

ANTİBİYOTİKLERİN İSTENMEYEN ETKİLERİNE GENEL BAKIŞ

Pınar YAMANTÜRK - ÇELİK

İlaçlar, organizmada uygulanma amacına yönelik değişikliklere yol açarken, pek çok doku ve organla etkileşimleri bazen istenmeyen yanıtla neden olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü ilaçların istenmeyen etkisi (İİE)'ni, profilaksi, tanı ve tedavi amacıyla kullanılan dozlarda bir ilaca karşı ortaya çıkan beklenilmeyen her hangi bir zararlı yanıt olarak tanımlamıştır (1). Yiyecek ve İlaç Dairesi (FDA) ise ilaçla ilgili olup olmadığı düşünülmezsizin bir ilaç kullanımı sırasında ortaya çıkan istenmeyen etki, toksisite, duyarlılık reaksiyonunu ya da belirgin olarak farmakolojik etkinin görülmemesini istenmeyen etkiler kapsamında değerlendirmektedir (6).

İİE'nin sonuçları son derece dramatik olabilmektedir. İİE'nin şiddeti, antidota, tedaviye ya da hastanede kalış süresini uzatmaya gerek olmaması halinde hafif, ilaç tedavisinde bir değişiklik, spesifik tedavi ya da en az bir gün hastanede kalış süresini uzatması halinde orta; potansiyel olarak yaşamı tehdit etmesi, geçici hasara neden olması ya da yoğun bakım gerektirmesi halinde ciddi; doğrudan ya da dolaylı olarak bir hastanın ölümüne neden olması durumunda ölümcül olarak derecelendirilmiştir (12). Dünyada, ruhsatlı olup daha sonra ciddi istenmeyen etkileri nedeni ile kullanımdan çekilen antibiyotiklerden temafloksasin, çoğul organ toksisitesi ve grepafloksasin ise ciddi kardiyovasküler olumsuz etkileri nedeni ile kullanılmamaktadır (13).

Doza bağlı olan İİE geriye dönebilir özellikte olup, tedavi indeksi dar ilaçlarda serum ilaç düzeyleri ile, diğerlerinde ise kliniğe yansıyan belirtiler ile izlenebilir özelliktedir. Doza bağlı olmayan İİE ise geriye dönmeyebilir ve öngörülme özelliği taşımamakla ciddi sonuçlara yol açabilir.

Hastaneye başvuruların, % 2-18 sıklıkla İİE sonucu olduğu bildirilmektedir (7,14,18). Hastanede yatan hastalarda ise bu oran çok değişkenlik göstermekte, % 1.5 ile 43.5 arasında olabilmektedir (7). Ayakta tedavi edilen hastalarda İİE sıklığına ait veriler yetersiz olmakla birlikte % 2 ile 50 arasında görülebileceği tahmin edilmektedir (7,14,18). İlaçla ilişkili hastalıklar, acil servise başvuruların % 2.9'unu oluştururken, bunların % 28'inin İİE nedeni ile olduğu bildirilmiştir (14). Antibiyotiklerin istenmeyen etkiler açısından hem yaygın kullanımı hem de etki edebileceği doku ve organların fazlalığı ile önemli bir yeri vardır. İlaçla ilgili hastalıklardan acil servise başvuruların nedeni olarak antibiyotikler üçüncü sırada yer almıştır (14). Hindistan'da yapılan prospektif bir çalışmada, antibiyotiklerin % 42.6 ile en sık çeşitli deri döküntülerine yol açan ilaç grubu olduğu saptanmıştır (16). Deriye ait bu İİE'nin kliniği ve ilaç dağılımı diğer ülkeler ile benzer bulunmuştur. Yeni moleküllerin ortaya

çıkışı ve ilaçların kullanım eğilimlerinin değişiminin her yıl daha farklı bir deri reaksiyonu görünümüne neden olduğu düşünülmektedir (16).

İİE topluma görünen ve görünmeyen büyük maliyetler yüklemektedir. Hastanede kalış süresini iki katına çıkartabilmekte (10), hastaların % 1.5 ile 11 kadarı İİE nedeni ile hastanede daha uzun süre kalmaktadır (4,11). Bir retrospektif çalışmaya göre, aminoglikozid kullanımına bağlı % 7.3 oranında nefrotoksisite gelişmiş ve her hasta için ek 2500 \$ maliyet getirmiştir (3). Yıllık harcamaların da ilaca bağlı morbidite nedeni ile çok yüksek rakamlara ulaştığı saptanmıştır (17).

İlaçların kullanıma girmesinden önce, yıllar süren uzun bir süreçte klinik çalışmalarda incelenmesi ile elde edilen veriler hala yetersiz kalabilmektedir. Kullanım sırasında da uzun yıllar izlenmesi gerekmektedir. Çünkü, az sayıda denek ile basit olgularda, yenidoğan, yaşlı, gebe gibi hasta gruplarını dışlayarak, dar endikasyon alanında ve kısa sürelerde çalışmalar yapılmaktadır (15).

Genel olarak İİE hastalıkları taklit etmektedir. Ciddi etkiler, deri, hematopoietik sistem ve barsak gibi hızlı hücre çoğalması olan yerlerde ve karaciğer, böbrek gibi ilaçların metabolize edildiği ve atıldığı organlarda ortaya çıkma eğilimindedir (13). Makülopapüler deri döküntüleri, şiddetli ürtiker, Stevens-Johnson sendromu, erupsiyon tarzında cilt reaksiyonları, ateş, eklem şişliği, hemolitik anemi, nefrit, hepatit ve anafilaksi yelpazesinde allerjik, reaksiyonlar; bulantı-kusma, diare gibi gastrointestinal bozukluklar; hepatotoksisite, nefrotoksisite, nörotoksisiteye ait sırasıyla sarılık, ödem, kristalüri, koma, iştme kaybı, görme bozukluğu, konvulsyonlar; kanama, geriye dönebilen doza bağlı anemi, geriye dönmeyebilen dozdan bağımsız aplastik anemi gibi hematolojik bozukluklar; ileti bozuklukları, miyokardit, hipotansiyon, flebit gibi kardiyovasküler bozukluklar; vücut sıvılarının boyanması; tat değişimi; tendinit; kemik ve kırıldak yapı bozuklukları; lupus benzeri tablo; grip benzeri tablo; ağırlı injeksiyon; şok tablosu; jinekoma, menstrüel düzensizlikler, infertilite gibi endokrin sisteme ait bozukluklar antibiyotiklerin istenmeyen etkileri arasında yer almaktadır (2,5,8,9).

Sonuç olarak, antibiyotikler çok çeşitli istenmeyen etkilere sahip olup, farklı sıklıklarda bu etkilerini göstermektedir. Yüksek riskli hasta ve yüksek riskli ilaçlar belirlenmeli, hasta ve hastalığın koşulları ilaç seçimi ve tedavinin izlenmesinde iyi değerlendirilmelidir. Akılcı antibiyotik tedavisinin hedeflerinden olan İİE'nin azaltılması, bu etkilerin tanınması, önlenmesi ve izlenmesini gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Baum C, Anello C: The spontaneous reporting system in the United States, "Strom BL (ed): *Pharmacoepidemiology*" kitabında s.107, Churchill Livingstone, New York (1989).
- 2- Chambers HF, Sande MA: Antimicrobial agents: aminoglycosides, "Hardman JG, Limbird LE (eds): *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9. baskı" kitabında s. 1103, McGraw Hill, New York (1996).
- 3- Eisenberg JM, Koffer H, Glick HA: What is the cost of nephrotoxicity associated with aminoglycosides? *Ann Intern Med* 107:900 (1987).
- 4- Gardner P, Watson LJ: Adverse drug reactions: a pharmacist-based monitoring system, *Clin Pharmacol Ther* 11:802 (1970).
- 5- Kapusnik-Uner JE, Sande MA, Chambers HF: Antimicrobial agents: tetracyclines, chloramphenicol, erythromycin and miscellaneous antibacterial agents, "Hardman JG, Limbird LE (eds): *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9. baskı" kitabında s. 1123, McGraw Hill, New York (1996).
- 6- Karch FE, Lasagna L: Adverse drug reactions. A critical review, *JAMA* 234:1236 (1975).
- 7- Manase HR Jr: Medication use in an imperfect world: drug misadventuring as an issue of public policy, part 1, *Am J Hosp Pharm* 46:929 (1989).
- 8- Mandell GL, Petri WA: Antimicrobial agents: drugs used in the chemotherapy of tuberculosis and leprosy, "Hardman JG, Limbird LE (eds): *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9. baskı" kitabında s. 1155, McGraw Hill, New York (1996).
- 9- Mandell GL, Petri WA: Antimicrobial agents: penicillins, cephalosporins, and other β -lactam antibiotics, "Hardman JG, Limbird LE (eds): *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9. baskı" kitabında s. 1073, McGraw Hill, New York (1996).
- 10- Melmon KL: Preventable drug reactions-causes and cures, *N Engl J Med* 284:1361 (1974).
- 11- Miller RR: Drug surveillance utilizing epidemiologic methods: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program, *Am J Hosp Pharm* 30:584 (1973).
- 12- Miwa LJ, Randall RJ: Adverse drug reaction program using pharmacist and nurse monitors, *Hosp Formul* 21:1140 (1986).
- 13- Page C, Curtis M, Sutter M, Walker M, Hoffman B: Drug safety and pharmacovigilance, "*Integrated Pharmacology*" kitabında s. 73, Mosby, St Louis (2002).
- 14- Prince BS, Goetz CM, Rhin TL, Olsky M: Drug-related emergency department visits and hospital admissions, *Am J Hosp Pharm* 49: 1696 (1992).
- 15- Rogers AS: Adverse drug events: identification and attribution, *Drug Intell Clin Pharm* 21:915 (1987).
- 16- Sharma VK, Sethuraman G, Kumar B: Cutaneous adverse drug reactions: clinical pattern and causative agents- a 6 year series from Chandigarh, India, *J Postgrad Med* 47:95 (2001).
- 17- Southwick K: A prescription for trouble: drugs to counteract drugs, *Health Week* 2:12 (1988).
- 18- Stanton LA, Peterson GM, Rumble RH, Cooper GM, Polack AE: Drug-related admissions to an Australian hospital, *J Clin Pharm Ther* 19:341 (1994).