

Terbinafin'e bağı kolestatik-hepatosellüler tipde bir hepatit vakası

A case of terbinafine associated hepatic injury

Dr. Kadir DEMİR, Dr. Atilla ÖKTEN, Dr. Oktay YEĞİNSÜ, Dr. Zeynel MÜNGAN,
Dr. Şabahattin KAYMAKOĞLU, Dr. M. Derya ONUK, Dr. Selim GÜREL, Dr. Nedim İNCE, Dr. Osman ESELER

İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenterohepatoloji, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET: Bu yazıda, terbinafin'e (Lamisil 250 mg tb) bağı görülen bir hepatit vakası sunulmuştur. Onikomikoz nedeniyle Terbinafin 250 mg/gün tedavisi uygulanan hastada, birinci ay sonunda sarılıkla açığa çıkan karaciğer fonksiyon bozukluğu; ekstrahepatik kolestaz, viral, otoimmün hepatit ve primer safra yolları hastalıkları elimine edilerek, ilaca bağlanmıştır. Karaciğer enzimleri 8 haftada tamamen normale dönerken, hiperbilirubinemi 18 hafta sürmüştür. Muhtemelen, hepatotoksitede idyosenkratik bir etki rol oynamaktadır.

Anahtar kelimeler: **Terbinafin, hepatoksisite, ilaca bağıli hepatit**

TERBİNAFIN, allilamin grubundan fungusidal etkili yeni bir kemoterapötik ajandır. Günümüzde, onikomikoz tedavisinde etkinliği, tedavi süresinin kısa olması ve yan etkilerinin azlığı nedeniyle giderek kullanımı artmaktadır (2). Terbinafin, fungus hücre membranının temel yapı taşı, ergosterolün biyosentezinde önemli rol oynayan skualen epoksidazı inhibe eder. Membran sentezinin azalmasının yanısıra hücre içinde biriken skualen, hücre ölümüne katkıda bulunur (2). Azol bileşikler (ketokenazol, itraconazol) gibi mikrozomal sitokrom p-450 enzim sistemini non-spesifik olarak etkilememektedir. Yan etki sıklığının azlığı da bu mekanizma ile açıklanmaktadır (2). Ancak, son yıllarda terbinafin'in hepatotoksitesine ait bildiriler mevcuttur (3,4). Bu yazıda onikomikoz nedeniyle terbinafin kullanan bir hastada gelişen hepatotoksitesite sunulacaktır.

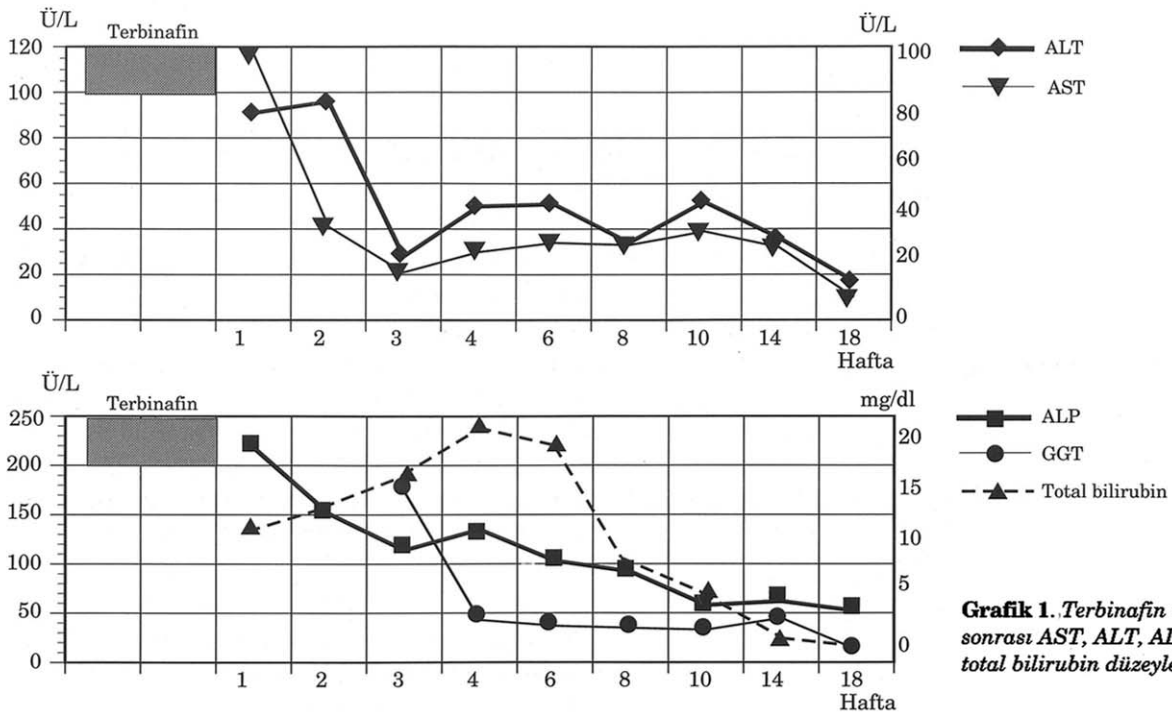
VAKA

Elli beş yaşında kadın hasta, sarılık, kaşıntı, idrar renginde koyulaşma ve dışkı renginde açılma yakınmaları ile başvurdu. Hastaya 17.11.1994 tarihinde onikomikoz nedeniyle başvurduğu dermatolog tarafından terbinafin (Lamisil tb) 250

SUMMARY: In this report, we describe a case of terbinafine-associated hepatic injury. The patient was treated with terbinafine 250 mg daily for onychomycosis of toenails. After one month of treatment she developed icterus and liver function abnormalities. Since extrahepatic cholestasis, viral hepatitis and primary bile duct diseases were excluded, the cause of liver function abnormalities was probably due to treatment with terbinafine. These abnormalities returned to normal which lasted for 8 weeks, except hyperbilirubinemia within 18 weeks. The hepatotoxic effect of terbinafine is probably an idiosyncratic reaction.

Key words: **Terbinafine, drug-induced hepatitis, hepatotoxicity**

mg/gün tedavisi başlanmış. Tedavinin 23. gününde idrar renginde koyulaşma hastanın dikkatini çekmiş ve ertesi gün Terbinafin kesilmiş. İlaça başladığından 31 gün, bıraktığından 8 gün sonra kaşıntı ve sarılığının ortaya çıkışı üzerine yatırıldığı hastanede fizik muayenesinde ikter dışında patolojik bir bulgu tesbit edilmemiş. İdrar tetkinde bilirubin+, ürobilinojen+, hemoglobin 13.2 g/dl, lökosit 3800/mm³, trombosit 236.000/mm³, sedimantasyon hızı 50mm/saat, protrombin aktivitesi %90, aspartat aminotransferaz (AST) 91 Ü/L (üst sınır 50), alanin aminotransferaz (ALT) 117 Ü/L (üst sınır 40), gama-glutamil transpeptidaz (GGT) 174 Ü/L (üst sınır 33), alkalen fosfataz (ALP) 218 Ü/L (üst sınır 135), laktat dehidrojenaz (LDH) 225 Ü/L (üst sınır 220), total protein 8g/dl, albumin 5.2g/dl, total bilirubin 10.7 mg/dl, direkt bilirubin 7.4 mg/dl, kolesterol 322 mg/dl, tesbit edilmiş. HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HCV, AMA negatif, batin ultrasonografisinde karaciğer ekojenitesinde hafif artış bulunmuş. İntrahepatik kolestaz ön tanısı ile endoskopik retrograd kolanjiopankreatikografi (ERCP) yapılması için sevk edilmiş. Yirmi dört ocak 1995 tarihinde, tedaviye başlandığından 37 gün sonra, hastanemize yatırıldığına yapılan fizik muayenesinde; melas



ikter, 3 parmak sağ lob, 5 parmak sol lobun ele geldiği, orta sertlikte, ağrısız, yüzeyi düzgün, künç kenarlı hepatomegali dışında patolojik bulgu tesbit edilmedi. İdrar tetkikinde bilirubin+, ürobilinojen+, hemoglobin 12.3 g/dl, lökosit 5620/mm³, trombosit 335.000/mm³, sedimentasyon hızı 25mm/saat, protrombin zamanı 12" (kontrol 15"), AST 50 Ü/L (üst sınır 42), ALT 30 Ü/L (üst sınır 45), GGT 43 Ü/L (üst sınır 33), ALP 135 Ü/L (üst sınır 135), 5'-nükleotidaz 12 Ü/L (üst sınır 9), LDH 233 Ü/L (üst sınır 220), total protein 7g/dl, albumin 2.99g/dl, gamaglobulin 1.53 g/dl G 1690 mg/dl (üst sınır 1700), Ig A 343 mg/dl (üst sınır 350), Ig M 152 mg/dl (üst sınır 210), total bilirubin 18.03 mg/dl, direk bilirubin 12.67 mg/dl, kolesterol 322 mg/dl, trigliserid 331 mg/dl, serülop-lazmin 88 mg/dl (normal 20-60) idi. Serumda safra asitleri ağızta 201 µmol/L (normal 0-10 µmol/L), toklukta 390 µmol/L (normal 0-15 µmol/L)

L) bulundu. Viral hepatit göstergeleri; Anti-HAV IgM, HBs Ag, anti-HBc IgM, anti-HCV, anti-CMV IgM, anti-EBV IgM negatif idi. ANA, SMA, LKM-1 negatif bulundu. Batın ultrasonografisinde; karaciğer parenkim ekojenitesi ve safra yolları doğal, safra kesesi kontrakte, batın bilgisayarlı tomografisinde; sol böbrekte basit kist ve kontrakte safra kesesi saptandı. Yapılan ERCP'de safra kesesinin dolduğu, ekstrahepatik safra yolları ve pankreas kanalının normal olduğu görüldü, ancak intrahepatik safra yolları görüntülenemedi. İntrahepatik kolestaz ayırıcı tanısı için yapılan karaciğer ponksiyon biyopsisinde; ağır sentrilobüler kolestaz, portal bölgelerde mononükleer hücre, hafif eozinofilik infiltrasyonu, seyrek safra kanalcık proliferasyonu ve safra kanalı kaybı tesbit edildi. Bu bulgularla, daha öncesine ait karaciğer hastalığı, sarılık tarif etmemesi, labil hipertansiyonu dışında bilinen hastalığının

Tablo 1. Terbinafin tedavisinden sonra, haftalara göre biyokimik değerler

Hafta	1	2	3	4	6	8	10	14	18
AST (Ü/L)	91	36	28	50	51	34	52	36	17
ALT (Ü/L)	117	41	21	30	34	33	39	32	10
ALP (Ü/L)	218	151	114	135	103	92	58	62	52
GGT (Ü/L)	?	?	174	43	37	35	33	45	13
Total bilirubin (mg/dl)	10.7	12	14.8	18	16.7	7.9	4.8	1.8	1.1

olmaması ve düzenli kullandığı ilaç bulunmaması nedeniyle intrahepatik kolestazın nedeni olarak terbinafin suçlandı. Hastanın yatışında izlenen biyokimik parametreler Tablo 1, Grafik 1'de gösterilmiştir. Yatışının 3. haftasında hiperbilirubineminin 14mg/dl dolayında seyretmesi nedeniyle ursodeoksikolik asid (UDKA) 15mg/kg/gün tedavisi başlandı. Hastada ilacın kesilmesinden 3 hafta sonra kaşıntısı kayboldu. Altı hafta sonra ALP, GGT, 8 hafta sonra aminotransferazlar ve 18 hafta sonra bilirubinemi normal sınırlara döndü. UDKA tedavisi 3 ay süreyle uygulandı. İlacın kesilmesinden 5 ay sonra görülen hastanın fizik muayenesinde, 2 parmak sağ ve 3 parmak sol lobun ele geldiği, başlangıç özelliklerine benzer hepatomegali dışında patolojik bulgu tesbit edilemedi. Biyokimik olarak anormal değere rastlanmadı

TARTIŞMA

Sunulan vakada, karaciğer fonksiyon bozukluğunun nedeni olarak, ekstrahepatik kolestaz, viral hepatit, otoimmün hepatit ve primer safra yolları hastalıkları yapılan tetkikler sonrasında elimine edilmiş, fonksiyon bozukluğunun hastanın kul-

landığı terbinafin adlı kemoterapötik ajana bağlı olduğu düşünülmüştür. Terbinafin, onikomikoz tedavisinde günümüzde giderek artan sıklıkta kullanılan fungusidal bir ilaçtır (2). Yan etki olarak en sık dispeptik yakınmalar, tat duyusu kaybı, dil renginde değişme gibi üst gastrointestinal sistem semptomları görülmektedir (1,2,4). Ancak, sunulan vakada olduğu gibi, literatürde de tedavi seyrinde hepatoselüler ve/veya kolestatik form hepatotoksisite görüldüğü bilinmektedir (3,4). Bildirilen vakaların azlığı, kullanılan dozlara sabit olması (250 mg/gün), sitokrom p-450 sistemi ile etkileşmemesi ve insanda steroid metabolizmasını etkilememesi karaciğer hasarının patogeneğinde idyosenkratik bir etkinin rol oynadığını düşündürmektedir (3,4). Bundan dolayı, tedaviye ara verilerek devam edildiğinde hepatotoksisite görülme olasılığının artabileceği de ileri sürülmektedir (3). Hastaların takibinde; idrar renginin koyulaşmasının izlenmesini ve gerekirse ilacın kesilmesini, ikterin uzun sürdüğü vakalarda semptomatik olarak ursodeoksikolik asidin kullanılabileceğini, hepatotoksisitesinin görüldüğü vakaların bildirilmesinin de ilacın toksisitesinin sıklığını değerlendirmek açısından yararlı olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Back D. Loss of taste and terbinafine (letter). *Lancet* 1992; 340:252.
2. Goodfield MJD, Andrew L, Evans EGV. Short term treatment of dermatophyte onychomycosis with terbinafine. *Br Med J* 1992; 304:1151-1154.
3. Lowe G, Green C, Jennings P. Hepatitis associated with terbinafine treatment. *Br Med J* 1993; 306:248.
4. Ottervanger JP, Stricker BH. Loss of taste and terbinafine (letter). *Lancet* 1992; 340:728.
5. Van't Wout JW, Herrmann WA, de Vries RA, Stricker BH. Terbinafine-associated hepatic injury. *J Hepatol* 1994; 21:115-117.