

Antibiyotiklerin Yan Etkileri

UZM.DR.ALTAN GÖKGÖZ (20.11.2015)

Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi



Antibiyotiklere Bağlı Karaciğer Toksisitesiyle Seyreden Bir Olgunun İrdelenmesi



OLGU

➡ İ.Ş.

➡ 42 yaş

➡ Erkek



OLGU şikayet

- ➡ Ateş yüksekliği
- ➡ Testiküler bölgede kızarıklık, hassasiyet, ısı artışı, şişlik
- ➡ Gece terlemesi
- ➡ Halsizlik, bitkinlik

OLGU

anamnez

- Dış merkezdeki bir sağlık kuruluşuna başvurmadan yaklaşık 2 hafta önce
- Halsizlik, gece terlemesi, ateş yüksekliği
- Tetkiklerde brucella rose bengal **pozitif** ve wright aglütinasyon testi **1/1280**
- Tanı akut bruselloz
- Tedavi streptomisin 1 gr/gün im, rifampisin 600 mg/gün ve doksisisiklin 200 mg/gün



OLGU

anamnez

- Şikayetlerine testiküler bölgede şişlik, kızarıklık, ısı artışı, hassasiyet eklenmiş
- **Öntanı:** akut epididimo-orşit tutulumu ile seyreden bruselloz
- Mevcut tedavisinin devamı ve ileri tetkik için yatırıldı



OLGU

özgeçmiş-soygeçmiş

- ➡ Hayvancılıkla uğraşıyor
- ➡ Kırsal bölgede yaşıyor
- ➡ Taze peynir yeme ve küçükbaş hayvanlar ile temas öyküsü var
- ➡ Ek hastalık veya kronik hastalık öyküsü yok
- ➡ Soygeçmişte özellik yok



OLGU

fizik muayene

- Testiküler bölgede yaygın şişlik, kızarıklık, hassasiyet, ısı artışı (sağ tarafta daha belirgin)
- Fizik muayenesinde ek pozitif patolojik bulgu yok

OLGU- laboratuvar (başvuru)

Lökosit sayısı: 6270 /mm ³ *	AST: 36 U/l	Albumin: 3,92 mg/dl
HGB: 11.82 mg/dl	ALT: 35 U/l	Crp: 11,6 mg/dl
HCT: 39.5	GGT: 96 U/l	Sedimentasyon: 74 mm/s
MCV: 71	Total bil. : 0,45 mg/dl	Rose Bengal: pozitif
Trombosit sayısı: 227000/mm ³	Total protein: 7,53 mg/dl	WRIGHT aglutinasyon: 1/1280

*Lökosit formülü: % 48 polimorfonükleer lökosit, % 43 lenfosit %10 monosit



OLGU

radyolojik görüntüleme

➡ skrotal USG (başvurusunda) raporunda:

‘ Sağ epididim boyutları artmıştır, parankimi heterojendir. Sağ testis ve epididim ve vaskülarite artmıştır. Sağ epididimo-orşit olarak değerlendirildi’



OLGU

tedavi-takip

- Takibinde üroloji ile epididimo-orşit açısından konsültasyon (operasyon?? ek öneri?)
- Öneri: Antibiyotik tedavinin devamı-skortal elavasyon
- Streptomisin+doksisiklin+rifampisin tedavisine devam



OLGU

tedavi-takip

- Takibinin 5. gününde testiküler şikayetler dahil olmak üzere bütün şikayetleri geriledi
- Yeni meydana gelen:
karın ağrısı ve bulantı

OLGU

tedavi-takip

► Bu hastada karaciğer enzim yüksekliğinin nedeni olarak neyi düşünür ve ne yapardınız???

Brusella hepatit???

Araya giren başka bir infeksiyon?

Batın içi bir olay (kolesistit? pankreatit?)

İlaç yan etkisi?

OLGU

tedavi-takip

AST: 273 U/l	T.BİL: 0,53 mg/dl	Amilaz: 92 mg/dl	Anti-HBs: negatif
ALT: 409 U/l	PTZ: 12 sn	Lipaz: 58 mg/dl	Anti-HCV: negatif
GGT: 314 U/l	APTZ: 35 sn	CPK: 47 mg/dl	Anti-HIV: negatif
ALP: 50 U/l	INR:1,15	HBsAg: negatif	Anti-HAV IgG: pozitif

LABORATUVAR: (5.GÜN)

OLGU

tedavi-takip

- Tüm batın USG: Normal olarak raporlandı
- Wbc: 6670 /mm³ (pnl: %49 , lenfomonosit: % 50 eozinofil: % 1)
- Fizik muayenesinde ve sistem sorgusunda başka bir infeksiyon odağını düşündürecek bulgusu ve şikayeti yok
- Testiküler bölgedeki şişlik ısı artışı kızarıklıkta azalma mevcut



OLGU

tedavi-takip

- ➡ ilaç yan etkisi
- ➡ Hangisini keselim?
- ➡ Hangisi en fazla karaciğere toksik?
- ➡ Brusella türlerine hangisi en etkili rejim?



OLGU

tedavi takip

- Rifampisin kesildi ve streptomisin + doksisisiklin devam
- Destek tedavi (uygun sıvı ve asetilsistein tedavisi)
- Takibinde bulantı ve karın ağrısı şikayeti geriledi
- AST, ALT, GGT değerleri 3. gününde geriledi (6. gün hepsi normal aralıkta)



OLGU

tedavi takip

- ➡ Toplam streptomisin tedavisi 21 gün
- ➡ Doksisiklin ve TMP-SMX olarak toplam tedavi 8 hafta planlandı
- ➡ Kontrollerinde ek şikayet yok (halen takibimizde)

Antibiyotiklerin Karaciğer Toksisitesi

Sunum planı:

- Tanım
- Karaciğerde metabolize olan /atılan antibiyotikler
- Antibiyotiklerin karaciğer toksisitesi
- Hepatotoksik antibiyotikler

Antibiyotiklerin Karaciğer Toksisitesi

► Tanım :

DSÖ'ne göre bir maddenin ilaç amacına uygun biçimde profilaksi, tanı ya da tedavi amacıyla kullanıldığı dozlarda ortaya çıkan zararlı reaksiyon

FDA'ya göre bir ilacın kullanımı ile ortaya çıkan ilaca bağlı olduğu düşünölsün, düşünölmesin, her türlü yan etki, incinme, toksik etki, aşırı duyarlık reaksiyonu veya beklenen farmakolojik etkilerinin belirgin bir biçimde yok olmasıdır



TANIM

İstenmeyen etkiler (klinik açıdan önemli olan)

Tip A reaksiyon

Tip B reaksiyon

(*Tip C-D-E-F-G)

* Türkiye Farmakoviljan Merkezi'nden ayrıntılı tanımlara ulaşılabilir

TANIM

TİP A REAKSİYONLARININ ÖZELLİKLERİ

Doza bağımlı (doz azaltılırsa etki azalır)

Yaygın

Alışılmışın dışında duyarlı bireylerde görülürler

Şiddetli değil

Tedavinin başında (ilk dozda) görülebilir

Ölüme sebebiyet nadirdir

Öngörülebilirler

TANIM

TİP B REAKSİYONLARIN ÖZELLİKLERİ

Doza bağımlı değil (doz azaltılınca etkinin ortadan kalması olmaz)

Nadir görülür

Farklı heterojen reaksiyonlar (karmaşık)

Şiddetli

Etkileri hemen ortaya çıkmayabilir (yıllar sonra)

Ölüm nadir değildir

Öngörülemez

Karaciğerde Metabolize Olan/ Atılan Antibiyotikler

➡ Antibiyotiklerin eliminasyonu

1. Biyotransformasyon>>> metabolitler
2. Safrayla değişmeden atılım

LİPOFİLİK ANTİBİYOTİKLER

- Makrolidler
- Florokinolonlar
- Tetrasiklinler
- Kloramfenikol
- Rifampin
- Linezolid



- Geniş dağılım hacmi
- Hücre içi patojenlere yüksek etkinlik
- Sıklıkla karaciğerde metabolize

Antibiyotiklerin Karaciğer Toksisitesi

- ➡ Karaciğer hücre hasarı (hepatosellüler)
- ➡ Kolestatik etki
- ➡ İzole aminotransferaz yüksekliği
- ➡ Karaciğer yağlanması
- ➡ Hepatit gelişimi : akut ➡ kronik
- ➡ Karma

Karaciğer hücre hasarı	Kolestatik etki	Aminotransferazlarda yükselme(izole)	Karaciğer yağlanması	Hepatit
Ampisilin Kloramfenikol Klindamisin Sülfonamidler Kotrimoksazol Nitrofurantoin INH PAS PZA RİF Etionamid	Eritromisin Sefalosporinler Kotrimoksazol Amoksisilin+kla vulanik asit Kloksasilin Nitrofurantoin	Amoksisilin Karbenesilin	Tetrasiklin Antimon bileşikleri	Sulfonamidler Nitrofurantoin

Antibiyotiklerin Karaciğer Toksisitesi

- Bir çok antibiyotik hepatotoksik etkili
- İlaç tedavisinin kesilmesini gerektirecek ölçüde toksisite sık değil
- İleri yaş, alkolizm ve mevcut karaciğer hastalığı gibi durumlar hepatotoksisite riski ↑

Antibiyotiklerin Karaciğer Toksisitesi

- ➡ Karaciğer hücre hasarı (hepatosellüler)
ALT normalin üst sınırı > 2 kat
- ➡ Kolestatik etki
ALP normalin üst sınırı > 2 kat
- ➡ Karma (her iki durumun aynı anda olması)

Antibiyotiklerin Karaciğer Toksisitesi

Karaciğer hasarı ve yetmezliği ile ilişkili semptomu (**sarılık, şuur değişikliği vs**) bulunmayan hastalarda normal ALT üst değerinin **5-8 katlık** artışına kadar tedavinin kesilmeyebilir

Hem hepatosellüler hem de kolestatik karaciğer hasarında ilacın kesilmesi için

- Bilirubin düzeylerinde 2-3 katlık artış
- INR değerinde 1.5 katlık uzama

Antibiyotiklerin Karaciğer Toksisitesi

- Antituberküloz ilaçlardan olan rifampisin hepatotoksisite görülme oranı birçok meta-analizde % 1-1,5 (<izoniyazid ve prazinamid)
- Birçok antibiyotiğin karaciğer toksisite yapma mekanizması bilinmemekte
- Doz ilişkili toksisite ve ilaca karşı aşırı duyarlılık üzerinde durulmakta
- Rifampisin oksidan-antioksidan mekanizmanın bozulması sonucu: **oksidatif hasar**

Antibiyotiklerin Karaciğer Toksisitesi

- Antibiyotikler için hepatotoksisite yapma riskini artıran durumlar nelerdir?
 - İleri yaş
 - HIV enfeksiyonu
 - Kronik B Hepatiti
 - Kronik C Hepatiti
 - Malnütrisyon
 - Alkolizm

Antibiyotiklerin Karaciğer Toksisitesi

Antibiyotiklerin yan etkilerinin görülme sıklığı nedir??

- Amerika'da ilaç yan etkisi % 6-7 olup ciddi yan etki oranı % 0-32
- Avusturya'daki bir çalışmada ilaç yan etki görülme sıklığı % 5-6 ve yılda 5000 ölüm
- Ciddi yan etki görülme sıklığı % 1-4
- Hastanede uzun süreli yatarak antibiyotik alma sonucu yan etki görülme ortalaması: %3

Antibiyotiklerin Karaciğer Toksisitesi

- Bu çalışmada antibiyotik kullanım sonucu gelişen hepatotoksisite sonucu hastaların ciddi karaciğer yetmezliği görülmüş ve % 20 sinde karaciğer transplantasyonuna gitmiş
- ICD-AM (***International Classification of Diseases 10th Revision Australian Modification***) sisteminde ilaç yan etkisi Y 40-59 aralığında kodlanıyor
- Çalışma sonucu: İlaçların yan etkileri/ antibiyotik ciddi yan etkileri konusunda yeterli çalışma yok
- Veri toplama ve yan etki bildirimleri yetersiz

Antibiyotiklerin Karaciğer Toksisitesi

Bizde durum nedir?

İlaç yan etkisi görüldüğünde ne yapıyoruz?
(Ülkemizde)

- Advers etki bildirim formu (Sağlık Bakanlığı'nın hazırlamış olduğu)
- Forma nereden ulaşırız? Kalite Kontrol Birimi
- TÜFAM (Türkiye Farmakovijilans Merkezi) bilgiler ulaştırılır

Antibiyotiklerin Karaciğer Toksisitesi

- TÜFAM: Ülkemizde advers etkilerin toplanması, incelenmesi ve değerlendirilmesi
- 1985 yılında Türk İlaç Advers Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezi (TADMER) adıyla göreve başlayan birimin adı 2005 yılında TÜFAM
- TÜFAM, 1987 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Uluslararası İlaç İzleme İşbirliği Merkezi'nin 27. üyesi

Antibiyotiklerin Karaciğer Toksisitesi

- İlgili birimler(eczacı/farmakoloji sorumlusu) ilaç advers etkiyi ilaç prospektüsünde belirtilen yan etkiler haricinde görülen beklenmedik etkiler olarak tanımlamakta ve bunları TÜFAM' a bildirmekte
- Türkiye verileri 2014 ???

Antibiyotik Yan Etkisi İle Mücadelede Yanıt Bekleyen Sorularımız Neler?

- İlaç advers/beklenmedik etki tanımı ayrımı düzgün yapılabiliyor mu?
- Hangi hastaları bildireceğiz?
- İlaç yan etki moniterizasyonu
- Bildirimler yapılması gerektiği gibi yapılıyor mu? Yoksa göz ardı mı ediyor?

Tüm bu anlatıklararımdan yola çıkarak belki de tartışmamız için bizi bekleyen önemli bir konu daha vardır! diye düşünüyorum
Başlık önerim:

Günü Kurtarma Telaşının Sağliğıımız Üzerine Toksisitesi

Almamız gereken daha çok yolumuz, düzeltmemiz gereken çok eksikimiz var!!!

sabrınız için teşekkürler