

Ornidazol'e bağlı karaciğer toksisitesi: İki olgu sunumu

Ornidazole-induced liver toxicity: Report of two cases

Tolga KÖŞEÇİ¹, Ümit KARABULUT¹, Bünyamin SARITAŞ², Serkan YARAŞ², Fehmi ATEŞ², Engin ALTINTAŞ²
Orhan SEZGIN²

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Mersin

Ornidazol günlük uygulamalarda sık kullanılan, nitroimidazol türevi antibiyotiklerdendir. Ornidazole bağlı toksik hepatit nadir olarak görülmekte olup fakat ciddi sonuçları olabilen bir durumdur. Akut karaciğer hasarı ilaca bağlı karaciğer hasarının en sık görülen biçimidir ve akut hepatitlerin %10'luk kısmını oluşturur. Kliniğimizde ornidazol kullanımına ikincil toksik hepatit tanısı koyduğumuz iki olguyu sunuyoruz.

Ornidazole is one of the nitroimidazole-derivative antibiotics and is often used in daily practice. Hepatotoxicity caused by ornidazole is rare, but when it occurs, it can have serious results. Acute liver injury is the most common type of drug-induced hepatitis and accounts for 10% of acute hepatitis. Here, we report two cases of drug-induced hepatitis caused by ornidazole.

Anahtar Kelimeler: Ornidazol, toksik hepatit

Key words: Ornidazole, toxic hepatitis

GİRİŞ

Ornidazol günlük uygulamalarda sık kullanılan, nitroimidazol türevi antibiyotiklerdendir. Sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısıdır. Nadiren ornidazol'e bağlı hepatotoksik yan etki izlenmektedir. Kliniğimizde ornidazol kullanımına ikincil toksik hepatit tanısı koyduğumuz iki olguyu sunmayı amaçladık.

rafide karaciğer büyüklüğü, kenar düzeni, parankim ekosu normal olup safra kesesi sıvısı azalmış, safra yolları ve koledok normal izlendi. Bu bulgularla ornidazol'e bağlı toksik hepatit düşünülerek destek tedavisi uygulandı. Genel durumu hızla düzelen hastanın ortalama 45 gün sonra bilirubin ve transaminaz değerleri normale döndü (Şekil 1, 2).

OLGU-1

Otuz sekiz yaşında kadın 15 gün önce beyaz renkli vajinal akıntı, kaşıntı nedeni ile başvurduğu hastanede vajinit tanısı konularak 3 gün 500 mg ornidazol ve 1 gün 150 mg flukonazol tedavisi kullanılmış. 10 gün sonra halsizlik, sarılık, bulantı, kusma şikayetleri başlamış. Kusması yediklerini içerir tarzda imiş. İdrar renginde koyulaşma olmuş. Fizik muayenede skleralar ve cilt ikterik görünümde, karaciğer kot kenarından orta klavikuler hatta 2 cm palpable idi. Laboratuvar değerlerinden beyaz küre: 8130 u/L, Hb: 13 g/dl, Hct: %37, Plt: 314.000 /mm³, total bilirubin: 22 mg/dl, direk bilirubin: 21 mg/dl, ALT: 2342 U/L (N:<31U/L), AST: 2826 U/L (N:<31U/L), albümin: 3,3g/dl, ALP: 352 U/L (30-240 U/L), INR: 1.2, GGT: 196 U/L (<32 U/L), PTZ: 14 sn olup diğerleri normaldi. Akut hepatit tanısı konulan hastada etyolojiye yönelik yapılan tetkiklerinde; Anti HAV IgM (-), AntiHAV Ig G (+), AntiHCV (-), Anti Hbs (-), AntiHIV (-), ANA, Anti ds DNA, AMA, anti-LKM, Anti-SMA negatif olarak saptandı. Anti CMV Ig M: negatif, Anti CMV Ig G pozitif, EBV paneli negatif olarak izlendi. Abdominal ultrasonog-

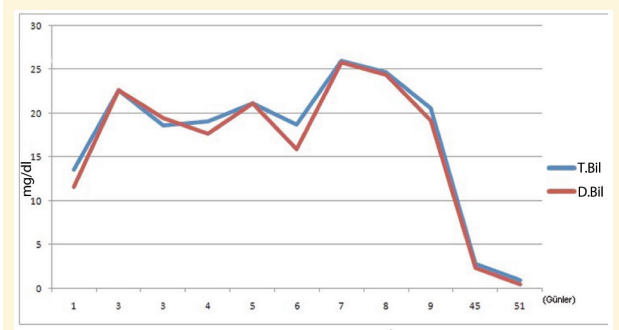
OLGU-2

Yirmi altı yaşında kadın hastaya vajinal akıntı ve kaşıntı nedeni ile başvurduğu hastanede vajinit tanısı konularak 7 gün süre ile 500 mg ornidazol tedavisi başlanılmış. Hasta tedavinin 3. gününde bulantı, sarılık şikayeti başlaması üzerine ilacı bırakmış. Dört gün sonra halsizlik sarılık, bulantı şikayetinin giderek artması üzerine kliniğimize başvuran hastanın muayenesinde skleraların ikterik olması dışında anormal bulgu saptanmadı. Laboratuvar incelemesinde beyaz küre: 8130 /u/L, Hb: 11.6 g/dl, Hct: %34.8, Plt: 314.000 /mm³, total bilirubin: 27.7 mg/dl, direk bilirubin: 26.3 mg/dl idi. ALT: 979 U/L, AST: 1356 U/L, ALP: 282 U/L, GGT: 56 U/L, PTZ: 24.3 sn idi. Anti HAV IgM (-), Ig G (+), AntiHCV (-), Anti Hbs (-), AntiHIV (-), ANA, Anti ds DNA, AMA, Anti-LKM antikor ve ASMA negatif saptandı. Abdominal ultrasonografide karaciğer ekosu artmış, dalak üst sınırdaki pelviste minimal sıvı izlendi. Hastada ornidazole bağlı toksik hepatit düşünöldü. Destek tedavisi ile semptomları düzelen hastanın bilirubin ve transaminaz değerleri yaklaşık 2 ay sonra normale döndü (Şekil 3, 4).

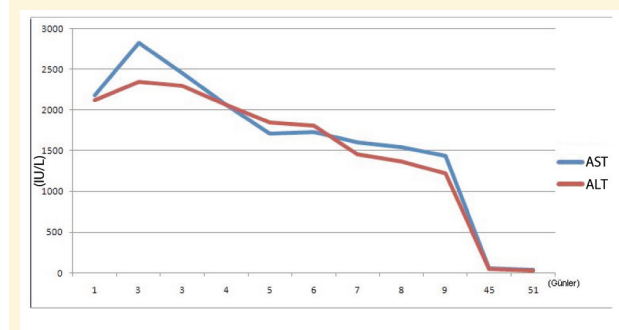
İletişim: Tolga KÖŞEÇİ

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi
Zeytinlibahçe Cd. Akdeniz/Mersin, Türkiye
Fax: + 90 324 337 43 05 • E-mail: drtolgakoseci@gmail.com

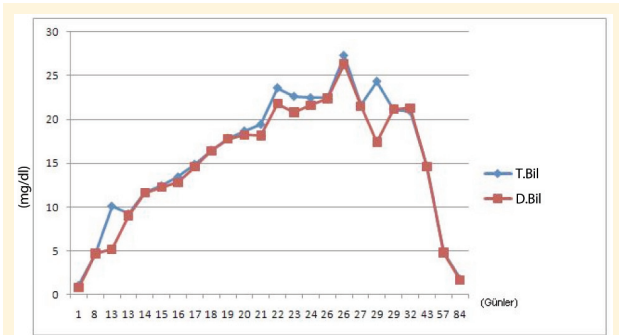
Geliş Tarihi: 17.11.2011 • **Kabul Tarihi:** 14.12.2011



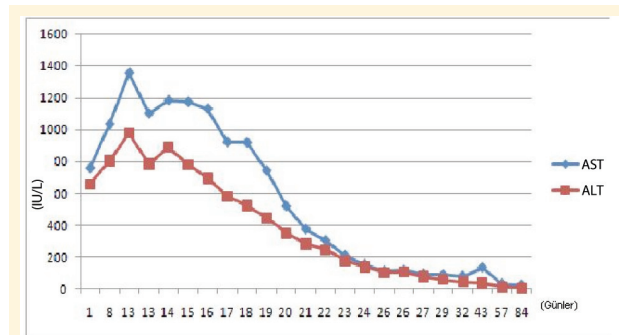
Şekil 1. Olgu-1' in bilirubin değerlerinin seyri



Şekil 2. Olgu-1'in transaminaz değerlerinin seyri



Şekil 3. Olgu-2'nin bilirubin değerlerinin seyri



Şekil 4. Olgu-2'nin transaminaz değerlerinin seyri

TARTIŞMA

Ornidazol nitroimidazol türevi, anaerobik bakteri ve protozoaların tedavisinde günlük uygulamalarda çok sık kullanılan bir antibiyotiktir. Sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, ishal, karın ağrısıdır. Çok nadiren nöbet ve periferik nöropati izlenmiştir (1). Ornidazol'e bağlı hepatotoksik yan etki nadir izlenmektedir ve bununla ilgili olarak bildirilmiş az sayıda vaka mevcuttur (2-4).

İlaça bağlı karaciğer hasarı 1/10.000-100.000 oranında izlenmektedir ancak bazı bölgelerde bu oran 14/100.000 olarak gösterilmiştir (5-11). Kadınlarda ilaca bağlı karaciğer hasarı erkeklere göre daha sık olarak izlenmektedir. Toksik hepatosellüler hasar direk intrinsik hepatotoksinler aracılığı ile ya da idosenkrotik reaksiyonlar aracılığı ile oluşabilir. İlaça bağlı karaciğer hasarı birkaç gruba göre sınıflandırılabilir; klinik ve laboratuvar bulgularına göre, histolojik bulgulara göre ve hepatotoksisitenin mekanizmasına göre (Tablo 1) (12). Serum bilirubin değerlerinin normalin 2 katı, aminotransferazların normal değerinin 3 katı üzerinde olması kötü prognozla ilişkilidir (13,14). Akut karaciğer hasarı ilaca bağlı karaciğer hasarının en sık görülen formudur ve akut hepatitlerin %10'luk kısmını oluşturur (15). İlaça bağlı karaciğer hasarı 3 karakteristik özelliğe sahiptir

1. Temelde herhangi bir karaciğer hastalığının olmaması gerekmektedir.
2. İlacı bıraktıktan sonra tablonun gerilemesi gerekir.
3. İlaç kullanımı ile geçici bir ilişki olması gerekir (16).

Karaciğer hasarı; Tablo 1'de de bahsedildiği gibi laboratuvar açıdan hepatosellüler, kolestatik yada mikst tipte (kolestatik ve hepatosellüler) olabilmektedir. Bizim her iki vakamızda da mikst tipte karaciğer hasarı izlenmiştir. Ornidazol kullanımına bağlı olarak açığa çıkan karaciğer ha-

Tablo 1. İlaçlara bağlı karaciğer hasarlarının sınıflandırılmaları

Laboratuvar	Hepatosellüler Kolestatik Mikst tip
Hepatotoksisite mekanizması	Direk hepatotoksik İdyosenkrazi
Histolojik	Sellüler nekroz Steatoz Kolestaz Fibrozis Granüloamatöz

sarında total bilirubin değerlerinin ilaç dozu ve ilacın kullanım süresi ile orantılı olmadığı da gözlenmiştir (4). Ayrıca bu ilaçlara bağlı olarak otoimmün hepatit gelişimi de bildirilmiştir (2). Ayrıca bizim ilk vakamızdaki hastada flukonazol kullanımı da mevcut idi. Flukonazol kullanımına bağlı özellikle immundeprese hastalarda karaciğer hasarı da bildirilmiştir (17, 18). Flukonazol bağlı karaciğer hasarı normal sağlıklı insanlarda çok az saptanmıştır. Normalde antifungal ilaçlara bağlı karaciğer hasarı %0.5 ile %10 arasında izlenmektedir (19). Bununla ilgili yapılan ve 35833

hastayı kapsayan kohort çalışmasında flukonazol kullanımını takiben karaciğer hasarı saptanmamıştır (18). Özellikle de ketokonazol kullanan hastalarda diğer antifungallere göre karaciğer hasarı gelişme riski 3 kat artmıştır (20).

Sonuç olarak antibiyotik kullanımının arttığı günümüzde, akut hepatit tablosu ile gelen kişilerde ilaca bağlı hepatotoksosite mutlaka akılda bulundurulmalıdır. Zamanında sorumlu ilacın kesilmesi ve genel destek tedbirleri ile ciddi sonuçlar oluşmadan hastanın sağlığına kavuşturulabileceği hatırlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Koch-Weser J, Goldman P. Drug therapy: metronidazole. *N Engl J Med* 1980;303:1212-8.
2. Koşar Y, Şaşmaz N, Oğuz P, et al. Ornidazole-induced autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:737-9.
3. Ersöz G, Karasu Z, Akarca US, et al. Nitroimidazole-induced chronic hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:963-6.
4. Tabak F, Özaras R, Erzin Y, et al. Ornidazole induce liver damage: report of three cases and review of the literature. *Liver International* 2003;23:351-4.
5. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002;36:451-5.
6. Shapiro MA, Lewis JH. Causality assessment of drug-induced hepatotoxicity: promises and pitfalls. *Clin Liver Dis* 2007;11:477-505.
7. Friis H, Andreassen PB. Drug-induced hepatic injury: an analysis of 1100 cases reported to the Danish Committee on Adverse Drug Reactions between 1978 and 1987. *J Intern Med* 1992;232:133-8.
8. Pillans PI. Drug associated hepatic reactions in New Zealand: 21 years experience. *N Z Med J* 1996;109:315-9.
9. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis* 2002;22:145-55.
10. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008;135:1924-34.
11. Bell LN, Chalasani N. Epidemiology of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2009;29:337-47.
12. Chang CY, Schiano TD. Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1135-51.
13. Björnsson E. Drug-induced liver injury: Hy's rule revisited. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:521-8.
14. Reuben A. Hy's law. *Hepatology* 2004; 39:574-8.
15. Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2000;4:73-96.
16. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an International Consensus Meeting. *J Hepatol* 1990;11:272-6.
17. Gearhart M O. Worsening of liver function with fluconazole and review of azole antifungal hepatotoxicity. *Ann Pharmacother* 1994;28:1177-81.
18. Garcia Rodriguez L A, Duque A, Castellsague J, et al. A cohort study on the risk of acute liver injury among users of ketoconazole and other antifungal drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:847-52.
19. Hay RJ. Risk/benefit ratio of modern antifungal therapy. Focus on hepatic reactions. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:550-4.
20. Chien RN, Yang LJ, Lin PY, Liaw YF. Hepatic injury during ketoconazole therapy in patients with onychomycosis: a controlled cohort study. *Hepatology* 1997;25:103-7.