

Antimikrobik Drogların İstenmeyen Etkileri: Genel Bakış

Lütfiye Eroğlu

Bitirmek üzere olduğumuz yüzyılımızın ilk yarılarında ba-şedilmesi zor hastalıkların üst sıralarında sifilis yer alırken, daha sonra bu rolü tüberküloz yüklenmiştir. Ancak kemoterapötikler ile her iki hastalık da kontrol altına alınmışken, günümüzde hastalık oluşturuca etkenlerin başında neredeyse ilaçlar yer alacaklar (1).

Drogların neden olduğu hastalıklar bir başka deyişle istenmeyen etkiler tıbbın kendisi kadar eski, ama gündeme gelmeleri çok gerilere dayanmıyor.

Ellili yıllara dek, klasik tıp kitaplarında drogların istenmeyen etkilerine ilişkin pek fazla bilgi yok. Bu konuda ilk kitap 1952 yılında Meyler tarafından yayımlanıyor. Aynı yıl Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde İlaç, Kimya ve Eczacılık Kurumu kan tablosunu etkileyen droglarla ilgili bir çalışmayı başlatıyor. İstenmeyen reaksiyonlara ilişkin ilk raporlar 1960'ta Food and Drug Administration (FDA)'a ulaşıyor. Ardından 1961 yılında talidomid faciasından sonra pek çok ülke ilaçların güvenilirliğini izleyen, denetleyen komiteler, merkezler kurmaya başlıyorlar. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1968'de ilaçların istenmeyen etkilerini izlemek için pilot bir merkez kuruyor. Bugün merkez, gelişmiş bir biçimde İsveç'te Uppsala kentinde DSÖ'nün sorumluluğunda çalışmalarını sürdürmektedir.

İstenmeyen Etkinin Tanımı

DSÖ, istenmeyen etkiyi "bir maddenin ilaç amacına uygun biçimde, profilaksi, tanı ya da tedavi amacıyla kullanıldığı dozlarda ortaya çıkan zararlı bir reaksiyon" olarak tanımlamaktadır. FDA'nın tanımı daha kapsamlıdır. Bu tanım; "bir ilacın kullanımı ile ortaya çıkan, ilaca bağlı olduğu düşünülün düşünülmesin her türlü yan etki, incinme, toksik etki, aşırı duyarlılık reaksiyonu veya beklenen farmakolojik etkilerinin belirgin bir biçimde yok olması"dır.

İstenmeyen Etkilerin Saptanması

Drogların istenmeyen etkileri, klinik görüntüler, laboratuvar testleri ve diğer belirtiler ile saptanabilir. Ancak pratikte bu o kadar kolay olmamaktadır. Ortaya çıkan belirtileri hastalığın görüntülerinden ayırmak zor olduğu gibi, belirtileri tek bir droga bağlamak da pek olası değildir. Polifarmasinin yaygınlığı bu konuda önemli bir handikaptır (2).

İstenmeyen etkinin bir droga bağlı olduğunun belirlenmesi için, drogun kullanımına başlanma süresinin, dozunun, drogun daha önce kullanıldığında oluşturduğu sonuçların, droga karşı olduğu düşünülen reaksiyonun başlama zamanının, drogun kullanımına son verilince ortaya çıkan/kaybolan etkilerin ve aynı drogun diğer hastalarda oluşturduğu reaksiyonların bilinmesi gerekmektedir. Yine de bu veriler yeterli olmamaktadır. Belki de en doğrudan kanıt hastanın aynı

droga tekrar karşı karşıya gelince benzer reaksiyonların ortaya çıkmasıdır. Doğal olarak bu yöntemin etik kurallara uygunluğu tartışmalıdır (2,3).

İstenmeyen Etkilerin Sınıflandırılması

İstenmeyen etkiler çeşitli biçimlerde sınıflandırılmakla birlikte klinik açıdan en yararlısı tip A ve tip B biçiminde sınıflandırmadır (1,4). Tip A reaksiyonlar, drogun bilinen farmakolojik etkilerinin abartılarak ortaya çıkmasıdır. Diğer bir deyişle drogun farmakolojik etkisinde niceliksel (kantitatif) değişiklikler olur. Patolojisinde, genellikle, hastada değişen koşullara bağlı olarak, drogun farmakokinetik özelliklerinin değişmesi yatmaktadır. Daha çok yan etki ve toksik etkiyi kapsar.

Tip A reaksiyonlar öngörülebilirler, doza bağımlıdır, doz azaltılınca genellikle gerilerler, oldukça yaygın görülürler, genellikle de şiddetli değildirler, nadiren ölüme neden olurlar ve daha çok alışılmışın dışında duyarlı bireylerde görülürler. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin barsak florasını bozarak diyare oluşturmaları ya da kloramfenikolün doza bağımlı aplastik anemi yapıcı etkisi tip A reaksiyonlarına örnektir.

Tip B reaksiyonları nitelik olarak drogun etkilerinden farklı heterojen reaksiyonlardır. Doza bağımlı olmayan ve öngörülemeyen bu reaksiyonların görülme sıklığı düşüktür. Ancak oluşturdıkları etkiler şiddetlidir, hatta bazen ölüme sonuçlanabilir. Tip A reaksiyonlarının genellikle tedavinin başında saptanabilmesine karşın, tip B reaksiyonları yıllar sonra da ortaya çıkabilir.

Yine tip A reaksiyonlarından farklı olarak drogun dozu düşürülünce gerilemezler. Drog tedaviden tamamıyla çekilmelidir.

Genellikle, immünolojik kökenli olabildikleri gibi nedenleri belirsiz de olabilir (1,4).

Genel olarak glikoz -6- fosfat dehidrojenaz enzim yetersizliği olan bireylerde, sülfonamidler, kloramfenikol, PAS gibi drogların hemoliz oluşturmaları, penisiline karşı gelişen anafilaktik reaksiyonlar, ya da kloramfenikolün neden olduğu dozdan bağımsız aplastik anemi tip B grubu reaksiyonlardır (4).

Epidemiyoloji

İstenmeyen etkinin tanımında farklı düşüncülerin olması, DSÖ'nün tanımının tedavideki başarısızlıkları da kapsamı sağlıklı epidemiyolojik çalışmaları zorlaştırmaktadır. İlaçların istenmeyen etkilerinin genel popülasyonda görülme sıklığına ilişkin değişik sayılar verilmektedir. Bu rakamlar % 3'ten % 40'lara dek uzanmaktadır. Hastaneye başvuruyu gerektiren istenmeyen etkilerin sıklığı % 3-5 arasında olup, bu başvurulardan % 7'si yoğun bakıma alınacak kadar şiddetlidir. Hastalar ile görüşme esasına dayanan bir çalışmada değişik yaş gruplarında istenmeyen etki sıklığı incelenmiş, bu sıklık 60-70 yaş grubunda % 36, % 70 yaşın üstünde % 42, 15-59 yaş grubunda ise % 25 olarak bulunmuştur (4,5).

İlaçların istenmeyen etkilerinin hedef organ ve dokularının başında deri gelmekte, onu sindirim ve santral sinir sis-

Tablo 1. İstenmeyen Etkilerin Bölünmesi

Özellikleri	Tip A	Tip B
Farmakolojik etki	Normal/artmış (niceliksel)	Yeni (niteliksel)
Öngörülebilir	Evet	Hayır
Doza bağımlı	Evet	Hayır
Morbidite	Yüksek	Düşük
Mortalite	Düşük	Yüksek

temleri izlemektedir. Yine FDA'nın raporuna göre istenmeyen reaksiyonlara neden olan drogların başında santral sinir sistemini etkileyenler yer almakta, onları hemen ikinci sırada antibiyotikler izlemektedir (4,6,7). Hastanede yatan hastalarda Harvard Medical School'dan bir grubun New York'ta yaptığı 1984 verilerine ilişkin çalışmada ise istenmeyen etkilere neden olan drogların başında antibiyotikler gelmekte, istenmeyen reaksiyon olarak da kemik iliği depresyonu üst sırayı almaktadır (8).

Risk Faktörleri (1,4,7,9)

Yaş: Yaşlanma ile birlikte değişen fizyolojik koşulların drogların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini değiştirmelerinin yanısıra, hastalıklar ve göreceli aşırı medikasyon 65 yaşın üstündeki bireylerde ilaçlara karşı reaksiyon riskini artırmaktadır.

Cinsiyet: Hemen her yaş grubunda kadınlarda erkeklere göre istenmeyen reaksiyon sıklığı artmaktadır. Ancak bunu doğrulamayan raporlar da vardır.

İrk: Drogları metabolize eden bazı enzimlerin etkinlikleri ırka göre değişmektedir. Örneğin Japon ve Eskimolarda hızlı asetilasyon söz konusu iken Afrika ve Akdeniz insanlarında glikoz -6- fosfat dehidrojenaz enzimi yetersizliği daha çok görülmektedir. Sonuçta drogların neden olduğu tip A ve tip B reaksiyonları artmaktadır.

Polifarmasi: Kullanılan ilaç sayısı ile istenmeyen etkilerin görülme sıklığı ve şiddeti arasında doğru orantı bulunmaktadır. Örneğin ABD'de İskoçya'ya göre daha yoğun ilaç tüketilmektedir. ABD'de ortalama yan etki görülme sıklığı % 26 iken İskoçya'da % 15'tir. Bir çalışmaya göre de tek ilaç kullanan hastalarda istenmeyen etki sıklığı % 10.8, birden çok kullananlarda % 27'dir.

Dozaj: Daha önce sözü edildiği gibi tip A reaksiyonları doza bağımlıdır. Aşırı yüksek dozların kullanımında bu reak-

Tablo 2. İstenmeyen Etkilerin Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı (7)

Yaş (yıl)	Cinsiyet	Görülme sıklığı (%)
0-19	Dişi	8.0
	Erkek	7.1
20-39	Dişi	9.6
	Erkek	18.6
40-59	Dişi	10.8
	Erkek	14.3
>60	Dişi	14.3
	Erkek	17.3

Tablo 3. Drogların İstenmeyen Etkilerini Belirleyen Etmenler

A. DROGA İLİŞKİN

Fiziksel-kimyasal özellikleri
Formülasyon özellikleri
Katkı maddeleri
Saklama süreci, koşulları

Dozi
Kullanım yolu, sıklığı ve süresi
Farmakokinetik özellikleri

B. BİREYE İLİŞKİN

Fizyolojik değişkenler
Yaş
Cinsiyet
Gebelik
Malnütrisyon
Patolojik değişkenler
Droğun kullanıldığı hastalık
Varolan/ortaya çıkan diğer hastalıklar
Böbrek/karaciğer hastalıkları

Alerjik durum
Genetik yatkınlık
Daha önce istenmeyen reaksiyon ile karşılaşmış olma
Sürekli drog tedavisine bağımlı olma
Birden çok hekime bağımlı olma
Uyunc (hastanın tedaviye uyumu)

C. DIŞ ETKENLER

Bireyin kullandığı diğer ilaçlar
Alkol
Sigara
Çevre kirliliği
İlaç endüstrisinin aşırı promosyonu

siyonların görülme sıklığı artmaktadır.

Daha Önceki Reaksiyonlar: Daha önce drog reaksiyonları ile karşı karşıya kalmış hastalarda bu reaksiyonların görülme riski daha fazladır.

İstifçilik: Hastalar, çoğunlukla ilaçları tamamen tükenmeden tedaviye son vermektedirler. Özellikle antibiyotiklerin ancak yarısının kullanıldığı bildirilmektedir. Evlerde birikmiş bir sürü ilaç bulunmaktadır. Sonuçta, hasta yenisi ile eski ilacı karıştırmaktadır. Komşularına ikram etmektedir.

Bazı ilaçlar zamanla bozulmakta, etkinliklerini kaybettikleri gibi toksik ürünlere de ayrılmaktadırlar. Tüm bu koşullar, istenmeyen etki riskini artırmaktadır.

Tedavinin İyi İzlenemesi: Tedavinin gereğinden uzun tutulması istenmeyen etkilerle karşılaşma olasılığını artıran bir faktördür.

İstenmeyen Etkileri İzleme Sistemleri (3,4,6,10)

Drog, tedaviye verilmeden önce bir dizi deneylerden geçer. Ancak bu deneyler ile drogların tüm istenmeyen etkilerini saptamak olası değildir. Daha önce de sözü edildiği gibi bazı istenmeyen etkilerin görülme sıklığı çok düşüktür. Oysa klinik deneyler 3000'den az hastada, genellikle 100-200 hastada sınırlı kalmaktadır. Özellikle tip B reaksiyonlarını bu çalışmalar ile belirlemek kolay değildir. Ancak yaygın kullanım ile ortaya çıkabilirler. Bu nedenle ilaç pazara verdikten sonra da izlenir. Pazarlama sonrası ilaç gözetimi için çeşitli sistemlerden yararlanılır.

Vaka Bildirimi ve Vaka-Kontrolü (Case Reports-Case Control Studies)

Droga bağlı olduğu düşünülen reaksiyonların sağlıkla ilgili dergilerde yayımlanmasına dayanır. Duyarlılığı oldukça yüksek, çabuk sonuç verici, tip B reaksiyonlarını yakalamaya olanak sağlayıcı bir yöntemdir. Ancak alt gruplara ait risk ve reaksiyonun sıklığına ilişkin fikir vermesi olası değildir.

B tipi bir reaksiyon saptandığında bu bireylerle aynı özellikleri taşıyan ama böyle bir reaksiyonun görülmediği kontrol grubu bireyleri retrospektif olarak drogu kullanımları açısından karşılaştırılarak, reaksiyon ile drog arasındaki nedensel ilişki kurulmaya çalışılır. Örneğin oral kontraseptifler ile servikal kanser ilişkisi bu yöntemle saptanmıştır.

Spontan Bildirim-Sarı Kart Yöntemi (Yellow Card)

İngiltere'de 1964'te yerleştirilen bir sistemdir. Hekimler kuşkulandıkları reaksiyonları ulusal bir sağlık komitesine bildirmektedirler. Ancak bu bildirme sisteminde hekimin uyuncu % 20'lerde kalmaktadır. İlaç pazarda eskidikçe bildirim sayısı düşmektedir. Bu yöntemle hem tip A hem tip B reaksiyonlarını saptamak mümkün olduğu gibi bu reaksiyonların sıklığı hakkında da fikir edinilebilir. Ucuz olan bu sistem ile risk grupları bir ölçüde anlaşılabilir ve aynı grup drogların içinde göreceli güvenliği saptanabilir. Örneğin kotrimoksazolün yaşlılarda neden olduğu kemik iliği depresyonu bu yöntemle belirlenmiştir.

Reçeteden İzleme (Prescription Event Monitoring)

İzlenmesine karar verilen droglar seçilerek seçilen bu drogları reçetesine yazan hekimlerden bu drogları kullanan hastalarda ortaya çıkan her türlü belirtiyi bildirmeleri istenmektedir. Bu yöntemle droga/hastalığa ilişkin yeni belirtiler yakalanabildiği gibi belirtilerin görülme sıklığı da ölçülebilir. Oldukça duyarlı olan bu yöntemde hekimlerin uyuncu % 50-75'tir.

Kesit Çalışmalar (Cohort Studies)

Prospektif bir çalışma olan bu yöntem pahalı, uzun süreli ve her drog için uygulanımı gerçekçi olmayan bir sistemdir. Araştırması planlanan drog, randomize ya da non-randomize çalışmalar ile izlenir. İstenmeyen reaksiyon sıklığını verebilen bu yöntemde tip B reaksiyonlar yakalanamamaktadır.

Gönüllü Bildirim (Volunteer System)

Herhangi bir drogun istenmeyen etkisinden kuşku duyan hekim, dişhekim ve eczacı bu reaksiyonu bir form doldurarak gerekli sağlık kuruluşlarına bildirir.

Türkiye'de Durum

Türkiye'de pazarda bulunan drogların istenmeyen etkilerini izlemek amacıyla 1985'te Sağlık Bakanlığına bağlı olarak Türk İlaç Advers Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezi (TADMER) kurulmuş; merkez 1987'de Uppsala'da bulunan DSÖ'nün İlaç Reaksiyonlarını İzleme Uluslararası İşbirliği Merkezi'ne 27. üye olarak kabul edilmiştir. Duyurunun ve tanıtımının yeterli derecede yapılmadığı TADMER gönüllü bildirim sistemine göre çalışmaktadır.

Bir Drogun İstenmeyen Bir Etkisi Saptandığında Tutum Ne Olmaktadır?

Tutumu büyük ölçüde belirleyen, etkinin türü ve şiddeti-

dir. Doğal olarak önce tüm hekimlere ve sağlık kuruluşlarına bilgi verilmektedir. İlgili drogun risk/yarar oranını, istenmeyen etkinin türü ve şiddeti gözönüne alınarak drog hemen tedaviden çekilmektedir. Eğer, istenmeyen etki tahammül edilebilir sınırlarda ise, drogun yararı zararını aşıyor ise, bilgi ilacın prospektüsüne ilave edilmekte bazen de uyarıcı bandrol konulmaktadır.

Bazı durumlarda drogun istenmeyen etkisi tahammül edilebilir sınırlarda olsa bile, ticari olarak pazar şansını zayıfalsa firma ilacını kendisi pazardan çekmektedir.

İstenmeyen etkilere karşı tutumda da bazen çifte standard söz konusu olmaktadır. Örneğin kloramfenikolün aplastik anemiye neden olabileceği Kuzey Amerika'da ilacın prospektüsünde yer alırken, bu uyarı Güney Amerika'da pazara verilen aynı ilacın prospektüsünde yer almamaktadır.

Sonuç

Tedavide droglara karşı reaksiyon riski çoğunlukla kaçınılmazdır. Hemen bütün drogların bu tür etkileri vardır. Ancak bir kısmı yaşamsal tehlike oluşturur. İlaç ne kadar ustalıkla kullanılırsa kullanılsın bazı hastalarda bu tür reaksiyonlar görülür. Ama istenmeyen etkilerden kaçınmak için bazı önlemler de alınabilir:

- Tam bir indikasyon olmadıkça yeni drogların kullanımından kaçınılmalıdır.
- Risk gruplarında (gebe, yaşlı, çocuk) drog kullanırken ihtiyatlı olmalıdır.
- Hastaya daha önce alerjik, idyosinkrazik reaksiyonlar ile karşılaşmış karşılaşılmadığı sorulmalıdır.
- Hastanın kullandığı diğer droglar da gözönüne alınarak tedavi ona göre düzenlenmelidir.
- Reçete düzenlenirken hastanın yaşı, hepatik/renal fonksiyonları, durumu, farmakokinetik faktörler dikkate alınmalıdır.
- Olabildiğince az sayıda drog yazılmalı, kullanımları açık seçik belirtilmelidir.
- Uzun süreli tedavilerde hastanın bir tedavi kartını yanında taşıması sağlanmalıdır (Oral antikoagülanlar, oral anti-diabetikler, kortikosteroidler vb. kullanımında).
- Hekim, drogun bilinen istenmeyen etkilerine karşı hastasını uyarmalı, yeni istenmeyen etkileri resmi sağlık kuruluşlarına bildirmelidir.
- Droglar her zaman yarar/risk dengesi, biyoyararlılık/biyozararlılık dengesi yönlerinden değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Furgeson RP. Iatrogenesis: The hidden and general dangers. *Hosp Pract* 1989; 30: 89-94.
2. Denham MJ. Adverse drug reactions. *Br Med Bull* 1990; 46: 53-62.
3. Wenning GR. Identification of adverse reactions to new drugs. III. Alerting processes and early warning systems. *Br Med J* 1983; 286: 458-60.
4. Bateman DN, Chaplin S. Adverse reactions. 1. *Br Med J* 1988; 296: 761-4.
5. Faich GA. Adverse drug-reaction monitoring. *N Engl J Med* 1986; 314: 1589-92.
6. Bem JL, Breckenridge AM, Mann RD, Rawlins MD. Review of yellow cards (1986): Report to the committee on the safety of medicines. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26: 679-89.
7. Faich GA, Dreis M, Tomita D. National adverse drug reaction surveillance 1986. *Arch Intern Med* 1988; 148: 785-7.
8. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, Newhouse JP, Weiler PC, Hajit IH. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients *N Engl J Med* 1991; 324: 370-94.
9. Brodie MJ, Feely J. Adverse drug interactions. *Br Med J* 1988; 296: 845-9.
10. Jack H, Walker AM, Spriet-Povra C. Postmarketing follow up. *JAMA* 1979; 242: 2310-4.