

ANTİBİYOTİKLERİN İSTENMEYEN ETKİLERİNİN İZLEMİ-YÖNETİMİ

Serkan ÖNCÜ

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
AYDIN
soncu@dr.com

ÖZET

Antibiyotikler, ilk bulundukları tarihten itibaren enfeksiyonların tedavisinde giderek artan sıklıkta kullanılan ilaçlardır. Birçok faydalarına karşın, giderek artan kullanımlarına bağlı olarak antibiyotiklerle ilişkili yan etkilere daha sık rastlanmaktadır. Bu yan etkiler antibiyotiğin kesilmesini gerektirmeyecek kadar basit etkilerden hayatı tehdit eden ciddi etkilere kadar değişebilmektedir. Alerjik reaksiyonlar, döküntü, hepatotoksisite, nefrotoksisite, ishal ve hematolojik değişiklikler en sık karşılaşılan antibiyotik ilişkili yan etkilerdir. Masum olmayabilen bu yan etkiler nedeniyle, antibiyotik reçetesi düzenleyen her hekimin yan etki yönetimi konusunda iyi bir bilgi düzeyine sahip olması kritik öneme sahiptir.

Anahtar sözcükler: antibiyotik, yan etki, yönetim

SUMMARY

Follow-Up/Management of Antibiotic Side Effects

Antibiotics, since discovered, are prescribed with increasing frequency for the treatment of infectious diseases. Despite their benefits, side effects are encountered more due to the increased use of antibiotics. Side effects of the antibiotics may range from simple of no consequence to life threatening severe results. Allergic reactions, rash, hepatotoxicity, nephrotoxicity, diarrhea and haematological changes are the most reported side effects. Due to possible severe results, management of antibiotic side effects are of critical importance for antibiotic prescribing physicians.

Keywords: antibiotic, management, side effect

Antibiyotiklerin keşfedilmesi ve tıp pratiğinde kullanılmaya başlanması devrim niteliğindedir. Bu sayede, önceleri mutlak ölümcül seyreden birçok hastalık tedavi edilebilir hale gelmiştir. Yirminci yüzyılın ortalarında klinik uygulamaya sokulan ilk antibiyotik olan penisilinden günümüze kadar gerek yapı gerekse etkinlik açısından farklı birçok antibiyotik ortaya çıkarılmıştır. Birçok faydasına karşın, diğer tüm ilaçlarda olduğu üzere, antibiyotiklerin de birçok istenmeyen yan etkileri bulunmaktadır. Bu yan etkiler antibiyotiğin kesilmesini gerektirmeyecek kadar basit etkilerden hayatı tehdit eden ciddi etkilere kadar değişebilmektedir⁽³⁾. Masum olmayabilen bu yan etkiler nedeniyle, antibiyotik reçetesi düzenleyen her hekimin yan etki yönetimi konusunda iyi bir bilgi düzeyine sahip olması kritik öneme sahiptir. Klinik pratikte sık saptanan antibiyotik yan etkileri yazıda özetlenmiştir.

Alerjik reaksiyonlar

Antibiyotiklere karşı gelişen alerjik reaksiyonlar bu grup ilaçların en bilinen ve en korkulan yan etkisi konumundadırlar⁽²⁾. Antibiyotik kullanımı ile ortaya çıkan alerjik reaksiyonlar basit döküntüden anafilaksiye kadar farklı şekillerde görülebilmektedir. Çoğunlukla antibiyotik uygulamasından kısa süre sonra ortaya çıkan bu durum genellikle IgE salınımı ile ilişkilidir. Çoğunlukla penisilin kullanımı ile ilişkili olan bu reaksiyonun geliştiği durumlarda ilgili antibiyotik kullanımı hemen sonlandırılmalıdır. Özgeçmişinde antibiyotik sonrası bu tip yan etkilerle karşılaşan hastalara ilgili antibiyotiğin başlanulmasından kaçınılmalıdır. Penisilin alerjisi olan kişilerin çapraz reaksiyon ile diğer betalaktam grubu antibiyotiklere karşı da alerjik olabilecekleri bilinmektedir. Bu nedenle, bu hastalarda beta-laktam dışı antibiyotik grupları ile tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Diğer

yandan, penisilin alerjisi bilinen hastalarda diğer beta-laktam antibiyotiklere çapraz reaksiyon olasılığının çok yüksek olmadığı bilinmelidir. Bu nedenle penisilin alerjik hastalarda, mutlak zorunluluk durumunda, başta 2. ve 3. kuşak sefalosporinler olmak üzere diğer beta-laktam antibiyotiklerin kullanımı, ilgili tetkik/uygulamalardan (cilt testi, test dozu, desensitizasyon) ve gerekli önlemler alındıktan sonra söz konusu olabilmektedir⁽¹¹⁾.

Cilt reaksiyonları

Antibiyotik kullanımı sonrası sık karşılaşılan yan etkilerden bir diğeri cilt reaksiyonlarıdır. Birçok tipte döküntülü reaksiyonlara neden olabilen antibiyotiklerin hangi durumlarda mutlak kesilmesi ya da değiştirilmesi gerektiği iyi değerlendirilmelidir. Mukoza tutulumu, vezikül varlığı, cilt nekrozu gibi ciddi cilt reaksiyonu düşündüren durumların olmadığı durumlarda semptomatik tedavi eşliğinde hastanın mevcut antibiyotik tedavisine devam etmesi düşünülebilir. Bu yaklaşım hastanın semptomlarının gerilemesi ve antibiyotik tedavisinin kısa süreceği durumlarda değerlendirilmelidir⁽⁷⁾.

Hepatotoksiste

Birçok antibiyotikğin hepatotoksik etkisi olmakla birlikte ilaç tedavisinin kesilmesini gerektirecek ölçüde toksiteye çok sık rastlanmaktadır. İleri yaş, alkolizm ve mevcut karaciğer hastalığı gibi durumlarda hepatotoksiste riski artmaktadır. Antitüberküloz ilaçlar, amoksisilin-klavulanat, trimetoprim-sülfametoksazol, kinolonlar ve makrolidler başlıca hepatotoksik antibiyotiklerdir. Hepatotoksiste için risk faktörleri bulunduran hastalarda alternatif antibiyotik kullanımına öncelik verilmelidir. Antibiyotikler hepatosellüler (ALT > 2 kat), kolestatik (ALP > 2 kat) ve karışık (hepatosellüler + kolestatik) tipte karaciğer hasarına yol açabilirler⁽⁵⁾. Antibiyotik kullanımı esnasında hepatotoksiste gelişen hastalarda klinik ve biyokimyasal değerlendirme ile tedavi şekillendirilmelidir. Karaciğer hasarı ve yetmezliği ile ilişkili semptomu (sarılık, şuur değişikliği vs) bulunmayan hastalarda normal ALT üst değerinin 5-8 katlık artışına kadar tedavinin kesilmeyebilece-

ği günümüzde kabul gören görüştür. Buna karşın, hem hepatosellüler hem de kolestatik karaciğer hasarında bilirubin düzeylerinde 2/3 katlık artış ve INR değerinde 1.5 katlık uzama ilaç tedavinin sonlandırılmasını gerektiren biyokimyasal verilerdir⁽⁹⁾.

İshal

İshal, gelişiminde en çok antibiyotiklerin suçlandığı ilaç yan etkilerindendir. Antibiyotikler gerek normal barsak florasını değiştirerek gerekse metabolik değişikliklere yol açarak ishale neden olabilmektedirler. Her antibiyotik bu komplikasyona neden olabilmekle birlikte klinik damisin ve kullanım sıklığına bağlı olarak sefalosporinler bu konuda en çok suçlanan antibiyotik grubudurlar. İshalin antibiyotik ile ilişkilendirildiği vakalarda ishalin şiddeti ve hastanın klinik durumu izlenecek yol konusunda belirleyicidir. Antibiyotik tedavisine ihtiyaç kalmayan hastalarda tedavinin kesilmesi çoğunlukla iyileşme ile sonuçlanmaktadır. Antibiyotik tedavisine gereksinim duyan hastalarda hafif şiddetli ishal varlığında rehidratasyon ile mevcut tedavinin sürdürülmesi düşünülebilir. Şiddetli ishal varlığında ise antibiyotiklerin değiştirilmesi ve tedaviye oral metronidazol/vankomisin eklenmesi önerilmektedir⁽⁶⁾.

Nefrotoksiste

Antibiyotiklerin bir kısmı nefrotoksik etki oluşturma riskine sahiptirler. İleri yaş, DM, nefrotoksik ajan kullanımı ve perfüzyon bozukluğuna yol açan hastalık varlığında nefrotoksiste riski artmaktadır. Bu konuda en çok suçlanan antibiyotiklerin başında aminoglikozidler ve amfoterisin B gelmektedir⁽⁴⁾. Nefrotoksiste riski olan hastaların tedavisinde öncelik nefrotoksik olmayan antibiyotiklere verilmelidir. Nefrotoksik antibiyotik kullanımının zorunlu olduğu durumlarda mevcut risk faktörleri en aza indirilip, böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir. Tedavi öncesi böbrek fonksiyonları (kreatinin) < 2 mg/dl veya > 2 mg/dl olan hastaların tedavi ile birlikte kreatinin değerlerinde sırasıyla 0.5 mg/dl ve 1 mg/dl artış saptanması tedavinin değiştirilmesi için gerekli biyokimyasal kriterlerdir⁽¹⁾.

Hematolojik yan etkiler

Birçok ilaçta olabileceği üzere antibiyotiklerin de hematolojik yan etkileri olabilmektedir. Kemik iliği depresyonu, hemoliz ve kanama diyatezinde artış bilinen antibiyotik yan etkilerindendir. Doz ile ilişkili kemik iliği depresyonu oluşturan antibiyotiklerin (kloramfenikol vb.) dozlarının azaltılması, K vitamin sentezi bozukluğuna neden olabilecek ajan (sefoperazon vb.) ile tedavi olan hastalara K vitamini uygulaması öncelikli uygulanması gereken tedavilerdir. Tüm bu uygulamalara rağmen hematolojik bozukluğu devam eden ya da antibiyotik ile birlikte hemoliz gelişen hastaların mevcut antibiyotik tedavisi kesilmelidir⁽¹⁰⁾.

Bahsedilenler dışında antibiyotiklerin diğer sistemler üzerinde de oluşturabildikleri yan etkiler bulunmaktadır⁽⁸⁾. Olası bu yan etkiler tedavi başlanan hastalarda bilinmeli ve hastaların klinik/laboratuvar takibini şekillendirmelidir.

KAYNAKLAR

1. Choudhury D, Ahmed Z. Drug-associated renal dysfunction and injury, *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2(2):80-91.
<http://dx.doi.org/10.1038/ncpneph0076>
PMid:16932399
2. Cunha BA. Antibiotic selection in the penicillin-allergic patient, *Med Clin North Am* 2006;90(6):1257-64.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2006.07.005>
PMid:17116446
3. Granowitz EV, Brown RB. Antibiotic adverse reactions and drug interactions, *Crit Care Clin* 2008;24(2):421-42.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2007.12.011>
PMid:18361954
4. Kasama R, Sorbello A. Renal and electrolyte complications associated with antibiotic therapy, *Am Fam Physician* 1996;53(1):227-32.
PMid:8546049
5. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity, *N Engl J Med* 2006;354(7):731-9.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra052270>
PMid:16481640
6. Nelson RL, Kelsey P, Leeman H, Meardon N, Patel H, Paul K et al. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults, *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(9): 4610.
7. Novotny J, Novotny M. Adverse drug reactions to antibiotics and major antibiotic drug interactions, *Gen Physiol Biophys* 1999;18:126-39.
PMid:10703731
8. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events, *Clin Infect Dis* 2008; 47(6):735-43.
<http://dx.doi.org/10.1086/591126>
PMid:18694344
9. Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury, *World J Gastroenterol* 2008;14(44):6774-85.
<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.14.6774>
PMid:19058303 PMCID:2773872
10. Vandendries ER, Drews RE. Drug-associated disease: hematologic dysfunction, *Crit Care Clin* 2006;22(2):347-55.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2006.02.002>
PMid:16678004
11. Yates AB. Management of patients with a history of allergy to beta-lactam antibiotics, *Am J Med* 2008;121(7):572-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.12.005>
PMid:18589051

Eş Zamanlı Oturum: Panel 8 sunuları

MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARINDA YENİLER VE GELECEK

Yöneten: **Gülden ÇELİK**

- Mikrobiyolojide değişen kavramlar ve yansımaları
Gülden ÇELİK
- Yeni infeksiyon etkenleri ve yeni tehditler
Kenan MİDİLLİ
- Mikrobiyoloji ve infeksiyon hastalıklarında omikler ve uygulamaya yansımaları
Mert Ahmet KUŞKUCU