

METRONİDAZOL TEDAVİSİNE BAĞLI PERİFERİK NÖROPATİ*

Hale TURAN *, Bahriye HORASANLI **, Kıvanç ŞEREFHANOĞLU *, Gülhan KANAT ÜNLER ***,
Funda TİMURKAYNAK *, Hande ARSLAN *

*Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA

**Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA

***Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Metronidazol anaerobik bakterilere ve birçok protozoona etkili bir 5-nitroimidazol bileşiğidir. Genel olarak iyi tolere edilen bir ilaçtır. Periferik nöropati ciddi fakat nadir görülen bir yan etkisidir. Bu yan etkinin görülmesi durumunda tedavinin hemen sonlandırılması gerekmektedir.

Bu yazıda akut miyeloid lösemi tanısı ile izlenen ve vulvar apse nedeniyle verilen metronidazol tedavisi sonrası periferik nöropati gelişen bir olgu sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: metronidazol, nöropati, yan etki

SUMMARY

Peripheral Neuropathy Due to Metronidazole Treatment

Metronidazole is one of the 5-nitroimidazole components, which is effective to anaerobic bacteria and many protozoa. It is generally well tolerated. Peripheral neuropathy is one of its serious but rarely encountered side effect. If this side effect occurs, the drug must be quitted.

We reported here a case of the acute myeloid leukemia which was treated with metronidazole for vulvar abscess and developed peripheral neuropathy after treatment.

Keywords: metronidazole, neuropathy, side effect

GİRİŞ

Metronidazol anaerobik bakterilere, *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Blastocystis hominis* ve *Balantidium coli* gibi protozoonlara etkili bir 5-nitroimidazol bileşiğidir. Genel olarak iyi tolere edilen bir ilaçtır. En sık görülen yan etkileri bulantı, epigastrik hassasiyet, iştahsızlık, ağızda metalik tat gibi gastrointestinal şikayetlerdir. En ciddi yan etkisi sinir sistemi üzerine olan etkileridir. Bu etkiler tedavi süresinin uzunluğu, ilacın yüksek doz kullanımı ya da her iki durumun birden varlığı

söz konusu olduğunda görülür. Sinir sistemindeki yan etkilerinden olan periferik nöropati oldukça nadirdir^(2-4,9,10). Genellikle geri dönüşümlüdür fakat iyileşme periyodu uzun sürebilir. Diğer sinir sistemindeki yan etkileri baş ağrısı, baş dönmesi, senkop, vertigo, uyku bozukluğu, konfüzyon ve depresyondur⁽⁷⁾. Anormal nörolojik semptom ve bulgular geliştiğinde ilaç hemen kesilmelidir⁽¹⁰⁾.

Bu yazıda akut miyeloid lösemi olan bir hastada vulvar apse tedavisi için verilen metronidazol ile gelişen periferik nöropati tablosu sunulmuştur.

Yazışma adresi: Hale Turan. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya Uygulama ve Araştırma Merkezi, Hoca Cihan Mahallesi, Saray Caddesi No:1, Selçuklu/KONYA
Tel.: (0332) 257 06 06/2506, (0532) 718 12 38
e-posta: turanhale@yahoo.com

Alındığı tarih: 10.05.2007, revizyon kabulü: 29.05.2007

*13. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları (KLİMİK2007) Kongresi'nde sunulmuştur (14-18 Mart 2007, Antalya)

OLGU

25 yaşında kadın hasta ateş ve halsizlik yakınması ile yatırıldı. Hastanın iki yıl önce başka bir merkezde almış olduğu akut miyeloid lösemi M4 tanısı mevcuttu. Öyküsünde beş ay önce bu tanıyla kök hücre nakli yapıldığı, iki ay önce yüksek doz sitozin arabinozid tedavisi verildiği ve tedavinin başarısız olduğu öğrenildi. Hastanın özgeçmişinde nöropatiye neden olabilecek metabolik bir durum ya da kronik bir hastalık (diyabetes mellitus, kronik alkol kullanımı ve renal yetmezlik) saptanmadı. Fizik muayenede ateş: 38.3°C, nabız: 110 atım/dakika, TA: 110/60 mmHg idi. Vulvada hiperemi ve ödem dışında diğer sistem muayene bulguları doğaldı. Laboratuvar bulgularından lökosit: 235,000/mm³, hemoglobin: 6.9 g/dL, trombosit: 52,000 K/ μ L idi. Periferik yaymasında % 100'e yakın miyeloblast hücresi mevcuttu. Serum vitamin B12 düzeyi normaldi. AST: 37 U/L, ALT: 39 U/L normal değerlerdeydi. Hasta febril nötropeni kabul edilerek jinekolojik muayenesinde vulva bölgesinde saptanan apse de gözönüne alınarak, ampirik olarak sefepim (6 g/gün) ve metronidazol (2 g/gün) tedavisi başlandı. Apse direne edildi ve alınan kültüründe *Proteus vulgaris* üredi. Antibiyotik tedavisinin onuncu gününde yürüyememe şikayeti gelişen hasta nöroloji bölümüyle konsülte edildi. Detaylı nörolojik muayenede motor gücü dört ekstremitede 4/5 olarak değerlendirildi. Duyu muayenesinde eldiven çorap tarzı hipoestezi saptandı. Derin tendon refleksleri alt ekstremitede alınmadı, üst ekstremitede hipoaktif. Elektrofizyolojik çalışma bulguları alt ekstremitelerde duyuşsal ege-men ve hemen hemen saf aksonal ileri derecede ağır simetrik polinöropati tanısı ile uyumluydu. Açıklayacak ek bir bulgu olmadığından bu durumun metronidazol tedavisine bağlı olabileceği düşünülerek ilaç hemen kesildi. Nöroloji bölümünün önerisi ile nöropati için gabapentin tedavisi (3x600 mg tb) başlandı. Bu tedavinin üçüncü gününde şikayetinde azalma oldu, onuncu gününde yürümesi düzeldi. Hasta trombositopeniye bağlı kanama nedeniyle eksitus oldu; kontrol elektrofizyolojik çalışma yapılamadı.

TARTIŞMA

Metronidazol yan etkileri oldukça az olan bir 5-nitroimidazol bileşiğidir. En sık görülen yan etkileri gastrointestinal sisteme ilişkin bulantı, kusma, ağızda metalik tat, glossit, stomatit, diyare ve nadiren psödomembranöz enterokolittir. En ciddi yan etkisi ise nörolojik yan etkilerdir. Bunlardan en önemlileri periferik nöropati, parestezi, ataksi, inkoordinasyon, baş dönmesi ve konvülsiyondur⁽¹⁰⁾.

Literatürde metronidazol için bildirilen kümülatif nörotoksik doz 13.2-228 gram, nörolojik semptomların gelişme süresi ise 11 gün ile 6 ay arasında değişmektedir^(1,9,11). Olgumuzda benzer şekilde tedavinin onuncu gününde ve 20 gram kümülatif dozda nörolojik yan etkinin olduğu görülmüştür. Metronidazole bağlı gelişen nöropatinin mekanizması bilinmemektedir fakat bir olgu sunumunda metronidazol kullanımına bağlı sinir iletim hızında düşük amplitüd ve sural sinir biyopsisinde aksonal tipte sensorimotor nöropati gösterilmiştir⁽⁹⁾. Literatürde akut başlangıçlı ataksi, dizartri ve serebellar dentat nukleusta lezyonlar görülen iki olgu tanımlanmıştır. Bu semptomların serebral ve epidural apse nedeniyle verilen metronidazol tedavisinin yaklaşık birinci ayından sonra geri dönüşümlü olarak görüldüğü belirtilmektedir⁽¹³⁾. Metronidazolün nöropatik yan etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise Crohn hastalığı tanısı alan yaşları 12-22 arasında değişen on üç çocuk hastaya 4-11 ay süren oral metronidazol tedavisi verilmiştir. Hastaların takibinde on bir çocukta sinir iletim hızının azaldığı, duyuşsal periferik nöropati ve anormal nörolojik bulguların olduğu görülmüştür. Bu nedenle dokuz hastada tedavi kesilmiş, bu hastaların beşinde şifa, üçünde tama yakın iyileşme görülürken, bir hastanın periferik nöropati tablosunda değişiklik olmadığı saptanmıştır⁽⁴⁾. Bu durum metronidazole bağlı nöropatinin uzun dönem tedavi sonrası kalıcı olabileceğini düşündürmektedir.

Metronidazolün santral sinir sistemine olan toksik etkileri ve periferik nöropati yan etkisi nedeniyle karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda doz ayarlaması yapılması önerilmektedir⁽⁸⁾. Hastamızda karaciğer fonksiyon

testlerinde bozulma olmadığından yan etkinin yüksek doz ve tedavi süresinin uzaması nedeniyle geliştiği düşünülmüştür.

Hastada nöropatik ağrı geliştiğinde metronidazol tedavisi hemen kesilmiş ve gabapentin verilmiştir. Nöropatik ağrı kavramı anatomik yapı, olası etyoloji ve altta yatan olası mekanizmaya göre çeşitli şekillerde tanımlanabilir. Nöropatik ağrı terimi deri, kemik ve diğer dokularda oluşan veya devam eden bir hasara bağlı olarak ağrı reseptörlerinin uyarılması ile gelişen nosiseptif ağrıdan farklıdır. Nöropatik ağrı esasen nöral yapılardaki lezyon veya bir disfonksiyon sonucu ortaya çıkmaktadır⁽⁵⁾. Hastada nöropatik yakınmaların oluşmasından ve elektrofizyolojik olarak sensorimotor aksonal nöropati saptanmasının ardından, artralji ve miyaljisinin olması üzerine literatüre uyumlu şekilde gabapentin tedavisi başlanmıştır^(6,11). Gabapentin tedavisi sonrası hastanın ağrılarında belirgin azalma gözlenmiştir.

Hastanın daha önceden nöropatik yan etkisi olan bir ilaç kullanmaması ve metronidazol tedavisi öncesi nörolojik muayenesinin normal olması, nöropatik bir yakınmasının bulunmaması ve metronidazol tedavisinin kesilmesinin ardından nöropati tablosunda gerileme olması nedeniyle bu tablonun metronidazole bağlı olduğu düşünülmüştür. Klinikte sık kullanılan ve iyi tolere edilebilen bir ilaç olmasına karşın, nadir görülen nöropati yan etkisi kalıcı olabileceğinden erken tanı ve tedavi önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bradley WG, Karlsson IJ, Rassol CG: Metronidazole neuropathy, Br Med J 1977;2(6087):610-1.
2. Coxon A, Pallis CA: Metronidazole neuropathy, J Neurol Neurosurg Psychiatry 1976;39(4):403-5.
3. De Facq P, Dereux JF: Peripheral neuropathies from metronidazole. A propos of 2 new cases, Presse Med 1984;13(30):1847-8.
4. Duffy LF, Daum F, Fisher SE et al: Peripheral neuropathy in Crohn's disease patients treated with metronidazole, Gastroenterology 1985;88(3):681-4.
5. Gorson KC, Schott C, Herman R, Ropper AH, Rand WM: Gabapentin in the treatment of painful polyneuropathy: a placebo controlled double blind, crossover trial, J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;66(2):251-2.
6. Gupta BS, Baldwa S, Verma S, Gupta JB, Singhal A: Metronidazole induced neuropathy, Neurol India 2000;48(2):192-3.
7. Heaney CJ, Campeau NG, Lindell EP: MR imaging and diffusion-weighted imaging changes in metronidazole (Flagyl)-induced cerebellar toxicity, AJNR Am J Neuroradiol 2003;24(8):1615-7.
8. Horlen CK, Seifert CF, Malouf CS: Toxic metronidazole-induced MRI changes, Ann Pharmacother 2000;34(11):1273-5.
9. Pais P, Balasubramaniam KR: Metronidazole-peripheral neuropathy, J Assoc Physicians India 1982;30(12):918-9.
10. Salvatore M, Meyers B: Metronidazole, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 6. baskı" kitabında s.388-96, Churchill Livingstone, Philadelphia (2005).
11. Sarma GR, Kamath V: Acute painful peripheral neuropathy due to metronidazole, Neurol India 2005;53(3):372-3.
12. Takeuchi H, Yamada A, Touge T, Miki H, Nishio-ka M, Hashimoto S: Metronidazole neuropathy: a case report, Jpn J Psychiatry Neurol 1988;42(2):291-5.
13. Woodruff BK, Wijdicks MD, Marshall WF: Reversible metronidazole-induced lesions of cerebellar dentate nuclei, N Engl J Med 2002;346(1):68-9.