



## مقاله خود آموزی

بر اساس تصویب اداره کل آموزش مداوم جامعه پزشکی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به پاسخ‌دهندگان به پرسش‌های مطرح شده در این مقاله اعم از پزشکان عمومی، متخصصین عفونی و داخلی، یک امتیاز تعلق می‌گیرد.

### عوارض کبدی آنتی بیوتیک‌ها

جمشید آیت‌اللهی\*<sup>۱</sup>، محمد رضا شریفی<sup>۲</sup>، محسن آخوندی<sup>۳</sup>، حسن سلمان روغنی<sup>۴</sup>

۱-۲- دانشیار بیماری‌های عفونی و گرمسیری، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

۳- استادیار و فوق تخصص گوارش، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

۴- دانشیار و فوق تخصص گوارش، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

#### اهداف

این مقاله جهت استفاده کلیه پزشکان عمومی و متخصصی نوشته شده که جهت بیماران خود آنتی بیوتیک تجویز و یا بیماران را از نظر هپاتیت بررسی می‌کنند، تا در پایان بدانند بسته به شرایط بیماران چه آنتی بیوتیکی تجویز کنند که کمتر باعث عوارض کبدی شود.

#### چکیده

یکی از عوارض داروها، آسیب کبدی می‌باشد. تقریباً تمام داروها می‌توانند به درجات مختلف باعث گرفتاری کبد شوند. احتمال گرفتاری کبد در مصرف داروهای مختلف متفاوت است، در نتیجه تعدادی از داروها باید توسط تعداد زیادی از افراد و به مدت طولانی مصرف شوند تا عارضه کبدی آن مشاهده شود. داروهایی که عارضه آنها به خوبی ثابت شده است عبارتند از: آنتی‌بیوتیک‌ها، داروهای ضد سل، داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی، ضد تشنج‌ها، استاتین‌ها و داروهای گیاهی. در این مقاله در مورد عوارض کبدی آنتی بیوتیک‌ها صحبت خواهد شد.

واژه‌های کلیدی: آنتی بیوتیک- آنتی میکروبیال- کبد

مقدمه

آنتی بیوتیک‌ها جز مفیدترین داروهایی هستند که تا به حال شناخته شده‌اند (۱). هرچند این دسته از داروها تا به حال جان میلیون‌ها نفر را نجات داده‌اند با این وجود مانند سایر داروها عوارضی نیز دارند و می‌توانند نقات مختلف بدن از جمله خون، پوست، دهان، چشم و سایر نقاط بدن را گرفتار سازند (۲-۵). یکی از عوارض آنتی بیوتیک‌ها گرفتاری کبد به صورت‌های مختلف می‌باشد که در بعضی از موارد، بخصوص در صورت تداوم مصرف آن می‌تواند کشنده باشد (۶). متاسفانه در اکثر موارد قابل پیش بینی نیست که آنتی بیوتیک تجویزی در آن فرد خاص عوارض کبدی ایجاد می‌کند یا خیر (۷). در یک بررسی انجام شده در آمریکا نشان داده شده است علت بیش از ۵۰٪ موارد پذیرش بیماران با نارسایی حاد کبد، مصرف داروها از جمله آنتی بیوتیک‌ها می‌باشد (۸). همچنین تعدادی از داروها مانند Ximelagatran و تعدادی از آنتی بیوتیک‌ها مانند Trovafloxacin پس از مدتی مصرف به علت عوارض شدید کبدی از داروخانه‌ها جمع آوری شده‌اند (۹-۱۱).

علائم بالینی گرفتاری کبد ناشی از مصرف آنتی بیوتیک‌ها

گرفتاری کبد ناشی از مصرف آنتی بیوتیک‌ها می‌تواند همراه یا بدون علائم بالینی باشد و شدت آن می‌تواند بسیار کم، به صورت افزایش آنزیم‌های کبدی تا بسیار شدید به صورت نارسایی حاد کبدی باشد (۱۲). همچنین گرفتاری کبد می‌تواند به شکل هپاتیت حاد، انسدادی یا مخلوطی از آن‌ها باشد (۱۳). در صورتی که گرفتاری کبد همراه با علائم بالینی باشد معمولاً به شکل هپاتیت حاد ویروسی تظاهر می‌کند و علائم عمده آن زردی، احساس بیماری، بی‌اشتهایی، تهوع و درد شکم می‌باشد. با این وجود می‌تواند با تابلوی هپاتیت مزمن، سیروز، سندرم انسدادی سینوزوئیدال نیز تظاهر کند (۱۲). برای مشخص کردن نوع گرفتاری کبد، بیوپسی کمک کننده است ولی در اکثر موارد این کار انجام نمی‌شود و بر اساس نتایج سایر آزمایشات نوع آن مشخص می‌شود. برای مثال در مواردی که داروی تجویزی سایتوتوکسیک یا سایتولیتیک باشد و باعث آسیب حاد سلولهای کبدی شود میزان آلانین آمینوترانسفر

از سرمی (Alanine Aminotransferase=ALT) بیش از دو برابر حداکثر طبیعی و نسبت ALT به آلکالین فسفاتاز (AP=Alkaline Phosphatase) مساوی یا بیشتر از ۵ برابر افزایش می‌یابد (۱۴). در موارد فوق معمولاً علائم بالینی اختصاصی وجود نداشته و زردی نیز به طور معمول مشاهده نمی‌شود، ولی گاهی علایمی به نفع حساسیت دارویی مانند تب، بثورات پوستی و ائوزینوفیلی خون محیطی وجود دارد. اگر بیوپسی کبد انجام شود درجات مختلف التهاب و نکروز سلول‌های کبدی بیشتر در ناحیه ۳ Haptic accini همراه با ائوزینوفیل گزارش خواهد شد (۱۵، ۱۴، ۱۲). تعدادی از آنتی بیوتیک‌هایی که همراه با مشاهدات فوق می‌باشد در جدول یک آمده است.

جدول ۱: نوع آسیب کبدی ناشی از مصرف آنتی بیوتیک‌ها (علاوه بر هپاتیت حاد)

نوع آسیب کبدی	آنتی بیوتیک
نارسایی حاد کبدی	آلبندازول
-	آموکسی سیلین
-	آمی سیلین
گرانولوم، هپاتیت مزمن، نارسایی حاد	ایزونیازید
کبد	پنی سیلین G
کلستاز طولانی مدت	پنتامیدین
نارسایی حاد کبد	پیرازینامید
-	تلی ترومایسین
-	تتراسیکلین
میکرواستئاتوز، نارسایی حاد کبد	ترووافلوکسازین
نارسایی حاد کبد	دیدانوزین
-	زایدوودین
-	کتوکونازول
نارسایی حاد کبد	مبندازول
نارسایی حاد کبد	مینوسیکلین
هپاتیت مزمن، استئاتوز با تابلوی	نیتروفورانئوتوئین
هپاتیت مزمن	اتوایمون

در دو مطالعه‌ای که اخیراً انجام شده است متغیرهای مختلفی در رابطه با پیش آگهی هپاتیت دارویی مورد بررسی قرار گرفته است (جدای از میزان بیلیروبین و نوع آسیب کبدی)

می باشد. در این نوع مخلوط آسیب کبدی نسبت ALT به آلکالین فسفاتاز بین ۲ تا ۵ می باشد و اغلب واکنش‌ها حساسیتی و گرانولوماتوز نیر در بیوپسی کبد مشاهده می‌شود که مجموعه علائم فوق بیشتر به نفع واکنش دارویی است تا هپاتیت ویروسی (۷). تقریباً تمام آنتی‌بیوتیک‌هایی که می‌توانند نوع انسدادی ایجاد کنند کمتر از نوع هپاتوسلولوز نارسایی حاد کبد را ایجاد می‌کنند ولی احتمال اینکه آهسته تر به طرف بهبودی بروند بیشتر است.

#### تشخیص آسیب‌های کبدی ناشی از آنتی‌بیوتیک‌ها

با توجه به بیماری‌های زمینه‌ای افراد مراجعه کننده معمولاً تشخیص مشکل است، مگر اینکه علائم کبدی بلافاصله پس از تجویز مقادیر زیاد دارو شروع شود، برای مثال تجویز پیرازینامید با دوز بالا در افراد مبتلا به سل (۶). تشخیص قطعی و راحت‌تر، وقتی داده می‌شود که بیمار یک مرتبه آنتی‌بیوتیکی مصرف و دچار گرفتاری کبدی شده باشد. پس از قطع دارو و بهبودی اگر همین فرد مجدداً همان دارو را مصرف و دچار عوارض کبدی شود با قطعیت می‌توان گفت که این آنتی‌بیوتیک باعث عوارض کبدی شده است. روش‌های آزمایشگاهی نیز وجود دارد که عوارض ایدیوسینکراتیک آنتی‌بیوتیک‌ها را نشان می‌دهد، برای مثال اتوانتی‌بادی‌های اختصاصی سرمی ضد سیتوکرم P450 و آزمایش تحریک لنفوسیت‌ها که نشانه حساسیت به آنتی‌بیوتیک می‌باشد، هرچند هیچکدام از روش‌ها قطعی نیستند (۱۸، ۱۹). در شرایطی که روش استاندارد و طلایی برای تشخیص قطعی وجود ندارد برای تشخیص باید از مجموعه یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی کمک گرفت برای مثال سابقه تماس قبلی با دارو، فاصله تجویز دارو و گرفتاری کبد و رد سایر بیماری‌هایی که می‌تواند تابلوی مشابهی ایجاد کند (۲۰).

#### مراحل تشخیص عوارض کبدی

در بدو ورود بیماران، باید از آنها شرح حال کامل مصرف داروها را گرفت. در صورتی که دارو یا نسخه آن همراه بیمار باشد کمک زیادی می‌کند که از اشتباهات احتمالی جلوگیری شود (۱۷)، در صورتی که بیمار کاهش سطح هوشیاری داشته باشد باید حتماً با خانواده آنها تماس گرفت. فاصله زمانی

و گزارش شده که سن بالا، جنس زن، AST بالا به صورت غیر وابسته همراه با پیش‌آگهی بدتری می‌باشند (۱۶، ۱۷). از نظر تعریف، نوع حاد کلتاز به مواردی گفته می‌شود که میزان آلکالین فسفاتاز به دو برابر طبیعی افزایش و یا نسبت ALT به آلکالین فسفاتاز مساوی یا کمتر از دو باشد. این بیماران معمولاً زردی و خارش دارند. در بیوپسی کبد این بیماران کلتاز هپاتوسیت‌ها و گشاد شدن مجاری صفراوی و تجمع صفرا گزارش می‌شود در حالی که میزان التهاب یا نکروز، کم یا اصلاً وجود ندارد (۹). در مواردی که خود کبد نیز گرفتار شده باشد علاوه بر زردی و خارش، درد شکم و تب نیز وجود دارد و در مواردی که علائم حساسیت وجود داشته باشد کمک زیادی به تشخیص عوارض دارویی می‌کند (۱۲، ۱۴، ۱۵). نشان داده شده است که سن بالا همراه با افزایش موارد نوع کلتاتیک می‌باشد (۱۳، ۱۴). دو مثال کلاسیک برای ایجاد انواع آسیب کبدی آموکسی سیلین- کلاوولانات و ماکرولیدها می‌باشد (جدول ۲).

جدول ۲: آنتی‌بیوتیک‌هایی که آسیب کبدی از نوع کلتاتیک ایجاد می‌کنند (علاوه بر کلتاز حاد)

آنتی‌بیوتیک	نوع آسیب
آموکسی سیلین کلاوولانیک اسید	کلتاز مزمن - VBDS
اریترومایسین	کلتاز مزمن - VBDS
استاودین	-
تتراسیکلین	کلتاز مزمن
تیابندازول	VBDS
روکسی ترومایسین	کلتاز مزمن
سولفامتوکسازول-تری متوپریم	کلتاز مزمن - VBDS
سولفونامیدها	کلتاز مزمن
سیپروفلوکساسین	-
فلوکلوگزاسیلین	-
کلوگزاسیلین	-
کلیندامایسین	کلتاز مزمن
نورفلوکساسین	-

در مواردی که نوع آسیب کبدی شامل هپاتوسلولاری و کلتاز باشد علائم بالینی و بیولوژیکال آنها نیز مخلوطی از علائم هر دو بوده که گاهی همراه با غلبه یکی از علائم

کلاوولانات(۹،۱۷)، با این وجود این نکته را باید در نظر داشت که هر آنتی بیوتیکی ممکن است ایجاد عوارض کبدی کند، برای مثال در یک مطالعه بزرگ که در اسپانیا انجام شده است اولین گروه دارویی که ایجاد عوارض کبدی کرده بودند آنتی بیوتیک ها و در مرحله بعدی داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی بودند(۱۷). در مطالعه ای که توسط Lee در آمریکا انجام شده است نیز شایع ترین گروه داروهای که ایجاد نارسایی حاد کبدی ایدئوسینکراتیک می کنند به ترتیب آنتی بیوتیک ها (بخصوص ایزونیاژید)، ضددردهای غیراستروئیدی، ضدتشنج ها و داروهای گیاهی ذکر شده است(۲۳).

برای دسترسی به اطلاعات کافی در مورد عوارض کبدی داروها از جمله آنتی بیوتیک ها به منابعی چون HEPATOX فرانسه، منابع کتابها و یا به MEDLINE- PubMed می توان مراجعه نمود که برای این منظور باید از کلمات کلیدی هپاتیت، هپاتوتوکسیسیته آ آنتی بیوتیک، آنتی میکروبیال و کبد استفاده نمود(۹،۱۱،۲۲،۲۳) ممکن است در مورد عوارض کبدی داروهای که تازه به بازار آمده اند اطلاعاتی وجود نداشته باشد زیرا به طور متوسط سی هزار نفر باید آن دارو را مصرف کرد تا احتمالاً سه نفر آنها دچار عوارض کبدی شوند(۲۴،۲۵).

سرانجام اگر علت دارویی برای این بیماران که در حال مصرف دارو بودند ثابت نشد باید سایر علل گرفتاری کبد در آنها بررسی شود برای مثال الکل مصرف کرده اند یا نه و یا با افراد مبتلا به هپاتیت های ویروسی تماس داشته اند یا نه. همچنین از نظر هپاتیت های اتوایمون نیز مورد بررسی قرار گیرند و بسته به مورد از آزمایشات مختلف کمک گرفته شود(۲۶). همچنین می توان از سونوگرافی، CT-SCAN و MRI و آندوسکوپی نیز کمک گرفت تا بدخیمی ها را رد نمود.

### نتیجه گیری

علت گرفتاری کبد عوامل مختلف عفونی و غیر عفونی می باشند. از علل غیر عفونی داروها و از جمله آنتی بیوتیک ها هستند که همیشه باید به فکر آنها بود. عدم تشخیص به موقع و ادامه آنتی بیوتیکی که باعث گرفتاری کبد شده است می تواند باعث عوارض شدید تر و حتی مرگ بیماران شود.

مصرف آنتی بیوتیک و شروع علائم نیز باید سوال شود. در مواردی چون درمان سل، اگر قبل از شروع آنتی بیوتیک ها، آزمایشات کبدی درخواست شده باشد بسیار کمک کننده خواهد بود(۶). فاصله زمانی بین مصرف آنتی بیوتیک و شروع علائم کبدی برای هر آنتی بیوتیک متفاوت ولی با توجه به مکانیسم های ایجاد و عوارض می توان حدس زد که کدام دارو بیشتر مسئول می باشد. در موادی که بالقوه هپاتوتوکسیک هستند معمولاً فاصله مصرف دارو تا شروع علائم چند ساعت طول می کشد، ولی در موارد ایدئوسینکراتیک بین یک هفته تا ۳ ماه طول می کشد. به طور معمول واکنش های آلرژیک کبدی در فاصله یک تا ۵ هفته پس از مصرف آنتی بیوتیک شروع می شود. در مواردی که مکانیسم های حساسیتی دخالت نداشته باشند ممکن است عوارض دارویی بعد از ۳ ماه از مصرف دارو مشاهده شود. با این وجود در موارد کمی عوارض کبدی پس از یکسال نیز مشاهده می شود به خصوص در مواردی که ضایعه کبدی به شکل Steato-hepatitis. فیروز یا به شکل هپاتیت مزمن باشد زیرا در این موارد بیماران علامت نداشته یا علائم آنها خفیف است و در نتیجه مصرف داروها را ادامه می دهند(۲۱).

در مواردی نیز تشخیص مشکل می شود، زیرا ممکن است بیمار ۳-۴ هفته مصرف آنتی بیوتیک هایی مانند آموکسی سیلین- کلاوولانات، میدکامایسین یا ترووافلوکسازین را قطع کرده باشد و سپس علائم گرفتاری کبدی آشکار شود که علت آن کاملاً مشخص نیست که می تواند احتمالاً به علت پاسخ ویروسی سیستم ایمنی فرد به باقیمانده آنتی بیوتیک در بدن باشد(۱۷،۲۲).

در مواردیکه بیمار به صورت همزمان چند دارو مصرف می کند تعیین نقش آنتی بیوتیک در ایجاد عوارض کبدی مشکل می شود در این موارد باید در مورد آخرین دارویی که توسط بیمار مصرف شده است سوال شود(۱۷،۲۲) همچنین در درمان داروهای که بیمار مصرف می کند باید دنبال دارویی گشت که بیشتر به عنوان هپاتوتوکسیک شناخته شده است، مانند آنتی بیوتیک هایی چون ایزونیاژید و آموکسی سیلین

## منابع:

- 1- Ayatollahi J, Behjati M. *Skin side effects of antibiotic*. Payam 2006;7:37-40. [Persian]
- 2- Ayatollahi J. *A study of the effect of Glucantime on blood indices*. Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services 2003;10(4):50-4. [Persian]
- 3- Ayatollahi J, Ezoddini F, Bahrololoomi R, Ayatollahi F. *Oral side effect of Antibiotic*. Journal of Isfahan Dental School 2007;2(1):53-7. [Persian]
- 4- Ayatollahi J, Ayatollahi J, Ayatollahi M. *Ocular side effect of Ethambutol*. Payam 2007;9:35-8.[Persian]
- 5- Ayatollahi J, Ayatollahi M. *Ocular side effect of systemic antimicrobial agents*. Shakiba 2007;6(8-9): 83-7.[Persian]
- 6- Ayatollahi J. *Tuberculosis treatment(national guideline)*. 1st ed. Yazd: Tebgostar;2000.[Persian]
- 7- Tang W. *Drug metabolite profiling and elucidation of drug-induced hepatotoxicity*. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2007;3(3):407-20.
- 8- Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, Garcia-Munoz B, Borraz Y, Pachkoria K, et al. *Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: long-term follow-up in a hepatotoxicity registry*. Hepatology 2006; 44(6): 1581-8.
- 9- Shah RR. *Drug-induced hepatotoxicity: pharmacokinetic perspectives and strategies for risk reduction*. Adverse Drug React Toxicol Rev 1999; 18(4): 181-233.
- 10- Lee WM. *Drug-induced hepatotoxicity*. N Engl J Med 2003; 349: 474-85
- 11- Mohapatra R, Tran M, Gore JM, Spencer FA. *A review of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran: not yet the end of the warfarin era*. Am Heart J 2005; 150(1): 19-26.
- 12- Goodman ZD. *Drug hepatotoxicity*. Clin Liver Dis 2002; 6(2):381-97.
- 13- Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Pachkoria K, Garcia-Ruiz E, et al. *Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period*. Gastroenterology 2005; 129(2): 512-21.
- 14- Cunha BA. *Antibiotic side effects*. Med Clin North Am 2001;85(1):149-85.
- 15- Larrey D. *Drug-induced liver diseases*. J Hepatol 2000; 32: 77-88.
- 16- Björnsson E, Olsson R. *Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease*. Hepatology 2005; 42(2): 481-9.
- 17- Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, Garcia-Munoz B, Borraz Y, Pachkoria K, et al. *Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: Long-term follow-up in a hepatotoxicity registry*. Hepatology 2006; 44(6): 1581-8.
- 18- Maria VA, Victorino RM. *Diagnostic value of specific T-cell reactivity to drugs in 95 cases of drug induced liver injury*. Gut 1997; 41(4): 534-40.

- 19- Berg PA, Becker EW. *The lymphocyte transformation test-a debated method for the evaluation of drug allergic hepatic injury*. J Hepatol 1995; 22(1): 115-8.
- 20- Lee WM, Senior JR. *Recognizing drug-induced liver injury: current problems, possible solutions*. Toxicol Pathol 2005; 33(1): 155-64.
- 21- Sturkenboom MC, Meier CR, Jick H, Stricker BH. *Minocycline and lupuslike syndrome in acne patients*. Arch Intern Med 1999; 159: 493-7.
- 22- Biour M, Poupon R, Grange JD, Chazouilleres O. *Drug-induced hepatotoxicity. The 13th updated edition of the bibliographic database of drug-related liver injuries and responsible drugs*. Gastroenterol Clin Biol 2000; 24(11): 1052-1091.
- 23- Lee WM. *Acute liver failure in the United States*. Semin Live Dir 2003; 23: 217-26.
- 24- Kaplowitz N. *Drug-induced liver disorders: implications for drug development and regulation*. Drug Saf 2001; 24(7): 483-90.
- 25- Andrade RJ, Camargo R, Lucena MI, González-Grande R. *Causality assessment in drug-induced hepatotoxicity*. Expert Opin Drug Saf 2004; 3(4): 329-44.
- 26- Ayatollahi J, Navabazam A, Ezoddini F. *Hepatitis B*. Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services 2003;10(4):50-4[Persian].