

Ketoconazole Bağlı Toksik Hepatit (İki Vaka Nedeniyle)

TOXIC HEPATITIS CAUSED BY KETOCONAZOLE (DUE TO TWO CASES)

Dr.Güngör BOZTAŞ, Dr.Âtilla ÖKTBN, Dr.Ali Rıza ODABAŞ, Dr.Fatih BEŞİŞİK, Dr.Süleyman YALÇIN

İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Ketoconazole yüzeysel ve sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan, geniş spektrumlu antifungal bir ilaçtır. Bu antifungal ilaçla tedavi edilen bazı hastalarda karaciğerle ilgili toksik tablolar ortaya çıkabilmektedir. Bu yazımızda biri tırnak, diğeri yüzeysel mantar enfeksiyonu nedeniyle oral ketoconazole tedavisi gören ve bu ilaca bağlı olarak toksik hepatit geçirdiği tesbit edilen iki hastanın bulguları sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Toksik hepatit, Ketoconazole

T Klin Gastroenterohepatoloji 1993, 4:288-290

Ketoconazole yüzeysel ve sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan, piperazin imidazol bileşiği içeren geniş spektrumlu, oral, antifungal bir ilaçtır. Ketoconazole tedavisi sırasında bazı hastalarda herhangi bir klinik belirti vermeden sessiz veya klinik belirti ile birlikte semptomatik hepatik reaksiyonlar ortaya çıkabilmektedir (1,2).

Sessiz reaksiyonlar ketoconazole tedavisi sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir veya rutin laboratuvar tetkikleri sırasında enzim yükselmeleri ile fark edilebilirler. Sessiz hepatik reaksiyonlu vakaların çoğunda ilacın kesilmesine gerek kalmadan, karaciğer enzimleri normale dönmektedir (1,3,4).

Semptomatik hepatik reaksiyonlar genellikle tedavinin ilk aylarında görülmekle birlikte bazen tedavinin ilk haftalarında da ortaya çıkabilmekte ve insidansının 1/10000 dolayında olduğu tahmin edilmektedir (1-4).

Geliş tarihi: 1.6.1993

Kabul Tarihi: 20.7.1993

Yazışma Adresi: Doç.Dr.Güngör BOZTAŞ

İstanbul Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları ABD
Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı
Çapa 34390 İSTANBUL

SUMMARY

Ketoconazole is a broad-spectrum antimycotic drug for the treatment of superficial and systemic fungal infections. Liver toxicity may occur during ketoconazole treatment in some cases. We reported two cases of hepatotoxicity associated with ketoconazole treatment.

Key Words: Toxic hepatitis, Ketoconazole

Turk J Gastroenterohepatol 1993, 4:288-290

Semptomatik vakalarda, ketoconazole tedavisinin kesilmesi ile iki veya üç ay içinde karaciğer enzimleri genellikle normale dönmekte, bazen olay kronik hepatit ile de sonlanmaktadır (5). Semptomatik hepatik reaksiyona rağmen, ketoconazole tedavisine devam eden hastalarda tablo fulminan seyredebilmekte hatta Haç kesilse de bazı vakaların fulminan seyrettiği bilinmektedir (1,3,6,7).

VAKA 1

L.D. Altmış üç yaşında kadın hasta, halsizlik, bulantı, göz aklarında sararma, idrar renginde koyulaşma şikayetleri ile baş vurdu ve tetkik edilmek üzere yatırıldı. Tırnaklarında mantar enfeksiyonu (onikomikozis) nedeni ile 7 aydan beri günde 200 mg ketoconazole kullanan hastanın, 2 ayda bir düzenli olarak karaciğer fonksiyon testleri yapılmıştı. Hastanın bir aydan beri halsizlik ve bulantı ile bir hafta önce göz aklarında sararma, idrar renginde koyulaşma şikayetleri ortaya çıkmış ve bu nedenle bir hafta evvel ilaç alımını bırakmış.

Fizik muayenesinde, verdin ikteri, sağ hipokondriumunda hassasiyeti ve sağ kosta yayını 2 cm geçen hepatomegalisi mevcut olup diğer sistem bulguları normaldi.

Laboratuvar tetkiklerinde; bilirubinüri ++, ürobilinojenüri +, Hb 12.6 gr/dl, Htc %39, lökosit 7000/milimetreküb, trombosit 134000/milimetreküb olup, periferik kan formülü normaldi. SGOT 522 Ü, SGPT 258 Ü, Alkalen fosfataz 4.6 BL Ü, direkt bilirubin 3 mg/dl, indirekt bilirubin 1 mg/dl, serum albumin 3.2 gr/dl, globulin 3.9 gr/dl (Alb/Glob=0.82), Protrombin zamanı 14715" idi. Anti HAV İgM(-). HBsAg (-), HBcAb İgM(-), HBsAb (+), Anti HCV (-), Antinükleer antikor (-), Düz kas antikor (-), Gastrik paryetal hücre antikorları (-), Sitomegalovirus antikorları (-), Epstein-Barr virüs antikorları , Herpes simpleks virüs antikorları (-) olarak bulundu. Serum seruloplazmini normal düzeyde idi.

Yapılan karaciğer biopsisinde (prot. no: 18322) lobül yapısı tanınan, hepatositlerde sık fokal nekrozlar, granüler hidropik dejenerasyonlar, bariz RES hiperplazisi, sinüzodilerde aşikar hiperemi, parankim içerisinde ve portal alanlarda parankime taşan güve yeniği nekrozlu lenfositik infiltrasyonlar görülerek akut hepatit tanısı kondu.

Sarılığın ortaya çıkması ile birlikte ketoconazole alımını bırakan hastanın 10 gün sonra bakılan transaminaz düzeyleri, SGOT 102 Ü, SGPT 62 Ü olarak geldi. Dördüncü ayda yapılan kontrolda hastanın herhangi bir klinik yakınması yoktu ve SGOT 16 Ü, SGPT 18 Ü, serum albumini 4.9 gr, globulini 3.3 gr (Alb/Glob= 1.48) idi.

VAKA 2

Z.K. Yirmidokuz yaşında erkek hasta. Halsizlik ve idrar renginde koyulaşma şikayetleri ile polikliniğimize müracaat etti. Tinea korporis tanısı ile Eylül 1991 de günde 400 mg ketoconazole kullanmaya başlayan hastanın tedavisinin 6. haftasında iştahsızlık, halsizlik, İdrar renginde koyulaşma şikayetleri olmuş, sarılığının da ortaya çıkması ile birlikte ilaç alımını bırakmış. Bu yakınmalar ile baş vurduğu hastanede akut hepatit tanısı konmuş ve yirmi gün istirahatle şikayetleri geçmiş. 1993 yılı Ocak ayında hastanın cildinde tekrar mantar lezyonları ortaya çıkmış ve kendiliğinden, aynı dozda ketoconazole almaya başlamış. Tedavinin 10. gününde halsizlik, kırınglık, idrar renginde koyulaşma yakınmaları ortaya çıkmış. Gittiği hastanede yapılan tetkiklerde SGOT 560 Ü, SGPT 1493 Ü, GGT 93 Ü, Alkalen fosfataz 55 Ü, direkt bilirubin 2 mg/dl, indirekt bilirubin 2.43 mg/dl, serum albumini 3.9 gr/dl, globulini 3.7 gr/dl (Alb/Glob= 1.05) olarak bulunmuş ve ileri tetkik için Bilim Dalımıza sevk edilmiş.

Fizik muayenesinde tüm sistemlerinde bulguları normaldi.

Laboratuvar tetkiklerinde Anti HAV Total (-), Anti HAV İgM (-), HBsAg (-), HBcAb İgM (-), HBcAb (-), Anti HCV (-)bulundu ve diğer serolojik testlerinde de pozitif bulgu yoktu.

Hastanın ilacı kesmesinden 1 ay sonra bilirubin değerleri normal sınırlarda idi.

Turk J Gastroenterohepatol 1993,4

TARTIŞMA

Ketoconazole tedavisine bağlı hepatik reaksiyonlar genellikle tedavinin ilk aylarında görülmekle birlikte bazen tedavinin ilk haftalarında da ortaya çıkmaktadır (1-3).

İlk hastamız onikomikozis, ikinci hastamız ise tinea korporis sebebi ile ketoconazole kullanmaktaydı. Birinci hastada tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında düzenli olarak yapılan kontrollarda karaciğer fonksiyon testleri normal olarak kaydedilmişti, iki hastamızda da ilaç alınmaya başlaması ile hepatitin ortaya çıkması arasındaki süre farklı olup, ilkinde yedi ay, ikinci vakada bir ay olarak bulundu. Ancak ikinci hastada ikinci kez ilaç alımı ile yeniden hepatit bulgularının daha kısa bir sürede ortaya çıktığı görülmektedir (8,9).

Her iki hastada da akut hepatit yapabilecek diğer etkenler olan hepatit A,B,C viruslarına ait serolojik göstergeler,hepatit yapan diğer nadir virüslara ait testler gözden geçirildi ve bunlar negatif bulundu. Ayrıca otoantikolar ve araştırılan diğer metabolik hepatit nedenlerinde de sonuçlar negatif idi. Bunun için her iki hastamızda da akut hepatitin ketoconazole'e bağlı olduğu düşünüldü.

Ketoconazole tarafından meydana getirilen karaciğer hasarının mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, bu reaksiyonun metabolik idiosinkraziye bağlı olarak meydana geldiği düşünülmektedir (3,4,7,10). Ayrıca fungal infeksiyonun kendisinin de reaktif olarak karaciğer enzimlerinde artışa yol açabileceği veya tedavinin başlangıcında infeksiyon etkenlerinin ilaçla yok edilmesi sonucu ortaya çıkan mikotoksinlerin Herxheimer türü bir reaksiyona yol açarak karaciğer enzimlerinde yükselme yapabileceği ileri sürülmüştür (3,11).

Karaciğer hasarı vakaların çoğunda metabolik idiosinkraziye bağlanmakla birlikte, bir kısım hastada immünolojik mekanizmaların varlığı reddedilememekte ve olayda hipersensitivitenin rol oynadığı da düşünülmektedir (4,10,12). Ketoconazole'ün DNA sentezini değiştirerek kümülatif bir tesirle karaciğer hücre disfonksiyonuna yol açabileceği ileri sürülmektedir (3).

Ketoconazole hepatotoksitesinin histolojik bulguları değişik olup bazen diğer ilaçlarla oluşan veya akut viral hipatitte oluşan hasardan ayırmak kolay değildir. Bununla birlikte, kolestaz en belirgin histolojik bulgudur ve fatal vakalarda zon 3 de hepatik nekrozda görülmektedir (7).

Ketoconazole bağlı hepatit vakaları genellikle akut ve nadiren fulminan seydidir ancak karaciğer biopsisinde, kronik hepatite ait bulguları olan bir vaka literatürde bildirilmiştir (5).

Lewis ve ark. (4) 33 karaciğer hasarı vakasında ise ketoconazole'e bağlı olarak primer hepatosellüler hasar, varlığını göstermişlerdir. Bizimi iki vakamızda da primer hepatik hasarın klinik bulguları ön planda idi.

Ketoconazole'e bağlı hepatik hasar nadir bir durum olmakla birlikte tedavi süresinde hangi hastada semptomatik karaciğer reaksiyonun gelişeceğini tahmin etmek mümkün değildir. Ancak bugüne kadar bildirilen vakalar incelendiğinde 40 yaşın üzerinde, özellikle kadın ve onikomikozisli hastalarda, daha önce hepatit hikayesi olan şahıslarda, ilaç alerjisi yada idiosinkrazisi olanlarda ketoconazole tedavisi sırasında hepatik reaksiyonlara sıkça rastlandığı görülmektedir (1-4).

Ketoconazole tedavisine başlamadan önce karaciğer fonksiyon testleri görülmeli, tedavinin ilk onuncu gününde ve sonra ayda bir kez tekrarlanmalıdır. Serum transaminaz ve/veya alkalin fosfataz düzeylerinde asemptomatik artışlar çoğu kez önemsiz olup tedavinin kesilmesini gerektirmemekle birlikte, artışlar progresif ve normalin üç katını aşacak kadar yükselirse ketoconazole tedavisi kesilmelidir (4).

Ketoconazole'e bağlı toksik hepatit vakalarında tedavi yaklaşımı diğer akut hepatit vakalarında olduğu gibi yakın takip ve destek tedavisi şeklindedir, fulminan vakalarda karaciğer trasplantasyonu gerekebilir (13).

Yabancı ülkelere ketoconazole'e bağlı akut hepatit vakası yayınlarına sıkça rastlanmakla birlikte, ülkemizden bu vakalara ait yayınlara rastlayamadık, tesbit ettiğimiz iki vaka nedeniyle ülkemizde de bu tür vakaların görüldüğünü, ketoconazole tedavisi gören hastalarda hepatotoksisite yönünden gerekli klinik ve laboratuvar kontrollerinin yapılması gerektiğini vurgulamak amacıyla iki vakamızı takdim etmeyi uygun bulduk.

KAYNAKLAR

1. Janssen P, Symoens J. Hepatic reactions during Ketoconazole treatment. *Am J Med* 1983; 24: 80-4.
2. Smith EB, Henry JC. Ketoconazole : an orally effective anti-fungal agent. Mechanism of action, pharmacology, clinical efficacy and adverse effects. *Pharmacotherapy* 1984; 4: 199-204.
3. Lake-Bakaar G, Scheuer PJ, Sherlock S. Hepatic reactions associated with ketoconazole in the United Kingdom. *Br Med J* 1987; 294: 419-22.
4. Lewis JH, Zimmerman HJ, Benson DG, et al. Hepatic injury associated with ketoconazole therapy. *Gastroenterology* 1984; 86: 503-13.
5. Van Padys G, Evenepoel C, Van Damme B, et al. Ketoconazole-induced hepatitis: a case with a definite cause-effect relationship. *Liver* 1987; 7: 27-30.
6. Duarte AP, Chow CC, Simmons F, et al. Fatal hepatitis associated with ketoconazole therapy. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1069-70.
7. Bercoff E, Bernuau J, Degott C, et al. Ketoconazole-induced fulminant hepatitis. *Gut* 1985; 26: 636-8.
8. Vilela MP, Ferraz ML, Franco DR. Toxic hepatitis caused by ketoconazole: a report of 4 cases. *Rev Paul Med* 1989; 107: 57-8.
9. Heiberg JK, Svejgard E. Toxic hepatitis during ketoconazole treatment. *Br Med J* 1981; 283: 825-6.
10. Strieker BH, Blok AP, Bronkhorst FB, et al. Ketoconazole-associated hepatic injury. A clinicopathological study of 55 cases. *J Hepatol* 1986; 3: 399-406.
11. Pegram PS, Kerns FT, Wasilauskas BL, et al. Successful ketoconazole treatment of protothecosis with ketoconazole-associated hepatotoxicity. *Arch Intern Med* 1983; 143:1802-5.
12. Henning H, Kasper B, Lauders CJ. Ketoconazole-induced hepatitis. Case report. *Gastroenterol* 1983; 21: 709-15.
13. Knight TE, Shikuma CY, Knight J. Ketoconazole-induced fulminant hepatitis necessitating liver transplantation *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 398-400.