



ANTİBİYOTİKLERİN YAN ETKİLERİ ve YÖNETİMİ

Uzm. Dr. Pelin ADAR

SBÜ İzmir Tepecik EAH

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

21 Şubat 2019

Advers Etki Tanımı

- **Dünya Sağlık Örgütü'ne göre;**
 - Bir maddenin ilaç amacına uygun biçimde profilaksi, tanı ya da tedavi amacıyla kullanıldığı dozlarda ortaya çıkan hedeflenmemiş ve zararlı etkiler
- **FDA (Food And Drug Administration; Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu)'e 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 olması

Farmakovijilans

- Advers reaksiyonların ve ilaçla ilgili diğer sorunların tespit edilmesi, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesi ile ilgili bilim ve faaliyetlerdir
- **1965**-Advers reaksiyonların izlenme ihtiyacı hissedildi
- **1966-1967-1970**-DSÖ Uluslararası İlaç Monitörizasyon Programı oluşturuldu
- **2016**-151 ülke programın parçası olmuştur ve 123 ülke tıbbi ürünlerle ilgili advers reaksiyon raporlarını DSÖ global veritabanına sunmaktadır



Anasayfa / İlaç

Farmakovijilans

Genel Bilgiler

[1. Sağlık Mesleği Mensupları için Bilgiler](#)[2. Hastalar için Bilgiler](#)[3. Farmakovijilans Sözlüğü](#)[4. Farmakovijilans İrtibat Noktaları](#)[5. Eğitim ve Toplantılar](#)[6. İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzları](#)[7. Önemli Tıbbi Olay Listesi](#)

İlaçların güvenli bir şekilde kullanımlarının sağlanması amacıyla advers reaksiyonların ve yarar/risk dengelerinin sistematik bir şekilde izlenmesi, bu hususta bilgi toplanması, kayıt altına alınması, değerlendirilmesi, arşivlenmesi, taraflar arasında irtibat kurulması ve ilaçların yol açabileceği zararın en az düzeye indirilebilmesi için gerekli tedbirlerin alınması Kurumumuzda yürütülen farmakovijilans faaliyetlerinin temelini oluşturmaktadır. Bu amaçla yürütülen faaliyetler aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Advers reaksiyonların izlenmesi, kayıt altına alınması, değerlendirilmesi, arşivlenmesi, Dünya Sağlık Örgütü Uppsala İlaç İzleme Merkezine bildirilmesi
- Dünya sağlık otoritelerinin resmi internet sitelerinin incelenerek ilaç güvenliği ile ilgili uyarıların takip edilmesi, ruhsat sahipleri tarafından yapılan güvenlik ile ilgili başvuruların incelenmesi, bu veriler doğrultusunda yarar/risk değerlendirilmesinin yapılması ve ülkemizde ruhsatlı/ruhsat başvurusu olan ilaçlar için gerekli tedbirlerin alınarak riski en aza indirmeye yönelik işlemlerin yapılması
- Risk yönetim planlarının (RYP) ve Periyodik Yarar/Risk Değerlendirme Raporlarının (PYRDR) incelenmesi ve gerekli tedbirlerin alınması
- Ek izlemeye tabi ilaçlar listesinin oluşturulması
- Sağlık Mesleği Mensubu Mektuplarının yayımlanması
- Farmakovijilans sisteminin en iyi şekilde yürütülebilmesi için sağlık mesleği mensuplarının spontan bildirimini teşvik edici gerekli tedbirlerin alınması,
- Farmakovijilans konusunda eğitim programlarını düzenlenmesi.

Tip A (augmented)

Doza bağımlı (doz azaltılırsa etki azalır)

Yaygın

Alışılmışın dışında duyarlı bireylerde görülürler

Şiddetli değil

Tedavinin başında (ilk dozda) görülebilir

Ölüme sebebiyet nadirdir

Öngörülebilirler

Örnek: Opioidlere bağlı solunum depresyonu, warfarine bağlı kanama

Tip B (bizarre)

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

Örnek: Penisiline bağlı anafilaksi, klozapine bağlı agranülositoz

- **Tip C (chronic):** İlaçlara uzun süre maruziyet sonucu bazı hastalıkların sıklığının artması
- **Tip D (delayed):** İlaç kullanımının üzerinden belli bir zaman geçtikten sonra görülen gecikmiş etkiler
- **Tip E (end of use):** İlacın bırakılmasının ardından gelişen yoksunluk sendromu
- **Tip F (failure):** Tedavi başarısızlığı
- **Tip G (genetic/genomic):** Genetik kökenli etkiler

TÜFAM

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu bünyesinde kurulmuş olan Türkiye Farmakovijilans Merkezi



TÜFAM Bildirim Formu

A. HASTAYA AİT BİLGİLER							
1. Hastanın Adı ve Soyadının Baş Harfleri:	2. Doğum Tarihi:			2a. Yaş:	3. Cinsiyet ☐ Kadın	4. Boy: _____ cm	5. Ağırlık: _____ kg
	Gün	Ay	Yıl		☐ Erkek		
B. ADVERS REAKSİYONLAR (LER)							
1. Advers Reaksiyonu Tanımlayınız	Başlangıç Tarihi (Gün / Ay / Yıl)		Bitiş Tarihi (Gün/Ay/Yıl)		Sonuç		
					☐ İyileşti/Düzeldi		
					☐ İyileşiyor/Düzeliyor		
					☐ Sekel Bırakarak İyileşti /Düzeldi		
					☐ Devam Ediyor		
					☐ Ölümle sonuçlandı		
					☐ Bilinmiyor		
					☐ Diğer		

TÜFAM Bildirim Formu

2. Ciddiyet Kriteri

Ciddi ☐ Ciddi olmayan ☐

Ciddi ise aşağıdaki seçeneklerden uygun olanı işaretleyiniz:

☐ Ölüm

Gün	Ay	Yıl

☐ Hayatı Tehdit Edici

☐ Hastaneye Yatışa Sebep Olma ve/veya Yatış Süresini Uzatma (...gün)

☐ Kalıcı veya Belirgin Sakatlığa veya İş göremezliğe Neden Olma

☐ Konjenital Anomali ve/veya Doğum Kusuru

☐ Tıbbi olarak önemli (lütfen açıklayınız)

Hasta öldü ise ölüm nedeni:

Otopsi yapıldı mı?

☐ Evet ☐ Hayır

(Evet ise ilgili dökümanı ekleyin.)



TÜFAM Bildirim Formu

3. Laboratuvar Bulguları (Tarihleriyle birlikte - Gün / Ay / Yıl)

4. İlgili Tıbbi Öykü / Eş Zamanlı Hastalıklar: (Örneğin: Allerji, gebelik, sigara ve alkol kullanımı, hepatik/renal yetmezlik, diyabet, hipertansiyon...v.b) Konjenital anomaliler için gebelikte annenin aldığı tüm ilaçlar ve maruz kaldığı hastalıklar ile birlikte son mensturasyon tarihini de belirtiniz. (Gün / Ay / Yıl)



TÜFAM Bildirim Formu

C. KULLANILAN TIBBİ ÜRÜN(LER)

1.Şüpheli Edilen İlacın Adı:	2.Veriliş Yolu:	3.Günlük Doz:	4.İlacı Başlama Tarihi(gün/ay/yıl)	5.İlacın Kesildiği Tarih(gün/ay/yıl)	6.Endikasyon:	7. İlaç kesildi mi?	8.İlaç kesilince veya doz azaltılınca adversreaksiyon azaldı mı?	9. İlaç Yeniden Verildi mi?	10.İlaç Yeniden Verilince Advers Reaksiyon Tekrarladı mı?
			İlacı Devam Ediliyorsa DEVAM Yazınız, Bilinmiyorsa Kullanım Süresini Veriniz.			☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor
						☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor
						☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor

11. Eş Zamanlı Kullanılan İlaç(lar): (Oluşan Advers Reaksiyonun Tedavisi için Kullanılanlar Hariç)

						12.Diğer Gözlemler ve Yorum:(Kullanılan Beşeri Tıbbi Ürünün Kalitesi ile İlgili Bir Sorundan Şüpheli Ediliyor ise, Lütfen Şüpheli Edilen Ürünün Seri Numarası ve Son Kullanma Tarihi ile Birlikte Bu Sorunu Belirtiniz.)

13. Advers Reaksiyonun Tedavisi:(tedavi için kullanılan ilaçlar ve kullanım tarih (gün/ay/yıl) leriyle birlikte)

TÜFAM Bildirim Formu

D. BİLDİRİM YAPAN KİŞİYE AİT BİLGİLER	
1. Adı, Soyadı :	2. Meslek :
	3. Tel. No:
4. Adresi :	5. Faks :
	6. E-posta:
7. İmza :	8. Rapor firmaya da bildirildi mi? ☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor
9. Rapor Tarihi:	10. Rapor tipi: ☐ İlk ☐ Takip
	Kayıt no:



TÜFAM Bildirim Formu

E. RUHSAT/İZİN SAHİBİNE AİT BİLGİLER (Yalnızca ruhsat/izin sahibi tarafından yapılan bildirimlerde doldurulacaktır):

1. Ruhsat/izin Sahibinin Adı :	1a. İletişim Bilgileri: Tel: Faks: Adres:
2. Ürün Güvenliği Sorumlusunun Adı ve Soyadı:	2a. Tel: Faks: E-posta.
2b. Adresi:	2c. İmzası:
3. Ruhsat/İzin Sahibinin rapor numarası:	
4. 4.Ruhsat/İzin Sahibinin İlk Haberdar Olma Tarihi:	
5.Raporun TUFAM'a bildirilme Tarihi:	
6. Rapor tipi: ☐ İlk ☐ Takip	



Antibiyotik Yan Etkisi

- Tüm antibiyotiklerin potansiyel yan etki riski vardır
- Relatif güvenli
- Hafif alerjik reaksiyonlardan mortal seyreden durumlara kadar değişik tablolarla karşımıza çıkabilir
- İlaç seçiminde antibiyotiğin terapötik etkisi ile yan etki riski mutlaka karşılaştırılmalı





GASTROİNTESTİNAL YAN ETKİLER



Antibiyotik İlişkili Diyare

- Fekal floranın bozulması ve enteropatojenlerin aşırı çoğalması sonucu
- Antibiyotik kullanımı sırasında veya kesildikten 2-8 hafta sonra gelişebilir

- **En sık**

- Amoksisilin/klavulonik asit
- Ampisilin
- Klindamisin
- Sefalosporin
- Florokinolon



Clostridium Difficile

- Antibiyotik ishali ile en ilişkili patojen
- **Psödomembranöz enterokolit!**
- Antibiyotik kullanımı sonrası mikrobiyatanın tekrar oluşması için yaklaşık 1 yıl gerekiyor



Risk Faktörleri

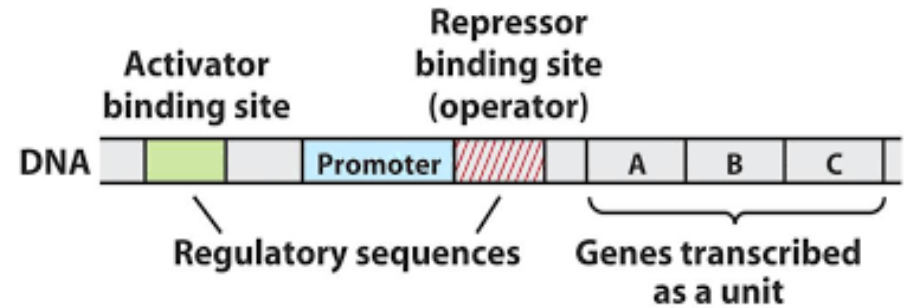
- Antibiyotik kullanımı
- İleri yaş
- Hospitalizasyon
- Komorbid hastalıklar
- Enteral beslenme
- GIS cerrahisi
- Obezite
- Kemoterapi
- Kİ nakilliler
- İnflamatuvar barsak hastalıkları
- Siroz

C.difficile indüksiyonuna ve kolitine yol açan antimikrobiyal ajanlar

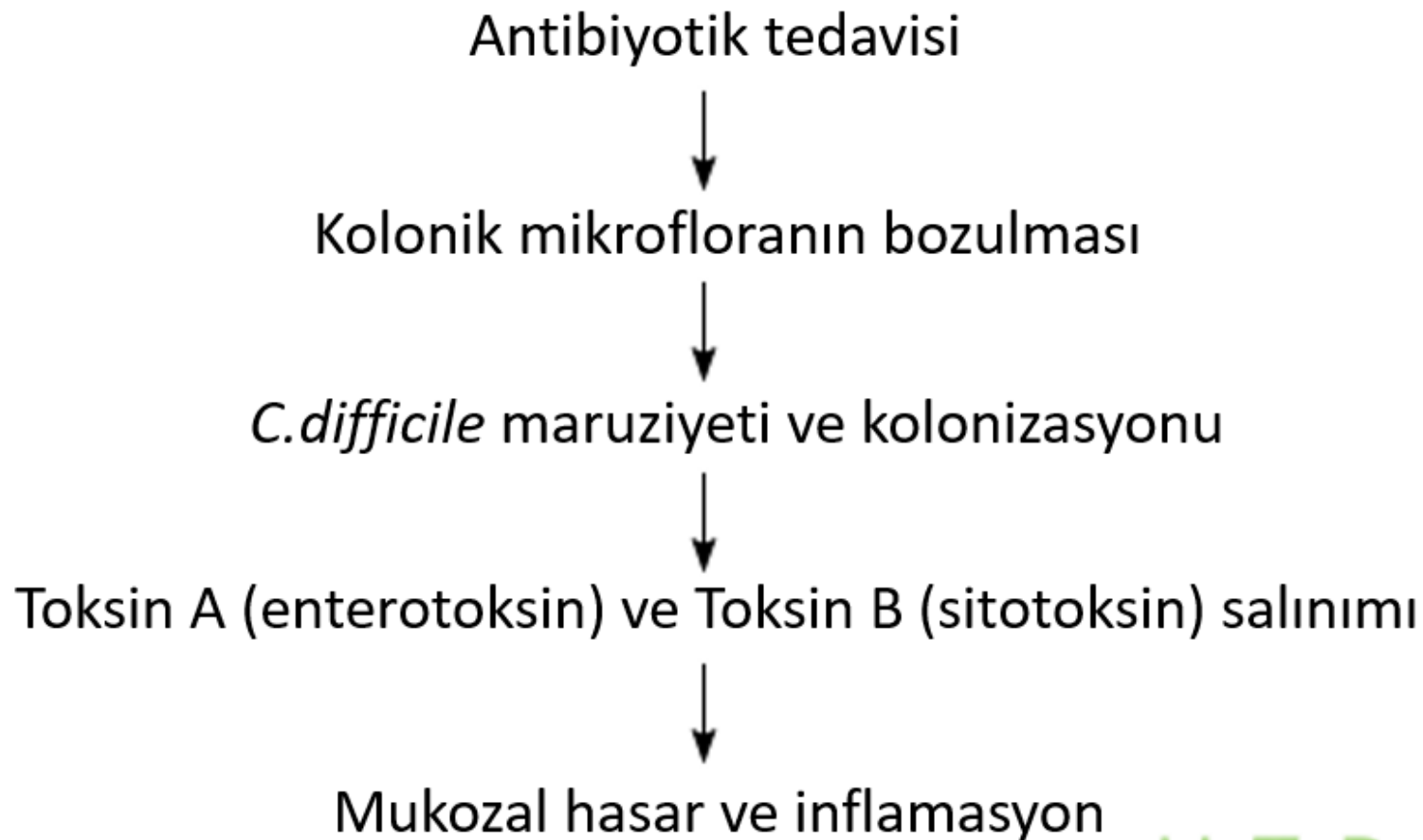
Frequently associated	Occasionally associated	Rarely associated
Fluoroquinolones	Macrolides	Aminoglycosides
Clindamycin	Trimethoprim-sulfamethoxazole	Tetracyclines
Cephalosporins (broad spectrum)		Metronidazole
Penicillins (broad spectrum)		Vancomycin

Patogenez

- C.difficile, guanozin trifosfat gen ailesinden Rho gen promoter bölgesini toksin A ve toksin B aracılığıyla inhibe eder
 - Hücre ölümü
 - İntestinal bariyer fonksiyon kaybı
 - Nötrofilik kolit
- **Konak immün yanıtı**
 - Toksin A ve B antikoru
 - İnterlökin 8
 - İntestinal toksin reseptörleri



Patogenez



Klinik Tablolar



➤ Hafif şiddetli kolit

- Lökosit $<15000/\text{mm}^3$, kreatinin $<1.5 \text{ mg/dL}$
- Diyare, hafif ateş, bulantı-kusma, hafif abdominal ağrı
- Antibiyotik kullanımı ile ortalama 15 gün içinde ortaya çıkar
- Antibiyotik kullanımından 1 ay sonrasına kadar görülebilir
- Yatan hastalarda açıklanamayan lökositoz varlığında diyare olmasa bile C.difficile kolitinin habercisi olabilir, diyare 1-2 gün sonra ortaya çıkar
- Lökositozu olan 60 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, %58'inde gaytada toksin tespit edilirken kontrol grubunda oran %12

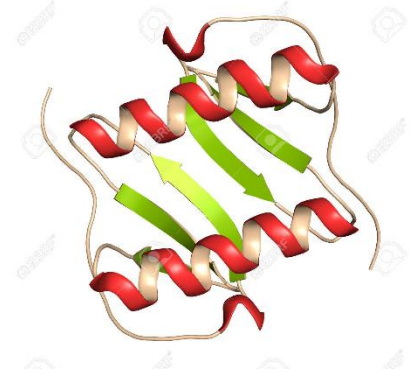
Klinik Tablolar



➤ Ciddi fulminan kolit

- Diyare, ateş, abdominal ağrı ve distansiyon, laktik asidoz, hipovolemi, hipoalbuminemi
- Lökosit $>15000/\text{mm}^3$, kreatinin $>1.5 \text{ mg/dL}$
- Komplikasyonlarla (şok, ileus, megakolon, kolon perforasyonu) seyredebilir
- Ciddi hipotansiyon ve multiorgan yetmezliği gelişebilir

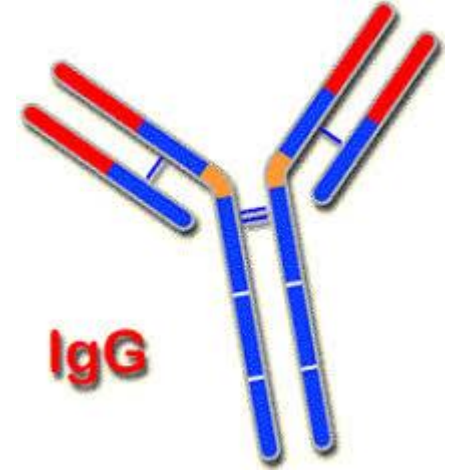
Klinik Tablolar



➤ Rekürren enfeksiyon

- Tedavi bitiminden 2-8 hafta içinde
- Post enfeksiyöz irritabl barsak sendromu veya inflamatuvar barsak hastalığı gelişebilir
- İnterlökin 8 gen bölgesinde görülen yaygın polimorfizmin C.difficile koliti ve rekürrens ile ilişkili olduğu tespit edilmiş
- Rekürrens olan olgularda antitoksin antikorlarının ilk epizoda göre daha düşük düzeylerde olduğu görülmüş

Klinik Tablolar



➤ Asemptomatik taşıyıcı

- Yatan hastaların %20'sinde
- Çevresel kontaminasyon için konak
- Asemptomatik olgularda serum antitoksin A immünglobulinlerinin (IgG) semptomatik olgulara göre daha yüksek seviyede olduğu tespit edilmiş
- 271 hastanın değerlendirildiği prospektif bir çalışmada, düşük düzey veya saptanamaz düzeyde toksin A antikoru olan olguların C.difficile kolitine daha yatkın olduğu gösterilmiş
- Non-toksijenik suşlarla kolonizasyon kolit gelişmesini önler, koruyucu tabaka oluşturur

Tanı

➤ Gayta örnekleri

- C.difficile GDH enzim immunassay (toksijenik/nontoksijenik ayrımı yapılamaz)
- C.difficile Toksin A ve B enzim immunassay (sensitivite %75, spesifite %99, 100-1000 pg düzeyinde toksin gerekli)
- Nükleik asit amplifikasyon testleri (semptomatik/aseptomatik hasta ayrımı yapılamaz)
- Selektif anaerobik kültür (zaman alıcı, rutinde önerilmez)
- Hücre kültürü sitotoksisite assay (zaman alıcı, rutinde önerilmez)



Tanı

➤ Görüntüleme

- Direkt grafi
- Bilgisayarlı tomografi
- İleus, toksik megakolon, psödomembranöz kolit gibi komplikasyonların tanımlanması

Toxic megacolon in *Clostridioides* (formerly *Clostridium*) *difficile*

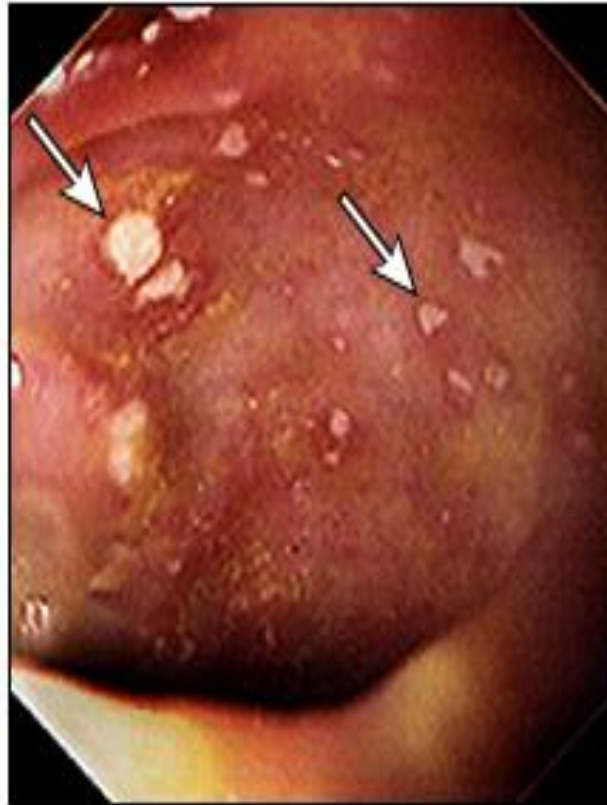


Tanı

Pseudomembranous colitis

➤ Endoskopi

- Barsak duvarında ödem
- Eritem
- İnflamasyon



Tedavi



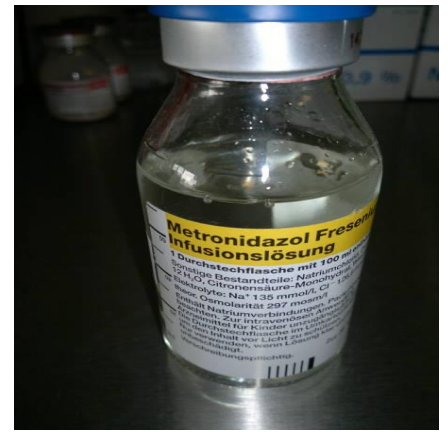
- İlk yapılması gereken antibiyotiklerin kesilmesi
- Hafif şiddetli diyare



- Fidaksomisin (Makrolid grubu, bakterisidal, etkinliği en yüksek)
- Oral vankomisin (Sistemik Emilimi yok, kolonda konsantrasyonu yüksek)
- Metronidazol (alternatif tedavide seçenek, tedavi başarısızlığı ve rekürrens fazla)
- Tedavi süresi 10 gün
- Rekürren olgularda fekal mikrobiyota transplantasyonu



Tedavi



➤ Fulminan kolit

- Enteral vankomisin (NG) ve parenteral metronidazol
- İleus tablosu varsa rektal vankomisin (perforasyon riski nedeniyle dikkatli olunmalı) tedaviye eklenmeli
- Tigesiklin? (çalışmalar sınırlı, tedaviye yanıtsızlarda verilebilir)

➤ Cerrahi tedavi

- Hipotansiyon, ateş, ileus, peritonit
- Bilinç bozukluğu, laktat >2.2 mmol/L
- Uç organ yetmezliği
- Maksimum medikal tedaviye yanıtsızlık

Diğer GIS Etkiler

➤ Bulantı-kusma

- Makrolidler (azitromisin ve klaritromisin %2-5, telitromisin %12 gastrik motiliteyi arttırır)
- Tetrasiklinler (tigesiklinde %20-30 daha fazla, yiyeceklerle semptomlar geriler ancak emilim azalır)
- Metronidazol, fluorokinolonlar...



Diğer GIS Etkiler

➤ Özefajit-ülser

- Tetrasiklinler (bol su ile alınmalı, yatmadan önce alınmamalı)
- Klindamisin (alındıktan sonra 30 dk oturur pozisyonda durulmalı)

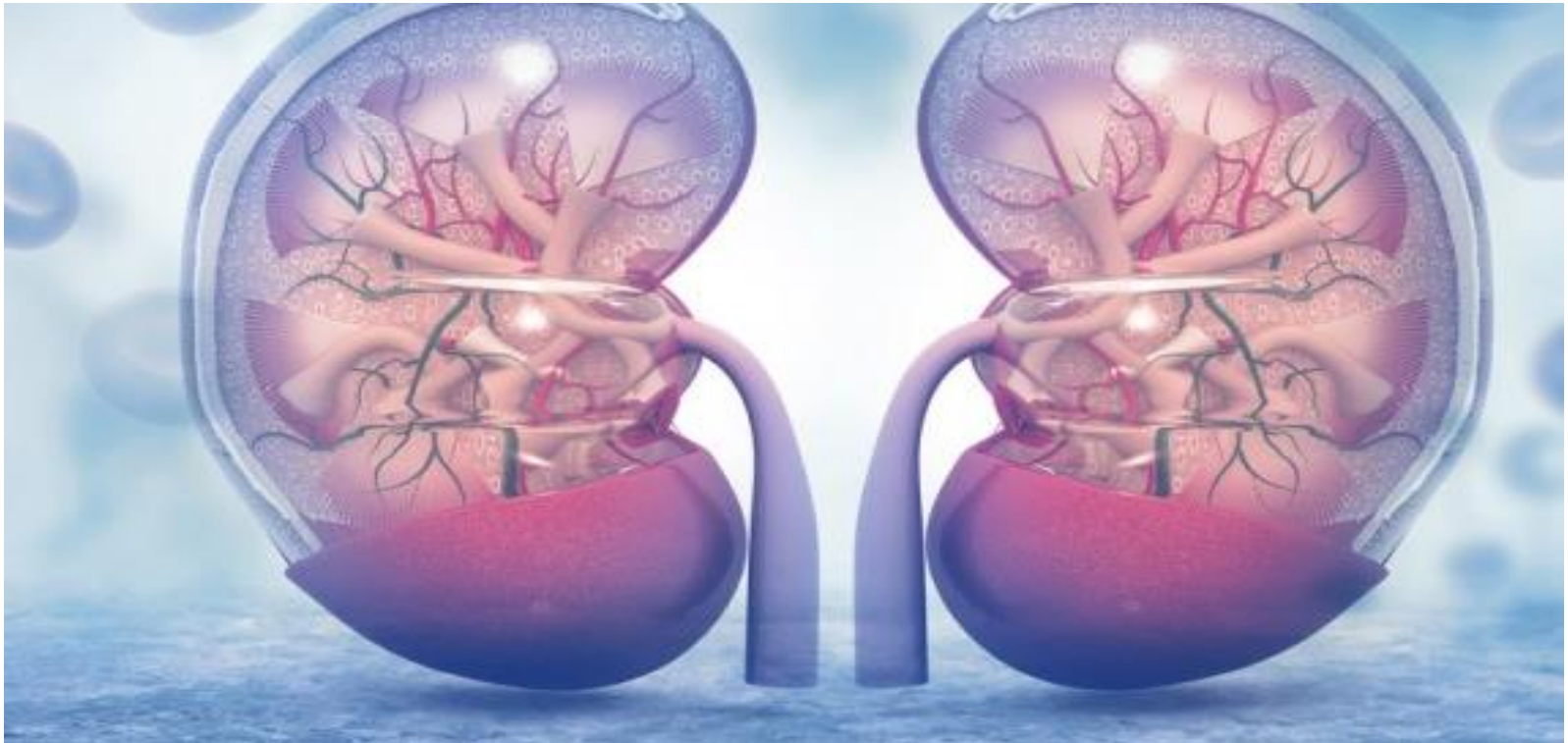
➤ Metalik tat

- Klindamisin
- Metronidazol
- Fluorokinolon
- Ethionamid





NEFROTOKSİSİTE



Risk Faktörleri

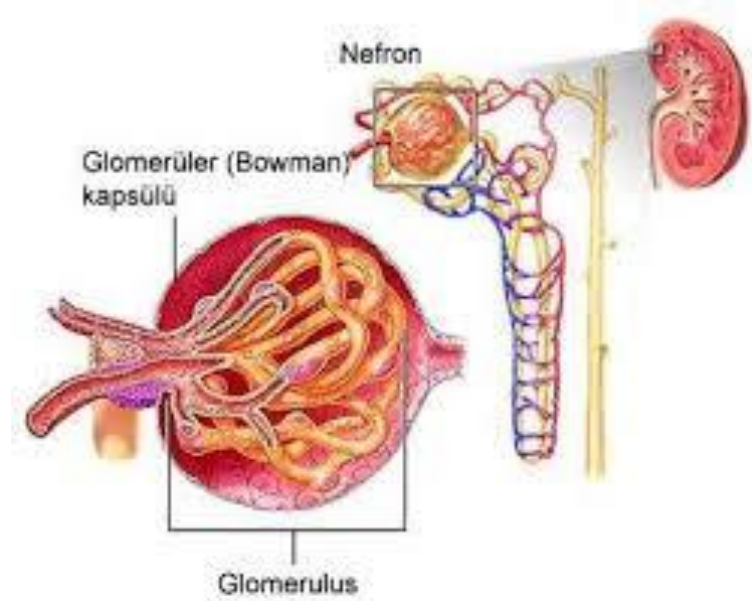
- İleri yaş
- Komorbid hastalık
- Nefrotoksik ajan kullanımı
- Diüretik kullanımı
- Uzun süreli tedavi
- Yüksek doz tedavi
- Perfüzyon bozukluğuna yol açan renal hastalık
- Sepsis



Nefrotoksisite

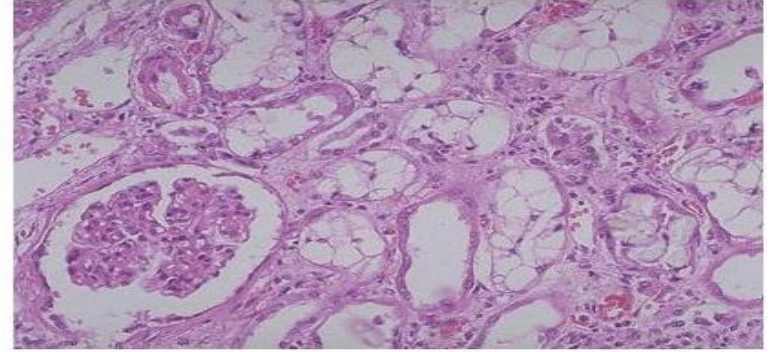
➤ Mekanizma

- Azalmış GFR
- Akut tübüler nekroz
- Interstisyel nefrit
- Glomerülonefrit



➤ En sık

- Aminoglikozidler
- Vankomisin
- Kolistin



➤ Aminoglikozidler

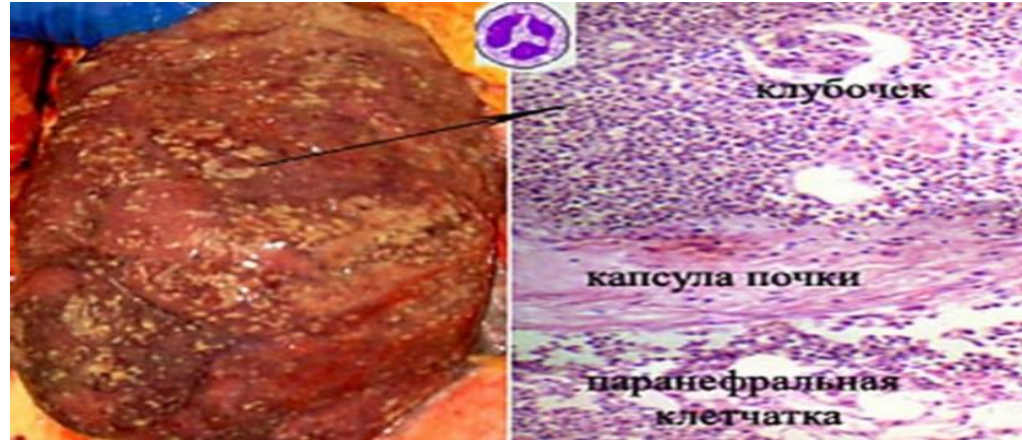
- Akut renal yetmezlikle karakterize akut tübüler nekroz
- 5-7 gün içinde ortaya çıkar
- Plazma kreatininde 0.5-2.0 mg/dL artış
- %10 – 20 hastada görülür
- Proksimal tübül membranındaki anyonik fosfolipidlere bağlanma
- Fosfolipid afinitesi nefrotoksisite ile doğru orantılı
- Neomisin > gentamisin > tobramisin > amikasin > streptomisin
- Nefrotoksisite ile beraber elektrolit bozuklukları gözlenir
- Uzun süreli tedavide irreversibl hasar oluşabilir



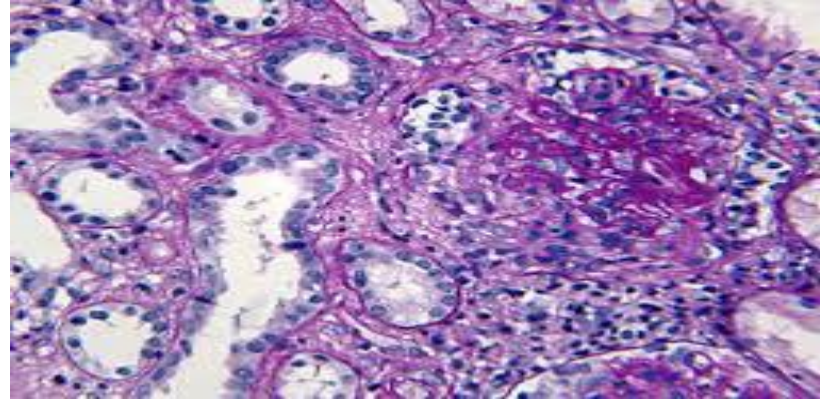
➤ **Kolistin (polimiksin E)**

- Oligüri, hematüri, proteinüri ve akut renal yetmezlikle karakterize akut tübüler nekroz
- Doza bağımlı ve reversibl
- İnsidans %20 – 60
- Toksisite – kolistin sülfat > kolistimetat sodyum > Polimiksin B
- Retrospektif olarak 173 hastanın tarandığı bir çalışmada nefrotoksisite oranı
 - Kolistin - %60
 - Polimiksin B - %42
- Uzun süreli kullanımda çalışmalar sınırlı
 - 4 hafta kolistin verilen 17 hastada ciddi nefrotoksisite saptanmamış

➤ Vankomisin



- Akut interstisyel nefrit
- Günlük doz > 4 g – ciddi risk
- Aminoglikozid ile birlikte kullanımında insidans %20-30 artıyor
- Piperasilin tazobaktam ile birlikte kullanımında nefrotoksisite riskinin arttığı gösterilmiş
- Piperasilin tazobaktam yerine sefalosporin ve metronidazol ile kombinasyon önerilmiş



➤ **Penisilinler**

- Metisilin ve nafsilin – ateş, eozinofili, döküntü ve akut renal yetmezlik ile karakterize alerjik interstisyel nefrit
- Hipersensitivite reaksiyonları ile glomerülonefrit görülebilir
- Piperasilin tazobaktam ve vankomisin birlikte kullanımının akut renal yetmezlik ile ilişkilendirildiği çalışmalar mevcut

➤ **Klindamisin**

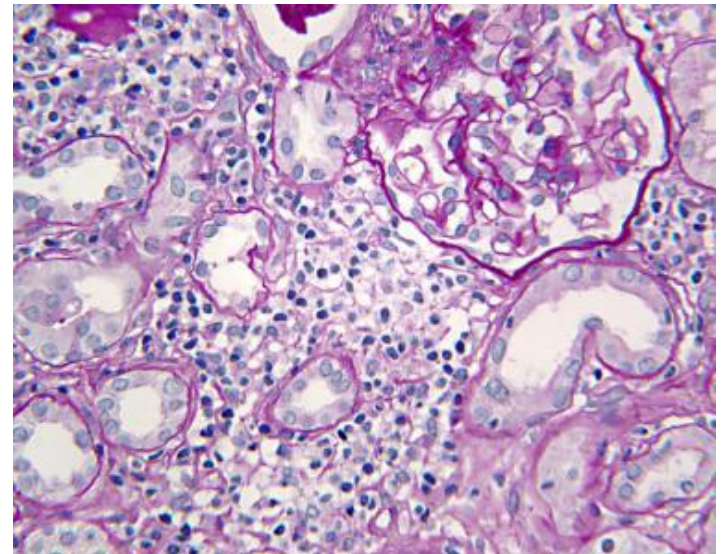
- Oligüri, azotemi, proteinüri

➤ **Metronidazol**

- İdrar renginde koyulaşma, dizüri, sistit, inkontinans, vajinal kandidiyaz

➤ **Makrolidler**

- Eritromisin - akut interstisyel nefrit
- Telitromisin - akut interstisyel nefrit



Önlemler

- Altta yatan böbrek hastalığı sorgulanmalı
- Bol hidrasyon
- Nefrotoksik ajandan kaçınılmalı
- Eş zamanlı aldığı ilaçlara dikkat edilmeli
- Uygun doz ve tedavi süresine dikkat edilmeli
 - Aminoglikozidler için günde tek doz, tedavi süresi < 7-10 gün
- Böbrek fonksiyonlarının yakın takibi
- Elektrolit dengesizlikleri düzeltilmeli



HEPATOTOKSİSİTE



Risk Faktörleri

- Kronik viral hepatit
- Kronik alkol kullanımı
- İleri yaş
- Hepatotoksik ilaç kullanımı
- Parenteral ilaç kullanımı
- Malnütrisyon

- DM
- Sepsis
- Hipoksemi
- Kadın cinsiyet
- Gebelik
- Genetik predispozisyon

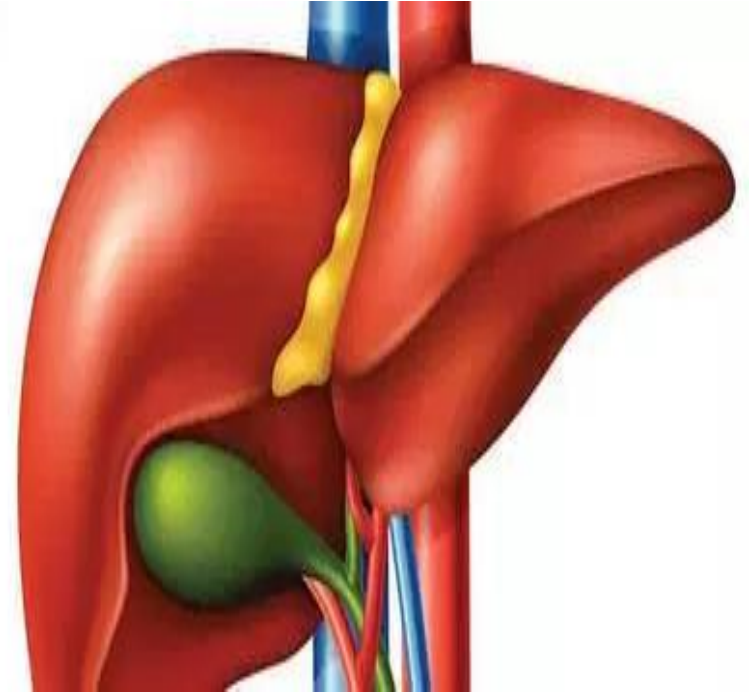


Klinik Sınıflama

Hepatit	ALT$\geq$3	R$\geq$5
Kolestaz	ALP$\geq$2	R$\leq$2
Mikst	ALT$\geq$3 ALP$\geq$2	R=2-5

R: ALT/Normal ALT üst sınır değeri / ALP/Normal ALP üst sınır değeri

Tip	Örnek
Klinik	Hepatoselüler
	Kolestatik
	Mikst
Hepatotoksisite mekanizması	Direkt hepatotoksisite
	İdyosenkratik
	İmmün aracılı
	Metabolik
Histolojik bulgular	Selüler nekroz/apoptoz
	Kolestaz
	Steatoz
	Fosfolipidoz
	Granülomatoz
	Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu
	Fibrozis



Akut Hasar

➤ Hepatit

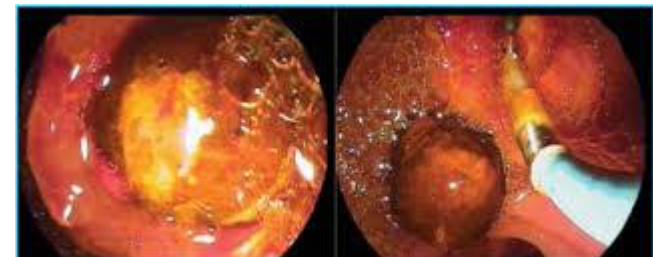
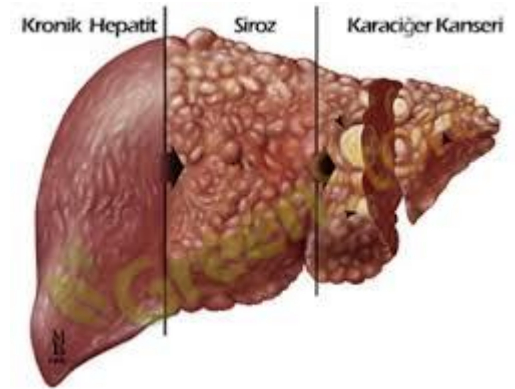
- İzoniazid
- Pirazinamid
- Tetrasiklin

➤ Kolestaz

- Amoksisilin klavulonat
- Azitromisin
- Rifampin
- TM-SXT

➤ Mikst

- Klindamisin
- Nitrofurantoin
- Sülfonamidler



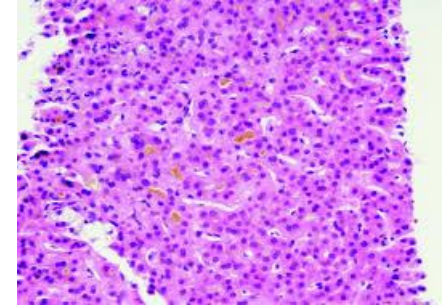
Kronik Hasar

➤ Kolestaz

- Ampisilin
- Amoksisilin klavulonat
- Azitromisin
- Klindamisin
- TMP-SXT
- Tetrasiklin

➤ Granülom

- İsoniazid
- Penisilin
- Sülfonamidler
- Nitrofurantoin



➤ Steatoz

- Tetrasiklin



➤ Otoimmün hepatit

- Nitrofurantoin

➤ Penisilinler

- Ampisilin ve amoksisilin-akut kolestaz
- Oksasilin ve nafsilin-ateş,döküntü ve eozinofilinin eşlik ettiği akut hipersensitivite hepatiti



➤ Sefalosporinler

- Seftriakson-safra çamuru ve psödokolelitiazis



➤ Tetrasiklinler

- Nadir görülür fakat ölümcül olabilir
- Tetrasiklin ve minosiklin > doksisisiklin



➤ Makrolidler



- Azitromisin - transaminaz yükseklği, hepatit, kolestatik sarılık, hepatik nekroz, karaciğer yetmezliği, ölüm...
- Telitromisin – transaminaz yükseliği, sarılık, literatürde transplantasyona giden ve ölümle sonuçlanan olgular bildirilmiş

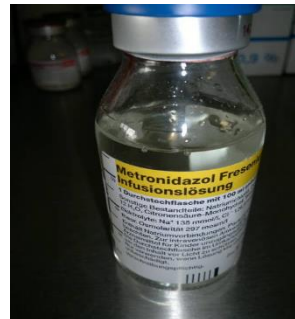
➤ Klindamisin

- Transaminaz yükseklği, sarılık



➤ Metronidazol

- Hepatit
- Pankreatit?



➤ Fluorokinolonlar

- FDA raporuna göre akut karaciğer yetmezliği görülme sıklığı
 - Moksifloksasin 6.6 / 10 milyon
 - Gatifloksasin 6 / 10 milyon
 - Levofloksasin 2.1 / 10 milyon
- Bir çalışmada 679 hastanın 12'sinde hepatotoksisite
 - 1/3 hepatit
 - 1/3 kolestaz
 - 1/3 mikst



➤ İsoniazid

- Hafif hepatotoksisite
 - Asemptomatik / subklinik
 - Hafif transaminaz yüksekliği (<100 iu/L)
 - Görülme sıklığı %20
 - Yakın takip ile ilaca devam edilebilir
- Hepatit
 - Semptomatik
 - Ciddi hepatik hasar
 - Doza ve süreye bağımlı değil (idyosenkratik)
 - İlacın kesilmesi gerekir

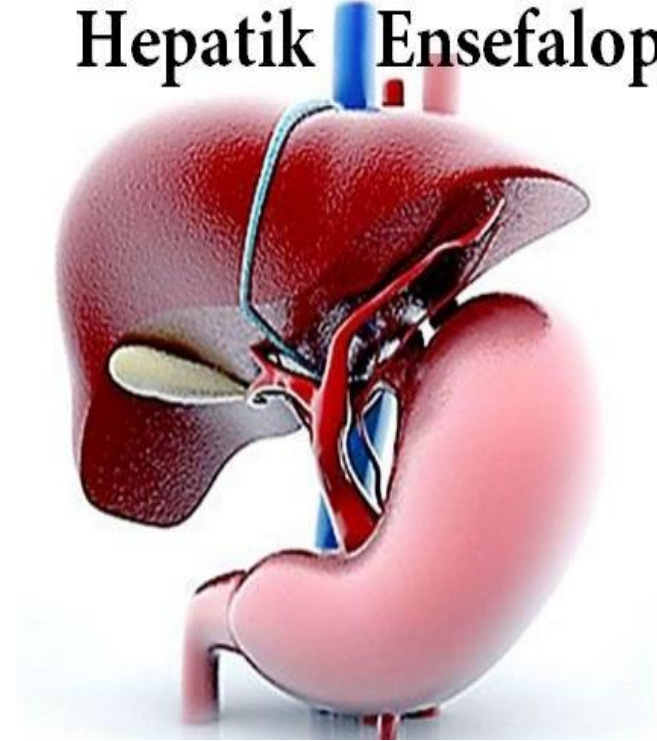


Hepatotoksisite

➤ İlacı kesme kriteri

- ALT düzeylerinde 5 kat ve üzeri artış
- Bilirubin düzeylerinde 3 kat ve üzeri artış
- INR düzeyinde 1.5 kat uzama
- Hepatik ensefalopati/yetmezlik klinik bulguları

Hepatik Ensefalopati



Anti tüberküloz ilaç
hepatoksisite yönetimi

T. Bilirubin ≥ 3 mg/dL
AST - ALT ≥ 5 kat



Tüm ilaçları kes

T. Bilirubin < 3 mg/dL
AST - ALT < 5 kat

İlaca devam ederek 3
gün gözlemle

Semptom ve bulgular
devam ediyor

Testleri
tekrarla

T. Bilirubin ≥ 3 mg/dL
AST - ALT ≥ 5 kat



Tüm ilaçları kes

Semptom ya da bulgu
yok

Anti TB tedavisine devam et
Semptom ve testleri yakın takip et

T. Bilirubin < 3 mg/dL
AST - ALT < 5 kat

Hepatotoksisite tipine göre
kesilecek ilacı belirle

Hepatotoksosite tipine göre
kesilecek ilacı belirle

AST↑ ALT↑
Bilirubin↑ ALP↑

Sebebini
belirlemek zor

Tüm ilaçları kes **X**

Enzimler ≤ 2 kat / normal ve bilirubin <2 mg/dL olana kadar
haftada bir test kontrolü yap

1. Tedaviye hepatotoksik olmayan veya 2.seçenek ilaçlarla devam et (etambutol, fluorokinolon, sikloserin, linezolid vb.)
 2. Tedaviye 1.seçenek ilaçları adım adım ekleyerek başla
- Fonksiyon testlerini ve semptomları yakın takip et

AST - ALT normal
Bilirubin↑ ALP↑
(kolestatik)

Rifampin toksisitesi düşün
Rifampini kes
Diğer ilaçlara devam et
Haftada bir test kontrolü yap

2 hafta sonra test
yüksekliği devam ediyor

Testler ≤ 2 kat
ya da normal

Tedaviye izoniazid,
pirazinamid ve etambutol
ile devam et /
Levofloksasin ya da
moksifloksasin ekle
Fonksiyon testlerini ve
semptomları yakın takip et

AST-ALT ↑
Bilirubin – ALP normal
(hepatik)

izoniazid / pirazinamid
toksisitesi düşün
Tüm ilaçları kes **X**

Enzimler ≤ 2 kat
ya da normale dönene kadar
haftada bir test kontrolü yap

Tedaviye etambutol ve rifampin ile
devam et
Bir / iki hafta sonra pirazinamid ekle ve
3'lü devam et /
Bir / iki hafta sonra izoniazid ekle ve
4'lü devam et
Fonksiyon testlerini ve semptomları
yakın takip et



NÖROTOKSİSİTE



Risk Faktörleri

- Uzun süreli / yüksek doz kullanım
- İleri yaş
- İşitme azlığı olması
- Eş zamanlı ototoksik ilaç kullanımı
- Dehidratasyon
- DM
- Böbrek yetmezliği
- SSS hastalığı



SSS Toksisitesi

➤ Beta laktamlar

- **Penisilin** - Altta yatan renal hastalık varlığında, günde 20 milyon ünite üzeri doz verildiğinde myoklonus ve konvülziyonla seyreden ensefalopati
- **Sefepim** - Altta yatan renal hastalık varlığında konvülziyonlar
 - 1996-2002 arasında FDA tarafından 59 hastada status epileptikus bildirilmiş
- **İmipenem** – GABA inhibisyonu ile konvülziyonlarla seyreden SSS toksisitesi

➤ TMP-SXT

- Ateş, baş ağrısı, bulantı-kusma, ense sertliği ve bilinç değişikliğiyle karakterize aseptik menenjit
 - BOS bulguları – nötrofil hakimiyeti, artmış protein, normal glukoz
 - İlaç kesildikten sonra 24 saat içinde klinik düzelir

SSS Toksisitesi



➤ Fluorokinolonlar

- %0.9 - 11 hastada
- Sık - Baş ağrısı, baş dönmesi, uykusuzluk, dezoryantasyon, hafıza kaybı
- Nadir – deliryum, konvülziyon, halüsinasyon
- Psödotümör serebri
 - Baş ağrısı, tinnitus, diplopi ile karakterize
 - İnsidans 1 / 20000



➤ Metronidazol

- Baş ağrısı, baş dönmesi, konfüzyon, nöbet, ensefalopati

SSS Toksisitesi

➤ Linezolid

➤ Serotonin sendromu

- Serotonin geri alım inhibitörü, trisiklik antidepresan veya yüksek doz tiramin içeren besinler (peynir, şarap, işlenmiş et, soya sosu, fermente yiyecekler) ile birlikte kullanım sonucu oluşan tablo
- Klinik bulgular - Klonus, tremor, ajitasyon ve hipertermi



➤ İzoniyazid / Sikloserin

- Depresyon, nöbet, psikoz
- Belirti ve bulgular ortaya çıktığında ilaç kesilmeli
- Tedaviye pridoksin / antidepresan / antipsikotik / antikonvülzan eklenmeli



Periferal Nöropati

➤ İzoniyazid / Sikloserin / Ethionamid

- Risk faktörleri - DM, alkolizm, HIV enfeksiyonu, hipotiroidi, gebelik, diyetle yetersiz pridoksin alımı
- Tedaviye pridoksin 50 mg/gün eklenmeli

➤ Linezolid

- Uzun süreli kullanımda ortaya çıkar
- Periferal ve oküler nöropati
- Linezolid dozu 300-450 mg/gün olarak azaltılmalı veya kesilmeli
- Nöroleptikler (gabapentin, pregabalin, karbamazepin vb.) tedaviye eklenmeli



Periferal Nöropati

➤ Fluorokinolonlar

- Ağrı, yanma, karıncalanma, uyuşma, parestezi
- Etkiler uzun sürebilir ve kalıcı olabilir
- Belirtiler ortaya çıktığında ilaç hemen kesilmeli



➤ Metronidazol

- Periferal nöropati, vertigo, ataksi

➤ Daptomisin

- Nöropati, myopati

➤ Kolistin

- Periferal parestezi



Nöromusküler Blokaj

➤ Fluorokinolonlar

- Özellikle myastenia gravis (MG) olgularında solunum yetmezliği ve ölüme yol açan olgular bildirilmiş
- MG olgularında tercih edilmemeli

➤ Aminoglikozidler

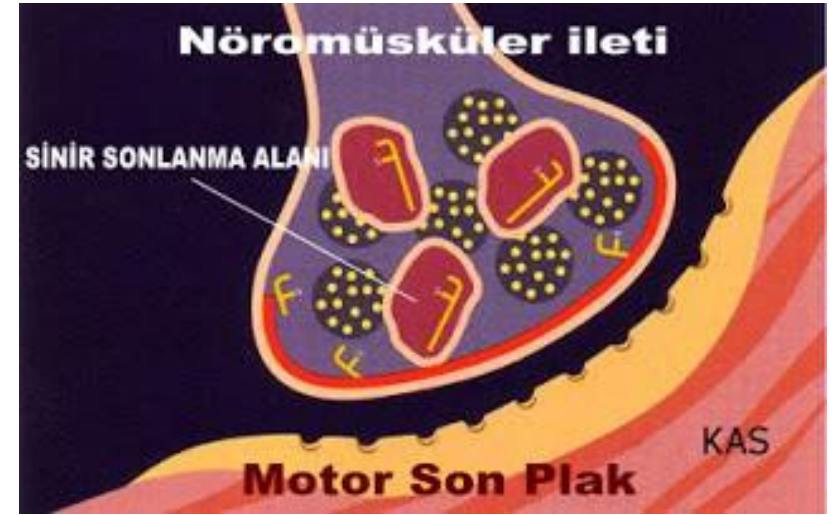
- MG olgularında kontrendike



➤ Kolistin

- İrreversibl nonkompetitif blokaj
- Solunum yetmezliği ve apne görülebilir

➤ Vankomisin



Ototoksisite

➤ Vankomisin

- Risk faktörleri – ileri yaş, renal hastalık, var olan işitme problemleri
- 27 gün vankomisin verilen 53 yaş üstü %19 hastada işitme kaybı görülürken, 53 yaş altı hastaların hiçbirinde saptanmamış
- 130 yenidoğanda vankomisin sonrası hiç ototoksisite görülmemiş
- İşitme kaybı gelişen olgularda hemen ilaç kesilmeli



➤ Makrolidler

- Reversibl / irreversibl işitme kaybı
- Labirint disfonksiyonu
- Azitromisin, klaritromisin, eritromisin



Ototoksisite

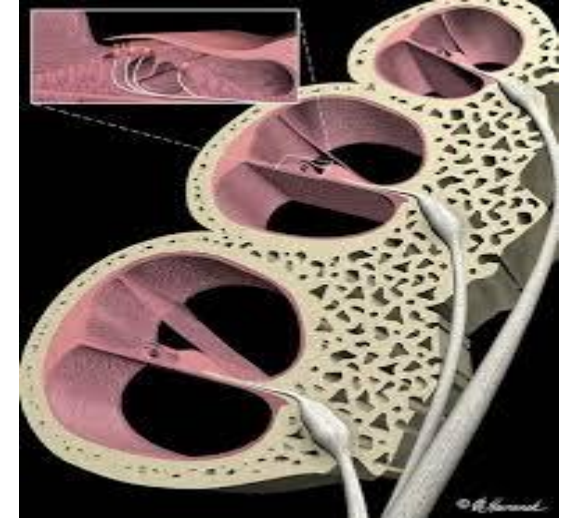


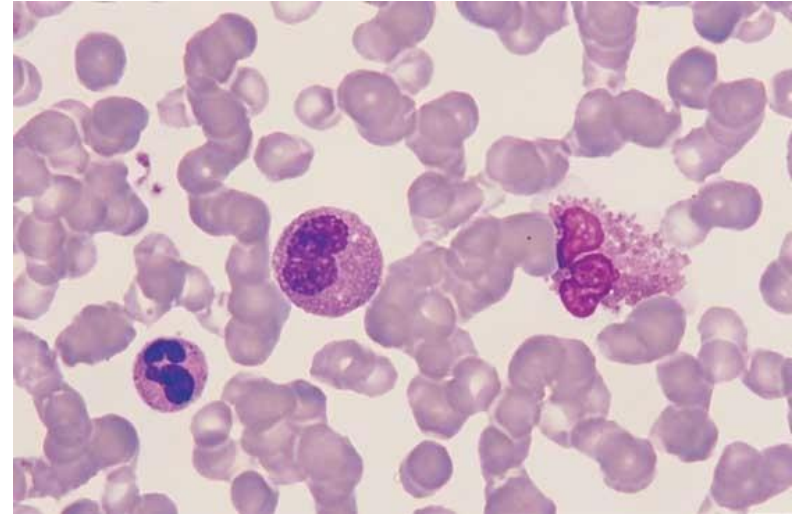
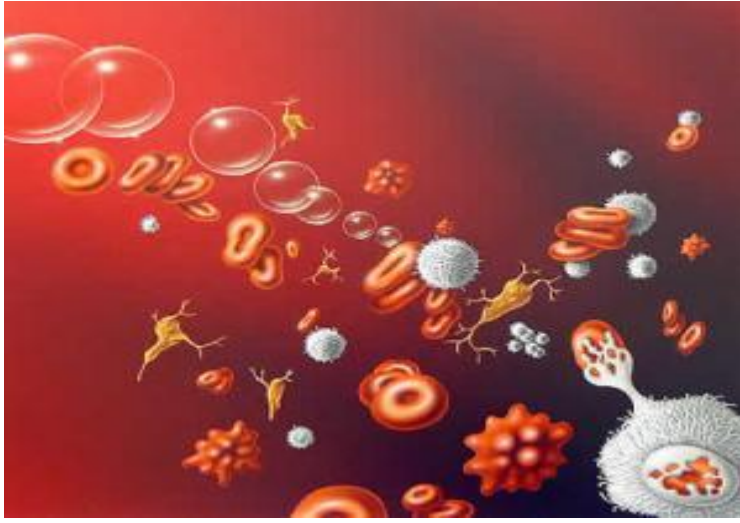
➤ Aminoglikozidler

- Kohlear ve vestibüler toksisite
- Genetik predispozisyon
- Gentamisin > tobramisin > amikasin > neomisin
- Tinnitus ve işitme kaybı dışında vertigo, denge kaybı, bulantı, kusma, ataksi görülebilir
- Olguların %10 -22'sinde irreversibl

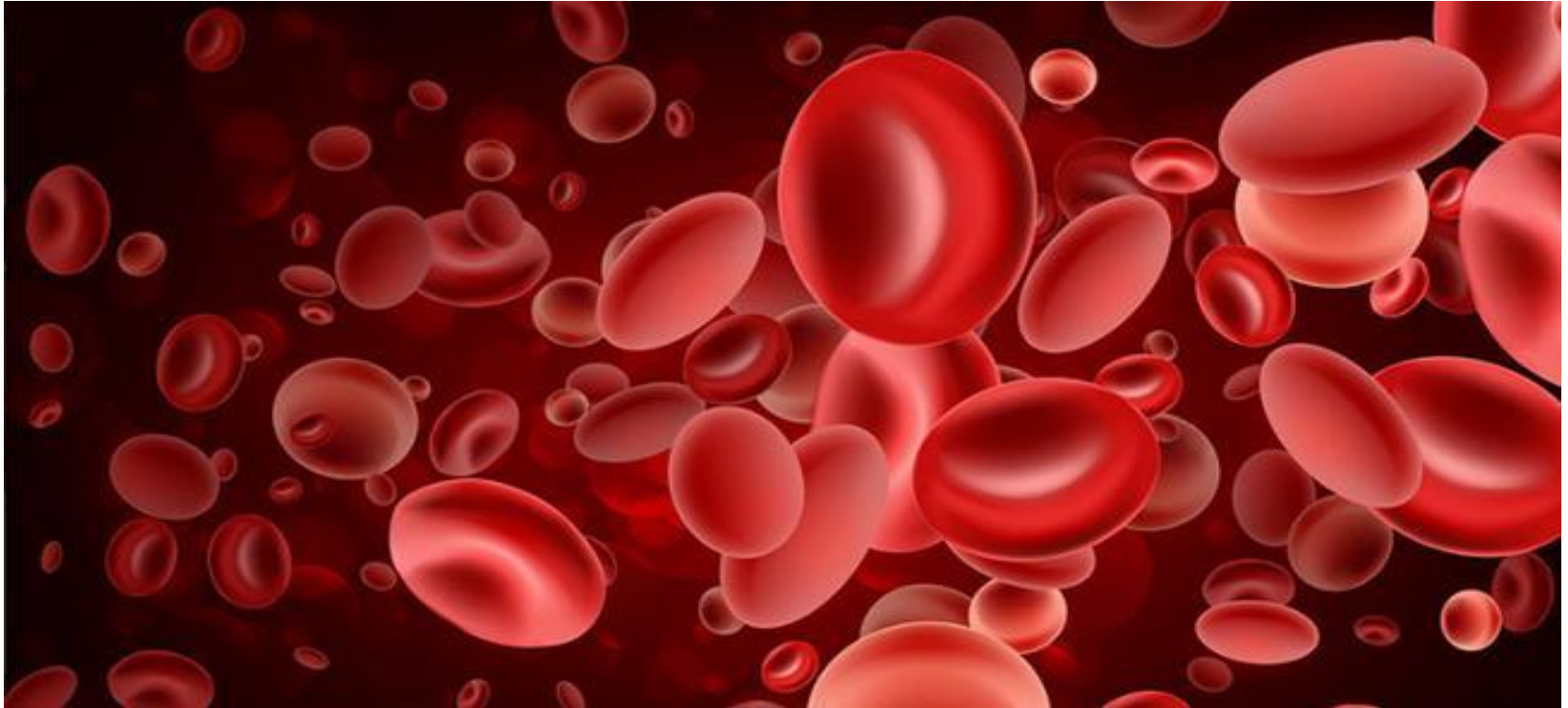
➤ Önlemler

- Günde tek doz tedavi
- Odyometrik testler ile takip
- Aile öyküsü sorgulanmalı
- N-asetilsistein 600 mg 2*1
 - Son dönem renal yetmezlik ve hemodiyaliz hastalarında aminoglikozid nedenli ototoksisiteyi anlamlı düzeyde önlediği gösterilmiş





HEMATOLOJİK YAN ETKİLER



Anemi

➤ Beta laktamlar

- İmmün aracılı hemolitik anemi

➤ Sülfonamidler

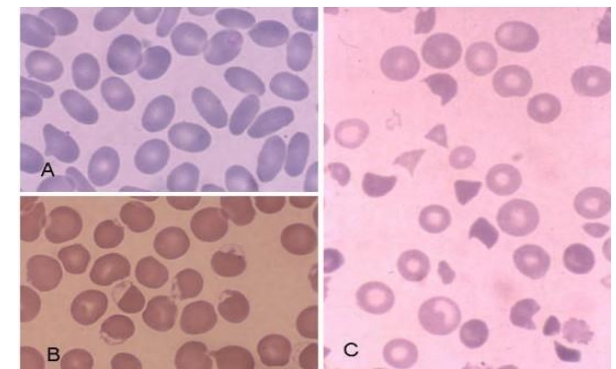
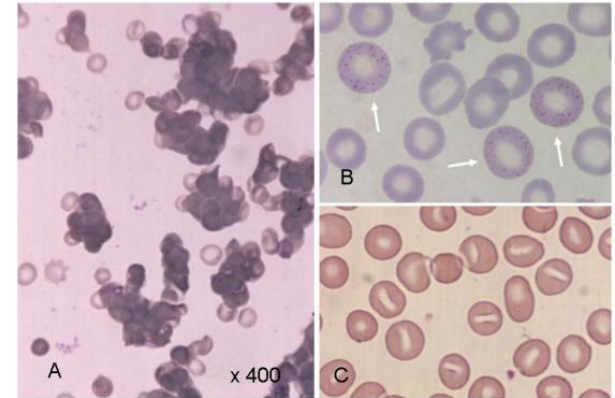
- G6PD eksikliğinde hemolitik anemi

➤ Kloramfenikol

- Aplastik anemi

➤ Nitrofurantoin, aminoglikozidler

- Hemolitik anemi



Lökopeni

➤ Beta laktamlar

- Nötropeni, eozinofili, ateş ve döküntü ile karakterize immün aracılı PMNL destrüksiyonu

➤ Klindamisin

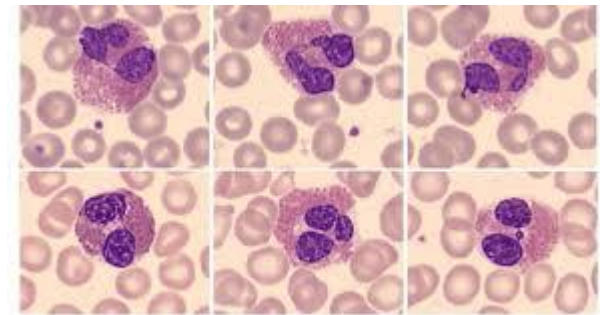
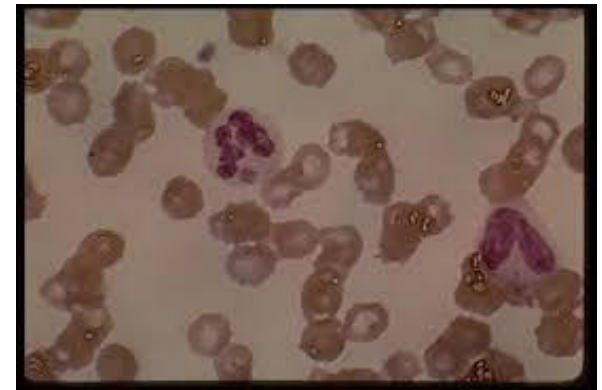
- Nötropeni, lökopeni, agranülositoz

➤ Fluorokinolonlar

- Lökopeni, eozinofili

➤ Diğer

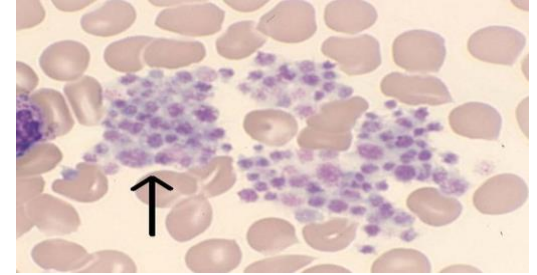
- Makrolidler, vankomisin, TMP SXT



Trombositopeni

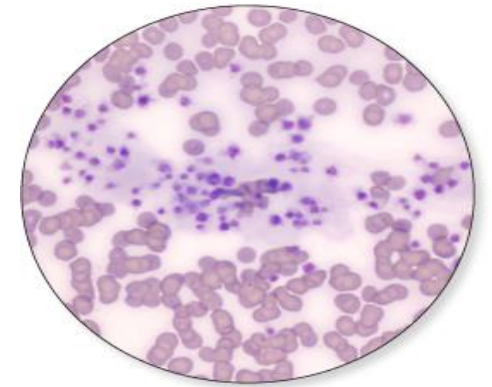
➤ Linezolid

- Olguların 1/3'ünde
- Erişkinlerde çocuklara göre daha fazla görülür
- Miyelosupresyon
- Risk faktörleri – altta yatan renal yetmezlik, tedavi öncesi düşük hemogram değerleri, 14 günden uzun süreli tedavi
- Tedavi dozu günde 300 mg olarak azaltılmalı ya da kesilmeli



➤ Beta laktamlar

- Trombosit agregasyon disfonksiyonu (penisilin)
- Hipoprotrombinemi, PT uzaması (sefalosporin)

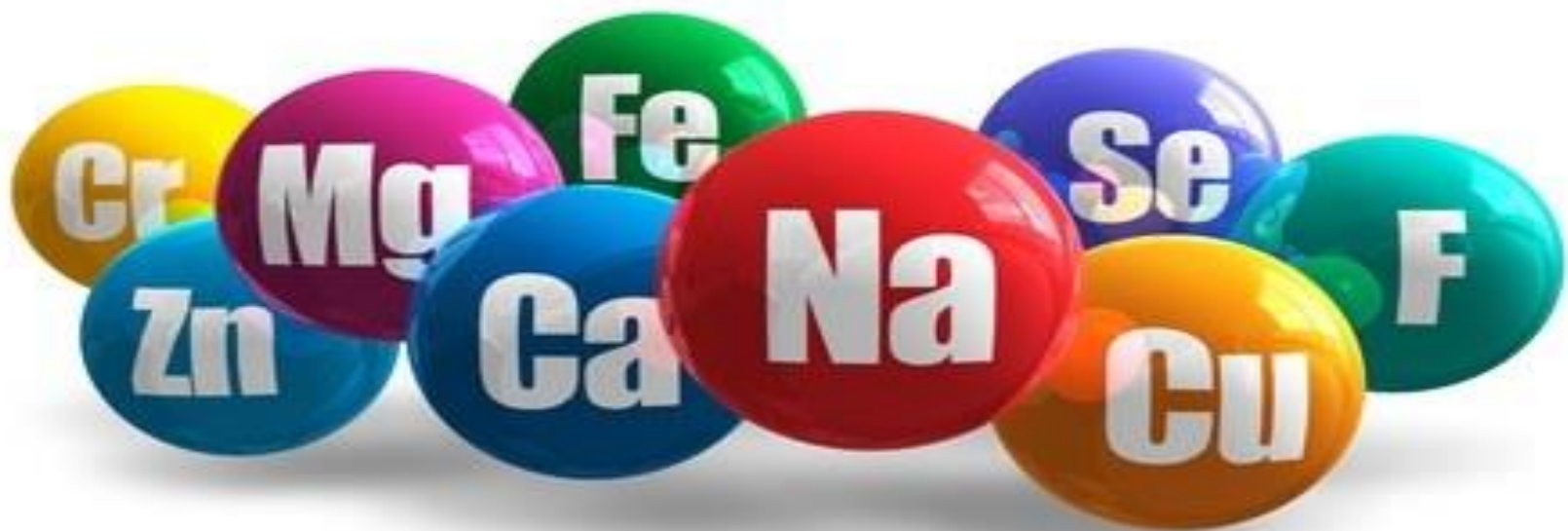


➤ Diğer

- Klindamisin, vankomisin, rifampisin, sülfonamid, metronidazol



ELEKTROLİT BOZUKLUKLARI



Elektrolit Bozuklukları

➤ Fluorokinolonlar

- DM olgularında hiperglisemi ve hipoglisemi
- Moksifloksasin > levofloksasin > siprofloksasin
- Gatifloksasin 
 - 2006 yılında ABD’de ciddi yan etki nedeniyle geri çekildi

➤ Penisilinler

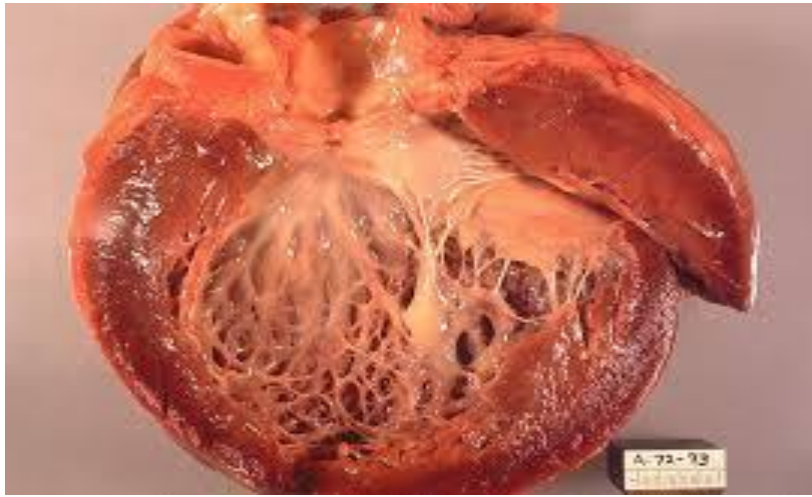
- Tikarsilin – sodyum yüklenmesi sonucu hipokalemi alkaloz

➤ Aminoglikozidler

- Nefrotoksisite sonucu hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, hipofosfatemi

➤ TMP SXT

- Hiperkalemi

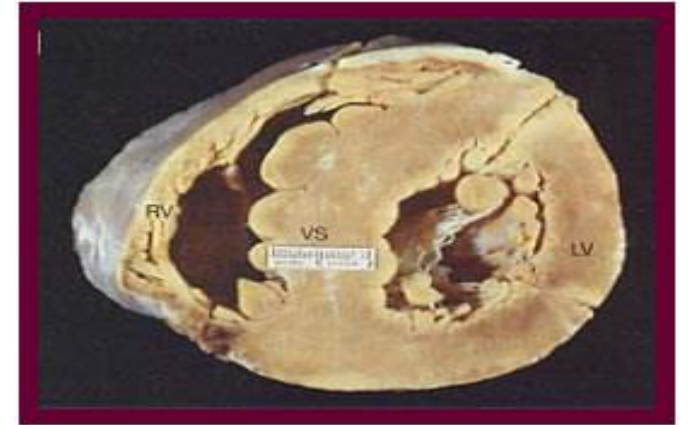


KARDİYOTOKSİSİTE



Risk Faktörleri

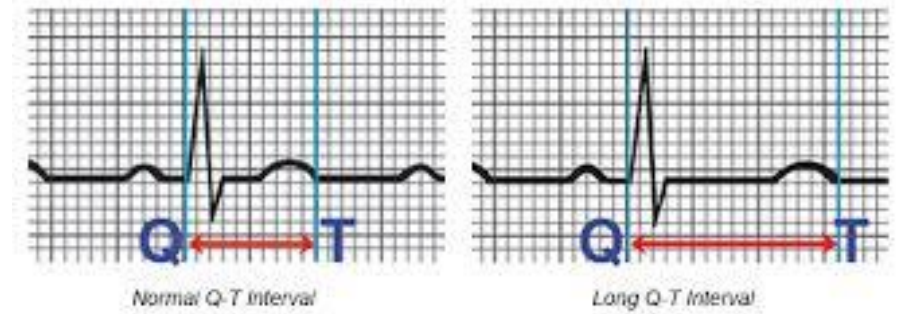
- Kardiyomiyopati
- Aritmi
- İleri yaş
- Böbrek yetmezliği
- Elektrolit bozuklukları
- Aditif etkili ilaç kullanımı
- Antibiyotiğin düzeyini arttıran ilaçlar



QT Uzaması

➤ Makrolidler

- Tüm makrolidler ve telitromisin
- Altta yatan kardiyak hastalığı olan olgularda kardiyovasküler mortalite riski



➤ Azitromisin

- 2013 yılında FDA uyardı
- Retrospektif kohort çalışmada ilaç almayan ve amoksisilin ve levofloksasin alan gruplara göre azitromisin alan grupta risk anlamlı derecede artmış

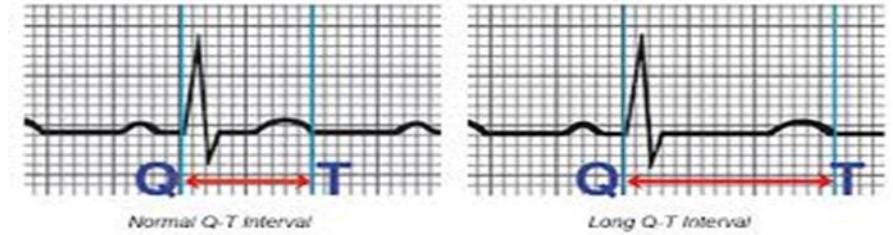
➤ Klaritromisin

- 2017 yılında FDA uyardı
- Koroner arter hastalığı olan 4373 olgunun değerlendirildiği ve 10 yıllık izlendiği çalışmada kardiyovasküler mortalite anlamlı derecede artmış

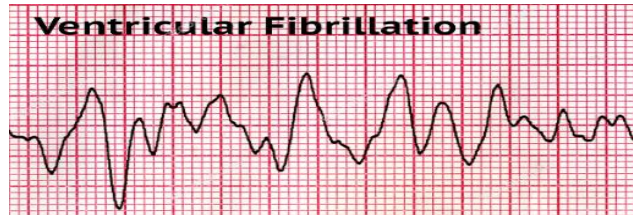
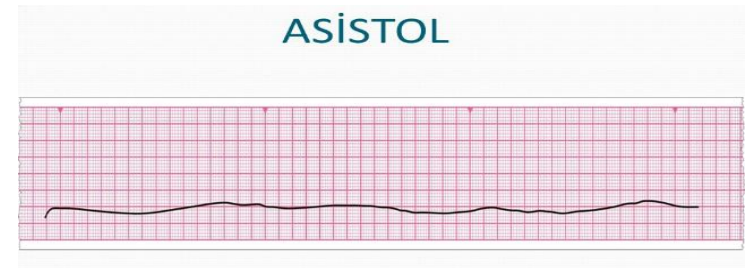
QT Uzaması

➤ Kinolonlar

- Potasyum kanallarına direkt etki
- Sparfloksasin ve grepafloksasin ciddi yan etki nedeniyle çekilmiş
- Gatifloksasin ve moksifloksasin > levofloksasin ve siprofloksasin
- Yapılan çalışmalarda pnömoni tanısıyla tedavi edilen hastalarda aritmi riski değerlendirilmiş



- Gatifloksasin en yüksek!
- Moksifloksasin orta derecede
- Levofloksasin ve siprofloksasinde risk saptanmamış
- Ventriküler taşiaritmi, torsades de pointes, kardiyak arrest gelişen olgular bildirilmiş



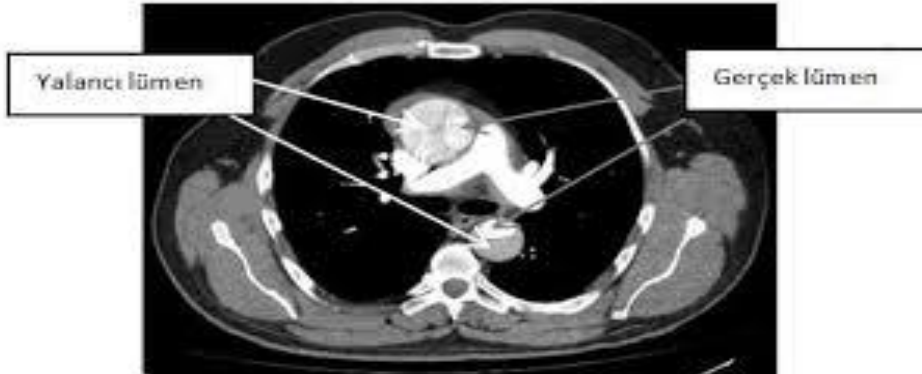
Aort Diseksiyonu

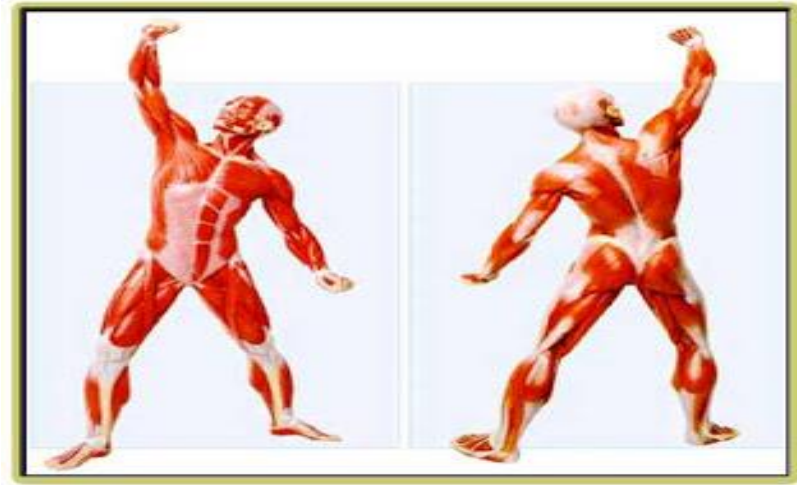
➤ Kinolonlar

- 2018 yılında FDA uyardı
- Aort anevrizması ve aort rüptürü riskini arttırıyor!
- Risk faktörleri olan olgularda kinolon tercih etme
- Risk faktörleri – Marfan sendromu, Ehler Danlos sendromu, aterosklerotik vasküler hastalık, hipertansiyon, ileri yaş
- İsviçre’de yapılan bir çalışmada amoksisilin ve kinolon kullanımı değerlendirilmiş, kinolon ile tedavi edilen grupta ilk 60 gün içinde aort anevrizması riskinin arttığı gösterilmiş

Classification of aortic dissection

			
Percentage	60%	10-15%	25-30%
Type	DeBakey I	DeBakey II	DeBakey III
	Stanford A (Proximal)		Stanford B (Distal)





KAS İSKELET SİSTEMİ YAN ETKİLERİ



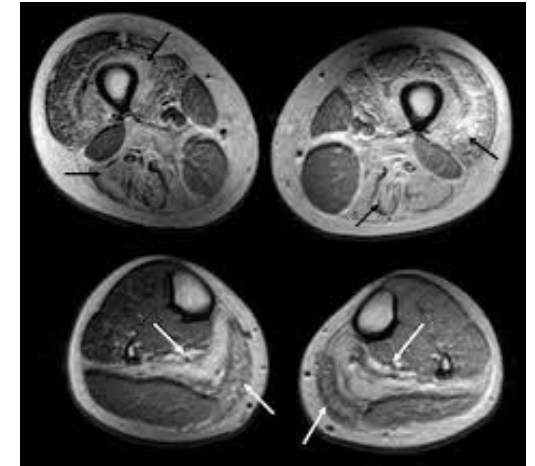
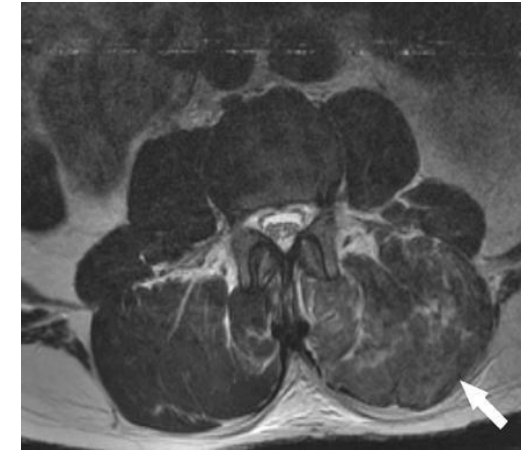
➤ Fluorokinolonlar

- Tendinopati, tendinit, tendon rüptürü
- En sık Aşil tendonu
- Ortalama 8 gün içinde ortaya çıkar
- 6 milyon olgunun tarandığı bir çalışmada 28907 olguda Aşil tendiniti, 7685 olguda tendon rüptürü tespit edilmiş
- Risk faktörleri - ileri yaş, organ transplantasyon öyküsü, sporla uğraşma
- Tendonda ağrı, şişlik, inflamasyon belirtileri oluştuğunda tedavinin kesilip başka grup antibiyotiğe geçilmesi, egzersizden kaçınılması önerilmekte
- Doza bağımlı olarak belirtiler ortaya çıkabileceğinden renal doz ayarına dikkat edilmeli



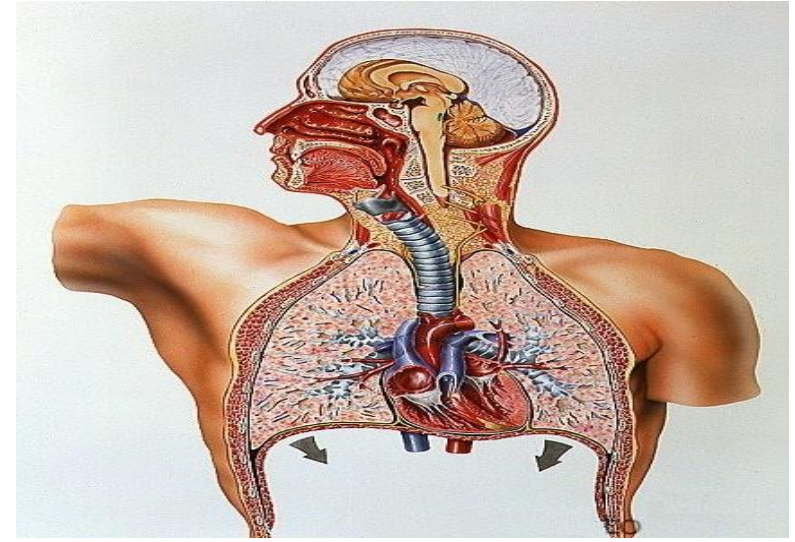
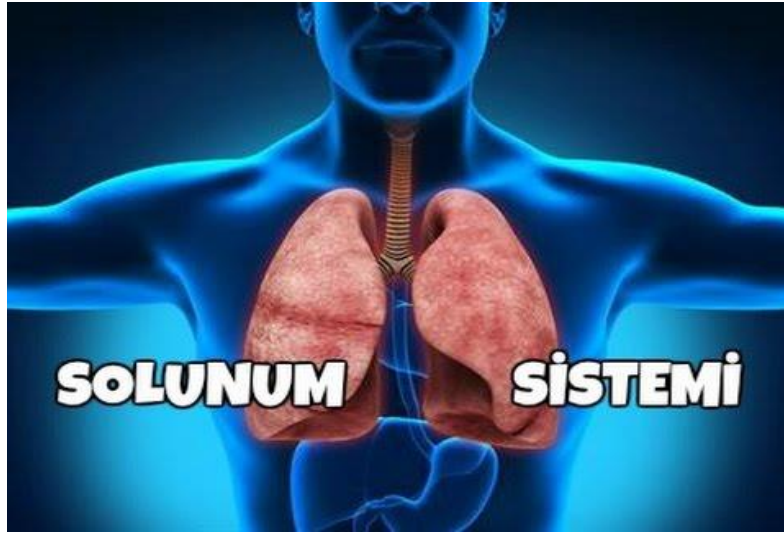
➤ Daptomisin

- CPK enzim yüksekliği ve miyopati
- Faz III çalışmasında asemptomatik CPK yüksekliği %2.8 semptomatik miyopati %0.2 tespit edilmiş
- Rabdomiyoliz gelişen olgular bildirilmiş
- Tedavinin ilk haftasında yan etkiler ortaya çıkar
- CPK düzeyleri haftada bir kontrol edilmeli
- Semptomatik miyopati, CPK >5 kat, asemptomatik olgularda CPK > 10 kat olduğunda tedavi kesilmeli



➤ Pirazinamid, rifabutin, isoniazid

- Miyalji, artralji



SOLUNUM SİSTEMİ YAN ETKİLERİ



➤ Nitrofurantoin

➤ Akut hipersensitivite

- Eozinofili, fokal hemorajilerle karakterize akut interstisyel pnömoni
- Ortalama 8 gün içinde bulgular ortaya çıkar
- Ateş (%82), dispne (%60), öksürük (%43), döküntü (%20)
- Göğüs ağrısı, siyanoz, inspiratuar raller

➤ Kronik pnömonit

- Vasküler skleroz ve alveoler kalınlaşmalar ile karakterize diffüz interstisyel pnömonit
- Hücre aracılı ya da ilaç metabolitlerine bağlı toksik yanıt
- Bulgular aylar sonra ortaya çıkabilir
- Dispne (%73), kuru öksürük (%63), halsizlik (%37)

➤ Görüntüleme

➤ Direkt grafi

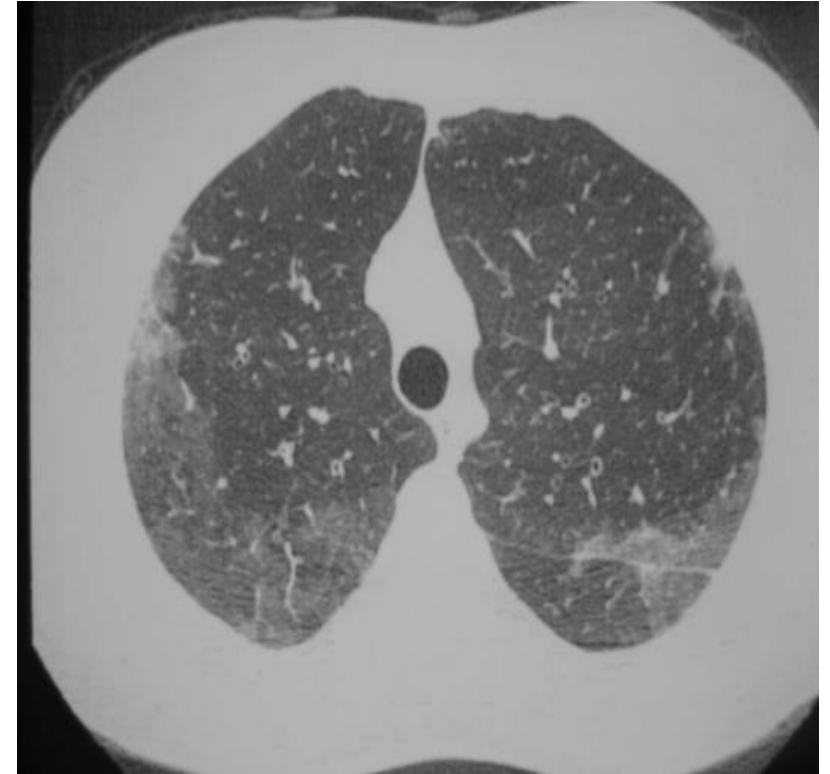
- Bilateral diffüz parankimal opasiteler
- Akut tabloda plevral effüzyon eşlik edebilir

Nitrofurantoin-induced pulmonary injury



➤ HRCT

- Bilateral buzlu cam paterni



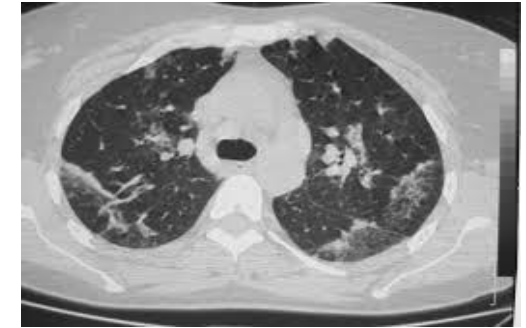
➤ Tedavi

- İlk yapılması gereken tedavinin kesilmesi 
- Akut olgularda klinik daha çabuk düzelir
- Rekürrens riski nedeniyle nitrofurantoin bir daha verilmemeli
- Akut olgularda ilaç kesildikten sonra birkaç gün içerisinde, kronik olgularda aylar içerisinde belirti ve bulgular geriler
- Ciddi olgularda enfeksiyon ekarte edildiği takdirde prednizolon 0.5 – 1 mg/kg/gün tedavisi ile yanıt alınan olgular bildirilmiş



➤ **Daptomisin**

- Dispne, hipoksi, ateş ile karakterize eozinofilik pnömoni
- Tedavinin ortalama 2. haftasında bulgular ortaya çıkar
- Tedavinin kesilmesiyle klinik düzelir
- Organize pnömoni, kronik pnömonit



➤ **Beta laktamlar**

- Ateş, titreme, dispne, infiltrasyonlarla ve periferik eozinofili ile seyreden pulmoner eozinofili sendromu

➤ **Kolistin**

- Aerosolize kullanımı bronkokonstrüksiyona yol açabilir, öncesinde bronkodilatatör bir ajan verilebilir



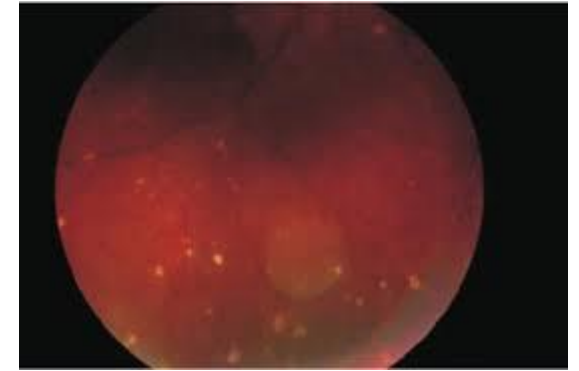
OFTALMIK YAN ETKİLER



➤ Antitüberküloz ilaçlar

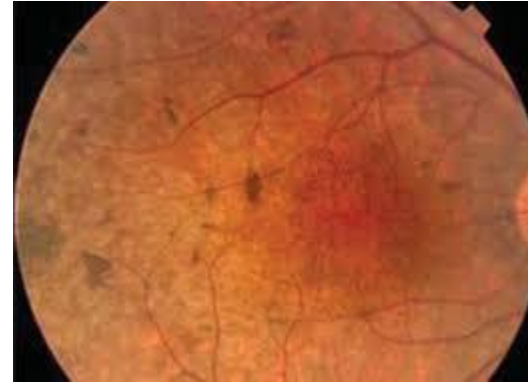
➤ Ethambutol

- Optik sinir toksisitesi
- Doz (≥ 25 mg/kg) ve süre (≥ 2 ay) bağımlı
- Ayda bir görme keskinliği ve renk ayrımı testleri yapılmalı



➤ Rifabutin

- Panüveit

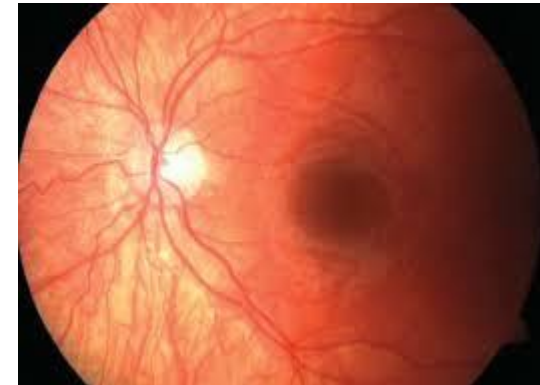


➤ Klofazimin

- Pigmenter makulopati
- Jeneralize retina dejenerasyonu

➤ Diğer

- Ethionamid
- İzonyazid



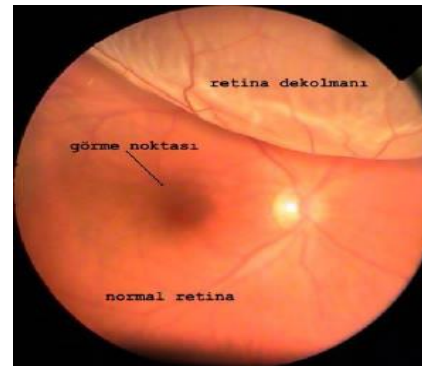
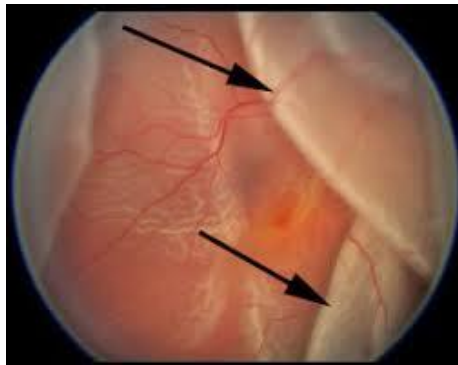
➤ Linezolid

- Optik nöropati
- Uzun süreli kullanımda
- Yan etkiler
 - Görme keskinliğinde azalma
 - Skotom gelişimi
 - Renk algısında azalma



➤ Fluorokinolonlar

- Retina dekolmanı? (çalışmalar sınırlı)



BES KURLUŞ PARA ALMADAN
SAATLERCE ÖZEL DERS
VERDİM SANA. BÖYLE Mİ
TEŞEKKÜR EDİYOSUN?!!!

OLMADI DIYOSUN...

DENKYU

