

## GENTAMİSİNİN EMZİREN KADINLARDA SÜT VE EMZİRDİKLERİ YENİDOĞANLARDA SERUM DÜZEYLERİ

Murat CELİLOĞLU<sup>1</sup>, Serhat ÇELİKER<sup>1</sup>, Hülya GÜVEN<sup>2</sup>, Yeşim TUNÇOK<sup>2</sup>,  
Namık DEMİR<sup>1</sup>, Oktay ERTEN<sup>1</sup>

### ÖZET

Sezaryenle doğum yapmış, gentamisin verilmekte olan, emziren 10 kadına postoperatif dördüncü günde 80 mg gentamisin uygulamasından bir ve yedi saat sonra alınan anne kanında ve bir, üç, beş, yedinci saatlerde alınan süt örneklerinde gentamisin düzeyleri saptanmıştır. Bunlar sırasıyla  $3.94 \pm 1.12$  µg/ml (median±SD);  $1.04 \pm 0.75$  µg/ml;  $0.45 \pm 0.21$  µg/ml;  $0.48 \pm 0.17$  µg/ml;  $0.49 \pm 0.17$  µg/ml;  $0.45 \pm 0.18$  µg/ml olarak bulunmuştur. Anne serum doruk düzeyleri ile anne süt düzeyleri arasında bağlantı saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). Enjeksiyonu takiben birinci saatte emzirilen bebeklerden bir saat sonra kan örnekleri alınmış ve beş örnekte ölçülebilir düzeyde gentamisin saptanmıştır.

### SUMMARY

*Milk gentamicin levels in breast-feeding women and serum gentamicin levels in sucking newborns.*

80 mg gentamicin was administered on the fourth day of delivery to ten breast feeding women who were already receiving gentamicin postoperatively. Gentamicin levels were determined in maternal blood samples at first and seventh hours, and in maternal milk samples at first, thirth, fifth and seventh hours of injection. They were  $3.94 \pm 1.12$  µg/ml (median±SD);  $1.04 \pm 0.75$  µg/ml;  $0.45 \pm 0.21$  µg/ml;  $0.48 \pm 0.17$  µg/ml;  $0.49 \pm 0.17$  µg/ml;  $0.45 \pm 0.18$  µg/ml, respectively. There was no correlation between maternal peak serum and milk levels ( $p > 0.05$ ). The blood samples were taken after one hour from the babies sucked one hour after injection. The detectable gentamicin levels were found at five of the samples.

### GİRİŞ

Gentamisin aminoglikozid grubundan bir antibiyotiktir. Gebelik süresince ve postpartum dönemde özellikle penisilin ve klindamisin ile kombine olarak kullanılmaktadır (3). Etkin ve ucuz olması nedeniyle klinik kullanımda önemini korumaktadır. Yüksek serum konsantrasyonlarında böbrekler ve sekizinci kranial sinir üzerinde toksik ise de bu etkileri alışılmış dozlarda ve kısa süreli kullanımda nadirdir (2, 4). Aminoglikozid grubu antibiyotiklerin gastrointestinal yoldan emilimi gastrointestinal mukozada şiddetli erozyonu olan olgular hariç zayıftır (6). Ancak barsak mukozasının özelliği nedeni ile erişkinlerdeki bu bulguların yenidoğan için geçerli olup olmadığı konusunda bilgimiz yetersizdir. Bu çalışmada ilk amacımız postpartum dönemde gentamisin uygulanan hastalarda ilacın sütteki kinetiğini araştırmaktır. İkinci amacımız ise anne sütü ile alınan gentamisinin yenidoğan barsak mukozasından absorbe olup olmadığını araştırmaktır.

1. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir.

2. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya sezaryen ile doğum yapmış, erken membran rüptürü veya uzamış doğum eylemi nedeni ile profilaktik gentamisin alan hastalar dahil edilmiştir. Profilaksiye rağmen infeksiyonun geliştiği ve bu nedenle antibiyotik uygulamasını değiştirme gereği duyulan olgu olmamıştır. Olguların öykülerinde geçirilmiş böbrek hastalığı, kronik başka bir hastalık, obstetrik anamnezlerinde hipertansiyon, proteinüri bulunmamıştır. Miadında doğum yapan anneler doğum sonrası bebeklerini emzirmişlerdir. Tüm hastalarda tedavi öncesi hemoglobin, hematokrit, üre, kreatinin değerleri tespit edilmiştir. Hastalarda gentamisin değerlerinin tespiti sırasında küçük de olsa çapraz reaksiyon verebilecek ek antibiyotik kullanılmamıştır. Hastalara operasyon sonrası 8 saatte bir 80 mg gentamisin intramüsküler olarak başlanmıştır. Anneler doğum sonrası ilk saatlerden itibaren düzenli olarak emzirmeye tabi tutulmuşlardır. Postoperatif dördüncü gün anneye 80 mg'lık gentamisin dozu yapıldıktan bir saat sonra doruk değeri için ve yedi saat sonra çukur değeri için kan örneği alınmıştır. Uygulamadan bir, üç, beş, yedi saat sonra manuel masajla süt örnekleri alınmıştır. Uygulamadan bir saat sonra emzirilen bebeklerden, emzirildikten bir saat sonra kan örneği alınmış, serumlar ayrılmıştır. Tüm örnekler -20 °C'de çalışma gününe kadar saklanmıştır. Süt ve serumda gentamisin miktarları Fluorescence Polarization Immunoassay tekniği ile (TDxAntibiotics Drug Assays-Gentamicin) ölçülmüştür. Teknikle ölçülebilen en küçük değer % 95 güvenilirlik ile sıfırdan ayrılabilir değer olarak tanımlanmıştır. Bu miktar 0.27 µg/ml olarak belirtilmiştir.

Verilerin değerlendirmesinde student t testi ve  $\chi^2$  analizi kullanılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 10 kadına ait ortalama özellikler tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. 10 olguya ait ortalama değerler.

Yaş	27	±	5.1
Kilo	78.2	±	8.2 kg
Hb	11.21	±	1.88 g/dl
Htc	35.2	±	4.5%
Serum kreatinini	0.77	±	0.12 mg/dl
Sütün geliş süresi	27.6	±	16 saat
Yenidoğan ağırlığı	3635	±	277 g

Tablo 2. Anne serumu ve sütü ile yenidoğan serumunda saptanan gentamisin konsantrasyonları (µg/ml).

		Ortalama ±SD	Min.	Maks.
Anne serumu	1. saat	3.94±1.12	1.67	5.44
	7. saat	1.04±0.75	0.24	2.86
Anne sütü	1. saat	0.45±0.21	0.77	0.78
	3. saat	0.48±0.17	0.18	0.74
	5. saat	0.49±0.17	0.18	0.68
	7. saat	0.45±0.17	0.12	0.65
Yenidoğan serumu		0.23±0.19	Eser	0.49

Gentamisin profilaksisi altındaki annelerde 4. gün uygulanan gentamisin dozundan 1 ve 7 saat sonra alınan kan serumlarında, 1, 3, 5 ve 7 saat sonra alınan süt örneklerinde ve son olarak gentamisin uygulamasından 1 saat sonra emzirilen çocuklarda emzirmeden 1 saat sonra alınan kan serumlarında saptanan gentamisin konsantrasyonları tablo 2'de gösterilmiştir.

Annelerde gentamisin serumda yarılanma ömrü ortalama 3.16 saat olarak saptanmıştır. Yenidoğanların beşinde serumda 0.27 µg/ml üzerinde gentamisin konsantrasyonu saptanmıştır.

Anne serum doruk değerleriyle bir, üç, beş ve yedinci saatlerdeki süt gentamisin değerleri arasında bağlantı saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Birinci saatteki süt gentamisin değerleri ile yenidoğan serum değerleri arasındaki bağlantı anlamlı olarak bulunmuştur ( $p<0.01$ ).

## TARTIŞMA

Özellikle Gram negatif aerop bakterileri kapsayan spektrumları ile aminoglikozidler, diğer antibiyotiklerle kombine olarak postpartum infeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılırlar (1, 2, 3, 4, 6). İlk kez 1969'da klinik kullanıma giren gentamisin, bu grup antibiyotikler arasında en sık kullanılanıdır (2, 3).

Puerperal dönemde kullanılan diğer ilaçlar gibi anneye uygulanan gentamisinin süte geçen miktarı emzirilen yenidoğanın sağlığı açısından önemli iken diğer yandan duktal sistemde gelişebilecek infeksiyonlar açısından da önem taşır. İlacın yenidoğandaki potansiyel toksisitesi özellikle nefrotoksisite ve ototoksisite açısından risk yaratabilir. Ayrıca yenidoğanın barsak florasının oluşumunu geciktirebilir.

Çalışmamızda gentamisinin süte, serumdaki doruk değerinin yaklaşık olarak sekizde biri seviyede ve nispeten sabit kaldığı gözlenmiştir. Anne serum doruk değeri ile süt ilaç konsantrasyonu arasında bir bağlantı saptanmaması, bu ilacın süte geçişinde bireysel farklılıkların önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Aminoglikozid grubu antibiyotiklerin pratik olarak gastrointestinal sistemden absorbe olmadığını bilmekteyiz. Çalışmamızda yenidoğan bebeklerin % 50'sinde serumda ölçülebilir düzeyde gentamisin saptanması, minimal de olsa ilaç emilimini göstermektedir. Bir yenidoğanın ortalama olarak 180 ml/kg/gün anne sütü aldığını düşünürsek bebeklerin oral yolla günde  $3.635 \text{ kg} \times 180 \text{ ml/kg} \times 0.47 \text{ µg}$  (ortalama anne süt düzeyi)=307.38 µg gentamisin aldığını kabul edebiliriz. Beş yenidoğanın serumundaki ilaç düzeyleri değerlendirilirken, yenidoğanlarda aminoglikozidlerin yarılanma ömürlerinin genellikle artmış dağılım volümüne ve immatür böbrek fonksiyonlarına ikincil olarak uzadığını gözönüne almamız gerekir (2, 3). Bebekleri özellikle anneye ilacın uygulanmasından bir saat sonra emzirtmemiz ve ikinci saatte kan örnekleri almaktaki amacımız belli bir standardizasyonu sağlamak ve yenidoğandaki (eğer varsa) doruk ilaç düzeyini yakalamaktır. Saptadığımız değerler yenidoğan için önerilen terapötik seviyelerin çok altında değerlerdir (5). Toksik yan etkiler önemli ölçüde ilacın kullanım doz ve süresine bağlı olduğu için bu düzeydeki ilacın toksik bir olaya yol açma olasılığının oldukça düşük olduğu düşünülebilir.

## KAYNAKLAR

- 1- Blanco JD, Gibbs RS, Duff P, Casteneda YS: Serum tobramycin levels in puerperal women, *Am J Obstet Gynecol* 147: 466 (1983).
- 2- Briggs GG, Ambrose P, Nageotte MP: Gentamicin dosing in postpartum women with endometritis, *Am J Obstet Gynecol* 160: 309 (1989).
- 3- Di Zerega G, Yonekura L, Rqy S, Nakamura RM, Ledger WJ: A comparison of clindamycin-gentamicin and penicillin-gentamicin in the treatment of post-caesarean section endomyometritis, *Am J Obstet Gynecol* 134: 238 (1979).
- 4- Duff P, Jorgensen JH, Gibbs RS, Blanco JD, Alexander G, Casteneda YS: Serum gentamicin levels in patients with post-caesarean endomyometritis, *Obstet Gynecol* 61: 723 (1983).
- 5- Edwards C, Low DC, Bissendan JG: Gentamicin dosage for the newborn, *Lancet* 1: 508 (1986).
- 6- Robinson J D, Charache P: *Aminoglycosides: A Textbook for Clinical Application of Therapeutic Drug Monitoring*, p.285, Darwin E, Lois R, North Chicago (1987).