (peak levels) των φαρμάκων στο αίμα.

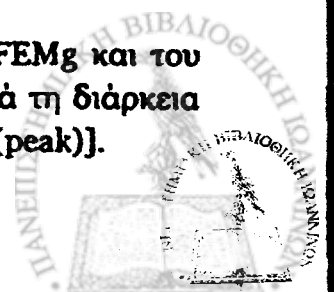




Σχήμα 11. Συγκριτική απεικόνιση των μεταβολών των παραμέτρων FENa, FEMg και του UCa/UCr στην ομάδα Β (γενταμικίνη) των πρόωρων νεογνών κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης [μετρήσεις κατά τις μέγιστες συγκεντρώσεις (peak)].



Σχήμα 12. Συγκριτική απεικόνιση των μεταβολών των παραμέτρων FENa, FEMg και του UCa/UCr στην ομάδα Γ (νεπλιμικίνη) των πρόωρων νεογνών κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης [μετρήσεις κατά τις μέγιστες συγκεντρώσεις (peak)].



## ΕΠΙΠΕΔΑ ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗΣ ΟΡΟΥ

Πριν την έναρξη της θεραπείας δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στις μέσες τιμές της κρεατινίνης πλάσματος μεταξύ των τριών ομάδων Α, Β, Γ και της ομάδας ελέγχου (Πίν. 10).

**Πίνακας 10.** Οι μέσες τιμές (mg/dl±SD) των επιπέδων της κρεατινίνης ορού για τις 3 ομάδες των πρόωρων νεογνών που μελετήθηκαν (Α, Β και Γ), καθώς και οι αντίστοιχες τιμές της ομάδας ελέγχου.

Ημέρες Αγωγής	Ομάδα Α	Ομάδα Β	Ομάδα Γ	Ομάδα ελέγχου
Πριν την έναρξη της αγωγής	0.94±0.04	1.02±0.09	1.01±0.07	1.10±0.08
1η ημέρα	1.10±0.09	1.17±0.09	1.17±0.04	
3η ημέρα	1.06±0.10	1.17±0.14	1.09±0.04	0.93±0.07
4η ημέρα	1.04±0.12	1.04±0.08	1.02±0.04	
7η ημέρα	0.90±0.12	0.91±0.09	0.94±0.06	0.87±0.08
2 ημ. μετά την διακοπή	0.84±0.12	0.88±0.07	0.93±0.09	0.77±0.09
Στατιστική	p=NS	p=NS	p = NS	p < 0.05

Στην ομάδα ελέγχου η μέση κρεατινίνη πλάσματος μειώθηκε στατιστικά σημαντικά κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης και τα επίπεδα της κρεατινίνης είχαν μια πτωτική τάση σ' όλα τα νεογνά ( $p < 0.05$ ) (Πίν. 10). Αντίστοιχη μείωση της μέσης κρεατινίνης πλάσματος δεν παρατηρήθηκε σε καμία από τις τρεις ομάδες νεογνών Α, Β και Γ που έπαιρναν αμινογλυκοσίδες (Πίν. 10,  $p=NS$ ). Επιπλέον δε, σε 8 από τα 30 νεογνά των ομάδων Α, Β και Γ (3 νεογνά από την ομάδα Α, 3 νεογνά από την ομάδα Β και 2 νεογνά από την ομάδα Γ) η κρεατινίνη αυξήθηκε και είχε μέση τιμή  $1.27\pm 0.07$  mg/dl την 7η ημέρα θεραπείας σε σύγκριση με  $0.87\pm 0.08$  mg/dl της ομάδας των μαρτύρων ( $p < 0.01$ ). Παρέμεινε δε αυξημένη στα νεογνά αυτά και κατά τις μετρήσεις δύο ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Οι τιμές επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα εντός 7 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας.



## ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΟΥΡΩΝ

Συνολικά πέντε από τα 30 νεογνά των ομάδων Α, Β και Γ (1 από την ομάδα Α, 2 από την ομάδα Β και 2 από την ομάδα Γ) εμφάνισαν παθολογικά ευρήματα από τις αναλύσεις που γίνονταν σε δείγματα ούρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας και συνίσταντο σε αιματουρία, πρωτεϊνουρία ή κυλινδρουρία. Συγκεκριμένα, από τα 5 αυτά νεογνά, τα δύο εμφάνισαν μόνο μικροσκοπική αιματουρία, δύο συνδυασμό μικροσκοπικής αιματουρίας και ηπίου βαθμού πρωτεϊνουρίας σε ορισμένα δείγματα ούρων και ένα νεογνό εμφάνισε επιπλέον παρουσία υελοκοκκοδών κυλινδρων. Δύο εκ των νεογνών ουτών (ένα με μικροσκοπική αιματουρία της ομάδας Α και ένα με αιματουρία, πρωτεϊνουρία και κυλινδρουρία της ομάδας Γ) είχαν εμφανίσει μέτρια αυξημένα επίπεδα ορού αμικασίνης και νετιλμικίνης αντιστοίχως.

Οι παθολογικές αναλύσεις ούρων παρατηρήθηκαν κυρίως στα νεογνά στα οποία η κρεατινίνη ορού δεν ακολούθησε την αναμενόμενη φυσιολογική πτώση κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Συγκεκριμένα, τρία από τα 8 νεογνά (ένα από κάθε ομάδα) (37%) στα οποία η κρεατινίνη ορού δεν ελαττώθηκε κατά το διάστημα της παρακολούθησης, είχαν παθολογική ανάλυση ούρων. Αντίθετα, μόνον δύο από τα 22 (9%) νεογνά των ομάδων Α, Β και Γ στα οποία η κρεατινίνη μειώθηκε φυσιολογικά είχαν παρόμοιες διαταραχές στην ανάλυση ούρων.

Σε κανένα από τα νεογνά της ομάδας ελέγχου δεν παρατηρήθηκαν παθολογικά ευρήματα στις αναλύσεις ούρων.





## ΤΕΛΕΙΟΜΗΝΑ ΝΕΟΓΝΑ

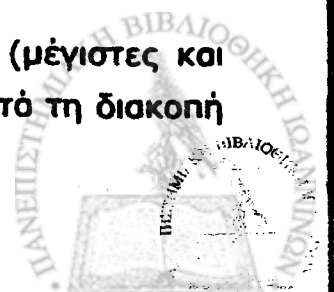
Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ηλικία κύησης και στο βάρος γέννησης μεταξύ των νεογνών των τεσσάρων ομάδων.

Η μέση ηλικία κυήσεως των νεογνών των ομάδων Α, Β, Γ και των μαρτύρων ήταν  $39.3 \pm 1.5$  εβδομάδες,  $39.3 \pm 0.5$  εβδομάδες,  $39.5 \pm 1$  εβδομάδες και  $39.2 \pm 1.3$  εβδομάδες αντίστοιχα. Το μέσο βάρος γέννησης των νεογνών ήταν  $3.4 \pm 0.6$  Kg,  $3.4 \pm 0.5$  Kg, και  $3.3 \pm 0.4$  Kg για τα νεογνά των ομάδων Α, Β, και Γ αντίστοιχα. Το μέσο βάρος των νεογνών της ομάδας ελέγχου ήταν  $3.3 \pm 0.5$  Kg.

Σε όλα τα νεογνά, η αγωγή με αμινογλυκοσίδες άρχισε εντός του πρώτου εικοσιτετραώρου ζωής και διήρκεσε 7 ημέρες. Εξαιρεση αποτέλεσαν δύο νεογνά, ένα της ομάδας Α και ένα της ομάδας Γ που πήραν αγωγή για 5 και 10 ημέρες αντίστοιχα. Μικροβιακή λοίμωξη κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης τεκμηριώθηκε σε δύο νεογνά (θετική καλλιέργεια εγκεφαλονωτιαίου υγρού) εκ των οποίων ένα ανήκε στην ομάδα Α και ένα στην ομάδα Γ. Δεν υπήρξαν διαφορές στην έναρξη της εντερικής σίτισης με τροποποιημένο γάλα αγελάδος μεταξύ των τεσσάρων ομάδων και όλα τα νεογνά είχαν πλήρη εντερική σίτιση μετά το δεύτερο εικοσιτετράωρο ζωής.

## ΕΠΙΠΕΔΑ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΩΝ

Οι μέσες τιμές των επιπέδων των τριών αμινογλυκοσιδών (μέγιστες και ελάχιστες) σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας καθώς και 48 ώρες μετά τη διακοπή της θεραπείας φαίνονται στον Πίνακα 11.



**Πίνακας 11.** Οι μέσες τιμές των τριών αμινογλυκοσιδών (μg/ml±SEM, μέγιστα και ελάχιστα επίπεδα) κατά τη διάρκεια της αγωγής στα τελειόμηνα νεογνά.

Ημέρες αγωγής		1 <sup>η</sup>	3 <sup>η</sup>	4 <sup>η</sup>	7 <sup>η</sup>	2 ημέρες μετά την διακοπή της αγωγής
Αμικασίνη	(μέγιστα)	23.9±1.3	27.6±2.4	26.6±2.1	21.4±2.1	0.8±0.2
	(ελάχιστα)	6.2±1.0	8.1±1.7	8.4±1.6	3.4±0.6	
Γενταμικίνη	(μέγιστα)	5.0±0.6	6.9±0.7	6.7±0.6	6.3±0.5	0.3±0.03
	(ελάχιστα)	1.7±0.2	1.8±0.2	1.4±0.2	1.3±0.2	
Νετιλμικίνη	(μέγιστα)	6.1±0.6	7.1±0.7	7.0±0.5	6.4±0.9	0.3±0.04
	(ελάχιστα)	1.2±0.2	1.3±0.2	1.5±0.2	1.3±0.3	

Όλες οι τιμές των επιπέδων (μέγιστες και ελάχιστες) ήταν εντός των θεραπευτικών ορίων σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Εξαιρέση αποτέλεσαν τρία νεογνά της ομάδας Α που εμφάνισαν μια παροδική αύξηση είτε στα μέγιστα είτε στα ελάχιστα επίπεδα. Σημειώνεται ότι ένα νεογνό της ομάδας Β εμφάνισε πολύ υψηλά επίπεδα γενταμικίνης μετά την 4η ημέρα θεραπείας και αποκλείστηκε από την περαιτέρω μελέτη.

### ΝΕΦΡΙΚΗ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Σημαντικές μεταβολές της νεφρικής σωληναριακής λειτουργίας κατά τη διάρκεια θεραπείας με αμινογλυκοσίδες στα τελειόμηνα νεογνά παρατηρήθηκαν μόνο στην ομάδα Β (γενταμικίνη). Αυτές αφορούσαν κατά κύριο λόγο την απέκκριση του νατρίου (FENa) και του ασβεστίου (UCa/UCr) και σε μικρότερο βαθμό την απέκκριση του Mg (FEMg), του P (FEP) και του K (FEK).

Αντίθετα στις ομάδες Α (αμικασίνη) και Γ (νετιλμικίνη) δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές σε καμιά από τις νεφρικές λειτουργικές παραμέτρους που μετρήθηκαν.

#### Κλασματική απέκκριση Νατρίου (FENa)

Η κλασματική απέκκριση νατρίου (FENa) πριν την έναρξη της θεραπείας δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των τεσσάρων ομάδων και η μέση τιμή ήταν 0.6±0.1, 0.4±0.1, 0.5±0.1 και 0.6±0.1 για τις ομάδες Α, Β, Γ και της ομάδας ελέγχου αντίστοιχα (Πίν. 12).



**Πίνακας 12.** Οι μέσες τιμές ( $\pm$ SEM) των επιπέδων της FENa στο τελειόμηνα νεογνό πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της αγωγής. Οι μετρήσεις έγιναν κατά τη διάρκεια τόσο των ελαχίστων όσο και των μεγίστων συγκεντρώσεων των αμινογλυκοσιδών στο πλάσμα.

		Ομάδα Α	Ομάδα Β	Ομάδα Γ	Ομάδα Ελέγχου
Πριν την έναρξη της αγωγής		0.6 $\pm$ 0.1	0.4 $\pm$ 0.1	0.5 $\pm$ 0.1	0.6 $\pm$ 0.1
1 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	0.6 $\pm$ 0.1	0.4 $\pm$ 0.1	0.4 $\pm$ 0.1	
	(μέγιστα)	0.7 $\pm$ 0.1	0.7 $\pm$ 0.1*	0.7 $\pm$ 0.2*	
3 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	0.4 $\pm$ 0.1	0.8 $\pm$ 0.1	0.4 $\pm$ 0.1	0.4 $\pm$ 0.1
	(μέγιστα)	1.2 $\pm$ 0.4*	1.2 $\pm$ 0.2*	0.6 $\pm$ 0.1*	
4 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	0.4 $\pm$ 0.1	0.8 $\pm$ 0.1	0.5 $\pm$ 0.1	
	(μέγιστα)	0.4 $\pm$ 0.1	1.4 $\pm$ 0.2*	0.7 $\pm$ 0.1	
7 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	0.5 $\pm$ 0.1	1.1 $\pm$ 0.3	0.6 $\pm$ 0.1	0.3 $\pm$ 0.03
	(μέγιστα)	0.5 $\pm$ 0.1	1.4 $\pm$ 0.3*	0.6 $\pm$ 0.2	
P	(ελάχιστα)	NS	0.05	NS	NS
	(μέγιστα)	NS	0.01	NS	

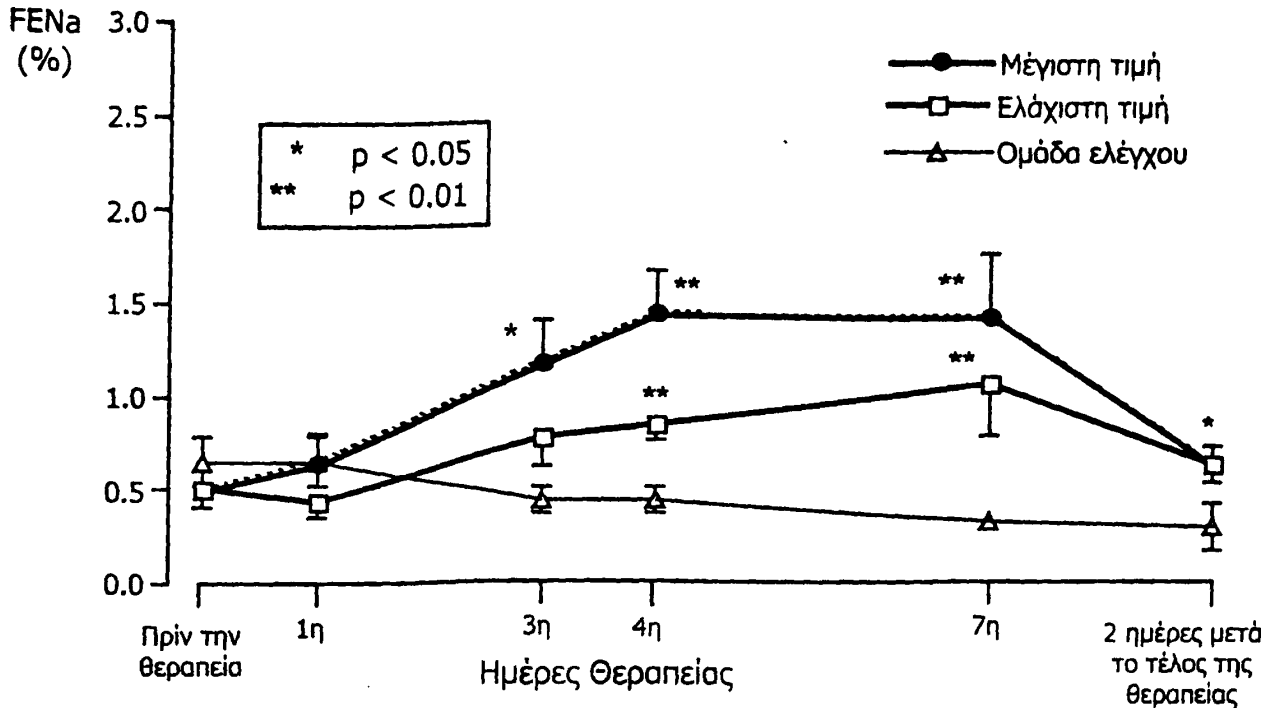
**Στατιστική.** (α) Οι αστερισκοί (\* $p$ <0.05), αφορούν τη συσχέτιση της μέσης τιμής κάθε παραμέτρου κατά τη διάρκεια της μέγιστης συγκέντρωσης των φαρμάκων σε σύγκριση με την ελάχιστη.  
(β) Η στατιστική σημαντικότητα  $P$ (μέγιστα),  $P$ (ελάχιστα) αφορά τη μεταβολή (αύξηση ή μείωση) κάθε παραμέτρου χωριστά κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε σχέση με τις αρχικές τιμές.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας η FENa αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά στην ομάδα Β (γενταμικίνη) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, τόσο μεν στις μετρήσεις που γινόταν στο ελάχιστο επίπεδο της γενταμικίνης, ακόμη περισσότερο δε στις μετρήσεις που γινόταν στο μέγιστο επίπεδο του φαρμάκου (Σχ. 13). Οι μέσες τιμές της FENa στην ομάδα Β μειώθηκαν μετά τη διακοπή της θεραπείας αλλά παρέμειναν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με την ομάδα ελέγχου δύο ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας (Πιν. 13).

**Πίνακας 13.** Οι μέσες τιμές των παραμέτρων για τις 3 ομάδες των τελειόμηινων νεογνών που μελετήθηκαν (Α, Β και Γ) 2 ημέρες μετά την διακοπή της θεραπείας, καθώς και οι αντίστοιχες τιμές της ομάδας ελέγχου.

	Ομάδα Α	Ομάδα Β	Ομάδα Γ	Ομάδα Ελέγχου
FENa (%)	0.3 $\pm$ 0.1	0.6 $\pm$ 0.1*	0.3 $\pm$ 0.1	0.3 $\pm$ 0.1
FEMg (%)	0.8 $\pm$ 0.3	1.9 $\pm$ 0.5	1.2 $\pm$ 0.3	1.2 $\pm$ 0.4
UCa/UCr (mg/mg)	0.07 $\pm$ 0.02	0.12 $\pm$ 0.03*	0.11 $\pm$ 0.02*	0.06 $\pm$ 0.01
FEUA (%)	19.7 $\pm$ 2.0	24.3 $\pm$ 3.0	16.7 $\pm$ 1.8	20.9 $\pm$ 3.2
FEK (%)	11.0 $\pm$ 1.6	14.9 $\pm$ 1.2*	8.9 $\pm$ 1.3	11.3 $\pm$ 1.9
FEP (%)	16.5 $\pm$ 1.9	23.7 $\pm$ 4.8*	6.6 $\pm$ 1.2	14.6 $\pm$ 2.7

Η στατιστική σημαντικότητα \*  $p$ <0.05 αφορά τη συσχέτιση των παραμέτρων μεταξύ των ομάδων Α, Β, Γ σε σύγκριση με τις αντίστοιχες τιμές των παραμέτρων της ομάδας ελέγχου.



**Σχήμα 13.** Κλασματική απέκκριση Na (FENa) στην ομάδα Β (γενταμικίνης) των τελειόμηνων νεογνών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Σε σχέση με τις αρχικές, πριν την έναρξη της θεραπείας τιμές, η FENa αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά στην ομάδα Β (γενταμικίνη) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και η μέση τιμή της FENa ανυψώθηκε από  $0.4 \pm 0.1$  την 1η ημέρα σε  $1.1 \pm 0.3$  (ελάχιστα) και  $1.4 \pm 0.3$  (μέγιστα) την 7η ημέρα αγωγής με γενταμικίνη ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ , αντίστοιχα) (Πίν. 12). Στην ίδια ομάδα διαπιστώθηκε ότι οι τιμές της FENa στις μετρήσεις που γινόταν κατά τις μέγιστες συγκεντρώσεις της γενταμικίνης ήταν σημαντικά υψηλότερες από τις αντίστοιχες τιμές κατά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις (Πίν. 12).

#### Απέκκριση Ασβεστίου (UCa/UCr)

Η απέκκριση του ασβεστίου (UCa/UCr) δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά πριν την έναρξη της αγωγής μεταξύ των τεσσάρων ομάδων και η μέση τιμή ήταν  $0.07 \pm 0.01$ ,  $0.05 \pm 0.01$ ,  $0.07 \pm 0.02$  και  $0.06 \pm 0.02$  στις ομάδες Α, Β, Γ και την ομάδα ελέγχου αντίστοιχα (Πίν. 14).

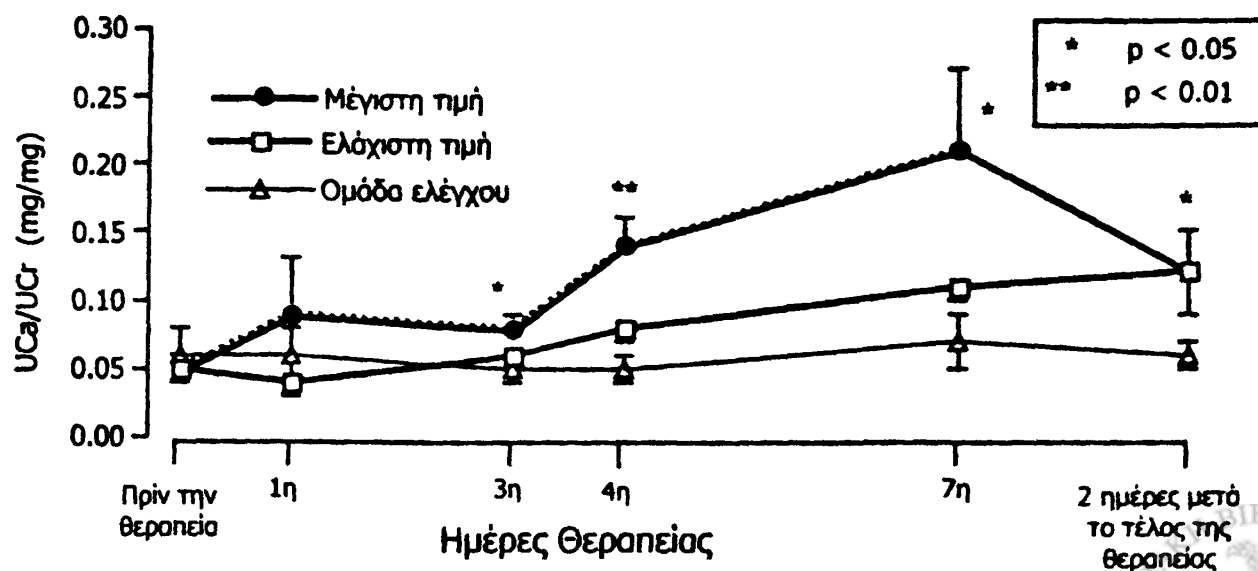


**Πίνακας 14.** Οι μέσες τιμές ( $\pm$ SEM) της UCa/UCr (mg/mg) στα τελειόμηνα νεογνά πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της αγωγής. Οι μετρήσεις έγιναν κατά τη διάρκεια τόσο των ελαχίστων όσο και των μεγίστων συγκεντρώσεων των αμινογλυκοσιδών στο πλάσμα.

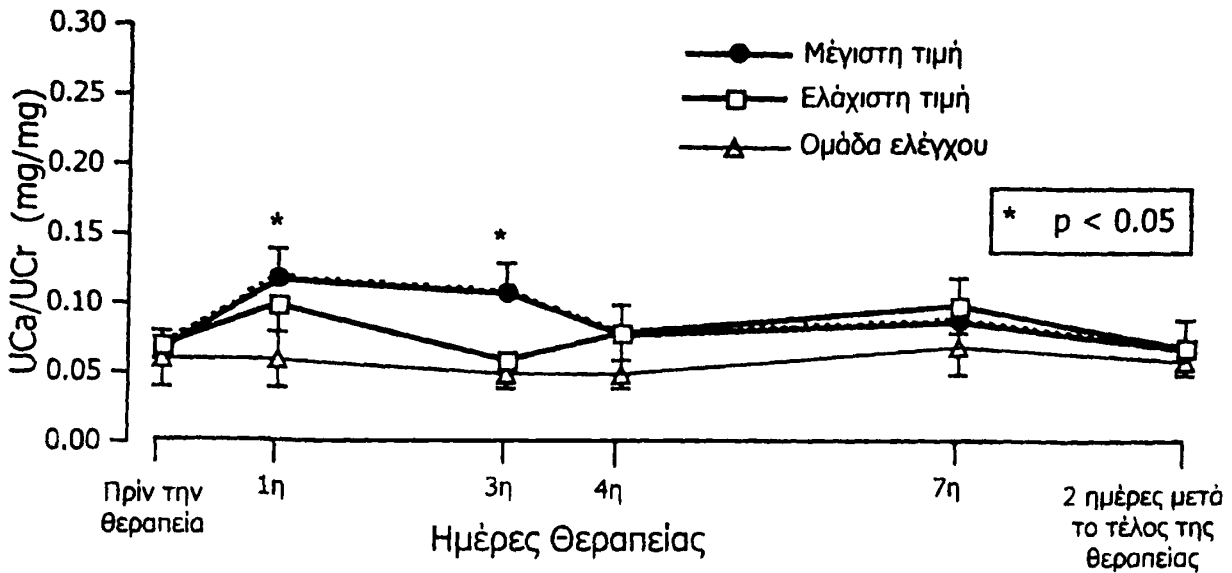
		Ομάδα Α	Ομάδα Β	Ομάδα Γ	Ομάδα Ελέγχου
Πριν την έναρξη της αγωγής		0.07 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	0.07 $\pm$ 0.02	0.06 $\pm$ 0.02
1 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	0.10 $\pm$ 0.02	0.04 $\pm$ 0.01	0.10 $\pm$ 0.02	
	(μέγιστα)	0.12 $\pm$ 0.02	0.09 $\pm$ 0.05	0.08 $\pm$ 0.02	
3 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	0.06 $\pm$ 0.01	0.06 $\pm$ 0.01	0.08 $\pm$ 0.03	0.05 $\pm$ 0.01
	(μέγιστα)	0.11 $\pm$ 0.02	0.08 $\pm$ 0.01	0.12 $\pm$ 0.03	
4 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	0.08 $\pm$ 0.03	0.08 $\pm$ 0.01	0.09 $\pm$ 0.03	
	(μέγιστα)	0.08 $\pm$ 0.02	0.14 $\pm$ 0.02	0.12 $\pm$ 0.04	
7 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	0.10 $\pm$ 0.02	0.12 $\pm$ 0.01	0.14 $\pm$ 0.04	0.07 $\pm$ 0.02
	(μέγιστα)	0.09 $\pm$ 0.03	0.21 $\pm$ 0.06*	0.15 $\pm$ 0.04	
p	(ελάχιστα)	NS	<0.001	NS	NS
	(μέγιστα)	NS	<0.0001	NS	NS

Στατιστική. (α) Ο αστερίσκος (\* $p$ <0.05), αφορά τη σύγκριση της μέσης τιμής κάθε παραμέτρου κατά τη διάρκεια της μέγιστης συγκεντρώσεως των φαρμάκων σε σύγκριση με την ελάχιστη (β) Η στατιστική σημαντικότητα  $P$ (μέγιστα),  $P$ (ελάχιστα) αφορά τη μεταβολή (αύξηση ή μείωση) κάθε παραμέτρου χωριστά κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε σχέση με τις αρχικές τιμές

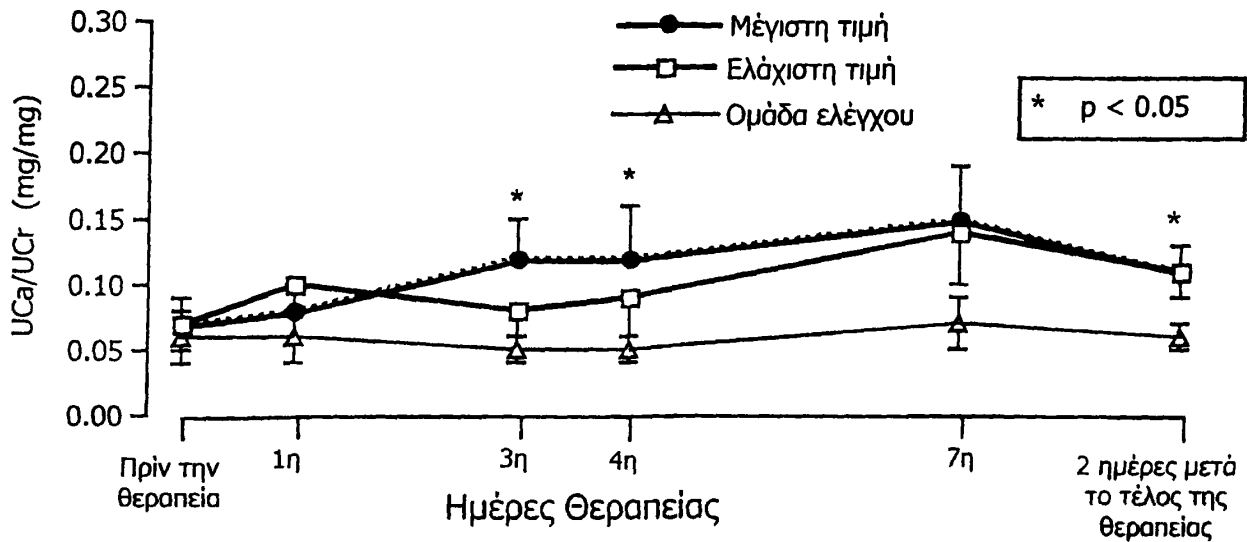
Κατά τη διάρκεια της θεραπείας οι σημαντικότερες μεταβολές παρατηρήθηκαν στην ομάδα Β (γενταμικίνη) (Σχ. 14), ενώ περιορισμένες και ηπιότερες διαταραχές παρατηρήθηκαν και στις ομάδες Α (αμικασίνη) και Γ (νεπλμικίνη) (Σχ. 15, 16).



**Σχήμα 14.** Απέκκριση ασβεστίου (UCa/UCr) στην ομάδα Β (γενταμικίνης) των τελειόμηνων νεογνών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.



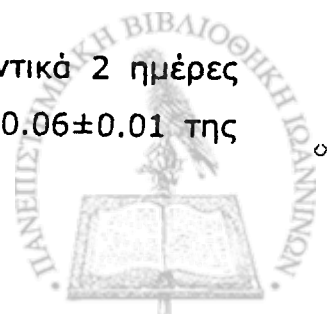
Σχήμα 15. Απέκκριση ασβεστίου (UCa/UCr) στην ομάδα Α (αμικασίνης) των τελειόμηνων νεογνών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.



Σχήμα 16. Απέκκριση ασβεστίου (UCa/UCr) στην ομάδα Γ (νετυλμικίνης) των τελειόμηνων νεογνών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Συγκεκριμένα, σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας με γενταμικίνη (ομάδα Β), το ηηλίοο UCa/UCr αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου στις μετρήσεις που γινόνταν κατά τη χρονική περίοδο των μεγίστων συγκεντρώσεων της γενταμικίνης (Σχ. 14).

Το ηηλίοο UCa/UCr παράμεινε αυξημένο στατιστικά σημαντικά 2 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με μέση τιμή  $0.12 \pm 0.03$  έναντι  $0.06 \pm 0.01$  της αντίστοιχης τιμής της ομάδας ελέγχου ( $p \leq 0.05$ ) (Πίν. 13, Σχ. 14).



Αύξηση του UCa/UCr (μόνον κατά τις μετρήσεις τη χρονική περίοδο των μεγίστων συγκεντρώσεων των φαρμάκων) παρατηρήθηκε και στην ομάδα Α (αμικασίνης) (1η και 2η ημέρα) και στην ομάδα Γ (νετιλμικίνης) (3<sup>η</sup> και 4η ημέρα θεραπείας και 2 ημέρες μετά τη διακοπή της αγωγής) (Σχ. 15, 16).

Σε σχέση με τις αρχικές τιμές (πριν την έναρξη της θεραπείας), το UCa/UCr αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με γενταμικίνη (ομάδα Β). Την 7η ημέρα θεραπείας η μέση τιμή ήταν  $0.21 \pm 0.6$  (στις μέγιστες συγκεντρώσεις του φαρμάκου) έναντι  $0.05 \pm 0.01$  της αρχικής τιμής πριν την έναρξη θεραπείας ( $p < 0.0001$ ) (Πίν. 14).

Ανάλογη αύξηση του UCa/UCr σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές δεν παρατηρήθηκε στις άλλες δύο ομάδες νεογνών που έπαιρναν αμινογλυκοσίδες (Πίν. 14).

### Απέκκριση Μαγνησίου (FEMg, UMg/UCr)

Η κλασματική απέκκριση του μαγνησίου (FEMg) δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των τεσσάρων ομάδων πριν την έναρξη της θεραπείας και η μέση τιμή ήταν  $0.6 \pm 0.2$ ,  $0.6 \pm 0.2$ ,  $0.4 \pm 0.1$  και  $0.5 \pm 0.1$  για τις ομάδες Α, Β, Γ και ομάδα ελέγχου αντίστοιχα (Πίν. 15).

**Πίνακας 15.** Οι μέσες τιμές ( $\pm$ SEM) της FEMg (%) στα τελειόμηνα νεογνά πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της αγωγής. Οι μετρήσεις έγιναν κατά τη διάρκεια τόσο των ελαχίστων όσο και των μεγίστων συγκεντρώσεων των αμινογλυκοσιδών στο πλάσμα.

		Ομάδα Α	Ομάδα Β	Ομάδα Γ	Ομάδα Ελέγχου
Πριν την έναρξη της αγωγής		$0.6 \pm 0.2$	$0.6 \pm 0.2$	$0.4 \pm 0.1$	$0.5 \pm 0.1$
1 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	$0.6 \pm 0.1$	$0.4 \pm 0.1$	$0.6 \pm 0.1$	
	(μέγιστα)	$0.6 \pm 0.2$	$0.8 \pm 0.3^*$	$0.5 \pm 0.1$	
3 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	$0.4 \pm 0.2$	$0.7 \pm 0.2$	$0.6 \pm 0.2$	$0.4 \pm 0.1$
	(μέγιστα)	$0.5 \pm 0.1$	$0.4 \pm 0.1$	$0.7 \pm 0.2$	
4 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	$0.4 \pm 0.1$	$0.5 \pm 0.1$	$0.7 \pm 0.2$	
	(μέγιστα)	$0.4 \pm 0.1$	$0.8 \pm 0.1^*$	$0.8 \pm 0.2$	
7 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	$1.1 \pm 0.7$	$0.8 \pm 0.1$	$1.1 \pm 0.4$	$0.6 \pm 0.2$
	(μέγιστα)	$1.2 \pm 0.7$	$1.6 \pm 0.4^*$	$1.5 \pm 0.6$	
P	(ελάχιστα)	NS	NS	NS	NS
	(μέγιστα)	NS	<0.01	NS	

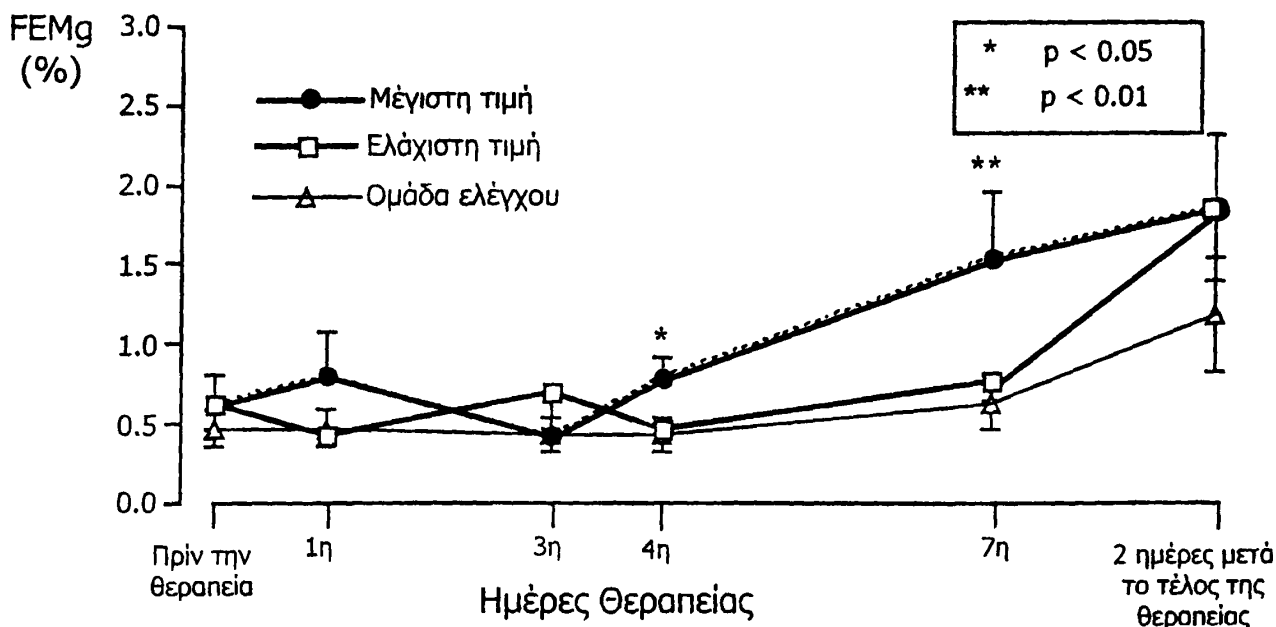
Στατιστική.

(α) Οι αστερίσκοι (\* $p < 0.05$ ), αφορούν τη συσχέτιση της μέσης τιμής κάθε παραμέτρου κατά τη διάρκεια της μέγιστης συγκέντρωσης των φαρμάκων σε σύγκριση με την ελάχιστη.

(β) Η στατιστική σημαντικότητα P(μέγιστα), P(ελάχιστα) αφορά τη μεταβολή (αύξηση ή μείωση) κάθε παραμέτρου χωριστά κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε σχέση με τις αρχικές τιμές.

Ήπιες διαταραχές της FEMg κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρατηρήθηκαν μόνο στην ομάδα Β, ενώ στις άλλες ομάδες δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές.

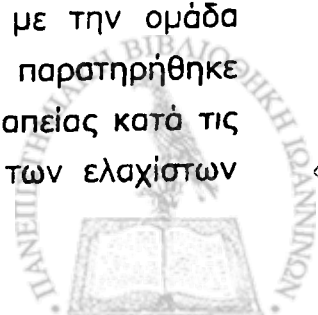
Συγκεκριμένα, στην ομάδα Β (γενταμικίνη) η FEMg αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά την 4η και 7η ημέρα θεραπείας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ( $p < 0.05$  και  $p < 0.01$  αντίστοιχα) (Σχ. 17). Η αύξηση αυτή παρατηρήθηκε στις μετρήσεις που έγιναν στις μέγιστες συγκεντρώσεις της γενταμικίνης, και ενώ οι τιμές παρέμειναν αυξημένες 2 ημέρες μετά τη διακοπή της αγωγής, η αύξηση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική.



Σχήμα 17. Κλασματική απέκκριση Μαγνησίου (FEMg) στην ομάδα Β (γενταμικίνης) των τελειόμηνων νεογνών, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Επιπλέον, στην ομάδα Β (γενταμικίνη) παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική αύξηση της FEMg κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές. Αυτή η αύξηση αφορούσε μόνο τις μετρήσεις που έγιναν κατά τις μέγιστες συγκεντρώσεις (peak) του φαρμάκου στο αίμα. Την 7η ημέρα θεραπείας η μέση τιμή της FEMg στην ομάδα Β ήταν  $1.6 \pm 0.4$  έναντι  $0.6 \pm 0.2$  της αρχικής τιμής (πριν την έναρξη της θεραπείας) ( $p < 0.01$ , Πίν. 15). Ανάλογη αύξηση της FEMg δεν παρατηρήθηκε σε καμία από τις άλλες ομάδες (Πίν. 15).

Προσδιορίστηκε επίσης ο λόγος της απέκκρισης του μαγνησίου προς την κρεατινίνη ούρων (UMg/UCr) (Πίν. 16). Σημαντικές μεταβολές του λόγου UMg/UCr παρατηρήθηκαν μόνο στην ομάδα Β (γενταμικίνη) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Σχήμα 18). Συγκεκριμένα, στην ομάδα Β (γενταμικίνη) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση του UMg/UCr κατά την 7<sup>η</sup> ημέρα θεραπείας κατά τις μετρήσεις που έγιναν κατά τη διάρκεια των μεγίστων καθώς και των ελαχίστων



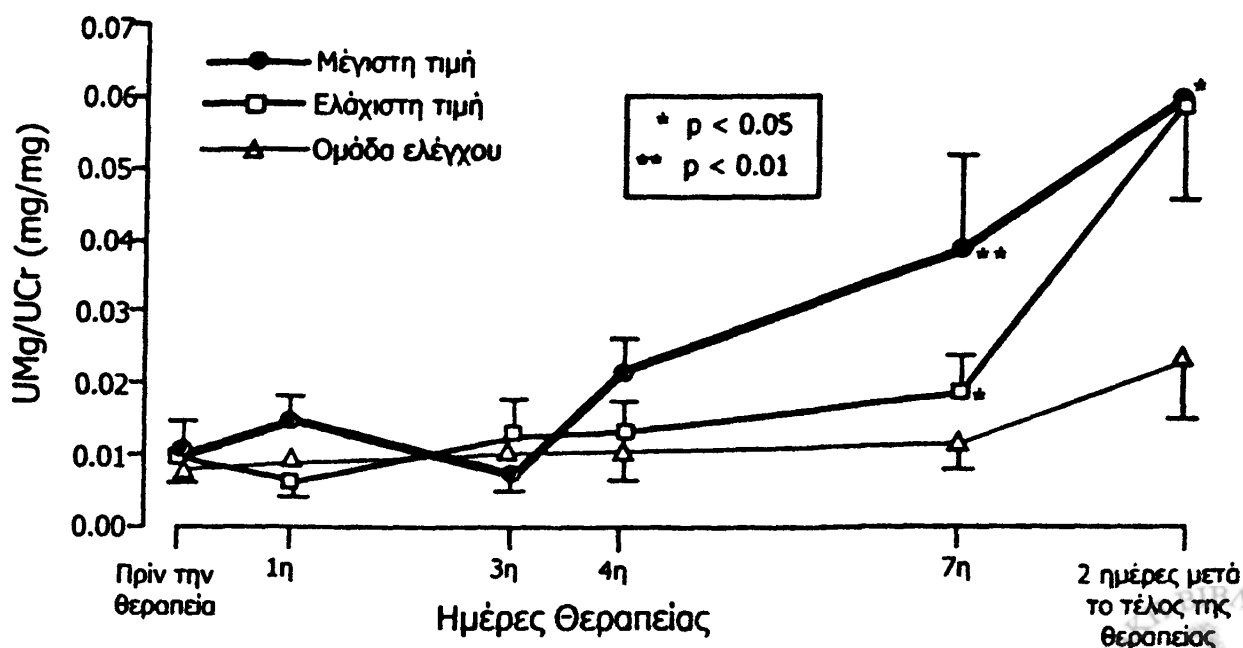


συγκεντρώσεων του φαρμάκου ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$  αντίστοιχα, Σχήμα 18). Οι τιμές του UMg/UCr παρέμειναν στατιστικά σημαντικά αυξημένες και δύο ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας ( $p < 0.05$ , Σχήμα 18).

**Πίνακας 16.** Οι μέσες τιμές ( $\pm$ SEM) του UMg/UCr (mg/mg) στα τελειόμηνα νεογνά πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της αγωγής. Οι μετρήσεις έγιναν κατά τη διάρκεια τόσο των ελαχίστων όσο και των μεγίστων συγκεντρώσεων των αμινογλυκοσιδών στο πλάσμα.

		Ομάδα Α	Ομάδα Β	Ομάδα Γ	Ομάδα Ελέγχου
Πριν την έναρξη της αγωγής		0.009 $\pm$ 0.002	0.009 $\pm$ 0.003	0.006 $\pm$ 0.002	0.008 $\pm$ 0.002
1 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	0.007 $\pm$ 0.002	0.006 $\pm$ 0.001	0.011 $\pm$ 0.002	
	(μέγιστα)	0.007 $\pm$ 0.004	0.013 $\pm$ 0.003*	0.010 $\pm$ 0.002	
3 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	0.007 $\pm$ 0.003	0.011 $\pm$ 0.003	0.011 $\pm$ 0.002	0.011 $\pm$ 0.005
	(μέγιστα)	0.008 $\pm$ 0.003	0.009 $\pm$ 0.002	0.016 $\pm$ 0.005	
4 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	0.009 $\pm$ 0.002	0.011 $\pm$ 0.002	0.017 $\pm$ 0.004	
	(μέγιστα)	0.013 $\pm$ 0.004	0.021 $\pm$ 0.005	0.019 $\pm$ 0.005	
7 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	0.021 $\pm$ 0.014	0.019 $\pm$ 0.005	0.023 $\pm$ 0.006	0.011 $\pm$ 0.004
	(μέγιστα)	0.027 $\pm$ 0.015	0.039 $\pm$ 0.010*	0.027 $\pm$ 0.010	
p	(ελάχιστα)	NS	NS	NS	NS
	(μέγιστα)	NS	<0.05	NS	NS

Στατιστική. (α) Οι αστερίσκοι (\* $p < 0.05$ ), αφορούν τη συσχέτιση της μεσης τιμής κάθε παραμέτρου κατά τη διάρκεια της μέγιστης συγκέντρωσης των φαρμάκων σε σύγκριση με την ελάχιστη (β) Η στατιστική σημαντικότητα  $P$ (μέγιστα),  $P$ (ελάχιστα) αφορά τη μεταβολή (αύξηση ή μείωση) κάθε παραμέτρου χωριστά κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε σχέση με τις αρχικές τιμές.

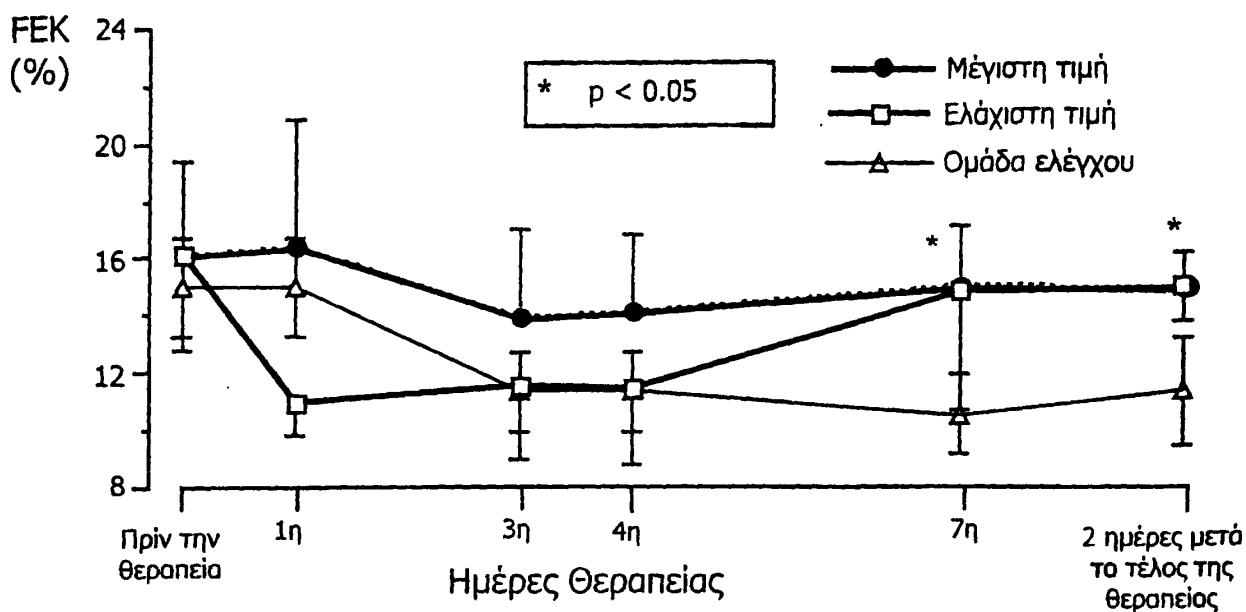


Σχήμα 18. Απέκκριση Μαγνησίου (UMg/UCr) στην ομάδα Β (γενταμικίνης) των τελειόμηνων νεογνών, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

### Κλασματική απέκκριση Καλίου (FEK)

Η κλασματική απέκκριση του καλίου (FEK) δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των τεσσάρων ομάδων πριν την έναρξη της θεραπείας και η μέση τιμή ήταν  $15.7 \pm 2.9$ ,  $16.1 \pm 3.3$ ,  $11.4 \pm 2.5$  και  $15.0 \pm 1.7$  για τις ομάδες Α, Β, Γ και ομάδας ελέγχου αντίστοιχα (Πίν. 17).

Σε σχέση με την ομάδα ελέγχου δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές της FEK στις ομάδες Α (αμικασίνη) και Γ (νετιλμικίνη) κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αντίθετα στην ομάδα Β (γενταμικίνη) παρατηρήθηκε αύξηση της FEK κατά την 7η ημέρα αγωγής και η αύξηση αυτή παρέμεινε και δύο ημέρες μετά τη διακοπή της αγωγής ( $p < 0.05$ ) (Σχ. 19).



Σχήμα 19. Κλασματική απέκκριση Καλίου (FEK) στην ομάδα Β (γενταμικίνης) των τελειόμων νεογνών, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Σε σχέση όμως με τις αρχικές τιμές πριν την έναρξη της θεραπείας, δεν παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης σημαντικές μεταβολές σε καμιά ομάδα ( $p = NS$ ) (Πίν. 17).



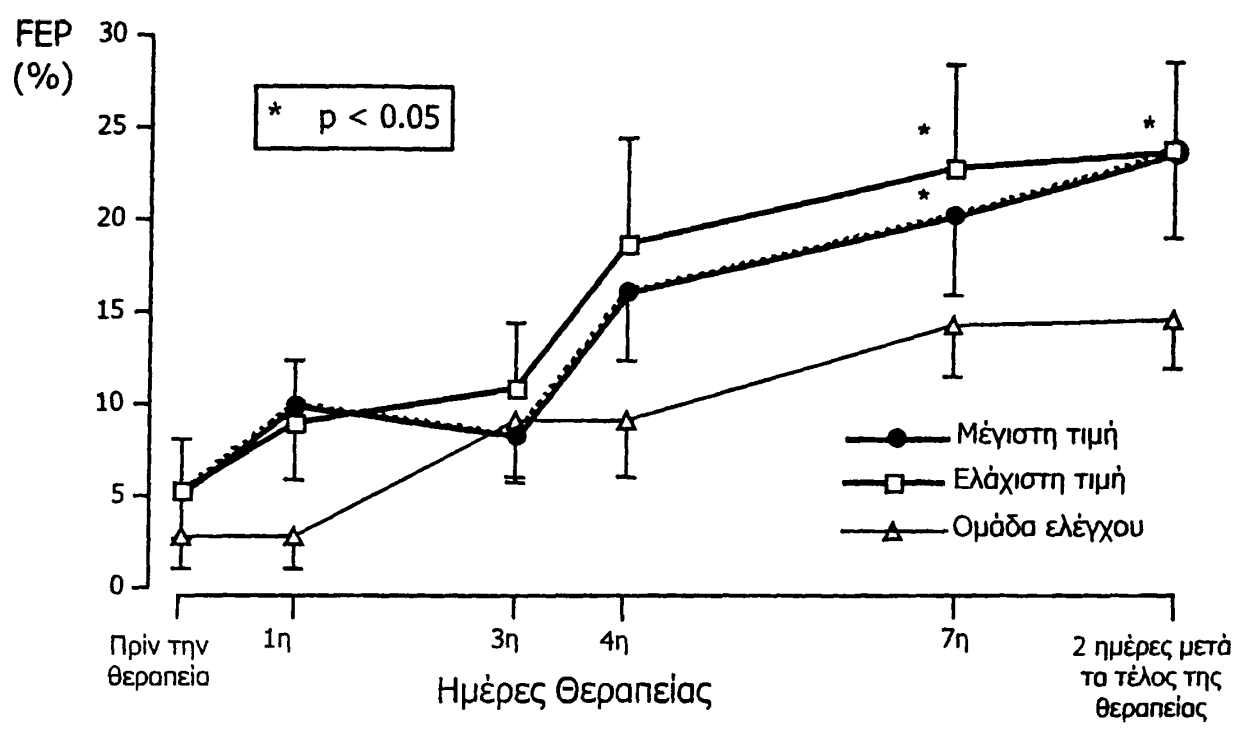
**Πίνακας 17.** Οι μέσες τιμές ( $\pm$ SEM) των FEUA, FEK και FER στα τελειώματα νεογνά πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της αγωγής. Οι μετρήσεις έγιναν κατά τη διάρκεια τόσο των ελάχιστων όσο και των μέγιστων συγκεντρώσεων των αμινογλυκοσιδίων στο πλάσμα.

Ομάδα	Πριν την έναρξη της θεραπείας		1 <sup>η</sup> ημέρα		3 <sup>η</sup> ημέρα		4 <sup>η</sup> ημέρα		7 <sup>η</sup> ημέρα		P
	(ελάχιστο)	(μέγιστο)	(ελάχιστο)	(μέγιστο)	(ελάχιστο)	(μέγιστο)	(ελάχιστο)	(μέγιστο)	(ελάχιστο)	(μέγιστο)	
FEUA (%)	A	28.1 $\pm$ 4.1	22.3 $\pm$ 4.5	37.4 $\pm$ 8.0	24.2 $\pm$ 4.6	21.7 $\pm$ 3.8	20.6 $\pm$ 4.8	28.8 $\pm$ 4.1	24.2 $\pm$ 2.6	25.1 $\pm$ 2.5	NS
	B	34.2 $\pm$ 4.0	33.2 $\pm$ 4.1	33.9 $\pm$ 5.4	31.1 $\pm$ 4.3	29.8 $\pm$ 4.8	24.2 $\pm$ 2.9	29.1 $\pm$ 5.2	25.1 $\pm$ 4.3	26.0 $\pm$ 2.5	NS
	Γ	23.2 $\pm$ 3.8	19.5 $\pm$ 2.4	19.3 $\pm$ 5.4	19.2 $\pm$ 2.9	22.8 $\pm$ 3.6	17.8 $\pm$ 2.8	21.9 $\pm$ 3.8	15.9 $\pm$ 1.3	17.7 $\pm$ 1.9	NS
	Ομάδα ελέγχου	28.5 $\pm$ 3.9			23.1 $\pm$ 2.7					22.1 $\pm$ 2.8	
FEK (%)	A	15.7 $\pm$ 2.9	11.8 $\pm$ 3.3	15.5 $\pm$ 3.7	11.1 $\pm$ 2.2	13.4 $\pm$ 2.3	10.8 $\pm$ 1.7	10.4 $\pm$ 1.8	10.1 $\pm$ 1.1	11.9 $\pm$ 1.6	NS
	B	16.1 $\pm$ 3.3	11.0 $\pm$ 1.2	16.4 $\pm$ 4.4	11.5 $\pm$ 2.6	13.9 $\pm$ 3.1	11.4 $\pm$ 2.6	14.1 $\pm$ 2.7	14.8 $\pm$ 4.1	15.0 $\pm$ 2.1	NS
	Γ	11.4 $\pm$ 2.5	10.8 $\pm$ 2.2	11.6 $\pm$ 2.7	9.7 $\pm$ 2.3	8.9 $\pm$ 1.8	9.0 $\pm$ 1.7	10.1 $\pm$ 1.6	7.8 $\pm$ 0.9	9.4 $\pm$ 1.6	NS
	Ομάδα ελέγχου	15.0 $\pm$ 1.7			11.3 $\pm$ 1.4					10.5 $\pm$ 1.4	
FER (%)	A	6.2 $\pm$ 3.5	10.3 $\pm$ 4.9	11.7 $\pm$ 5.3	13.6 $\pm$ 5.6	13.5 $\pm$ 4.8	11.4 $\pm$ 4.1	12.6 $\pm$ 4.1	15.3 $\pm$ 3.6	16.3 $\pm$ 3.4	NS
	B	5.3 $\pm$ 2.7	8.9 $\pm$ 3.5	10.0 $\pm$ 4.1	10.8 $\pm$ 3.6	8.4 $\pm$ 2.7	18.7 $\pm$ 5.7	16.1 $\pm$ 3.7	22.8 $\pm$ 5.5	20.3 $\pm$ 6.4	0.05
	Γ	5.3 $\pm$ 2.8	4.6 $\pm$ 2.3	4.4 $\pm$ 2.1	8.9 $\pm$ 3.9	8.2 $\pm$ 3.0	9.9 $\pm$ 3.1	8.9 $\pm$ 3.3	9.0 $\pm$ 2.2	9.6 $\pm$ 2.2	NS
	Ομάδα ελέγχου	2.8 $\pm$ 1.8			9.1 $\pm$ 3.1					14.2 $\pm$ 2.7	

Η στατιστική σημαντικότητα  $P$ (μέγιστο),  $P$ (ελάχιστο) αφορά τη μεταβολή (αύξηση ή μείωση) κάθε παραμέτρου χωριστά κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε σχέση με τις αρχικές τιμές.

### Κλασματική απέκκριση Φωσφόρου (FEP)

Η μόνη παρατηρηθείσα μεταβολή αφορά την ομάδα Β (γενταμικίνη) όπου η FEP αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, την 7η ημέρα θεραπείας, παρέμεινε δε σημαντικά αυξημένη και δύο ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας ( $p < 0.05$ ) (Σχ. 20). Η αύξηση αυτή παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των μεγίστων καθώς και των ελαχίστων συγκεντρώσεων της γενταμικίνης.



Σχήμα 20. Κλασματική απέκκριση φωσφόρου (FEP) στην ομάδα Β (γενταμικίνης) των τελειόμηνων νεογνών, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Την 7η ημέρα θεραπείας η μέση FEP στην ομάδα Β ήταν  $22.8 \pm 5.5$  (στις μετρήσεις στις ελάχιστες συγκεντρώσεις της γενταμικίνης) έναντι  $14.2 \pm 2.7$  της αντίστοιχης μέσης τιμής στην ομάδα ελέγχου (Πίν. 17).

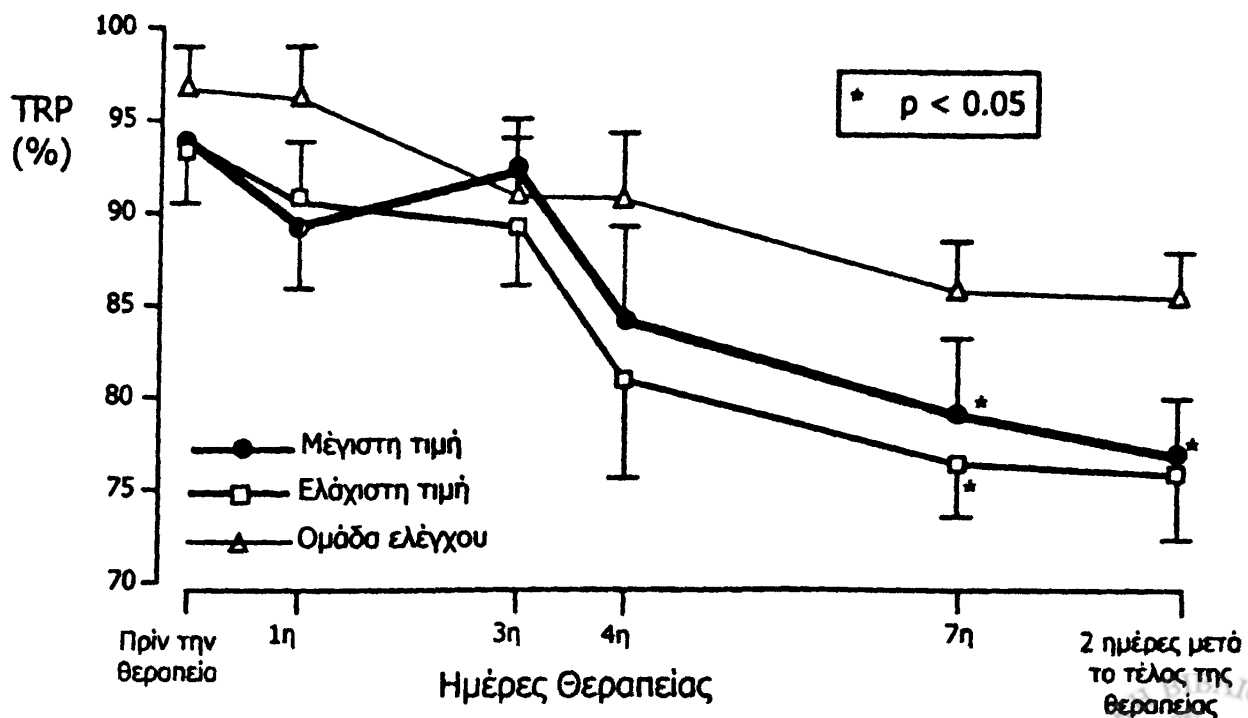
Προσδιορίστηκε επίσης η **σωληναριακή επαναρρόφηση του φωσφόρου (TRP)** από τον τύπο  $1-FEP\%$  και στις τέσσερις ομάδες νεογνών (Πίν. 18). Στην ομάδα Β (γενταμικίνη) η μέση TRP μειώθηκε στατιστικά σημαντικά σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, την 7<sup>η</sup> ημέρα θεραπείας παρέμεινε δε σημαντικά μειωμένη και δύο ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας (Σχήμα 21). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές στην TRP στις άλλες δύο ομάδες των τελειόμηνων νεογνών.



**Πίνακας 18.** Οι μέσες τιμές ( $\pm$ SEM) της σωληναριακής επαναρρόφησης του φωσφόρου (TRP%) στα τελειόμηνα νεογνά πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της αγωγής. Οι μετρήσεις έγιναν κατά τη διάρκεια τόσο των ελαχίστων όσο και των μεγίστων συγκεντρώσεων των αμινογλυκοσιδών στο πλάσμα.

		Ομάδα Α	Ομάδα Β	Ομάδα Γ	Ομάδα Ελέγχου
Πριν την έναρξη της αγωγής		93.8 $\pm$ 3.5	94.7 $\pm$ 2.7	94.7 $\pm$ 2.8	97.2 $\pm$ 2.8
1 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	89.7 $\pm$ 4.9	91.1 $\pm$ 3.5	95.4 $\pm$ 2.3	
	(μέγιστα)	88.3 $\pm$ 5.3	90.0 $\pm$ 4.1	95.6 $\pm$ 2.1	
3 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	86.4 $\pm$ 5.6	89.2 $\pm$ 3.6	91.1 $\pm$ 3.9	
	(μέγιστα)	86.5 $\pm$ 4.8	91.6 $\pm$ 2.7	91.8 $\pm$ 3.0	
4 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	88.6 $\pm$ 4.1	81.3 $\pm$ 5.7	80.1 $\pm$ 3.1	90.9 $\pm$ 3.1
	(μέγιστα)	87.4 $\pm$ 4.1	83.9 $\pm$ 3.7	81.1 $\pm$ 3.3	
7 <sup>η</sup> ημέρα	(ελάχιστα)	84.3 $\pm$ 3.6	77.2 $\pm$ 5.5	81.0 $\pm$ 2.2	85.8 $\pm$ 2.7
	(μέγιστα)	83.7 $\pm$ 3.4	79.7 $\pm$ 6.4	80.4 $\pm$ 2.2	
P	(ελάχιστα)	NS	0.05	NS	0.01
	(μέγιστα)	NS	0.075	NS	

Στατιστική. Η στατιστική σημαντικότητα  $P$ (μέγιστα),  $P$ (ελάχιστα) αφορά τη μεταβολή (αύξηση ή μείωση) κάθε παραμέτρου χωριστά κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε σχέση με τις αρχικές τιμές.



**Σχήμα 21.** Σωληναριακή επαναρρόφηση του φωσφόρου (TRP) στην ομάδα Β (γενταμικίνης) των τελειόμηνων νεογνών, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

### Κλασματική απέκκριση Ουρικού οξέος (FEUA)

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στην FEUA κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ούτε σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ούτε σε σχέση με τις αρχικές τιμές ( $p=NS$ ) (Πίν. 17).

Πριν την έναρξη της θεραπείας, η μέση τιμή της FEUA ήταν  $28.1 \pm 4$ ,  $34.2 \pm 4$ ,  $23.2 \pm 3.8$  και  $28.5 \pm 3.4$  για τις ομάδες A, B, Γ και ομάδας ελέγχου αντίστοιχα. Την 7<sup>η</sup> ημέρα της θεραπείας (στις ελάχιστες συγκεντρώσεις των φαρμάκων) οι μέσες τιμές ήταν  $24.2 \pm 2.6$ ,  $25.1 \pm 4.3$ ,  $15.9 \pm 1.3$  για τις ομάδες A, B και Γ. Η αντίστοιχη μέση τιμή της ομάδας ελέγχου ήταν  $22.1 \pm 2.8$  (Πίν. 17).

### ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΤΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ FENa, UCa/UCr, FEMg και UMg/UCr.

Ο συντελεστής συσχέτισης μεταξύ των τιμών των FENa, FEMg, UMg/UCr και UCa/UCr σε κάθε μια από τις τρεις ομάδες A, B, Γ καθώς και της ομάδας ελέγχου εμφανίζεται στον πίνακα 19.

**Πίνακας 19.** Η σημαντικότητα ( $p$ ) του συντελεστή συσχέτισης (correlation coefficient) μεταξύ των τιμών των FENa, FEMg, UMg/UCr και UCa/UCr σε κάθε μία από τις 4 ομάδες των τελειόμηνων νεογνών κατά τη διάρκεια της μελέτης ( $n$  = αριθμός των τιμών που εξετάστηκαν).

Ομάδα	n	FeNa vs FeMg	FeNa vs UCa/UCr	FeMg vs UCa/UCr	FeNa vs UMg/UCr	UCa/UCr vs UMg/UCr
A	100	NS	$p < 0.02$	NS	NS	NS
B	90	$p < 0.01$	$p < 0.0001$	$p < 0.001$	$p < 0.01$	$p < 0.01$
C	100	NS	$p < 0.001$	$p < 0.01$	NS	$p < 0.01$
Ομάδα ελέγχου	40	NS	NS	$p < 0.01$	NS	$p < 0.01$

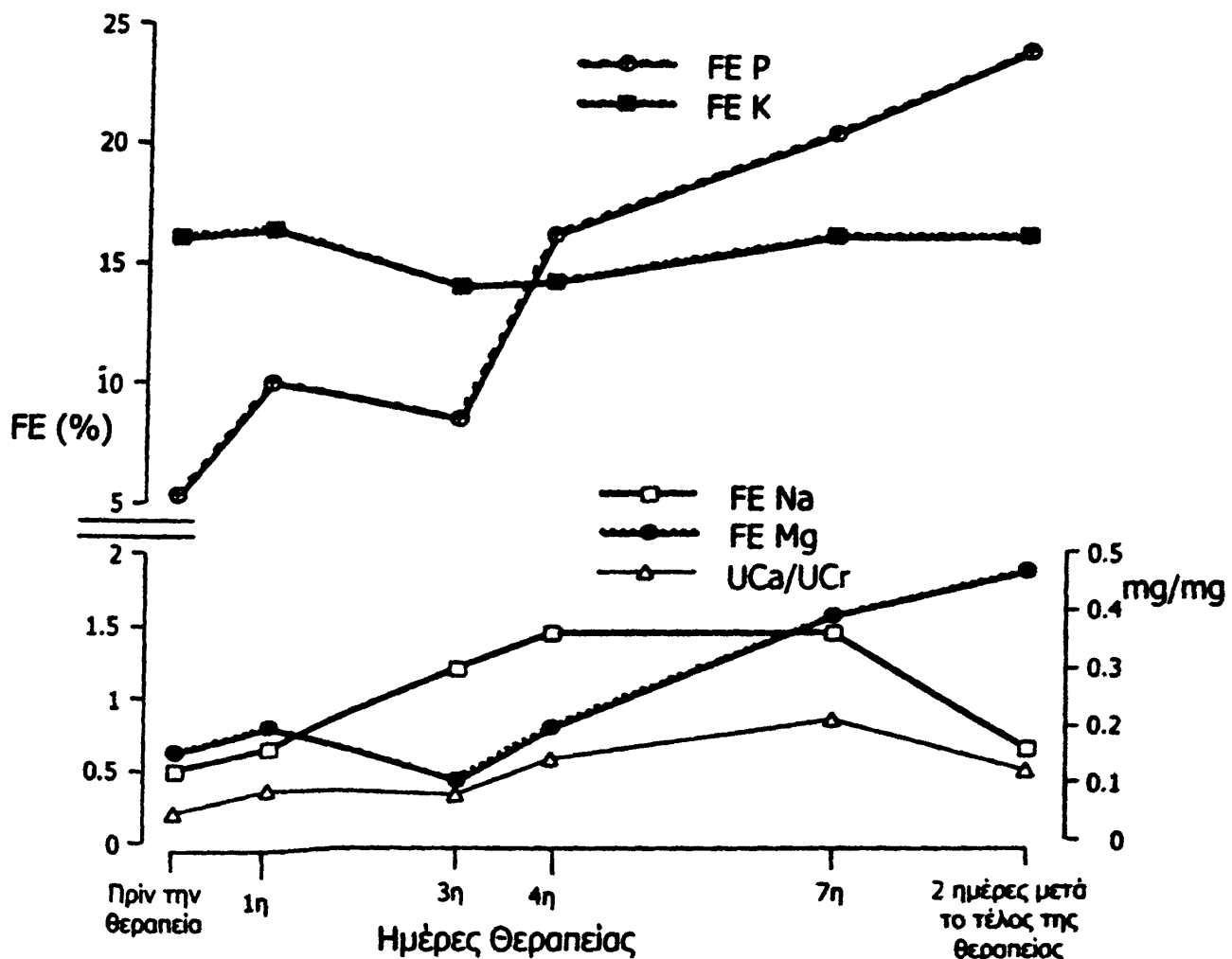
Παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της απέκκρισης του νατρίου (FENa) και του ασβεστίου (UCa/UCr) και στις τρεις ομάδες A, B και Γ, ενώ σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε και μεταξύ της απέκκρισης του μαγνησίου (FEMg και UMg/UCr) και του ασβεστίου (UCa/UCr) σε όλες της ομάδες πλην της ομάδας A. Επιπλέον, στην ομάδα B παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της FENa και της FEMg, καθώς και μεταξύ της FENa και UMg/UCr.

Τα παραπάνω αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας με γενταμικίνη, όπου παρατηρήθηκαν και οι σημαντικότερες σωληναριακές διαταραχές (ομάδα B) υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των διαταραχών που



παρατηρήθηκαν στην απέκκριση του νατρίου, του ασβεστίου και του μαγνησίου. Αντίθετα, κατά τη διάρκεια θεραπείας με νετιλμικίνη και αμικασίνη, παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μόνο μεταξύ της απέκκρισης του νατρίου και του ασβεστίου και επιπλέον, στην περίπτωση της νετιλμικίνης και μεταξύ της απέκκρισης του μαγνησίου και του ασβεστίου.

Στο σχήμα 22 παρουσιάζεται συγκριτικά η εικόνα των σημαντικών μεταβολών που παρατηρήθηκαν στην ομάδα Β (γενταμικίνη) στις παραμέτρους FENa, FEMg, FEK, FEP και UCa/UCr κατά τη διάρκεια της θεραπείας με γενταμικίνη. Οι τιμές αφορούν τις μετρήσεις που έγιναν κατά τις μέγιστες συγκεντρώσεις (peak levels) του φαρμάκου στο αίμα.



Σχήμα 22. Συγκριτική απεικόνιση των μεταβολών των παραμέτρων FENa, FEMg, FEK, FEP και UCa/UCr στην ομάδα Β (γενταμικίνη) των τελειόμηνων νεογνών κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης [μετρήσεις κατά τις μέγιστες συγκεντρώσεις (peak)].



### ΕΠΙΠΕΔΑ ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗΣ ΟΡΟΥ

Πριν από την έναρξη της θεραπείας οι τιμές της κρεατινίνης ορού δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των τεσσάρων ομάδων και οι μέσες τιμές ήταν  $0.95 \pm 0.05$ ,  $0.98 \pm 0.06$ ,  $0.92 \pm 0.07$  και  $0.93 \pm 0.05$  για τις ομάδες Α, Β, Γ και την ομάδα ελέγχου αντίστοιχα (Πίν. 20).

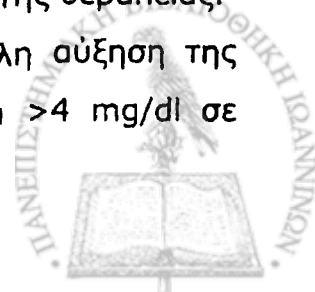
Την 7η ημέρα, οι τιμές της κρεατινίνης του ορού μειώθηκαν σε όλα τα νεογνά σε σχέση με τις αρχικές τιμές, όπως φυσιολογικά αναμένεται, τόσο στην ομάδα ελέγχου ( $p < 0.0001$ ) όσο και στις ομάδες Α και Γ ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.0001$  αντίστοιχα) (Πίν. 20). Αντίθετα, σε 2 νεογνά της ομάδας Β (γενταμικίνη) δεν παρατηρήθηκε η φυσιολογικά αναμενόμενη πτώση της κρεατινίνης του ορού, την 7η ημέρα θεραπείας σε σχέση με τις αρχικές τιμές με αποτέλεσμα την 7<sup>η</sup> ημέρα θεραπείας τα μέσα επίπεδα της κρεατινίνης πλάσματος στην ομάδα Β να είναι στατιστικά σημαντικά αυξημένα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ( $p < 0.05$ ).

**Πίνακας 20.** Οι μέσες τιμές (mg/dl $\pm$ SD) των επιπέδων της κρεατινίνης ορού στις 3 ομάδες των τελειόμηνων νεογνών που μελετήθηκαν (Α, Β και Γ), καθώς και οι αντίστοιχες τιμές της ομάδας ελέγχου.

	Ομάδα Α	Ομάδα Β	Ομάδα Γ	Ομάδα Ελέγχου
Πριν την έναρξη της αγωγής	$0.95 \pm 0.05$	$0.98 \pm 0.06$	$0.92 \pm 0.07$	$0.93 \pm 0.05$
1η ημέρα	$0.95 \pm 0.07$	$0.87 \pm 0.05$	$0.90 \pm 0.06$	
3η ημέρα	$0.85 \pm 0.06$	$0.86 \pm 0.05$	$0.84 \pm 0.06$	$0.73 \pm 0.04$
4η ημέρα	$0.76 \pm 0.05$	$0.77 \pm 0.06$	$0.75 \pm 0.06$	
7η ημέρα	$0.65 \pm 0.04$	$0.74 \pm 0.07$	$0.66 \pm 0.05$	$0.57 \pm 0.03$
2 ημ. μετά την διακοπή	$0.59 \pm 0.03$	$0.74 \pm 0.11$	$0.56 \pm 0.04$	$0.56 \pm 0.04$
Στατιστική	$p < 0.001$	$P = NS$	$p < 0.0001$	$p < 0.0001$

Επιπλέον σε ένα εκ των 2 αυτών νεογνών της ομάδας Β τα επίπεδα της κρεατινίνης ορού αυξήθηκαν περαιτέρω 2 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Τέλος, ένα τρίτο νεογνό της ομάδας Β παρουσίασε μεγάλη αύξηση της τιμής της κρεατινίνης μετά την 4<sup>η</sup> ημέρα θεραπείας σε επίπεδα  $> 4$  mg/dl σε





συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα γενταμικίνης και δεν συμπεριελήφθη στην ανάλυση.

### ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΟΥΡΩΝ

Συνολικά τρία από τα 30 νεογνά των ομάδων Α, Β και Γ εμφάνισαν παθολογικά ευρήματα από τις αναλύσεις που έγιναν σε δείγματα ούρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα δύο νεογνά ανήκαν στην ομάδα Β και το ένα στην ομάδα Α. Οι διαταραχές στα δείγματα ούρων συνίσταντο σε ήπιου βαθμού πρωτεϊνουρία και μικροσκοπική αιματουρία, ενώ το νεογνό της ομάδας Α εμφάνισε και μακροσκοπική αιματουρία την 7η ημέρα αγωγής με αμικασίνη. Τα επίπεδα των αμινογλυκοσιδών (γενταμικίνης και αμικασίνης) στα 3 αυτά νεογνά είχαν διακυμανθεί εντός των θεραπευτικών ορίων καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Οι διαταραχές υποχώρησαν 48-72 ώρες μετά τη διακοπή της αγωγής. Σε κανένα από τα νεογνά της ομάδας των ελέγχου δεν παρατηρήθηκαν παθολογικά ευρήματα στις αναλύσεις ούρων.



# ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη επικεντρώθηκε στην επίδραση τριών διαφορετικών αμινογλυκοσιδών στη νεφρική λειτουργία εξήντα πρόωρων και τελειόμηνων νεογνών τις πρώτες ημέρες ζωής εκτιμώντας τόσο τη λειτουργία των κυττάρων των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων όσο και τα επίπεδα της κρεατινίνης ορού καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Επιπλέον, μελετήθηκαν 20 πρόωρο και τελειόμηνα νεογνά που δεν τους χορηγήθηκαν αντιβιοτικά με σκοπό να προσδιοριστεί η αναπτυξιακή εικόνα της νεφρικής λειτουργίας τις πρώτες ημέρες ζωής και να αποτελέσουν την ομάδα ελέγχου.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν σημαντικές διαταραχές στη νεφρική σωληναριακή λειτουργία των νεογνών που έπαιρναν αμινογλυκοσίδες. Οι διαταραχές αφορούσαν την αυξημένη νεφρική απέκκριση ιόντων όπως Na, Mg και Ca, τα οποία επαναρροφώνται κύρια στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια, ενώ παρατηρήθηκαν και πιο περιορισμένες διαταραχές (στα τελειόμηνα νεογνά) στην απέκκριση P και K τα οποία επίσης εμφανίζουν σημαντικό ποσοστό επαναρρόφησης στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια<sup>109,157,175</sup>.

## Νεφρική απέκκριση Νατρίου (FENa)

Είναι γνωστή και καλά μελετημένη η αναπτυξιακή εικόνα της νεφρικής ρύθμισης του νατρίου κατά τη διάρκεια της ωρίμανσης<sup>109</sup>. Στα **τελειόμηνα νεογνά** η FENA είναι σχετικά χαμηλή κατά τη γέννηση και μειώνεται ακόμη περισσότερο μέσα στις πρώτες εβδομάδες ζωής καθώς η νεφρική λειτουργία ωριμάζει ταχύτατα<sup>67</sup>. Στα **πρόωρα νεογνά** αντίθετα, η κλασματική απέκκριση του

Na (FENa) κατά τη γέννηση είναι υψηλή, εξαρτάται αντιστρόφως από την ηλικία κύησης, εμφανίζει δε απότομη πτώση σε όλα τα νεογνά μέσα στις δύο πρώτες εβδομάδες ζωής<sup>97,144</sup>.

Στα **τελειόμηνα νεογνά** της ομάδας ελέγχου που εξετάσαμε, παρατηρήθηκε μια τάση μείωσης της FENa κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Η μέση FENa μειώθηκε από  $0.6 \pm 0.8\%$  την πρώτη ημέρα σε  $0.3 \pm 0.03\%$  στο τέλος της πρώτης εβδομάδας. Οι τιμές αυτές στην κλασματική απέκκριση του Na είναι συγκρίσιμες με εκείνες που διαπιστώθηκαν στη μελέτη των Bueva and Guignard<sup>66</sup> (μέση FENa  $< 0.5\%$ ), Vanree et al<sup>67</sup> (μέση FENa  $< 0.5\%$ ) και Siegel and Oh<sup>144</sup> (μέση FENa  $< 0.7\%$ ) σε τελειόμηνα νεογνά τις πρώτες 7-10 ημέρες ζωής.

Στα **πρόωρα νεογνά** της ομάδας ελέγχου που εξετάσαμε, η απέκκριση του Na ελαττώθηκε επίσης κατά της διάρκεια της πρώτης εβδομάδας. Η μέση τιμή FENa ήταν  $1.0 \pm 0.1\%$  το πρώτο 24ωρο ζωής και υποδιπλασιάστηκε ( $0.5 \pm 0.1\%$ ) στο τέλος της πρώτης εβδομάδας. Παρόμοια πτώση της FENa από  $2.0 \pm 0.5\%$  σε  $0.8\%$  εντός της πρώτης εβδομάδας ζωής διαπιστώθηκε σε πρόωρα νεογνά μέσης ΗΚ  $32.8 \pm 0.4$  εβδομάδες από τους Bueva A and Guignard JP σε μια σχετικά πρόσφατη μελέτη<sup>66</sup>. Οι Vanree et al διαπίστωσαν επίσης πτώση στη FENa από  $2.5\%$  σε  $1.6 \pm 0.1\%$  σε πρόωρα νεογνά με ΗΚ 32 εβδομάδων κατά της διάρκεια των πρώτων 9-10 ημερών ζωής<sup>144</sup>.

Μολονότι τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, καθώς και των προαναφερθέντων μελετών, δεν είναι απόλυτα συγκρίσιμα λόγω διαφορών στην ηλικία κύησης (ΗΚ), το είδος διατροφής, το ρυθμό και τη διάρκεια χορήγησης ενδοφλεβίως υγρών, φαίνεται ότι κάτω από φυσιολογικές συνθήκες η κλασματική απέκκριση του Na σε πρόωρα νεογνά μέσης ΗΚ 32-33 εβδομάδων υποδιπλασιάζεται εντός των πρώτων 7-10 ημερών μετά τη γέννηση.

Η χορήγηση γενταμικίνης και νετιλμικίνης στα πρόωρα νεογνά, καθώς και γενταμικίνης στα τελειόμηνα νεογνά, καθυστέρησε σημαντικά την φυσιολογική πτώση της νεφρικής απέκκρισης του Na. Ιδιαίτερα στις ομάδες των νεογνών που χορηγήθηκε γενταμικίνη, η μέση FENa όχι μόνο δεν παρουσίασε πτώση αλλά αυξήθηκε εντός της πρώτης εβδομάδας ζωής. Αυτή η διαταραχή στη σωληναριακή λειτουργία ήταν παροδική και οι τιμές της FENa εμφάνισαν πτώση 2 ημέρες μετά τη διακοπή της αγωγής.

Νατριουρία ύστερα από χορήγηση αμινογλυκοσιδών σε νεογνά έχει περιγραφεί και από άλλους συγγραφείς<sup>29,30</sup>.



Οι Rothberg S and Andronίκου S μέτρησαν τη FENa σε 25 νεογνά, με μέση ΗΚ 34.3 εβδομάδες, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τομπραμυκίνη καθώς και 2 έως 7 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας<sup>29</sup>. Οι προσδιορισμοί γινόταν αμέσως μετά τη χορήγηση του φαρμάκου (peak). Διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση της FENa σε όλες τις ηλικιακές ομάδες κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και απότομη πτώση ήδη από τη 2<sup>η</sup> ημέρα της διακοπής της. Στα πρόωρα νεογνά ηλικίας κύησης 32-34 εβδομάδες η μέση FENa κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν  $3.8 \pm 1.8\%$  και υποχώρησε σε  $0.7 \pm 0.5\%$  μετά τη διακοπή της. Η επίδραση αυτή της τομπραμυκίνης στην απεκκριτική εικόνα του νατρίου είναι παρόμοια με την ευρεθείσα στην παρούσα μελέτη ύστερα από τη χορήγηση κυρίως γενταμικίνης και νετιλμικίνης, στα πρόωρα νεογνά της μελέτης.

Αύξηση της FENa ύστερα από χορήγηση γενταμικίνης έχει διαπιστωθεί και από άλλους ερευνητές, οι οποίοι συνέκριναν τη συνεχή με τη διαλείπουσα χορήγηση του φαρμάκου σε πρόωρα νεογνά με μέση ΗΚ 34.7 εβδομάδων<sup>30</sup>. Τρεις ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας η FENa αυξήθηκε σημαντικά στους ασθενείς που ελάμβαναν γενταμικίνη με συνεχή έγχυση (μέση FENa  $4.44 \pm 0.8\%$  έναντι  $2.04 \pm 0.2\%$ ,  $p < 0.01$ ). Μετά το τέλος της θεραπείας η FENa ελαττώθηκε και στις δύο ομάδες αλλά παρέμεινε σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα των νεογνών που είχαν συνεχή έγχυση γενταμικίνης<sup>30</sup>.

Η **γρήγορη αποκατάσταση** των διαταραχών της απέκκρισης του νατρίου υποδηλώνει ότι η βλάβη του εγγύς σωληναριακού κυττάρου ύστερα από θεραπευτικές δόσεις αμινογλυκοσιδών είναι ήπια και αναστρέψιμη μετά τη διακοπή των φαρμάκων. Μένει βέβαια να ερευνηθεί η αντίδραση του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου ύστερα από πλέον ποροτεταμένη χορήγηση αμινογλυκοσιδών, και σε πρόωρο νεογνό με μικρότερες ηλικίες κύησης στα οποία είναι πιο ανώριμη η σωληναριακή λειτουργία.

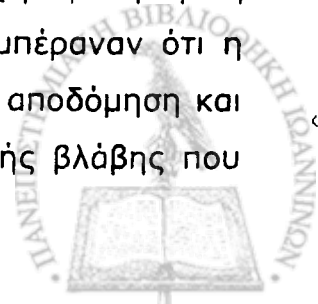
Η **σημαντική αύξηση** της FENa που παρατηρήθηκε στις μετρήσεις κατά τη **διάρκεια των μεγίστων** συγκεντρώσεων των αμινογλυκοσιδών (peak) υποδηλώνει ότι τα κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων είναι σχετικά ευαίσθητα στις μέγιστες συγκεντρώσεις των φαρμάκων ακόμη κι αν είναι εντός των θεραπευτικών ορίων. Η νεφρική απέκκριση ορισμένων ενζύμων που θεωρούνται ευαίσθητοι δείκτες σωληναριοτοξικότητας όπως της N-ακετυλ-Β γλυκοζαμινιδάσης (NAG) έχει συσχετισθεί με το ύψος των επιπέδων της γενταμικίνης στο πλάσμα<sup>25</sup>. Παρόλα αυτά, κλινική μελέτη, παρόμοια με την παρούσα μελέτη, κατά την οποία λαμβάνεται υπόψη η αντίδραση του εγγύς

σωληναρίου και η απέκκριση ιόντων τόσο κατά τις μέγιστες όσο και κατά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις των φαρμάκων δεν αναφέρεται στη βιβλιογραφία.

Η διαταραχή στην απέκκριση του νατρίου παρατηρήθηκε **πολύ πρώιμα** κατά τη χορήγηση αμινογλυκοσιδών τόσο στα πρόωρα όσο και στα τελειόμηνα νεογνά που μελετήθηκαν. Αντίθετα, οι διαταραχές των επιπέδων της κρεατινίνης ορού εμφανίστηκαν μετά τις πρώτες ημέρες θεραπείας. Η πρώτη διαταραχή (απέκκριση νατρίου) θα μπορούσε να θεωρηθεί σαν δείγμα πρώιμης ήπιας σωληναριοτοξικότητας των αμινογλυκοσιδών, ενώ η δεύτερη (διαταραχή κρεατινίνης ορού) σαν αποτέλεσμα πιο σοβαρής νεφρικής βλάβης που οδήγησε σε μείωση της σπειραματικής διήθησης και αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης ορού. Είναι άλλωστε γνωστό ότι η τοξική δράση των αμινογλυκοσιδών που οδηγεί τελικά σε μείωση της νεφρικής σπειραματικής διήθησης έχει πολλές λειτουργικές και ανατομικές παραμέτρους και η σωληναριοτοξικότητα αποτελεί μόνο μια από τις συνέπειες αυτής της δράσης<sup>320,326</sup>. Έτσι ερμηνεύεται και το γεγονός ότι οι εκτεταμένες σωληναριακές διαταραχές μετά τη χορήγηση αμινογλυκοσιδών δεν ακολουθήθηκαν σε όλα τα νεογνά από αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης ορού και εκδήλωση κλινικής νεφροτοξικότητας.

Εάν οι διαταραχές αυτές στην απέκκριση του νατρίου αποτελούν λειτουργική διαταραχή ή είναι αποτέλεσμα μιας ήπιας οργανικής βλάβης δεν είναι εύκολο να αποδειχθεί. Η επίταση των διαταραχών στη φάση της αυξημένης πρόσληψης των αμινογλυκοσιδών από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο καθώς και η γρήγορη αποκατάσταση μετά τη διακοπή των φαρμάκων είναι υπέρ λειτουργικής διαταραχής, πιθανόν σε κάποια συστήματα ιοντικής μεταφοράς, παρά οργανικής βλάβης. Άλλωστε, στην εκδήλωση της νεφροτοξικής δράσης των αμινογλυκοσιδών έχουν δειχθεί σε κυτταρικό επίπεδο και διαταραχές στην ιοντική ισορροπία<sup>324,325</sup> πριν την ιστολογική ανίχνευση περαιτέρω βλαβών και επηρεασμό της νεφρικής λειτουργίας.

Παρόλα αυτά, ήπια οργανική βλάβη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Σε μια πρόσφατη μελέτη σε τελειόμηνα νεογνά, οι Gordjiani N et al διαπίστωσαν αυξημένη απέκκριση στα ούρα της Adenosine deaminase binding protein (ADBP) (μιας γλυκοπρωτεΐνης των μεμβρανών των σωληναριακών κυττάρων) την πρώτη κιόλας ημέρα θεραπείας με τομπραμυκίνη<sup>4</sup>. Αντίθετα, οι  $\alpha_1$  και  $\beta_2$  μικροσφαιρίνη αυξήθηκαν μετά την τρίτη ημέρα θεραπείας. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η οργανική βλάβη στα εσπειραμένα σωληνάκια που εκδηλώθηκε με αποδόμηση και αυξημένη απέκκριση ADBP μπορεί να προηγείται της λειτουργικής βλάβης που



εκδηλώθηκε με αυξημένη απέκκριση  $\beta_2$  και  $\alpha_1$  μικροσφαιρίνης σαν αποτέλεσμα διαταραχής της σωληναριακής επανορρόφησης<sup>4</sup>.

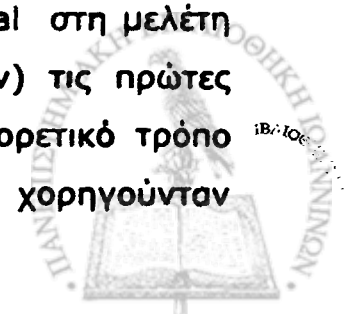
Είναι γνωστό ότι τα πρόωρα νεογνά είναι επιρρεπή στην ανάπτυξη αρνητικού ισοζυγίου Na και υπονατριαιμίας λόγω απώλειας νατρίου ως αποτέλεσμα ανωριμότητας της σωληναριακής τους λειτουργίας<sup>144</sup>. Είναι επίσης γνωστό ότι συχνά προβλήματα της προωρότητας, όπως το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, η υπερχολερυθριναιμία καθώς και η χορήγηση διουρητικών, ινδομεθακίνης, κλπ, επιτείνουν τις απώλειες νατρίου στα νεογνά αυτά<sup>70,74,141,150</sup>. Η θεραπεία με γενταμικίνη ή νεπιλμικίνη μπορεί να οδηγήσει σε ακόμη πιο αυξημένες απώλειες νατρίου στα ούρα στα νεογνά αυτά και να διαταρόξει το ισοζύγιο του Na στον οργανισμό. Αποπείται συνεπώς τοκτικός έλεγχος των επιπέδων του Na στο πλάσμα σε πρόωρα νεογνά που θεραπεύονται με αμινογλυκοσίδες.

#### **Νεφρική απέκκριση ασβεστίου (UCa/UCr)**

Η νεφρική απέκκριση του ασβεστίου στα **τελειόμηνα νεογνά** έχει δειχθεί ότι είναι χαμηλή την πρώτη εβδομάδα ζωής και στη συνέχεια αυξάνεται ανάλογα με την χρονολογική ηλικία<sup>174</sup>. Ο λόγος UCa/UCr έχει δειχθεί ότι αυξάνεται από 0.012 σε 0.42 (mg/mg) στις πρώτες δύο εβδομάδες ζωής<sup>205</sup>. Στο **πρόωρα νεογνά** με μέση ΗΚ  $32 \pm 1$  εβδομάδες, η απέκκριση του ασβεστίου κατά τις πρώτες ημέρες ζωής φαίνεται να είναι λίγο υψηλότερη και ο λόγος UCa/UCr κυμαίνεται από 0.11 - 0.46 τις δύο πρώτες εβδομάδες ζωής<sup>205</sup>.

Στα **τελειόμηνα νεογνά** της ομάδας ελέγχου που μελετήθηκαν η απέκκριση του ασβεστίου ήταν σταθερή και κυμάνθηκε σε χαμηλά επίπεδα (UCa/UCr  $0.05 \pm 0.01$  -  $0.07 \pm 0.02$  mg/mg). Οι τιμές αυτές είναι συγκρίσιμες με εκείνες που αναφέρθηκαν από τους Karlen J et al στα τελειόμηνα νεογνά της μελέτης τους για το αντίστοιχο χρονικό διάστημα<sup>205</sup>.

Στα **πρόωρα νεογνά** της ομάδας ελέγχου, η απέκκριση του ασβεστίου ήταν σχετικά σταθερή την πρώτη εβδομάδα ζωής και ο μέσος λόγος UCa/UCr κυμάνθηκε από 0.08 - 0.14 (mg/mg). Οι τιμές αυτές στα πρόωρα νεογνά είναι χαμηλότερες από εκείνες που αναφέρθηκαν από τους Karlen J et al στη μελέτη τους σε τελειόμηνα και πρόωρα νεογνά (ΗΚ:  $32 \pm 1$  εβδομάδων) τις πρώτες εβδομάδες ζωής. Η διαφορά αυτή μπορεί να αποδοθεί στο διαφορετικό τρόπο σίτισης των νεογνών στη μελέτη αυτών των ερευνητών (τους χορηγούνταν



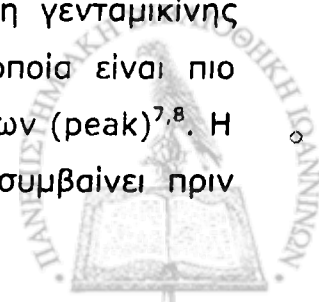
μητρικό γάλα) και πιθανά στη μικρότερη μέση ηλικία κύησης. Είναι γνωστό ότι τόσο το είδος της διατροφής (τροποποιημένο γάλα αγελάδας ή μητρικό γάλα), όσο και η ηλικία κύησης επηρεάζουν τη νεφρική απέκκριση του ασβεστίου<sup>199,207</sup>.

Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η νεφρική απέκκριση του ασβεστίου σε υγιή πρόωρα νεογνά μέσης ΗΚ 33 εβδομάδες, καθώς και σε υγιή τελειόμηνα νεογνά που διατρέφονται με τροποποιημένο γάλα αγελάδας, είναι χαμηλή τις πρώτες 7-9 ημέρες ζωής. Οι αυξημένες ανάγκες για ανάπτυξη σ' αυτή την ηλικία σε συνδυασμό με την επαρκή πρόσληψη Ca και P από το γάλα φαίνεται ότι οδηγούν σε αυξημένη κατακράτηση Ca και ελαχιστοποίηση των απωλειών στα ούρα<sup>198</sup>.

Η θεραπεία με αμινογλυκοσίδες, και συγκεκριμένα η χορήγηση γενταμικίνης και νετιλμικίνης στα πρόωρα νεογνά καθώς και η χορήγηση γενταμικίνης στα τελειόμηνα νεογνά, οδήγησαν σε σημαντική νεφρική απώλεια ασβεστίου. Οι διαταραχές ήταν εντονότερες στα πρόωρα νεογνά της μελέτης και ήταν παροδικού χαρακτήρα εφόσον έπαψαν να υφίστανται μετά τη διακοπή της θεραπείας. Οι διαταραχές που παρατηρήθηκαν είχαν μια άμεση συσχέτιση με το είδος της αμινογλυκοσίδης που χορηγήθηκε καθώς και με τα επίπεδα των αμινογλυκοσιδών στο πλάσμα. Επιπλέον, μετά τη διακοπή της θεραπείας υπήρξε μια ταχεία αποκατάσταση των διαταραχών της απέκκρισης του ασβεστίου. Τα παραπάνω ευρήματα υποδηλώνουν ότι οι διαταραχές που παρατηρήθηκαν στην απέκκριση του ασβεστίου συνδέονται αιτιολογικά με τη χορήγηση των αμινογλυκοσιδών και δεν είναι αποτέλεσμα επίδρασης άλλων παραγόντων.

Κλινικές μελέτες της νεφρικής απέκκρισης του ασβεστίου σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά ύστερα από χορήγηση αμινογλυκοσίδης δεν έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Έχουν όμως περιγραφεί περιπτώσεις σε παιδιά και ενήλικες όπου η χορήγηση αμινογλυκοσιδών, και ιδιαίτερα γενταμικίνης, προκάλεσαν αυξημένη απέκκριση ασβεστίου συνήθως σε συνδυασμό με διαταραχές και άλλων ηλεκτρολυτών στα πλαίσια μιας γενικευμένης σωληναριακής δυσλειτουργίας<sup>329,330</sup>. Σε μελέτη ενηλίκων ασθενών βρέθηκε υπασβεστιαμία, υπομαγνησισαιμία και υποπαραθυρεοειδισμός ύστερα από τη χορήγηση διαφόρων αμινογλυκοσιδών<sup>11</sup>.

Πειραματικά δεδομένα επιβεβαιώνουν την ασβεστιουρική δράση των αμινογλυκοσιδών. Έχει δειχθεί σε πειραματόζωα ότι η χορήγηση γενταμικίνης αλλά και τομπραμυκίνης οδηγούν σε έντονη ασβεστιουρία η οποία είναι πιο εκσεσημασμένη αμέσως μετά την ενδοφλέβια έγχυση των φαρμάκων (peak)<sup>7,8</sup>. Η αυξημένη αυτή νεφρική απέκκριση ασβεστίου έχει δειχθεί ότι συμβαίνει πριν



επέλθει μείωση της νεφρικής σπειραματικής διήθησης, είναι παροδικού χαρακτήρα και διακόπτεται ταχέως μετά τη διακοπή των φαρμάκων<sup>7,8</sup>. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν τα αποτελέσματα της μελέτης μας. Στα νεογνά που μελετήθηκαν παρατηρήθηκε ότι η αυξημένη απέκκριση ασβεστίου μετά τη χορήγηση γενταμικίνης και νετιλμικίνης ήταν μεγαλύτερου βαθμού κατά τη διάρκεια των μεγίστων συγκεντρώσεων των φαρμάκων (peak) και παρατηρήθηκε ήδη πολύ πρώιμα σε μια περίοδο κατά την οποία μείωση της νεφρικής σπειραματικής διήθησης δεν ήταν πιθανό να έχει συμβεί.

Ο μηχανισμός της αυξημένης απέκκρισης ασβεστίου μετά τη χορήγηση αμινογλυκοσιδών παρομένει άγνωστος. Υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορεί να συσχετίζεται με ανταγωνισμό μεταξύ των αμινογλυκοσιδών και του ασβεστίου στη σύνδεση με τις κυτταρικές μεμβράνες των κυττάρων των εσπειραμένων σωληναρίων και εκτοπισμό του Ca από την ψυκτροειδή παρυφή των μεμβρανών<sup>7</sup>. Επιπλέον, θεωρείται πιθανό ότι η χορήγηση αμινογλυκοσιδών αναστέλλει το σύστημα μεταφοράς του Ca που εδράζεται στις πλευρικές μεμβράνες των εγγύς σωληναριακών κυττάρων<sup>7,8,325</sup>. Τέλος, υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις ότι η ασβεστιουρία που προξενούν οι αμινογλυκοσίδες μπορεί να οφείλεται και σε αναστολή των διαύλων ασβεστίου που βρίσκονται εντός του αυλού των νεφρικών σωληναρίων<sup>7</sup>.

Η συμμετοχή της ποραθορμόνης στην αυξημένη απέκκριση του ασβεστίου που προκαλείται από τις αμινογλυκοσίδες δεν έχει διευκρινισθεί. Από πειραματικές μελέτες φαίνεται ότι η γενταμικίνη επηρεάζει τη δράση της παραθορμόνης στη μεταφορά του ασβεστίου στο νεφρό αλλά άμεση απόδειξη γι' αυτό δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί<sup>8</sup>. Είναι γνωστή η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του Mg στον ορό και της απελευθέρωσης της ποραθορμόνης από τους παραθυρεοειδείς αδένες<sup>346,347</sup>. Η ιδιαίτερα αυξημένη απέκκριση μαγνησίου που διαπιστώθηκε κυρίως στα πρόωρα νεογνά της μελέτης μας θα μπορούσε να οδηγήσει σε παροδική έστω μείωση του ιονισμένου Mg του ορού, και επομένως μειονεκτική απελευθέρωση παραθορμόνης<sup>346,347</sup>. Τα επίπεδα του ολικού Mg του ορού διατηρούνταν εντός των φυσιολογικών ορίων κατά τη διάρκεια της μελέτης αλλά δεν μπορούν να αποκλειστούν παροδικές έστω διαταραχές στα επίπεδα του ιονισμένου Mg το οποίο είναι και το βιολογικά δραστικό<sup>227</sup>. Επιπλέον, είναι γνωστό ότι τα επίπεδα του ολικού Mg στον ορό, ιδιαίτερα όταν είναι οριακά, δεν εκφράζουν πάντα την ένδεια ή όχι μαγνησίου στον οργανισμό<sup>227,228</sup>. Η παραθορμόνη δεν προσδιορίστηκε στην παρούσα μελέτη. Όμως σε κλινική μελέτη σε ενήλικες που έπαιρναν

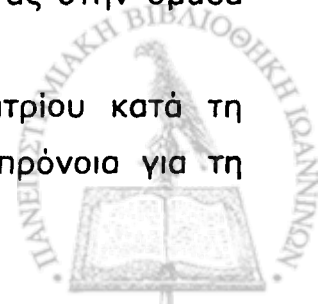


αμινογλυκοσίδες βρέθηκαν χαμηλά επίπεδα παραθορμόνης συνοδούμενα με υποασβεστιαμία των ασθενών και το εύρημα αυτό αποδόθηκε σε καταστολή της παραθορμόνης είτε από άμεση αντίδρασή της με τις αμινογλυκοσίδες είτε έμμεσα από την συνυπάρχουσα υπομαγνησισαίμια<sup>11</sup>. Χωρίς να μπορεί να αποκλειστεί η συμμετοχή της παραθορμόνης στις διαταραχές ασβεστίου στα νεογνά που μελετήσαμε, οι περισσότερες πλέον πρόσφατες πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι η επίδραση των αμινογλυκοσιδών στη νεφρική απέκκριση ιόντων είναι αποτέλεσμα απευθείας δράσης των φαρμάκων αυτών στα νεφρικά σωληνάρια<sup>7,8,325,348</sup>.

Η στενή συσχέτιση της αυξημένης απέκκρισης ασβεστίου με τη νατριουρία ( $p < 0.001$ ) που παρατηρήθηκε στα νεογνά της μελέτης κάνει επίσης πιο πιθανή την εκτίμηση για άμεση επίδραση των αμινογλυκοσιδών στην απέκκριση του ασβεστίου με δράση στα επίπεδα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων. Είναι γνωστό από πειραματικές μελέτες ότι το νάτριο και το ασβέστιο μοιράζονται κοινά συστήματα μεταφοράς κατά μήκος των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων και ότι η αυξημένη απέκκριση του ενός εκ των δύο ιόντων, οδηγεί και σε αυξημένη απέκκριση και του άλλου<sup>180,181,247</sup>. Τη στενή συσχέτιση σε σωληναριακά επίπεδο των δύο ιόντων έχουν δείξει και κλινικές μελέτες σε πρόωρα νεογνά. Οι Brown and Steranka έδειξαν σε υποασβεστιαμικά πρόωρα νεογνά ότι η πρόσληψη και η νεφρική απέκκριση του νατρίου ασκεί σημαντικό έλεγχο στην απέκκριση του ασβεστίου, του μαγνησίου και του φωσφόρου στα νεογνά αυτά<sup>193</sup>. Πιο πρόσφατα ο Campfield et al απέδειξαν ότι υπήρχε στενή συσχέτιση στην απέκκριση του νατρίου και του ασβεστίου ( $p < 0.001$ ) σε πρόωρα νεογνά στα οποία χορηγήθηκαν τόσο ασβεστιουρικά (φουροσεμίδη) όσο και υποασβεστιουρικά (θειαζίδες) διουρητικά, καθώς επίσης και σε νεογνά στα οποία δεν χορηγήθηκαν καθόλου διουρητικά<sup>194</sup>.

Η παρατηρηθείσα νεφρική απώλεια ασβεστίου μπορεί να καταστήσει τα νεογνά αυτά πιο επιρρεπή σε πρώιμη νεογνική υποασβεστιαμία ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν και άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες όπως η περιγεννητική ασφυξία, ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης, η χορήγηση διουρητικών ή μεθυλοξανθινών<sup>194,197,239</sup>. Ειδικά στα πρόωρα χαμηλού βάρους νεογνά, η νεφρική απώλεια του ασβεστίου μπορεί να επηρεάσει τη μετάλλωση των οστών και να επιδεινώσει τη συχνά παρατηρούμενη οστεοπενία της προωρότητας στην ομάδα αυτή<sup>201,203</sup>.

Επιπλέον, η απώλεια του ασβεστίου καθώς και του νατρίου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αμινογλυκοσίδες, όταν δεν ληφθεί πρόνοια για τη



διατήρηση των επιπέδων τους στον ορό σε φυσιολογικά όρια, μπορεί να οδηγήσει σε επίταση της νεφροτοξικής δράσης των αμινογλυκοσιδών<sup>346,348</sup>. Έχει δειχθεί σε πειραματικές μελέτες ότι η επαρκής χορήγηση Ca περιορίζει τη νεφροτοξικότητα της γενταμικίνης και ότι η προστατευτική αυτή δράση οφείλεται στην ικανότητα του ασβεστίου να δρα σαν αναστολέας στις αντιδράσεις της γενταμικίνης με τα φωσφολιποειδή των μεμβρανών των εσπειραμένων σωληναριακών κυττάρων<sup>346,348</sup>. Έχει επίσης δειχθεί ότι και η απώλεια νατρίου μπορεί να επιδεινώσει την τοξική δράση της γενταμικίνης<sup>348</sup>, δημιουργώντας έτσι ένα φαύλο κύκλο.

### **Νεφρική απέκκριση Mg (FEMg)**

Η νεφρική απέκκριση του μαγνησίου (FEMg) ήταν χαμηλή τόσο στα τελειόμηνα όσο και στα πρόωρα νεογνά της ομάδας ελέγχου καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης. Η μέση FEMg κυμάνθηκε στα μεν **τελειόμηνα νεογνά** από  $0.4 \pm 0.8\%$  έως  $1.2 \pm 0.4\%$ , στα δε **πρόωρα νεογνά** από  $0.5 \pm 0.1\%$  έως  $1.4 \pm 0.4\%$ . Χαμηλή νεφρική απέκκριση μαγνησίου στην αμέσως μετά τη γέννηση περίοδο έδειξαν για πρώτη φορά οι Tsang et al οι οποίοι διαπίστωσαν ότι η εικοσιτετράωρη απέκκριση μαγνησίου σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά ήταν μικρότερη από  $0.35 \text{ mg/kg}^{239}$ , χωρίς όμως να προσδιορίσουν την κλασματική απέκκριση του Mg. Πιο πρόσφατα, οι Ariceta et al προσδιόρισαν την FEMg σε δύο ομάδες νεογνών με ΗΚ <35 εβδομάδες και >35 εβδομάδες αντίστοιχα. Η μέση FEMg ήταν 1.2% για τα μικρότερα νεογνά, και 1.6% για τα μεγαλύτερα<sup>230</sup>. Οι προσδιορισμοί αυτοί έγιναν κατά μέσο όρο την 9<sup>η</sup> και 7<sup>η</sup> ημέρα ζωής αντίστοιχα. Οι τιμές αυτές είναι συγκρίσιμες με τα ευρήματα της παρούσης μελέτης στα νεογνά της ομάδας ελέγχου, και καταδεικνύουν την ύπαρξη ωριμότητας στη νεφρική επαναρρόφηση του Mg ακόμη και στα χαμηλού σωματικού βάρους πρόωρα νεογνά.

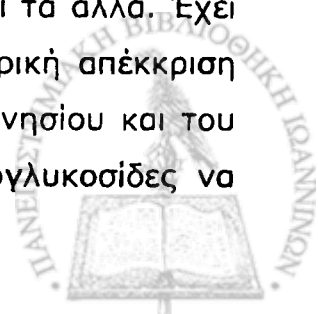
Σε χαμηλά επίπεδα, παρόμοια με εκείνα της ομάδας ελέγχου, κυμάνθηκε η απέκκριση του μαγνησίου στα πρόωρα και τα τελειόμηνα νεογνά που θεραπεύτηκαν με αμικασίνη ή νεπιλμικίνη. Αντίθετα, η χορήγηση γενταμικίνης είχε ένα έντονο μαγνησιουρικό αποτέλεσμα στα πρόωρα νεογνά της μελέτης με τη μέση FEMg να κυμαίνεται από  $2.4 \pm 1.1\%$  έως και  $8.1 \pm 3.7\%$  μετά την 3<sup>η</sup> ημέρα θεραπείας. Παρόμοιες διαταραχές παρατηρήθηκαν και στο λόγο  $UMg/UCr$  στην ίδια ομάδα νεογνών. Τα επίπεδα αυτά ήταν σαφώς υψηλότερα από τα αντίστοιχα της ομάδας

ελέγχου καθώς και τα περιγραφέντα στη βιβλιογραφία<sup>230,236</sup>. Παρόμοιες, αλλά πιο ήπιες διαταραχές στην απέκκριση του Mg παρατηρήθηκαν και στα τελειόμηνα νεογνά στα οποία χορηγήθηκε γενταμικίνη. Η επίδραση των αμινογλυκοσιδών στη νεφρική απέκκριση Mg στη νεογνική ηλικία δεν έχει μελετηθεί από άλλους ερευνητές. Είναι όμως γνωστό τόσο από πειραματικές μελέτες *in vivo* και *in vitro* καθώς και από περιγραφές κλινικών περιπτώσεων σε ενήλικες και παιδιά, ότι οι αμινογλυκοσίδες, και ειδικά η γενταμικίνη, αλληλεπιδρούν με το μαγνήσιο και εμφανίζουν μαγνησιουρική δράση<sup>7,8,11,325,329,330,349,350</sup>. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ελαττωμένη σωληναριακή επαναρρόφηση και αυξημένη νεφρική απέκκριση μαγνησίου και ασβεστίου αμέσως μετά την ενδοφλέβια έγχυση γενταμικίνης πολύ πρώιμα πριν την ανάπτυξη νεφροτοξικότητας και μείωσης της νεφρικής σπειραματικής διήθησης<sup>8</sup>. Έχει μάλιστα θεωρηθεί ότι αυτές οι πρώιμες διαταραχές των δισθενών ιόντων Ca και Mg μπορεί να συμμετέχουν στην παθογένεια της νεφροτοξικότητας που εκδηλώνεται όταν η χορήγηση των φαρμάκων παρατείνεται<sup>8</sup>. Άλλοι πάλι υποστηρίζουν ότι η απώλεια των ηλεκτρολυτών που παρατηρείται κλινικά είναι το αποτέλεσμα παρά η αιτία της βλάβης των εγγύς σωληναριακών κυττάρων<sup>351</sup>.

Διάφορα σωληναριακά σύνδρομα με νεφρική απώλεια μαγνησίου, υπομαγνησαιμία και άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές έχουν περιγραφεί κυρίως σε ενήλικες αλλά και σε παιδιά συνήθως ύστερα από παρατεταμένη χορήγηση γενταμικίνης<sup>10,11,329,330</sup>.

Δεν είναι γνωστή η αιτιοπαθογένεια της μαγνησιουρίας ύστερα από χορήγηση αμινογλυκοσιδών. Οι αλληλεπιδράσεις των αμινογλυκοσιδών με τα δισθενή κατιόντα  $Ca^{++}$  και  $Mg^{++}$  είναι πάρα πολλές και έχουν παρατηρηθεί σε διάφορα σημεία των νεφρικών σωληναρίων. Επομένως είναι πολύ πιθανό ότι η μαγνησιουρία που διαπιστώθηκε στην παρούσα μελέτη να οφείλεται σε άμεση επίδραση των αμινογλυκοσιδών στο επίπεδο του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου<sup>8,346,348</sup>.

Το μαγνήσιο, το ασβέστιο και το νάτριο μοιράζονται κοινά συστήματα μεταφοράς κατά μήκος των εσπειραμένων σωληναρίων και υπάρχει συσχέτιση στη νεφρική τους απέκκριση<sup>241,247,248,352</sup>. Μια πολύ στενή συσχέτιση μεταξύ της απέκκρισης των τριών ιόντων δείχθηκε και στη δική μας μελέτη. Είναι πιθανό ότι η αυξημένη νεφρική απώλεια ενός εξ αυτών να συμπαρασύρει και τα άλλα. Έχει δειχθεί σε πρόωρα νεογνά ότι τόσο η πρόσληψη όσο και η νεφρική απέκκριση νατρίου επηρεάζει τη νεφρική απέκκριση του ασβεστίου, του μαγνησίου και του φωσφόρου στα νεογνά αυτά<sup>193</sup>. Είναι επίσης πιθανόν, οι αμινογλυκοσίδες να



παρεμβαίνουν σε κάποιο από τα κοινά συστήματα μεταφοράς των ιόντων αυτών και να οδηγούν σε απώλεια των ηλεκτρολυτών στα ούρα<sup>8</sup>.

Το μαγνήσιο έχει ένα πολύ σημαντικό ρόλο στον αναπτυσσόμενο οργανισμό και είναι γνωστό ότι κατά την εμβρυϊκή ζωή το επίπεδο του Mg στο έμβρυο είναι υψηλότερο από τα μητρικά λόγω ενεργητικής μεταφοράς Mg (όπως και Ca) μέσω του πλακούντα δείχνοντας τη μεγάλη του φυσιολογική σημοσία<sup>353,354</sup>. Η θεραπεία με γενταμικίνη ιδιαίτερα στα πρόωρα νεογνά, μπορεί να προκαλέσει σημαντική μαγνησιουρία και επομένως θα πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα του Mg στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, για πιθανή υπομαγνησιομία. Επιπλέον, η απώλεια του μαγνησίου μπορεί να οδηγήσει σε κοτοστολή της παραθορμόνης, η δράση της οποίας εμφανίζεται μειωμένη στον ανώριμο οργανισμό<sup>239,355</sup>, καθώς και σε διαταραχές στην επαναρρόφηση του ασβεστίου.

### Νεφρική απέκκριση Καλίου (FEK)

Η νεφρική απέκκριση του καλίου (FEK) είναι γενικά μειωμένη κατά τη νεογνική ηλικία, σε σύγκριση με τον ενήλικα, λόγω της συζητημένης νεφρικής του επαναρρόφησης. Οι μελέτες των Satlin L et al έδειξαν ότι στην ηλικία μεταξύ 0-3 μηνών η FEK είναι  $8.5 \pm 3.8\%$  και αυξάνεται σταδιακά σε επίπεδα  $14.6 \pm 0.5\%$  σε ηλικία 0,4-12 μηνών<sup>159</sup>.

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης είναι συγκρίσιμα με εκείνα που αναφέρουν οι Satlin L and Schwartz E για βρέφη ηλικίας 0-3 μηνών, και φαίνεται ότι αντιπροσωπεύουν την εικόνα της νεφρικής απέκκρισης του K σε υγιή τελειόμηνα νεογνά κατά τις πρώτες ημέρες ζωής. Έτσι, στα **τελειόμηνα νεογνά της ομάδας ελέγχου** που εξετάσαμε, η μέση FEK, με εξαίρεση το πρώτο εικοσιτετράωρο ζωής που ήταν λίγο υψηλότερη ( $15 \pm 1.7\%$ ), κυμόνθηκε σε επίπεδα από 10.5 - 11.3%.

Αντίθετα, στα **πρόωρα νεογνά της ομάδας ελέγχου** η εικόνα της νεφρικής απέκκρισης του K (FEK) ήταν διαφορετική τις πρώτες ημέρες ζωής. Συγκεκριμένα, η FEK ήταν υψηλή το πρώτο 24ωρο ζωής (μέση FEK  $25.5 \pm 3\%$ ), στη συνέχεια εμφάνισε σταδιακή πτώση και μειώθηκε στο ήμισυ των αρχικών τιμών κατά το τέλος της παρακολούθησης της 9<sup>ης</sup> ημέρα ζωής. Σημειώνεται ότι παρόμοια πτωτική τάση της FEK παρατηρήθηκε και στα πρόωρα νεογνά που έπαιρναν αμινογλυκοσίδες, ιδιαίτερα στις ομάδες Β και Γ. Τα ευρήματα αυτά καταδεικνύουν ότι στον ανώριμο νεφρό του πρόωρου νεογνού υπάρχει μια αναπτυξιακή εικόνα



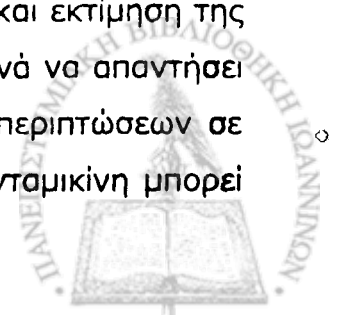
στη νεφρική απέκκριση του Κ διαφορετική από εκείνη του πιο ώριμου τελειόμηνου νεογνού σύμφωνα με την οποία η απέκκριση του Κ είναι αρχικά αυξημένη και εν συνεχεία μειώνεται ταχέως σε επίπεδα παρόμοια με εκείνα του τελειόμηνου νεογνού.

Έχει δειχθεί πειραματικά ότι η μειωμένη απέκκριση Κ κατά τη νεογνική ηλικία δεν είναι αποτέλεσμα ανωριμότητας αλλά οφείλεται σε σημαντικούς αντιρροπιστικούς μηχανισμούς με σκοπό τη διατήρηση αυξημένων συγκεντρώσεων Κ στον αναπτυσσόμενο οργανισμό<sup>158,159,162</sup>. Συγκεκριμένα, υπάρχει μειωμένη απέκκριση καλίου από τα φλοιώδη αθροιστικά σωληνάρια, ενώ υπάρχει και έμμεση ένδειξη αυξημένης επαναρρόφησης Κ στο τμήμα αυτό<sup>159,161,162,356,357</sup>. Η αυξημένη νεφρική απέκκριση Κ που διαπιστώθηκε αρχικά στα πρόωρα νεογνά μάρτυρες της μελέτης μας θα μπορούσε να αποδοθεί σε αναπτυξιακή ανωριμότητα των μηχανισμών αυτών αντιρρόπησης κατά τα πρώτα εικοσιτετράωρα ζωής.

Οι διαταραχές που παρατηρήθηκαν στην κλασματική απέκκριση του Κ στα τελειόμηνα νεογνά της μελέτης ύστερα από τη χορήγηση αμινογλυκοσιδών αφορούσαν κυρίως τη χορήγηση γενταμικίνης. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μια όψιμη αύξηση της FEK την 7<sup>η</sup> ημέρα αγωγής που παρέμεινε ακόμη και 2 ημέρες μετά τη διακοπή της αγωγής. Το ίδιο χρονικό διάστημα στην ίδια ομάδα παρατηρήθηκε μια αντίστοιχη αύξηση και στην απέκκριση του Ρ (FEP).

Είναι γνωστό από πειραματικές μελέτες ότι η γενταμικίνη προξενεί διαταραχές στην απέκκριση διαφόρων ιόντων όπως ασβεστίου, μαγνησίου, καλίου, φωσφόρου και νατρίου<sup>7,8,24,323,358</sup>. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν ορισμένες μελέτες που δείχνουν ότι ορισμένα από αυτά τα ιόντα, όπως το ασβέστιο ή το μαγνήσιο, επηρεάζονται πολύ πρώιμα κατά τη χορήγηση αμινογλυκοσιδών, ενώ τα άλλα ιόντα όπως ο φωσφόρος και το κάλιο επηρεάζονται αργότερα ύστερα από πιο παρατεταμένη χορήγηση<sup>8,24,323</sup>. Έχει μάλιστα εκφρασθεί η άποψη ότι ενώ οι πρώιμες διαταραχές απεικονίζουν κυρίως λειτουργικές βλάβες οι όψιμες διαταραχές συνιστούν το αποτέλεσμα νεφρικής σωληναριοτοξικότητας<sup>8</sup>.

Αν και τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης ενισχύουν αυτή την άποψη, εν τούτοις δεν είναι καθοριστικά αφού η μελέτη περιορίζεται στις πρώτες 9 ημέρες ζωής. Μελέτη σε νεογνά με πλέον παρατεταμένη θεραπεία με γενταμικίνη και εκτίμηση της απέκκρισης του Κ (και του Ρ) για μακρότερο χρονικό διάστημα πιθανά να απαντήσει το παραπάνω ερώτημα. Έχει άλλωστε αποδειχθεί από περιγραφές περιπτώσεων σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες ότι η παρατεταμένη θεραπεία με γενταμικίνη μπορεί



να οδηγήσει σε καλιουρία, υποκαλσιαιμία και ένα σωληναριακό σύνδρομο που μοιάζει με το σύνδρομο Barter<sup>10,330</sup>.

### Νεφρική απέκκριση Φωσφόρου (FEP)

Ένα από τα χαρακτηριστικά της νεφρικής ρύθμισης του φωσφόρου κατά τη νεογνική ηλικία είναι η σημαντική επαναρρόφηση που επιτυγχάνεται σε ορισμένα τμήματα του νεφρώνα, από τις πρώτες ήδη ημέρες ζωής, που υπερβαίνει την επαναρροφητική ικανότητα του ενήλικα<sup>111,176,210</sup>.

Στα *τελειόμηνα νεογνά* της ομάδας ελέγχου η νεφρική απέκκριση του φωσφόρου κατά τη γέννηση ήταν αρκετά χαμηλή, με μέση τιμή FEP  $2.8 \pm 1.8\%$  που εν συνεχεία δεν υπερέβη το  $14.6 \pm 2.3\%$  κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Έχει δειχθεί ότι υγιή τελειόμηνο νεογνό που διατρέφονται με τροποποιημένο γάλα αγελάδος η FEP κατά τη γέννηση είναι  $<4\%$  και αυξάνεται μετά την 3η ημέρα ζωής καθώς αυξάνεται και η ποσότητα του χορηγούμενου γάλατος και συνεπώς του προσλαμβανόμενου P<sup>218</sup>.

Στα *πρόωρα νεογνά* της ομάδας ελέγχου που μελετήθηκαν, η νεφρική απέκκριση του P κατά τη γέννηση ήταν επίσης χαμηλή (μέση τιμή FEP  $4.8 \pm 2.4\%$ ) και εν συνεχεία κυμάνθηκε από  $9.9 \pm 2.6\%$  έως  $11.1 \pm 2.8\%$  καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης. Τα αποτελέσματα αυτά είναι σε συμφωνία με τα ευρήματα από αρκετές άλλες μελέτες στις οποίες έχει δειχθεί ότι το πρόωρο νεογνό που βρίσκεται σε εντερική σίτιση μπορεί να κατακρατήσει περισσότερο από 90% από τον προσλαμβανόμενο φωσφόρο<sup>199,219,220</sup>. Η πολύ χαμηλή απέκκριση που παρατηρήσαμε το πρώτο εικοσιτετράωρο ζωής μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι κατά το διάστημα αυτό δεν είχε αρχίσει η εντερική σίτιση και ότι στο ενδοφλέβιο χορηγούμενα υγρά δεν περιλαμβάνονταν άλατα φωσφορικών. Παρόμοια χαμηλή απέκκριση P το πρώτο εικοσιτετράωρο ζωής παρατηρήθηκε εξάλλου στα πρόωρα νεογνά και των άλλων τριών ομάδων επιβεβαιώνοντας την ικανότητα του ανώριμου νεφρού να επαναρροφά πολύ ικανοποιητικά το φωσφόρο αμέσως μετά τη γέννηση<sup>176,210</sup>.

Στα τελειόμηνα νεογνά που θεραπεύτηκαν με γενταμικίνη διαπιστώθηκε μια στατιστικά σημαντική αύξηση της απέκκρισης φωσφόρου κατά την 7η ημέρα αγωγής η οποία παρέμεινε ακόμη και δύο ημέρες αργότερα μετά τη διακοπή της αγωγής. Μια στατιστικά σημαντική μείωση της σωληναριακής επαναρρόφησης του φωσφόρου (TRP) παρατηρήθηκε στην ίδια ομάδα το ίδιο χρονικό διάστημα. Παρόμοια διαταραχή

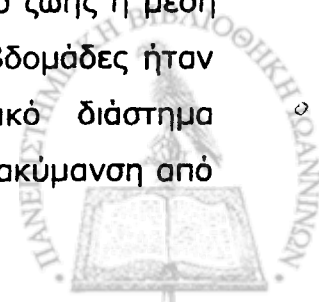
δεν διαπιστώθηκε με τη χορήγηση αμικασίνης και νετιμικίνης στην ομάδα των τελειόμηνων, ούτε σε καμιά από τις τρεις ομάδες των πρόωρων νεογνών. Η αυξημένη απέκκριση του P σε συνδυασμό με το γεγονός ότι στην ίδια ομάδα των νεογνών διοπιστώθηκε μια ανάλογη αύξηση και της κλασματικής απέκκρισης του K (FEK) κατά το ίδιο χρονικό διάστημα, θα μπορούσε να αποδοθεί σε μια όψιμη επίδραση της γενταμικίνης πάνω στα νεφρικά σωληνάρια<sup>8,24,323</sup>. Διατροφικοί παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την απέκκριση του P δεν υπήρχαν μεταξύ των διαφόρων ομάδων των νεογνών αφού όλα τα τελειόμηνα νεογνά βρισκόνταν σε εντερική σίτιση με τροποποιημένο γάλα αγελάδας. Παρόλα αυτά, τα νεογνά στα οποία χορηγήτο γενταμικίνη εμφάνισαν σχεδόν διπλάσια αύξηση της τιμής της FEP μετά την 7η ημέρα παρακολούθησης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Επιπλέον, έχει δειχθεί ότι η χορήγηση γενταμικίνης σε πειραματόζωα αλλά και η παρατεταμένη θεραπεία σε μεγαλύτερους ασθενείς, οδηγεί σε φωσφατουρία συνήθως σε συνδυασμό με διαταραχές στη νεφρική απέκκριση και άλλων ιόντων ή μετάλλων<sup>24,328</sup>.

### **Νεφρική απέκκριση ουρικού οξέος (FEUA)**

Είναι γνωστό ότι η νεφρική απέκκριση του ουρικού οξέος είναι υψηλή κατά τη γέννηση και ελαττώνεται σταδιακά φτάνοντας τις τιμές απέκκρισης του ενήλικα κατά την εφηβική ηλικία<sup>249,258,259</sup>. Στα **τελειόμηνα νεογνά** της ομάδας ελέγχου που μελετήθηκαν, η μέση FEUA κυμάνθηκε σε επίπεδα μεταξύ  $20.9 \pm 3.2\%$  και  $28.5 \pm 3.9\%$  κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Στα **πρόωρα νεογνά** της αντίστοιχης ομάδας ελέγχου, η μέση FEUA ήταν λίγο υψηλότερη και κυμάνθηκε από  $24 \pm 3.5\%$  έως  $39.3 \pm 8.5\%$  κατά το αντίστοιχο χρονικό διάστημα. Οι παραπάνω τιμές απέκκρισης UA που διαπιστώθηκαν τόσο στα τελειόμηνα όσο και στα πρόωρα νεογνά της μελέτης μας, είναι σχεδόν παρόμοιες και κάπως χαμηλότερες από εκείνες που προσδιόρισε στη μελέτη του ο Stapleton<sup>254</sup>. Ο παραπάνω ερευνητής μελέτησε τη FEUA σε νεογνά τις πρώτες ημέρες ζωής και διαπίστωσε ότι συσχετίζεται ανόστροφα με την ηλικία κύησης καθώς και τη χρονολογική ηλικία<sup>254</sup>.

Στην ίδια μελέτη έχει δειχθεί ότι κατά το πρώτο εικοσιτετράωρο ζωής η μέση απέκκριση UA (FEUA) σε πρόωρα νεογνά με ηλικία κύησης 34-36 εβδομάδες ήταν  $44.5 \pm 15\%$ <sup>254</sup>. Η FEUA σε τελειόμηνα νεογνά το ίδιο χρονικό διάστημα προσδιορίστηκε σε  $38.2 \pm 3\%$ , ενώ κατά την 4η ημέρα ζωής είχε μια διακύμανση από



20-59%<sup>254</sup>. Παρόμοια υψηλή διακύμανση των τιμών της νεφρικής απέκκρισης του ουρικού οξέος (FEUA) σε κάθε νεογνό χωριστά διαπιστώθηκε και στην παρούσα μελέτη, τόσο στα πρόωρα όσο και στα τελειόμηνα νεογνά, και εκεί πιθανά πρέπει να αποδοθούν οι διαφορές στις μέσες τιμές απέκκρισης του ουρικού οξέος ανάμεσα στις δύο μελέτες.

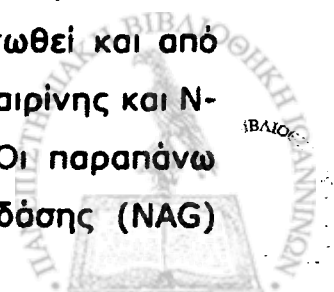
Η θεραπεία με αμινογλυκοσίδες δεν αποδείχθηκε να επηρεάζει την απέκκριση του ουρικού οξέος σε καμιά από τις ομάδες των νεογνών που μελετήθηκαν. Η FEUA κυμάνθηκε σε επίπεδα παρόμοια με εκείνα των νεογνών της ομάδας ελέγχου και συγκρίσιμα με το αναφερόμενο στη βιβλιογραφία για την απέκκριση του UA τις πρώτες ημέρες ζωής<sup>249,260</sup>.

Παρόλα αυτά, ήπιες διαταραχές στην απέκκριση του ουρικού οξέος σε ορισμένα από τα νεογνά θα μπορούσαν να είχαν διαφύγει στην ανάλυση λόγω της φυσιολογικά πολύ ουξημένης απέκκρισης της ουσίας αυτής κατά τη νεογνική ηλικία καθώς και της πολύ υψηλής διακύμανσης της απέκκρισης που διοπιστώθηκε μεταξύ των νεογνών. Στα πλαίσια μιας τέτοιας διαταραχής θα μπορούσε να ερμηνευτεί το εύρημα ότι την 7η ημέρα αγωγής στο πρόωρα νεογνά της μελέτης η FEUA ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη στις μέγιστες συγκεντρώσεις των αμινογλυκοσιδών και στις τρεις ομάδες νεογνών που έπαιρναν αμινογλυκοσίδες σε σχέση με τις τιμές κατά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις των φαρμάκων.

◆◆◆◆ ◆◆◆◆ ◆◆◆◆

Εκτιμώντας **συγκριτικά** την επίδραση και των τριών αμινογλυκοσιδών πάνω στη **λειτουργία του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου** εξάγεται το συμπέρασμα ότι η γενταμικίνη προκαλεί σοβαρότερες διαταραχές τόσο στα πρόωρα όσο και στα τελειόμηνα νεογνά σε σχέση με τις δύο άλλες αμινογλυκοσίδες. Επιπλέον, στα πρόωρα νεογνά που μελετήθηκαν, διαπιστώθηκαν διαταραχές στην εγγύς σωληναριακή λειτουργία και μετά τη χορήγηση νετιλμικίνης, ενώ η αμικασίνη είχε ηπιότερη επίδραση σε σύγκριση με τις άλλες δύο αμινογλυκοσίδες.

Ηπιότερες διαταραχές στην εγγύς σωληναριακή λειτουργία μετά από χορήγηση αμικασίνης, σε σύγκριση με τη γενταμικίνη, έχει διαπιστωθεί και από άλλους ερευνητές οι οποίοι εκτίμησαν την απέκκριση της β<sub>2</sub> μικροσφαιρίνης και N-ακετυλ-β-γλυκοζαμινιδάσης σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά<sup>25</sup>. Οι παραπάνω συγγραφείς έδειξαν ότι η απέκκριση της N-ακετυλ-β-γλυκοζαμινιδάσης (NAG)





ήταν σημαντικά αυξημένη στα νεογνά που θεραπεύονταν με γενταμικίνη σε σύγκριση με τα νεογνά που θεραπεύονταν με αμικασίνη και συμπέραναν ότι κατά τη νεογνική ηλικία η αμικασίνη είναι λιγότερο νεφροτοξική από τη γενταμικίνη<sup>25</sup>.

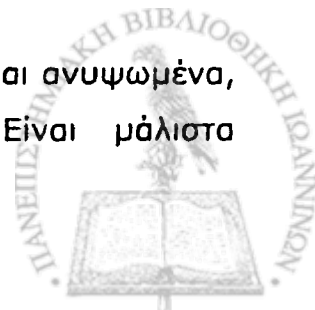
Πειραματικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η αμικασίνη προξενεί ηπιότερες μορφολογικές και λειτουργικές διαταραχές στα κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων<sup>309,311,332</sup>. Η αναστολή ενός σημαντικού ενζύμου των λυσοσωμάτων της φωσφολιπάσης A<sub>1</sub>, καθώς και η παρουσία μυελοειδών σωμάτων εντός των σωληναριακών κυττάρων, διαπιστώνονται σε πολύ μικρότερο βαθμό με τη χορήγηση αμικασίνης σε σύγκριση με τη γενταμικίνη ή την τομπραμυκίνη<sup>309</sup>. Έχει δειχθεί επίσης ότι η αμικασίνη αντιδρά σε μικρότερο βαθμό με τις φωσφολιποειδικές αλύσεις σε σύγκριση με τη γενταμικίνη<sup>311</sup>. Αυτό οφείλεται στη διαφορετική στερεοχημική δομή του μορίου της αμικασίνης που τοποθετείται ανάμεσα από τις φωσφολιποειδικές αλύσεις και καθίσταται έτσι πιο δύσκολη η σύνδεση. Αντίθετα, το μόριο της γενταμικίνης τοποθετείται παράλληλα με τις αλύσεις των φωσφολιπιδίων καθιστώντας έτσι πιο εύκολη τη σύνδεση<sup>311</sup>.

Παρά την ηπιότερη δράση της αμικασίνης στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, θεωρείται σήμερα ότι για την εκδήλωση κλινικής νεφροτοξικότητας και μείωσης της νεφρικής σπειραματικής διήθησης, ως αποτέλεσμα χορήγησης αμινογλυκοσιδών, συμμετέχουν όχι μόνο οι σωληναριακές διαταραχές αλλά και διαταραχές στη νεφρική αιμοδυναμική καθώς και άλλοι παράγοντες<sup>1,2</sup>. Κατά συνέπεια μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα από την παρούσα μελέτη ότι η αμικασίνη είναι λιγότερο τοξική από τη γενταμικίνη και τη νετιλμικίνη μόνο σε ό,τι αφορά τη λειτουργία του εγγύς σωληναριακού κυττάρου και την απέκκριση των ιόντων σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά την πρώτη εβδομάδα ζωής.

Μολονότι τα ευρήματα αυτά δεν υποδηλώνουν κατ' ανάγκη και μικρότερου βαθμού κλινική νεφροτοξικότητα, οι σημαντικές απώλειες ηλεκτολυτών και ιόντων μετάλλων που παρατηρήθηκαν με τη χορήγηση κυρίως γενταμικίνης και νετιλμικίνης μπορούν να επηρεάσουν την ιοντική ισορροπία κατά τη νεογνική περίοδο.

### **Κρεατινίνη πλάσματος**

Κατά τη γέννηση, τα επίπεδα της κρεατινίνης πλάσματος είναι ανυψωμένα, τόσο στα τελειόμηνα όσο και στα πρόωρα νεογνά<sup>87,89</sup>. Είναι μάλιστα



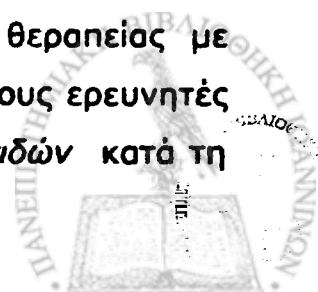
χαρακτηριστικό ότι τα πλέον πρόωρα νεογνά εμφανίζουν και τα υψηλότερα επίπεδα κρεατινίνης κατά τη γέννηση<sup>66</sup>.

Στα **πρόωρα νεογνά** της ομάδος ελέγχου η κρεατινίνη πλάσματος ήταν υψηλή κατά τη γέννηση (μέση τιμή  $1.10 \pm 0.08$  mg/dl) και μειώθηκε σταδιακά κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης σε όλα το νεογνά. Το ίδιο συνέβη και στα **τελειόμηνα νεογνά** της ομάδος ελέγχου στο οποίο η μέση τιμή της κρεατινίνης ορού ελαττώθηκε σχεδόν κατά το ήμισυ εντός της πρώτης εβδομάδος ζωής. Η πτώση της κρεατινίνης που παρατηρείται μετά τη γέννηση εκφράζει τη φυσιολογική αναπτυξιακή εικόνα της νεφρικής λειτουργίας και έχει επιβεβαιωθεί από αρκετές μελέτες<sup>86,89,92</sup>.

Η χορήγηση αμινογλυκοσιδών καθυστέρησε τη φυσιολογικά αναμενόμενη μείωση της κρεατινίνης πλάσματος τόσο στα πρόωρα νεογνά (και οι τρεις αμινογλυκοσίδες) όσο και στα τελειόμηνα νεογνά (μόνο η γενταμικίνη). Σε ορισμένα μάλιστα νεογνά τα επίπεδα της κρεατινίνης αυξήθηκαν ακόμη περισσότερο κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Συγκεκριμένα, αυτό συνέβη σε 8/30 πρόωρα νεογνά (27%) εκ των οποίων 3 ανήκαν στην ομάδα Α (αμικασίνη), 3 στην ομάδα Β (γενταμικίνη) και 2 στην ομάδα Γ (νετιλμικίνη). Το ίδιο συνέβη και σε 2/10 τελειόμηνα νεογνά (20%) που έπαιρναν γενταμικίνη ενώ στην ίδια ομάδα ένα νεογνό εμφάνισε έκδηλη νεφροτοξικότητα (κρεατινίνη ορού 4 mg/dl) και αποκλείστηκε από τη μελέτη.

Τα ευρήματα αυτά είναι παρόμοια με εκείνα των Feldman and Guignard (1982) όπου 7/22 τελειόμηνα νεογνά (30%) παρουσίασαν αυξημένη κρεατινίνη ορού κατά τη διάρκεια θεραπείας με γενταμικίνη<sup>87</sup>. Οι Adelman et al (1987) διαπίστωσαν επίσης αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης σε 20% των πρόωρων νεογνών που θεραπεύτηκαν με γενταμικίνη<sup>26</sup>, ενώ παρόμοια ευρήματα διαπιστώθηκαν και από άλλους ερευνητές, μετά από χορήγηση γενταμικίνης σε πρόωρα νεογνά<sup>20</sup>. Οι Granati et al (1984) διαπίστωσαν αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης ορού σε 6/37 νεογνά, πρόωρα και τελειόμηνα, που έπαιρναν νετιλμικίνη, αλλά υποστηρίζουν ότι οι τιμές επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα παρά τη συνεχιζόμενη χορήγηση του φαρμάκου<sup>23</sup>.

Οι διαταραχές αυτές που παρατηρήθηκαν στην παρούσα μελέτη σχετικά με τα επίπεδα της κρεατινίνης πλάσματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αμινογλυκοσίδες, και που είναι σε συμφωνία με ευρήματα από άλλους ερευνητές καταδεικνύουν την **ύπαρξη νεφροτοξικής δράσης των αμινογλυκοσιδών** κατά τη νεογνική ηλικία.



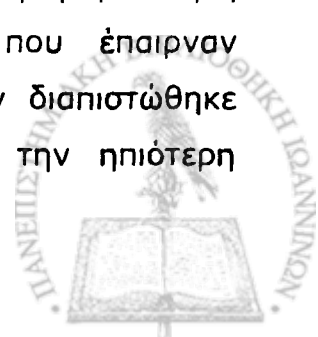
Όταν η νεφρική σπειραματική διήθηση μετρήθηκε από τους Elinder and Aperia με τη μέθοδο κάθαρσης ινουλίνης, διαπιστώθηκε ότι ελαττώθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με γενταμικίνη στα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά<sup>22</sup>. Μολονότι η κάθαρση της ινουλίνης αποτελεί την ιδανική μέθοδο για την αξιολόγηση της νεφρικής σπειραματικής διήθησης, έχει προταθεί από πολλούς ερευνητές ότι η κρεατινίνη πλάσματος, ιδιαίτερα όταν εξετάζεται σε διαδοχικές μετρήσεις, αποτελεί μια απλή και αξιόπιστη μέθοδο εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας κατά τη νεογνική ηλικία<sup>41,85-88</sup>.

Με βάση τα παραπάνω μπορεί να υποστηριχθεί ότι η αύξηση της κρεατινίνης που παρατηρήθηκε σε ορισμένα από τα νεογνά που έπαιρναν αμινογλυκοσίδες υποδηλώνει αντίστοιχη μείωση της νεφρικής σπειραματικής διήθησης. Επιπρόσθετα, και η καθυστέρηση της φυσιολογικά αναμενόμενης πτώσης των επιπέδων της κρεατινίνης που παρατηρήθηκε στα νεογνά της μελέτης επιβεβαιώνει περαιτέρω την καθυστέρηση της φυσιολογικής αύξησης της νεφρικής σπειραματικής διήθησης μετά τη γέννηση ως αποτέλεσμα της τοξικής επίδρασης των αμινογλυκοσιδών<sup>24</sup>.

Οι διαταραχές της κρεατινίνης ορού που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θεραπευτικές δόσεις και των τριών αμινογλυκοσιδών στα πρόωρα νεογνά, καθώς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με γενταμικίνη στα τελειόμηνα νεογνά την πρώτη εβδομάδα ζωής, υποδηλώνουν τη νεφροτοξικότητα αυτών των αμινογλυκοσιδών στη νεογνική περίοδο ακόμη και όταν τα επίπεδά τους στον ορό βρίσκονται εντός των θεραπευτικών ορίων.

Μελέτες **συγκριτικής νεφροτοξικότητας** των αμινογλυκοσιδών κατά τη νεογνική ηλικία είναι πολύ περιορισμένες. Οι Rajhgot et al που εκτίμησαν την σωληναριακή λειτουργία συγκριτικά σε πρόωρα νεογνά που έπαιρναν γενταμικίνη ή αμικασίνη διαπίστωσαν σωληναριακές διαταραχές οι οποίες όμως ήταν ηπιότερες με τη χορήγηση αμικασίνης αν και δεν δόθηκαν πληροφορίες σχετικά με τα επίπεδα της κρεατινίνης ορού και την εμφάνιση κλινικής νεφροτοξικότητας<sup>25</sup>.

Οι Itsaragoungyuen et al εκτίμησαν τη νεφρική λειτουργία με τη μέτρηση της κρεατινίνης ορού, της κλασματικής απέκκρισης του Na και της απέκκρισης N-ακετυλ-β-γλυκοζαμινιδάσης σε 50 νεογνά που θεραπευόταν με τομπραμυκίνη ή γενταμικίνη. Νεφροτοξικότητα διαπιστώθηκε σε 4 νεογνά που έπαιρναν τομπραμυκίνη και σε 3 νεογνά που έπαιρναν γενταμικίνη. Δεν διαπιστώθηκε υπεροχή κάποιας εκ των δύο αμινογλυκοσιδών με κριτήριο την ηπιότερη νεφροτοξική δράση<sup>334</sup>.



Αποτελέσματα από κλινικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς, που η νεφροτοξική δράση των αμινογλυκοσιδίων έχει μελετηθεί πιο εκτεταμένα, έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι ανάμεσα στις αμινογλυκοσίδες υπάρχει μια μικρή διαφορά στο βαθμό της νεφροτοξικότητάς τους και ο οποίος τοποθετείται στην ακόλουθη κλίμακα ελαττωμένης νεφροτοξικότητας: γεντομικίνη  $\geq$  τομπραμυκίνη  $\geq$  αμικασίνη  $\geq$  νετιλμικίνη  $\geq$  στρεπτομυκίνη<sup>1,359</sup>.

Από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι τουλάχιστον στα τελειόμηνα νεογνά, η γεντομικίνη εμφανίζεται να προκαλεί τις σοβαρότερες διαταραχές στη νεφρική λειτουργία, λιγότερο σοβαρές διαταραχές φαίνεται να προκαλεί η νετιλμικίνη και τις ηπιότερες η αμικασίνη. Αντίθετα, στα πρόωρα νεογνά της μελέτης και οι τρεις αμινογλυκοσίδες επηρέασαν σε παρόμοιο βαθμό τη φυσιολογική πτώση της κρεατινίνης ορού και οδήγησαν σε περαιτέρω άνοδο της κρεατινίνης σε ποσοστό 27% των πρόωρων νεογνών. Οι διαταραχές που παρατηρήθηκαν στα επίπεδα της κρεατινίνης ορού ήταν παροδικού χαρακτήρα και επανήλθαν στο φυσιολογικό εύρος εντός δέκα ημερών από τη διακοπή της αγωγής.

Οι διαταραχές στη νεφρική λειτουργία πιθανά να είναι πιο σοβαρές σε νεογνά με ορισμένα προβλήματα της περιγεννητικής περιόδου τα οποία έχουν επίδραση στη νεφρική λειτουργία, όπως π.χ. η περιγεννητική οσφυξία, το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας III ή IV βαθμού, ο ανοικτός βοτόλειος πόρος, η υπερχολερυθριναιμία<sup>44,70,360</sup>. Νεογνά με προβλήματα που μπορούν να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία δεν περιελήφθηκαν στην παρούσα μελέτη γιατί θα καθίστατο δυσχερής η εκτίμηση των αποτελεσμάτων. Τα νεογνά που μελετήθηκαν ήταν κλινικά σταθερά σε όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης έτσι ώστε οι παρατηρηθείσες διαταραχές στη νεφρική λειτουργία δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλους παράγοντες. Επίσης, η διάρκεια της θεραπείας με αμινογλυκοσίδες δεν υπερέβη τις επτά ημέρες (με εξαίρεση 2 νεογνά). Στο μέλλον θα πρέπει να ερευνηθεί η επίδραση των φαρμάκων αυτών στο νεογνικό νεφρό μετά από χορήγησή τους για μακρύτερο χρονικό διάστημα καθώς και η επίδρασή τους στο νεφρό σε πρόωρα νεογνά με μικρότερες ηλικίες κύησης, ή να εκτιμηθεί η επίδρασή τους όταν χορηγούνται σε συνδυασμό με άλλα δυνητικά νεφροτοξικά φάρμακα (π.χ. βανκομυκίνη).



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη εκτιμήθηκε η επίδραση τριών διαφορετικών αμινογλυκοσιδίων στη νεφρική λειτουργία πρόωρων και τελειόμηνων νεογνών κατά την πρώτη εβδομάδα ζωής. Μελετήθηκε η νεφρική σωληνοριακή λειτουργία εκτιμώντας τη νεφρική απέκκριση ορισμένων ιόντων και ουσιών για τη ρύθμιση των οποίων το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο οσκεί ουσιώδη έλεγχο. Μελετήθηκε επίσης η νεφρική σπειραματική λειτουργία εκτιμώντας με διαδοχικούς προσδιορισμούς τα επίπεδα της κρεατινίνης πλάσματος καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας καθώς και 48 ώρες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Φυσιολογικές τιμές αναφοράς αποκτήθηκαν για όλες τις παραμέτρους που εξετάστηκαν από υγιή τελειόμηνα και πρόωρα νεογνά που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Από τη μελέτη προέκυψαν τα παρακάτω συμπεράσματα.

### **Επίδραση των αμινογλυκοσιδίων στη σωληνοριακή νεφρική λειτουργία**

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι θεραπευτικές δόσεις γενταμικίνης και νετιλμικίνης σε πρόωρα νεογνά μέσης ηλικίας κύησης 33 εβδομάδων χορηγούμενες την πρώτη εβδομάδα ζωής μπορούν να προκαλέσουν διαταραχές στη λειτουργία του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου με αυξημένη νεφρική αποβολή ορισμένων ιόντων. Παρόμοιες διαταραχές μπορούν να προκληθούν και στα τελειόμηνα νεογνά, ύστερα από χορήγηση γενταμικίνης το ίδιο χρονικό διάστημα. Η χορήγηση αμικασίνης φαίνεται ότι έχει ηπιότερη δράση στη λειτουργία των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων σε σύγκριση με τις άλλες

αμινογλυκοσίδες, τόσο στα πρόωρα όσο και στα τελειόμηνα νεογνά. Οι διαταραχές αφορούσαν την αυξημένη νεφρική απέκκριση στα μεν πρόωρα νεογνά του νατρίου και του ασβεστίου και στην περίπτωση της γενταμικίνης επιπλέον και του μαγνησίου, στα δε τελειόμηνα νεογνά στα οποία χορηγήθηκε γενταμικίνη, οι διαταραχές συνίσταντο σε αυξημένη νεφρική απέκκριση κυρίως του νατρίου και του ασβεστίου και σε μικρότερο βαθμό του καλίου και του φωσφόρου. Τα αποτελέσματα αυτά αποδεικνύουν μια σημαντική σωληναριοτοξική δράση των αμινογλυκοσιδών σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά που εκδηλώνεται με αυξημένη νεφρική απέκκριση ορισμένων ιόντων, η νεφρική ρύθμιση των οποίων γίνεται σε μεγάλο βαθμό από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Η επίδραση των φαρμάκων αυτών στη νεφρική απέκκριση ιόντων (εκτός του Na) δεν είχε ερευνηθεί μέχρι τώρα κατά τη νεογνική ηλικία.

Οι διαταραχές που παρατηρήθηκαν στη νεφρική απέκκριση των διαφόρων ιόντων ήταν περισσότερο έντονες κατά τις μετρήσεις στις μέγιστες συγκεντρώσεις των αμινογλυκοσιδών υποδηλώνοντας ότι τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια είναι πιο ευαίσθητα στα μέγιστα επίπεδα των αμινογλυκοσιδών ακόμη κι αν αυτά ευρίσκονταν εντός των θεραπευτικών ορίων. Διαπιστώθηκε επίσης και στα πρόωρα και στα τελειόμηνα νεογνά της μελέτης μια πολύ στενή συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης απέκκρισης του νατρίου, του ασβεστίου και του μαγνησίου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αμινογλυκοσίδες. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι η αυξημένη νεφρική απέκκριση ενός εκ των ιόντων αυτών, πιθανά οδηγεί σε αυξημένη νεφρική απέκκριση και των άλλων ιόντων. Μια άλλη ερμηνεία που θα μπορούσε να δοθεί είναι ότι οι αμινογλυκοσίδες επιδρούν άμεσα σε κοινά συστήματα μεταφοράς των ιόντων αυτών και οδηγούν σε διαταραχές στη νεφρική τους απέκκριση. Και οι δύο ερμηνείες υποστηρίζονται από πειραματικές μελέτες<sup>8,180,181,247</sup>.

Η γρήγορη αποκατάσταση των διαταραχών που παρατηρήθηκε στις περισσότερες περιπτώσεις μετά τη διακοπή της θεραπείας υποδηλώνει ότι η βλάβη του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου ύστερα από τη χορήγηση αμινογλυκοσιδών είναι ήπια και αναστρέψιμη. Μένει βέβαια να ερευνηθεί η αντίδραση του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου ύστερα από πλέον παρατεταμένη χορήγηση αμινογλυκοσιδών και σε πρόωρα νεογνά μικρότερης ηλικίας κύησης στα οποία είναι πιο ανώριμη η σωληναριακή λειτουργία.



### **Επίδραση των αμινογλυκοσιδών στα επίπεδα της κρεατινίνης πλάσματος.**

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η χορήγηση μιας εκ των αμινογλυκοσιδών (αμικασίνης, γενταμικίνης ή νεπιλμικίνης) σε πρόωρα νεογνά και η χορήγηση γενταμικίνης σε τελειόμηνα νεογνά είναι δυνατόν να καθυστερήσουν τη φυσιολογική πτώση της κρεατινίνης στα νεογνά αυτά και επιπλέον να αυξήσουν σημαντικά τα επίπεδα της κρεατινίνης ορού σε ορισμένα εκ των νεογνών αυτών.

Η αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης ορού σε ορισμένα νεογνά κατά τη διάρκεια θεραπείας με αμινογλυκοσίδες υποδηλώνει αντίστοιχη μείωση της νεφρικής σπειραματικής διήθησης στα νεογνά αυτά και κατοδεικνύει την ύπαρξη νεφροτοξικότητας των αμινογλυκοσιδών κατά τη νεογνική ηλικία. Επιπρόσθετα, η καθυστέρηση της φυσιολογικής αναμενόμενης πτώσης των επιπέδων της κρεατινίνης που παρατηρήθηκε στα νεογνά της παρούσας μελέτης επιβεβαιώνει περαιτέρω την καθυστέρηση της φυσιολογικής αύξησης της νεφρικής σπειραματικής διήθησης μετά τη γέννηση ως αποτέλεσμα της τοξικής επίδρασης των αμινογλυκοσιδών.

Οι διαταραχές που παρατηρήθηκαν στα επίπεδα κρεατινίνης πλάσματος ήταν παροδικού χαρακτήρα και επανήλθαν στο φυσιολογικό εύρος εντός 10 ημερών από τη διακοπή της αγωγής. Πιθανόν οι διαταραχές αυτές να είναι πιο σοβαρές σε νεογνά με περιγεννητικά προβλήματα που επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία, ή κατόπιν πλέον παρατεταμένης χορήγησης των αμινογλυκοσιδών.

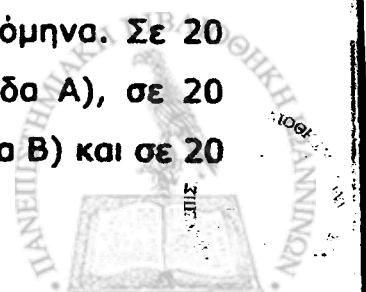


# ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι αμινογλυκοσιδές είναι χρήσιμα ευρέος φάσματος αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται εκτεταμένα για τη θεραπεία των νεογνικών λοιμώξεων. Οι μέχρι τώρα μελέτες, τόσο σε πρόωρα όσο και σε τελειόμηνα νεογνά, σχετικά με την νεφροτοξικότητα των αμινογλυκοσιδών, είναι περιορισμένες και αντικρουόμενες και επιπλέον ανόμοιες ως προς την μετά τη γέννηση ηλικία που όρχισε η θεραπεία.

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει τη δυνητική νεφροτοξικότητα της αμικασίνης, της γενταμικίνης και της νετιλμικίνης σε πρόωρα νεογνά παρόμοιας ηλικίας κυήσεως, καθώς και σε τελειόμηνα νεογνά, κατά τη διάρκεια χορήγησής τους την πρώτη εβδομάδα ζωής. Οι νεφρικοί λειτουργικοί παράμετροι που εξετάστηκαν περιλάμβαναν την εκτίμηση της σπειροματικής λειτουργίας που προσδιορίστηκε με επανειλημμένες μετρήσεις των επιπέδων της κρεατινίνης πλάσματος, καθώς επίσης και την εκτίμηση της λειτουργίας των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων που προσδιορίστηκε με πολλαπλές μετρήσεις της κλασματικής απέκκρισης του νατρίου, του καλίου, του μαγνησίου, του φωσφόρου και του ουρικού οξέως καθώς και της απέκκρισης του ασβεστίου (UCa/UCr). Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με τιμές που προέκυψαν από παρόμοιες μετρήσεις σε νεογνά ίδιας ηλικίας κυήσεως στα οποία δεν είχαν χορηγηθεί φάρμακα (ομάδα ελέγχου).

Μελετήθηκαν συνολικά 80 νεογνά, 40 πρόωρα και 40 τελειόμηνα. Σε 20 νεογνά (10 πρόωρα, 10 τελειόμηνα) χορηγήθηκε αμικασίνη (ομάδα Α), σε 20 νεογνά (10 πρόωρα, 10 τελειόμηνα) χορηγήθηκε γενταμικίνη (ομάδα Β) και σε 20





νεογνά (10 πρόωρα, 10 τελειόμηνα) χορηγήθηκε νετιλμικίνη (ομάδα Γ). Και οι τρεις αμινογλυκοσίδες χορηγούνταν σε συνδυασμό με κεφοταξίμη, σε νεογνά με τη διάγνωση της πιθανής λοίμωξης με βάση κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια. Την ομάδα ελέγχου απετέλεσαν 20 νεογνά (10 πρόωρα, 10 τελειόμηνα) τα οποία νοσηλεύτηκαν το ίδιο χρονικό διάστημα και στα οποία δεν χρειάστηκε η χορήγηση αντιβιοτικών. Όλες οι αναλύσεις αίματος και ούρων γίνονταν αμέσως πριν την έναρξη της θεραπείας (χρόνος μηδέν), και κατόπιν αμέσως πριν (ελάχιστα επίπεδα) και μετά (μέγιστα επίπεδα) την έγχυση των αμινογλυκοσιδών την 1η, 3η, 4η και 7η ημέρα θεραπείας, καθώς επίσης και 48 ώρες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Τα επίπεδα των αμινογλυκοσιδών (μέγιστα και ελάχιστα) προσδιοριζόταν σε όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης.

Στα **πρόωρα νεογνά** της μελέτης παρατηρήθηκαν σημαντικές διαταραχές στη νεφρική λειτουργία κατά τη διάρκεια της θεραπείας στις ομάδες Β (γενταμικίνη) και Γ (νετιλμικίνη). Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση της κλασματικής απέκκρισης του νατρίου (FENa), του μαγνησίου (FEMg), και του ασβεστίου (UCa/UCr) στην ομάδα Β (γενταμικίνη) ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$  και  $p < 0.01$  αντίστοιχα), και μια αύξηση της FENa και του (UCa/UCr) στην ομάδα Γ (νετιλμικίνη) ( $p \leq 0.01$ ) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Αυτές οι διαταραχές παρατηρήθηκαν και κατά τη διάρκεια των ελαχίστων συγκεντρώσεων των αμινογλυκοσιδών στο πλάσμα, και ακόμη πιο έντονα κατά τη διάρκεια των μεγίστων συγκεντρώσεων των αμινογλυκοσιδών στο πλάσμα. Οι παραπάνω παθολογικές τιμές επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα δύο ημέρες μετά τη διακοπή της αγωγής. Επιπλέον, βρέθηκε να υπάρχει μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ των μεταβολών της FENa και των μεταβολών της FEMg και του UCa/UCr σε κάθε ομάδα χωριστά. Η κρεατινίνη του πλάσματος μειώθηκε φυσιολογικά σχεδόν σε όλες τις ομάδες νεογνών. Εξαιρέση αποτέλεσαν 8/30 νεογνά (27%) στα οποία η κρεατινίνη του πλάσματος παρέμεινε ανυψωμένη και η οποία τελικά επέστρεψε σε φυσιολογικά επίπεδα περίπου 10 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με αμικασίνη, γενταμικίνη και νετιλμικίνη.

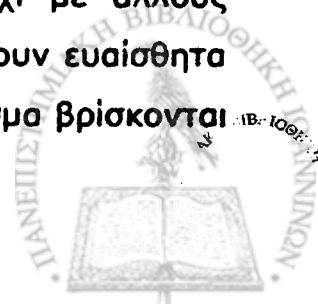
Στα **τελειόμηνα νεογνά** της μελέτης, οι μόνες σημαντικές διαταραχές που παρατηρήθηκαν στη νεφρική λειτουργία αφορούσαν την ομάδα Β (γενταμικίνη). Συγκεκριμένα, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με γενταμικίνη παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση της FENa και του UCa/UCr τόσο στις μετρήσεις που έγιναν στη διάρκεια των ελαχίστων συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο πλάσμα, ακόμη δε πιο έντονα στις μετρήσεις που έγιναν κατά τη διάρκεια των μεγίστων



συγκεντρώσεων, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ( $p \leq 0.01$  και  $p \leq 0.05$  αντίστοιχα). Επιπλέον, στην 7η ημέρα θεραπείας παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση στην FEP και FEK ( $p \leq 0.05$ ) η οποία ήταν επίμονη και παρέμεινε ακόμη και δύο ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η κρεατινίνη του πλάσματος μειώθηκε όπως φυσιολογικό αναμένεται τόσο στην ομάδα ελέγχου, όσο και στις ομάδες Α και Γ. Σε 2 όμως νεογνά της ομάδας Β δεν παρατηρήθηκε μείωση της κρεατινίνης πλάσματος έτσι ώστε ακόμη και κατά την 7η ημέρα θεραπείας η μέση συγκέντρωση της κρεατινίνης πλάσματος παρέμεινε στατιστικώς σημαντικά αυξημένη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ( $p \leq 0.05$ ).

Το αποτέλεσμα της μελέτης δείχνουν ότι πρόωμη έκθεση προώρων νεογνών, με μέση ηλικία κυήσεως 33 εβδομάδες, σε θεραπευτικές δόσεις γεντομικίνης και νετιλμικίνης, καθώς επίσης και τελειομήνων νεογνών σε θεραπευτικές δόσεις γενταμικίνης προξενούν σημαντικές διαταραχές της λειτουργίας του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. Στα μεν πρόωρα, η χορήγηση γενταμικίνης και νετιλμικίνης προκάλεσε σημαντική αύξηση της FENa και του UCa/UCr και στην περίπτωση της γεντομικίνης επιπλέον και της FEMg, στο δε τελειόμηνα η χορήγηση γενταμικίνης προκάλεσε σημαντική αύξηση της FENa και του UCa/UCr και σε μικρότερο βαθμό της FEK και FEP. Η μελέτη αυτή υποδηλώνει ότι η αμικασίνη είναι λιγότερο τοξική από τη γενταμικίνη ή τη νετιλμικίνη παρά το γεγονός ότι παρατηρήθηκαν υψηλά ελάχιστα επίπεδα αμικασίνης σε 7 νεογνά (4 πρόωρα και 3 τελειόμηνα) της ομάδας Α. Τα ευρήματά αυτά υποστηρίζονται από μελέτες τόσο σε πρόωρα νεογνά όσο και από πειραματικές μελέτες σε ποντίκια που έχουν δείξει ότι η αμικασίνη είναι λιγότερο τοξική από τις άλλες αμινογλυκοσίδες. Το εύρημα αυτό έχει αποδοθεί στη μικρότερη δεσμευτική ικανότητα της αμικασίνης με τα εγγύς σωληναριακά κύτταρα, καθώς και στην μικρότερή της ικανότητα να δημιουργεί φωσφολιπίδωση.

Το γεγονός ότι οι σωληναριακές διαταραχές που παρατηρήθηκαν ήταν περισσότερο έντονες όταν οι μετρήσεις γινόταν κατά τη διάρκεια των μεγίστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα της γενταμικίνης (πρόωρα και τελειόμηνα) και της νετιλμικίνης (πρόωρα), υποστηρίζει την άποψη ότι: (α) οι διαταραχές αυτές συνδέονται άμεσα με τις χορηγούμενες αμινογλυκοσίδες και όχι με άλλους παράγοντες, και (β) ότι τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια παραμένουν ευαίσθητα ακόμη και όταν τα μέγιστα επίπεδα των αμινογλυκοσιδών στο πλάσμα βρίσκονται μέσα στα θεραπευτικά όρια.



Η επίδραση των αμινογλυκοσιδών στη νεφρική απέκκριση του ασβεστίου και του μαγνησίου σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά, δεν έχει μελετηθεί μέχρι σήμερα από άλλους ερευνητές. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης είναι αξιόλογα στο ότι δείχνουν ότι υπάρχει μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ των νεφρικών απωλειών των ιόντων του νατρίου και των απωλειών του ασβεστίου και μαγνησίου. Παρόμοια ευρήματα έχουν αναφερθεί σε πειραματικές μελέτες όπου έχει παρατηρηθεί ότι συνθήκες που οδηγούν στην αύξηση της απέκκρισης ενός εκ των παραπάνω κατιόντων μπορούν να οδηγήσουν σε παρόμοια αυξημένη απέκκριση και των άλλων. Επιπλέον, μελέτες σε ασθενή πρόωρα νεογνά από τον Brown και συν. (1981) υποδηλώνουν ότι η απέκκριση του νατρίου είναι δυνατόν να αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα στον έλεγχο της απέκκρισης του ασβεστίου.

Η κλινική σημασία των ευρημάτων της παρούσας μελέτης, παρ' όλο που οι παρατηρηθείσες νεφρικές λειτουργικές βλάβες είναι παροδικές και αναστρέψιμες, είναι σημαντική ειδικά για το άρρωστο πρόωρο νεογνό στο οποίο η χορήγηση γενταμικίνης ή νετιλμικίνης, δυνατόν να το καθιστά ακόμη περισσότερο επιρρεπές σε πρώιμη νεογνική υποασβεστιαμία επιδεινώνοντας το ήδη υπάρχον αρνητικό ισοζύγιο νατρίου. Επιπλέον, μπορεί να προκαλεί και άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές όπως π.χ. υποασβεστιαμία και υπομαγνησισαμία. Επίσης, η καθυστερημένη αλλά σημαντική αύξηση των FEK και FEP στο τελειόμηνο νεογνό κατά τη διάρκεια θεραπείας με γενταμικίνη μπορεί να αντανakλά μια όψιμη επίδραση της γενταμικίνης στη σωληναριακή λειτουργία. Αυτό το συμπέρασμα υποστηρίζεται μερικώς από την απουσία παρόμοιας επίδρασης μετά τη χορήγηση αμικασίνης και νετιλμικίνης. Χρειάζεται όμως να γίνουν περισσότερες μελέτες που να επεκτείνονται πέραν των πρώτων 10 ημερών ζωής.

Η καθυστέρηση της φυσιολογικά αναμενόμενης πτώσης της κρεατινίνης ορού την πρώτη εβδομάδα ζωής που παρατηρήθηκε σε ένα σημαντικό ποσοστό νεογνών της μελέτης, αντανakλά πιο σοβαρή νεφρική βλάβη με μείωση της σπειραματικής διήθησης που προκλήθηκε με τη χορήγηση των αμινογλυκοσιδών στα νεογνά αυτά. Σ' αυτή την ηλικία όπου η νεφροτοξικότητα υποδηλώνεται όχι μόνον από την αύξηση της κρεατινίνης ορού αλλά και από την αδυναμία της φυσιολογικής πτώσης της, επιβάλλονται συχνοί έλεγχοι των επιπέδων της κρεατινίνης ορού κατά τη διάρκεια θεραπείας με αμινογλυκοσίδες για την πρώιμη διάγνωση νεφροτοξικότητας.



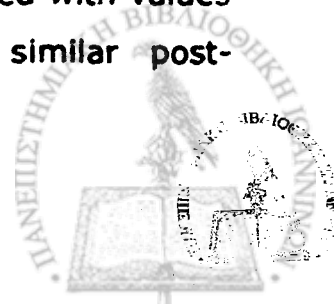
# **SUMMARY**

## **Renal function in preterm and fullterm infants during aminoglycoside therapy in the first ten days of life**

**Vasilios Giapros**

Aminoglycosides are valuable broad spectrum antibiotics which are used extensively for the treatment of infections in the premature and fullterm infants. Data in infants regarding aminoglycoside nephrotoxicity are both limited and contradictory and in addition they are inconsistent as to the postconceptional age at which therapy was instituted.

The present controlled study was designed to assess the potential nephrotoxicity of Amikacin, Gentamicin or Netilmicin administered during the first 24 hours of life to premature and term neonates of similar post-conceptional age. The renal functional parameters studied included the assessment of glomerular function by performing serial determinations of plasma creatinine concentrations, as well as the assessment of proximal renal tubular function by examining the fractional excretion of sodium, potassium, magnesium, phosphorus, uric acid and the excretion of calcium (UCa/Ucr ratio). The results were compared with values obtained from similar determinations in control infants of similar post-conceptional age.

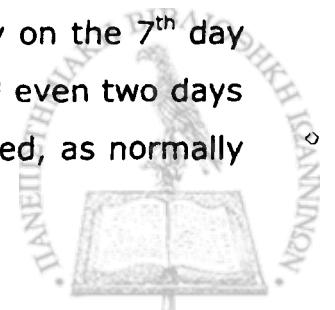


Eighty infants (forty preterms and forty fullterms) with similar mean gestational age (GA), and similar birth weight were enrolled in the study within 24 hours after birth. Twenty infants (ten preterms and ten fullterms) received Amikacin (Group A), twenty (ten preterms and ten fullterms) received Gentamicin (Group B) and twenty (ten preterms and ten fullterms) received Netilmicin (Group C). Aminoglycosides were given in combination with cefotaxime for suspected sepsis as defined by clinical and laboratory criteria. The control group consisted of twenty noninfected infants, of similar postconceptional age, who were hospitalized during the same period and did not receive antibiotics.

Blood and urine collections were obtained just prior to the onset of therapy (zero time), and thereafter immediately before (trough levels) and after (peak levels) the infusion of the aminoglycosides on the 1st, 3rd, 4th and 7th days of treatment, as well as at 48 hrs following discontinuation of therapy.

In **preterm infants** significant alterations in renal function were observed during the treatment period in groups B (gentamicin) and C (netilmicin). More specifically, there was a significant increase in FENa, FEMg and UCa/UCr observed in Group B ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$  and  $p < 0.01$  respectively), and an increase in FENa and UCa/UCr in Group C ( $p < 0.01$ ) as compared to controls. These disturbances were observed during the trough levels, and were even more accentuated during the peak serum concentrations of the aminoglycosides. These pathological findings were restored to normal two days after discontinuation of therapy. In addition, a significant correlation was demonstrated to exist between the alterations of the FENa and the alterations of the FEMg and UCa/UCr ratio in each group of patients separately. Plasma creatinine levels decreased normally in all patient groups. However, in 8/30 infants (27%) they remained elevated and finally returned to control values approximately 10 days after stopping therapy.

In **fullterm infants** the only significant alterations in renal function were observed during therapy with gentamicin (group B). These consisted of a sustained elevation of FENa and UCa/UCr ratio both during the trough levels and even more so during the peak plasma concentrations of gentamicin in comparison to the controls ( $p \leq 0.01$  and  $p \leq 0.05$ , respectively). Furthermore, there was a significant increase in FEP and FEK observed latently on the 7<sup>th</sup> day of therapy ( $p \leq 0.05$ ), which was persistent and remained elevated even two days after discontinuation of therapy. Plasma creatinine levels decreased, as normally

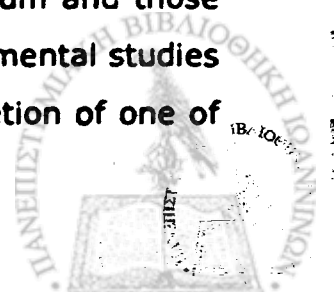


expected, both in the controls as well as in patient groups A and C. However, in 2 neonates in group B plasma creatinine concentrations remained persistently elevated so that on the 7<sup>th</sup> day of therapy its values were significantly increased as compared to the controls ( $p \leq 0.05$ ).

The data of the present study show that early exposure of premature infants of similar postconceptional age (mean 33 weeks) to therapeutic doses of Gentamicin and Netilmicin, as well as of fullterm infants to therapeutic doses of Gentamicin, is associated with significant alterations in proximal renal tubular function. In premature infants, the administration of gentamicin and netilmicin was associated with a sustained elevation of the FENa and calcium excretion and in the case of Gentamicin, also of magnesium excretion. Similarly early exposure of fullterm infants to therapeutic doses of Gentamicin was found to be associated with a sustained elevation of FENa and the UCa/UCr ratio as well with a latent increase in FEP and FEK. Our data suggest that Amikacin is less toxic than Gentamicin or Netilmicin in spite of the fact that high serum concentrations were observed in 7/20 (4 preterm, 3 term) infants treated with Amikacin. Our findings are supported by studies in premature newborns as well as by experimental studies in rats, which have demonstrated that Amikacin is less toxic than the other aminoglycosides. This finding has been attributed to the lower binding affinity of Amikacin to proximal tubular cells and to its lower intrinsic potential to induce phospholipidosis.

The fact that the observed renal tubular disturbances were even more accentuated during the peak serum concentrations of Gentamicin (preterm and fullterm infants) and of Netilmicin (preterm infants), may suggest that: (a) the disturbance is mainly related to the specific aminoglycoside and not to other factors, and (b) the proximal renal tubular cell is quite sensitive to peak plasma concentrations of the aminoglycosides even though they may be within the therapeutic range.

The effect of aminoglycosides on the urinary excretion of calcium and magnesium in premature and term infants has not been previously examined by other investigators. Our data is noteworthy in that it demonstrates that there is a significant correlation between the observed urinary losses of sodium and those of calcium and magnesium. These findings are supported by experimental studies in animals that show that conditions which may increase the excretion of one of



the cations may lead to a similar increase in the excretion of the others. Furthermore, studies in sick premature infants by Brown et al suggest that sodium excretion may be an important factor controlling calcium excretion.

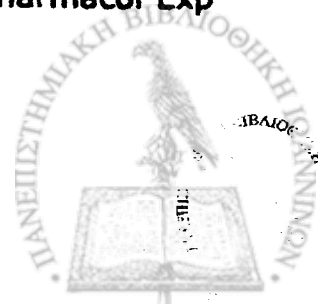
The clinical importance of our data lies in the fact that although the observed renal functional disturbances are transient and reversible, they may render the sick premature infant even more prone to develop early onset of hypocalcemia by accentuating further the existence of negative sodium balance. In addition, it may induce other electrolyte disturbances such as hypocalcemia and hypomagnesemia. Furthermore, the latent but sustained increase in FEP and FEK observed in term infants could represent a delayed effect of Gentamicin on renal function. This conclusion is partly supported by the lack of such an effect by either Amikacin or Netilmicin; however, more studies are needed which should extend beyond the first 10 days of life.

The failure of the normal postnatal decline of PCr observed in 8/30 premature infants treated with Amikacin, Gentamicin or Netilmicin, as well as in 2/9 term infants treated with Gentamicin, may possibly reflect a more serious renal damage with a diminished glomerular filtration rate as a result of the toxic effect of aminoglycosides. In this age group, in which the nephrotoxic effect of drugs is expressed not only by an increase in plasma creatinine concentration but also by failure of its normal postnatal decline, the performance of serial determinations of the PCr concentrations throughout the period of aminoglycoside therapy is absolutely necessary for the early detection of nephrotoxicity.



# **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Swan S. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 1997; 17: 27-33.
2. Mingeot-Leclercq M and Tulkens P. Aminoglycosides: Nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1003-1012.
3. Donta ST, Lembke LA. Comparative effects of gentamicin and tobramycin on excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 500-503.
4. Gordjiani N, Burghard R, Müller D, Muthai H, Mergehen C, Leititis J, Brandis M. Urinary excretion of adenoside deaminase binding protein in neonates treated with tobramycin. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 419-422.
5. Ali-Mirafteb H, Bourbouze R, Bondiou M, Percheron F. urinary excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and its isoenzyme B as a marker of the nephrotoxicity of gentamicin. *Pathol Biol* 1988; 36: 240-241.
6. Gougou JB, Aujard y, Abisror A, Laudignon N, Biou D, Demelier JF, Mathieu G. Urinary excretion of N-acetyl-glucosaminidase and beta-2-microglobulin as early markers of gentamicin nephrotoxicity in neonates. *Dev Pharmacol Ther* 1987; 10: 145-152.
7. Elliott W and Patchin D. Aminoglycoside-mediated calciuresis. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 262: 151-156.
8. 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.

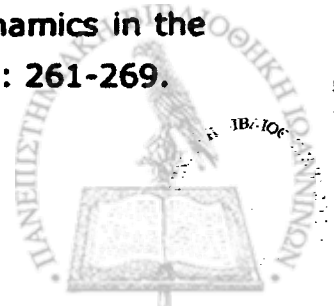




9. Ocuda M, Takano M, Ysahara M. Inhibition of apical membrane enzyme activities and protein synthesis by gentamicin in a kidney epithelial cell line LLC-PK. *Chem Pharm Bull* 1992; 40: 3307-3310.
10. Kelnar C, Taor W, Reynolds D, Smith D, Slavin B, Brook C. Hypomagnesiemic hypocalcemia with hypokalemea caused by treatment with high dose gentamicin. *Arch Dis Child* 1978; 53: 817-820.
11. Keating M, Sethi M, Bodey G, Saaman N. Hypocalcemia with hypoparathyroidism and renal tubular dysfunction associated with aminoglycoside therapy. *Cancer* 1977; 39: 1410-1414.
12. Meyer R. Risk factors and comparisons of clinical nephrotoxicity of aminoglycosides. *Am J Med* 1986; 80: 119-125.
13. Trollfors J, Alestin K, Krantz I, Norrby R. Quantitative nephrotoxicity of gentamicin in nontoxic doses. *J Infect Dis* 1980; 141: 306-309.
14. Smith C, Lipsky J, Laskin O, Hellman D, Mellits D, Longstreth J, Lietman P. Double-blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramycin. *N Engl J Med* 1980; 302: 1106-1009.
15. Smith G, Baughman K, Edwards C, Rogers J, Lietman P. Controlled comparison of amikacin and gentamicin. *N Engl J Med* 1977; 296: 349-353.
16. McCracken G. Aminoglycosides in (ed) McCracken G. *Antimicrobial therapy for newborns*. New York Crune and Stratton 1983 pp. 44-65.
17. Klein J, Herschel M, Therakan R, Ingall D. Gentamicin in serious neonatal infections: Absorption, excretion and clinical results in 25 cases. *J Infect Dis* 1971; 124: 224-231.
18. Trujillo H, Manotas R, Londono R, Ramirez J, Uribe A, De Vidal E, Agudelo N. Clinical and laboratory studies with amikacin in newborns, infants and children. *J Infect Dis* 1976; 134: 406-411.
19. Paisley J, Smith A, Smith D. Gentamicin in newborn infants. *Am J Dis Child* 1973; 126: 473-477.
20. Mulhall A, De Louvois J, Hurley R. Incidence of potentially toxic concentrations of gentamicin in the neonate. *Arch Dis Child* 1983; 58: 897-900.
21. Trujillo H, Manotas R, Loaiza J. Safety and efficacy of netilmicin in neonates with serious systemic infections. *J Int Med Res* 1981; 9: 52-57.
22. Elinder G and Aperia A. Development of glomerular filtration rate and excretion of  $\beta_2$ -microglobulin in neonates during gentamicin treatment. *Acta Paediatr Scand* 1982; 72: 219-224.



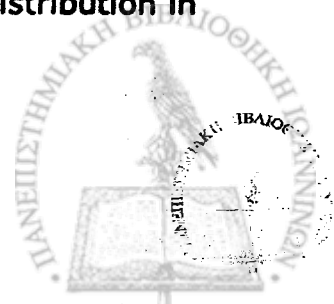
23. Granati B, Assael B, Chung M, Montini C, Rubaltelli F. Clinical pharmacology of netilmicin in preterm and term newborn infants. *J Pediatr* 1984; 106: 664-669.
24. Cowan R, Jukkola A, Arant B. Pathophysiologic evidence of gentamicin nephrotoxicity in neonatal puppies. *Pediatr Res* 1980; 14: 1204-1211.
25. Rajchgot P, Prober C, Soldin S, Periman M, Good F, Harding E, Klein J, Mac Leon S. Aminoglycoside-related nephrotoxicity in the premature newborn. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35: 394-401.
26. Adelman R, Wirth F, Rubio T. A controlled study of the nephrotoxicity of mezlocillin and gentamicin plus ampicillin in the neonate. *J Pediatr* 1987; 111: 888-893.
27. Tessin I, Bergmark J, Hiesche R, Jagenburg R, Trollfors B. Renal function of neonates during gentamicin treatment. *Arch Dis Child* 1982; 57: 758-760.
28. McCracken G. Aminoglycoside toxicity in infants and children. *Am J Med* 1986; 180: 172-178.
29. Rothberg A and Andronikou S. Effect of tobramycin on fractional sodium excretion in neonates. *Pediatr Pharmacol* 1984; 4: 49-52.
30. Giacoia G and Schentag J. Pharmacokinetics and nephrotoxicity of continuous intravenous infusion of gentamicin in low birth weight infants. *J Pediatr* 1986; 109: 715-717.
31. Moore K. The Urinary system in: *Basic Embryology and Birth Defects*. New York: WB Saunders Company 1974; p. 40-50.
32. Haycock G. Development of glomerular filtration and tubular sodium reabsorption in the human fetus and newborn. *Brit J Orol* 1998; 81: 33-38.
33. Avner E. Embryogenesis and anatomic development of the kidney in: (eds) Polin R and Fox W. *Fetal and neonatal physiology* Philadelphia W.B. Saunders co 1992 pp 1181-1187.
34. Smith F, Nakamura R, Segar J, Robillard J. Renal function in utero. In: (eds) Polin R and Fox W: *Fetal and neonatal physiology* Philadelphia W.B. Saunders co 1992 pp 1187-1195.
35. Jose P, Stewart C, Tina L, Calcagno P. Human renal anatomic development. In: (ed) Avery G *Neonatology* 3rd ed Philadelphia JB Lippincott co 1987; pp 795-796.
36. 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.



37. Spitzer A and Edelmann C. Maturation changes in pressure gradients for glomerular filtration. *Am J Physiol* 1971; 221: 1431-1435.
38. Ichikawa I, Maddox D, Brenner B. Maturation development of glomerular ultrafiltration in the rat. *Am J Physiol* 1979; 236: 465-471.
39. Corey H and Spitzer A. Renal blood flow and glomerular filtration rate during development. In: Edelmann S (ed). *Pediatric Kidney Diseases*. Boston: Little Brown and Co, 1992; pp: 49-77.
40. Jose P, Haramati A, Fildes R. Postnatal maturation of renal blood flow. In: (eds) Polin R and Fox W: *Fetal and neonatal physiology* Philadelphia W.B. Saunders co 1992 pp 1196-1200.
41. Seikaly M and Arant B. Development of renal hemodynamics: glomerular filtration and renal blood flow. *Clinic Perinatol* 1992; 19: 1-14.
42. 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.
43. Vio CP, Olavarria F, Krausse S, Grob K. Kallikrein excretion: Relationship with maturation and renal function in human neonates at different gestational ages. *Biol Neonate* 1987; 52: 121-126.
44. Chevalier R, Carey R, Kaiser D. Endogenous prostaglandins modulate autoregulation of renal blood flow in young rats. *Am J Physiol* 1987; 253: 67-75.
45. Weismann D and Robillard J. Renal hemodynamic responses to hypoxemia during development: Relationship to circulating vasoactive substances. *Pediatr Res* 1988; 23: 155-162.
46. 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.
47. Arant B and Seikaly M. Intrarenal angiotensin II may regulate developmental changes in renal blood flow. *Pediatr Res* 1989; 25:334A.
48. Robillard J, Nakamura K, Wilkin M, McWeeny O, DiBona G. Ontogeny of renal hemodynamic response to renal nerve stimulation in sheep. *Am J Physiol* 1987; 252: 605-612.
49. Robillard J, Segar J, Smith F, Jose P. Regulation of sodium metabolism and extracellular fluid volume during development. *Clin Perinatol* 1992; 19: 15-29.



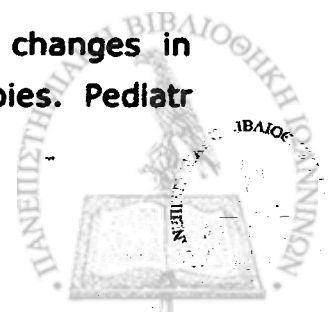
50. Ballie M. Development of the endocrine function of the kidney. *Clinic Perinatol* 1992; 19: 59-69.
51. Felder R, Felder C, Esiner G, Jose P. The dopamine receptor in adult and maturing kidney. *Am J Physiol* 1989; 257: 315-327.
52. Nakamura K, Felder R, Jose P. Effects of dopamine in the renal vascular bed of fetal newborn and adult sheep. *Am J Physiol* 1987; 252: 490.
53. Felder R, Nakamura K, Robillard J, Kanadjian M, Jose P. Dopamine receptors in the developing sheep kidney. *Pediatr Nephrol* 1988; 2: 156-162.
54. Calcagno P and Rubin M. Renal extraction of para-aminohippurate in infants and children. *J Clin Invest* 1963; 42: 1632-1639.
55. Guignard JP, Torrado A, Da Canha O, Gautier E. Glomerular filtration rate in the first three weeks of life. *J Pediatr* 1975; 87: 268-272.
56. Horster M and Valtin H. Postnatal development of renal function: Micropancture and clearance studies in the dog. *J Clin Invest* 1971; 50: 779-781.
57. Cleary 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.
58. Pezzati M, Dunesi G, Pozzessere 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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 bellow 1500 gr. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 815-819.
62. Olbing H, Blaufox D, Aschinberg L, Silkalns G, Bernstein J, Spitzer A, Edelmann C. Postnatal changes in renal glomerular blood flow distribution in pappies. *J Clin Invest* 1973; 52: 2885-2895.



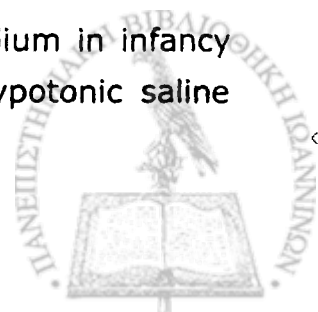
63. Aperia A and Herin P. Development of glomerular perfusion rate and nephron filtration rate in rats 17-60 days old. *Am J Physiol* 1975; 228: 1319-1325.
64. Aperia A, Broberger D, Herin P. Maturation changes in glomerular perfusion rate and glomerular filtration rate in lambs. *Pediatr Res* 1974; 8: 758-765.
65. Fawer CL, Torrado A, Guignard JP. Maturation of renal function in full-term and premature neonates. *Helv Paediatr Acta* 1979; 34: 11-21.
66. Bueva A and Guignard JP. Renal function in preterm neonates. *Pediatr Res* 1994; 36: 572-577.
67. Siegel S and Oh W. Renal function as a marker of human fetal maturation. *Acta Paediatr Scand* 1976; 65: 481-485.
68. Aperia A, Elinder G, Broberger O, Herin P, Zetterstrom R. Postnatal development of renal function in preterm and fullterm infants. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 183-187.
69. Arant B. Developmental patterns of renal functional maturation compared in the human neonate. *J Pediatr* 1978; 92: 705-712.
70. Vanpeé M, Ergander U, Herin P, Aperia A. Renal function in sick, very low birth weight infants. *Acta Paediatr* 1993; 82: 714-718.
71. Alward C, Hook J, Helmerath T, Bailie M. Effects of asphyxia on renal function in the newborn piglet. *Pediatr Res* 1978; 12: 225-228.
72. Tulassay T, Ritvay J, Bors Z, Baky B. Alterations in creatinine clearance during respiratory distress syndrome. *Biol Neonate* 1979; 35: 258-263.
73. 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.
74. Broberger U and Aperia A. Renal function in infants with hyperbilirubinemia. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 75-79.
75. 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.
76. Aperia A, Bergoqvist G, Broberger O, Thodenius K, Zetterstrom R. Renal function in newborn infants with high hematocrit values before and after isovolemic haemodilution. *Acta Paediatr Scand* 1974; 63: 878-884.



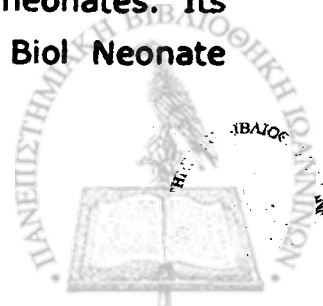
77. Yared A and Ichikawa J. Postnatal development of glomerular filtration. In: (eds) Polin R and Fox W: Fetal and neonatal physiology Philadelphia W.B. Saunders co 1992 pp 1200-1204.
78. Briggs J, Schubert G, Schenerman J. Quantitative characterization of the tubuloglomerular feedback response: Effect of growth. *Am J Physiol* 1984; 247: 808-815.
79. Alinei R, Guignard JP. Assessment of glomerular filtration rate in infants. *Helv Paediatr Acta* 1987; 42: 253-262.
80. Guignard JP and Drukker A. Why do newborn infants have a high plasma creatinine. *Pediatrics* 1999; 103: 49-53.
81. Guignard JP. Measurement of glomerular filtration rate in neonates in (eds) Polin R and Fox W: Fetal and neonatal physiology Philadelphia W.B. Saunders co 1992 pp 1205-1211.
82. Stonestreet B, Bell E, Oh W. Validity of endogenous creatinine clearance in low birth weight infants. *Pediatr Res* 1978; 37: 1012-1014.
83. Counahan R, Chandler C, Charali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child* 1976; 51: 875-878.
84. Zaccchello G, Bondio M, Sala O, Largaiolli G, Vedaldi R. Simple estimate of creatinine clearance from plasma creatinine in neonates. *Arch Dis Child* 1982; 57: 297-300.
85. Arant B. Estimating glomerular filtration rate in infants. *J Pediatr* 1984; 104: 890-893.
86. 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.
87. Feldman H and Guignard JP. Plasma creatinine in the first month of life. *Arch Dis Child* 1982; 57: 123-126.
88. Parkin A, Smith H, Brockleburn J. Which routine test for kidney function. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1261-1263.
89. Sertel H and Scopes J. Rates of creatinine clearance in babies less than one week of age. *Arch Dis Child* 1973; 48: 717-720.
90. Matos P, Duarte-Silva M, Drukker A, Guignard JP. Creatinine reabsorption by the newborn rabbit kidney. *Pediatr Res* 1998; 44: 639-641.
91. Henderson M, Brownlee K, Turner A, Brocklebank J. Serial changes in plasma creatinine in the first week of life in premature babies. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 90.



92. Gordjani N, Barghard R, Leititis J, Brondis M. Serum creatinine and creatinine clearance in healthy neonates and prematures during the first 10 days of life. *Eur J Pediatr* 1988; 148: 143-145.
93. Foreman J and Sepul S. Tubular transport of organic substances. In: Edelman S (ed). *Pediatric Kidney Diseases*. Boston: Little Brown and Co 1992; pp: 84-81.
94. Jones D and Chesney R. Development of tubular function. *Clinic Perinatol* 1992; 19: 37-57.
95. Aperia A and Elinder G. Distal tubular sodium reabsorption in the developing rat kidney. *Am J Physiol* 1981; 240: 487-491.
96. Celsi G, Larsson L and Aperia A. Proximal tubular reabsorption and Na-K-ATPase activity in remnant kidney of young rats. *Am J Physiol* 1986; 251: F588-593.
97. Aperia A, Broberger O, Herin P, Zetterstrom R. Sodium excretion in relation to sodium intake and aldosterone excretion in newborn preterm and fullterm infants. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 813-817.
98. Spitzer A. The role of the Kidney in sodium homeostasis during maturation. *Kidney Int* 1982; 21: 539.
99. Wilkins B. Renal function in sick very low birth weight infants. 4. Glucose excretion. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1162-1165.
100. Brewer L. Urinary acidification in: (eds) Polin R and Fox W. *Fetal and neonatal physiology* Philadelphia W.B. Saunders co 1992 pp 1258-1260.
101. Jose P, Stewart C, Tina L, Calcagno P. Human renal physiology. In: (ed) Avery G *Neonatology* 3rd ed Philadelphia JB Lippincott co 1987; pp 796-807.
102. Ramiro-Tolentino I, Markarian K, Kleinman L. Renal bicarbonate excretion in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 1996; 98: 256-261.
103. Edelman C et al. Renal bicarbonate reabsorption and hydrogen ion excretion in normal infants. *J Clin Invest* 1967; 46: 1309.
104. Shaffer S and Weismann N. Fluid requirements in the preterm infant. *Clinic Perinatol* 1992; 19: 233-249.
105. 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.
106. 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.

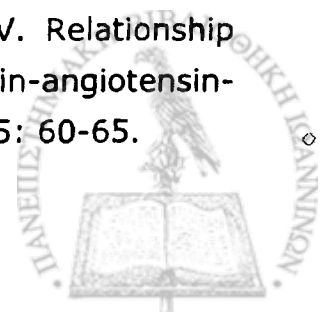


107. Edelman CM and Burnett HL. Role of the kidney in water metabolism in young infants. *J Pediatr* 1960; 56: 154-160.
108. Spitzer A and Aperia A. The renal transport of sodium and chloride. In: Edelman S (ed). *Pediatric kidney diseases*. Boston: Little Brown and Co. 1992; pp: 93-126.
109. Feld L. Renal transport of sodium during early development in (eds) Polin R and Fox W: *Fetal and neonatal physiology* Philadelphia W.B. Saunders co 1992 pp 1211-1222.
110. Frömter E, Rumrich G, Ullrich K. Phenomenologic description of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  and  $\text{HCO}_3^-$  absorption from proximal tubules of the rat kidney. *Pflugers Arch* 1973; 343: 189-222.
111. Kaskel F, Kumar A, Lockhart E, Evan A, Spitzer A. Factors affecting proximal tubular reabsorption during development. *Am J Physiol* 1987; 252: 188-197.
112. 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.
113. Jorgensen PL. Sodium and potassium ion pump in kidney tubule. *Physiol Rev* 1980; 60: 864-917.
114. Kokko SP. Transport characteristics of the thin limbs of Henle. *Kidney Int* 1982; 22: 449-453.
115. Horster M. Loop of Henle Functional differentiation. In vitro perfusion of the isolated thick ascending segment. *Pflugers Arch* 1978; 378: 15-24.
116. Hierholzer K and Wiederholt M. Some aspects of distal tubular solute and water transport. *Kidney Int* 1976; 9: 198-213.
117. Sulyok E, Varga F, Gyorg E, Jobst K, Csaba I. On the mechanism of renal sodium handling in newborn infants. *Biol neonate* 1980; 37: 75-79.
118. Rodriguez-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.
119. Chevalier R, Muchant D, Thornbill A, Belmonte D, Pence R, Baertschi A. Regulation of the renal response to atrial natriuretic peptide in sodium intake in preweaned rats. *Pediatr Resh* 1996; 40: 294-299.
120. Sulyok E, Adamovits K, Worgall S, Rascher W. Urinary excretion of endogenous Ouabain-like substance in furosemide-treated neonates. Its relation to renal excretory pattern and endocrine factors. *Biol Neonate* 1997; 72: 352-362.

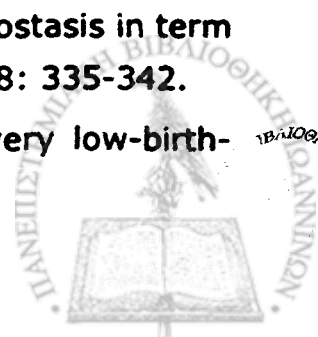




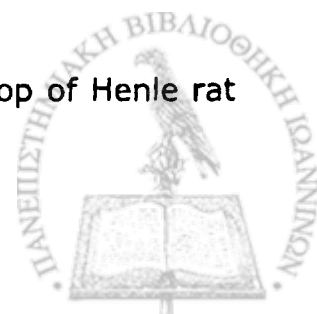
121. Fucuda Y, Bertorello A, Aperia A. Ontogeny of the regulation of  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  - ATPase activity in the renal proximal tubule cell. *Pediatr Res* 1991; 30: 131-134.
122. Robillard JE, Smith FG, Segar J, Guillery E, Jose PA. Mechanisms regulating renal sodium excretion during development. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 205-213.
123. Sulyok E, Ertl T, Varga I, Bodis J and Csaba I. The effect of metoclopramide administration on electrolyte status and activity of renin-angiotensin-aldosterone system in premature infants. *Pediatr Res* 1985; 19: 912-915.
124. Stephenson T, Broughton Pipkin F, Hetmanski D, Yoxall B. Atrial natriuretic peptide in the preterm newborn. *Biol Neonate* 1994; 66: 22-32.
125. Ronconi M, Fortunato A, Giuliano S, Zacchello G, Zanardo V. Vasopressin, atrial natriuretic factor and renal water homeostasis in premature newborn infants with respiratory distress syndrome. *J Perinat Med* 1995; 23: 307-314.
126. Ekblad H, Kero P, Vuolteenaho O, Arjamao O, Korvenranta H, Shaffer S. Atrial natriuretic peptide in the preterm infant. Lack of correlation with natriuresis and diuresis. *Acta Paediatr* 1992; 81: 978-982.
127. Bierd T, Kattwinkel J, Chevallier R, Rheaban K, Smith D, Teague G, Carey R, Linden J. Interrelationship of atrial natriuretic peptide, atrial volume, and renal function in premature infants. *J Pediatr* 1990; 110: 753-759.
128. Blaustein MP. Physiological effects of endogenous ouabain. Control of intracellular  $\text{Ca}^+$  stores and cell responsiveness. *Am J Physiol* 1993; 264: 1364-1387.
129. Nicholls M, Richards A, Lewis L, Yandle T. Ouabain: a new steroid hormone. *Lancet* 1995; 346: 1381-1382.
130. Ebara E, Suzuki S, Nagashima K, Shimano S, Kuroume T. Digoxine-like immunoreactive substances in urine and serum from preterm and term infants: Relationship to renal excretion of sodium. *J Pediatr* 1984; 108: 760-763.
131. Worgall S, Rascher W, Gyodi G, Nyul Z, Baranyai Z, Sulyok E. Urinary excretion of endogenous Ouabain-like substance is reduced in NaCl supplemented premature infants. *Biol Neonate* 1997; 72: 337-344.
132. Sulyok E, Nemeth M, Tenyi J, Gsaba I, Varga F, Thurzo V. Relationship between maturity, electrolyte balance and the function of renin-angiotensin-aldosterone system in newborn infants. *Biol Neonate* 1979; 35: 60-65.



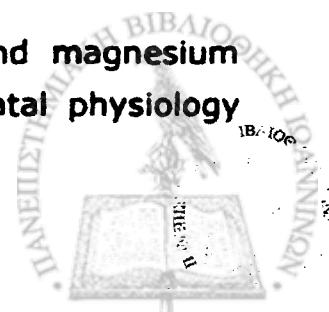
133. Stephenson G, Hammet M, Hudaway E, Funder J. Ontogeny of renal mineralocorticoid receptors and urinary electrolyte responses in the rat. *Am J Physiol* 1984; 247: 665-671.
134. Rascher W, Gyodi G, Worgall S, Sulyok E. Effect of sodium chloride supplementation on urinary endothelin-1 excretion in premature infants. *J Pediatr* 1994; 125: 793-797.
135. Haycock G and Aperia A. Salt and the newborn kidney. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 65-70.
136. Avidles D, Fildes R, Jose P. Evaluation of renal function. *Clinic Perinatol* 1992; 19: 69-85.
137. Aperia A, Broberger O, 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.
138. Vanpee M, Herin P, Broberger O, Aperia A. Sodium supplementation optimizes weight gain in preterm infants. *Acta Paediatr* 1998; 84: 1312-1314.
139. Aperia A, Broberger O, Thodenius K, Zetterstrom R. Renal response to an oral sodium load in newborn full term infants. *Acta Paediatr Scand* 1972; 61: 670-676.
140. Engle W, Arant B, Wirigathian S, Rosenfeld Ch. Diuresis and respiratory distress syndrome: Physiologic mechanisms and therapeutic implications. *J Pediatr* 1983; 102: 912-917.
141. Broberger O and Aperia A. Renal function in idiopathic respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1978; 67: 313-319.
142. Sulyok E, Varga F, Gyurg E, Csaba F. Postnatal development of renal sodium handling in premature infants. *J Pediatr* 1979; 95: 787-792.
143. Lorenz J, Kleinman L, Ahmed A, Markarian K. Phases of fluid and electrolyte homeostasis in the extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 1995; 96: 484-488.
144. Vanpeé 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.
145. 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.
146. Engelke S, Shah B, Vasan U, Raye J. Sodium balance in very low-birth-weight infants. *J Pediatr* 1978; 93: 837-841.



147. 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.
148. Herin P and Zetterstrom R. Sodium, potassium and chloride needs in low-birth-weight-infants. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 405: 43-48.
149. Leake R, Zakauddin S, Trygstad C, Fu P, Oh W, Providence R. The effects of large volume intravenous fluid infusion on neonatal renal function. *J Pediatr* 1978; 89: 968-972.
150. Brem A. Electrolyte disorders associated with respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1992; 19: 223-231.
151. Wahlig T, Thompson T, Sinaiko A. Drug use in the newborn. *Clinic Perinatol* 1992; 19: 251-263.
152. Yeh T, Wilks A, Singh J, Betkerur M, Lilien L, Pildes R. Furosemide prevents the renal side effects of indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1982; 101: 433-437.
153. Siegel S, Fisher D Oh W. Renal function and serum aldosterone levels in infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1973; 83: 854-858.
154. Schanler R, Shulman R, Prestridge L. Parenteral nutrient needs of very low birth weight infants. *J Pediatr* 1994; 125: 961-968.
155. Guignard JP and Gougou B. Adverse effects of drugs on the immature kidney. *Biol Neonate* 1988; 53: 243-252.
156. 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.
157. 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.
158. Aizman R, Grahnquist L, Gelsi G. Potassium homeostasis. Ontogenic aspects. *Acta Paediatr* 1998; 87: 609-617.
159. 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.*
160. Katz A, Doucet A, Morel F. Na - K - ATPase activity along the rabbit, rat and mouse nephron. *Am J Physiol* 1979; 237: 207-214.
161. Zink H and Horster M. Maturation and diluting capacity in loop of Henle rat superficial nephrons. *Am J Physiol* 1977; 233: 19-24.



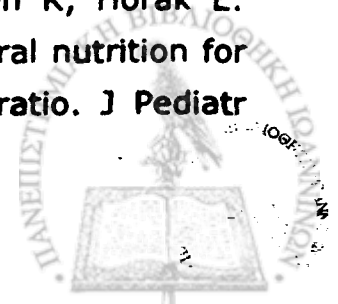
162. Satlin LM. Regulation of potassium transport in the maturing kidney. *Semin Nephrol* 1999; 19: 155-165.
163. Evan A, Satlin L, Guitone V, Connors B, Schwartz G. Postnatal maturation of rabbit renal collecting duct. II. Morphological observations. *Am J Physiol* 1991; 261: 91-107.
164. Davis P and Dixon R. Selective postnatal development of Na, K, activated adenosinotriphosphatase in rabbit kidneys. *Proc Sc Exp Biol Med* 1971; 136: 95-97.
165. 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.
166. Lorenz J, Kleinman L, Disney T. Renal response of newborn dog to potassium load. *Am J Physiol* 1986; 251: 513-519.
167. Moore-Ede M, Schmelzer W, Kass D, Herld J. Cortisol mediated synchronization of circadian rhythm in urinary potassium excretion. *Am J Physiol* 1977; 233: 230-238.
168. Field M and Giebisch G. Hormonal control of renal potassium excretion. *Kidney Int* 1985; 27: 379-387.
169. Alzman R, Gelsi G, Grahnquist L, Wang Z, Finkel Y, Aperia A. Ontogeny of K transport in rat distal colon. *Am J Physiol* 1996; 271: 268-274.
170. Stefano J, Norman K, Morales M, Goplend J, Mishra O, Delivoria-Papadopoulos M. Decreased erythrocyte Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase activity associated with cellular potassium loss in extremely low birth weight infants with nonoliguric hyperkalemia. *J Pediatr* 1993; 122: 276-284.
171. Prociano R and Nader P. Potassium metabolism in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 1998; 132: 1079.
172. Sato K, Kondo T, Iwao H, Honda S, Ueda K. Internal potassium shift in premature infants: cause of nonoliguric hyperkalemia. *J Pediatr* 1995; 126: 109-113.
173. Lorenz J, Kleinman L, Markarian K. Potassium metabolism in extremely low birth weight infants in the first week of life. *J Pediatr* 1997; 131: 81-86.
174. Guignard JP and John E. Renal function in the tiny premature infant. *Clinic Perinatol* 1986; 13: 377-401.
175. Halbert K and Tsang R. Neonatal calcium, phosphorus and magnesium homeostatis in (eds) Polin R and Fox W: *Fetal and neonatal physiology* Philadelphia W.B. Saunders co 1992 pp 1745-1761.



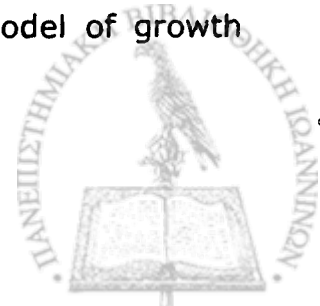
176. Stewart C, Devarajan P, Mulroney, Kaskel F, Haramati A. Transport of calcium and phosphorus. In: Polin R and Fox W: Fetal and neonatal physiology Philadelphia W.B. Saunders co 1992 pp 1223-1231.
177. Gmaj P, Marer H, Kinne R. Calcium ion transport across plasma membranes isolated from rat kidney cortex. *Biochem J* 1979; 549-557.
178. Friedman P, Figueredo J, Maack T, Windhages E. Sodium - calcium interactions in the renal proximal convoluted tubule of the rabbit. *Am J Physiol* 1981; 240: 558-568.
179. Lau K, Agus Z, Goldberg M, Goldfarb S. Renal tubular sites of altered calcium transport in phosphate - depleted rats. *J Clin Invest* 1979; 64: 1681-1687.
180. Ullrich K, Rumrich G, Kluss S. Active  $Ca^{2+}$  reabsorption in the proximal tubule of the rat kidney. *Pflugers Arch* 1976; 364: 223-228.
181. Frick A, Rumrich G, Ullrich K, Lassiter W. Microperfusion study of calcium transport in the proximal tubule of the rat kidney. *Pflugers Archiv* 1965; 286: 109-117.
182. Atkinson S, Shah J, McGee C, Steele B. Mineral excretion in premature infants receiving various diuretic therapies. *J Pediatr* 1988; 113: 540-545.
183. Rouse D and Saki W. 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.
184. 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.
185. Constanzo L. Comparison of calcium and sodium transport in early and late rate distal tubules: effect of amiloride. *Am J Physiol* 1984; 246: F937-945.
186. Hugi K, Bonjour JP, Fleisch H. Renal handling of calcium: influence of parathyroid hormone and 1.25 dihydroxyvitamin  $D_3$ . *Am J Physiol* 1979; 236: F349-356.
187. Agus Z, Chiu P, Goldberg M. Regulation of urinary calcium excretion in the rat. *Am J Physiol* 1977; 232: F545-549.
188. Quamme G. Effect of calcitonin on calcium and magnesium transport in rat nephron. *Am J Physiol* 1980; 238: 573-578.
189. Marone S, Wong N, Sutton R, Dirks J. Effects of metabolic alkalosis on calcium excretion in the conscious dog. *J Lab Clin Med* 1983; 101: 264-273.



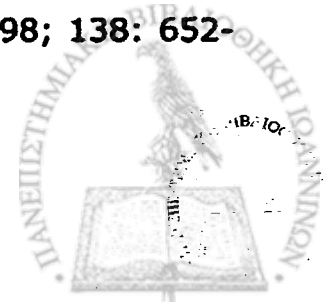
190. Bourdeau J, Buss S, Vorek G. Inhibition of calcium absorption in the cortical thick ascending limb of Henle' s loop by furosemide. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 221: 815-819.
191. Costanzo L and Windhager E. Calcium and sodium transport by the distal convulated tubule of the rat. *Am J Physiol* 1978; 235: 492-506.
192. Noguchi A, Kleinman L, Tsang R. Physiologic response to calcium infusion in newborn and adult dogs. *Mineral Electrolyte Metab* 1983; 9: 87-92.
193. Brown D and Steranka B. Renal cation excretion in the hypocalcemic premature human neonate. *Pediatr Res* 1981, 15: 1100-1104.
194. 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.
195. Hillman L, Rojanasathit S, Slatopolsky E, Haddad J. Serial measurements of serum calcium, magnesium, parathyroid hormone, calcitonin and 25-Hydroxy-vitamin D in premature and term infants during the first week of life. *Pediatr Res* 1977; 11: 739-744.
196. Loughhead J, Mimouni F, Tsang R. Serum ionized calcium concentrations in normal neonates. *Am J Dis Child* 1988; 142: 516-518.
197. Mehta K, Kulkwarf H, Mimouni F, Khourg J, Tsang R. Randomized trial of magnesium administration to prevent hypocalcemia in infants of diabetic mothers. *J Perinatol* 1998; 18: 352-356.
198. 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. Gudacem Medical Pubs, USA 1993; pp: 135-155.
199. Lyon A and McIntosh N. Calcium and phosphorus balance in extremely low birth weight infants in the first six weeks of life. *Arch Dis Child* 1984; 59: 1145-1150.
200. Chessex P, Pineault M, Zebiche H, Ayotte R. Calciuria in parenterally fed preterm infants. Role of phosphorus intake. *J Pediatr* 1985; 22: 794-796.
201. Prestridge L, Schanler R, Shalman R, Burns P, Laine L. 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.
202. Pelegano J, Rowe J, Carey D, La Barre D, Raye J, Edgren K, Horak E. Simultaneous infusion of calcium and phosphorus in parenteral nutrition for premature infants. Use of physiologic calcium/phosphorus ratio. *J Pediatr* 1989; 114: 115-119.



203. Naylor K, Eastel R, Shattuck K, Alfrey A, Klein G. Bone turnover in preterm infants. *Pediatr Res* 1999; 45: 363-366.
204. Schanler R and Rifka M. Calcium, phosphorus and magnesium needs for the low-birth-weight infant. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 405: 111-116.
205. Karlen J, Aperia A, Zetterstrom R. Renal excretion of calcium and phosphate in preterm and term infants. *J Pediatr* 1985; 106: 814-819.
206. Mallet E, Basugan J, Brunelle P, Fessard C. Neonatal parathyroid secretion and renal receptor maturation in premature infants. *Biol Neonate* 1978; 33: 304-308.
207. Hoppe B, Hesse A, Neuhaus T, Fanconi S, Blau N, Roth B, Leumann E. Influence of nutrition on urinary oxalate and calcium in preterm and term infants. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 687-690.
208. Haas J, Berndt T, Haramati A, Khox F. Nephron sites of action of nicotinamide on phosphate reabsorption. *Am J Physiol* 1984; 246: 27-31.
209. Kaskel F, Kumar A, Feld L and Spitzer A. Renal reabsorption of phosphate during development. Tubular events. *Pediatr Nephrol* 1988; 2: 129-134.
210. Haramati A, Mulroney S, Webster S. Developmental changes in the tubular capacity for phosphate reabsorption in the rat. *Am J Physiol* 1988; 255: 287-291.
211. Pastoriza-Munoz E, Mishler D, Lechene C. Effect of phosphate deprivation on phosphate reabsorption in rat nephron: role of PTH. *Am J Physiol* 1983; 244: 140-149.
212. Cole J, Eber S, Poelling R, Thorne P, Forte L. A dual mechanism for regulation of kidney phosphate transport by parathyroid hormone. *Am J Physiol* 1987; 253: 221-227.
213. Corn P, Mulroney S, Haramati A. Restoration of a phosphaturic response to parathyroid hormone in the immature rat. *Pediatr Res* 1989; 26: 54-57.
214. Johnson V and Spitzer A. Renal reabsorption of phosphate during development: whole-kidney events. *Am J Physiol* 1986; 251: 251-256.
215. Carvilain J and Abramow M. Some effects of human growth hormone on renal hemodynamics and on tubular phosphate transport in man. *J Clin Invest* 1962; 41: 1230-1235.
216. Haramati A, Mulroney S, Lumpkin M. Regulation of renal phosphate reabsorption during development. Implications from new model of growth hormone deficiency. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 387-391.



217. 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.
218. Garel JM. Hormonal control of calcium metabolism during the reproductive cycle in mammals. *Physiol Rev* 1987; 67: 1-66.
219. Schanler R, Carza C, Smith E. Fortified mothers milk for very-low-birth-weight infants. Results of macromineral balance studies. *J Pediatr* 1985; 107: 767-774.
220. Senterre J and Salle B. Calcium and phosphorus economy of the preterm infant and its interaction with vitamin D and its metabolites. *Acta Paediatr Scand* 1982; 296: 85-92.
221. Ehrenkranz R, Gettner P, Nelli CM. Nutrient balance studies in premature infants fed premature formula or fortified human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 113: 95-100.
222. Raschko P, Hiller J, Benda G, Buist N, Wilcox K, Reynolds JW. Nutritional balance studies of VLBW infants fed their mothers' milk fortified with a liquid human milk fortifier. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 9: 212-218.
223. Vileisis R. Effect of phosphorus intake in total parenteral nutrition infusates in premature neonates. *J Pediatr* 1987; 110: 586-590.
224. Chessex P, Pineault M, Brisson G, Delvin E, Glorieux F. Role of the source of phosphate salt in improving the mineral balance of parenterally fed low birth weight infants. *J Pediatr* 1990; 116: 765-772.
225. Hillman L, Salmon S, Erickson M, Hansen J, Hillman R, Chesney R. 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.
226. Lin Y, Yeh T, Wa J, Lin CH, Yu CH. 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.
227. Marcus J, Valencia G, Altura B, Cracco R, Jean-Baptiste A, Sinha K, Altura B. Serum ionized magnesium in premature and term infants. *Pediatr Neurol* 1998; 18: 311-314.
228. Magioni A, Orzalesi M, Mimouni F. Intravenous correction of neonatal hypomagnesemia. Effect on ionized magnesium. *J Pediatr* 1998; 138: 652-655.

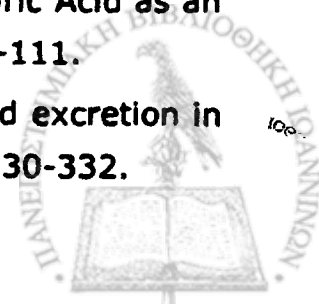




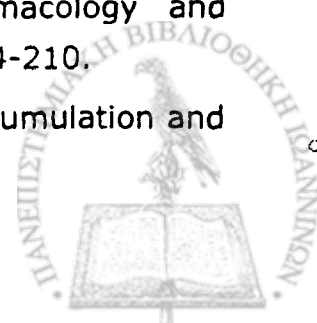
229. Cook L and Mimouni F. Whole blood ionized magnesium in the healthy neonate. *J Am Coll Nutr* 1997; 16: 181-183.
230. Ariceta G, Rodriguez-Soriano J, Vallo A. Magnesium homeostasis in premature and fullterm neonates. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 423-427.
231. Carney S, Wong N, Quamme C, Dirks J. Effect of magnesium deficiency on renal magnesium and calcium transport in the rat. *J Clin Invest* 1980; 65: 180-188.
232. Quamme C, Wong N, Dirks G, Roinel N, Rouffignoc C, Morel F. Magnesium handling in the dog kidney: A micropuncture study. *Pflügers Arch* 1978; 377: 95-99.
233. Murayama Y, Morel F, Le Grimellec C. Phosphate, calcium and magnesium transfers in proximal tubules and loops of Henle, as measured by single nephron microperfusion experiments in the rat. *Pflügers Arch* 1972; 333: 1-16.
234. Brunette M, Vigneault N, Carriere S. Micropuncture study of magnesium transport along the nephron in the young rat. *Am J Physiol* 1974; 227: 891-896.
235. Brunette M and Aras M. A microinjection study of nephron permeability to calcium and magnesium. *J Physiol* 1971; 221: 1442-1448.
236. Ariceta G, Rodriguez-Soriano J, Vallo A. Renal magnesium handling in infants and children. *Acta Paediatr* 1996; 85: 1019-1023.
237. Stingson L and Kjellmer I. Serum levels of magnesium at birth related to complications of immaturity. *Acta Paediatr* 1997; 86: 991-994.
238. Morger I, Truttman A, Van Vigles R, Bettinelli A, Ramelli G, Bianchetti M. Plasma ionized magnesium in tubular disorders with and without total hypomagnesemia. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 50-53.
239. Tsang R, Light I, Sutherland J, Kleinman I. Possible pathogenetic factors in neonatal hypocalcemia of prematurity. *J Pediatr* 1973; 82: 423-429.
240. Chazali S and Barratt T. Urinary excretion of calcium and magnesium in children. *Arch Dis Child* 1974; 49: 97-101.
241. Shaw N, Wheeldon J, Brocklebank J. Indices of intact serum parathyroid hormone and renal excretion of calcium, phosphate and magnesium. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1208-1211.
242. Simeckova A, Zamrazil V, Cerovska J. Calciuria, magnesiuria and creatininuria-relation to age. *Physiol Res* 1998; 47(1): 35-40.



243. 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.
244. Kreusser W, Karokawa K, Aznor E, Sachtjen E. Effect of phosphate depletion on magnesium homeostasis in rats. *J Clin Invest* 1978; 61: 573-581.
245. Giles M, Laing A, Elton R, Robins J, Sanderson M, Hume R. Magnesium metabolism in preterm infants. Effect of calcium magnesium and phosphate and of postnatal and gestational age. *J Pediatr* 1990; 117: 147-154.
246. Schanler RJ and Garza C. Improved mineral balance in very low birth weight infants fed fortified human milk. *J Pediatr* 1988; 112: 452-458.
247. Massry S, Ahmada J, Coburn G, Kleeman C. Effect of  $MgCl_2$  infusion on urinary Ca and Na during reduction in their filtered loads. *Am J Physiol* 1970; 219: 881-889.
248. Massry S, Coburn G, Kleeman C. Renal handling of magnesium in the dog. *Am J Physiol* 1969; 216: 1460-1467.
249. Jones D and 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.
250. Moxey - Mims M and Stapleton F. Renal tubular disorders in the neonate. *Clinic Perinatol* 1992; 19: 159-178.
251. Yu T and Gutman A. Study of the paradoxical effects of salicylate in low, intermediate and high dosage on the renal mechanisms for excretion of urate in man. *J Clin Invest* 1959; 38: 1298.
252. Kahn A, Andrew M, Weinman J. Urate transport in the proximal tubule: in vivo and vesicle studies. *Am J Physiol* 1985; 249: 789-798.
253. 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.
254. Stapleton FB. Renal uric acid clearance in human neonates. *J Pediatr* 1983; 103: 290-298.
255. Perlman J and Risser R. Relationship of uric acid concentration and severe intraventricular hemorrhage/leukomalacia in the premature infant. *J Pediatr* 1998; 132: 436-439.
256. Schrod L, Neuhaus T, Speer SP, Girschick H. Possible role of Uric Acid as an antioxidant in premature infants. *Biol Neonate* 1997; 720: 108-111.
257. Tsukahara H, Hiroaka M, Tsuchida S, Sudo M. Urinary uric acid excretion in term and premature infants. *J Pediatr Child Health* 1996; 32: 330-332.



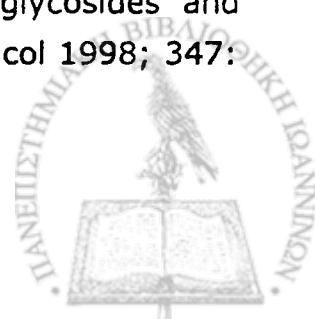
258. Grivnea M, Prusa R, Junda J. Urinary acid excretion in healthy male infant. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 623-624.
259. Matos V, Van Melt G, Werner D, Bardy D, Guiganrd JP. Urinary oxalate and urate to creatinine ratios in a healthy pediatric population. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 1.
260. Stapleton B, Nash D. A screening test for uric acid excretion. *J Pediatr* 1983; 102: 88.
261. 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.
262. Ahmadian Y and Lewy P. Possible urate nephropathy of the newborn infant as a cause of transient renal insufficiency. *J Pediatr* 1977; 91: 96-102.
263. Siegenthaler W, Bonetti A, Luthy R. Aminoglycoside antibiotics in infectious diseases. *Am J Med* 1986; 80: 2-14.
264. Jones R. Isepamicin (SCH 21420 2-N HAIA gentamicin B): microbiological characteristics including antimicrobial potency of spectrum of activity. *J Chemother* 1995; Suppl 2: 7-16.
265. Barr W, Collucci R, Radwanski E, Zampuglione N, Affrime M. Pharmacokinetics of isepamicin. *J Chemother* 1995; 7(Suppl 2): 53-61.
266. Fanos V and Angola A. Antibiotics in neonatal infections. *Drugs* 1999; 58: 405-427.
267. McCracken G, Chrane D, Thomas M. Pharmacologic evaluation of gentamicin in newborn infants. *J Infect Dis* 1971; 124: 214-221.
268. Fanos V and Cataldi L. Antibacterial-induced nephrotoxicity in the newborn. *Drug Saf* 1999; 20: 245-267.
269. 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.
270. Barza M, Brown R, Shen D, Gibuldi M, Weinstein L. Predictability of blood levels of gentamicin in man. *J Infect Dis* 1975; 132: 165-174.
271. McCracken G, Mize S, Therelkeld N. Intraventricular gentamicin therapy in gram negative bacillary meningitis of infancy. *Lancet* 1980; 1: 787-791.
272. Barza M and Scheife R. Antimicrobial spectrum, pharmacology and therapeutic use of antibiotics. *J Maine Med Assos* 1977; 68: 194-210.
273. Schetag J, Cambo T, Jusko W, Plaut M. Gentamicin tissue accumulation and nephrotoxic reactions. *JAMA* 1978; 240: 2067-2069.



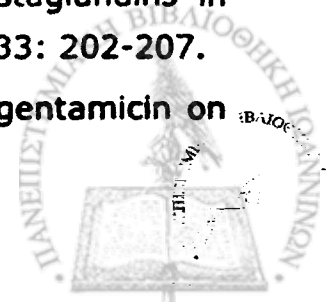
274. Szeffler S, Wynn R, Clarke D, Backward S, Shen D, Schentag J. Relationship of gentamicin serum concentrations to gestational age in preterm and term neonates. *J Pediatr* 1980; 97: 312-315.
275. Kasik J, Jenkins S, Leuschem MP, Nelson R. Postconceptional age and gentamicin elimination half - life. *J Pediatr* 1985; 106: 502-505.
276. Brion L, Fleischman A, Schwartz G. Gentamicin interval in newborn infants as determined by renal function and postconceptional age. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 675-678.
277. Lopez-Samblas A, Torres C, Feuer W, Goldberg R. Effectiveness of a gentamicin dosing protocol based on postconceptional age. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 534-538.
278. Lui K, Bryson S, Irwin D, Costello S. Evaluation of bayesian forecasting for individualized gentamicin dosage in infants weighing 1000 g or less. *Am J Dis Child* 1991; 145: 463-467.
279. Moore R, Smith C, Lipsky J, Mellitis D, Lietman P. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med* 1984; 100: 352-357.
280. Moore R, Smith C, Lietman P. Risk factors for the development of auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides. *J Infect Dis* 1984; 149: 23-30.
281. 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.
282. Lüthy R. Basis for an adequate dosage of aminoglycoside antibiotics. *Infection* 1980; 8: 58-61.
283. 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.
284. Phillips A and Milner R. Clinical Pharmacology of Netilmicin in the newborn. *Arch Dis Child* 1983; 58: 451-453.
285. Keyes R, Johnson K, Rawlins T. Predictors of trough serum gentamicin concentrations in neonates. *Am J Dis Child* 1989; 143: 1419-1423.
286. Faura C, Feret M, Horga JF. Monitoring serum levels of gentamicin to develop a new regimen for gentamicin dosage in newborns. *Ther Drug Monit* 1991; 13: 268-276.



287. Kenyon C, Knoppert D, Lee S, Vandenberghe H, Chance G. Amikacin pharmacokinetics and suggested dosage modifications for the preterm infant. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 265-268.
288. Petersen P, Wells T, Kearns G. Amikacin dosing in neonates. *Develop Pharmacol Ther* 1991; 16: 203-211.
289. Prober C, Yeager A, Arvin A. The effect of chronologic age on the serum concentrations of amikacin in risk term and premature infants. *J Pediatr* 1981; 98: 636-640.
290. Arbeter A, Saccar C, Eisner S, Sarni E, Yaffe S. Tobramycin sulfate elimination in premature infants. *J Pediatr* 1983; 103: 131-135.
291. Haughey D, Donald M, Hilligoss M, Grassi A, Schentag J. Two - compartment gentamicin pharmacokinetics in premature neonates: A comparison to adults with decreased glomerular filtration rates. *J Pediatr* 1980; 96: 325-330.
292. Hug P, Meulemans A, Wassef M, Manuel C, Sterkers O, Amiel C. Gentamicin persistence in rat endolymph and perilymph after a two-day constant infusion. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23: 344-346.
293. Wilson P and Ramsden R. Immediate effects of tobramycin on human cochlea and correlation with serum tobramycin levels. *British Med J* 1977; 1: 259-261.
294. Neu H and Bendush C. Ototoxicity of tobramycin: A clinical overview. *J Infect Dis* 1976; 134: 206-218.
295. Wersäll J, Bjokroth B, Flock A, Lundquist P. Experiments on the ototoxic effects of antibiotics. *Adv Otorhinolaryngol* 1973; 20: 14-41.
296. 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.
297. Segal J, Harris B, Kustova Y, Busile A, Skolnick P. Aminoglycoside neurotoxicity involves NMDA receptor activation. *Brain Res* 1999; 815(2): 270-277.
298. Sha S and Schucht J. Are aminoglycoside antibiotic excitotoxic? *Neuroreport* 1998; 9: 3893-3895.
299. Segal J and Skolnick P. Polyamine like actions of aminoglycosides and aminoglycoside derivatives at NMDA receptors. *Eur J Pharmacol* 1998; 347: 311-317.



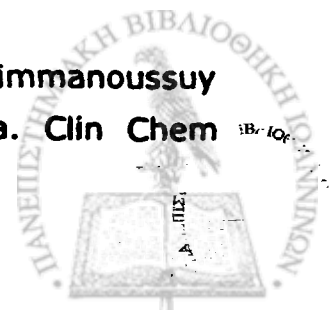
300. Wang S, Bian Q, Liu Z, Feng Y, Chen H, Hu C, Dong Y, Cai Z. Capability of serum to covert streptomycin in patients with aminoglycoside-induced hearing loss. *Hear Res* 1999; 137: 1-7.
301. Lerner S, Schmitt B, Seligsohn R, Matz G. Comparative study of ototoxicity and nephrotoxicity in patients randomly assigned to treatment with amikacin or gentamicin. *Am J Med* 1986; 80: 98-104.
302. Lane A, Wright G, Blair D. Ototoxicity and nephrotoxicity of amikacin. *Am J Med* 1977; 62: 911-918.
303. Borradori C, Fawer CL, Buclin T, Calame A. Risk factors of sensorineural hearing loss in preterm infants. *Biol neonat* 1997; 71: 1-10.
304. Kohelet D, Usher M, Arbel E, Arlazoroff A, Goldberg M. Effect of gentamicin on the auditory brainstem evoked response in term infants. *Pediatr Res* 1990; 28: 232-234.
305. Finitzo-Hieber T, McCracken G, Clinton Brown K. Prospective controlled evaluation of auditory function in neonates given netilmicin or amikacin. *J Pediatr* 1985; 106: 129-136.
306. Davey P. Aminoglycosides and neonatal deafness. *Lancet* 1985; II 612.
307. Giuliano R, Verpooten G, Wedeen P, De Broe M. In vivo uptake kinetics of aminoglycosides in the kidney cortex of rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 230: 470-475.
308. Josepovitz C, Farruggella T, Levine R, Lane B, Kaloganides G. Effect of netilmicin on the phospholipid composition of subcellular fractions of rat renal cortex. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 235: 810-819.
309. De Broe M, Giuliano R, Verpooten G. Choice of drug and dosage Regimen. *Am J Med* 1986; 80: 115-118.
310. Brasseur R, Carlier M, Laurent G. Interactions of streptomycin and streptomycylamine derivatives with negatively charged lipid layers. Correlation between binding, conformation of complexes and inhibition of lysosomal phospholipase activities. *Biochem Pharmacol* 1985; 34: 1035-1047.
311. Tulkers P. Experimental studies on nephrotoxicity of aminoglycosides at low doses. *Am J Med* 1986; 80: 105-114.
312. McNeil J, Jackson B, Nelson L, Butkus O. The role of prostaglandins in gentamicin induced nephrotoxicity in the dog. *Nephron* 1983; 33: 202-207.
313. Luft F and Evans A. Comparative effects of tobramycin and gentamicin on glomerular ultrastructure. *J Infect Dis* 1980; 142: 910-914.



314. Baylis C, Rennke H, Brenner B. Mechanisms of the defect in glomerular ultra-filtration associated with gentamicin administration. *Kidney Int* 1977; 12: 344-353.
315. Walker P, Barri Y and Shah S. Oxidant mechanisms in gentamicin nephrotoxicity. *Renal Fail* 1999; 21: 433-442.
316. Baliga R, Ueda N, Walker P, Shah S. Oxidant mechanisms in acute renal failure. *Am j Kid Dish* 1997; 29: 465-477.
317. Ueda N, Guiter B, Shah S. Gentamicin-induced mobilization of iron from renal cortical mitochondria. *Am J Physiol* 1993; 265F: 435-439.
318. Walker P and Shah S. Gentamicin enhanced production of hydrogen peroxide by renal cortical mitochondria. *Am J Physiol* 1987; 253: 495-499.
319. Ramsammy L, Josepovitz C, Lane B, Kaloyanides G. Polyaspartic acid inhibits gentamicin-induced perturbations of phospholipid metabolism. *Am J Physiol* 1990; 258C: 1141-1149.
320. 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.
321. 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.
322. Bennett W, Mela-Riker L, Houghton D, Gilbert D, Buss W. Microsomal protein synthesis inhibition: an early manifestation of gentamicin nephrotoxicity. *Am J Physiol* 1998; 255: F265-269.
323. Brinker K, Bulger R, Dobyan D, Stacey T, Southern P, Henrich W, Cronin R. Effect of potassium depletion on gentamicin nephrotoxicity. *J Lab Clin Med* 1981; 98: 292-301.
324. Fish E and Molitoris B. Alterations in epithelial polarity and the pathogenesis of disease states. *N Engl J Med* 1994; 330: 1580-1588.
325. Cronin R, Nix K, Ferguson G, Southern P, Henrich W. Renal cortex ion composition and Na - K - ATPase activity in gentamicin nephrotoxicity. *Am J Physiol* 1982; 242: F477483.
326. Gilber D, Wood A, Kohlhepp S, Kohnen P, Houghton D, Finkbeina H, Lindsley J and Bennet W. Polyaspartic acid prevents experimental aminoglycoside nephrotoxicity. *J Inf Dis* 1989; 159: 945-953.
327. Patel V, Luft F, Yam M, Patel B, Zeman W, Kleit S. Enzymuria in gentamicin - induced kidney damage. *Antimicrob Agents Chemother* 1975; 7: 364-369.



328. Russo J and Adelman R. Gentamicin - induced Fanconi syndrome. *J Pediatr* 1980; 96: 151-153.
329. Gainza F, Minguela J, Lampreabe I. Aminoglycoside-associated Fanconi's syndrome: An underrecognized entity. *Nephron* 1977; 77: 205-211.
330. Landau D and Kher K. Gentamicin induced Barter-like syndrome. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 737-740.
331. Brook I. Tolerance and efficacy of netilmicin in pediatric patients with Gram-Negative Pneumonia. *Chemotherapy* 1980; 26: 452-460.
332. Provoost A, Adejugigbe O, Wolff E. Nephrotoxicity of aminoglycosides in young and adult rats. *Pediatr Res* 1985; 19: 1191-1196.
333. Reed M, Vermeulen M, Stern R, Cheng P, Powell S, Boat T. Are measurements of urine enzymes useful during aminoglycoside therapy. *Pediatr Res* 1981; 15: 1234-1239.
334. Itsaragoungyuen S, Riff L, Schauf V. Tobramycin and gentamicin are equally safe in neonates results of a double-blind randomized trial with quantitative assessment of renal function. *Pediatr Pharmacol (New York)* 1982; 2: 143-155.
335. Dubowitz L, Dubowitz V and Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 1970; 77: 1-18.
336. Rodweil R, Leslie A, Tudehope D. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr* 1988; 112: 761-767.
337. Loggie J, Kleinman L, Van Maanen E. Renal function and diuretic therapy in infants and children. Part I. *J Pediatr* 1975; 86: 485-496.
338. Bloome M, Warren A, Ringer L, Walker P. Evaluation of an empirical dosing schedule for gentamicin in neonates. *Drug Intell Clin Pharm* 1988; 22: 618-622.
339. Challa A, Bevington A, Anger C, Asburg A, Preston C, Russell R. A technique for the measurement of orthophosphate in human erythrocytes and some studies of 115 determinants. *Clin Sci* 1985; 69: 424-434.
340. Larsen K. Creatinine assay by a reaction kinetic principle. *Clin Chem Acta* 1972; 41: 209-210.
341. Abbott Tdx System Description chap 1. Abbott Laboratories Diagnostic Division 1992.
342. Jolley M, Stroupe S, Wany G. Fluorescence polarization immunoassay Monitoring aminoglycoside antibiotics in serum and plasma. *Clin Chem* 1981; 27: 1190-1197.





343. Shaffer S and Norman M. Renal function and renal failure in the newborn. *Clinic Perinatol* 1989; 16: 199-218.
344. Τριχόπουλος Δ. Τα διατάξιμα χαρακτηριστικά και οι μη παραμετρικοί δοκιμασίοι. Εις: εκδ. Παριζιάνου Δ. Ιατρική Στατιστική. Αρχαί και βουσιές μέθοδοι βιοϊατρικής στατιστικής. Αθήνα 1975; 6: 127-141.
345. Armitage P. *Statistical methods in medical research*. 2<sup>nd</sup> Ed. London: Blackwel Scientific Publications, 1987.
346. Challa A, Papaefstathiou I, Lapatsanis D, Tsolas O. Primary idiopathic hypomagnesemia in two female siblings. *Acta Paediatr* 1994; 84: 1075-1078.
347. Suh SM, Tashjian A, Matsuo N, Parkinson D, Fraser D. Pathogenesis of hypocalcemia in primary hypomagnesemia. Normal End-organ responsiveness to parathyroid hormone, impaired parathyroid gland function. *J Clin Invest* 1973; 52: 153-200.
348. Humes D, Sastrasinh M, Weinberg J. Calcium is a competitive inhibitor of gentamicin-renal membrane binding interactions and dietary calcium supplementation protects against gentamicin nephrotoxicity. *J Clin Invest* 1984; 73: 134-147.
349. Garland h, Btridsey T, Davidge C, et al. Effects of gentamicin, neomycin and tobramicin on renal calcium and magnesium handling in two rat strains. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 21: 109-115.
350. Patel R, Savage A. Symptomatic hypomagnesemia associated with gentamicin therapy. *Nephron* 1979; 23: 50-52.
351. Purnel G, Houghton D, Porter C, Bennett W. Effect of amiloride on experimental gentamicin nephrotoxicity. *Nephron* 1985; 40: 166-170.
352. Paunier L, Borgeaud M, Wyss M. Urinary excretion of magnesium and calcium in normal children. *Helv Paediatr Acta* 1970; 6: 577-589.
353. Handwerker S, Altura BT, Altura BM. Serum ionized magnesium and other electrolytes in the antenatal period of human pregnancy. *J Am Coll Nutr* 1996; 15: 36-43.
354. Λαπατσάνης ΠΔ, Λαπατσάνης Δ. Ομοιόσταση ασβεστίου, μαγνησίου, φωσφόρου και βιταμίνης Δ στα νεογνά. Στο (εκδ): Κωστάλο Χ. Νεογνολογία. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας. Αθήνα 1996; 6: 193-199.
355. David L and Anast K. The interrelationship of parathyroid function and calcium, magnesium and phosphorus metabolism in normal, sick and hypocalcemic newborns. *J Clin Invest* 1974; 54: 287-296.



356. Lelivre-Pegorier M, Merlet Benichou C, Ronel N, De Rouffinguec C. Developmental pattern of water and electrolyte transport in rat superficial nephrons. *Am J Physiol* 1983; 245: 15-21.
357. Satilin LM. Maturation of renal potassium transport. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 260-269.
358. Smith P, Gantupalli J, Eby B and Lau K. Evidence that gentamicin produces tubular wastage of K and Mg independent of reduced GFR and aldosterone. *Clin Res* 1981; 29: 475A.
359. Kahlmeter G, Dehlagar J. Aminoglycoside toxicity; a review of clinical studies published between 1975 and 1982. *J Antimicrob Chemother* 1984; 135: 9-22.
360. Willis F, Summers J, Minutillo C, Hewitt I. Indices of renal tubular function in perinatal asphyxia. *Arch Dis Child* 1997; 77: 57-60.



# ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

---

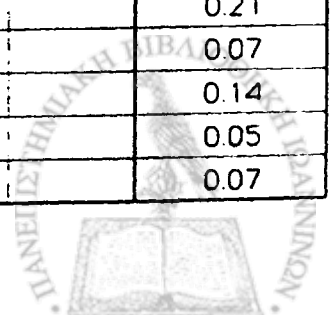


**Πρώωρα νεογνά - Κλασματική απέκκριση Νατρίου (FENa %)**

α/α	Πριν τη θεραπεία	1η ημέρα		3η ημέρα		4η ημέρα		7η ημέρα		2 ημέρες μετά θεραπεία
		Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	
<b>Ομάδα Α (Αμικασίνης)</b>										
1	1.20	1.24	1.98	0.80	0.70	1.05	1.80	0.30	0.40	0.20
2	1.08	0.58	1.26	0.92	1.20	0.94	0.75	0.38	0.56	0.30
3	0.70	0.90	1.50	0.70	0.70	0.40	0.60	0.35	0.50	0.30
4	1.40	1.03	2.40	0.70	1.20	0.70	0.50	0.97	0.30	0.44
5	0.45	0.20	0.60	0.25	0.50	0.90	1.20	0.27	0.31	0.16
6	0.50	0.90	1.65	0.80	0.70	0.37	0.67	0.35	0.72	0.20
7	0.85	2.60	2.30	6.80	7.60	10.20	15.10	2.34	2.56	0.96
8	1.82	10.20	4.60	7.28	9.78	1.65	0.98	0.70	0.58	0.60
9	0.42	0.50	1.15	0.50	1.70	2.45	2.43	0.69	0.66	0.60
10	2.28	1.88	2.62	3.10	10.40	13.60	17.20	3.33	2.51	2.22
<b>Ομάδα Β (Γενταμικίνης)</b>										
11	0.70	2.40	1.00	2.00	2.50	4.50	5.50	3.30	3.70	0.90
12	3.00	4.00	6.00	3.70	3.40	4.50	5.50	3.30	5.00	0.80
13	1.10	1.04	2.10	1.80	5.00	1.90	3.80	3.75	14.00	2.40
14	0.53	1.40	1.02	2.00	3.50	2.90	4.30	1.50	2.50	1.60
15	0.50	1.00	1.50	2.60	3.80	0.70	0.70	0.50	0.60	0.53
16	0.52	0.42	0.68	0.42	1.90	0.41	5.10	0.20	0.37	0.18
17	0.45	0.25	0.80	0.33	0.73	0.40	1.30	0.82	0.56	0.84
18	0.75	0.80	1.90	3.80	10.40	1.50	2.00	0.60	1.98	0.36
19	0.20	0.65	1.00	0.35	0.50	0.50	0.40	0.20	0.30	1.40
20	1.16	1.76	2.42	2.40	3.60	3.00	4.00	2.40	5.20	1.20
<b>Ομάδα Γ (Νετιλμικίνης)</b>										
21	1.68	2.80	6.04	3.10	5.60	3.14	5.72	0.70	1.56	0.90
22	0.40	0.70	0.80	1.20	0.95	5.70	9.40	3.60	3.60	1.42
23	1.07	3.60	3.70	2.50	3.50	1.90	1.60	1.30	2.00	0.63
24	1.54	0.58	2.10	0.60	3.40	1.41	2.95	0.40	0.70	0.20
25	1.60	1.90	4.36	0.85	0.85	1.50	1.70	1.55	1.75	0.66
26	1.50	2.88	3.80	1.20	1.52	0.60	1.20	0.60	1.30	0.30
27	0.30	0.29	0.40	0.29	0.52	0.70	1.00	0.90	1.00	0.48
28	1.50	1.10	2.64	2.16	1.40	1.13	1.53	0.45	0.51	0.18
29	1.00	1.42	1.00	0.67	1.78	1.40	0.80	0.54	0.90	0.05
30	1.05	3.80	1.60	2.75	6.35	10.70	12.00	5.20	8.20	6.30
<b>Ομάδα Ελέγχου</b>										
31	0.42			0.34				0.30		0.18
32	1.02			0.51				0.40		0.25
33	0.62			2.08				0.86		0.71
34	1.45			0.67				0.27		0.23
35	1.02			0.34				0.60		0.28
36	1.50			2.29				1.30		2.00
37	0.23			1.37				0.38		0.83
38	1.30			0.20				0.06		0.30
39	1.45			0.61				0.21		0.99
40	1.28			0.20				0.21		1.05

**Πρώρα νεογνά - Απόκριση Ασβεστίου (UCa/Ucr mg/mg)**

α/α	Πριν τη θεραπεία	1η ημέρα		3η ημέρα		4η ημέρα		7η ημέρα		2 ημέρες μετά θέραι
		Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	
<b>Ομάδα Α (Αμικασίνης)</b>										
1	0.05	0.07	0.22	0.07	0.08	0.06	0.10	0.09	0.17	0.09
2	0.09	0.04	0.16	0.04	0.11	0.07	0.04	0.12	0.09	0.02
3	0.03	0.03	0.05	0.04	0.06	0.07	0.07	0.06	0.09	0.04
4	0.06	0.04	0.17	0.02	0.07	0.02	0.02	0.02	0.03	0.01
5	0.08	0.03	0.08	0.02	0.05	0.06	0.07	0.05	0.04	0.02
6	0.05	0.04	0.07	0.06	0.07	0.04	0.08	0.06	0.14	0.04
7	0.12	0.17	0.17	0.46	0.57	0.54	0.90	0.14	0.08	0.32
8	0.07	0.61	0.22	0.39	0.44	0.13	0.09	0.08	0.07	0.03
9	0.07	0.07	0.16	0.06	0.55	0.05	0.07	0.02	0.04	0.08
10	0.13	0.03	0.08	0.09	0.38	0.61	0.53	0.29	0.25	0.21
<b>Ομάδα Β (Γενταμικίνης)</b>										
11	0.15	0.03	0.10	0.17	0.41	0.65	1.25	1.20	1.30	0.19
12	0.16	0.08	0.13	0.18	0.23	0.58	0.56	0.40	0.62	0.12
13	0.22	0.28	0.38	0.30	0.70	0.30	1.21	0.08	1.42	0.05
14	0.07	0.13	0.09	0.08	0.21	0.15	0.32	0.15	0.32	0.13
15	0.06	0.03	0.23	0.18	0.47	0.04	0.14	0.09	0.11	0.14
16	0.04	0.05	0.10	0.05	0.14	0.06	0.27	0.10	0.14	0.07
17	0.08	0.06	0.10	0.05	0.10	0.06	0.20	0.12	0.10	0.16
18	0.10	0.11	0.44	0.70	3.70	0.12	0.28	0.16	0.47	0.07
19	0.06	0.09	0.13	0.05	0.07	0.05	0.05	0.05	0.07	0.39
20	0.13	0.21	0.19	0.28	0.40	0.34	0.72	0.36	0.75	0.13
<b>Ομάδα Γ (Νετιλμικίνης)</b>										
21	0.05	0.25	0.35	0.25	0.42	0.26	0.42	0.10	0.22	0.24
22	0.12	0.17	0.26	0.28	0.15	0.51	0.57	0.44	0.36	0.21
23	0.15	0.27	0.25	0.31	0.63	0.32	1.21	0.39	0.53	0.24
24	0.10	0.10	0.14	0.41	0.87	0.29	0.47	0.16	0.21	0.70
25	0.17	0.10	0.25	0.05	0.05	0.15	0.15	0.18	0.40	0.17
26	0.20	0.48	0.44	0.19	0.37	0.19	0.19	0.16	0.35	0.07
27	0.13	0.14	0.13	0.13	0.14	0.05	0.05	0.11	0.23	0.17
28	0.14	0.08	0.24	0.28	0.12	0.18	0.18	0.12	0.25	0.08
29	0.18	0.26	0.18	0.15	0.36	0.30	0.30	0.18	0.24	0.06
30	0.08	0.13	0.16	0.52	0.60	0.80	0.80	0.62	0.70	0.44
<b>Ομάδα Ελέγχου</b>										
31	0.02			0.01				0.01		0.02
32	0.11			0.03				0.08		0.13
33	0.08			0.34				0.07		0.11
34	0.07			0.05				0.27		0.05
35	0.10			0.03				0.13		0.46
36	0.03			0.05				0.38		0.21
37	0.12			0.15				0.28		0.07
38	0.14			0.15				0.12		0.14
39	0.05			0.02				0.02		0.05
40	0.10			0.03				0.06		0.07



**Πρώρα νεογνά - Κλασματική απέκκριση Μαγνησίου (FEMg %)**

a/a	Πριν τη θεραπεία	1η ημέρα		3η ημέρα		4η ημέρα		7η ημέρα		2 ημέρες μετά θεραπεία
		Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	
<b>Ομάδα Α (Αμικασίνης)</b>										
1	0.37	0.59	0.78	0.06	0.76	0.47	0.34	0.24	1.13	0.41
2	1.09	0.05	0.05	0.05	0.06	0.37	0.05	0.34	1.22	0.60
3	0.30	0.40	0.83	0.57	0.52	0.54	0.89	0.66	1.13	0.76
4	0.13	0.53	0.33	0.25	0.73	0.30	0.33	0.54	0.58	0.46
5	0.16	0.22	0.45	0.22	0.35	0.83	0.57	0.87	1.23	0.50
6	0.01	0.01	0.01	0.01	0.06	0.15	0.18	0.42	1.27	1.04
7	0.59	0.27	0.59	7.60	8.60	9.40	15.00	2.10	1.80	10.80
8	0.47	5.20	0.53	3.10	2.90	1.23	0.77	0.30	0.51	0.68
9	0.73	0.80	1.41	0.40	1.10		0.60	0.45	1.44	2.27
10	0.75	1.70	0.90	1.60	4.90	10.20	9.40	5.10	4.10	2.60
<b>Ομάδα Β (Γενταμικίνης)</b>										
11	0.80	0.55	0.40	1.10	3.30	8.40	12.00	27.00	9.50	5.00
12	3.00	1.70	4.20	10.50	11.00	14.00	15.00	10.00	16.00	4.50
13	4.50	4.40	4.10	7.20	17.00	8.00	23.00	12.00	38.00	1.14
14	0.28	0.80	0.10	1.00	3.30	2.20	5.50	2.10	3.50	1.90
15	0.11	0.20	0.70	1.00	3.70	0.26	2.20	0.20	0.20	2.70
16	0.32	0.40	0.31	0.40	0.80	0.19	0.16	0.88	0.26	2.40
17	0.60	0.20	0.80	0.20	0.10	0.50	1.20	0.42	1.04	4.15
18	0.12	0.10	0.18	1.14	14.20	0.21	0.28	0.30	2.92	0.20
19	0.34	0.45	0.41	0.23	0.35	0.81	0.80	4.10	1.80	1.13
20	0.80	0.60	0.50	1.20	3.10	7.20	10.00	12.00	8.20	4.10
<b>Ομάδα Γ (Νετιλμικίνης)</b>										
21	0.15	0.19	0.96	0.06	1.35	0.05	0.70	2.27	4.80	6.10
22	0.88	1.10	1.62	1.85	1.94	9.70	11.80	9.40	9.60	4.80
23	1.20	0.90	3.30	4.26	7.68	2.40	8.31	4.33	5.90	3.77
24	0.41	0.53	0.54	5.80	9.30	6.10	8.60	2.80	3.50	0.71
25	0.30	0.28	0.30	0.21	0.43	0.38	0.42	1.00	0.34	2.00
26	0.20	0.01	0.36	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
27	0.33	0.50	0.38	0.50	0.40	0.27	0.20	2.20	2.30	4.40
28	0.17	0.18	0.21	0.27	0.37	0.55	0.62	0.40	0.50	1.90
29	0.50	0.30	0.45	0.45	0.45	0.35	1.68	1.70	1.80	1.90
30										
<b>Ομάδα Ελέγχου</b>										
31	0.30			0.28				0.30		1.08
32	0.30			0.10				0.25		0.11
33	0.01			0.99				0.92		2.10
34	0.66			0.18				0.53		0.50
35	0.33			0.07				0.26		1.46
36	0.01			0.71				6.10		4.20
37	0.52			0.24				1.09		0.36
38	1.39			2.80				2.00		3.03
39	0.41			0.28				0.05		0.44
40	0.94			0.48				0.49		0.41

**Πρώρα νεογνά - Κλασματική απέκκριση Καλίου (FEK %)**

α/α	Πριν τη θεραπεία	1η ημέρα		3η ημέρα		4η ημέρα		7η ημέρα		2 ημέρες μετά θεραπεία
		Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	
<b>Ομάδα Α (Αμικασίνης)</b>										
1	7.0	34.0	32.0	22.0	13.0	16.0	16.0	12.0	15.0	5.4
2	16.0	33.0	19.5	14.6	16.6	24.0	24.4	12.4	9.4	18.9
3	29.5	16.0	33.0	26.0	38.0	28.0	32.0	15.0	19.0	17.0
4	12.0	12.0	15.0	11.0	12.0	12.0	7.7	12.0	37.0	14.0
5	15.7	4.8	8.8	5.0	6.6	6.9	9.5	8.0	16.0	15.6
6	51.0	38.0	45.0	18.0	19.0	11.0	10.0	15.0	22.0	14.5
7	9.0	52.0	52.0	24.0	38.0	50.0	47.0	23.0	25.0	13.0
8	55.5	56.6	79.0	28.0	28.0	40.0	40.0	10.0	32.0	28.0
9	38.0	50.0	15.5	37.0	12.0	18.3	11.0	16.0	9.8	15.0
10	15.0	69.0	16.0	65.0	31.0	42.0	25.0	28.0	28.0	21.0
<b>Ομάδα Β (Γενταμικίνης)</b>										
11	30.0	88.0	38.0	37.0	39.0	12.0	14.0	14.0	14.0	8.0
12	27.0	52.0	41.0	30.0	27.0	21.0	17.0	11.0	17.0	5.0
13	17.0	14.0	17.0	44.0	55.0	18.0	32.0	15.0	60.0	13.0
14	20.0	34.0	39.0	20.0	14.0	9.0	15.0	2.0	3.0	7.5
15	34.0	58.0	34.0	18.0	26.0	10.0	9.0	4.0	6.0	7.0
16	15.0	6.0	6.0	6.0	7.0	7.5	10.0	15.0	11.0	12.5
17	32.0	28.0	39.0	9.0	15.0	11.0	13.0	6.0	7.0	17.0
18	10.0	11.0	26.0	8.0	16.0	7.0	12.0	8.5	21.0	7.5
19	5.0	11.0	11.0	11.0	12.0	17.0	25.0	13.0	12.0	9.0
20	22.0	40.0	30.0	32.0	33.0	16.0	24.0	15.0	23.0	11.0
<b>Ομάδα Γ (Νετιλμικίνης)</b>										
21	55.0	54.0	37.5	64.0	27.0	13.0	16.0	14.0	26.0	15.5
22	58.0	55.0	67.0	60.0	20.0	15.0	31.0	18.0	18.0	17.0
23	10.0	20.0	74.0	17.0	19.0	13.6	13.6	10.0	12.0	8.0
24	3.1	18.0	18.0	8.8	9.8	6.2	7.8	5.4	5.8	6.3
25	35.0	50.0	50.0	34.0	39.0	17.6	19.0	6.0	7.1	16.0
26	18.0	48.0	52.0	20.0	22.0	18.0	12.0	12.0	19.0	13.0
27	30.0	27.0	32.5	27.0	31.5	38.0	33.0	10.0	13.0	7.0
28	18.0	27.0	27.0	38.0	21.0	22.0	26.0	13.6	15.0	22.0
29	30.0	40.0	32.0	20.0	16.0	16.0	20.0	22.0	17.0	12.5
30	27.0	57.0	32.0	56.0	55.0	50.0	54.0	58.0	56.0	36.0
<b>Ομάδα Ελέγχου</b>										
31	25.0			11.0				11.0		16.0
32	26.0			17.0				21.0		11.0
33	46.0			9.0				13.0		14.0
34	18.0			6.0				3.0		8.0
35	14.0			10.0				7.0		7.0
36	38.0			54.0				20.0		20.0
37	25.0			12.0				5.0		12.0
38	22.0			18.0				20.0		20.0
39	22.0			9.0				16.0		8.0
40	19.0			16.0				27.0		14.5

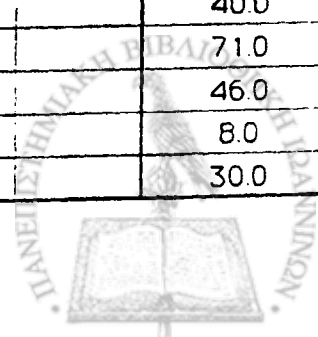
**Πρώρα νεογνά - Κλασματική απέκκριση Φωσφόρου (FEP %)**

a/a	Πριν τη θεραπεία	1η ημέρα		3η ημέρα		4η ημέρα		7η ημέρα		2 ημέρες μετά θεραπεία
		Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	
<b>Ομάδα Α (Αμικασίνης)</b>										
1	0.0	0.0	0.0	14.0	7.0	17.0	18.0	7.5	6.0	25
2	23.0	42.0	36.0	49.0	41.0	38.0	38.0	21.0	27.0	23.0
3	4.0	15.0	34.0	23.0	15.6	25.6	19.8	12.0	23.0	31.0
4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	7.0	12.0	8.5
5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	11.0	9.0	5.0	6.0	10.0
6	5.5	3.0	28.0	18.6	15.0	8.5	8.5	24.0	18.5	15.0
7	0.3	28.0	28.0	56.0	60.0	65.0	47.0	10.0	22.0	0.0
8	0.0	0.0	0.0	2.6	3.3	2.4	2.0	0.0	0.0	0.0
9	0.0	0.0	0.7	2.6	25.0	27.0	17.0	1.4	2.4	2.6
10	1.3	0.0	0.0	10.0	33.0	48.0	40.0	51.0	9.0	14.0
<b>Ομάδα Β (Γενταμικίνης)</b>										
11	0.5	14.0	7.4	30.0	33.0	11.0	9.0	1.0	1.0	23.0
12	0.0	0.0	0.0	64.0	0.0	32.0	40.0	32.0	43.0	7.0
13	0.0	0.0	3.0	0.0	0.0	13.0	5.2	18.0	66.0	6.0
14	13.0	39.0	28.0	33.0	41.0	20.0	26.0	0.0	7.0	12.5
15	0.0	42.0	2.2	6.9	20.0	0.0	0.0	0.0	0.0	5.6
16	10.0	17.0	21.0	17.0	14.0	56.0	28.0	6.5	5.9	18.0
17	0.1	0.1	0.3	2.0	2.5	2.5	0.5	0.5	1.5	7.0
18	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	4.0	1.0	2.7	3.1
19	0.0	1.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	7.6	5.5	38.0
20	10.0	2.0	4.0	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	5.0
<b>Ομάδα Γ (Νετιλμικίνης)</b>										
21	4.0	3.7	1.0	88.0	60.0	16.0	9.0	0.0	0.0	3.0
22	5.0	0.0	6.4	46.0	44.0	43.0	44.0	21.0	19.0	17.5
23	67.0	71.0	27.0	31.0	32.0	26.0	3.0	9.8	10.0	5.5
24	2.0	30.0	31.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6
25	0.0	0.0	2.0	20.0	29.0	63.0	30.0	0.3	8.5	0.2
26	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	5.5
27	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	28.0	34.0	13.1	13.5	10.8
28	10.0	10.0	10.0	20.0	16.0	24.0	18.0	13.0	10.0	7.7
29	34.0	46.0	30.0	18.0	14.0	14.0	19.0	22.0	18.0	12.5
30	2.0	0.5	0.5	43.0	39.0	19.0	20.0	2.0	2.0	5.3
<b>Ομάδα Ελέγχου</b>										
31	0.1			9.0				17.0		23.0
32	0.3			3.7				21.0		17.0
33	0.0			0.0				8.0		0.0
34	0.0			6.0				0.0		0.0
35	0.3			1.3				0.8		0.1
36	22.0			27.0				5.8		6.0
37	4.0			33.0				0.0		18.0
38	0.0			2.6				15.1		17.7
39	6.4			8.3				10.0		14.0
40	15.0			13.5				21.0		15.0



**Πρώρα νεογνά - Κλασματική απέκκριση Ουρικού οξέος (FEUA %)**

α/α	Πριν τη θεραπεία	1η ημέρα		3η ημέρα		4η ημέρα		7η ημέρα		2 ημέρες μετά θεραπ
		Ελάχιστοι	Μέγιστοι	Ελάχιστοι	Μέγιστοι	Ελάχιστοι	Μέγιστοι	Ελάχιστοι	Μέγιστοι	
<b>Ομάδα Α (Αμικασίνης)</b>										
1	14.0	28.0	20.0	55.0	46.0	38.0	49.0	19.0	15.0	14.0
2	13.0	13.0	53.0	16.0	18.0	12.0	39.0	24.0	27.0	50.0
3	69.0	25.0	32.0	26.0	28.0	25.0	18.0	18.0	24.0	7.0
4	44.0	19.0	43.0	23.0	31.0	19.7	18.2	20.0	20.0	23.5
5	35.0	33.0	39.0	34.0	29.0	22.0	23.0	8.0	23.0	6.0
6	17.0	23.0	88.0	23.0	33.0	20.5	18.0	38.0	42.0	39.0
7	3.4	54.0	54.0	39.0	73.0	61.0	74.0	46.0	49.0	40.0
8	16.0	46.0	56.0	41.0	24.6	38.0	39.3	34.6	33.0	32.5
9	42.0	67.0	21.0	33.0	68.0	15.0	18.0	50.0	56.0	41.0
10	24.0	49.0	28.0	18.0	36.0	87.0	63.0	48.0	69.0	29.0
<b>Ομάδα Β (Γενταμικίνης)</b>										
11	50.0	89.0	62.0	90.0	93.0	53.0	65.0	36.0	36.0	45.0
12	38.0	54.0	47.0	40.0	48.0	89.0	32.0	33.0	43.0	30.0
13	42.0	48.0	45.0	89.0	71.0	83.0	60.0	71.0	98.0	58.0
14	51.0	61.0	74.0	47.0	47.0	12.0	46.0	28.0	46.0	20.0
15	39.0	70.0	50.0	18.0	51.0	44.0	31.0	25.0	26.0	17.0
16	42.0	22.0	15.0	22.0	20.0	7.0	10.0	15.0	11.0	12.5
17	34.0	63.0	40.0	56.0	62.0	40.0	61.0	34.0	34.0	38.0
18	31.0	41.0	57.0	38.0	41.0	40.0	49.0	20.0	43.0	20.0
19	24.0	25.0	11.0	15.0	19.0	17.0	12.0	9.0	5.0	16.0
20	50.0	70.0	60.0	50.0	40.0	40.0	45.0	40.0	45.0	39.0
<b>Ομάδα Γ (Νετιλμικίνης)</b>										
21	71.0	64.0	44.0	90.0	86.0	44.0	49.0	34.0	43.0	36.7
22	41.0	30.0	53.0	66.0	50.0	20.0	57.0	31.0	37.0	22.0
23	70.0	85.0	90.0	68.0	79.0	83.0	51.0	58.0	67.0	52.0
24	63.0	64.0	64.0	16.0	20.0	13.0	25.0	20.0	20.0	22.0
25	40.0	59.0	50.0	49.0	59.0	40.0	40.0	18.0	25.0	26.0
26	62.0	86.0	80.0	36.0	62.0	22.0	85.0	50.0	59.0	50.0
27	5.2	49.0	8.0	48.0	50.0	66.0	72.0	17.0	18.0	17.0
28	27.0	38.0	37.5	40.0	31.0	39.0	40.0	23.0	23.0	23.5
29	32.0	34.0	34.0	30.0	34.0	31.0	34.0	24.0	26.0	27.5
30										
<b>Ομάδα Ελέγχου</b>										
31	32.0			11.0				6.5		14.0
32	49.0			60.0				29.0		18.0
33	67.0			34.0				29.0		63.0
34	3.0			41.0				22.0		15.0
35	26.0			8.0				19.0		16.0
36	86.0			51.0				45.0		40.0
37	36.0			50.0				18.0		71.0
38	64.0			40.0				33.0		46.0
39	10.0			16.0				12.0		8.0
40	19.6			18.4				27.0		30.0



**Πρώωρα νεογνά - Επίπεδα Κρεατινίνης πλάσματος (PICr mg/dL)**

α/α	Πριν τη θεραπεία	1η ημέρα		3η ημέρα		4η ημέρα		7η ημέρα		2 ημέρες μετά θεραπεία
		Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	
<b>Ομάδα Α (Αμικασίνης)</b>										
1	0.9	1.2	1.1	0.9	0.9	0.9	1.0	0.6	0.6	0.4
2	0.8	1.1	1.2	0.8	0.8	0.8	0.7	0.5	0.5	0.6
3	1.0	0.8	1.0	0.9	0.9	0.7	0.7	0.7	0.7	0.6
4	1.0	1.0	1.0	0.8	0.8	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
5	0.9	0.7	0.8	0.7	0.7	0.6	0.6	0.5	0.6	0.5
6	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.8	0.8	0.7	0.7	0.6
7	0.7	1.1	1.0	1.5	1.5	1.3	1.3	1.3	1.4	1.1
8	1.2	1.7	1.3	1.5	1.6	1.6	1.6	1.2	1.2	1.3
9	1.0	1.2	1.1	1.3	1.3	1.4	1.4	1.2	1.2	1.3
10	1.0	1.3	1.0	1.3	1.3	1.6	1.7	1.6	1.6	1.3
<b>Ομάδα Β (Γενταμικίνης)</b>										
11	0.9	1.4	1.0	1.3	1.4	1.2	1.2	1.2	1.2	1.3
12	0.8	1.5	1.1	1.4	1.4	1.2	1.2	1.3	1.3	0.8
13	1.5	1.4	1.1	2.2	2.0	1.5	1.5	1.3	1.4	1.1
14	1.3	1.4	1.4	1.1	1.1	1.0	1.0	0.7	0.8	0.9
15	1.0	1.3	1.4	1.2	1.2	0.8	0.8	0.7	0.7	0.6
16	0.6	0.7	0.7	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.5
17	1.3	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.8	0.8	1.0
18	1.0	1.0	0.8	1.2	1.2	1.2	1.2	1.0	1.1	0.8
19	0.9	0.8	0.8	0.6	0.9	0.9	0.9	0.6	0.6	0.9
20	0.9	1.3	1.3	1.2	1.2	1.1	0.8	0.9	1.0	0.9
<b>Ομάδα Γ (Νετιλμικίνης)</b>										
21	0.9	1.2	1.1	1.1	1.1	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
22	0.8	1.2	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
23	0.9	1.5	1.8	1.1	1.1	0.9	0.9	1.0	1.0	0.9
24	1.4	1.0	1.1	0.9	0.9	0.8	0.8	0.7	0.7	0.7
25	0.9	1.2	0.9	1.3	1.3	1.1	1.1	0.8	0.8	1.0
26	1.2	1.2	1.2	1.0	1.0	1.0	1.0	0.8	0.8	0.7
27	0.9	1.2	1.0	1.2	1.2	1.1	1.1	0.9	0.9	1.2
28	1.2	1.1	1.1	1.1	1.0	1.0	1.0	0.9	0.9	0.7
29	1.2	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.9	0.9	0.9	0.6
30	0.7	1.1	0.9	1.2	1.2	1.3	1.3	1.4	1.4	1.5
<b>Ομάδα Ελέγχου</b>										
31	0.8			0.6				0.6		0.5
32	1.0			1.2				0.8		0.7
33	1.6			0.9				1.2		1.3
34	1.3			0.8				0.6		0.5
35	0.9			0.7				0.6		0.5
36	1.2			1.1				1.3		1.1
37	0.7			0.8				0.7		0.6
38	1.2			1.0				0.8		0.7
39	1.1			1.2				1.1		0.8
40	1.2			1.0				1.0		1.0

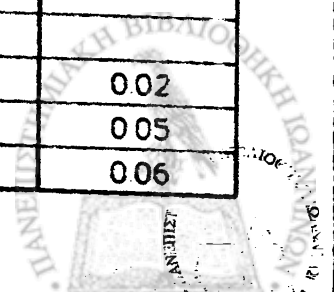
**Τελειόμνη νεογνά - Κλασματική απέκκριση Νατρίου (FENa %)**

α/α	Πριν τη θεραπεία	1η ημέρα		3η ημέρα		4η ημέρα		7η ημέρα		2 ημέρες μετά θεράπ
		Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	
<b>Ομάδα Α (Αμικασίνης)</b>										
1	0.40	0.23	0.40	0.10	4.30	0.97	0.27	0.35	0.50	0.17
2	0.50	0.22	0.60	0.15	0.30	0.20	0.10	0.60	1.10	0.40
3	0.20	0.25	0.20	0.35	2.70	0.40	0.50	0.30	0.30	0.30
4	0.40	1.10	0.90	0.50	0.70	0.50	0.40	0.40	0.50	0.25
5	0.30	0.10	0.20	0.20	0.30	0.15	0.25	0.80	0.95	0.84
6	0.50	1.00	1.00	0.50	0.90	0.30	0.30	0.80	0.10	0.15
7	0.50	0.50	0.50	0.30	0.30	0.20	0.20	0.20	0.20	0.10
8	0.70	1.00	0.70	0.40	0.80	0.40	0.80	0.40	0.40	0.20
9	1.08	0.60	1.26	0.90	1.17	0.94	0.71	0.96	0.38	0.33
10	1.15	0.92	1.65	0.80	0.70	0.40	0.60	0.70	0.90	0.25
<b>Ομάδα Β (Γενταμικίνης)</b>										
11	0.10	0.30	0.30	1.70	2.10	0.80	1.30	1.90	1.40	0.60
12	0.40	0.50	0.60	0.80	1.30	0.90	1.40	1.90	2.96	0.90
13*	1.01	0.85	1.05	1.50	1.80	1.32	1.22	3.90	5.30	6.10
14	0.20	0.25	0.30	1.00	1.80	0.70	2.50	2.60	2.90	0.45
15	0.53	0.21	0.32	0.20	0.50	0.83	1.06	0.70	2.20	1.10
16	1.04	0.73	1.26	0.80	1.40	1.30	1.30	0.50	0.50	0.40
17	0.45	0.40	0.80	0.80	0.60	0.90	1.70	0.70	0.90	0.80
18	0.10	0.18	0.24	0.20	0.29	0.60	0.70	0.25	0.75	0.90
19	0.50	0.40	0.60	0.70	1.90	1.02	2.40	0.30	0.50	0.18
20	0.69	0.88	1.45	0.70	0.70	0.51	0.61	0.70	0.80	0.30
<b>Ομάδα Γ (Νετιλμικίνης)</b>										
21	0.40	0.30	0.54	0.40	0.50	0.20	0.30	0.30	0.40	0.19
22	0.20	0.10	0.30	0.10	0.18	0.10	0.36	0.68	0.36	0.50
23	1.40	1.20	1.80	0.90	1.50	1.20	1.40	0.90	0.10	0.48
24	0.23	0.23	0.25	0.20	0.30	0.60	0.50	0.90	1.90	0.40
25	0.23	0.18	0.39	0.10	0.20	0.10	0.30	0.20	0.20	0.20
26	0.09	0.20	0.26	0.05	0.03	0.02	0.05	0.33	0.22	0.30
27	0.50	0.36	0.40	1.10	1.20	1.00	1.40	0.57	0.86	0.50
28	0.30	0.28	0.30	0.56	0.38	0.68	1.00	1.00	0.90	0.48
29	1.50	0.60	1.88	0.41	0.72	0.40	0.80	0.17	0.15	0.18
30	0.50	1.00	0.50	0.40	0.89	0.69	0.80	0.60	0.36	0.05
<b>Ομάδα Ελέγχου</b>										
31	1.30			0.27				0.26		0.13
32	0.90			0.51				0.40		0.10
33	1.10			0.38				0.37		0.18
34	2.24			0.75				0.38		0.30
35	0.30			0.80				0.24		
36	0.06			0.25				0.20		
37	0.23			0.11				0.35		
38	0.40			0.35				0.30		1.06
39	0.30			0.27				0.20		0.20
40	0.70			0.60				0.48		0.05

\* Το Νο 13 εξαιρέθηκε από την στατιστική ανάλυση όλων των αποτελεσμάτων των τελειόμνην νεογνών

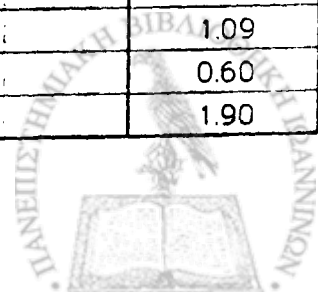
Τελειώμηση νεογνά - Απέκκριση Ασβεστίου (UCa/Ucr mg/mg)

α/α	Πριν τη θεραπεία	1η ημέρα		3η ημέρα		4η ημέρα		7η ημέρα		2 ημέρες μετά θεραπεία
		Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	
<b>Ομάδα Α (Αμικασίνης)</b>										
1	0.09	0.15	0.08	0.05	0.08	0.11	0.15	0.02	0.08	0.09
2	0.12	0.19	0.21	0.11	0.27	0.15	0.03	0.12	0.06	0.06
3	0.04	0.04	0.05	0.03	0.20	0.02	0.06	0.13	0.08	0.02
4	0.02	0.14	0.16	0.07	0.07	0.28	0.22	0.15	0.39	0.25
5	0.05	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.01	0.04	0.01
6	0.07	0.13	0.06	0.03	0.07	0.02	0.06	0.01	0.01	0.02
7	0.06	0.07	0.15	0.15	0.05	0.02	0.04	0.25	0.05	0.10
8	0.15	0.14	0.21	0.08	0.16	0.05	0.12	0.07	0.06	0.07
9	0.09	0.04	0.16	0.04	0.12	0.07	0.04	0.12	0.09	0.02
10	0.05	0.04	0.07	0.06	0.07	0.08	0.04	0.14	0.06	0.04
<b>Ομάδα Β (Γενταμικίνης)</b>										
11	0.01	0.02	0.02	0.08	0.13	0.14	0.10	0.08	0.18	0.04
12	0.03	0.04	0.03	0.09	0.10	0.06	0.20	0.19	0.27	0.31
13	0.03	0.02	0.03	0.15	0.16	0.06	0.09	0.84	0.90	0.45
14	0.02	0.02	0.02	0.06	0.10	0.08	0.04	0.10	0.18	0.02
15	0.05	0.02	0.03	0.08	0.08	0.11	0.15	0.11	0.66	0.21
16	0.07	0.05	0.50	0.09	0.07	0.13	0.14	0.16	0.12	0.18
17	0.08	0.06	0.10	0.05	0.09	0.06	0.20	0.12	0.12	0.16
18	0.02	0.03	0.04	0.04	0.05	0.05	0.11	0.06	0.13	0.07
19	0.10	0.06	0.04	0.05	0.05	0.06	0.27	0.14	0.18	0.07
20	0.03	0.03	0.05	0.04	0.06	0.07	0.07	0.07	0.09	0.04
<b>Ομάδα Γ (Νετιλμικίνης)</b>										
21	0.17	0.15	0.21	0.02	0.10	0.02	0.03	0.08	0.11	0.07
22	0.02	0.02	0.02	0.02	0.08	0.02	0.08	0.02	0.06	0.12
23	0.08	0.20	0.08	0.05	0.23	0.13	0.13	0.04	0.04	0.05
24	0.06	0.02	0.08	0.10	0.10	0.28	0.24	0.31	0.41	0.21
25	0.02	0.12	0.10	0.13	0.27	0.13	0.13	0.02	0.08	0.07
26	0.02	0.02	0.03	0.02	0.02	0.02	0.01	0.06	0.10	0.05
27	0.05	0.04	0.04	0.02	0.06	0.10	0.40	0.40	0.38	0.20
28	0.13	0.14	0.13	0.05	0.05	0.03	0.03	0.11	0.09	0.17
29	0.04	0.06	0.04	0.28	0.12	0.06	0.10	0.25	0.12	0.13
30	0.10	0.21	0.04	0.15	0.16	0.10	0.08	0.14	0.08	0.06
<b>Ομάδα Ελέγχου</b>										
31	0.14			0.15				0.18		0.14
32	0.04			0.04				0.04		0.04
33	0.02			0.02				0.02		0.06
34	0.15			0.06				0.03		0.07
35	0.05			0.02				0.02		
36	0.02			0.04				0.22		
37	0.03			0.04				0.01		
38	0.02			0.02				0.02		0.02
39	0.02			0.03				0.07		0.05
40	0.10			0.11				0.10		0.06



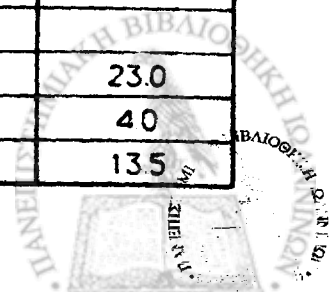
Τελειότητα νεογνά - Κλασματική απέκκριση Μαγνησίου (FEMg %)

a/a	Πριν τη θεραπεία	1η ημέρα		3η ημέρα		4η ημέρα		7η ημέρα		2 ημέρες μετά θεραπ
		Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	
Ομάδα Α (Αμικασίνης)										
1	0.26	0.80	0.21	0.08	0.30	0.40	0.30	0.01	0.01	0.62
2	0.40	0.22	0.54	0.21	0.52	0.45	0.29	0.19	0.26	0.01
3	0.16	0.28	0.27	0.05	0.11	0.65	0.05	0.05	0.05	0.05
4	0.05	0.47	0.05	0.30	0.70	0.20	0.35	0.30	0.90	0.80
5	0.60	0.60	0.50	0.20	0.40	0.20	0.30	0.20	0.20	0.30
6	0.70	0.70	0.50	0.30	0.50	0.30	0.30	0.30	0.40	1.40
7	1.80	1.70	2.90	2.20	1.50	1.30	1.60	7.80	8.00	3.10
8	0.80	0.50	0.80	0.50	0.50	0.50	0.30	0.30	0.50	0.50
9	1.09	0.05	0.05	0.05	0.06	0.05	0.37	0.34	1.22	0.60
10	0.50	0.50	0.40	0.50	0.50	0.30	0.20	1.30	0.90	1.04
Ομάδα Β (Γενταμικίνης)										
11	0.40	0.11	0.11	0.22	0.20	0.50	0.50	0.60	0.60	0.70
12	0.40	0.30	0.50	0.50	0.50	0.60	1.40	1.06	1.80	1.80
13*	0.50	0.50	0.50	1.03	1.16	0.70	0.05	20.00	32.00	33.40
14	0.90	0.80	0.80	0.40	0.40	0.80	0.90	1.00	1.40	1.32
15	0.50	0.40	0.50	0.50	0.50	0.20	0.50	1.40	4.60	5.00
16	1.90	0.80	2.90	1.30	0.40	0.40	1.00	0.98	0.90	0.50
17	0.60	0.50	0.90	2.30	0.18	0.50	1.10	0.40	1.04	2.30
18	0.40	0.20	0.40	0.02	0.30	0.40	0.60	0.50	1.70	1.84
19	0.30	0.40	0.30	0.40	0.80	0.20	0.20	0.30	0.80	2.50
20	0.30	0.40	0.83	0.57	0.52	0.54	0.89	0.66	1.13	0.76
Ομάδα Γ (Νετιλμικίνης)										
21	0.25	0.25	0.25	0.70	0.80	1.05	1.30	3.40	5.90	2.50
22	0.40	0.30	0.50	0.30	0.30	0.20	0.40	0.30	0.60	0.20
23	1.10	1.70	1.30	0.80	0.83	1.06	1.60	0.15	0.75	0.70
24	0.05	0.50	0.50	2.00	1.80	1.80	2.00	1.10	1.10	1.15
25	0.30	0.70	0.80	0.40	1.10	1.20	1.20	0.17	0.23	0.25
26	0.20	0.40	0.20	0.30	0.20	0.20	0.30	0.20	0.20	0.20
27										
28	0.30	0.50	0.40	0.40	0.50	0.35	0.30	2.32	2.30	2.20
29	0.17	0.18	0.20	0.20	0.30	0.30	0.20	0.55	0.35	1.90
30	0.40	0.50	0.38	0.30	0.40	0.40	0.30	1.68	1.80	1.90
Ομάδα Ελέγχου										
31	1.39			1.41				2.01		3.03
32	0.90			0.52				0.30		0.60
33	0.30			0.30				0.30		0.32
34	0.30			0.35				0.50		0.70
35	0.30			0.30				0.35		
36	0.30			0.20				0.60		
37	0.21			0.23				0.56		
38	0.30			0.28				0.29		1.09
39	0.30			0.35				0.40		0.60
40	0.40			0.38				1.04		1.90



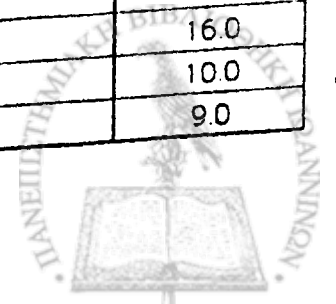
Τελειώμηνα νεογνά - Κλασματική απέκκριση Φωσφόρου (FEP %)

α/α	Πριν τη θεραπεία	1η ημέρα		3η ημέρα		4η ημέρα		7η ημέρα		2 ημέρες μετά θεραπεία
		Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	
<b>Ομάδα Α (Αμικασίνης)</b>										
1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	13.0	14.0	11.0
2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.4	6.0	5.0	11.0
3	0.0	0.0	0.0	3.4	0.5	8.0	11.0	13.0	14.0	17.0
4	31.0	36.0	42.0	40.0	38.0	32.0	34.0	10.0	30.0	17.0
5	0.2	4.0	0.7	17.0	19.0	10.0	12.0	12.0	9.0	24.0
6	0.9	10.0	10.0	8.0	10.0	7.0	7.0	12.0	12.0	24.0
7	0.4	0.5	0.3	0.5	2.0	2.5	10.0	41.0	33.0	18.0
8	0.4	7.1	0.0	0.0	9.0	8.0	5.0	0.0	0.0	5.0
9	23.0	42.0	36.0	49.0	41.0	38.0	38.0	21.0	27.0	23.0
10	6.0	3.0	28.0	18.0	15.0	8.5	8.5	25.0	19.0	15.0
<b>Ομάδα Β (Γενταμικίνης)</b>										
11	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	3.0	6.0	15.0	17.0	28.0
12	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0	4.0	4.0	28.0	66.0	38.0
13*	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	11.0	6.0	36.0	16.0	36.0
14	25.0	29.0	20.0	28.0	19.0	29.0	32.0	47.0	31.0	52.0
15	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	11.0	15.0	50.0	14.0	22.0
16	7.0	10.0	10.0	11.0	5.0	23.0	25.0	20.0	20.0	23.0
17	0.1	0.2	0.3	1.8	2.0	3.0	0.5	1.5	0.5	7.1
18	2.0	7.0	5.0	13.0	17.0	14.0	14.0	20.0	16.0	17.0
19	10.0	19.0	21.0	19.0	16.0	56.0	28.0	6.0	7.0	5.5
20	4.0	15.0	34.0	23.0	15.0	25.0	20.0	18.0	11.0	21.0
<b>Ομάδα Γ (Νετιλμικίνης)</b>										
21	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	2.0	2.0	19.0	24.0	10.0
22	0.0	4.0	2.0	8.0	12.0	9.0	11.0	10.0	12.0	9.0
23	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0	4.0	3.0	2.8	3.0
24	1.0	2.0	1.0	8.0	4.0	8.0	10.0	5.0	5.0	5.5
25	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0	8.0	4.0
26	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0	3.0	2.5
27	25.0	6.0	18.0	41.0	28.0	24.0	2.0	2.0	1.0	1.0
28	0.0	0.0	0.0	10.0	10.0	28.0	34.0	13.0	13.0	11.0
29	9.7	11.0	10.0	10.0	20.0	16.0	16.0	18.0	13.0	7.7
30	17.0	23.0	13.0	12.0	8.0	10.0	10.0	16.0	14.0	12.5
<b>Ομάδα Ελέγχου</b>										
31	0.0			2.6				15.0		18.0
32	0.0			5.0				20.0		20.0
33	3.0			1.0				4.0		6.0
34	0.0			27.0				28.0		18.0
35	0.0			10.0				21.0		
36	8.0			25.0				15.0		
37	0.0			0.0				1.0		
38	0.0			9.0				17.0		23.0
39	0.0			0.0				5.0		4.0
40	17.0			11.0				16.0		13.5



**Τελειόμνηνα νεογνά - Κλασματική απέκκριση Καλίου (FEK %)**

α/α	Πριν τη θεραπεία	1η ημέρα		3η ημέρα		4η ημέρα		7η ημέρα		2 ημέρες μετά θεραπεία
		Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	
<b>Ομάδα Α (Αμικασίνης)</b>										
1	140	5.0	11.0	3.0	8.0	8.0	5.0	11.0	11.0	5.0
2	9.0	9.0	18.0	6.0	5.0	11.0	6.0	17.0	13.0	14.0
3	8.0	5.0	5.0	5.0	28.0	6.0	8.0	11.0	11.0	14.0
4	16.0	7.0	15.0	21.0	11.0	13.0	11.0	7.0	19.0	15.0
5	15.0	6.0	5.0	7.0	10.0	9.0	12.0	10.0	13.0	16.0
6	10.0	10.0	7.0	7.0	8.0	10.0	9.0	6.0	6.0	5.0
7	10.0	6.0	5.0	8.0	7.0	4.0	5.0	7.0	5.0	5.0
8	19.0	7.0	32.0	21.0	20.0	12.0	14.0	8.0	8.0	5.0
9	16.0	33.0	19.0	15.0	17.0	24.0	24.0	9.0	12.0	16.0
10	40.0	30.0	38.0	18.0	20.0	11.0	10.0	15.0	21.0	15.0
<b>Ομάδα Β (Γενταμικίνης)</b>										
11	6.0	5.0	5.0	3.0	5.0	12.0	9.0	5.0	13.0	11.0
12	10.0	13.0	10.0	17.0	16.0	8.0	21.0	22.0	22.0	20.0
13*	14.0	9.0	12.0	10.0	8.0	4.0	4.0	80.0	60.0	70.0
14	6.0	9.0	6.0	10.0	10.0	7.0	9.0	45.0	26.0	11.0
15	20.0	11.0	16.0	6.0	9.0	5.0	8.0	8.0	12.0	20.0
16	30.0	12.0	29.0	21.0	17.0	20.0	18.0	8.0	12.0	14.0
17	30.0	14.0	39.0	9.0	14.0	11.0	13.0	11.0	5.0	13.0
18	6.0	6.0	5.0	6.0	10.0	5.0	7.0	7.0	11.0	17.0
19	14.0	13.0	6.0	6.0	7.0	7.0	10.0	11.0	15.0	12.0
20	23.0	16.0	32.0	26.0	37.0	28.0	32.0	16.0	19.0	16.0
<b>Ομάδα Γ (Νετιλμικίνης)</b>										
21	5.1	4.0	4.0	4.0	7.0	4.0	6.0	7.0	5.0	6.0
22	10.0	9.5	11.0	5.0	5.0	5.0	5.5	3.4	4.0	3.0
23	14.0	14.0	19.0	8.0	6.0	11.0	13.0	3.0	4.0	4.0
24	5.0	5.0	5.5	7.0	4.0	7.0	7.0	10.0	16.0	9.0
25	5.0	4.0	5.0	3.0	3.0	2.0	7.0	7.0	9.0	10.0
26	7.0	6.0	8.0	8.0	6.0	5.0	5.0	12.0	19.0	14.0
27	16.0	14.0	14.0	12.0	10.0	9.0	11.0	8.0	8.0	9.0
28	30.0	26.0	32.0	29.0	21.0	19.0	22.0	10.0	12.0	7.0
29	6.0	10.0	8.0	11.0	16.0	15.0	13.0	8.0	6.0	16.0
30	16.0	16.0	10.0	10.0	11.0	13.0	11.0	10.0	11.0	11.5
<b>Ομάδα Ελέγχου</b>										
31	22.0			20.0				20.0		20.0
32	12.5			13.0				10.0		8.0
33	7.0			7.0				6.0		5.0
34	19.0			18.0				16.0		11.0
35	13.0			7.0				6.0		
36	15.3			11.0				10.0		
37	10.0			8.0				8.5		
38	24.0			11.0				10.0		16.0
39	10.0			7.0				8.0		10.0
40	17.0			11.0				10.0		9.0



Τελειώμηνα νεογνά - Κλασματική απέκκριση Ουρικού οξέος (FEUA %)

α/α	Πριν τη θεραπεία	1η ημέρα		3η ημέρα		4η ημέρα		7η ημέρα		2 ημέρες μετά θεραπεία
		Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	
<b>Ομάδα Α (Αμικασίνης)</b>										
1	47.0	35.0	56.0	27.0	18.0	17.0	34.0	23.0	23.0	14.0
2	34.0	11.0	50.0	17.0	12.0	11.0	29.0	27.0	25.0	17.0
3	41.0	43.0	35.0	37.0	16.0	14.0	26.0	20.0	20.0	13.0
4	26.0	21.0	24.0	22.0	19.0	20.0	20.0	19.0	21.0	17.0
5	47.0	46.0	38.0	60.0	50.0	29.0	17.0	31.0	32.0	15.0
6	17.0	16.0	17.0	17.0	25.0	16.0	17.0	13.0	18.0	18.0
7	17.0	7.0	7.0	16.0	33.0	20.0	31.0	33.0	29.0	24.0
8	18.0	9.0	6.0	10.0	8.0	7.0	17.0	14.0	14.0	18.0
9	17.0	12.0	53.0	16.0	18.0	12.0	39.0	24.0	27.0	31.0
10	17.0	23.0	88.0	20.0	18.0	60.0	58.0	38.0	42.0	30.0
<b>Ομάδα Β (Γενταμικίνης)</b>										
11	19.0	38.0	33.0	35.0	32.0	34.0	36.0	23.0	31.0	20.0
12	30.0	32.0	35.0	34.0	36.0	10.0	10.0	10.0	14.0	35.0
13	44.0	33.0	52.0	30.0	40.0	22.0	24.0	60.0	80.0	80.0
14	26.0	36.0	26.0	26.0	17.0	24.0	24.0	47.0	32.0	10.0
15	50.0	20.0	54.0	44.0	30.0	24.0	44.0	37.0	31.0	28.0
16	50.0	23.0	60.0	23.0	31.0	25.0	24.0	15.0	16.0	26.0
17	34.0	62.0	40.0	56.0	62.0	40.0	61.0	34.0	34.0	24.0
18	18.0	36.0	10.0	13.0	12.0	18.0	20.0	11.0	21.0	28.0
19	42.0	27.0	15.0	22.0	20.0	18.0	24.0	31.0	31.0	36.0
20	39.0	25.0	32.0	27.0	28.0	25.0	19.0	18.0	24.0	12.0
<b>Ομάδα Γ (Νετιθρικίνης)</b>										
21	19.0	27.0	10.0	11.0	36.0	8.0	10.0	15.5	14.0	13.0
22	18.0	8.0	11.0	10.0	8.0	14.0	20.0	14.0	16.0	14.0
23	30.0	27.0	43.0	15.0	20.0	10.0	10.0	22.0	30.0	25.0
24	26.0	29.0	15.0	18.0	19.0	16.0	14.0	15.0	13.0	12.0
25	18.0	18.0	4.0	20.0	13.0	16.0	25.0	7.1	25.0	28.0
26	55.0	24.0	58.0	11.0	21.0	10.0	11.0	20.0	11.0	12.0
27	15.0	10.0	10.0	40.0	45.0	30.0	45.0	17.0	18.0	17.0
28	15.0	14.0	16.0	30.0	32.0	32.0	30.0	16.0	18.0	16.0
29	18.0	15.0	12.0	20.0	15.0	14.0	18.0	14.0	12.0	12.0
30	18.0	23.0	14.0	17.0	19.0	28.0	36.0	18.0	20.0	17.5
<b>Ομάδα Ελέγχου</b>										
31	54.0			40.0				36.0		36.0
32	18.0			23.0				24.0		20.0
33	40.0			18.0				15.0		12.0
34	40.0			38.0				24.0		20.0
35	18.0			17.0				12.0		
36	23.0			18.0				27.0		
37	24.0			18.0				36.0		
38	32.0			16.0				12.0		14.0
39	18.0			18.5				16.0		28.0
40	18.0			25.0				19.0		16.5



**Τελειόμηνα νεογνά - Επίπεδα Κρεατινίνης πλάσματος (PICr mg/dL)**

α/α	Πριν τη θεραπεία	1η ημέρα		3η ημέρα		4η ημέρα		7η ημέρα		2 ημέρες μετά θεραπεία
		Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	
<b>Ομάδα Α (Αμικασίνης)</b>										
1	0.9	0.8	0.9	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5
2	0.9	0.8	1.0	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.6
3	1.0	1.1	1.1	0.7	0.7	0.6	0.7	0.7	0.7	0.6
4	0.7	0.6	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
5	1.0	1.2	1.1	1.2	1.2	0.9	0.8	0.6	0.6	0.8
6	1.3	1.3	1.3	1.0	1.1	0.9	0.9	0.7	0.7	0.7
7	1.1	0.9	1.0	1.0	1.0	0.9	0.9	0.9	0.9	0.6
8	0.9	0.8	0.9	1.0	1.1	0.8	0.8	0.6	0.6	0.5
9	0.8	1.1	1.2	0.8	0.8	0.8	0.8	0.5	0.5	0.5
10	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.7	0.7	0.6
<b>Ομάδα Β (Γενταμικίνης)</b>										
11	1.2	1.1	1.3	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	1.0
12	0.9	1.0	1.0	1.0	1.0	0.9	0.8	1.0	1.2	1.5
13*	1.0	1.1	1.2	1.0	1.0	0.9	0.9	3.1	2.1	4.0
14	0.8	1.0	1.0	1.1	1.1	0.9	0.9	1.0	1.1	0.6
15	1.0	0.9	1.0	0.9	0.9	0.9	0.9	0.8	0.8	0.7
16	1.0	0.6	1.0	0.6	0.6	0.5	0.5	0.4	0.4	0.6
17	1.3	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.8	0.8	0.8	0.7
18	0.9	0.8	0.8	0.7	0.7	0.6	0.6	0.5	0.5	0.5
19	0.7	0.7	0.6	0.7	0.7	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5
20	1.0	0.8	1.0	0.9	0.9	0.7	0.8	0.7	0.7	0.6
<b>Ομάδα Γ (Νετιλμικίνης)</b>										
21	0.9	0.8	0.8	0.7	0.7	0.8	0.7	0.8	0.8	0.6
22	1.4	1.1	1.2	0.8	0.9	0.7	0.6	0.5	0.5	0.4
23	1.0	1.0	1.0	0.9	0.9	0.9	0.9	0.8	0.8	0.7
24	0.7	0.7	0.8	0.7	0.8	0.7	0.7	0.7	0.7	0.6
25	0.9	0.7	0.9	0.6	0.5	0.5	0.5	0.5	0.4	0.5
26	0.8	0.8	0.8	0.7	0.6	0.6	0.6	0.4	0.6	0.4
27	1.1	1.0	1.0	1.1	1.1	0.9	0.9	0.8	1.0	0.5
28	0.9	1.2	1.0	1.2	1.2	1.1	1.1	0.9	0.9	0.8
29	0.8	1.0	0.2	1.0	0.9	0.7	0.7	0.6	0.5	0.5
30	0.7	0.7	0.6	0.7	0.7	0.6	0.7	0.6	0.6	0.6
<b>Ομάδα Ελέγχου</b>										
31	1.2			1.0				0.7		0.7
32	1.0			0.8				0.7		0.7
33	1.0			0.6				0.5		0.4
34	1.0			0.7				0.6		0.5
35	0.9			0.8				0.5		
36	0.8			0.7				0.6		
37	1.1			0.9				0.7		
38	0.8			0.6				0.5		0.6
39	0.8			0.6				0.5		0.5
40	0.7			0.6				0.5		0.5

