

Siprofloksasinin sebep olduğu kolestatik karaciğer hasarı

Cholestatic hepatic injury due to ciprofloxacin

Dr. Galip ERSÖZ¹, Dr. Ulus S. AKARCA¹, Dr. Funda YILMAZ²

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı¹, Patoloji Anabilim Dalı²

ÖZET: Bu yazıda, kinolon türevi olan siprofloksasin'e bağlı olduğu düşünülen şiddetli kolestazisli hepatik hasarı olan bir olgu sunulmuştur. Semptomlar ilaç kullanımının 5. gününde açığa çıktı ve ikinci haftada biyokimyasal anomalilerle birlikte pik yapmıştır. Karaciğer hasarının, viral marker'lar ve otoantikorlar negatif olduğu için siprofloksasin'e bağlı olduğu düşünüldü ve biyokimyasal parametrelerin 3 ayda normale döndüğü başka bir spesifik patoloji gösterilemedi. Bu olgu, literatürde siprofloksasine'e bağlı semptomatik karaciğer hasarı sadece 3 olgu bildirildiğinden sunulmuştur ve bütün ilaçların hasarın şiddetli semptomlara yol açacak şekilde hepatotoksik olabileceğini göstermektedir.

Key words: Siprofloksasin, karaciğer hasarı

SUMMARY: In this report, we present a case of hepatic injury with severe cholestasis thought to be a consequence of a quinolone derivative ciprofloxacin. Symptoms appeared on the 5th day of the drug use and reached the maximum at second week together with the biochemical abnormalities. The liver injury was thought to be due to ciprofloxacin as viral markers and autoantibodies were negative, and as we could not demonstrate a specific cause pathologically in association with the return of all the biochemical parameters to normal in 3 month. This case merits to be presented from the point that there are only three cases of symptomatic liver injury due to ciprofloxacin in literature and that it demonstrates all the drugs could be hepatotoxic sometimes leading severe symptoms.

Key words: Ciprofloxacin, hepatic injury

İLAHA bağlı karaciğer hasarları (İBKH) her geçen gün kullanıma yeni ilaçların girmesi, ilaçların düzensiz ve kontrolsüz kullanılması ile giderek daha fazla görülmekte ve sorun olmaktadır. Bugün için 600'den fazla ilacın karaciğer hasarı yapabildiği bildirilmiş olmasına rağmen (1) potansiyel olarak her ilacın karaciğere toksik olabileceği akılda tutulmalıdır. İlaça bağlı karaciğer hasarında esas sorun tanı konmaktaki zorluktur. Toksikitesi iyi bilinmeyen bir ilaç kullanıldığında ve özellikle idiyosenkratik olaylarda etkenin bir ilaç olabileceğini kanıtlamak son derecede zor olmaktadır. Hastalık diğer her türlü karaciğer hastalığını taklit edebilir. Hepatosellüler, kolestatik veya her ikisinin karışımı şeklinde klinik tabloya neden olabilir (2,3). Çok iyi bir öykü ve karaciğer hasarı yapabilecek diğer etkenlerin dışlanması ile tanı desteklenebilir. Tanının kesin olarak konabilmesi için şüpheli ilacın tekrar verilmesi düşünülse de tehlikesi nedeniyle yapılmamalıdır.

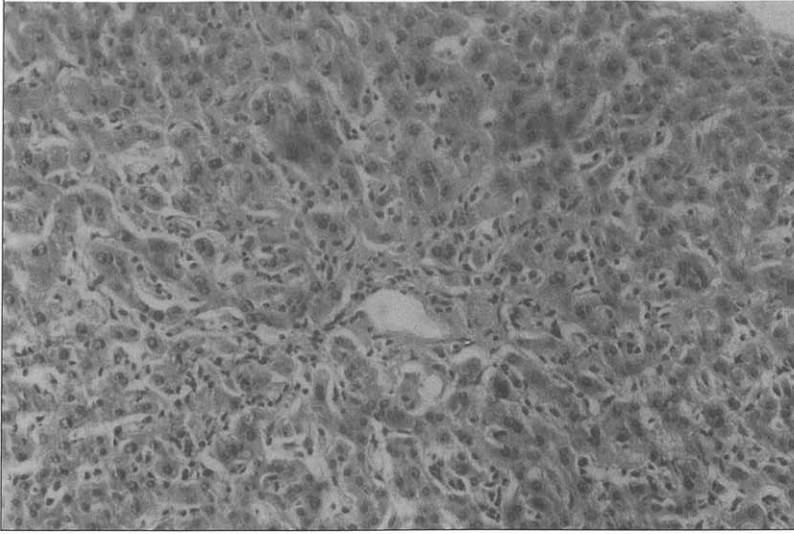
Burada semptomatik karaciğer hastalığı yaptığı iyi bilinmeyen ve toksikoloji kitaplarında yer almayan ilaçlardan bir kinolon türevi olan ciprofloxacin'e bağlı olduğu düşünülen ve şiddetli kolestatik semptomlarla gelen bir hasta takdim edilmiştir.

VAKA

59 yaşında erkek hasta daha önce sağlıklı olduğunu belirtmektedir. Kan tansiyonu, geçirilmiş karaciğer hastalığı, safra yolları hastalığı öyküsü vermemektedir. Kliniğimize yatmadan 1 ay önce üşüme, titreme, ateş, idrar yanması şikayetleri ve idrar tetkiki sonrası başka bir hastanede idrar yolu enfeksiyonu tanısı konmuş, günde 2x500 mg ciprofloxacin (Sifloks®) verilmiştir. İlaça başladığının 5.inci günü kaşıntı, idrar renginde koyulaşma ve gaita renginde açılma şikayeti başlamıştır. Bunun üzerine baş vurduğu hastaneye yatırılan hastada karaciğer hastalığının nedeni bulunamamış, ileri tetkik ve tedavi için kliniğimize sevk edilmiştir. Hasta ilacı toplam 8 gün kullandığını söylemiştir.

Hastanın fizik muayenesinde ateş 37.8°C, kan basıncı 130/80 mmHg, nabız 82/dk ritmik, deri ve mukozalar ileri derecede ikterik, dalak normal büyüklükte, karaciğerin kot kavsini 4 cm geçmiş olduğu ve deride kaşınmaya bağlı yaygın sıyrıklar bulunmuştur.

Laboratuvar tetkiklerinde: SGOT: 98 IU/L, SGPT:216 IU/L, total bilirubin 35.2 mg/dl, direkt bilirubin 19.9 mg/dl, alkalen fosfataz 850 Ü/ml, gama glutamil transpeptidaz (GGT): 860 Ü/l, total protein 6.5 gr/dl, serum albümin 2.6 gr/dl, açlık



Resim 1. Hastaya ait ilk karaciğer biyopsisinde santral ven çevresinde izlenen kolestatiz.

kan şekeri 79mg/dl , BUN 15mg/dl, total kolesterol 154 mg/dl, trigliserid 441mg/dl, hemoglobin 13gr/dl, hematokrit %38, lökosit 5000/mm³, periferik yaymada eozinofil oranı %8, protrombin zamanı 13 saniye (sn) (normali 12 sn) olarak tayin edilmiştir. Hepatit göstergeleri: total anti HAV olumlu, HBsAg (-), anti-HBc IgM (-), anti-HBc IgG (+), anti-HBs (-), anti-HCV, HCV RNA, anti HEV, anti CMV Ig M, Paul-Bunnell ve mono-spot testi olumsuz, anti CMV IgG düşük titrede olumlu (27 U/ml) bulunmuştur. Anti-nükleer antikor, anti-mitokondrial antikor, anti-düz kas antikor ve anti-liver kidney mikrozomal antikor olumsuz olarak tesbit edilmiştir. Safra yolları obstrüksiyonu yönünden yapılan karın ultrasonografisi ve endoskopik retrograd kolanjyografi normal bulunmuştur. Birisi sevk edildiği hastanede olmak üzere hastaya iki kez karaciğer biyopsisi yapılmıştır. İlk biyopside sentrilobüler kolestatiz, vena sentralislerde fibröz kalınlaşma belirlenmiş, dokuda HBsAg ve demir boyası negatif bulunmuştur. İlk biyopsiden 10 gün sonra yapılan ikinci biyopside kolestatik akut hepatit tanısı konmuş, önceki materyel ile karşılaştırıldığında lezyonların ilerlemiş olduğu söylenmiştir (resim1, 2).

Ortalama birer hafta ara ile tetkrarlanan 5 tetkikte sırasıyla: SGOT: 65-135-60-54-38 Ü/ml, SGPT: 86-106-110-86-40, total bilirubin: 21-24-12-3-1.1mg/dl, direk bilirubin:12-14.1-6.6-0.8 mg/dl, GGT: 640-420-200-39-35 Ü/l, protombin zamanı 13 sn-12 sn-12 sn-12 sn-13 sn bulunmuştur.

Şiddetli kaşıntıdan yakınan hastaya tedavi olarak ursodeoksikolik asit (Ursofalk® caps 2x1), Kolestiramin 16gr/gün ve lokal antipruritik ajan Ovdaril losyon® verilmiştir. Bu tedavi ile başlangıçta has-

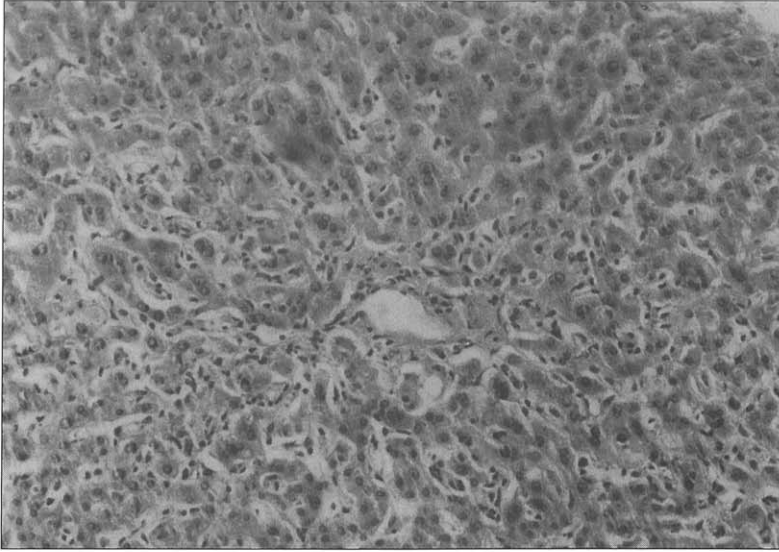
tanın kaşıntısında düzelme olmamış, hasta intihar etmeyi düşünecek kadar ıstırap duyduğunu ifade etmiştir. Klinikte yattığının dördüncü haftasında, hastalığının başlangıcından yaklaşık 2 ay sonra hastanın kaşıntı ve halsizlik şikayetleri azalmaya başlamış, hastalık başladıktan yaklaşık 3 ay sonra da hastalık semptomatik ve biyokimyasal olarak tamamen düzelmiştir.

TARTIŞMA

Hastadaki tabloyu oluşturan kolestatik karaciğer hastalığı ile ilgili olarak yapılan biyokimyasal tetkikler, virolojik ve immünolojik göstergeler, safra yollarının görüntülenmesi ve karaciğer biyopsisi hastalığın etiolojisini aydınlatamamıştır. İdrar yolu enfeksiyonu için verilen siprofloksasin kullanımının 5 inci gününde hastalığın ortaya çıkması, eozinofili , 37.8°C civarındaki ateş, diğer karaciğer hastalıklarının dışlanması nedeniyle hastada İBKİ düşünölmüştür (4). Tehlikeli olabileceği düşünöldüğünden hastaya tekrar ilaç verilip kanıtıama yoluna gidilmemiştir. İlaç kesildikten sonra geç de olsa hastalığın tamamen iyileşmesi de İBKİ'nı deseteklediği düşünölmüştür.

Bizim vakamızda dikkati çeken en önemli olaylardan biri de hastanın şiddetli semptomlarına ve belirgin derecede yüksek biyokimyasal parametrelerine rağmen karaciğer biyopsi bulgularının son derece silik ve hafif olmasıdır.

İBKİ serum enzim aktiviteleri ve alkaleen fosfataz değerlerine göre hepatosellöler, kolestatik, miks olmak üzere 3 kategoride incelenmektedir (4). Bizim vakamızın Benichou'nun kriterlerine göre (AF'nin normalin iki katını geçmesi, ya da



Resim 2. Hastaya ait ikinci karaciğer biyopsisinde birinciye oranla daha yaygın bir alanda izlenen sentriolobuler kolestaz.

ALT'nin AF'a aktivite oranı 2 ve daha az olması tipik bir kolestatik tipte İBKH vakası olduğu düşünülmüştür.

Qiunolone grubu ilaçlarla ilgili semptomatik karaciğer hasarı iyi bilinen bir konu değildir (5). Şu ana kadar ofloksasin'e bağlı biri ikterik hepatosellüler tipte, ikisi kolestatik tipte olmak üzere 3 İBKH vakası bildirilmiştir (6-8). Norfloksasine bağlı bir anikterik İBKH vakası yayınlanmıştır (9). Bir vakada flumequine uygulamasından sonra granümatöz hepatit geliştiği bildirilmiştir (10). Siprofloksasin'le ilgili olarak 3 kolestatik tipte, bir mikst tipte karaciğer hasarı, ve bir de fulminan hepatit vakası bildirilmiştir (8, 11-14). Hautekeete ve ark. biri ciprofloksacin, diğeri ofloksacin kullanımından sonra gelişen iki kolestatik hepatit vakası bildirmişlerdir. Bizim vakamızdaki gibi ciprofloksacin kullanımdan sonra kolestatik tipte İBKH gelişen 50 yaşında erkek hastada ilaç kulla-

nımının 5inci günü şikayetlerinin başladığı şiddetli sarılık ve kaşıntı yakınması olduğu, karaciğer biyopsisinde bariz sentriolobuler kolestaz görüldüğü, 9 hafta sonra sarılığının gerilediği belirtilmiştir (8).

Sonuç olarak hastamızda Qiunolone grubu bir ilaç olan ciprofloksacin ciddi kolestatik tipte İBKH yapmıştır. Şiddetli semptomları, hipoalbuminemi ve yüksek bilirubin değerleri ile klinik olarak ağır bir tabloya sahip olmasına rağmen karaciğer biyopsi bulguları silik kalmıştır. Qiunolone grubu ilaç kullanan, özellikle kolestatik tipte karaciğer hasarı bulunan hastalarda İBKH daima akılda tutulmalıdır. Ayrıca son yıllarda geçirilmiş spontan bakteriyel peritonitlilerde profilaktik olarak sık reçete edilen Qiunolone grubu ilaçlar (norfloksacin) kullanırken aniden karaciğer fonksiyonlarının bozulması durumunda mevcut karaciğer hastalığının yanında İBKH'nın olabileceği düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Pohl LR. Drug-induced allergic hepatitis. *Semin Liver Dis* 1990; 10:305-15
2. Kaplowitz N, Aw TY, Simon FR, et al. UCLA conference: drug induced hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 1986; 104:826-29.
3. Waters B, Riely CA. Drug- and chemical-induced liver disease. in: Haubrich W S, Schaffner F. *Gastroenterology*. Philadelphia, W.B.Saunders Company, 1995:2158-89.
4. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an International Consensus Meeting. *J Hepatol* 1990; 11:272-76.
5. Stricker BHC. *Drug-Induced Hepatic Injury*, 2nd Edn. Amsterdam: Elsevier, 1992.
6. Blurn A. Ofloxacin-induced acute severe hepatitis. *South Med J* 1991; 84: 1158
7. Hofer T, Becker EW, Weigand K, Berg PA. Demonstration of sensitized lymphocytes to timethoprim/sulfamethoxazole and ofloxacin in a patient with cholestatic hepatitis. *J Hepatol* 1992; 15:262-63.
8. Hautekeete ML, Kockx MM, Naegels S, Holvoet JK, Hu-

9. Lopez-Navidad A, Domingo P, Cadafalch J, Farrerons J. Norfloxacin-induced hepatotoxicity. *J Hepatol* 1990; 11:277-78.
10. Dubois A, Janbon C, Pignodel C, Marty-Double C. Hépatite immuno-allergique a la fluméquine. *Gastroenterol Clin Biol* 1983; 7:217-29.
11. Sherman O, Belzer JL. Possible ciprofloxacine-induced acute cholestatic jaundice. *Ann Pharmacother* 1994; 28:1162-64
12. Levinson JR, Kumar A. Ciprofloxacine-induced acute cholestatic jaundice: a case report. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:1619.
13. Villeneuve JP, Davies C, Cote J. Suspected ciprofloxacine-induced hepatotoxicity. *Ann Pharmacother*. 1995; 29: 257-9
14. Grassmick BK, Lehr VT, Sundareson AS. Fulminant hepatic failure possibly related to ciprofloxacine. *Ann Pharmacother* 1992; 26:636-38.