



## Metimazol kullanımı sonrası sarılık: Olgu sunumu

Jaundice after methimazole use: A case report

Mustafa ERGİN

Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Aksaray

Hipertiroidi tedavisinde yer alan metimazol sonrası sık görülmemekle beraber kolestatik paternde karaciğer hasarı ve sarılık gelişebilmektedir. Nadiren ölümcül de olabilen bu durum ilaç kesilmesini takiben genellikle geri dönüşlü bir seyir gösterir. Hastaların yakın takibi ve destek tedavisi önemlidir. Metimazol ilişkili kolestatik veya miks (karışık) tip karaciğer hasarı gelişen hastalarda antitiroid ilaç yerine radyoaktif iyot veya cerrahi tedavi önerilmelidir. Bu raporda metimazol ilişkili miks tip karaciğer hasarı gelişmiş sarılıkla prezente olan bir olgu sunulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Hipertiroidi, metimazol, karaciğer hasarı, kolestaz

Although it is not common after methimazole in the treatment of hyperthyroidism, liver injury and jaundice may develop in a cholestatic pattern. This condition, which can rarely be fatal, usually shows a reversible course after drug discontinuation. Close follow-up of patients and supportive treatment are important. Radioactive iodine or surgical treatment should be recommended instead of antithyroid medication in patients who develop methimazole-associated cholestatic or mixed type liver injury. In this report, a case with methimazole-associated mixed type liver injury with jaundice is presented.

**Key words:** Hyperthyroidism, methimazol, liver injury, cholestasis

### GİRİŞ

Hipertiroidizm, tiroidin fazla miktarda tiroid hormonları ürettiği ve salgıladığı yaygın bir klinik durumdur (1). Hipertiroidizmin en yaygın nedeni Graves hastalığıdır. Hipertiroidizm tedavisi cerrahi, antitiroid ilaçlar ve radyoaktif iyot tedavileridir. Oral antitiroid ilaçlar olarak metimazol ve propiltiourasil yaygın olarak kullanılmaktadır (2). Karaciğer hasarı, hipertiroidizimli hastalarda sık görülen bir komplikasyondur. Hipertiroidizmi olan hastalarda antitiroid ilaçların yan etkisi olarak ortaya çıkan kolestatik ve miks (karışık) tip hepatik hasar giderek artan bir şekilde bildirilmektedir (3). Bu olgu sunumunda hipertroidi nedeniyle metimazol kullanımı sonrası karaciğer enzim yüksekliği ve sarılık tespit edilen bir hasta sunulmaktadır.

### OLGU SUNUMU

İki ay önce hipertiroidi nedeniyle metimazol (20 mg/gün) başlanan 44 yaşında erkek hasta, gözlerinde ve cildinde sararma, dışkıda soluk renk, koyu renkli idrar şikayetleri ile başvurdu. Ateşi, karın ağrısı ve kaşıntısı yoktu. Alkol, ağrı kesici, bitkisel ilaç kullanımı ve antibiyotik kullanım öyküsü bulunmuyordu. Seyahat öyküsü yoktu. Hastanın kan basıncı: 130/80 mmHg, nabız: 84 atım/dakika, ateş: 36,5 °C idi. Fizik muayenede skleralar ve cilt ikterikti, batın rahattı, defans ve rebound yoktu, hepatosplenomegali, asit, telenjiektazi veya asteriks bulguları saptanmadı. Hastanın başvuru laboratuvarında kolestatik tipte karaciğer enzim yüksekliği ve sarılık tespit edildi (Tablo 1).

**Tablo 1** Başvuru anındaki laboratuvar değerleri

Parametre (Birim)	Değer	Normal Aralık
TSH (µIU/mL)	5.17	0.38 - 5.33
T4 (ng/dL)	0.74	0.61 - 1.20
T3 (pg/mL)	3.56	2.60 - 4.37
Total bilirübin (mg/dL)	7.40	0.20 - 1.20
Direkt bilirübin (mg/dL)	4.30	0 - 2
AST (U/L)	159	0 - 50
ALT (U/L)	332	0 - 50
ALP (U/L)	260	30 - 130
GGT (U/L)	289	0 - 55
INR	1.034	0.80 - 1.20

ALP: Alkalen fosfataz, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gama-glutamil transferaz, INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran, TSH: Tiroid stimulan hormon, T3: Triiyodotironin, T4: Tiroksin.

Hasta kolestatik ve parankimal karaciğer enzim yüksekliği ile sarılık etiyolojisi araştırılması ve tedavisi için hospitalize edildi. Sarılık ayırıcı tanısı için ultrasonografinin ardından manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi yapıldı. İntra ve ekstrahepatik safra yolları ve koledok normaldi. Pankreas kanalı dilate değildi. Doppler ultrasonografide karaciğer boyutları ve parankimal eko normaldi. Portal venöz sistem ve ana hepatik venler ile akış yönleri normal görünümdeydi. Safra kesesi normal

görünümde idi. Dalak normal boyuttaydı, sonografik olarak yapısı normaldi. Karın içi serbest sıvı ve portosistemik şant izlenmedi. Albümin, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı değerleri normal sınırlardaydı. Hepatit virüsleri (A, B, C, D, E), Epstein-Barr ve sitomegalovirüs (CMV) için serolojik testleri negatifti. Anti nükleer antikor (ANA), anti düz kas antikor (ASMA), karaciğer-böbrek mikrozomal antikor (anti-LKM), anti mitokondriyal antikor (AMA), mpo-ANCA (miyeloperoksidaz antinötrofil sitoplazmik antikor) dahil olmak üzere primer biliyer kolanjit ve otoimmün hepatit için otoantikor profilleri ve anti-dsDNA negatifti. Başvurudaki laboratuvar verileri doğrultusunda karaciğer hasarı tipini belirlemek için hesaplanan R değeri 3.30 (2 - 5) olarak hesaplanan hastada mevcut bulgularla metimazole bağlı mikstip karaciğer hasarı düşünüldü ve metimazol kesildi. Hastaya destek tedavi amaçlı hidrasyon verildi, orali açık şekilde karaciğer koruyucu diyet ve istirahat önerildi. Bilinç durumu yakından takip edildi. Günlük bilirübin, karaciğer fonksiyon testleri ve uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) değerleri ölçüldü. Takipte bilirübin değerleri önce yükseldi takiben düşüş eğiliminde olduğu görüldü. Yatışının 14. gününde önerilerle ve yakın takip planlanarak hasta taburcu edildi. Ayaktan takip-

**Tablo 2** Başvuru, yatış ve taburculuk sonrası laboratuvar değerleri

Parametre (Birim)	Başvuru	Yatışın 3. Günü	Yatışın 7. Günü	Yatışın 10. Günü	14. Gün (Taburcu Olduğu Gün)	3. Hafta	4. Hafta	5. Hafta	6. Hafta	Normal Aralık
Total bilirübin (mg/dL)	7.40	10.72	12.78	13.26	10.41	7.19	3.80	2.12	1.04	0.20 - 1.20
Direkt bilirübin (mg/dL)	4.30	6.40	7.25	7.59	5.65	3.80	1.68	1.17	0.62	0 - 2
AST (U/L)	159	172	92	75	122	142	75	45	41	0 - 50
ALT (U/L)	332	350	210	139	162	197	142	73	47	0 - 50
ALP (U/L)	260	275	282	294	254	261	194	164	114	30 - 130
GGT (U/L)	289	237	165	123	95	87	62	57	52	0 - 55
INR	1.034	1.051	0.94	1.061	0.94	1.05	1.04	0.92	0.97	0.80 - 1.20

ALP: Alkalen fosfataz, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gama-glutamil transferaz, INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran.

lerinde 6. haftada bilirubin, karaciğer fonksiyon testleri ve kolestatik enzimlerin tamamen normale geldiği görüldü. Yatışındaki ve taburculuk sonrası kontrollerindeki değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Karaciğer hasarının iyileşmesinin ardından hipertiroidi kesin tedavisi için endokrinolojiye yönlendirildi. Hastadan bilgilendirilmiş onam alındı.

## TARTIŞMA

Hipertiroidizmlili hastalarda antitiroid ilaçlara bağlı döküntü, kaşıntı, ürtiker gibi hafif yan etkiler daha sık görülmekle beraber bazı hastalarda agranülozit, toksik hepatit, kolestatik hepatit gibi ilaç kesilmesini gerektirecek ve ölüme dahi sonuçlanabilecek yan etkiler de görülebilir (4).

Hipertiroidizmlili hastalarda kolestaz nadir fakat komplike bir durumdur. Klinik pratikte kolestazın nedeni hipertiroidinin kendisi olabileceği gibi antitiroid ilaçlara bağlı da kolestaz gelişebilir. Bunun ayrımı her zaman kolay olmayabilir (3). Hastamızda başvuru anında tiroid fonksiyon testlerinin normal oluşu hipertiroidinin kendisinden ziyade metimazole bağlı bir karaciğer hasarı ve kolestaz düşündürmüştür.

Propiltiourasil ve metimazol hipertiroidili hastaların %0.1 - 0.2'sinde karaciğer hasarına neden olabilir. Çalışmalar, propiltiourasilin çoğunlukla hepatoselüler hasara ve metimazolün sıklıkla kolestaza neden olduğunu göstermektedir (5). Metimazol hipertiroidizm ve Graves hastalığının tıbbi tedavisi için birinci basamak ajan olarak kabul edilen bir antitiroid ilaçtır (6). Metimazolün indüklediği ciddi karaciğer hasarı veya şiddetli kolestaz olgu raporlarında giderek daha fazla bildirilmektedir (3,7-9).

Karaciğer hasarı genellikle metimazol alındıktan sonraki 2 gün ila 3 ay içinde ortaya çıkar (3). Metimazolün akut karaciğer hasarına neden olduğu

mekanizma bilinmemektedir, ancak muhtemelen metabolik bir ürüne karşı immünolojik bir reaksiyondan kaynaklandığı düşünülmektedir (6).

Metimazol, tedavi sırasında serum aminotransferaz yükselmelerinin yanı sıra klinik olarak belirgin, tipik olarak kolestatik ve kendi kendini sınırlayan idiyosinkratik karaciğer hasarı ile ilişkilendirilmiştir (10). 5 ve 10 mg'lık tabletler halinde mevcuttur. Yetişkinlerde olağan doz, hasta ötiroid olana kadar üç doza bölünmüş olarak günde 15 ila 60 mg'dır, ardından günde 5 ila 15 mg'lık bir idame dozu gelir. İlaç dozunun yüksek oluşunun karaciğer hasarı gelişiminde etkili olduğu düşünülse de düşük doz kullanımlarda da karaciğer hasarı gelişen vakalar mevcuttur.

Metimazolün neden olduğu kolestatik hepatit uzayabilir, ancak ölüm nadirdir ve semptomlar ve sarılık genellikle tedavinin kesilmesinden sonraki 2 ila 8 hafta içinde ortadan kalkar (3).

Antitiroid ilaçların neden olduğu kolestazdan şüphelenilen hastalarda öncelikle ilaç kesilmelidir. Diğer kolestaz nedenleri dışlanmalıdır. Metimazol ile indüklenen karaciğer hasarından sonra propiltiourasil ile başarılı bir şekilde geçilebileceğine dair veriler olmasına rağmen, bu ilaçlar arasında bulunabilecek çapraz alerjik reaksiyonlar nedeniyle önerilmemektedir.

Bazı vakalar, otoimmünite veya immünoalerjik hepatit özelliklerine sahiptir ve kanıtlanmış bir fayda kanıtı olmaksızın kortikosteroidlerle tedavi edilmiştir. Chayma ve arkadaşları bildirdikleri vakada glukokortikoid tedavi ile iyileşme bildirmişlerdir (11). Glukokortikoidler, periferik dokularda tiroksinin triiyodotironine dönüşümünü azaltır ve tiroksin sekresyonunu azaltarak hipertiroidizmi olan hastalarda serum tiroksin düzeylerini düşürür. Hastamızda ilaç kesilmesi ve destek tedaviyi takiben kolestatik enzimler, karaciğer fonksiyon testleri ve bilirubin değerleri gerilediği için kortikosteroid tedavisi kullanılmamıştır. Hipertiroidiz-

min varlığı, karaciğer fonksiyonunun kötüleşmesinde rol oynayabilir ve akut karaciğer hasarının seyri sırasında bile beta-blokerler veya diğer yaklaşımlarla geçici tedavi gerekli olabilir (12). Şiddetli vakalarda, hipertiroidizmin radyoaktif iyot veya cerrahi ile daha kesin tedavisi uygundur. Hastamızda tiroid fonksiyon testleri normal olduğu ve hipertiroidizm bulguları olmadığı için belirtilen tedavilere ihtiyaç duyulmamıştır. Hipertiroidi kesin tedavisi için radyoaktif iyot veya cerrahi tedavi seçenekleri değerlendirilmek üzere endokrinoloji takibi için yönlendirilmiştir.

Sonuç olarak antitiroid tedavi başlanan hastalar olası ciddi yan etkiler konusunda bilgilendirilmeli ve kolestatik hepatik hasar açısından sarılık, idrar renginde koyulaşma gibi belirtiler olması halinde acilen başvurması için uyarılmalıdır. Hastaya antitiroid ilaç başlandıktan sonra düzenli aralıklarla muayene edilerek uygun laboratuvar testlerinin yapılması uygun olacaktır.

**Çıkar çatışması:** Yazar Çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

**Finansal destek:** Yazar çalışma için finansal destek alınmadığını beyan eder.

#### KAYNAKLAR

1. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. The Lancet 2016;388(10047):906-18.
2. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Thyroid. 2016;26(10):1343-421. Erratum in: Thyroid. 2017;27(11):1462.
3. Zeng B, Yuan L, Chu J, Yang Y, Lin S. Challenges in early identification of causes and treatment of cholestasis in patients with hyperthyroidism: a case report and literature review. J Int Med Res 2020;48(3):0300060519891018.
4. Badiu C. Williams textbook of endocrinology. Acta Endocrinologica (Bucharest) 2019;15(3):416.
5. Vitug AC, Goldman JM. Hepatotoxicity from antithyroid drugs. Horm Res 1985;21(4):229-34.
6. LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
7. Ramos-Bonner LS, Goldberg TH, Moyer S, Anastasopoulou C. Methimazole-induced cholestatic jaundice in an elderly hyperthyroid patient. Am J Geriatr Pharmacother. 2007;5(3):236-40.
8. Ji H, Yue F, Song J, Zhou X. A rare case of methimazole-induced cholestatic jaundice in an elderly man of Asian ethnicity with hyperthyroidism: A case report. Medicine 2017;96(49):e9093.
9. Zou H, Jin L, Wang L-R, et al. Methimazole-induced cholestatic hepatitis: two cases report and literature review. Oncotarget 2016;7(4):5088-91.
10. Rosenbaum H. Agranulocytosis and toxic hepatitis from methimazole. J Am Med Assoc. 1953;152(1):27.
11. Chayma S, Belaid R, Naourez A, Lamine H, Raja A. Methimazole-induced cholestatic jaundice. Endocrine Abstracts. 2022;81:EP993.Bioscientifica.
12. Mikhail NE. Methimazole-induced cholestatic jaundice. South Med J. 2004;97(2):178-82.