

Gentamisin Uygulanan Hastalarda Serum Gentamisin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Şerife Kıvanç¹, Sevgi Kalayoğlu², Halit Özüt³, Berrin Umman², Semra Çalangu³, Lütfiye Eroğlu¹

Özet: Aminoglikozidlerin nefrotoksik ve ototoksik olduğu bilinmektedir. Hekimler tarafından çok iyi bilinen bu özelliği nedeniyle gentamisin genellikle ampirik bir seçimle günde 2 kez 1-1.5 mg/kg şeklinde doz ayarlaması yapılarak kullanılmaktadır. Bu çoğu kez erişkinler için günde 2 kez 80 mg demektir. Bu çalışmada bu dozda uygulanan gentamisin tedavide yeterli serum düzeyi sağlayıp sağlamadığı, veya bu dozda bile toksik etki gösterip göstermediği araştırıldı. Yaş ortalaması 46 olan 15 hasta çalışma kapsamına alındı. Serum gentamisin düzeyleri tedavinin 1., 5. ve 7. günlerinde İM uygulamadan yarım saat sonra alınan kan örneklerinde doruk, 5. ve 7. günlerinde uygulamadan hemen önce alınan kan örneklerinde çukur düzeyleri floresan polarizasyon immunoassay tekniği ile ölçüldü. Serum doruk ve çukur düzeylerinin ölçülmesinin terapötik etkinliğin ve güvenilirliğin izlenmesi açısından yeterli olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: Gentamisin, gentamisin serum düzeyi.

Summary: Evaluation of Serum Gentamicin Levels. Nephrotoxicity and ototoxicity of the aminoglycosides are well known. In general practice gentamicin is used empirically 1-1.5 mg/kg, b.i.d. to prevent toxicity. This means 80 mg, b.i.d. for adults. In this study gentamicin used in this dose is evaluated whether it reached enough serum levels or it led to toxicity. 15 patients with an average age 46 of are included in this study. Serum gentamicin peak levels are measured in serum 30 minutes after the IM doses, on the 1st, 5th and 7th days of the therapy. The trough levels are measured in the serum samples which are obtained just before the IM doses of the 5th and 7th days. The measurements are made with fluorescent polarization immunoassay. The peak and trough levels were found on the least therapeutic levels. Measurement of the peak level after the first injection and the trough level before the second are found enough for concluding about the therapeutic efficacy and safety of gentamicin.

Key Words: Gentamicin, serum gentamicin levels.

Giriş

Gentamisin güvenilirlik sınırı dar, başlıca Gram-negatif bakteri infeksiyonlarında kullanılan bir antibiyotiktir. Serum düzeyi ile terapötik etkinliği ve toksisitesi arasında doğrusal bir ilişki olduğundan ve ayrıca dağılım hacmi, atılımı bireyler arasında farklılık gösterdiğinden serum düzeyi izlenerek tedavinin sürdürülmesi en uygun yoldur (1,2,3). Her zaman bu mümkün olmadıgından ülkemizde toksisite riskinden kaçınmak amacıyla hipotetik bir baza dayanan günde iki kez 1-1.5 mg/kg (2 x 80 mg) gentamisin uygulaması yaygın olarak yapılmaktadır. Çalışmamızda Gram-negatif bakteri infeksiyonu nedeniyle 12 saat arayla 1-1.5 mg/kg gentamisin uygulanan hastalarda serum gentamisin düzeylerini ve klinik yanıtı izlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğinin çeşitli servislerinde yatmakta olan, Gram-negatif bakteri infeksiyonu nedeni ile gentamisin tedavisi uygulanan toplam 15 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması 45.7 idi. Gebe, 70 yaş üzeri ve azotemisi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların hepsinde tedavi öncesi ve sonrası kültür örnekleri alındı. Hemogram, kreatinin klirensi ve BUN düzeyleri takibi yapıldı. Gentamisin serum düzeyleri tedavinin 1., 5. ve 7. günlerinde İM uygulamadan yarım saat sonra alınan kan örneklerinde doruk, 5. ve 7. günlerde uygulamadan hemen önce

alınan kan örneklerinde çukur düzeylerinin saptanması amacıyla ölçüldü. Ölçüm floresan polarizasyon immunoassay ile yapıldı. Sonuçlar student-t testi ile değerlendirildi.

Sonuçlar

Gentamisin 10 hastaya sinerjist bir antibiyotik ile (genellikle 3. kuşak sefalosporin ile) birlikte verilmişti. Bir hastada klinik yanıt alınmadığından tedavinin 9. gününde gentamisin uygulamasına son verildi. Hiçbir hastada nefrotoksik bulgusu olarak kreatinin klirensinde azalma saptanmadı. Tedavinin 1. gününde ortalama doruk gentamisin düzeyi $4.76 \pm 0.49 \mu\text{g/ml}$, 5. günde $4.85 \pm 0.34 \mu\text{g/ml}$, 7. gün-

Tablo 1. Serum Gentamisin Düzeyleri ($\mu\text{g/ml}$)

Hasta no	Cins	Yaş	Tanı	1. gün		5. gün		7. gün	
				Doruk	Çukur	Doruk	Çukur	Doruk	Çukur
1	E	52	KOAH, pnömöni	6.48	5.68	0.58	6.79	0.86	
2	E	56	KC absesi, E. Coli bakteriyemisi	4.83	4.93	0.30	5.35	0.49	
3	E	45	Bakteriyel peritonit	4.98	6.38	0.33	5.81	0.39	
4	K	37	Üriner infeksiyon	3.77	3.89	0.20	3.89	0.32	
5	K	52	Kolanji	4.17	4.59	0.20	3.27	0.19	
6	K	34	Üriner infeksiyon	4.54	5.11	0.78	4.71	0.92	
7	K	66	Üriner infeksiyon	5.98	5.90	0.36	4.90	0.18	
8	K	24	Peritonit	7.27	6.30	0.09	6.86	0.08	
9	K	45	Bronkopnömoni	2.1	2.95	0.74	4.16	0.65	
10	K	28	Üriner infeksiyon	2.6	4.34	0.68	4.44	0.42	
11	K	56	Bronkopnömoni	5.39	5.16	0.19	4.54	0.20	
12	K	58	Taşlı kolesistit KC tümörü	8.29	5.16	0.73	6.38	1.18	
13	E	64	KOAH, bronkopnömoni	5.02	6.82	0.74	2.97	1.08	
14	K	23	AML, bronkopnömoni	5	4.44	0.18	7.97	0.17	
15	K	45	Üriner infeksiyon	0.97	2.32	0.90	2.61	0.38	

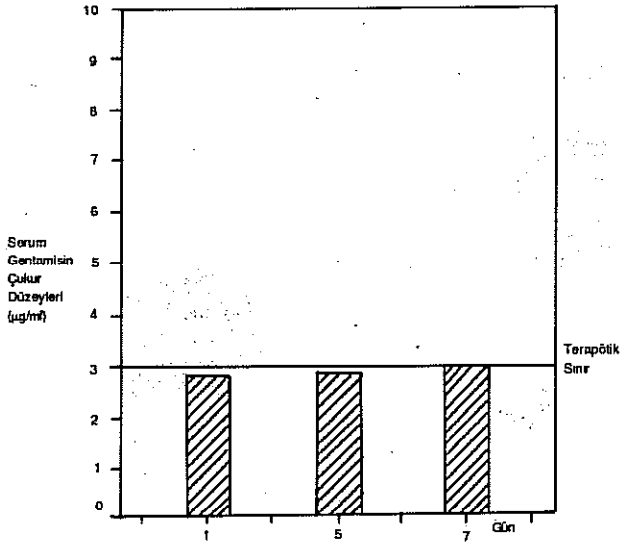
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
ÜSYI: Üst solunum yolu infeksiyonu
AML: Akut miyeloid lösemi

1- İstanbul Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

2- İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

3- İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

4. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde (18-20 Eylül 1990, Diyarbakır) bildirilmiştir.



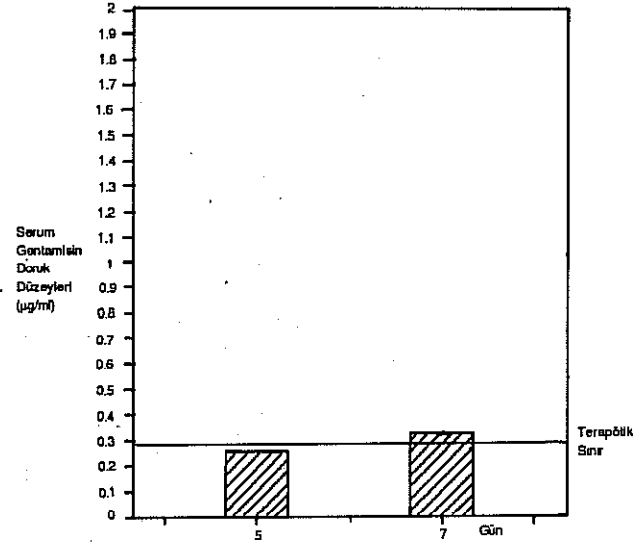
Şekil 1. Gentamisin Tedavisi Sırasında 1., 5., 7. Günlerde Ortalama Serum Gentamisin Doruk Düzeyleri

de $5 \pm 0.08 \mu\text{g/ml}$ olarak saptandı. Bir sonraki dozdan önce alınan kanlarda bakılan çukur düzeyleri 5. günde $0.45 \pm 0.08 \mu\text{g/ml}$, 7. günde $0.56 \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$ idi.

İrdeleme

Gentamisinin terapötik yararlılığı ve toksik etkileri tedavi boyunca gösterdiği serum düzeyleri ile yakından ilgilidir (1,2,4,5,6). Aminoglikozidler Gram-negatif bakterilerin öldürülmesinde konsantrasyona bağımlı uzayan bir postantibiyotik etki göstermektedirler (4). Yüksek serum doruk düzeyleri ile klinik yanıt arasındaki kuvvetli ilişki retrospektif bir çalışma ile gösterilmiştir (7). Terapötik sınır serum gentamisin doruk düzeyleri için $5-10 \mu\text{g/ml}$, çukur düzeyleri için $0.45 - 3 \mu\text{g/ml}$ 'dir (4,8). Bu sınırların üzerindeki değerlerde artan toksisite riski olduğu ileri sürülmüştür. Tedavinin hemen başlarında serum gentamisin doruk düzeylerinin $5 \mu\text{g/ml}$ 'yi aştığı ve terapötik sınırdan yer aldığı vakalarda Gram-negatif infeksiyonun tedavi hızının arttığı bildirilmektedir (9). Bireysel doz gereksiniminin saptanarak serum gentamisin doruk düzeylerinin $8-12 \mu\text{g/ml}$, çukur düzeylerinin $0.5-3 \mu\text{g/ml}$ 'de tutulduğu Gram-negatif enterik çomak sepsislerinde geleneksel tedavi uygulanan hastalara göre % 50 sürvi artışı olduğu gösterilmiştir (10). Çukur konsantrasyonlar da tedavi yanıtı ile yakından ilişkilidir. Uzun süre gentamisinin inhibitör düzeyin altında kalan hastalarda bakteriyemi atak insidensinin arttığı görülmüştür (3).

Çalışmamız sırasında saptadığımız serum gentamisin doruk ve çukur düzeyleri terapötik düzeylerin alt sınırında yer almıştır (Şekil 1 ve 2). Bu düzeylere karşı klinik yanıt alınabilmesini hastaların çoğunda Gram-negatif infeksiyona yönelik sinerjistik bir antibiyotik kullanılmasına bağladık. İzlenen hastalarda serum gentamisin düzeyleri ile tedavi günleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmamız sonucunda ilk injeksiyondan sonraki doruk düzeyinin ve 2. injeksiyondan önceki çukur düzeyinin ölçülmesinin, gentamisinin terapötik etkinliğinin ve güvenilirliğinin izlenmesi açısından pratikte yeterli olacağı sonucuna varılmıştır. Ancak böbrek fonksiyonlarının gerilediği hastalarda ve yaşlılarda biri-



Şekil 2. Gentamisin Tedavisi Sırasında Tedavinin 5. ve 7. Günlerinde Ortalama Serum Gentamisin Çukur Düzeyleri

kim toksisitesinden kaçınmak için daha sık aralıklarla ölçüm yapılması gereklidir.

Sonuç olarak pratik hekimlikte çok sıklıkla $2 \times 80 \text{ mg}$ günlük dozda kullanılan ve yükleme dozu verilmeden uygulanan gentamisinin amaçlanan terapötik düzeylere ulaşmadığı saptanmıştır.

Teşekkür: Bu çalışmada serum gentamisin düzeyi ölçümü için gerekli kitleri sağlayan İbrahim Ethem Ulagay İlaç Firmasına teşekkürlerimizi sunarız.

Kaynaklar

- Hull JH, Saubbi FA. Gentamicin serum concentrations: Pharmacokinetic predictions. *Ann Intern Med* 1976; 85: 183-9
- Lesar TS, Rotschafer JC, Strand LM, Solem LD, Zaske DE. Gentamicin dosing errors with four commonly used nomograms. *JAMA* 1982; 248: 1190-3
- Anderson ET, Young LS, Hewitt WL. Simultaneous antibiotic levels in breakthrough Gram-negative rod bacteremia. *Am J Med* 1976; 61: 493-7
- Craig WA, Vogelman B. The postantibiotic effect. *Ann Intern Med* 1987; 106: 900-2
- Zaske DE, Cippole RJ, Rotschafer JC et al. Gentamicin pharmacokinetics in 1640 patients; method for control of serum concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21: 407-11
- Zaske DE, Shikuma, Tholl DA. Aminoglycosides: A textbook for the clinical application of therapeutic drug monitoring. Abbott. 1977. s. 285-315
- Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycosides therapy: Importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1982; 155: 93-9
- Dahlgren JG, Anderson ET, Hewitt WL. Gentamicin blood levels: A guide to nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1974; 8: 58-62
- Noone P, Parsons TMC, Pattison JR, Slack RCB, Garfield-Dawies D, Hughes K. Experience in monitoring gentamicin therapy during treatment of serious Gram-negative sepsis. *Br Med J* 1974; 1: 477-81
- Zaske DE, Bootman JL, Solem LB, Strate RG. Increased burn patient survival with individualized dosages of gentamicin. *Surgery* 1982; 91: 142-9