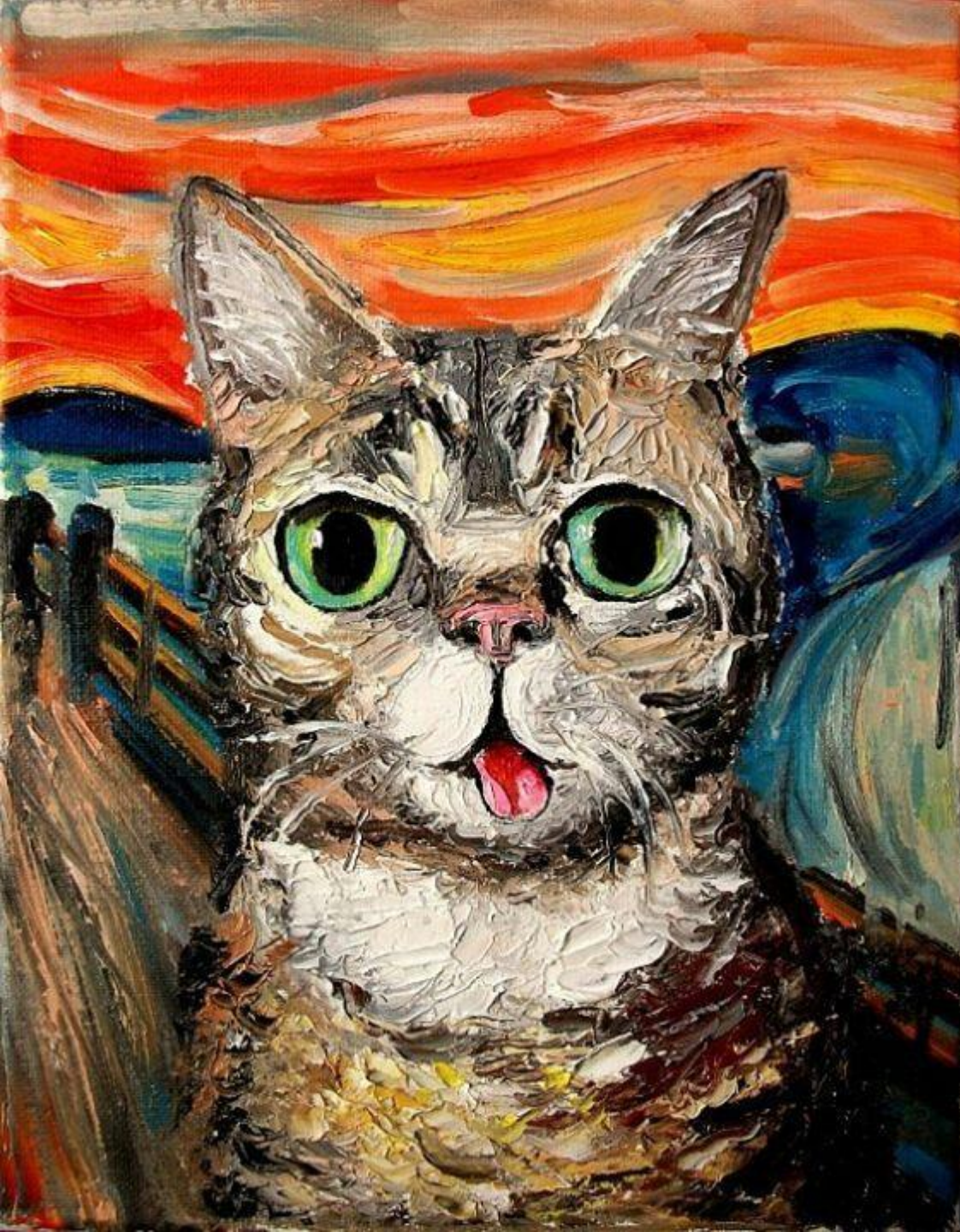


Dr. Sibel Özdemir
ZBEU Nöroloji AD

Antibiyotikler ve Nöropsikiyatri





**Hangi antibiyotiklerin
nöropsikiyatrik yan etkileri ve ilaç
etkileşimleri vardır?**

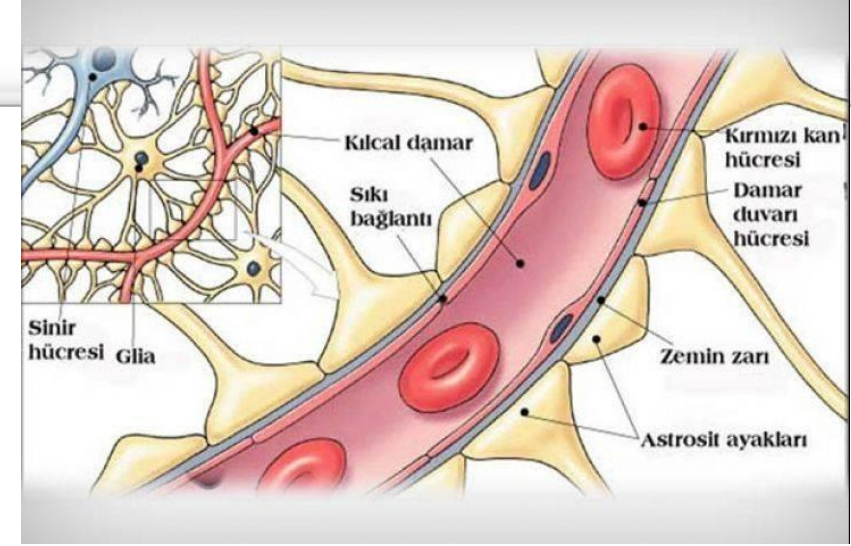
**Yan etkiler nelerdir, sıklığı ve
şiddeti nedir?**

**Nasıl saptarız? Nasıl monitorize
edilmelidir?**

Dikkat edilecek hususlar nelerdir?

Sinir sistemi-korunma

- Kan-Beyin-Bariyeri (KBB)
- Kapillerlerde tight junction
- Pinositik veziküllerle madde taşıma olasılığı az



İlaçların sinir sistemindeki etkileri öncelikle bu bariyerin aşılmasıyla ilgili

Maddelerin bariyeri aşmaya uygunluğu

- Lipofilite
- İyonize antibiyotikler
- SSS kapillerlerdeki bazı pompalar (penisilin-seftriakson)
- Proteine bağlanma oranı

Tüm bu farmakolojik prensipler antibiyotiklerin etkisini oluşturması için planlanmışsa da , kimi zaman sinir sisteminde toksikasyona neden olabilmekte

Farmakokinetik ve dinamik mekanizmalar ile çeşitli nöropsikiyatrik ilaçların

- Aktivitesini veya serum düzeyini etkileyebilmekte
- Yan etkilerini potansiyalize edebilmekte

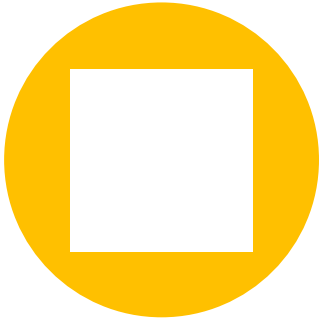
Antibiyotiklerin nörotoksitesi morbidite ve mortalitesi yüksek bir yan etki



Antibiyotikler en sık kullanılan farmakolojik ajanlardan



Antibiyotik seçiminide biyoyararlılık, direnç gibi parametreler



DSÖ, yıllık antibakteriyel direnç yükü Avrupa Birliği'nde 25.000, Amerika Birleşik Devletleri'nde 23.000 ölümlle sonuçlandığını tahmin etmiştir



Bu nedenle kullanılmak durumunda kalınan antibiyotiğin yan etkileriyle baş etmek zorunda kalabiliriz

Klinisyen



Riskler



Antibiyotik

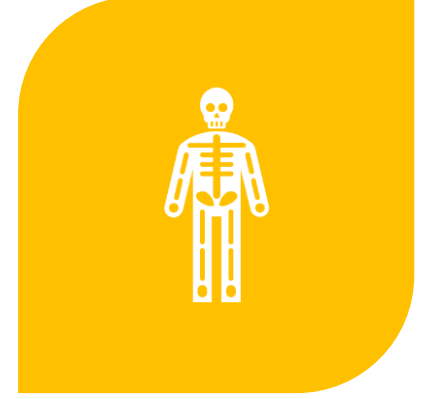




**ERKEN TANINIRSA REVERSİBLE,
ŞÜPHELENMEK GEREKLİ!**



**AMAÇ: KLİNİK
PREZENTASYONLARI ERKEN
TANIYABİLMEK**



**BAZI DURUMLARDA ÖZELLİKLE
ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARDA
MONİTORİZASYON GEREKEBİLİR**

Nöropsikiyatrik Yan Etkiler

Antbiyotikler ve Nöropsikiaytrik İlaç Etkileşimleri



Çalışmaların büyük çoğunluğu hayvan deneylerine



En sık nörotoksite çalışmaları betalaktam ve kinolon grubuna ait



Antibiyotiklerin BOS konsantrasyonundan çok

serebral dokudaki konsantrasyonu nörotoksite için daha prediktif

(Chow ve ark 2005)

Hangi antibiyotiklerin nörotoksitesi mevcut?

Penisilin

Sefalosporin

Karbapenem

Kinolon

Aminoglikozid

Tetrasiklin

Makrolid

Polimiksin

Etambutol

İsoniazid

Kloramfenikol

Rifampisin

Linezolid

Sikloserin

**Keep calm
but feed
the cat
first!**

Neler olabilir?



Antibiyotikler ve Nöropsikiyatrik Etkiler

Periferik / Santral



Ensefalopati
Nöbet



Psikiyatrik semptomlar
(Halüsinasyonlar, deliryum,
depresyon, psikoz, mani,
panik bozukluk)



Nöromuskuler blokaj-
Myastenia gravis (MG)
alevlenmesi,



Uyku bozuklukları



Periferik nöropati
Ototoksite
Optik nörit



Tremor, vertigo, ataksi
Baş ağrısı



İlaç ilişkili faktörler

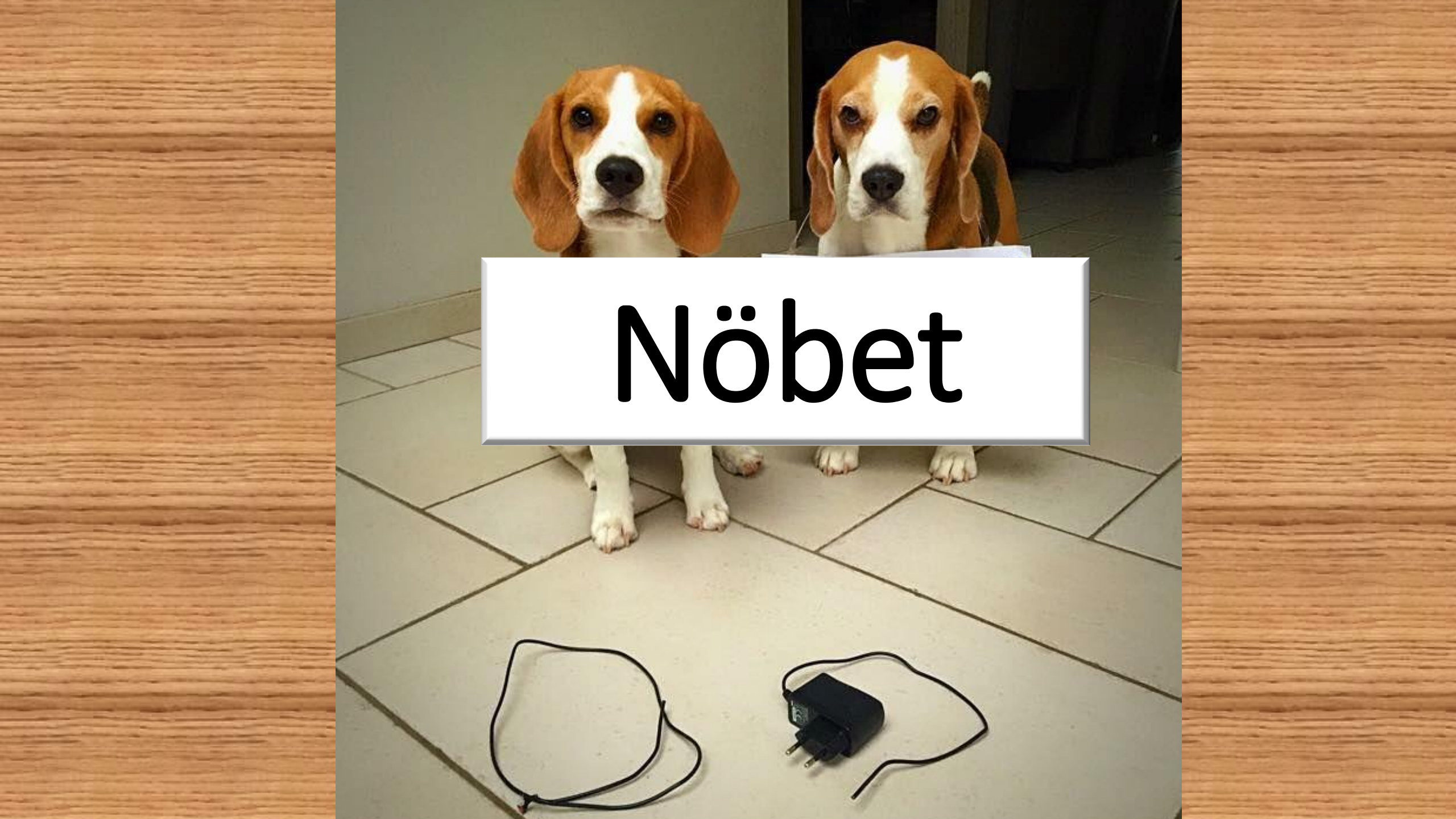
Galenikler,
Doz ve SSS konsantrasyonu
Prokonvülsan potansiyeli

Riskli kişiler

Nöbet öyküsü/epilepsi tanılılar
İlaç eliminasyon kapasitesinde bozukluk olanlar (
Renal-hepatik yetmezlik)
Elektrolit bozukluğu olanlar
Ek SSS problemi olanlar
Düşük doğum ağırlığı
İnfanlar ve yaşlılar
Kardiopulmoner bypass öyküsü olanlar

RİSK FAKTÖRLERİ

(Sutter ve ark 2015, Chow ve ark 2005, Wallace ve ark 1997, Barrons ve ark 1992)

A photograph of two beagles sitting on a light-colored tiled floor. In front of them lies a black power adapter and a coiled black cable. A white rectangular box with a black border is superimposed over the middle of the image, containing the word "Nöbet" in a large, black, sans-serif font. The background shows a doorway and a dark interior.

Nöbet

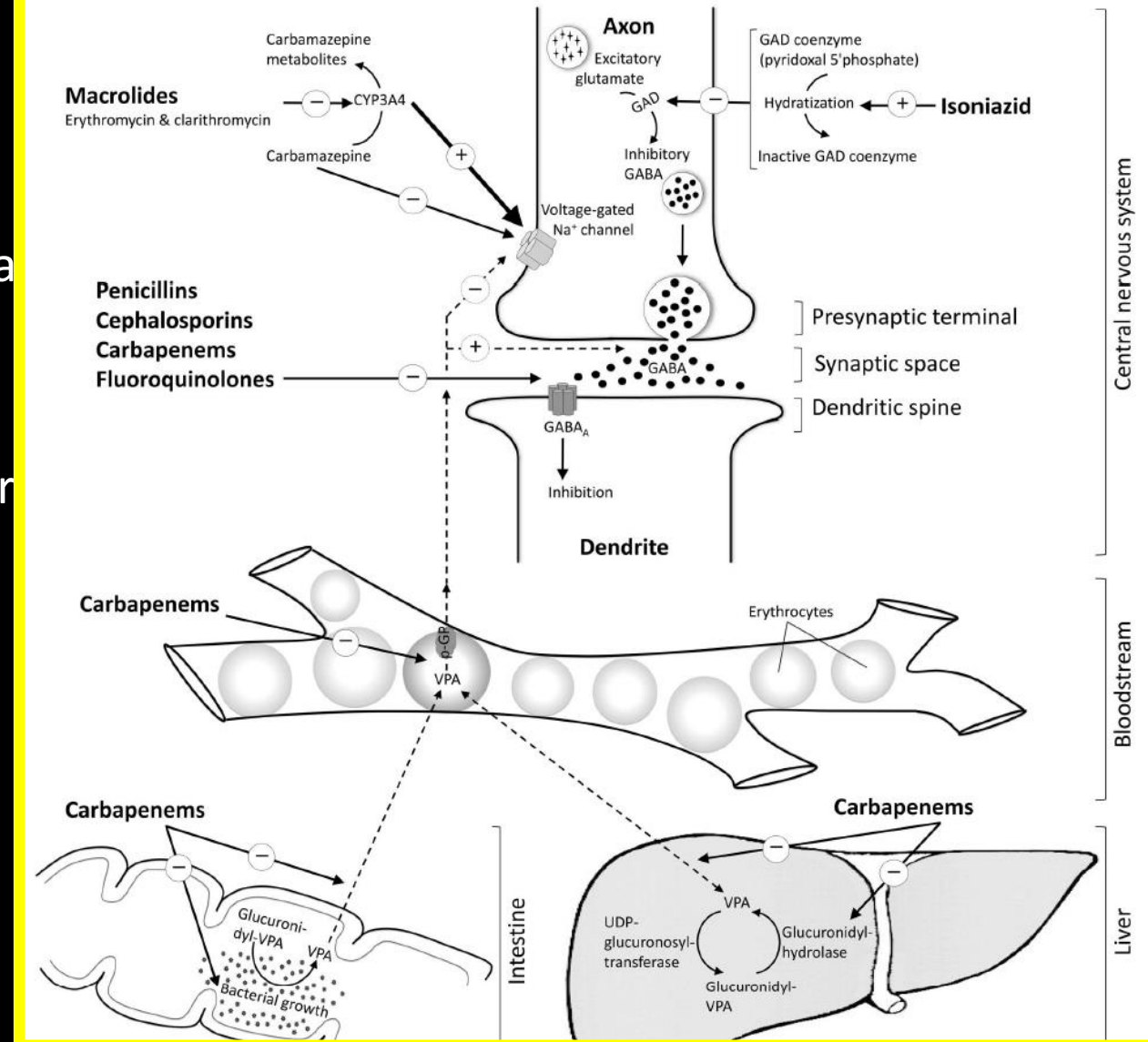
- İlk kez 1945'te Johnson ve Walker; penisilinlerde
- Antibiyotikler nöbetlerle ve status epilepticus ile ilişkilendirilmekte, en sık JTK, NKSE
- Çoğu kez ensefalopati ile
- Nöbet-antibiyotik-enfeksiyon
- **EN ÖNEMLİ ÖZELLİK;** Antibiyotiğin bileşeni, hasta özelliği, doz
- Antibiyotiklerle ilişkili nöbet **insidansı %0,13**
- RF+ → %20
- **% 10-% 15 SE**
- Semptomatik nöbetlerin **mortalitesi** %10-40 (*Sutter ve ark 2015*)

Nöbet; En sık problem

Patofizyolojik mekanizma

Membran klorid kanallarındaki GABA ve benzodiazepin bölgelerine bağlanabilmekte

- **GABA-A** inh → Beta-laktam, kinolon
- **NMDA** agonisması → kinolon, aminoglikozidler, karbapenem kısmen
- **MAO** inh → linezolid, metronidazole, INH
- **Benzodiazepin** reseptör sayısında azalma
- **Opiod** – Adenozin R. → Kinolon
- **INH** → GABA üretim mekanizmasında negatif
- Antiepileptik ilaç etkileşimi !
 - Makrolidler → karbamazepin
 - Karbapenem → valproat



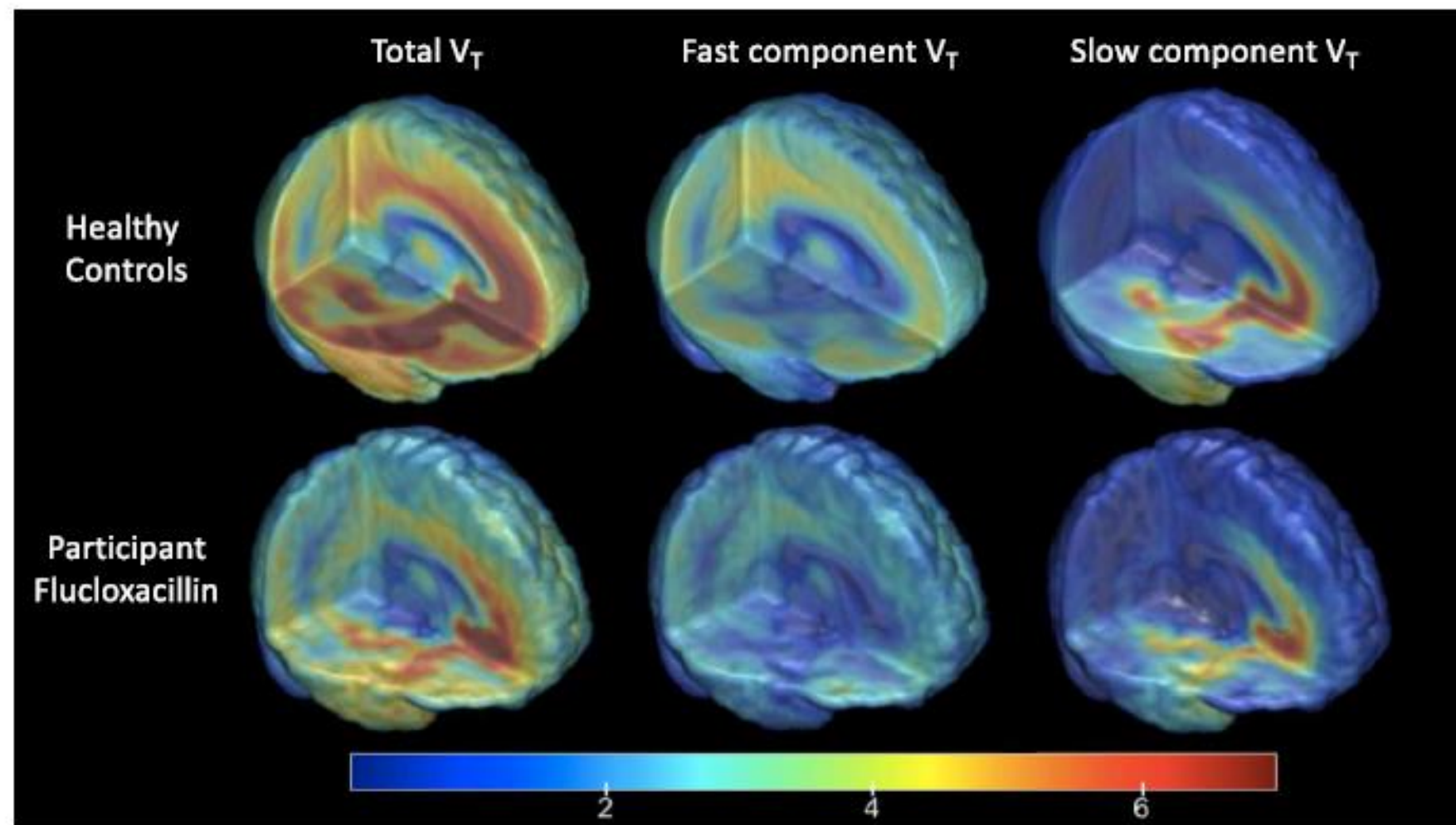


FIGURE 1. β -Lactam antibiotics such as flucloxacillin are proconvulsive, and seizures are a well-recognized manifestation of penicillin neurotoxicity.^{1,2} In laboratory animals, this effect seems to be predominantly mediated through inhibition of GABA-A receptors.^{3–5} However, to our knowledge, the effect of β -lactam antibiotics on GABA-A receptor binding has not been demonstrated in humans in vivo. [^{11}C]Ro15-4513 was used to acquire PET data from a 40-year-old man who had completed a 1-week course of flucloxacillin 250 mg 4 times daily 1 day before the scan. Data were acquired as described previously.⁶

Antibiyotiklerle ilişkili **semptomatik nöbetler bildirilen:**

- Penisilinler:
- Sefalosporinler: Genellikle 7-10 gün sonra (*Triplett ve ark 2019*)
- Karbapenemler: Genellikle 7 gün sonra
- Beta laktamaz inhibitörleri
- Kinolonlar
- Makrolidler
- Metranidazol (uzamış kullanımda)
- Rifampisin, kolistin, INH (yüksek dozda)

Seizures as adverse events of antibiotic drugs

A systematic review



Raoul Sutter, MD
Stephan Rüegg, MD
Sarah Tschudin-Sutter,
MD, MSc

ABSTRACT

Objective: Antibiotic drugs are commonly associated with seizures. Tailoring antibiotics to the individual risk for seizures is challenged as avoidance of certain antibiotic classes may no longer

Sutter ve ark 2015 – AAN

143 makale, 25.712 hasta 25 antibiyotik

Penisilinler & B-laktamaz inhibitörleri:

Antibiotics	Frequency of events	AAN Class of evidence	Reported symptomatic seizures	Contributing risk factors for symptomatic seizures
Penicillins				
Penicillin G or oxacillin	Up to 5%	Class IV	Generalized myoclonic seizures >convulsive seizures	Renal insufficiency; brain lesions
Amoxicillin/ clavulanic acid	—	—	—	—
Piperacillin/ tazobactam	—	Class IV	Generalized tonic-clonic seizure >NCSE	Renal insufficiency

- **Penisilin G veya oksasilin:** 3.2/1000 nöbet ,yüksek dozda, RY, SSS hastalığı
- **Amoksisilin / klavulanat:** Nöbet eşiğini düşürücü etkisi ?! KBB bozukluğunda riskli
- **Piperasilin / tazobaktam:** Nöbetler ve SE vakaları bildirilmiş → Yüksek dozda, RY, nöbete yatkınlık için komorbidite

(Saito ve ark 2008, Sutter ve ark 2015)

Sefalosporinler → JTK >NKSE> KSE → tardiv nöbetler, myokloni

Cephalosporins				
Cefazolin (1st generation)	80% with renal insufficiency	Class IV	Generalized tonic-clonic seizures > NCSE > CSE	Renal insufficiency; intrathecal cefazolin injection
Cefotiam (2nd generation)	—	Class IV	Generalized tonic-clonic seizures (one case)	Mental disorders
Cefixime (3rd generation)	—	Class IV	NCSE (one case)	Renal insufficiency; epilepsy
Ceftriaxone (3rd generation)	—	Class IV	NCSE (one case)	Renal insufficiency
Ceftazidime (3rd generation)	—	Class IV	NCSE	Renal insufficiency; brain lesions
Cefepime (4th generation)	Up to 11%	Class III-IV	NCSE >generalized seizures >myoclonus	Renal insufficiency; brain lesions

- Birinci kuşak: **Sefazolin** nöbet
- Nöbetler ve esas olarak NKSE, **3.4. kuşak sefalosporinler** ile ilişkilendirilmiş
 - (*Seftazidim, sefoperazon, sefepim yüksek riskliler*)
 - (*Seftriakson , sefotaksim → daha düşük risk*)

K. M. Chow · A. C. Hui · C. C. Szeto

Neurotoxicity induced by beta-lactam antibiotics: from bench to bedside

High-risk agents
Benzylpenicillin
Cefazolin

Cefoperazone
Cefoselis
Ceftazidime

Cefepime^b

Medium-risk agent
Ceftriaxone

Low-risk agents
Cefotaxime
Cefuroxime
Cephalexin

Tetrazole derivatives and
marked similarity with
pentylenetetrazole

Heterocyclic ring at position 3
and position 7 of
7-aminocephalosporanic acid

Heterocyclic ring at position 3
and position 7

One heterocyclic ring at position 7

Substitution of a heterocyclic

Sefepime nörotoksitesi

- Postanoksik komayı taklit edebilecek şekilde **myoklonus** (*Hocker ve ark 2011*)
- **EEG değişikliği** gösterilmi

Karbapenemler

Carbapenems				
Imipenem	Up to 5%	Class III-IV	Generalized tonic-clonic seizures	Renal insufficiency; epilepsy; brain lesions; treatment with theophylline (3 cases)
Meropenem	Up to 1%	Class III-IV	Generalized convulsive seizures >tonic-clonic seizures	Renal insufficiency; epilepsy treated with valproic acid; brain lesions
Doripenem	Up to 1.2%	Class III	Generalized tonic-clonic seizures	Epilepsy
Ertapenem	—	Class IV	Generalized tonic-clonic seizures >convulsive seizures	Renal insufficiency; epilepsy treated with valproic acid; brain lesions

- Nöbet yatkınlık faktörlerinin , uygun dozların tanınması, karbapenemlerin nöbet indüksiyonuna ilişkin çekinceleri önemli ölçüde en aza indirmiştir
- **İmipenem> meropenem** kökeni?: GABA-A reseptörlerine daha yüksek bir afinite (*Kamei ve ark 1983*) insidansı 4 / 1,000 (*Koppel ve ark 2001*)
- **Doripenem:** Daha yeni hidrofilik , GABA-A reseptörüne daha düşük bağlanma afinitesi (*Redmann ve ark 2009*)
- **Ertapenem:** meropenem ile benzer ancak risk faktörü olan hastalarda ve olgu sunumu şeklinde bildirilmiş

Kinolonlar

Fluoroquinolones				
Ciprofloxacin	—	Class IV	Generalized convulsive seizures >complex partial SE	Renal insufficiency; additional treatment with theophylline; mental disorders; prior seizures
Norfloxacin	—	Class IV	Generalized seizures	Prior seizures
Moxifloxacin	—	Class IV	Generalized seizures or SE	Renal insufficiency; mental disorders
Levofloxacin	—	Class IV	Generalized seizures >NCSE	Renal insufficiency; epilepsy
Gatifloxacin	—	Class IV	Generalized tonic-clonic SE	Renal insufficiency; prior seizures
Alatrofloxacin	—	Class IV	Generalized seizures (one case)	—

- **Kanıtlar düşük düzeyde** ; riskli durumlarda; çalışmalar daha çok siprofloksasin ile
- Piperazin, pyrolidin içerenlerde nörotoksite riski daha fazla **N>C>O>L** (Ashwin ve ark 2013)
- **Siprofloksasin** → Nöbetlere ilişkin kanıtlar vaka raporlarıyla sınırlı
- **Norfloksasin** → Nöbetlerin raporları azdır ve SE tarif edilmemiş → daha az epileptojenik
- **Levofloksasin** → çok düşük bir SSS toksisitesi ,nöbet ; birkaç vaka raporu
- **Moksifloksasin, gatifloksasin ve alatrofloksasin** → vaka raporlarında nöbet

Makrolidler:

Macrolides				
Clarithromycin	—	Class IV	Generalized seizures	Mental disorder
Erythromycin	—	Class IV	Tonic-clonic seizures	Mental disorder
Azithromycin	—	—	—	—

Sadece 2 rapor :

- Eritromisin ; tonik-klonik nöbet
- Klaritromisin ; NKSE
- İnsanlarda sınırlı kanıt, her iki vakada da mental bozukluklar ve klozapin gibi ek nöbet eşiği düşürücü faktörler+

•İLAÇ ETKİLEŞİMİ SONUCU

Nöbet konusunda veri belirtilmeyenler

Others

Cotrimoxazole	—	—	—	—
Aminoglycosides	—	—	—	—
Glycopeptides	—	—	—	—
Lipopeptides	—	—	—	—
Tetracyclines	—	—	—	—

Ensefalopati



Ensefalopati

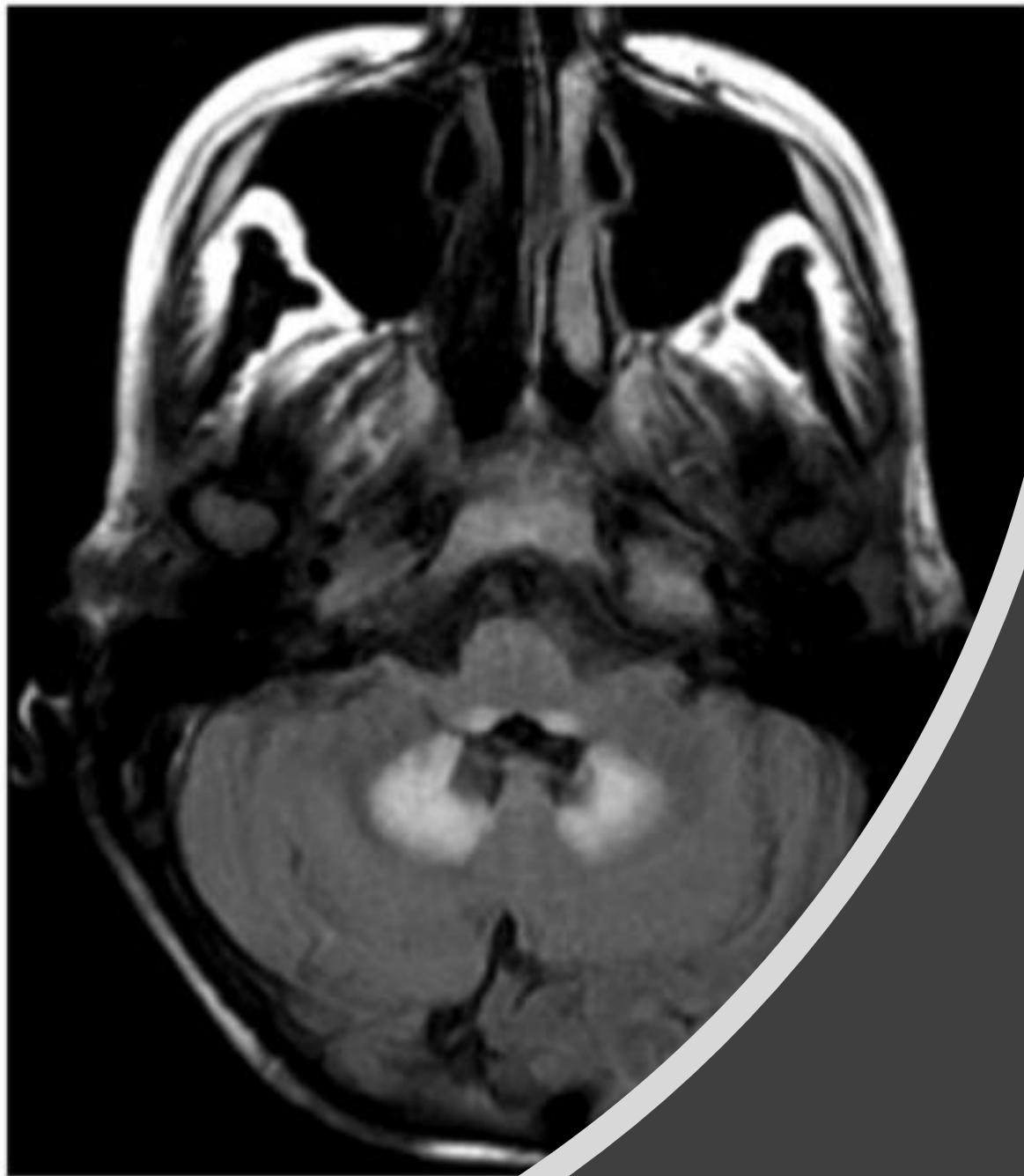
Konfüzyon, somnolans, ajitasyon, psikoz, halüsinasyon...

YBÜ de %60-80 oranında

En sık metronidazol, flurokinolonlar, makrolidler, beta laktamlar

Gentamisin, linezolid, trimetoprim-sülfametoksazol, penisilini polimiksin

Metronidazol ensefalopatisinde ; **MR** da karakteristik bulgu !



Serebellar nörotoksite
bulguları

Metronidazol

Fig. 1 T2/FLAIR-weighted MR

11.790 $\mu\text{V/mm}$
F7-T3
11.790 $\mu\text{V/mm}$
T3-T5
11.790 $\mu\text{V/mm}$
T5-O1
11.790 $\mu\text{V/mm}$

E3
11.790 $\mu\text{V/mm}$
11.790 $\mu\text{V/mm}$
11.790 $\mu\text{V/mm}$
11.790 $\mu\text{V/mm}$



Journal of Clinical Neuroscience 67 (2019) 163–166

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Clinical Neuroscience

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jocn

- EEG bulguları metabolik ensefalopati ile uyumlu
 - Jeneralize yavaşlama, trifazik dalgalar
 - Epileptiform deşarjlar da olabilir
 - Antiepileptikler , özellikle test esnasında benzodiazepinler bu görünümü etkileyebilir

ady

alospirin-related neurotoxicity: Metabolic encephalopathy
non-convulsive status epilepticus?

Ototoksite





Ototoksite: işitme azlığı / vestibüler disfonksiyon



Risk faktörleri benzer



NMDA reseptörlerinde eksitotoksik aktivasyon



Aminoglikozitler hastaların %10-22'sinde kalıcı ototoksisite



Gentamisin, tobramisin → vestibuler bozukluk ön planda



Amikasin, kanamisin → duyma bozukluğu ön planda



Vankomisin, Makrolidler (Eritromisin ve azitromisin)

Nöromüsküler Blokaj



Nöromüsküler Blokaj

- **Aminoglikozidler** ; yüksek dozlarda nadiren kürar benzeri blokaj
- Presinaptik ach inhibisyonu, postsinaptik ach reseptör kompleksine AG'lerin bağlanması, kalsiyum kanallarının blokajı
- **Vankomisin** ve **kolistinde** buna neden olabilir.
- Ca ve neostigmin tedavisi ile sıklıkla geri döner

- Nöromuskuler kavşağın postsinaptik reseptörlerine karşı otoantikor ,
- Hastalar otoimmünite, çeşitli immunsupresanların etkisi ile enfeksiyona yatkın
- **Enfeksiyon, ilaçlar !** alevlenme sebebi olabilir
- Ciddi alevlenmeler solunum yetmezliği mekanik ventilasyon gerekebilmekte
- **En sık: aminoglikozidler, kinolonlar, makrolidler**
- **Patofizyoloji:**
 - Voltaj kapılı Ca kanalları ve
 - Ca duyarlı reseptörlerin presinaptik etkileşimi,
 - Postsinaptik ach reseptörleriyle etkileşim

Antibiyotik ilişkili MG alevlenmesi

Miyastenia Graviste Kullanılması Sakıncalı !

- Aminoglikozidler
- Fluorokinolonlar
- Makrolidler (anti-AchR, anti-MusK)

- Klindamisin
- Tetrasiklinler
- Kolistin
- Ampisilin - raporlar mevcut
- İmipenem - raporlar mevcut
- Paramiksin

- Herhangi bir sebep ile kullanılmak zorunlu ise yakın takip !
 - Yorulma, güçsüzlük, diplopi, pitozis, yutma bozukluğu, nefes darlığı, konuşma bozukluğu

Optik Nöropati



Optik Nöropati

- Ağrısız, progresif, simetrik görme kaybı ve renkli görmede azalma, genellikle reversible,uzamış kullanımlarda kalıcı olabilir
- **Görme alanı** : santral, bitemporal defektler (*Melamud ve ark 2003*)
- **En sık ; Etambutol, linezolid,**
- Standart doz kullanan hastalarda %1 oranında
 - Siprofloksasin, levofloksasin, kloramfenikol, metronidazol, sülfonamid, izoniyazid, streptomisin ile bildirilmiş vakalar
- **Patofizyoloji**: mitokondrial disfonksiyon
- **Özellikle uzamış kullanımlarda** tedavi öncesi- tedavi esnasında aylık vizitler



Periferik Nöropati

Periferik Nöropati

Semptomlar; sensoriel değişiklikler, güçsüzlük, otonomik disfonksiyon, dengesizlik

Aksonal – demyelinizan, genellikle sensorimotor, nadiren kalıcı

En sık ; metronidazole, linezolid, dapson → Uzun süreli kullanımı ile ilişkili!

Diğer; kloramfenikol, INH, nitrofurantoin, sülfasalazin, flurokinolonlar

Patofizyoloji; mitokondiral bozukluklar → Vazojenik ödeme bağlı aksonal şişme

EMG ! (*Bhattacharyya ve ark 2014*)



Clin Drug Investig
DOI 10.1007/s40261-017-0498-z

REVIEW ARTICLE

Neuropsychiatric Effects of Antimicrobial Agents

Nicholas Zareifopoulos¹ • George Panayiotakopoulos¹

Psikiyatrik Problemler

Depresyon	Tetrasiklinler	Suicid → Tetrasiklinler Seratonerjik S → Linezolid	
Psikoz	Tetrasiklinler Linezolid Metronidazol INH, Etambutol Sülfonamidler-Trimetoprim Sikloserin Azitromisin Aminoglikozidler	Anksiyete	Kinolonlar Klaritromisin Penisilinler Sefalosporinler Karbapenemler
Mani	Linezolid INH Klaritromisin Azitromisin Kinolonlar Sülfonamidler- Trimetoprim		Ø Vankomisin, Ø Teikoplanin Ø Daptomisin Ø Rifampisin, Ø Tigesiklin



Penisilinler -Tremor



Sefalosporinler - Tremor, kore, atetoz, asteriksis



Karbapenemler - Baş ağrısı



Flurokinolonlar: - Baş ağrısı, orofasial diskinezi , tourette like sendrom, ekstrapiramidal bulgular

Linkozamidler: Nadiren nörotoksisite, bir vaka: anormal hareket bozukluğu
Klindamisin fazla kullanımında bağırsak flora değişiklikleri → otizmde rol alabilir
(El-Ansary ve ark 2013)

Tetrasiklinler: Doz bağımlı reversible **vertigo** (*Katzung pharmacology*)
kranial sinirlerde toksisite, **benign intrakranial hipertansiyon**

Dalfopristin–Quinupristin : Baş ağrısı

Metronidazol: Baş ağrısı, baş dönmesi, **serebellar toksisite**
(*Katzung pharmacology , Rezaei ve ark 2018*)

Kotrimaksazol: Folik asit inhibisyonu → nörolojik ve psikiyatrik
Tremor, ensefalopati, psikoz , aseptik menenjit (*Rezaei ve ark 2018*)

Polimiksinler : Nöromüsküler blokaj ! →

Baş dönmesi, ataksi, nistagmus, diplopi, görme kaybı, pitozis,
myasteni benzeri sendrom, nadiren nöbet...

Nitrofurantoin: Periferik nöropati +, İntrakranial hipertansiyon →
(*Katzung Pharmacology , Sharma ve ark 1974*)

Etambutol : Mitokondiral disfonksiyon → demyelinizasyon
(Rezaei ve ark 2018)

- Yaygın optik ve periferik nöropatik yan etkiler, baş ağrısı, konfüzyon

Sikloserin: Polinöropati, psikoz, tremor, nöbet

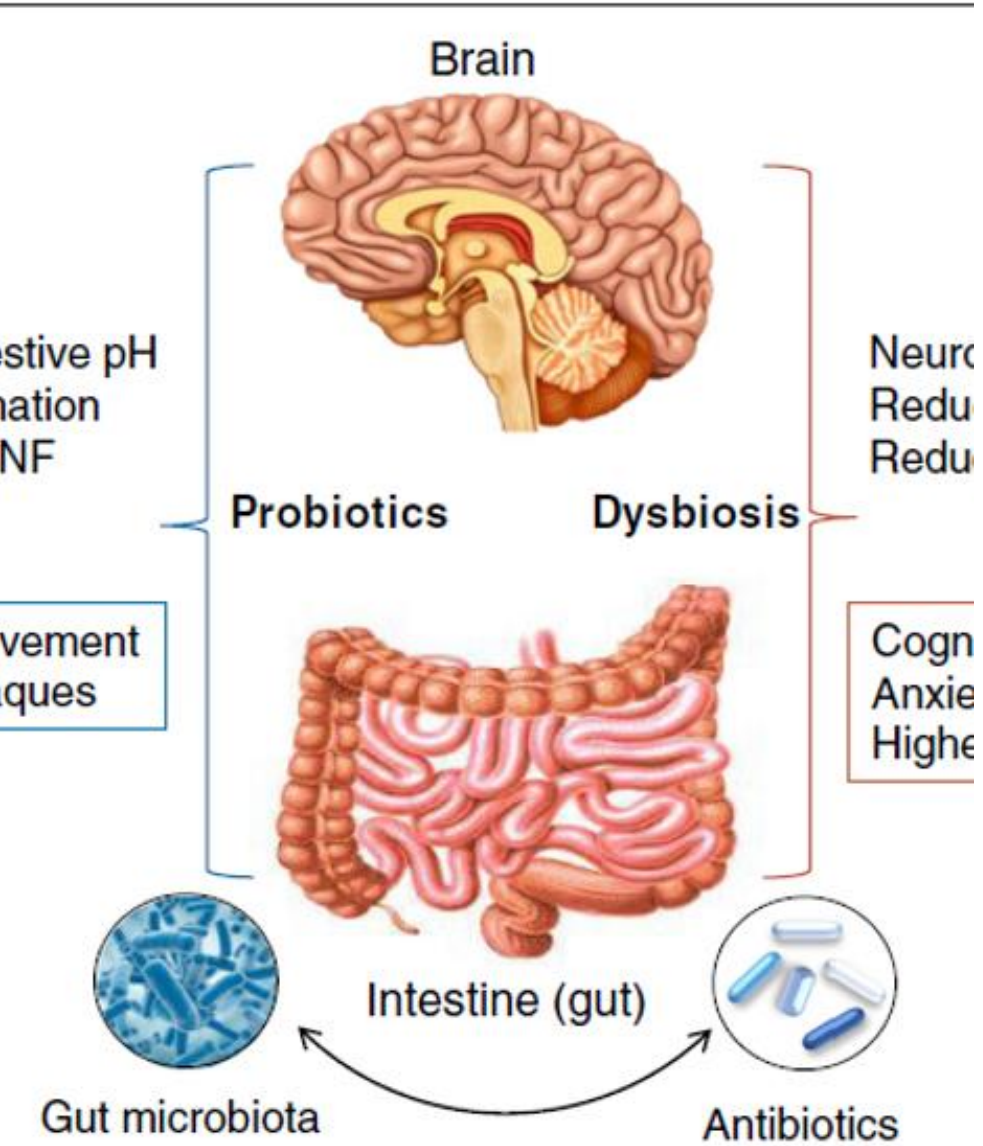
Linezolid: Nadiren nörotoksite, epilepsisi olan hastalarda nöbet (Cholongitas ve ark 2009, Shneker ve ark 2009)

- Ensefalopati, periferik-optik nöropati, **Bell's Palsy**



Yeni ufuklar !





Mikrobiyata-Bağırsak-Beyin aksı

- **Nöroendokrin, direkt nöronal, immunolojik → multifaktöriyel ağlar ve iki yönlü bağlantı**
- Hayvan & klinik çalışmalar, antibiyotik → disbiyoz → davranışsal ve nörokimyasal değişikliklerle ilişkili (*Fröhlich 2016, Neuman 2018*)
- İntestinal mikrobiyata değişiklikleri →
- Kognitif bozukluklar, anksiyete bozukluğu, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı, multiple sklerozis (*Barichella ve ark, Kong ve ark, Kirby ve ark - 2018*)

le of microbiota-gut-brain axis in Alzheimer's disease. Good bac
crease neuroprotective molecules, such as brain-derived neurot
ue formation in AD animal models. In contrast, impaired microl
IMDA receptor, leading to cognitive impairment, mood disorde
eract with this circuit and produce different effects, depending c

REVIEW

Open Access

Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease



Francesco Angelucci^{*} , Katerina Cechova, Jana Amlerova and Jakub Hort

**Bağırsak mikrobiota değişimi
klinikleri beyin aktivitesini
etkileyerek AD da etkili
olabilir**

- Antibiyotikler → olumlu veya olumsuz etkileyebilir

Antibiotic Exposure and Risk of Parkinson's Disease in Finland: A Nationwide Case-Control Study

Tuomas H. Mertsalmi, MD,  Eero Pekkonen, MD, PhD, and Filip Scheperjans, MD, PhD* 

Department of Neurology, Helsinki University Hospital and Department of Clinical Neurosciences (Neurology), University of Helsinki, Helsinki, Finland

Oral antibiyotik maruziyeti ve PD ilişkisini inceleyen ilk çalışma

- Movement disorders, 2019
- Mikrobiota değişimi üzerinde durulmuş
- Anaerobik etkinlik, belirli tip antibiyotiğe maruziyet süresi, tekrarlayan uygulamalar ile bağlantılı
- Makrolid, linkozamid, ...

Antibiotics use and risk of amyotrophic lateral sclerosis in Sweden

J. Sun^a, Y. Zhan^a, D. Mariosa^a, H. Larsson^{a,b}, C. Almqvist^{a,c}, C. Ingre^d, U. Zagai^a, Y. Pawitan^a and F. Fang^a 

^aDepartment of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm; ^bSchool of Medical Sciences, Örebro University, Örebro; ^cAstrid Lindgren Children's Hospital, Karolinska University Hospital, Stockholm; and ^dDepartment of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Keywords:
amyotrophic lateral sclerosis, antibiotics, nested case-control study, register-based

Received 7 February 2019
Accepted 6 May 2019

Background and purpose: Previous animal studies have suggested a disrupted intestinal microbiome in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Due to the known effect of antibiotics on gut microflora, the potential role of antibiotics use on the risk of ALS deserves an investigation.

Methods: A nested case-control study was conducted using several Swedish national registers. In all, 2484 ALS patients diagnosed between 1 July 2006 and 31 December 2013 were included as cases, and five controls per case individually matched to the case by sex, birth year and area of residence were randomly selected from the general Swedish population. Information on antibiotics pre-

Conclusions: Use of antibiotics, especially repeated, might be associated with a higher subsequent risk of ALS.

İlaç etkileşimleri



Absorpsiyon
mekanizmaları



Plazma proteinlerine
bağlanma



Eliminiasyonda etkileşim



Enzim
biyotransformasyonu

CYP İLE METABOLİZE OLAN İLAÇLAR

- Nöroleptikler; klozapin, olanzapin, haloperidol, suklopentiksol ...
- Opiatlar; hidrokodon, kodein, tramadol ...
- Antidepresanlar;
 - Fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sitaloqram, sertralin, venlafaksin...
 - TCA; amitriptilin, klomipramin, maprotilin...
 - Diğer antidepresanlar; bupropion...
- Benzodiazepinler; midazolam, alprazolam, diazepam
- Antiepileptikler; karbamazepin, fenitoin, mefenitoin, barbitüratlar
- Kumarin , Varfarin, Primidon , Riluzol, Cannabinoidler
- NSAİİ, asetaminofen, indometazin
- Antibiyotikler; makrolidler

SİTOKROM ENZİM İNHİBİTÖRLERİ

Ana molekülün kan düzeyi hızla yükselir farmakolojik etkileri artar

ANTİBİYOTİKLER

- Flurokinolon: Siprofloksasin, norfloksasin
- Makrolidler: Azitromisin, Klaritromisin, Eritromisin
- Trimetoprim- sülfometaksazol
- Kloramfenikol
- İzonyazid
- Metronidazol
- Antifungaller , ritonavir

NÖROPSİKİYATRİK İLAÇLAR

- Antidepresanlar; Fluoksetin*, norfluokstein*, paroksetin*, fluvoksamin , venlafaksin, sitalopram, essitalopram, sertralin :)...
- Antiepileptikler; Topiramet, okskarbazepin...
- Antipsikotikler; Haloperidol, flufenazin...
- Indometazin, NSAİİ

SİTOKROM ENZİM İNDÜKLEYİCİLERİ

Enzimle metabolize olan ilacın biyotransformasyonu artar düzeyi azalır

ANTİBİYOTİKLER

- Rifampisin, Rifabutin
- İsoniyazid
- Nafsilin

- Brokoli, brüksel lahanası, kafein, etanol, sigara

NÖROPSİKİYATRİK İLAÇLAR

- Fenitoin
- Fenobarbital, secobarbital,
- Karbamazepin okskarbazepin
- Primidon

A close-up photograph of two kittens sitting on a person's arm. The person is wearing a light pink long-sleeved shirt. The kitten on the left is light brown with large, round, yellowish-green eyes. The kitten on the right is dark brown with large, round, greenish-yellow eyes. Both kittens are looking towards the camera. A white text box with a rounded border is positioned in the upper right area of the image, containing the text 'My clothes: 20% cotton, 80% cat hair.'

**My clothes:
20% cotton,
80% cat hair.**

Risk düzeyini
tespit !

UpToDate
ne der ?

UpToDate®

Lexicomp® Drug Interactions

X	Avoid combination	C	Monitor therapy	A	No known interaction
D	Consider therapy modification	B	No action needed	<i>More about Risk Ratings</i> ▼	



Penisilinler

C	B
Vit K antagonistleri Teriflunamid Opioidler	Oral antikoagülanlar

Nafcilin(CYP +)

X	D
	Perampanel Vit K antagonistleri
C	B
Klozapin , Fentanil, Meperidin, Benzilhidrokodon	Oral antikoagülanlar Siponimod *



Sefalosporinler

C

**Fenitoin (Sefazolin)
Vitamin K Antagonistleri
Heparin**

Karbapenemler

- VPA geri-kazanıcı enzim -
- bağırsak emilimi -
- Eritrositlerde VPA'nın tutulması ve plazmada seviyesinde azalma

D

Valproik Asit *

Aminoglokozidler



X

Mannitol

C

Botilinum toksin

Mg

Nöromuskuler blokan ajanlar

NSAİ

Flurokinolonlar

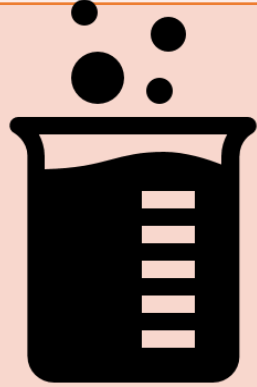


- 'Teofilin' Siprofloksasin, CYP inh

X	D
Agomelatin Pimozid	Klozapin Mg Rasajilin
C	B
ANTİPSİKOTİKLER (QT-CYP) ANTİDEPRESANLAR NSAİİ, ASA KBZ FENİTOİN Vit K antagonsitleri Teriflunamid Roprinol melatonin	Diazepam Riluzole



Makrolidler : Eritromisin, azitromisin

X		D	
Domperidon + Pimozid - QT - ani ölüm		KARBAMAZEPIN – TOKSIKASYON Ergot deriveleri – hipotansiyon vasospasm Benzodiazepinler –sedasyon- Triptan Bromokriptin Oral antikoagülan	
C		B	
VALPROAT Vit K antagonist QT -CYP antidepresanlar ve antipsikotikler Özellikle nöbet yan etkisi artar	Alprazolam Klopidogrel Cannabidiol Zuklopentiksol Benzilhidrokodon	Apixaban + Pergolid + Tramadol	

Makrolidler; Klaritromisin,Telitromisin

X		D	
Blonanserin Lurasidone Bromokriptin Domperidon Ergotaminler Eletriptan Pimozid Triazolam		Almotriptan Ergot deriveleri Sedatifler Antipsikotikler Karbamazepin	Eszopiclone , zopiclone Trazodone Valbenazin Oral antikoagülanlar
C		B	
Antipsikotikler (Aripiprazol Clozapin) Cannabinoid Antidepresanlar Vit k antagonistleri Galantamin Lakozamid		Bromazepam Idebenon Pergolide Zolpidem Oral antikoagülanlar	

Linkozamidler

X	D
C	A
Nöromuskuler blokan ajanlar	

Tetrasiklinler

X	D
	Mg Multivitaminler Doksisiklin + KBZ + FEN
C	B
Aspirin Nöromuskuler blokan ajanlar Vit K antagonistleri	

RİFAMPİSİN

X		D
Oral antikoagülanlar Lurasidone , cariprazine Siponimod Valbenazin		Aripiprazol , ketiapin, risperidonPaliperidone Buspirone Vortioksetin Perampanel Fenitoin –DÜZEY TAKİBİ Tiagabin Valproat
C -		
Barbituratlar Opioidler Cannabidiol Sitalopram ,sertralin, mirtazapin Karbamazepin, okskarbazepin , Lamotrijin Klozapin , olanzapin Trisiklik antidepresanlar Vitamin k antagonitleri	Diklofenak Edoxaban Fentanil Meperidin Ramelteon Teriflunamid Klopidogrel	ÖZET →

Antitüberküloz Medikasyonlar



Güçlü enzim indüksiyonu



Antiepileptikler -nöbet; fenitoin, valproat, karbamazepin, okskarbazepin, tiagabin, lamotrijin



Varfarin eliminasyonunu arttırır, etkisini azaltır



Pek çok antipsikotik ve antidepresan

Linezolid

X	D
Amfetamin Karbamazepin Kladribin Levodopa ürünleri * MAOI antidepressanlar SSRI, SNRI, TCA Triptanlar Valbenazin	COMT inhibitörleri Hidroodon Serotonerjik opioidler
C	
Antipsikotikler Ergot deriveleri Opioid Vit K ant	MAOI ile kullanılırsa seratonerjik senderom riski mevcut (Rezaei ve ark 2018), ANTİKOLİNERJİKLER ile kullanımı ensefalopati riskini arttırır,

Glikopeptidler / Lipopeptidler / Streptograminler:

Heparin, antikoagülanlar, haloperidol

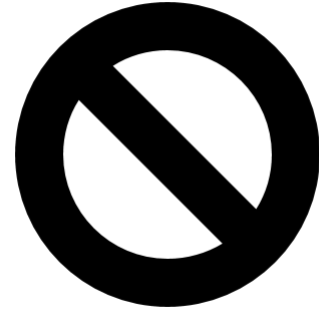
Metranidazol: Disülfiram, vit K antagonistleri, fenitoin, fenobarbital

Polimiksinler: **Nöromuskuler blokan ajanlar**, narkotikler, sedatifler,

INH: Fenitoin

Kloramfenikol: Kladribin, fenitoin, vitamin K ant

Trimetoprim-sülfometaksazol: Fenitoinin, vitamin K ant



B-laktamaz inhibitörleri

Monobaktamlar: Aztreonam

Nitrofurantoin, Fosfomisin, Fusidik Asit

- Öncelik anamnez ve **risk faktörlerini** tanımlamak
- İleri yaş, renal yetmezlik, epilepsi, MG, psikoz !
- **Erken farketmek , ilacı** minimize etmemizi sağlar
- Antibiyotik tedavisi ile mental durum değişiklikleri →
- **EEG** monitorasyon önemli - YBÜ hastaları ! **NKSE**
- Nadiren AEİ tedavisi gerekir, renal yetmezlikte diyaliz gerekebilir
- **Antiepileptik ilaç düzeyi**
- Düzenli oftalmolojik muayene
- Semptomatik hastalarda EMG

[Br J Clin Pharmacol. 2011 Sep; 72\(3\): 381–393.](#)

doi: [10.1111/j.1365-2125.2011.03991.x](#)

Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations

[Marie F Grill](#)¹ and [Rama K Maganti](#)²

Dikkat edilecekler !

Yüksek riskli ilaçlar:
Antikonvülzanlar, antikoagülanlar,
antipsikotikler, TCA

Araştırmaya açık !

- Nöbet gelişen hastalarda aynı ilaç ailesine ait diğer ilaçlara karşı nöbet geçirme riskinin artıp artmadığı bilinmemekte
- Enfeksiyon ve antibiyotik → aynı anda nöbet indüksiyonuna etki oluşturuyor olabilir
- Antibiyotik tedavisi sırasında serum ve muhtemelen CSF ilaç düzeylerinin ayrıntılı ölçümlerini ve sürekli EEG izlemesini içeren çalışmalar yapılması önerilmiş
- Antibiyotiklerin SSS' deki sellüler ve moleküler mekanizmalarını daha iyi anlayarak nörotoksiteyi minimize eden ilaçlar üretilebilir

"Doğa
tek başına
sonsuz derecede
zengindir ve yine
tek başına
en büyük sanatçıları
şekillendirir."

Goethe



fineart
america