

MEROPENEM TEDAVİSİ ALTINDA GELİŞEN İNTRAHEPATİK KOLESTAZ OLGUSU*

Muhammed BEKÇİBAŞI, Özcan DEVECİ, Recep TEKİN, Saim DAYAN, Salih HOŞOĞLU

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

ÖZET

İntrahepatik kolestaz safranın bağırsağa kısmen ya da tamamen ulaşamamasıyla ortaya çıkan klinik tablo olup ilaçlar başta olmak üzere birçok neden etyolojide yer alabilmektedir. Meropenem uzun yıllardır klinik kullanımda olan geniş spektrumlu karbapenem grubu bir antibiyotik olup, yan etki meta-analizlerinde % 1-4 oranında karaciğer enzim yüksekliğine neden olduğu gözlenmiştir. Bu yazıda, meropenem tedavisiyle ortaya çıkan intrahepatik kolestaz olgusu sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: intrahepatik kolestaz, meropenem, yan etki

SUMMARY

A Case of Intrahepatic Cholestasis Developed Under Treatment with Meropenem

Intrahepatic cholestasis is defined as a clinical entity in which bile can not flow to the intestine, partially or completely. Meropenem is a broad-spectrum carbapenem group antibiotic which is in clinical use for many years. In a meta-analysis study which was investigated adverse effects of meropenem, elevation of liver enzymes was observed in the rate of 1-4 %. Herein, we presented a case of meropenem induced intrahepatic cholestasis.

Keywords: intrahepatic cholestasis, meropenem, side effect

GİRİŞ

İntrahepatik kolestaz; karaciğerde yapılan safranın çeşitli nedenlerle bağırsağa kısmen ya da tamamen ulaşamamasıyla ortaya çıkan klinik tablo olup, ilaçlar başta olmak üzere birçok neden etyolojisinde yer alabilmektedir. Kolestazda klinik tablo kaşıntı, koyu renkli idrar, açık renkli dışkılama ve sarılık ile karakterizedir. Laboratuvarında kolestatik enzimler ön planda olmak üzere serum alkalin fosfataz (ALP) düzeyi belirgin olarak artmıştır (normal serum düzeyinin en az 2 katı artma). Bununla birlikte serum gama-glutamil transferaz (GGT), 5' nükleotidaz, safra asitleri ve direkt bilirubin düzeyinde de artış görülmektedir. Aminotransferazlar kolestaz enzimlerine göre daha az oranda artmıştır [alanin transaminaz (ALT)/ALP <2]. Mikst tip karaciğer

hasarı ve safra retansiyonuna bağlı hepatotoksik hasarda aminotransferaz seviyelerinde daha fazla artış görülebilmektedir⁽⁵⁾. İlaça bağlı akut kolestazın, hepatositlerden safranın ve diğer pigmentlerin hepatobiliyer sekresyonunun engellenmesi sonucunda oluştuğu düşünülmektedir⁽²⁾. İlaça bağlı akut kolestazda temel yaklaşım etyolojide yer alan ilacın kesilmesi ve semptomların giderilmesine yönelik tedavileri içermektedir. Bu yazıda, meropenem tedavisiyle ortaya çıkan intrahepatik kolestaz olgusu sunulmuştur.

OLGU

Yirmi dört yaşında erkek hasta sağ psoas kasında apse nedeniyle perkütan nefrostomi ve apse drenajı yapılarak üroloji servisine yatırıldı.

İletişim adresi: Muhammed Bekçibaşı, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

Tel: (0412) 248 80 01; GSM: (0537) 027 12 32

e-posta: m_bekcibasi@hotmail.com

Alındığı tarih: 07.01.2013, Yayına kabul: 06.03.2013

*4. Türkiye EKMUD Kongresi'nde sunulmuştur. PS-008 (9-12 Mayıs 2012, İstanbul)

mıştır. Hastaya ampirik olarak seftriakson 2 g/gün ve ornidazol 1 g/gün şeklinde tedavi başlanmıştır. Hastanın üç günlük seftriakson ve ornidazol tedavilerine rağmen ateş ve lökositozu devam ettiği için mevcut antibiyotikler kesilerek meropenem 3 g/gün tedavisi başlanmıştır. Tedavi öncesi normalin iki katı seviyesinde olan karaciğer fonksiyon testleri ve normal seviyedeki bilirubin değerleri meropenem tedavisinin 4. gününden itibaren progresif olarak yükselmeye başlamıştır. Bu dönemde hastanın yapılan fizik muayenesinde sklerada ve tüm vücutta ikter saptanmıştır. Yapılan hepatobiliyer USG sonucunda safra yolları normal olarak izlenmiştir. Biyokimyasal tetkiklerinde direkt bilirubin hâkimiyeti ile seyreden hiperbilirubinemi, kolestaz enzimleri artışı ve hipoalbuminemi saptanmıştır (Tablo 1). Ekstrahepatik kolestaz nedenleri ekarte edilerek hastaya intrahepatik kolestaz tanısı konulmuştur. Naranjo ilaç reaksiyon olasılık ölçeğine göre hastada gelişen intrahepatik kolestaz ile meropenem tedavisi arasında olası bir ilişki (skor 6) saptanmıştır⁽³⁾. Hastada başka bir ilaç kullanımı olmadığından mevcut tablo meropenem tedavisine bağlanmıştır. Meropenem tedavisi, imipenem silastatin ile değiştirilmiştir. İmipenem tedavisine başlandıktan sonra hastanın biyokimyasal parametreleri normal sınırlara gerilemeye başlamıştır (Tablo 2).

Tablo 1. Meropenem tedavisi süresince izlenen enzim (U/L) ve bilirubin (mg/dL) değerleri.

Meropenem günü	AST*	ALT	GGT	ALP	LDH**	Total/Direkt Bilirubin
Başlangıç	68	82	412	152	315	0.9/0.4
3. gün	35	21	12	59	264	0.3/0.1
5. gün	133	110	1153	386	262	4.4/1.6
6. gün	140	109	1106	370	257	7.1/5.3

* AST: Aspartat transferaz, ** LDH: Laktat dehidrogenaz

Tablo 2. İmipenem tedavisi süresince izlenen enzim (U/L) ve bilirubin (mg/dL) değerleri.

Meropenem günü	AST	ALT	GGT	ALP	LDH	Total/Direkt Bilirubin
1. gün	136	130	1209	404	232	7.2/5.1
2. gün	68	99	995	301	191	3.9/2.6
5. gün	47	75	513	254	168	2.2/1.4
9. gün	33	58	-	-	-	1.9/1.1

Hastanın takiplerinde ateşi olmamış ve lökositozu gerilemiştir. Tedavi sonrası kontrol amacıyla çekilen batın-pelvik bilgisayarlı tomografisinde rezidü apse tespit edilmeyen hasta şifa ile taburcu edilmiştir.

TARTIŞMA

Meropenem uzun yıllardır klinik kullanımında olan geniş spektrumlu karbapenem grubu antibiyotik olup Gram pozitif, Gram negatif aerobik ve anaerobik bakterilere karşı etkinliği mevcuttur⁽⁷⁾. Geniş hasta topluluklarının değerlendirildiği yan etki meta-analizlerinde meropenem ile tedavi edilen hastalarda en sık görülen patolojik laboratuvar bulguları trombositoz (% 1.6) ve karaciğer enzimlerinde artış (% 1.5-4.3) olarak rapor edilmiştir⁽⁴⁾. Meropenemin vücuttan en önemli atılım yolu böbrekler olup 12 saatte uygulanan dozun % 60-80'i değişmeden, yaklaşık % 20 oranındaki kısmı da böbreklerde metabolize olduktan sonra idrarla atılmaktadır⁽¹⁾. Yapılan çalışmalar sonucunda karaciğer hastalığı olanlarda meropenem farmakokinetiğinin değişiklik göstermediği ve bu nedenle karaciğer yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek olmadığı belirtilmiştir⁽⁷⁾.

Günümüzde ilaç direnci nedeniyle kullanımı artan karbapenemlerin güvenilirliği konusunda birçok çalışma mevcut olup yan etkiler genellikle uzun süreli tedavilerde gözlenmiştir. Meropenem genellikle iyi tolere edilmekle birlikte diğer beta-laktam antibiyotiklere benzer şekilde ürtiker, döküntü ve hipersensitivite reaksiyonları gibi yan etkilere neden olabilmektedir. Literatürde meropeneme bağlı intrahepatik kolestaz olgu sayısı nadir olup, bu olgulardan birisi üç haftalık tedavi sonunda kronik bir intrahepatik kolestaz formu olan "vanishing bile duct" sendromu şeklinde izlenmiştir⁽⁶⁾. Olgumuzda sunulduğu gibi intrahepatik kolestaz meropenem tedavisinin başlangıcında da meydana gelebileceğinden klinisyenler bu ilacı kullanan hastalarda laboratuvar bulgularını yakından izlemeli ve kolestaz bulguları saptandığında etyolojide meropenem tedavisini de göz önünde bulundurmalıdırlar.

KAYNAKLAR

1. Harrison MP, Moss SR, Featherstone A, Fowkes AG, Sanders AM, Case DE. The disposition and metabolism of meropenem in laboratory animals and man, *J Antimicrob Chemother* 1989;24(Suppl A):265-77.
http://dx.doi.org/10.1093/jac/24.suppl_A.265
PMid:2808212
2. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity, *N Engl J Med* 2003;349(5):474-85.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra021844>
PMid:12890847
3. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM. A method for estimating the probability of adverse drug reactions, *Clin Pharmacol Ther* 1981;30(2):239-45.
<http://dx.doi.org/10.1038/clpt.1981.154>
PMid:7249508
4. Norrby SR, Gildon KM. Safety profile of meropenem: a review of nearly 5,000 patients treated with meropenem, *Scand J Infect Dis* 1999;31(1):3-10.
<http://dx.doi.org/10.1080/00365549950161808>
PMid:10381210
5. İdilman R. İntrahepatik kolestaz nedenleri ve tanı yöntemleri, *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(34):22-6.
6. Schumaker AL, Okulicz JF. Meropenem-induced vanishing bile duct syndrome, *Pharmacotherapy* 2010;30(9):953.
<http://dx.doi.org/10.1592/phco.30.9.953>
PMid:20812433
7. Thyrum PT, Yeh C, Birmingham B, Lasseter K. Pharmacokinetics of meropenem in patients with liver disease, *Clin Infect Dis* 1997;24(Suppl 2):184-90.
http://dx.doi.org/10.1093/clinids/24.Supplement_2.S184
PMid:9126692