

Amoksisilin Klavulanik Asit Tedavisine Bağlı İntrahepatik Kolestazis Olgusu

Dr. Taner YILDIRMAK, Dr. Hürrem BODUR, Dr. Mustafa EROĞLU, Dr. Semahat ALPAUT

Özet: Amoksisilin-Klavulanik asit tedavisinden sonra ortaya çıkan ciddi fakat reversibl kolestatik sarılık olgusu tanımlanmıştır. İlaça bağlı intrahepatik kolestazis tanısı; klinik gidiş, biyokimyasal parametreler, serodiagnostik testler ve üst batin ultrasonografisi ile konulmuştur. Bu antibiyotikğin hepatotoksitesi oldukça seyrek. Ancak bu benign ve reversibl kolestatik sendromun tanınması gereksiz, pahalı ve invaziv teşhis yöntemlerinden kaçınmak için önemlidir.

Anahtar kelimeler: Amoksisilin-Klavulanik asit, intrahepatik kolestazis.

Klavulanik asit *Streptomyces clavuligerus*'dan elde edilmiş bu penisilin analogudur, zayıf bir antibakteriyel aktivite gösterir. Stafilokokal penisilinazlar ve gram negatif basillerdeki Richmond-Sykes II-V. grup çoğu plazmid aracılı olan beta laktamazların "suicide" inhibitörüdür. Ancak birçok gram negatif bakteride bulunan I. gurup kromozomal beta laktamazları inhibe edemez. Başlıca böbreklerden atılır, yarı ömrü bir saattir, proteine bağlanması düşüktür, özellikle ekstrasellüler sıvıda dağılır (1).

Amoksisilin-Klavulanik asit (AMC) kombinasyonu, ülkemizde 1984'den bu yana pazarlanmakta, başlıca otit, sinüzit, farenjit alt solunum yolu enfeksiyonları, cilt yumuşak doku enfeksiyonlarında kullanılmaktadır.

OLGU

44 yaşında erkek hasta, bulantı, halsizlik, iştahsızlık, idrar renginde koyulaşma, gözlerinde sararma, vücudunda yaygın kaşıntı şikayetleriyle

Summary: A CASE OF INTRAHEPATIC CHOLESTASIS SECONDARY TO AMOXICILLIN CLAVULANIC ACID THERAPY

The patient who developed a severe but reversibl cholestatic jaundice after treatment with amoxicillin-clavulanic acid is described. The diagnosis of drug-induced intrahepatic cholestasis was based on the clinical course, biochemical pattern, serodiagnostic tests and upper abdominal ultrasonography. The incidence of hepatotoxicity of this antibiotics relatively rare. However, recognition of this benign and reversibl cholestatic syndrome is important to avoid unnecessary, expensive and invasive diagnostic procedures.

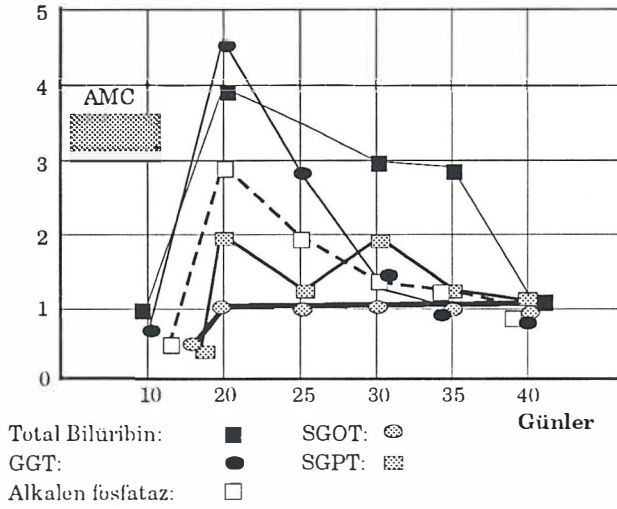
Key words: Amoxcsilin- Clavulanik acid, intrahepatik cholestasis.

11.9.1993 tarihinde 23001 protokol ile kliniğimize yatırıldı. Öyküsünden 20 gün önce beta hemolitik streptokoksik farenjit teşhis edilerek 10 gün süreyle AMC (Augmentin 3X625 mg) kullanıldığı, son on gündür başvuru şikayetlerinin ortaya çıktığı ve giderek arttığı öğrenildi. Öz ve soygeçmişinde bir özellik yoktu, alkol içmiyordu. Fizik muayenesinde pozitif bulguları; skleralar ikterik, karaciğer yumuşak ve ağrısız kosta yayını midklavikuler hatta 3-4 cm geçiyordu, kaşıntı en belirgin semptomdu.

Laboratuvar bulgularında, sedimentasyon hızı 20mm 1. saat, 40 mm 2. saat, Hb. %72 gr, Lökosit: 7200/mm³, Periferik yaymada stab: %6, lenfosit: %25, PMN: %65, eozinofil: %4, idrarda bilirubin:+++ , ürobilinojen: ++ bulundu. Biyokimyasal incelemede AKŞ, üre, kan elektrolitleri ve proteinleri normal sınırlarda, AST: 23 ü/L, ALT: 54ü/L, alkalen fosfataz: 234 ü/L, GGT: 193 ü/L, 5-NT: 15.5 ü/L, total bilirubin: 80.1 umol/L, direk bilirubin: 40.1 umol/L, indirek bilirubin: 40 umol/L bulundu, bu parametrelerin seyri şekil-1'de görülmektedir. Hepatit serolojisi; HBsAg: negatif, AntiHbs: pozitif, AntiHBcIgM:

SB Ankara Numune Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği.

Normalin katı olarak serum değerleri



Şekil 1: Hastada biyokimyasal parametrelerin seyri.

negatif bulundu, viral hepatitten uzaklaşıldığı için diğer etkenler araştırılmadı. İki kez batın ultrasonografisi yapıldı safra kesesi, safra yolları doğaldı, karaciğer parankim ekosu artışı dışında patoloji saptanamadı. Üç kez bakılan gaita mikroskopisinde parazit görülmedi. Anti-mitokondrial antikorlar ve ANA negatif bulundu. Hepatobiliyer sistem patolojisini açıklamak için ERCP denendi başarılı olunamadı. ERCP sonrası hastada hipotansiyon, ribaund, amilaz artışı gözlemlendi ancak süratle düzeldi. Hastanede 20 gün yatırılan hastaya kolestramin 3X4gr verilerek kaşıntı şikayeti kısmen gidireldi. Klinik durumu ve hepatik fonksiyonlarındaki olumlu seyir nedeniyle ERCP tekrarlanmadı ve karaci-

ğer biyopsisine gerek görülmedi. Ayaktan takibe alınan hasta 4 haftada tamamiyle düzeldi.

TARTIŞMA

Literatürde 1991 yılına kadar AMC'ye bağlı 22 hepatit bildirilmiş, yaklaşık 100 olguda üretici firma tarafından belirlenmiştir. Karaciğer iğne biyopsisi yapılmış iki vakada karaciğer portal yapısının normal olduğu, portal bölgelerde inflamatuvar lenfosit, nötrofil infiltrasyonu bir olguda eozinofil infiltrasyonu görülmüş, duktuler proliferasyon, biliyer epiteliyal hücreler arasında nötrofil infiltrasyonu ve minimal kolanjiolitis tespit edilmiştir. Parankimde belirgin derecede sentrilobüler bilirubinostazis ile safra kanallikuluslarında ve hepatosit sitoplazmalarında safra trombüsleri görülmüş, Kupffer hücreleri hiperplastik bulunmuştur(2). Pediatride AMC çok kullanılabildiği bildirilen olguların hepsi 40 yaşın üzerindedir. Tüm olgularda tedavinin kesilmesiyle kolestazis düzelmiştir, iyileşme yavaş olup 74 güne kadar uzayabilir, AMC tedavisinin başlangıcı ve semptom çıkışı arasındaki süreç 2-45 gün olabilir(3). Olgumuzda tedavi başlangıcı ile semptom aralığının 10 gün, iyileşme sürecinin 30 gün olduğu tespit edilmiştir. Amoksisilin tek başına kolestatik hepatit yapmaz, klavulanik asidin tek başına böyle bir etki yapıp yapmadığı bilinmiyor ancak yanlışlıkla tekrar AMC kullanan kişilerde benzer tablonun oluştuğu gözlenmiştir.

Bu olgu AMC'ye bağlı benign reversibl kolestatik sendromun tanınmasıyla teşhis için gereksiz, pahalı ve invaziv yöntemlerden kaçınmanın önemini göstermesi açısından takdime değer bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Richard E Reese, Robert F Betts: Antibiotic use. In Richard E Reese, Robert F Betts (eds): A Practical Approach to Infectious Diseases, third edition. Boston, Little, Brown and Company, 1991, pp 866-867.
2. P Alexander, T Roskams, et al: Intrahepatic cholestasis induced by amoxicillin/clavulanic acid: A report on two cases. Acta Clin. Belg. 1991; 46, 5: 327-332.
3. Ryan J, Dudley F: Cholestatic hepatitis associated with clavulanic acid. Gut. 1992; 33(11): 1583.