

ANTİBİYOTİK YAN ETKİLERİ

Dr Asım ÜLÇAY- 17 Mart 2015
KLİNİK

Anamnez

- ❑ M.A, 60 yaş, Kadın
- ❑ Acil servis müracat

- ❑ Ateş

- ❑ Bulantı

- ❑ Kusma

- ❑ Öksürük

3 gün

Dış Merkez- Amoksisilin-klavunat

Anamnez

- Özgeçmiş
 - ▣ Kilo kaybı (Son1 ayda 5 kg)
- Soygeçmiş

Fizik Muayene

- Genel durum: Orta-iyi
- Vital bulgular:
 - ▣ Ateş:39 °C, Nb:84vuru/dk, TA:125/77 mm/Hg, SS:15/dk
- Fizik muayene:
 - ▣ Sol AC bazalde AC seslerinde kabalaşma
 - ▣ Diğer sistem muayeneleri tabii

Laboratuvar Bulgular

Tarih	BK	Hgb	PMNL(%)	Lenfo(%)	Sedim	CRP
10.07.13	6.47	12.2	71	20	61	178
11.07.13	5.19	12.0			72	140

Laboratuvar Bulgular

Tarih	AKŞ	Üre	Cre	AST	ALT
10.07.13	108	11	0.76	58	89
11.07.13	131	11	0.82	34	70

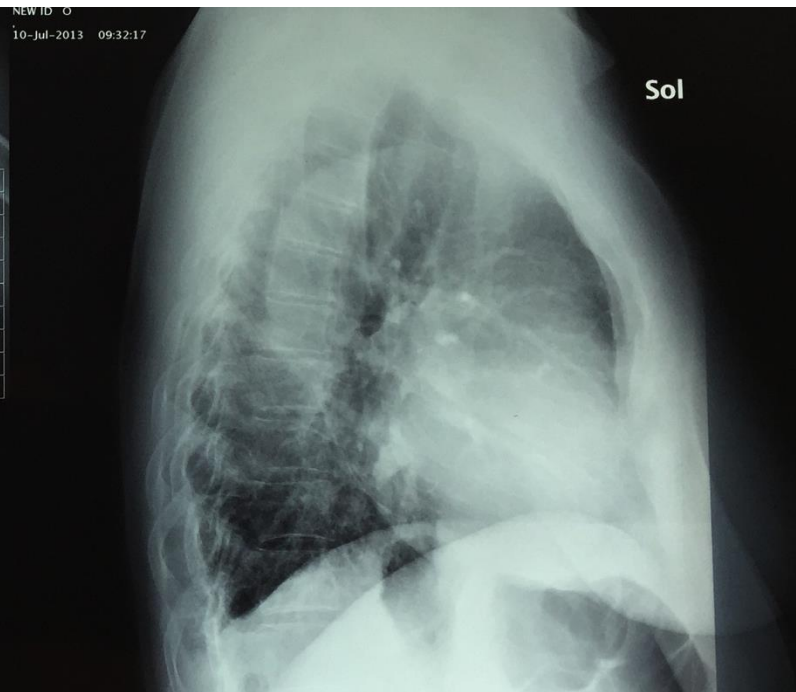
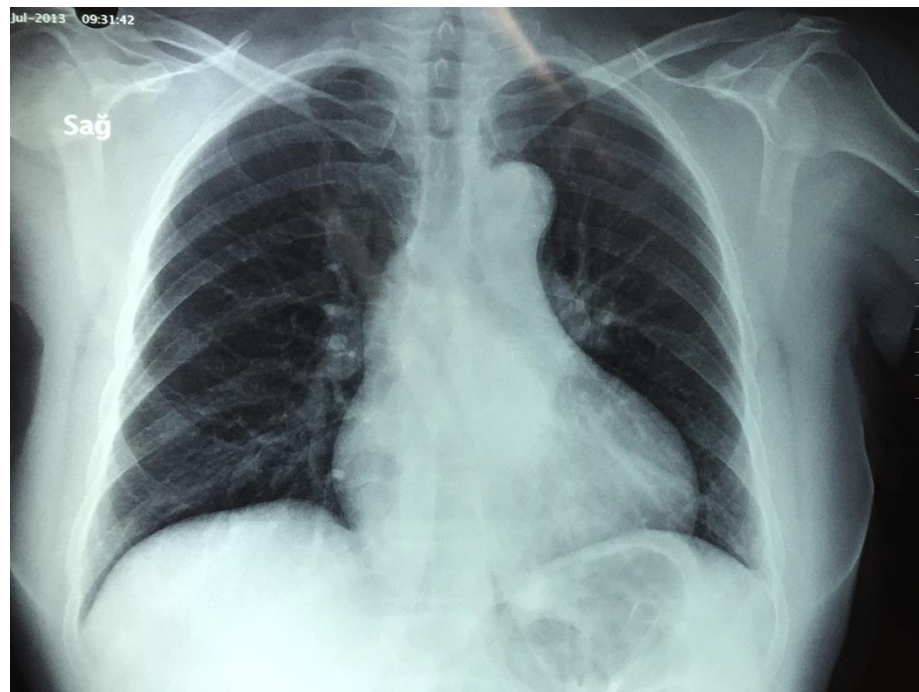
Laboratuvar Bulgular

- ❑ Hemokültür
- ❑ İdrar kültür
- ❑ Boğaz kültür

Laboratuvar Bulgular

- T. idrar;1-2 bk ve (++) Eritrosit gözlendi
(Prot:negatif, Bil:Negatif, Üro:Normal)

Rie grafi



Laboratuvar Bulgular

- RF: Negatif
- Rose Bengal ve Wright Aglutinasyon: negatif
- HBsAg: Negatif, AntiHCV: Negatif, Anti HIV: Negatif
- Ferritin: 347 (4.63-204), Fibrinojen: 447 (200-400)
- AFP:1.8 (1.09-8.04) CA-125: 8.7 (0-35) CA-19.9:35.1 (0-37) CEA:5.4 (0-5)

Toraks CT



Toraks CT



Toraks CT

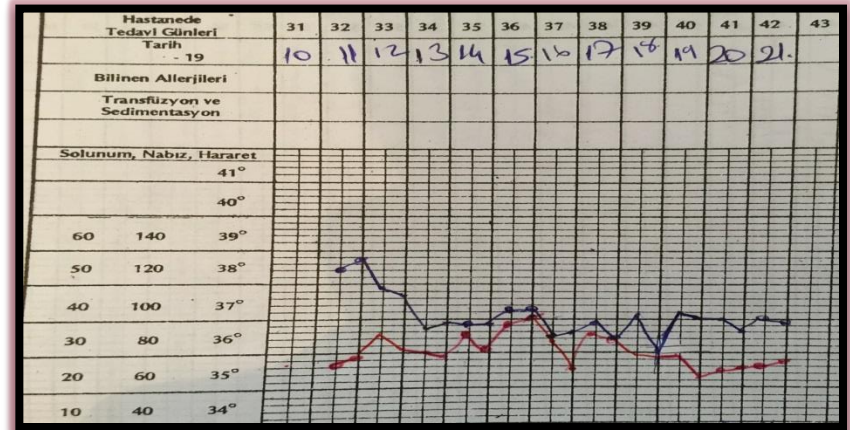


Laboratuvar Bulgular

- ❑ Soğuk aglutinin titre tayini: Negatif
- ❑ Mycoplasma pneumonia IgG (ELISA):2.4 (Pozitif)
- ❑ Mycoplasma pneumonia IgM (ELISA):1.07 (Grayzone)
- ❑ İdrar Legionella pneumophila antijeni: Negatif

Tedavi

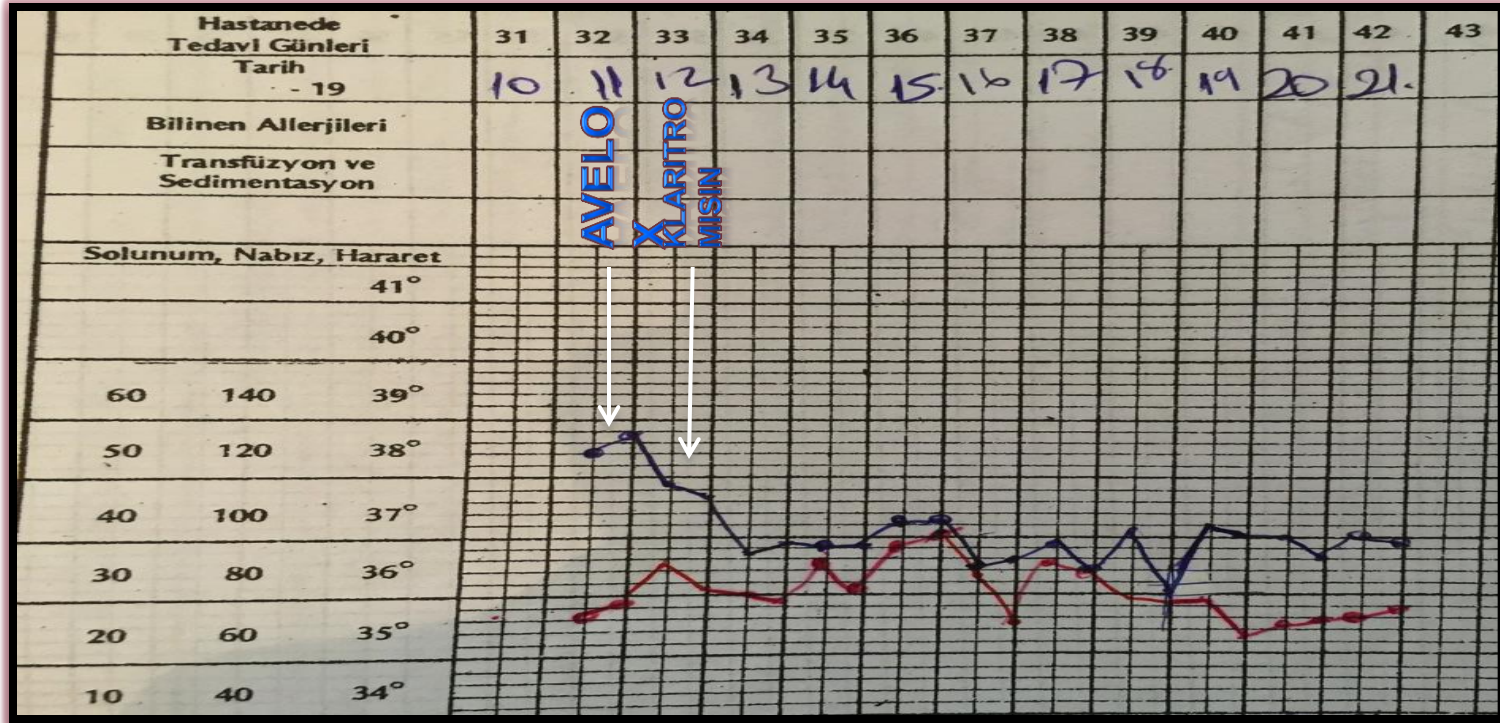
- Moksifloksasin 400 mg İV
- Tedavinin 2. gününde klinik iyileşme
 - ▣ Ateş ve solunum bulguları geriledi



Takip

- Tedavinin 2. dozu (1 saat sonra)
 - ▣ Apatik davranışlar
 - ▣ Aile bireylerini tanımama
 - ▣ Anlamsız konuşma
 - ▣ Görsel halusinasyon

Tedavi



Laboratuvar Bulgular

Tarih	BK	Hgb	PMNL(%)	Lenfo(%)	Sedim	CRP
10.07.13	6.47	12.2	71	20	61	178
11.07.13	5.19	12.0			72	140
12.07.13	6.23	13.4	55	35	74	85
15.07.13	7.83	13.6			103	
17.07.13	8.01	13.1	65	35	52	
22.07.13	5.15	12	52	37	38	5

Laboratuvar Bulgular

Tarih	AKŞ	Üre	Cre	AST	ALT
10.07.13	108	11	0.76	58	89
11.07.13	131	11	0.82	34	70
12.07.13	106	20	0.88	46	74
15.07.13	107	37	0.95	28	38
17.07.13	105	32	0.77	27	29
22.07.13	95	28	0.71	20	21

Konsültasyon

- Psikiyatri..... Delirium
- Nöroloji..... EEG, Beyin MR, BOS incelemesi
 - ▣ Beyin MR: Difüzyon MR normal bulgular
 - ▣ EEG normal bulgular (hasta uyumsuzluğu nedeniyle optimal değerlendirme olmadı)
M pneumonia IgG (ELISA): Negatif (0.05)
 - ▣ BOS inceleme:
M pneumonia IgM (ELISA): Negatif (0.08)
 - Renksiz, Berrak, Pandy: Neg, Hücre: Saptanmadı

Naranjo algorithm

Table. The Naranjo Algorithm

To assess the adverse drug reaction, please answer the following and give pertinent score.				
Question	Yes	No	Do Not Know	Score
1. Are there previous conclusive reports on this reaction?	+1	0	0	+1
2. Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	+2	-1	0	+2
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered?	+1	0	0	+1
4. Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered?	+2	-1	0	
5. Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	-1	+2	0	+2
6. Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	+1	0	
7. Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	+1	0	0	
8. Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?	+1	0	0	
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?	+1	0	0	
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1	0	0	

Scoring

- ≥ 9 = definite ADR
- 5-8 = probable ADR
- 1-4 = possible ADR
- 0 = doubtful ADR

Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30:239-245. Reprinted with permission.

Delirium

- ❑ Delirium: akut konfüzyonel durum
- ❑ Bir semptom kompleksidir
- ❑ Tanı klinik deneyime dayanır
- ❑ Tedavi edilmez ise letal olabilir, sekel bırakır

DSM- IV-TR'de deliryum tanımı

- a. Dikkati bir konu üzerinde odaklama, sürdürme ya da yeni bir konuya kaydırma yetisinde azalma ile giden bilinç bozukluğu olması (yani çevrede olup bitenin farkında olma düzeyinin azalması),
- b. Daha önceden var olan, yerleşik ya da gelişen demans ile açıklanamayan algı bozukluğunun ortaya çıkması ya da bilişsel değişiklik (bellek, yönelim, dil bozukluğu gibi) olması,
- c. Bozukluğun kısa bir süre içinde gelişmesi (genellikle saatler ya da günler içinde) ve gidiş içinde dalgalanma eğilimi özelliği taşıması,
- d. Öykü fizik muayene ya da laboratuvar bulgularından elde edilen verilerde bu bozukluğun genel tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı olduğuna ilişkin kanıtların olması.

Delirium

- Kognitif semptomlar
 - ▣ Dikkat eksikliği
 - ▣ Hafıza kaybı
 - ▣ Oryantasyon kaybı
- Davranış semptomları
 - ▣ Ajitasyon veya hipoaktivite
 - ▣ Sağlık Bakımına direnç
 - ▣ Uyku bozuklukları
- Psikiyatrik semptomlar
 - ▣ Paranoya, delüzyon
 - ▣ Halusinasyon (sıklıkla görsel), ilüzyon
 - ▣ Duygudurum değişiklikleri

Common causes of delirium and confusional states

Drugs and toxins
Prescription medications (eg, opioids, sedative-hypnotics, antipsychotics, lithium, skeletal muscle relaxers, polypharmacy)
Non-prescription medications (eg, antihistamines)
Drugs of abuse (eg, ethanol, heroin, hallucinogens, nonmedicinal use of prescription medications)
Withdrawal states (eg, ethanol, benzodiazepines)
Medication side effects (eg, hyperammonemia from valproic acid, confusion from quinolones, serotonin syndrome)
Poisons:
Atypical alcohols (ethylene glycol, methanol)
Inhaled toxins (carbon monoxide, cyanide, hydrogen sulfide)
Plant-derived (eg, Jimson weed, Salvia)
Infections
Sepsis
Systemic infections; fever-related delirium
Metabolic derangements
Electrolyte disturbance (elevated or depressed): sodium, calcium, magnesium, phosphate
Endocrine disturbance (depressed or increased): thyroid, parathyroid, pancreas, pituitary, adrenal
Hypercarbia
Hyperglycemia and hypoglycemia
Hyperosmolar and hyposmolar states
Hypoxemia
Inborn errors of metabolism: porphyria, Wilson's disease, etc.
Nutritional: Wernicke's encephalopathy, vitamin B12 deficiency, possibly folate and niacin deficiencies
Brain disorders
CNS infections: encephalitis, meningitis, brain or epidural abscess
Epileptic seizures, especially nonconvulsive status epilepticus*
Head injury*
Hypertensive encephalopathy
Psychiatric disorders*
Systemic organ failure
Cardiac failure
Hematologic: thrombocytosis, hypereosinophilia, leukemic blast cell crisis, polycythemia
Liver failure: acute, chronic
Pulmonary disease, including hypercarbia and hypoxemia
Renal failure: acute, chronic
Physical disorders
Burns
Electrocution
Hyperthermia
Hypothermia
Trauma: with systemic inflammatory response syndrome, *head injury, fat embolism

* Disorders that, while not truly systemic or "medical", may produce the clinical picture of delirium or confusional state in all other aspects.

Delirium

- SSS kalıcı hasar riski nedeniyle hızlı tanımlanmalı
 - ▣ Wernicke ensefalopatisi
 - ▣ Hipoksi
 - ▣ Hipoglisemi
 - ▣ Hipertansif ensefalopati
 - ▣ Intraserebral hemoraji
 - ▣ Menenjit/ensefalit
 - ▣ Poisoning/medications

Etiyoloji-“ I WATCH DEATH “

- **I = Infection**
- **W = Withdrawal**
- **A = Acute Metabolic**
- **T = Trauma**
- **C = CNS Pathology**
- **H = Hypoxia**
- **D = Deficiencies**
(especially vitamin)
- **E = Endocrinopathies**
- **A = Acute Vascular**
- **T = Toxins**
- **H = Heavy metals**

Tanı

- Klinik
- Laboratuvar
- EEG: yaygın yavaşlama, yaygın aksama

Laboratuvar

□ Standart

- ▣ Kan biyokimyası
- ▣ Tam kan sayımı, periferik yayma
- ▣ Tiroid fonksiyon testleri
- ▣ Sifiliz seroloji, Anti-HIV
- ▣ İdrar analizi,
- ▣ EKG
- ▣ EEG
- ▣ Kan ve idrar ilaç tarama

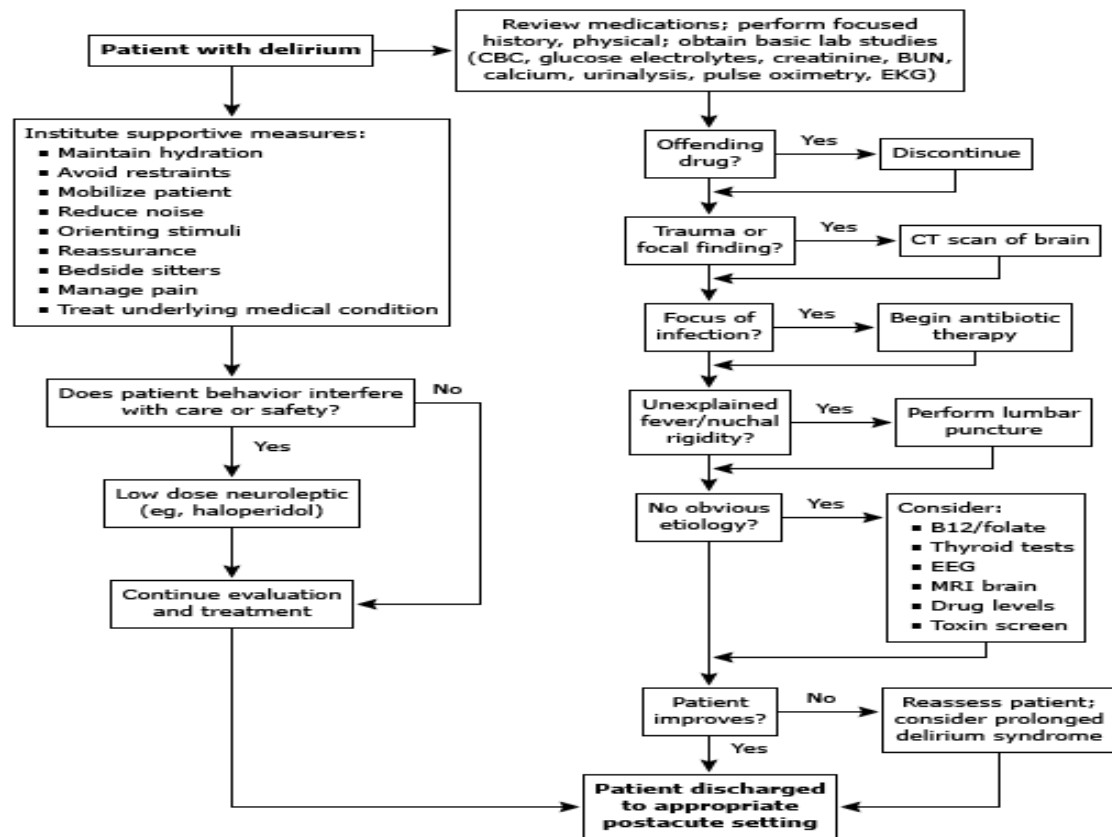
□ Endike ise

- ▣ Kan, idrar, BOS kültür
- ▣ Folat, B12 kons.
- ▣ Beyin BT veya Beyin MR
- ▣ LP ve BOS incelemesi

Tedavi hedefleri

1. Deliryuma neden olan durumu belirleyip tedavi etmek
2. Hasta yakınları ve tedavi ekibine bilgi vererek hastanın güvenliğini sağlamak
3. Deliryum belirtilerini tedavi etmek

Assessment and management of patient with delirium



CT: computed tomography; EEG: electroencephalogram; MRI: magnetic resonance imaging.

Farmakoterapi

Risperidon = Haloperidol = Olanzapin

DISCUSSION

Meta-analysis was possible only in comparing the results of risperidone v haloperidol on delirium ([Han 2004](#)) and olanzapine v haloperidol on delirium ([Hu 2004](#)). These results (See Comparisons and data) showed no significant difference in the overall effect on delirium of olanzapine or risperidone, compared with haloperidol (OR 0.63; 95% CI 0.29 - 1.38; $p = 0.25$).

Antipsychotics for delirium (Review)

Loneragan E, Britton AM, Luxenberg J



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Drugs believed to cause or prolong delirium or confusional states*

Analgesics Nonsteroidal anti-inflammatory agents Opioids (especially meperidine) Antibiotics and antivirals Acyclovir Aminoglycosides Amphotericin B Antimalarials Cephalosporins Cycloserine Fluoroquinolones Isoniazid Interferon Linezolid Macrolides Metronidazole Nalidixic acid Penicillins Rifampin Sulfonamides Anticholinergics Atropine Benztropine Diphenhydramine Scopolamine Trihexyphenidyl Anticonvulsants Carbamazepine Levetiracetam Phenytoin Valproate Vigabatrin Antidepressants Mirtazapine Selective serotonin reuptake inhibitors Tricyclic antidepressants Cardiovascular and hypertension drugs Antiarrhythmics Beta blockers Clonidine Digoxin Diuretics Methyldopa	Corticosteroids Dopamine agonists Amantadine Bromocriptine Levodopa Pergolide Pramipexole Ropinirole Gastrointestinal agents Antiemetics Antispasmodics Histamine-2 receptor blockers Loperamide Herbal preparations Atropa belladonna extract Henbane Mandrake Jimson weed St. John's Wort Valerian Hypoglycemics Hypnotics and sedatives Barbiturates Benzodiazepines Muscle relaxants Baclofen Cyclobenzaprine Other CNS-active agents Disulfiram Cholinesterase inhibitors (eg, donepezil) Interleukin-2 Lithium Phenothiazines
---	---

* Not exhaustive, all medications should be considered.

Antimikrobiyaller psikiyatrik yan etki

Antimikrobiyal	Yan etki
Antimalaryal (Mefloquin,klorokin)	Sekonder psikoz, depersonilazasyon,anksiyete ve mani
Gentamisin	Nadir sekonder psikoz
İzoniazid	Sekonder mani
Rifampisin	Panik atak akut alevlenme
TMP-SMX	Panik atak akut alevlenme
Penisilin	Mani (antibiomania)

Kinolonlar

- DNA gyrase
- Topoizomerez IV inhibisyonu
 - Temafloksasin..... (İdiyosenkratik rx)
 - Trovafloksasin..... (Hepatotoksisite)
 - Grepafloksasin.....(QT interval)
 - Clinafloksasin.....(Fototoksisite)
 - Gatifloksasin.....(Glisemi reg)



Dünya
pazarlarından
çekildi

Kinolonlar

- 7. Pozisyon beyin GABA reseptör bağlanma aktivitesi
- 1. ve 7. pozisyon ilaç etkinliği, farmakokinetiği ve teofilin ile etkileşim, SSS yan etkilerinden sorumlu

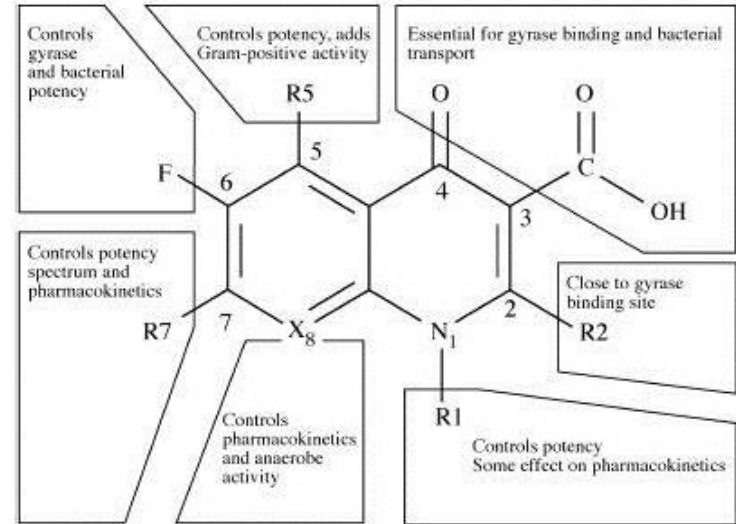
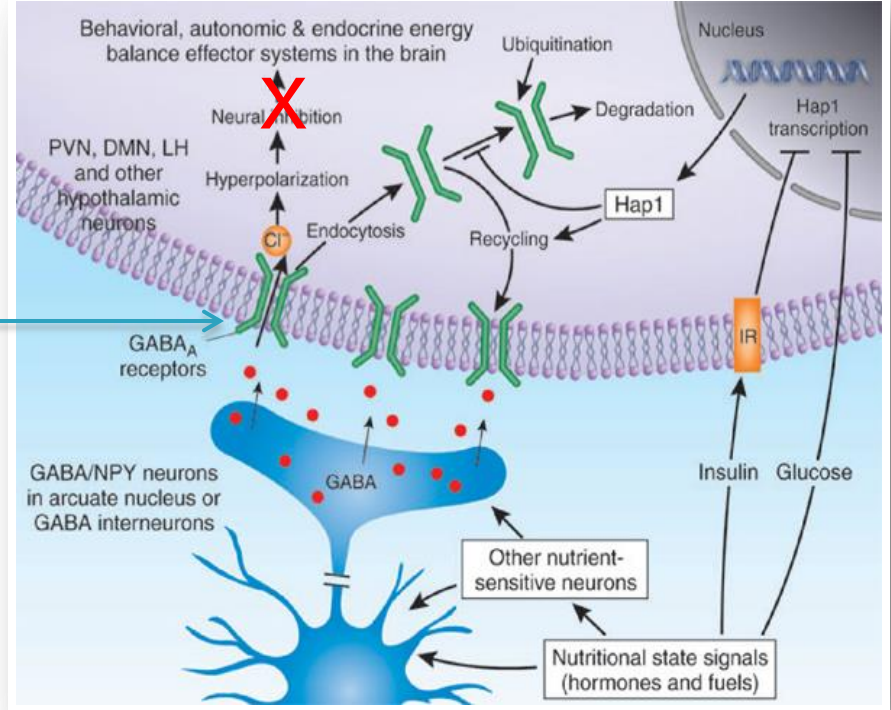


Figure 1. Structure Activity Relationship of the Fluoroquinolones.

Kinolonlar-SSS yan etki

Kinolon
bağlanması

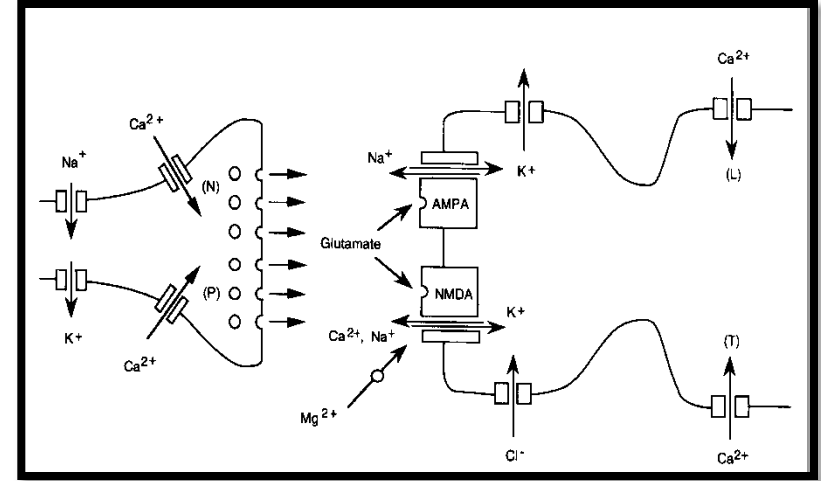
GABAergic inhibisyon
ortadan kalkar



Kinolonlar-SSS yan etki

Dopamin reseptörleri ve
NMDA glutamat reseptörlerine agonist
etki

İntestinal florada D-Alanin üretimini
baskılayarak NMDA reseptör
fonksiyonu değişimi



Kinolonlar-SSS yan etki

- ❑ Kan beyin bariyerini geçişi yan etki sıklığı ve şiddeti için en önemli faktör.
- ❑ Kinolonlar genel olarak düşük lipofilik özelliğe sahip.
- ❑ Ofloksasin ve lomefloksasin, aktif transport ile beyin dokusundan kana geçişleri sağlanır.

Kinolon	Sistemlere göre yan etkileri					Farmakokinetik özellikleri
	GİS sistem	SSS	Deri	Hepatik	Kas/iskelet	
Sipro	++/++++	+	0/+	+	0/+	Meninksler inflame değil ise plazma konsantrasyonu %10 kadarı BOS dağılır
Levo	+/+++++	+	0/+	+	0/+	BOS penetrasyonu sınırlı
Moksi	+/+++++	+/+++++	++	NA	NA	Hayvan çalışmaları BOS dağılımı iyi
Ofloksasin	++	++	0/+	+	0/+	İnflame meninkslerde dağılım iyi

Kinolonlar-SSS yan etki

- Nöropsikiyatrik yan etkiler bu ilaç grubunun en sık rastlanan 2. yan etkisi

Baş dönmesi

Deliryum

Baş ağrısı

Ajitasyon

İnsomnia

Konfüzyon

Somnolans

Psikoz

Konvulzyon

Quinolones

Review of Psychiatric and Neurological Adverse Reactions

Ana M. Tomé and Augusto Filipe

145 olguyu içeren bir review

Yan etki sıklığı: Hospitalize olan ve olmayan arasında farklılık yok

%49 ciddi

%2.8 fatal

%19.7 uzamış hospitalizasyon

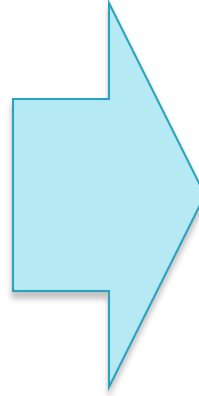
%77.5 hospitalizasyon

Katkı sağlayan faktörler

- ❑ Epilepsi anamnezi
- ❑ Elektrolit bozukluğu (Na düzeyi, Hipomagnezemi)
- ❑ Birlikte kullanılan ilaçlar
- ❑ Hepatik/ Renal yetmezlik
- ❑ İleri yaş
- ❑ Yüksek doz

Birlikte ilaç kullanımı

- ❑ Teofilin
- ❑ NSAİ
 - ▣ İndomethasin
 - ▣ İbuprofen
 - ▣ Aspirin



Konvülsüyon

Delirium

Mania

Halusinasyon

18 MART

ŞEHİTLERİ ANMA GÜNÜ

GERİYE
DÖNMEYİ
ASLA
DÜŞÜNMEDİLER



Türk Silahlı Kuvvetleri