

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(وَمَنْ يَتَّقِ اللَّهَ يَجْعَلْ لَهُ
مَخْرَجًا

٣. وَيَرْزُقْهُ مِنْ حَيْثُ لَا
يَحْتَسِبُ وَمَنْ يَتَوَكَّلْ
عَلَى اللَّهِ فَهُوَ حَسْبُهُ)

Impact of antibiotics use in non ascitic patients
with chronic liver disease after bleeding
oesophageal varices

Thesis

Submitted for partial fulfillment of Master degree in internal
Medicine

By

Ahmed Abd-El-monem El-Ghareeb

(M. B., B. Ch)

Faculty of Medicine – Ain Shams University

Supervised By

Prof. Dr. Mohsen Mostafa Maher

Professor of Internal Medicine

Faculty of Medicine – Ain Shams University

Prof. Dr. Mahmoud Abdel-mageed Osman

Professor of Internal Medicine

Faculty of Medicine – Ain Shams University

Dr. Sameh Ahmed Abdel-bary

Lecturer of Internal Medicine

Faculty of Medicine – Ain Shams University

Faculty of Medicine

Ain Shams University

2008

INTRODUCTION

Although the liver is particularly exposed to drugs and their metabolites, hepatic side-effects of antibiotics are far less frequent than other adverse effects such as gastrointestinal disorders or cutaneous reactions. However, the potential severity of hepatic side-effects for some drugs is stressed.

Antibiotic related liver injuries cover most of the clinical and pathological expressions of hepatic dysfunction including : cytotoxic hepatitis (isoniazid), intrahepatic cholestasis (macrolides, penicillins, clavulanic acid), mixed hepatitis (sulphonamides), chronic active hepatitis (nitrofurantoin), or microvesicular steatosis (tetracycline) (*Yin et al.,2006*).

In most cases, toxicity is idiosyncratic (i.e. reactions occurring only in some susceptible individuals).The mechanisms underlying toxicity may be primarily metabolite-dependent (isoniazid), hypersensitivity-mediated (β -lactams) or result from both processes (sulphonamides, erythromycin derivatives) (*Koklu et al .,2004*).

In some cases, the liver is not the primary target organ for toxicity but appears to mediate the clinical expression of some adverse effects induced by antibiotics. The most significant examples of this are:

1. Hypoprothrombinaemia due to the inhibition of hepatic γ -carboxylation of vitamin K-dependent clotting factors by sulphydryl group-containing cephalosporins.
2. Inhibition of bilirubin conjugation or transport by rifampicin or fusidic acid may also be viewed as hepatic side-effects of antibiotics (*Lee., 1995*).

Ascertaining the causal relationship of a given drug to a hepatic adverse effect may prove to be particularly difficult, because of the potential contribution of host status and

concurrent medications. Diagnosis is based mainly on circumstantial evidence, i.e. the temporal relationship between drug administration (or withdrawal) and the time-course of liver dysfunction.

THE AIM OF THIS STUDY

Due to high prevalence of liver disease in Egypt & the associated infectious problems frequently encountered in liver disease patients requiring the usage of different groups of antibiotics, we aimed in this study to discuss the adverse effects of antibiotics, their specific effects on liver, the proper choice of antibiotics & their restrictions in patients with chronic liver disease. In our study ,we will compare between three groups of antibiotics commonly in use (namely penicillins, cephalosporins, quinolones) and their different short term impact upon chronic liver disease.

PATIENTS AND METHODS

Our study will include 60 patients both attending Ain Shams university hospitals outpatient clinics and inpatients.

Our patients will be divided into four groups:

First Group: includes 15 patients with chronic liver disease receiving penicillins.

Second Group: includes 15 patients with chronic liver disease receiving cephalosporins.

Third Group: includes 15 patients with chronic liver disease receiving quinolones.

Fourth group: include 15 patients with chronic liver disease receiving no antibiotics.

All patients in our study will be subjected to:

1. Full history taking
2. Complete physical examination
3. Lab investigations including:
 - a. Liver function tests (total and direct bilirubin, serum albumin, ALT, AST, ALP, GGT, PT) before antibiotics intake and one week after starting antibiotics
 - b. Kidney function tests (BUN, creatinine, sodium, potassium)
 - c. Complete blood count

REFERENCE

H.Q. Yin, M. Kim, J.H. Kim,etal. Hepatic Gene Expression Profiling and Lipid Homeostasis in Mice Exposed to Steatogenic Drug, Tetracycline. Toxicol. Sci., November 1, 2006; 94(1): 206 - 216.

S. Koklu, A.S. Koksai, M.Asil,etal. Probable Sulbactam/Ampicillin-Associated Prolonged Cholestasis. Ann. Pharmacother., December 1, 2004; 38(12): 2055 - 2058.

S. Koklu, O. Yuksel, O. F. Yolcu, Cholestatic attack due to ampicillin and cross-reactivity to cefuroxime. Ann. Pharmacother., September 1, 2004; 38(9): 1539 - 1540.

W.M. Lee. Drug-Induced Hepatotoxicity N. Engl. J. Med., October 26, 1995; 333(17): 1118 - 1127

المقدمة

على الرغم من تعرض الكبد خاصة، للعقاقير و أيضا، فإن الأضرار الجانبية للمضادات الحيوية على الكبد تعد قليلة مقارنة بالأضرار الأخرى مثل اضطرابات الجهاز الهضمي أو التفاعلات الجلدية.

إن أضرار المضادات الحيوية المرتبطة بالكبد تغطي معظم التصورات الاكلينيكية و الباثولوجية متضمنه:

الالتهاب الكبدى من تسمم الخلايا (أيزونيايد) , وقف تصريف الصفراء داخل الكبد (ماكروليد, بنسلين, حمض الكلافيولنيك) , التهاب كبدى مختلط (السلفوناميد), التهاب كبدى مزمن نشط (نيتروفورانتوين) , أو ترسب حويصلات الدهن الدقيقة (تتراسيكلين) .

فى معظم الحالات تكون السمية نتخة فرط الحساسية (أى تفاعلات تحدث فقط مع بعض الأفراد سريعى التأثير). إن التقنية الأساسية للسمية قد تكون معتمدة فى الأصل على الأيض (أيزونيايد) , أو بواسطة الحساسية (بيتا لاکتام) , أو نتيجة العمليتان معا (سلفوناميد ومشتقات الإريثروميسين).

فى بعض الحالات لا يكون الكبد هو العضو المستهدف الأول للسمية و لكن يظهر كوسيلة للتعبير الاكلينيكي لبعض الأضرار التى سببتها المضادات الحيوية.

من أكثر الأمثلة الهامة :

(١) نقص فى البروثرومبين نتيجة منع عملية إضافة الجاما كاربوكسيل, فى الكبد, لعوامل التجلط المعتمده على فيتامين ك عن طريق مجموعة الكيفالوسبورين المحتويه على السلفاهيدريل.

(٢) منع اقتران الصفراء أو انتقالها بواسطة الريفاميسين أو حمض الفيو سيديك من الممكن أن يعد من الاضرار الجانبية للمضادات الحيوية على الكبد.

إن التحقق من العلاقة السببية بين عقار معين و أضراره على الكبد من الممكن أن يشكل صعوبة خاصة لإمكان مساهمة حالة المضيف و الأدوية المترامن إعطاؤها.

التشخيص يعتمد أساسا على الأدلة المادية أى العلاقة الزمنية بين إعطاء الدواء (أو
سحبه) و زمن حدوث اختلال وظائف الكبد.

الهدف من البحث

نتيجة لإرتفاع معدلات انتشار مرض الكبد فى مصر والمشاكل المعديه المصاحبه التى كثيرا ما يواجهها مرضى الكبد و تحتاج لاستخدام المضادات الحيوية من مجموعات مختلفه ,فإننا استهدفنا فى هذه الدراسة مناقشة الأعراض الجانبية للمضادات الحيوية ,و تأثيرها الخاص على الكبد, و الاختيار السليم لها, و محاذير استخدامها فى مرضى الكبد المزمن.

سنقارن فى هذه الدراسة بين ثلاثة مجموعات من المضادات الحيوية الشائعة الاستخدام (و هم بالإسم: البنسلين,الكيفالوسبورين,و الكينيلون) و تأثيرهم قصير المدى على مرض الكبد المزمن.

المرضى و الطرق المستخدمه

ستضمن هذه الدراسة ٦٠ مريضا ممن يتلقون العناية الطبية فى مستشفى عين شمس الجامعى كمرضى داخليين او خارجيين (عن طريق العيادات).

سيتم تقسيم المرضى إلى اربع مجموعات:

المجموعة الاولى تتضمن ١٥ مريضا مصابا بمرض الكبد المزمن و يتلقون عقار البنسلين.

المجموعة الثانية تتضمن ١٥ مريضا مصابا بمرض الكبد المزمن و يتلقون عقار الكيفالوسبورين.

المجموعة الثالثة تتضمن ١٥ مريضا مصابا بمرض الكبد المزمن و يتلقون عقار الكينيلون.

المجموعة الرابعة تتضمن ١٥ مريضا مصابا بمرض الكبد المزمن و لا يتلقون مضادات حيوية.

سيتعرض جميع المرضى للآتي:

١. اخذ تاريخ طبي شامل

٢. كشف طبي شامل

٣. الفحوصات المعملية الآتية

أ - وظائف الكبد (صفراء كلىة و مباشرة, ألبومين
فى مصل الدم ,انزيمات كبد) قبل أخذ
المضادات الحيوية و بعد بدأها بإسبوع.

ب- وظائف الكلى (بولينا، كريـاتنين، صـوديوم
،بوتاسيوم).

ج - صورة دم كاملة

تأثير استخدام المضادات الحيوية على مرضى الكبد
المزمن بدون استسقاء بعد نزيف دوالي المريء

رسالة

توطئة للحصول على درجة الماجستير في أمراض الباطنة

مقدمة من

الطبيب / أحمد عبد المنعم الغريب

تحت إشراف

الأستاذ الدكتور / محسن مصطفى ماهر

أستاذ أمراض الباطنة

كلية الطب

جامعة عين شمس

الأستاذ الدكتور / محمود عبد المجيد عثمان

أستاذ أمراض الباطنة

كلية الطب

جامعة عين شمس

الدكتور / سامح أحمد عبد الباري

مدرس أمراض الباطنة

كلية الطب

جامعة عين شمس

كلية الطب

جامعة عين شمس

٢٠٠٨

Acknowledgment

Firstly, I thank "Allah" for granting me the power to accomplish this work.

*I find no words by which I can express my extreme thankfulness, deep appreciation and profound gratitude to my eminent **Professor Dr. Mohsen Mostafa Maher**, Professor of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Ain Shams University, for giving me the privilege of working under his meticulous supervision and for his generous help, guidance, kind encouragement and great fruitful advice during supervision of this work.*

*Grateful acknowledgment and deep appreciation are conveyed to **Professor Dr. Mahmoud Abd El-Mageed Osman** Professor of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Ain Shams University, for the great kindness, constant assistance and guidance.*

*I am greatly honored to express my sincere appreciation and gratitude to **Dr. Sameh Ahmed Abd El-Bary**, Lecturer of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Ain Shams University, for his kind supervision, enthusiastic guidance, constant support, illuminating discussion and valuable time she spent adding valuable suggestions and remarks.*

Ahmed Abd El-Monem

List of Tables

Table No.	Table Title	Page No.
Tables of Review		
1	Events in drug-induced liver disease	10
2	Autoantibodies formed due to drugs and their target	15
3	Types of Signals Regarding Hepatotoxicity	30
4	Spectrum of Drug-Induced Liver Disorders	32
5	Drug and Toxin-Induced Liver Cell Injury Morphologic Variants	33
6	FDA regulatory actions because of antimicrobial hepatotoxicity (partial list)	52
7	Risk Factors for Drug-Induced Liver Disease	58
8	Select examples of genetic polymorphisms associated with a possible increased risk of hepatotoxicity from specific drugs	58
9	Clinical and histologic patterns of antimicrobial-induced liver injury	61
10	Randomized controlled trials of antibiotic prophylaxis in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding	112
Tables of Results		
1	Comparison between the four groups as regard the sex	125
2	Comparison between the four groups as regard the age	125
3	Comparison between the four groups as regard child classification	126
4	Comparison between the four groups as regard serum AST level before antibiotic use	126
5	Comparison between the four groups as regard serum ALT level before antibiotic use	127
6	Comparison between the four groups as regard serum total bilirubin level before antibiotic use	127

Table No.	Table Title	Page No.
7	Comparison between the four groups as regard serum direct billirubin level before antibiotic use	128
8	Comparison between the four groups as regard serum alkaline phosphatase(ALP) level before antibiotic use	128
9	Comparison between the four groups as regard serum GGT level before antibiotic use	129
10	Comparison between the four groups as regard serum albumin level before antibiotic use	129
11	Comparison between the four groups as regard INR level	130
12	Comparison between liver functions before and after cephalosporin use	130
13	Comparison between liver functions before and after Quinolone use	132
14	Comparison between liver functions before and after penicillin use	134

List of Figures

Figure No.	Figure title	Page No.
Figures of Review		
1	Drug metabolism.	7
2	Pathogenesis of drug induced liver disease	11
3	The role of JNK in APAP toxicity in hepatocytes.	18
Figures of Results		
1	Comparison between liver functions before and after cephalosporin use	131
2	Comparison between liver functions before and after cephalosporin use	131
3	Comparison between liver functions before and after Quinolone use	133
4	Comparison between liver functions before and after Quinolone use	133
5	Comparison between liver functions before and after penicillin use	135
6	Comparison between liver functions before and after penicillin use	135