

Gentamicin ในสตรีตั้งครรภ์

สุรสิทธิ์ ชัยทองวงศ์วัฒนา*

วรรณวดี ศรีพิทักษ์* สมภพ ลิ้มพงศานุรักษ์*

Chaithongwongwatthana S, Sripitak W, Limpongsanurak S. Gentamicin in pregnancy. Chula Med J 1999 Dec; 43(12): 915-20

Drug use in pregnant women, beside appropriate indication, maternal side effects and fetal jeopardy should be considered. Gentamicin is an antibiotic that effective in the treatment of infections caused by gram-negative bacteria. In pregnant women, it usually be prescribed in acute pyelonephritis and chorioamnionitis. However, there are many reports about fetal ototoxicity and nephrotoxicity.

Key words : *Gentamicin, Pregnancy, Ototoxicity, Nephrotoxicity.*

Reprint request : Chaithongwongwatthana S, Department of Obstetrics and Gynecology,
Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. July 10, 1999.

ผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์ อายุ 27 ปี แพทย์รับไว้รักษาตัวในโรงพยาบาลขณะอายุครรภ์ 17 สัปดาห์ เนื่องจากกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน และให้การรักษาด้วย Ampicillin ทางหลอดเลือดดำวันละ 4 กรัม สองวันต่อมาผู้ป่วยยังคงมีไข้สูง กดเจ็บที่ชายโครงด้านขวา ตรวจปัสสาวะ พบเม็ดเลือดขาวจำนวนมาก แพทย์ผู้รักษาคัดสินใจที่จะให้ Gentamicin เพิ่มเนื่องจากพบว่าเชื้อโรคที่เป็นสาเหตุ มักเป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ และไวต่อ Gentamicin ซึ่งมีรายงานว่าผลการรักษาดี และยามีราคาถูก แต่ไม่มั่นใจเกี่ยวกับความปลอดภัยของยาต่อทารก

Gentamicin เป็นยาในกลุ่ม Aminoglycosides ซึ่งเป็นยากลุ่มที่ใช้ได้ผลดี ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ การทำลายเชื้อ (Bacteriocidal effect) ใช้กลไกการรบกวนการสร้างโปรตีนของแบคทีเรีย การทำลายเชื้อขึ้นขึ้นกับความเข้มข้นของยาในกระแสเลือด MIC₉₀ ของ Gentamicin ต่อแบคทีเรีย E. Coli, Klebsiella pneumoniae และ Enterobacter spp. เท่ากับ 0.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ขณะที่ Proteus mirabilis และ Serratia spp. MIC₉₀ เท่ากับ 4 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และ Pseudomonas aeruginosa ต้องมีความเข้มข้นถึง 8 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร โดยทั่วไป Therapeutic peak value ของ Gentamicin เท่ากับ 4 -12 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร⁽¹⁾

ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ในผู้ใหญ่คือ 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม Loading dose ทางหลอดเลือดดำ หรือกล้ามเนื้อ หลังจากนั้น ให้ในขนาด 3-5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน โดยแบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง หรือ ให้หยดทางหลอดเลือดดำในเวลา 30 - 60 นาที วันละ 1 ครั้ง

ผลข้างเคียงที่สำคัญ ได้แก่ พิษต่อหูชั้นใน ทั้งส่วนการทรงตัว (Vestibular) และส่วนการได้ยิน (Auditory) และพิษต่อไต⁽¹⁾ โดยผลเหล่านี้ อาจเป็นชั่วคราวหรือถาวรก็ได้ Gentamicin มักจะมีผลต่อ ส่วน Vestibular มากกว่าส่วน Auditory ผู้ป่วยจะมีอาการปวดศีรษะ ตามด้วยคลื่นไส้อาเจียน ร่วมกับสูญเสียการทรงตัว หากไม่รีบหยุดยา อาจทำให้เกิดการทำลายของ Hair cells อย่างถาวร และมีอาการดังกล่าวเรื้อรังได้เช่นเดียวกัน ในกรณีที่เกิดกับส่วน Auditory

หากไม่รีบหยุดยา จะทำให้หูหนวกถาวร

พิษต่อไตเป็นผลจากการสะสมของยาในส่วน Proximal tubular cells⁽²⁾ โดยระยะแรกจะทำให้เกิด Proteinuria และพบ Hyaline และ Granular casts หลังจากนั้นจึงทำให้ Glomerular filtration rate ลดลง อย่างไรก็ตาม พบการเกิด Acute tubular necrosis น้อยมาก ที่พบได้บ่อยคือมีระดับ Plasma creatinine สูงขึ้นเล็กน้อย โดยอาจพบ Hypokalemia, Hypocalcemia และ Hypophosphatemia ได้บ้าง การศึกษาต่างๆ พบว่า การให้ยาวันละครั้ง ไม่พบพิษต่อไตเพิ่มขึ้น และบางรายงานยังพบว่าพิษต่อไตน้อยกว่าการให้ยาวันละหลายครั้ง โดยประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน⁽³⁾

การใช้ Gentamicin ในสตรีตั้งครรภ์

Gentamicin เป็นยาใน Category C เนื่องจากมีรายงานพบความผิดปกติของทารก เมื่อให้ยาในสัตว์ทดลองที่ตั้งครรภ์ แต่ยังไม่มียารายงานความสัมพันธ์ของ Gentamicin กับการเกิดความพิการแต่กำเนิดในมนุษย์⁽⁴⁾ Gentamicin สามารถผ่านรกไปยังทารก และน้ำคร่ำได้อย่างรวดเร็ว มีข้อบ่งชี้ในการใช้ระหว่างตั้งครรภ์ที่พบบ่อย ได้แก่ กรวยไตอักเสบเฉียบพลัน (Acute pyelonephritis) และถุงน้ำคร่ำอักเสบ (Chorioamnionitis) อย่างไรก็ตาม มักแนะนำให้ใช้ยากลุ่มอื่นที่ได้ผลใกล้เคียงกัน เช่น Semisynthetic penicillins หรือ Cephalosporins ก่อน⁽⁵⁾ หากพบว่าเชื้อคือยาเหล่านี้ จึงพิจารณาใช้ยาในกลุ่ม Aminoglycosides⁽⁶⁾

Wing และคณะ⁽⁷⁾ ได้ทำการศึกษาระบบ Randomized trial เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลในการรักษา ระหว่างยา 3 Regimens ได้แก่ 1. Ampicillin ร่วมกับ Gentamicin ให้ทางหลอดเลือดดำ 2. Cefazolin ให้ทางหลอดเลือดดำ และ 3. Ceftriaxone ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ในการรักษากรวยไตอักเสบเฉียบพลันในสตรีตั้งครรภ์ที่อายุครรภ์น้อยกว่า 24 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติในแง่ของ ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล, ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มนอนโรงพยาบาลจนกระทั่งผู้ป่วยไม่มีไข้, ไม่มีอาการกดเจ็บบริเวณชายโครง หรือตรวจไม่พบเชื้อในปัสสาวะ นอกจากนี้ Birth outcomes ก็ไม่มีความแตกต่างกัน

อย่างไรก็ตามได้มีผู้ศึกษาถึงระดับ Serum gentamicin ในสตรีตั้งครรภ์ซึ่งเป็นกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน ที่ได้รับการรักษาด้วย Gentamicin ในขนาดมาตรฐาน⁽⁸⁾ พบว่า Mean peak gentamicin level เท่ากับ 2.7 +/- 1.4 ไมโครกรัม ต่อมิลลิลิตร และ Mean trough level เท่ากับ 0.5 +/- 0.3 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งมีค่าต่ำกว่า Therapeutic levels

ในการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่าเมื่อฉีด Gentamicin ขนาด 4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เข้ากล้ามเนื้อแก้มหนูตะเภาที่ตั้งครรภ์และไม่ได้ตั้งครรภ์ เมื่อวัดความเข้มข้นของยาใน Plasma พบว่าความเข้มข้นที่มากที่สุดในกลุ่มหนูตั้งครรภ์จะต่ำกว่าในกลุ่มที่ไม่ตั้งครรภ์อย่างมีนัยสำคัญ ระยะเวลาที่จะถึงจุดที่มีความเข้มข้นสูงสุดในหนูตั้งครรภ์ก็จะนานกว่ากลุ่มที่ไม่ตั้งครรภ์ และการกำจัดยาออกจากกระแสเลือดของหนูตั้งครรภ์จะช้ากว่ากลุ่มที่ไม่ตั้งครรภ์ด้วย⁽⁹⁾

ผลอื่นๆที่เกิดขึ้น มีรายงานว่า Aminoglycosides รวมทั้ง Gentamicin มีผลในการยับยั้งการหดตัวของมดลูกของหนูทดลอง⁽¹⁰⁾

ผลของ Gentamicin ต่อทารกในครรภ์

การศึกษาส่วนใหญ่ เป็นการวิจัยในสัตว์ทดลองมีเพียงการศึกษาในจิง⁽¹¹⁾ ที่ศึกษาจากทารกที่ได้รับการทำแท้ง

Anniko และคณะ⁽¹²⁾ รายงานถึงการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของหูชั้นในในระยะที่เป็น Otocyst เมื่อลูกหนูขณะอายุครรภ์ 13 วัน ได้รับ Gentamicin ในขนาด 1 ถึง 10 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร แม้จะไม่ยับยั้งการพัฒนาของเซลล์ (Cyto-differentiation) แต่ก็จะทำให้การพัฒนานั้นไม่สมบูรณ์

ผลต่อ Vestibular hair cells ของลูกหนู ที่แม่ของมันได้รับ Gentamicin ขณะตั้งครรภ์ โดยตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน พบว่าผลที่เกิดขึ้นจะขึ้นกับขนาดของยาที่ได้รับ และอายุครรภ์ขณะที่ได้รับยา โดยพบความแตกต่างของความไวต่ออายุของ vestibular receptors แต่ละชนิด⁽¹³⁾

Honda และคณะ⁽¹⁴⁾ ได้ใช้ Organ culture โดยใช้หูชั้นในของลูกหนูอายุครรภ์ 16 วัน และให้ Exposed ต่อ Aminoglycoside ขนาด 1, 10, 100 และ 1000 ไมโครกรัมต่อ

มิลลิลิตร พบว่าพิษต่อหูแบ่งออกได้เป็น 4 ระดับ คือ 1. มีการทำลายส่วนผิวของ Hair cells 2. พบเนื้อตายในช่อง Endolymph 3. ไม่พบ Hair cells เลย และ 4. ทำให้เซลล์อื่น ๆ เสียหาย โดยพบว่าพิษต่อหูของ Aminoglycoside จะขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของยา และชนิดของยา โดยพบว่า Gentamicin มีผลมากกว่า Kanamycin, Streptomycin และ Ribostamycin ตามลำดับ

สำหรับผลต่อไตนั้น อาจพบตั้งแต่การลดจำนวนของ Nephron ไปจนถึง การเปลี่ยนแปลงในระดับเซลล์ ซึ่งสรุปได้ดังนี้

พัฒนาการของ Metanephric kidney ระหว่าง Embryogenesis จะมีการเปลี่ยนแปลง ถ้ามีการ Expose ต่อ Gentamicin ซึ่งจะทำให้จำนวนของ Nephrons ลดลงและไตมีขนาดเล็ก (Oligonephronia)

Gilbert และคณะ⁽¹⁵⁾ ได้ศึกษาในห้องทดลอง โดยใช้ Paired rat metanephric organ cultures จาก Fetus ของหนูอายุ 14 และ 15 วัน (F14, F15) ผู้วิจัยได้วัดการสะสมของ Gentamicin ใน Explanted metanephron และประเมินการเจริญเติบโตในหลอดทดลอง พบว่าการเจริญเติบโต ของ F14 metanephric explants เมื่อมี Gentamicin 50 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร จะลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ในขณะที่ F15 explants ที่มี Gentamicin จะมีการพัฒนาเป็นปกติ อย่างไรก็ตามพบว่า Metanephric explants (ทั้ง F14 และ F15) ที่ Expose ต่อ Gentamicin จะมีจำนวนของ Nephrons ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษาซึ่งใช้ Metanephros organ cultures ที่ Expose ต่อ Gentamicin เป็น Model และดูโครงสร้างที่เปลี่ยนแปลงไป พบว่า หลังจาก 24 ชั่วโมง แม้จะไม่มีการเปลี่ยนแปลงของการเจริญเติบโตของ Explants แต่ Gentamicin ทำให้มีการลดลงของจำนวนของ Branching points ผลดังกล่าวเกี่ยวข้องกับ การขาด Nephron anagen ที่ตำแหน่ง โกล์เดียวกับ End buds ผู้วิจัยเชื่อว่า Branching morphogenesis ที่ผิดปกติของ Ureteric bud น่าจะเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการลดลงของ Nephrons⁽¹⁶⁾

การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาของไต ในหนูที่แม่ได้รับ Gentamicin ระหว่างตั้งครรภ์ ขนาด 75 มิลลิกรัม ต่อกิโลกรัม ทุกวัน ตั้งแต่วันที่ 10 ของการตั้งครรภ์จนครบกำหนด พบว่าจำนวนของ Glomeruli ที่พัฒนาแล้วลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ยา นอกจากนี้ยังพบการขยายของ Proximal tubule คล้ายกับที่พบในหนูที่โตแล้วที่ได้รับ Gentamicin⁽¹⁷⁾

เมื่อศึกษาถึงการทำงานของไตในหนูตะเภาที่ Exposed ต่อ Gentamicin ขณะอยู่ในครรภ์มารดา เมื่ออายุ 3 วัน พบว่า GFR เทียบเท่ากับ ในหนูตะเภากลุ่มควบคุมที่มารดาได้รับการฉีดน้ำเกลือ การขับถ่ายน้ำ, ยูเรีย, โซเดียม, ไปแตสเซียม, แคลเซียม และแมกนีเซียม ก็ไม่แตกต่างกัน แต่ในกลุ่มที่ได้รับ Gentamicin ขณะอยู่ในครรภ์ จะมีการขับถ่ายฟอสเฟตมากกว่า อย่างมีนัยสำคัญ จนกระทั่งอายุ 10 วัน จึงพบว่าการทำงานของไตกลับเป็นปกติ⁽¹⁸⁾

การศึกษาในหนูที่เกิดมาโดยมีจำนวนของ Nephrons ลดลง 20% จากการให้ Gentamicin ขนาด 75 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แก่แม่หนูระหว่างตั้งครรภ์ระยะหลัง⁽¹⁹⁾ พบว่าภายใน 14 วันหลังคลอด จะมีการ Compensate จนมี Glomerular function เป็นปกติ แต่ Tubular phosphate reabsorption ยังคงต่ำจนถึงอายุ 21 วัน เมื่ออายุ 28 วัน จะไม่พบความผิดปกติของพยาธิวิทยา และการทำงานของไต เมื่อหนูอายุได้ 3 เดือนจึงเริ่มพบ Mesangial lesions และพบ Glomerular sclerotic lesions ประมาณ 5% ของ Juxtamedullary nephrons เมื่อหนูอายุได้ 24 เดือน จะพบ Glomerulosclerosis ถึง 40% ของ Juxtamedullary nephron ในกลุ่มที่ได้รับ Gentamicin ขณะที่กลุ่มควบคุม พบ 21% ผู้วิจัยสรุปว่าแม่ไตซึ่งมีจำนวนของ Nephrons ลดลง จะไม่มีผลต่อการทำงานของไต แต่อาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงและนำไปสู่ Glomerular sclerosis ได้เร็วขึ้น

มีรายงานผู้ป่วย Renal cystic dysplasia ซึ่งมารดาได้รับ Gentamicin และ Corticosteroids ในระหว่างตั้งครรภ์ระยะแรก⁽²⁰⁾ ทำให้ผู้รายงานตั้งข้อสงสัยว่ายาทั้งสองนี้ อาจมีส่วนที่ทำให้เกิดภาวะนี้ได้ อย่างไรก็ตามไม่มีหลักฐานยืนยันแน่ชัด

Smaoui และคณะ⁽²¹⁾ ได้ทำการศึกษาผลของ Gentamicin ต่อพัฒนาการของ Glomerular basement membrane (GBM) โดยให้ Gentamicin แก่หนูตั้งครรภ์ และตรวจ Glomerulus ส่วนที่เล็กที่สุดของลูกหนูอายุ 1 วัน ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน ซึ่งพบ Myeloid bodies ใน Podocytes และ GBM หนากว่าในกลุ่มควบคุม เมื่อฉีด Anionic ferritin เข้าหลอดเลือดดำ พบว่าสารนี้สามารถผ่าน GBM ในกลุ่มที่ Expose ต่อ Gentamicin แต่ในกลุ่มควบคุมนั้น ผ่านไม่ได้ นอกจากนี้เมื่อทำ Electrophoresis ก็พบโปรตีน ซึ่งปกติจะพบในปัสสาวะของ Fetuses ระยะ 2 วันก่อนคลอด ผู้วิจัยสรุปว่าการ Expose ต่อ Gentamicin ทำให้ Maturation ของไตช้าลง และมีอันตรายต่อ GBM

เมื่อศึกษา Ultrastructure ของ GBM ในหนูอายุ 1 วันที่ได้รับ Gentamicin ผ่านรก พบว่า Lamina densa ใหญ่ขึ้น Laminae rarae บางลง Density of anionic sites เพิ่มขึ้น ระดับของ Hydroxyproline sulfate และ Hexuronic acid ในไตเพิ่มขึ้น และ Immunoelectrophoresis ของโปรตีนในปัสสาวะมีความผิดปกติ เมื่อหนูอายุ 12 เดือน การ Expose ต่อ Gentamicin ระหว่างอยู่ในครรภ์ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่อ Juxta-medullary glomeruli โดยมี GBM ใหญ่กว่า และ Anionic sites จำนวนมาก ผู้วิจัยให้ความเห็นว่าการเปลี่ยนแปลงของ Glomeruli อาจเป็นจุดเริ่มต้นของการเกิดโรคไตได้⁽²²⁾

สำหรับการศึกษาในมนุษย์นั้น⁽¹¹⁾ โดยให้ Gentamicin ขนาดมาตรฐาน แก่สตรีตั้งครรภ์ในไตรมาสที่สอง ก่อนทำให้สิ้นสุดการตั้งครรภ์ จำนวน 24 ราย พบว่าความเข้มข้นของ Gentamicin ในเลือดของมารดา ไม่มีความแตกต่างจากเลือดในสายสะดือ แต่ในเนื้อเยื่อไตของทารก พบความเข้มข้นของ Gentamicin สูงกว่าในรกอย่างมีนัยสำคัญ พยาธิสภาพที่พบในไตของทารกได้แก่ Glomeruli มีการคั่งน้ำมาก (Congestion), Proximal tubules บวม, cilia cells ลดลง และพบ Granular degeneration ใน Epithelium ผู้วิจัยสรุปว่า Gentamicin ที่ให้ต่อสตรีตั้งครรภ์ อาจสะสมในไตทารก และทำให้เกิดอันตรายได้

สรุป

จากข้อมูลต่าง ๆ ที่รวบรวมมานี้ แสดงให้เห็นว่าการให้ Gentamicin แก่สตรีที่คลอดที่ตั้งครรภ์ อาจเกิดอันตรายกับทารกในครรภ์ได้ โดยเฉพาะหูชั้นใน และไต ดังนั้น เมื่อจะใช้ยา Gentamicin รวมไปถึงกลุ่มยา Aminoglycosides ในสตรีตั้งครรภ์ ควรคำนึงถึงผลเสียที่อาจเกิดกับทารกในครรภ์

อ้างอิง

1. Chambers HF, Sande MA. Antimicrobial agents: the aminoglycosides. In: Hardman JG, Limberd LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, eds. Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: Mc Graw-Hill, 1996: 1103 - 21
2. Lietman PS, Smith CR. Aminoglycoside nephrotoxicity in humans. J Infect Dis 1983; 5 Suppl: S284 - 92
3. Prins JM, Buller HR, Kuijper EJ, Tange RA, Speelman P. Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infections. Lancet 1993 Feb 6; 341(8841): 335 - 9
4. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994: 396 - 8
5. Sweet RL, Gibb RS. Infectious diseases of the female genital tract, 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995: 707 - 11
6. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hanksin GDV, Clark SL. Williams obstetrics, 20th ed. Connecticut: Appleton & Lange, 1997: 945
7. Wing DA, Hendershott CM, Debuque L, Millar LK. A randomized trial of three antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy. Obstet Gynecol 1998 Aug; 92(2): 249 - 53
8. Graham JM, Blanco JD, Oshiro BT, Magee KP. Gentamicin levels in pregnant women with pyelonephritis. Am J Perinatol 1994 Jan; 11(1): 40 - 1
9. Lelievre-Pegorier M, Sakly R, Meulemans A, Merlet-Benichou C. Kinetics of gentamicin in plasma of nonpregnant, pregnant, and fetal guinea pigs and its distribution in fetal tissues. Antimicrob Agents Chemother 1985 Oct; 28(4): 565 - 9
10. Paradelis AG, Tarlatzis BC, Triantaphyllidis CJ, El Messidi MM, Papaloucas AC. Effect of aminoglycoside antibiotics on the contractility of the uterus. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1982; 4: 337 - 41
11. Jin ZK. Effects of gentamycin on the fetal kidneys. Chin J Obstet Gynecol 1992 May ;27(3): 157-8
12. Anniko M, Nordemar H. Ototoxicity or teratogenicity. An analysis of drug-induced effects on the early development of the mammalian otocyst. Arch Otorhinolaryngol 1981; 232(1): 43 - 55
13. Deguine O, Chappert C, Fonta C, Imbert M. Prenatal lesioning of vestibular organ by aminoglycosides. Neuroreport 1996 Nov 4; 7(15-17): 2435 - 8
14. Honda N, Saito H, Aoyama H, Nojyo Y. An in vitro rapid evaluation of drug-induced ototoxicity and of reductive effect of calcium on aminoglycoside ototoxicity using organ culture. Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho 1991 Aug; 94(8): 1084 - 97
15. Gilbert T, Gaonach S, Moreau E, Merlet-Benichou C. Defect of nephrogenesis induced by gentamicin in rat metanephric organ culture. Lab Invest 1994 May; 70(5): 656 - 66
16. Gilbert T, Cibert C, Moreau E, Geraud G, Merlet-

- Benichou C. Early defect in branching morphogenesis of the ureteric bud in induced nephron deficit. *Kidney Int* 1996 Sep; 50(3): 783-95
17. Gilbert T, Nabarra B, Merlet-Benichou C. Light- and electron-microscopic analysis of the kidney in newborn rats exposed to gentamicin in utero. *Am J Pathol* 1988 Jan; 130(1): 33 - 43
18. Lelievre-Pegorier M, Gilbert T, Sakly R, Meulemans A, Merlet-Benichou C. Effect of fetal exposure to gentamicin on kidneys of young guinea pigs. *Antimicrob Agents Chemother* 1987 Jan; 31(1): 88 - 92
19. Gilbert T, Lelievre-Pegorier M, Merlet-Benichou C. Long-term effects of mild oligonephronia induced in utero by gentamicin in the rat. *Pediatric Research* 1991 Nov; 30(5): 450 - 6
20. Hulton SA, Kaplan BS. Renal dysplasia associated with in utero exposure to gentamicin and corticosteroids. *Am J Med Genet* 1995 Jul 31; 58(1): 91 - 3
21. Smaoui H, Mallie JP, Cheignon M, Borot C, Schaefferbeke J. Glomerular alterations in rat neonates after transplacental exposure to gentamicin. *Nephron* 1991; 59(4): 626 - 31
22. Smaoui H, Mallie JP, Schaefferbeke M, Robert A, Schaefferbeke J. Gentamicin administered during gestation alters glomerular basement membrane development. *Antimicrob Agents Chemother* 1993 Jul; 37(7): 1510 - 7