



Kronik Viral Hepatit B Tanısı Olan Hastada Amoksisilin-Klavulonik Asit Kullanımına Bağlı Gelişen Toksik Hepatit: Olgu Sunumu

Pervin Özkan Kurtgöz¹, Havva Tünay², Fatma Kurban¹, Serkan Kurtgöz³, Kasım Demir⁴, Gürsel Acartürk⁴

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyon

²Afyon Kocatepe Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyon

³Adnan Menderes Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Aydın

⁴Afyon Kocatepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Gastroenteroloji Anabilim Dalı, Afyon

ÖZET

Kronik viral hepatit B tanısı olan hastada amoksisilin-klavulonik asit kullanımına bağlı gelişen toksik hepatit: Olgu sunumu

Amoksisilin klavulonik asit (AKA) ilişkili hepatotoksisite, ilaç ilişkili hepatotoksisitenin en sık sebepleri arasındadır. Karaciğer hasarı en sık kolestatik tiptedir. Semptomlar genelde ilaç alımından 1-4 hafta sonra başlar ve 8 hafta içinde iyileşir. Nadiren fulminan hepatit ve ölüm gelişir. Bu çalışmada kronik hepatit B tanısı olan ve AKA tedavisi sonrası toksik hepatit gelişen 62 yaşında bayan bir hasta sunuldu. AKA tedavisi kesildiğinde hastanın semptomları geriledi, karaciğer enzimleri normal seviyelere yakın düzeldi.

Anahtar kelimeler: Amoksisilin klavulanik asit, toksik hepatit

ABSTRACT

Toxic hepatitis associated with amoxicillin-clavulanic acid in a chronic viral hepatitis B patient: a case report

Amoxicillin-clavulanic acid (ACA) related hepatotoxicity is among the most common causes of drug-related hepatotoxicity. Cholestatic liver injury is the most common type. Symptoms usually begin 1-4 weeks after ingestion and heal within 8 weeks. Rarely develop fulminant hepatitis and death. In this study, we present a case of a 62-year-old woman who had chronic viral hepatitis B and developed toxic hepatitis after receiving ACA treatment. When ACA was discontinued, the patient's symptoms improved and her liver enzyme levels reduced to near to the normal range.

Key words: Amoxicillin-clavulanic acid, toxic hepatitis

Bakırköy Tıp Dergisi 2016;12:92-95

GİRİŞ

İlaç ilişkili hepatotoksisite, asemptomatik aminotransferaz yüksekliğinden fatal hepatik nekroz tablosuna kadar çok geniş spektrumda seyreden ciddi klinik tablolarda karşımıza çıkabilir (1). İlaçlar iki ana kategoride karaciğer hasarı yaparlar; intrinsek (doz bağımlı) ve idiosenkratik. İlaçların çoğu idiosenkratik reaksiyon oluştururlar.

İlaç ilişkili hepatotoksisite, karaciğer fonksiyon testlerine göre hepatoselüler, kolestatik, miks (hepatoselüler-kolestatik) olarak sınıflandırılabilir gibi patoloji bulgularına göre de kronik hepatit, kronik kolestatik hasar, granümatöz hepatit, steatoz, steatohepatit yapmasına göre kategorize edilebilir (2-4). İlaç alımı ve hepatik reaksiyonların başlangıcı arasındaki süre değişkendir. Yan etkiler ilacı alır almaz hemen gelişebilir, tedavinin devamı esnasında gelişebilir ya da tedaviyi kestikten sonra birkaç ay içinde gelişebilir (5,6).

Antibiyotikler ilaç ilişkili hepatik hasarın ana sebebi olarak kabul edilir (7-9). Antibiyotik ilişkili hepatotoksisite genelde asemptomatik, geçici ve karaciğer fonksiyonlarında hafif bozulma ile seyreder (5). Ancak nadiren karaciğer transplantasyonu ve ölüm bildirilmiştir (10-12).

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Dr. Serkan Kurtgöz, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Afyon

Telefon / Phone: +90-505-851-0333

Elektronik posta adresi / E-mail address: serkankurtgoz@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 07 Aralık 2012 / December 07, 2012

Kabul tarihi / Date of acceptance: 22 Şubat 2013 / February 22, 2013

Amoksisilin klavulonik asit (AKA), ilaç ilişkili hepatotoksisite ile en sık ilişkilendirilmiş antibiyotiktir, vakaların %13-%23'ünden sorumludur ve hepatik yan etkilerden dolayı hastanede yatışın ana sebeplerindedir. İnsidansı 1-17/100.000 olarak bildirilmiştir (10,13). Hepatotoksisite klavulonik asit komponentine bağlıdır. AKA verilmesi, amoksisilin tek başına verilmesine göre hepatotoksisite riskini 5-9 kat artırır (14,15). AKA tedavisine bağlı hepatotoksisite genelde kolestatik veya miks (kolestatik-hepatoselüler) paternindedir (14,16). Hepatotoksisite genelde birkaç haftada geriler ancak bazı hastalarda akut karaciğer yetmezliği ve ölüme yol açabilir (17). Bu çalışmada AKA ile ilişkili hepatotoksisite gelişen bir olgu sunulmaktadır.

OLGU

62 yaşında bayan hasta 1 haftadır devam eden karın ağrısı, sarılık, bulantı, kusma şikayetleriyle başvurdu. Hastanın özgeçmişinde 6 ay önce saptanan Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) tanısı mevcuttu. 15 gün önce halsizlik şikayetiyle hastanede yatışı sırasında AST ve ALT değerlerinde < 2 kat yükseklik olan ve KLL tedavisi sırasında transfüzyon öyküsü olan hastanın hepatit serolojisinde HBs Ag, Anti HBe Ig G, HBe Ag pozitif, HBV DNA düzeyi 95×10^7 kopya/ml saptandı. Hastaya Kronik Hepatit B tanısı ile Lamivudin tedavisi başlandı. Takiplerinde ateş yüksekliği olan hastaya intravenöz ampisilin-sulbaktam tedavisi verildi. Tedavisi devam ederken kendi isteğiyle taburcu olan hastaya AKA 2x1 gr po tedavisi verildi. Taburculuğunun 4. gününde karın ağrısı, sarılık, halsizlik şikayeti olması üzerine AKA tedavisini yarıda

keserek 2 gün sonrasında kliniğimize başvuran hastanın fizik muayenesinde sklera ve ciltte ikter, batın sağ üst kadranda hassasiyet mevcuttu. Karaciğer 4 cm, dalak 6 cm kot kavsinin geçmiş olarak palpe ediliyordu. Diğer sistem muayeneleri ve vital bulguları normaldi. Hastanın takibi esnasındaki kan değeri değişiklikleri Tablo 1'de belirtilmiştir. Kronik Hepatit B zemininde akut alevlenme olabileceği düşünülerek HBV DNA testi tekrarlandı ve 13×10^3 kopya/ml saptandı. HDV Ig M negatif, HDV Ig G düşük titrede pozitif idi. Test tekrarında HDV Ig G negatif saptandı. HDV RNA ve HCV RNA negatif idi. Total kolesterol 161 mg/dL, LDL kolesterol 66 mg/dL, trigliserid 247 mg/dL, demir saturasyon indexi %48, Alfa 1 Antitripsin 1,43 g/dL (N:0.9-2 g/dL), seruloplazmin 0,3 g/dL (N: 0,16-0.45 g/dL), AFP 3,1 ng/ml (N:0-7 ng/ml) saptandı. Göz muayenesinde Keisher Fleicher halkası yok idi. ANA 1/100 titrede sitoplazma granüler formda pozitif, pANCA, CMV IgG pozitif, CMV IgM, EBV VCA IgM, EBV VCA IgG, cANCA, AMA-2, ASMA, LC-1 (Sitozolik Liver Antijen Tip 1), LKM-1 (Liver Kidney Mikrozomal Antijen Tip 1), SCL-LP (Soluble Liver-Liver Pankreas Antijen) negatif idi. IgG düzeyi 2650 mg/dL (N:800-1800 mg/dL), IgM düzeyi 88 mg/dL (N:60-350 mg/dL) saptandı. Abdominal ultrasonografide (USG) hepatosplenomegali, Portal venöz doppler USG'de normal bulgular saptandı. MR kolanjiyografide kolestaz lehine bulgu saptanmadı. Hastanın 15 gün önceki yatışında alınan kan kültürlerinde Brucella melitensis üremesi üzerine siprofloksasin 2x500 mg po ve doksisisiklin 2x100 mg po tedavisi başlandı. Brusellozis tedavisinin 6 haftaya tamamlanması planlandı. Karaciğer koruyucu olarak N-asetilsistein tedavisi ve %10 dextroz solüsyonu verildi. Lamivudin tedavisine devam edildi. Hastaya gün-

Tablo 1: Hastanın takibi esnasındaki kan değeri değişiklikleri

	Normal değerler	AKA tedavisi öncesi	İlk visit	10. gün	1. ay
Hb (g/dL)	Ara.17	11,2	11,4	12	10,3
WBC ($\times 10^3/u$)	4.Eki	5,2	4,2	4,7	4,9
Plt ($\times 10^3/u$)	160-450	170	147	117	151
AST (U/L)	0-34	65	1724	2188	38
ALT (U/L)	0-49	95	1055	1253	24
ALP (U/L)	45-129	180	346	218	56
GGT (U/L)	Kas.49	70	149	142	57
T. Bilirubin (mg/dl)	0,3-1,2	0,48	12,7	14	2
D. Bilirubin (mg/dl)	0,0-0,4	0,17	11,2	12,1	1,8
T. Protein (g/dL)	5,7-8,2	6,1	5,8	6,3	7,6
Albumin (g/dL)	3,2-5	3,3	2,8	2,5	3,5
LDH (U/L)	240-480	606	1000	1149	323
PT (sn)	Eki.14	13,7	16,7	18	12,6
INR	0,8-1,2	1,1	1,4	1,5	1,09
aPTT (sn)	21-31	34	49	57	32,7

lük karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) takibi yapıldı, takipleri esnasında genel durumu iyileşen ve KCFT değerleri normale yaklaşan hasta yatışının 20. gününde taburcu edildi.

TARTIŞMA

İlaç ilişkili hepatotoksisite karaciğer hasarının sık ve ana sebeplerindendir. Ancak altta yatan başka bir karaciğer hastalığı olduğunda ilaç ilişkili hepatotoksisite tanısı göz ardı edilebilir. İlaç ilişkili hepatotoksisite karaciğer testlerinde yükselme yapar ve altta yatan karaciğer hastalığı nedeniyle enzimlerdeki yükselmenin nedeni tam olarak ayırt edilemeyebilir. Altta yatan karaciğer hastalığının hepatotoksisiteyi artırdığı tam olarak kanıtlanamamakla birlikte risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (18). Bizim olgumuzda KCFT yüksekliği sebepleri arasında, kronik hepatit B ve brusellozis ayırıcı tanı açısından gözden geçirildi. HBV DNA düzeyi gerilemiş olarak saptandı ve Hepatit B'ye bağlı akut alevlenme düşünülmedi. Brusellozis bir zoonoz hastalığıdır. Hastalığın klasik triadı odak saptanamayan ateş yüksekliği, artralji ve hepatosplenomegalidir. Hastalığın seyrinde %30-60 oranında karaciğer veya dalak tutulumu gözlenir. Karaciğer tutulumunun sık olmasına rağmen brusellanın tek manifestasyonu olarak akut hepatit veya kolestaz görülmesi oldukça nadirdir. Colmenero ve arkadaşları çok sayıda brusella vakasında yaptıkları çalışmada ise %1-3 oranında kolestaz saptanmıştır (19). Namiduru ve arkadaşları incelediği 120 brusella vakasında akut hepatit sadece bir vakada (%0.8) tespit edilmiştir (20). Bizim olgumuzda brusellozise bağlı karaciğer tutulumu dışlanamamakla birlikte, hastanın şikayetlerinin ve KCFT yüksekliğinin AKA tedavisinden sonra başlaması, ilacı kestikten sonra hastanın şikayetlerinin ve KCFT değerlerinin normal düzeylere yakın gerilemesi ilaca bağlı hepatotoksisiteyi destekler nitelikteydi.

AKA semisentetik penisilin amoksisilin ve beta lak-tamaz inhibitörü klavulonat potasyumun birleşmesi ile oluşur. Tüm dünyada bir çok endikasyonda kullanılan geniş spektrumlu antimikrobiyal ajandır. İlaç ilişkili hepatotoksisite ile en sık ilişkilendirilmiş antibiyotiktir (10,13). Amoksisilin klavulonik asitle kombine edilmesi, amoksisilin tek başına verilmesine göre hepatotoksisite riskini 5-9 kat artırır (14,15). AKA ilişkili hepatotoksisitenin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Karaciğer hasarı tipi genel olarak kolestatik tipte

Tablo 2: Karaciğer hasar tipi;

Hasar Tipi	(ALT _H / ALT _N) / (ALP _H / ALP _N)
Hepatoselüler hasar	> 5
Kolestatik hasar	< 2
Miks hasar	2-5

ALT_H: Hastanın ALT değeri, ALT_N: ALT değerinin üst sınırı, ALP_H: Hastanın ALP değeri, ALP_N: ALP değerinin üst sınırı (International consensus meeting for drug-induced liver injury (3))

bildirilmiştir, hepatoselüler hasar daha nadirdir. Fransa (%74), Belçika (%66), Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) (%41) yapılan çalışmalarda en sık kolestatik tip bildirilmiştir (3). Yakın zamanda İspanya'da 10 yıl boyunca idiopatik karaciğer hasarı gelişen 489 hasta incelenmiş. Bu hastaların 69 tanesinde AKA ilişkili hepatik hasar tesbit edilmiş ve yapılan prospektif çalışmada en sık hepatoselüler hasar saptanmıştır. Bu çalışmaya ve Fransa, ABD, Belçika'da yapılan çalışmalara göre hasarın tipinde en etkili faktörün yaş olduğu belirlenmiştir. Genç yaşlarda daha çok hepatoselüler hasar, >55 yaşta kolestatik hasar oluşur. Hepatoselüler hasar 1 hafta içinde, kolestatik hasar 2-3 hafta içinde, miks tipte hasar >3 haftada gelişir (13). Bizim olgumuzda 1 hafta içinde gelişen ve hepatoselüler tipte bir hasar mevcuttu (Tablo 2). Hasarın hangi tipte olacağı ve kimlerde hasar oluşacağı tesbit edilemez ancak bazı risk faktörleri bildirilmiştir. Uzamış veya tekrarlanan tedavi süreleri, >65 yaş, erkek cinsiyet, genetik faktörler tesbit edilen risk faktörleridir (21,22). Aynı zamanda karaciğer hasarı oluşuktan sonra ilaç ilişkili hasar olup olmadığını belirleyen testler de yoktur ancak bazı skalalar hazırlanmıştır. RUCAM (The Roussel Uclaf Causality Assessment Method) skalasına göre olgumuzun puanı 8 (possible-olası) olarak hesaplandı (skor > 6: ilaç ilişkili hasarı destekler nitelikte) (23).

AKA ilişkili hepatotoksisite ilaç alımından 1-4 hafta sonra oluşur, düzelmesi 8 hafta kadar sürer. Çoğu vakada hafif-orta derece karaciğer yetmezliği yapar ve prognozu iyidir. Bazı vakalarda karaciğer bozukluğu aylarca sürebilir, nadiren kronikleşir, fulminan hepatit ve ölüm gelişebilir (13,14). MEDLINE taramasında AKA tedavisi sonrası karaciğer transplantasyonu yapılan, akut karaciğer hasarı, toksik hepatit gelişen vakaların bildirildiği altı yayın gözden geçirilmiş ve 14 hastada ölüm saptanmıştır. Bazı vakalarda Steven's Johnson Sendromu, intertis-yel nefrit, trombotik trombositopenik purpura gibi ciddi ekstrahepatik manifestasyonlar saptanmıştır (17). Bizim

olgumuzda 1 hafta içinde karaciğer hasarı gelişmiş ve 1 ay içinde hastanın KCFT değerleri normale yakın düzeylere gerilemiştir.

Yaşla ilişkili hepatik hasarın oluşum mekanizması ile ilgili hipotezler ortaya atılmıştır. Yaşın ilerlemesi ile birlikte ilacın vücutta kalma süresi artar ve eliminasyonu yavaşlar. Bu da safra kanallıklarında daha çok ilaç maruziyetine yol açar ve immun cevabı tetikler. Böylece periduktuler inflamatuvar reaksiyon oluşur (24). Yakın zaman-

da kolestatik ve mikstipteki hasar ile HLA klas 2 antijenleri arasında ilişki olduğu saptanmıştır (HLA DRB1*1501, HLA DQB1*0602) (25).

Sonuç olarak karaciğer hasarı gelişen hastalarda ilaç ilişkili hepatotoksisite mutlaka sorgulanmalıdır. AKA, ilaç ilişkili hepatotoksisitenin sık sebepleri arasındadır. Hasarın tipinde ve oluşmasında yaş önemli bir faktördür. Hastaların prognozu genel olarak iyidir ancak letal seyreden vakalar bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Bissell DM, Gores GJ, Laskin DL, et al. Drug-induced liver injury: mechanisms and test systems. *Hepatology* 2001; 33: 1009-1013.
2. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs: I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1323-1330.
3. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990; 11: 272-276.
4. Polson JE. Hepatotoxicity due to antibiotics. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 549-561.
5. Thiim M, Friedman LS. Hepatotoxicity of antibiotics and antifungals. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 381-399.
6. Simmons C. Beware: antibiotic-induced hepatotoxicity is rare but deadly. *Hosp Pharm* 2002; 37: 326-330.
7. 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: 1924-1934.
8. Andrade RJ, Lo'pez-Ortega S, Lo'pez-Vega MC, et al. Idiosyncratic drug hepatotoxicity: a 2008 update. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2008; 1: 261-276.
9. Robles M, Andrade RJ. Hepatotoxicidad por antibioticos: actualizacion en 2008 [in Spanish (Hepatotoxicity by antibiotics: update in 2008); abstract in English]. *Rev Esp Quimioter* 2008; 21: 224-233.
10. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005; 129: 512-521.
11. Björnsson E, Jerlstad P, Bergqvist A, et al. Fulminant drug-induced hepatic failure leading to death or liver transplantation in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 1095-1101.
12. Björnsson E, Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 33-38.
13. Lucena MI, Andrade RJ, Fernandez MC, et al. Determinants of the clinical expression of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity: a prospective series from Spain. *Hepatology* 2006; 44: 850-866.
14. Larrey D, Vial T, Micaleff A, et al. Hepatitis associated with amoxicillin-clavulanic acid combination report of 15 cases. *Gut* 1992; 33: 368-371.
15. Salvo F, Polimeni G, Moretti U, et al. Adverse drug reactions related to amoxicillin alone and in association with clavulanic acid: data from spontaneous reporting in Italy. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 121-126.
16. Brown SJ, Desmond PV. Hepatotoxicity of antimicrobial agents. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 157-167.
17. Fontana RJ, Shakil AO, Greenson JK, et al. Acute liver failure due to amoxicillin and amoxicillin/clavulanate. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1785-1790.
18. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, et al. Hepatotoxicity in patients with cirrhosis an often unrecognized problem lessons from a fatal case related to Amoxicillin/Clavulanic acid: Case report. *Dig Dis and Sci* 2001; 46: 1416-1419.
19. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, et al. Complications associated with brucella melitensis infection: a study of 530 cases. *Medicine* 1996; 75: 195-211.
20. Namiduru M, Gungor K, Dikensoy O, Baydar I, Ekinci E, Karaoglan I. Epidemiological, clinical and laboratory features of brucellosis: a prospective evaluation of 120 adult patients. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 20-24.
21. Thomson JA, Fairley CK, Ugoni AM, et al. Risk factors for the development of amoxicillin-clavulanic acid associated jaundice. *Med J Aust* 1995; 162: 638-640.
22. de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, Garcia Rodriguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: A population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 71-80.
23. Rochon J, Protiva P, Seeff LB, et al. Reliability of the Roussel Uclaf Causality Assessment Method for assessing causality in drug-induced liver. *Hepatology* 2008; 48: 1175-1183.
24. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 489-499.
25. Andrade RJ, Lucena MI, Alonso A, et al. HLA class II genotype influences the type of liver injury in drug-induced idiosyncratic liver disease. *Hepatology* 2004; 39: 1603-1612.