

Glomerular Filtration Rate Changes in Neonates with Sepsis Treated with Amikacin and Cefotaxime

Fatemeh-Sadat Tabatabaei¹,
Ehsan Alaei²,
Mahsa Besharat³

¹ Assistant Professor, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

² Associate Professor, Neonatal and Children's Health Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

³ Pediatrician, Infectious Diseases Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

(Received April 13, 2021 ; Accepted November 1, 2021)

Abstract

Background and purpose: Aminoglycosides (AG) such as Amikacin that are widely used to prevent and treat infections in neonates have nephrotoxic effects. The aim of this study was to evaluate the role of urinary index to Glomerular filtration rate (GFR) in diagnosis of tubular renal injury following administration of Amikacin in neonates admitted to neonatal intensive care unit (NICU).

Materials and methods: In this descriptive cross-sectional study, 45 neonates admitted to NICU with confirmed sepsis undergone treatment with Amikacin and Ampicillin and 45 neonates were treated with Ampicillin and Cefotaxime. GFR was calculated using Schwartz's formula (serum creatinine/height * 0.45) and categorized based on Fanaroff table. In both groups, BUN, Cr, and GFR were measured at days one and seven. Data analysis was performed in SPSS.

Results: Two (4.4%) patients in the group treated with Amikacin and Ampicillin and one (2.2%) in the group who received Ampicillin and Cefotaxime developed acute kidney injury (AKI). GFR changes and Cr levels at day seven were not found to be significantly different between septic neonates treated with Amikacin and Ampicillin and neonates treated with other non-aminoglycosidic antibiotics ($P>0.05$).

Conclusion: There was no difference in incidence of AKI between neonates receiving Amikacin and Ampicillin and those who received Ampicillin and Cefotaxime. Hence, AKI in these neonates requires further evaluations.

Keywords: Glomerular Filtration rate, nephrotoxicity, acute kidney injury, aminoglycoside, amikacin

J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 31 (204): 95-101 (Persian).

* Corresponding Author: Ehsan Alaei - Neonatal and Children's Health Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran (E-mail: ealaei@yahoo.com)

مقایسه تفاوت فیلتراسیون گلومرولی ناشی از آمیکاسین با سفوتاکسیم در نوزادان تحت درمان به دلیل سپسیس نوزادی

فاطمه سادات طباطبایی^۱احسان علایی^۲مهسا بشارت^۳

چکیده

سابقه و هدف: آمینو گلیکوزیدها (AG) مانند آمیکاسین که به طور گسترده در نوزادان برای پیشگیری و درمان عفونت‌ها استفاده می‌شود، اثرات نفروتوکسیک دارد. این مطالعه با هدف ارزیابی تغییرات فیلتراسیون گلومرولی در کمک به تشخیص آسیب توبولار کلیوی حاد (AKI) به دنبال تجویز آنتی بیوتیک در نوزادان بستری به دلیل سپسیس طراحی شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی-توصیفی، ۴۵ نوزاد بستری در NICU بیمارستان آموزشی-درمانی کودکان طالقانی شهر گرگان با تشخیص سپسیس تحت درمان با آمیکاسین و آمپی سیلین با ۴۵ نوزاد دیگر تحت درمان با آمپی سیلین و سفوتاکسیم مورد مقایسه قرار گرفتند. GFR با استفاده از فرمول شوارتز (کراتینین سرم/قد * ۴۵/۰) محاسبه شد و براساس جدول فاناروف طبقه‌بندی شد. میانگین و انحراف استاندارد BUN، Cr و GFR نوزادان در روزهای ۱ و ۷ در گروه‌ها بررسی شد. نتایج مطالعه با استفاده از نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: در گروه آمیکاسین و آمپی سیلین ۲ مورد (۴/۴ درصد) و در گروه آمپی سیلین و سفوتاکسیم ۱ مورد (۲/۲ درصد) دچار AKI شدند. در گروه دریافت‌کننده آمیکاسین و در گروه دریافت‌کننده سفوتاکسیم میانگین Cr روز هفتم و GFR روز هفتم از نظر آماری تفاوتی نداشتند ($P>0/05$).

استنتاج: استفاده از ترکیب آمیکاسین و آمپی سیلین در نوزادان نسبت به استفاده از آمپی سیلین و سفوتاکسیم، در ایجاد آسیب کلیوی تفاوت معناداری ندارد و در صورت رویداد آسیب کلیوی در نوزادان تحت درمان، باید به دنبال علت دیگری به جز آنتی بیوتیک مصرفی بود.

واژه‌های کلیدی: GFR، نفروتوکسیستی، آسیب توبولار کلیوی حاد، آمینو گلیکوزید، آمیکاسین

مقدمه

آسیب کلیوی حاد (AKI) باعث کاهش حاد عملکرد کلیه و منجر به تغییرات ساختاری آن می‌شود. این آسیب با افزایش مورتالیتی، طول مدت بستری و هزینه همراه است. این عواقب نامطلوب ممکن است با تشخیص دیر هنگام AKI مرتبط باشد، زمانی که افزایش Cr سرم شاخص بررسی باشد.	هنگام AKI مرتبط باشد، زمانی که افزایش Cr سرم شاخص بررسی باشد.
میزان بروز AKI در نوزادان حدود ۸-۲۴ درصد تخمین زده می‌شود، اما میزان بروز واقعی آن احتمالاً	میزان بروز AKI در نوزادان حدود ۸-۲۴ درصد تخمین زده می‌شود، اما میزان بروز واقعی آن احتمالاً

Email: ealae@yahoo.com

مؤلف مسئول: احسان علایی - گرگان: دانشگاه علوم پزشکی گلستان، مرکز تحقیقات سلامت کودکان و نوزادان

۱. استادیار، گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

۲. دانشیار، مرکز تحقیقات سلامت کودکان و نوزادان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران

۳. متخصص کودکان، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱/۲۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۰/۱/۲۴ تاریخ تصویب: ۱۴۰۰/۸/۱۰

بیش تر است زیرا این آمار، نمایانگر موارد شدید AKI است (۱). آمینو گلیکوزیدها (AG) مانند آمیکاسین به صورت گسترده در بخش مراقبت های ویژه نوزادان (NICU) برای پیشگیری و درمان عفونت استفاده می شود. این دسته از آنتی بیوتیک ها اثرات نفروتوکسیک دارند و در توبول پروگزیمال بازجذب می شوند (۲). نوزادان نسبت به کودکان و بالغین در معرض خطر بیش تری برای اثرات نفروتوکسیک این داروها هستند زیرا نفروژنز در رحم تا ۳۶-۳۴ هفتگی کامل نمی شود؛ در نتیجه در نوزادان پره ترم احتمال نفروژنز ناکامل و حجم پایین بافت نفرونی زیاد می باشد. تشخیص AKI در نوزادان به دلایل زیر دشوار است: ۱- نوزادان اغلب دچار نقص کلیوی غیر الیگوریک می شوند، ۲- افزایش کراتینین در ۴۸ ساعت اول زندگی می تواند علل متعدد و غیر کلیوی داشته باشد. اضافه بر این، در تغییرات عملکردی حاد کلیه، کراتینین سرم (SCr) مارکر قابل اعتمادی نیست زیرا کراتینین زمانی افت می کند که ۲۵-۵۰ درصد عملکرد کلیه از دست رفته باشد.

آمیکاسین از دسته آمینو گلیکوزیدها، آنتی بیوتیک وسیع الطیفی است که در درمان عفونت های تهدید کننده حیات، به ویژه عفونت با باسیل های گرم منفی و سایر باکتری ها و عفونت های تنفسی و مننژیت و سپسیس به کار می رود. این دارو با مهار سنتز 30S ریبوزوم باعث اختلال در یکپارچگی دیواره سلولی و مرگ باکتری می شود (۳-۶). این داروها دارای اثر کشندگی وابسته به غلظت هستند، به همین دلیل تجویز تک دوز آن ها باعث فعالیت بهینه و جلوگیری از مقاومت های دارویی می شود. از عوارض شایع این دسته دارویی، عوارض گوش و کلیوی می باشد، این داروها در نارسایی کلیوی نیاز به تعدیل دوز دارد. فاکتورهای سن بیمار و عملکرد کلیوی، تفاوت های فارماکو کینتیک، دوز و فواصل مصرف دارو در ایجاد عوارض کلیوی آن ها نقش دارند (۷). در مطالعه Bordbar و همکاران در سال ۲۰۱۷ هیچ تفاوت معنی داری در مورد میزان عوارض جانبی میان دوز روزانه آمیکاسین

در نوزادان نارس که مشکوک به سپسیس بودند، در مقایسه با دوزهای چند گانه آمیکاسین دیده نشد (۸). در مطالعه Pacifici و همکاران فارماکو کینتیک بالینی آمیکاسین در نوزادان مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که غلظت درمانی سرمی Amikacin در نوزادان ترم، اتوتوکسیک و نفروتوکسیک نیست (۹). با توجه به طیف اثر وسیع و عوارض این داروها توصیه می گردد که مصرف منطقی آن ها مورد بررسی قرار گیرد و نیز میزان آسیب کلیوی داروها در نوزادان مبتلا به سپسیس که بسیار آسیب پذیر می باشند، ارزیابی گردد (۱۰، ۵). با توجه به این که پیش از این، بررسی تغییرات فیلتراسیون گلومرولی در تشخیص آسیب توبولار متعاقب مصرف آمینو گلیکوزید به خصوص آمیکاسین در نوزادان بستری در بخش مراقبت های ویژه نوزادان در استان گلستان صورت نگرفته بود و با توجه به این که بیمارستان آموزشی- درمانی طالقانی تنها بیمارستان آموزشی اطفال در این استان می باشد، این مطالعه با هدف بررسی تغییرات فیلتراسیون گلومرولی در نوزادان تحت درمان با آمیکاسین و آمپی سیلین در مقایسه با نوزادان دریافت کننده آمپی سیلین و سفوتاکسیم بستری در بخش مراقبت های ویژه نوزادان انجام گرفته است.

مواد و روش ها

در این مطالعه که به صورت مقطعی-توصیفی انجام شد، ۴۵ نوزاد بستری در NICU بیمارستان آموزشی- درمانی کودکان طالقانی شهر گرگان با تشخیص early سپسیس تحت درمان با آمیکاسین و آمپی سیلین و ۴۵ نوزاد به عنوان گروه late onset-sepsis تحت درمان با آمپی سیلین و سفوتاکسیم وارد مطالعه شدند و مورد ارزیابی قرار گرفتند سال انجام مطالعه ذکر شود. نوزادان به روش در دسترس انتخاب شدند تا تعداد نمونه ها در دو گروه بر اساس فرمول حجم نمونه به حد مورد نظر برسد. این مطالعه طبق اصول اخلاقی و پژوهشی کمیته اخلاق و پژوهش دانشگاه علوم پزشکی گلستان انجام

شد (IR.GOUMS.REC.1397.003). به والدین اطلاعات پژوهش داده شد و رضایت نامه آگاهانه کتبی نیز از آن‌ها گرفته شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل نوزاد ترم با وزن بالای ۲۵۰۰ گرم مراجعه کننده با علائم سپسیس (poor feeding/ تاکی پنه/ اسپاستیک/ هایپوتونی (تایید شده با آزمایش‌های بیوشیمیایی لازم)، عدم ابتلا به بیماری‌های کلیوی (هیدرونفروز/ اختلالات آناتومیک/ عفونت ادراری)، نوزادانی که کم‌تر از ۲۴ ساعت در NICU بستری باشند و یا تشخیص آسیب توبولار کلیوی آن‌ها در بدو ورود و روز اول بستری باشد، عدم سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک آمیکاسین در روز اول و عدم سابقه آسفیکی بود. نوزادانی که هر نوع اختلال کلیوی اثبات شده داشته و یا حال عمومی خوب نداشته‌اند و یا والدین آن‌ها عدم تمایل برای ادامه‌ی درمان داشتند، از مطالعه خارج شدند. به صورت تصادفی از نوزادان ترم بالای ۳۵ هفته و با وزن بالای ۲۵۰۰ گرم با علایم سپسیس، آزمایش‌های CBC، CRP، ESR گرفته شده و در صورت وجود معیارهای آزمایشگاهی، کشت خون جهت قطعیت تشخیص سپسیس انجام شد. اطلاعات دموگرافیک (سن بارداری، وزن، جنس، مدت بستری و مورتالیت)، همودینامیک (ضربان قلب، میانگین فشار شریانی)، ونتیلاسیون مکانیکی، کراتینین اولیه (پایه) و اوره سرم ثبت شد.

مدت مطالعه از زمان ثبت تا پایان نمونه‌گیری یا ترخیص از NICU (هر کدام که زودتر رخ دهد) بوده است. دوز استفاده شده آمیکاسین (آمیکاسین سولفات، ایپاسین®)، شرکت داروسازی کاسپین) در هفته اول زندگی، دوز بارگیری ۱۰ میلی گرم/ کیلوگرم همراه با دوز نگهدارنده ۷/۵ میلی گرم بر کیلوگرم پیشنهاد شد. بعد از اولین هفته زندگی، دوزهای مربوطه ۱۷ میلی گرم/ کیلوگرم (دوز بارگیری) و ۱۵ میلی گرم/ کیلوگرم (دوز نگهدارنده) می‌باشد. داروهای دیگر شامل سفوتاکسیم (۵۰ میلی گرم/ کیلوگرم هر ۱۲ ساعت) و آمپی سیلین (۵۰ میلی گرم/ کیلوگرم هر ۸ ساعت)

(داروسازی دانا) بوده است که طبق پروتکل درمانی برای بیماران استفاده گردید.

در طی دوره مطالعه، همه نمونه‌های خون تحت مراقبت بالینی روتین، جمع‌آوری و آنالیز شدند. نمونه ادراری تازه در دو نوبت (روز اول و روز هفتم بستری) جمع‌آوری شدند. با اتمام مدت زمان جمع‌آوری نمونه، حجم نمونه‌ها ثبت شده و نمونه‌ها به‌طور موقت در ۴ درجه سانتی‌گراد ذخیره شدند. سپس تا زمان آنالیز در دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. رخداد آسیب توبولار کلیوی حاد براساس تغییرات کراتینین سرم (≤ 0.3 میلی گرم بر دسی‌لیتر یا افزایش یک‌و نیم برابری آن)، که بعد از ۴۸ ساعت از تولد شروع می‌شود (برای رد تداخلات مسائل مادری)، یا کاهش برون‌ده ادراری (> 1 میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن در ساعت * ۶ ساعت) طبق کرایتریای AKI Network در نظر گرفته شد. GFR با استفاده از فرمول شوارتز (کراتینین سرم/ $Qd * 45/0$) محاسبه شد. میزان کراتینین نوزادان بر اساس جدول فاناروف (Fanaroff) بر اساس محدوده‌ی طبیعی اعلام شده برای سنین مختلف به دو گروه نرمال و غیر نرمال در زمان اولیه و روز هفتم دسته‌بندی شد که نتایج آن در زیر آورده شده است.

جهت گزارش نتایج از جدول فراوانی و درصد و میانگین و انحراف معیار استفاده شد. پس از بررسی نرمالیتی داده‌های کمی جهت مقایسه متغیرها در دو گروه مورد مطالعه به تناسب از آزمون تی مستقل (independent t-test) و برای متغیرهای کیفی از آزمون مجذور کای استفاده شد و برای آنالیز داده‌ها نرم‌افزار SPSS 22 استفاده شد. P کم‌تر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۴۵ نوزاد بستری در NICU با تشخیص سپسیس تحت درمان با آمیکاسین و آمپی سیلین و ۴۵ نوزاد تحت درمان با آمپی سیلین و سفوتاکسیم

اولیه و روز هفتم دسته‌بندی شد که نتایج آن در زیر آورده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، در مورد وضعیت اولیه و روز هفتم، کراتینین میان دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری دیده نشد (جدول شماره ۳ و ۲).

جدول شماره ۱: میانگین و انحراف استاندارد BUN، Cr و GFR نوزادان در روزهای اول و هفتم در گروه آمیکاسین و گروه غیر آمیکاسین

گروه	انحراف معیار $\pm$ میانگین	کم‌ترین	بیش‌ترین	سطح معنی‌داری
BUN روز اول	26.02 ± 11.58	7	58	0.133
گروه آمیکاسین				
گروه غیر آمیکاسین	23.08 ± 10.09	7	48	
BUN روز هفتم	61.21 ± 10.22	6	46	0.887
گروه آمیکاسین				
گروه غیر آمیکاسین	15.8 ± 10.04	6	46	
Cr روز اول	0.87 ± 0.24	0.4	1.5	0.365
گروه آمیکاسین				
گروه غیر آمیکاسین	0.82 ± 0.23	0.4	1.5	
Cr روز هفتم	0.64 ± 0.17	0.4	1.2	0.668
گروه آمیکاسین				
گروه غیر آمیکاسین	0.65 ± 0.16	0.4	1.2	
GFR روز اول	26.86 ± 8.44	13.20	52.88	0.553
گروه آمیکاسین				
گروه غیر آمیکاسین	28.23 ± 9.11	15.9	55.13	
GFR روز هفتم	35.52 ± 9.07	17.25	57.38	0.817
گروه آمیکاسین				
گروه غیر آمیکاسین	34.78 ± 7.64	22.50	49.50	

جدول شماره ۲: توزیع فراوانی وضعیت کراتینین اولیه نوزادان در دو گروه تحت درمان

گروه	کراتینین			سطح معنی‌داری
	نرمال	غیرنرمال	کل	
تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
گروه آمیکاسین	38 (84.4)	7 (15.6)	45 (100)	0.764
گروه غیر آمیکاسین	39 (86.7)	6 (13.3)	45 (100)	
کل	77 (85.6)	13 (14.4)	90 (100)	

جدول شماره ۳: توزیع فراوانی وضعیت کراتینین روز هفتم نوزادان در دو گروه تحت درمان

گروه	کراتینین			سطح معنی‌داری
	نرمال	غیرنرمال	کل	
تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
گروه آمیکاسین	38 (92.7)	3 (7.3)	41 (100)	0.644
گروه غیر آمیکاسین	39 (95.1)	2 (4.9)	41 (100)	
کل	77 (39.9)	5 (6.1)	82 (100)	

بحث

توزیع فراوانی آسیب حاد کلیوی نوزادان در دو گروه مورد بررسی قرار گرفت که در گروه دریافت‌کننده آمیکاسین ۲ مورد (۴/۴ درصد) و در گروه غیر آمیکاسین ۱ مورد (۲/۲ درصد) دچار آسیب حاد کلیوی شده بودند که از نظر آماری معنی‌دار نبوده است. در گروه دریافت‌کننده آمیکاسین و گروه دیگر به ترتیب میانگین

وارد مطالعه شدند و مورد ارزیابی قرار گرفتند. از میان نوزادان گروه دریافت‌کننده آمیکاسین، ۶۸/۹ درصد تشخیص سپسیس بالینی، ۷/۲۶ درصد مشکوک به سپسیس و ۴/۴ درصد سپسیس قطعی (کشت مثبت) داشتند و در گروه دریافت‌کننده سفوتاکسیم، ۳/۵۳ درصد تشخیص سپسیس بالینی و ۷/۴۶ درصد مشکوک به سپسیس بودند که از نظر آماری توزیع تشخیص معنی‌دار نبوده است. توزیع فراوانی جنسیت نوزادان در دو گروه مورد بررسی قرار گرفت که در گروه دریافت‌کننده آمیکاسین ۸/۵۷ درصد و در گروه دیگر ۱/۵۱ درصد پسر بودند که از نظر آماری معنی‌دار نبوده است. دو گروه از نظر میانگین و انحراف استاندارد وزنی و قدی مورد بررسی قرار گرفتند که در گروه دریافت‌کننده آمیکاسین و گروه دیگر به ترتیب میانگین (انحراف استاندارد) وزنی، ۴۴/۲۸۵۴ (۳۸/۴۰۳) گرم و ۷۷/۲۸۳۳ (۰۷/۳۶۹) گرم بوده است که از نظر آماری تفاوتی وجود نداشت ($P=0.916$). همچنین میانگین (انحراف استاندارد) قدی، ۸۳/۴۷ (۵۴/۲) سانتی‌متر و ۷۳/۴۷ (۶۰/۲) سانتی‌متر بوده است که از نظر آماری تفاوتی وجود نداشت. توزیع فراوانی آسیب حاد کلیوی نوزادان در دو گروه مورد بررسی قرار گرفت که در گروه دریافت‌کننده آمیکاسین ۲ مورد (۴/۴ درصد) مورد و در گروه غیر آمیکاسین ۱ مورد (۲/۲ درصد) دچار آسیب حاد کلیوی شده بودند که از نظر آماری معنی‌دار نبوده است.

میانگین و انحراف استاندارد BUN، Cr و GFR نوزادان در روزهای اول و هفتم در دو گروه مورد بررسی قرار گرفت که از نظر آماری تفاوتی وجود نداشت. همچنین میانگین (انحراف استاندارد) GFR روز هفتم، ۵۳/۳۵ (۰۷/۹) و ۷۸/۳۴ (۶۴/۷) سانتی‌متر بوده است که از نظر آماری تفاوتی میان دو گروه وجود نداشت (جدول شماره ۱).

میزان کراتینین نوزادان در جدول فاناروف (Fanaroff) براساس محدوده‌ی طبیعی اعلام شده برای سنین مختلف به دو گروه نرمال و غیر نرمال در زمان

(انحراف استاندارد) Cr روز هفتم، $64/0 \pm 17/0$ و $65/0 \pm 16/0$ بوده است که از نظر آماری تفاوتی وجود نداشت و همچنین میانگین (انحراف استاندارد) GFR روز هفتم، $53/35 \pm 07/9$ (mL/min per 1.73 m²) و $78/34 \pm 64/7$ (mL/min per 1/73 m²) اعداد بهم ریخته است بوده است که از نظر آماری تفاوتی میان دو گروه وجود نداشت.

در مطالعه ما در گروه دریافت کننده آمیکاسین و آمپی سیلین و گروه غیر از آمیکاسین (دریافت کننده ی آمپی سیلین و سفوتاکسیم)، به ترتیب میانگین وزنی و قدی بین دو گروه از نظر آماری تفاوتی وجود نداشت. در مطالعه ی El-Gamasy و همکاران در مصر در سال ۲۰۱۷ نیز عوارض نفروتوکسیک آمینوگلیکوزید در نوزادان ترم با سپسیس مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه نیز سن هنگام تشخیص و جنس در دو گروه یکسان بود (۱۱).

در مطالعه ما بین BUN، کراتینین سرم و میزان فیلتراسیون گلومرولی قبل و بعد از درمان بین دو گروه تفاوت معنی داری مشاهده نشد. در مطالعه دیگری توسط Alinejad و همکاران که در سال ۲۰۱۸ انجام شد، اثرات نفروتوکسیک جنتامایسین و آمیکاسین در نوزادان با عفونت سپسیس مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این کارآزمایی بالینی دو سو کور که بر روی ۸۰ نوزاد دریافت کننده آمینوگلیکوزید با استفاده از دارونما انجام شد، نشان داد که نیترا ت اوره خون (BUN)، کراتینین و GFR قبل و بعد از درمان در دو گروه اختلاف معنی داری را نشان نداد که با نتایج مطالعه ی حاضر مطابقت داشت (۱۲). همچنین اسلامی و همکاران روند مصرف منطقی آمیکاسین در نوزادان را مورد بررسی قرار دادند. سطح کراتینین سرم ۱۷ بیمار در قبل، حین و بعد از اتمام دوره مصرف با آمیکاسین اندازه گیری شد. میانگین کراتینین سرم پایه در نوزادی $0/122 \pm 0/603$ و

در بعد نوزادی $0/103 \pm 0/62$ بود ($P=0/95$) (۱۳) که نتایج این مطالعه نیز تایید کننده مطالعه ما است.

در برخی مطالعات به بررسی رژیم منفرد روزانه و منقسم پرداخته شده است؛ برای مثال در مطالعه ی Bordbar و همکاران (۸)، نتایج به این صورت بود که با توجه به سطوح بیشینه و کمینه آمیکاسین در نوزادان دریافت کننده رژیم تک دوز روزانه، به نظر می رسد که این رژیم در درمان سپسیس در نوزادان نارس تاثیر بیش تری می گذارد و مناسب تر است. علاوه بر این، هیچ تفاوت معنی داری در مورد میزان عوارض جانبی میان دوز روزانه آمیکاسین در نوزادان نارس که مشکوک به سپسیس بودند، در مقایسه با دوزهای چند گانه آمیکاسین دیده نشد (۸).

در مطالعه دیگری توسط Abdel-Hady و همکاران (۱۴) نتایج نشان داد که همانطور که انتظار می رود، آمیکاسین به صورت یک بار در هر ۲۴ ساعت در نوزادان سبتیک < 36 هفته بارداری، میزان پیک بالاتر و میزان پایین تری از غلظت را نسبت به رژیم دو بار در روز نشان داد. درمان با رژیم یکبار روزانه منجر به عوارض جانبی بیش تر از یک رژیم دو بار در روز شد و اثربخشی مشابهی را نشان داد. همان طور که مشاهده می شود نتایج در این باره مختلف و متفاوت می باشد و لازم است در مطالعات آینده نحوه ی تجویز این آنتی بیوتیک نیز مورد بررسی قرار گیرد.

نتایج این مطالعه نشان دهنده ی آن بوده است که استفاده از تغییرات فیلتراسیون گلومرولی و GFR در میان نوزادان تحت درمان با آمیکاسین و آمپی سیلین مبتلا به سپسیس در تعیین میزان آسیب کلیوی در قبل و بعد از درمان تفاوتی با نوزادان تحت درمان با آمیکاسین و سفوتاکسیم نداشته است.

پیشنهاد می گردد مطالعات بیش تری با حجم نمونه بیش تر و دوره فالو آپ طولانی تر جهت ارزیابی موضوع مورد مطالعه انجام شود.

References

1. Jansen D, Peters E, Heemskerk S, Koster-Kamphuis L, Bouw MP, Roelofs HM, et al. Tubular Injury Biomarkers to Detect Gentamicin-Induced Acute Kidney Injury in the Neonatal Intensive Care Unit. *Am J Perinatol* 2016; 33(2): 180-187.
2. Girardi A, Raschi E, Galletti S, Poluzzi E, Faldella G, Allegaert K, et al. Drug-Induced Renal Damage in Preterm Neonates: State of the Art and Methods for Early Detection. *Drug Saf* 2015; 38(6): 535-551.
3. Russell AB, Sharland M, Heath PT. Improving antibiotic prescribing in neonatal units: time to act. *Arch Dis in Child-Fetal Neonatal Ed* 1997(2): F141-F146.
4. Giamarellos-Bourboulis EJ, Baziaka F, Antonopoulou A, Koutoukas P, Kousoulas V, Sabracos L, et al. Clarithromycin coadministered with amikacin attenuates systemic inflammation in experimental sepsis with *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25(2): 168-172.
5. Arshad A, Rehman S, Zaka M, Tahir Mohamad K. Rational Use of Amikacin in Children. *J Pharm Sci Res* 2011; 3(1): 995-1001.
6. Jacobus NV, Ferreira MC, Barza M. In vitro activity of aztreonam, a monobactam antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 22(5): 832-838.
7. Sweileh WM. Gender Differences in Aminoglycoside Induced nephrotoxicity: a Prospective, hospital-based Study. *Curr Clin Pharmacol* 2009; 4(3): 229-232.
8. Bordbar A, Mazouri A, Kashaki M, Kalani M, Saboute M, Hosseini R, et al. Standard Multiple and Single Daily Dosing of Amikacin in Premature Infants. *Iranian Journal of Neonatology* 2017; 8(4): 57-64.
9. Pacifici GM, Marchini G. Clinical Pharmacokinetics of Amikacin in Neonates. *Int J Pediatr* 2017; 5(2): 4407-4428.
10. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47(3): 533-543.
11. De Cock RFW, Allegaert K, Schreuder MF, Sherwin CMT, de Hoog M, van den Anker J, et al. Maturation of the Glomerular Filtration Rate in Neonates, as Reflected by Amikacin Clearance. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51(2): 105-117.
12. Alinejad S, Yousefichaijan P, Rezagholizamenjany M, Rafie Y, Kahbazi M, Arjmand A. Nephrotoxic Effect of Gentamicin and Amikacin in Neonates with Infection. *Nephro-Urol Mon* 2018; 10(2): e58580.
13. Eslami G, Salehifar E, Behbudi M, Rezai M S. Rational Use of Amikacin in Buali-Sina Hospital in Sari 2011. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2013; 23(100): 2-9 (Persian).
14. Abdel-Hady E, El Hamamsy M, Hedaya M, Awad H. The efficacy and toxicity of two dosing-regimens of amikacin in neonates with sepsis. *J Clin Pharm Ther* 2011; 36(1): 45-52.