

TERBİNAFİNE BAĞLI BİR TOKSİK HEPATİT OLGUSU

Dr. Vedat TURHAN (*), Dr. İsmail Yaşar AVCI (**), Dr. Teoman DOĞRU (***),
Dr. Can Polat EYİĞÜN (**), Dr. Alaaddin PAHSA (**)

Gülhane Tıp Dergisi 44 (4) : 447 - 449 (2002)

ÖZET

Terbinafin bir çok yan etkisi olan antifungal bir ilaçtır. Bu yan etkilerden biri de akut hepatit de dahil hepatobiliyer disfonksiyonlardır. Bu çalışmada oral terbinafine bağlı bir toksik hepatit tablosu sunulmaktadır. Olgumuz, oral terbinafin kullanımı dışında karaciğer hasarını açıklayacak klinik ve laboratuvar bulgu saptanamaması ve terbinafinin kesilmesi ile kısa sürede klinik tablonun ve laboratuvar bulgularının düzelmesi nedeni ile terbinafine bağlı toksik hepatit tablosu olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Terbinafin, Yan Etki, Hepatit.

SUMMARY

A Case of Toxic Hepatitis Due to Terbinafine

Terbinafine is an antifungal drug having many side-effects. One of these side-effects is hepatobiliary dysfunction including acute hepatitis. In this study, a case of toxic hepatitis due to terbinafine is presented. Our case was defined as toxic hepatitis due to oral terbinafine, because there was no clinical and laboratory findings but oral terbinafine intake and clinical and laboratory findings were normalized after cessation of terbinafine.

Key Words: Terbinafine, Side-Effect, Hepatitis.

GİRİŞ

Terbinafin allilamin içeren ilk antifungal preparattır (1). 1990'lı yılların son yarısında tüm dünyada dermatofit infeksiyonlarının, özellikle yüzeysel mikozların tedavisinde oral olarak çok sık kullanılmıştır. İlk piyasaya sürüldüğü 1996 yılında tüm dünyada 7.5 milyon civarında hasta tarafından

kullanıldığı ve bu hastaların % 46.7'sinde istenmeyen etkiler olduğu bildirilmiştir (2). Bu etkiler arasında; pansitopeni, nötropeni, trombositopeni, agranülozitoz, renal fonksiyonlarda bozulma, tat duyusunda kalıcı azalma, renkli görme, püstüler psöriasis, parotit, sistemik lupus eritematozus ile kolestatik sarılık ve akut hepatit dahil hepatobiliyer disfonksiyonlar sayılmaktadır (3-21). Terbinafine bağlı fulminant hepatit tablosu dahi bildirilmiştir (22). Bu çalışmada; tinea pedis tedavisi için yaklaşık 3 aylık bir süre ile oral terbinafin kullanan 49 yaşındaki bir bayan hastada gelişen toksik hepatit tablosu sunulmaktadır.

OLGU

Öz ve soy geçmişinde 3 aylık bir süre ile oral terbinafin kullanımı dışında bir özellik bulunmayan hastanın, hastaneye müracaatından 10 gün önce halsizlik ve iştahsızlık yakınmaları başlamış. Cildinde ve göz aklarında sararma ile idrarında koyulaşmayı fark eden hastanın, müracaatında yapılan ilk fizik muayenesinde palpasyonda; sağ üst kadranda batın hassasiyeti ile klavikula orta hattında kosta kenarını 3 cm geçen karaciğer büyümesi saptandı. Cildi ve göz akları ikterikti. Hospitalize edilen hastanın ilk laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımı normal sınırlarda, tam idrar tetkikinde +++ bilirubin mevcuttu. Rutin biyokimyasal tetkiklerinde; AST: 2005 U/L (5-40 U/L, Sigma Co.,U.S.A.), ALT:1961 U/L (5-40 U/L, Sigma Co.,U.S.A.), ALP:281U/L (30-94 U/L, Sigma Co.,U.S.A.), direkt bilirubin:11.4 mg/dl (0.0-0.2 mg/dl, Sigma Co.,U.S.A.), indirekt bilirubin: 2.6 mg/dl (0.0-0.8 mg/dl, Sigma Co.,U.S.A.), gGT:95 U/L (<40 U/L, Roche Diagnostics Coop., U.S.A.), protrombin zamanı: 25 saniye (normal serum ile 13 saniye, Diagnostica Stago, France), anormal değerler olarak saptandı. Glisemi ve böbrek fonksiyonlarına yönelik testler normal sınırlarda idi. Yapılan batın ultrasonografisinde; hepatomegali ve safra kesesi duvarında aşırı kalınlaşma mevcut idi. Terbinafin kesildi ve hasta semptomatik tedaviye alındı. Yapılan virüs taramaları (HBsAg, Anti-HBC Total, Anti-HAV IgM, HCV-RNA, CMV IgM, HSV IgM) ve otoimmünite testleri (ANA, AMA, Anti-dsDNA)

(*) Asker Hastanesi İntaniye Servisi BALIKESİR

(**) GATA İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD. Etlik-ANKARA

(***) Asker Hastanesi Dahiliye Servisi BALIKESİR

Reprint request: Dr. İsmail Yaşar AVCI, GATA İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD 06010 Etlik-ANKARA

Kabul Tarihi: 27.09.2002

NOT: Bu Çalışma X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresinde Sunulmuştur.

negatif olarak sonuçlandı. Etyolojiye yönelik diğer araştırmalarda karaciğer hasarını açıklayabilecek bir bulgu elde edilemedi. Terbinafinin kesilmesinin ardından hastanın genel durumu kısa sürede düzeldi. Hasta yatışının 10. gününde, laboratuvar bulgularının büyük oranda normale yaklaşması üzerine taburcu edildi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

İkterik görünümleri nedeni ile hastaneye yatırılmaları gereken hastaların yaklaşık olarak % 2 ile % 5'inden ilaçların yaptığı hepatik hasar sorumludur. İlaçlar aynı zamanda yetişkinlerdeki tüm hepatit vakalarının %10'undan, 50 yaş üzerindeki hastaların da % 40'ından daha fazlasından sorumludur (23). Hepatotoksisite pek çok ilaç ve değişik mekanizmalar ile ortaya çıkabilir. Böyle durumlarda, teşhisin konulabilmesi için önemli olan unsur ilaca bağlı toksik hepatitin hep akılda tutulmasıdır. Terbinafine bağlı hepatobiliyer disfonksiyonun idiyosenkrazi ile oluştuğu ve terbinafinin semptomatik, idiyosenkrotik hepatobiliyer disfonksiyon oluşturma sıklığının 1/45.000 ile 1/54.000 arasında olduğu bildirilmiştir (2). Food and Drug Administration çok yakın bir tarihte terbinafinin gerek sistemik ve gerekse topikal formlarının kullanımıyla ortaya çıkan karaciğer problemlerinin giderek önem kazandığına dikkat çekmiş ve tedavi öncesinde hastaların serum transaminazlarının kontrol edilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Ayrıca terbinafinin kolestatik karaciğer hasarına yol açabilen ilaçlar listesine eklenmesi gerektiği düşüncesi günümüzde giderek yaygın kabul görmektedir. Terbinafine bağlı kolestaz reversibl formdan "vanishing bile duct syndrome" (interlobular safra kanallarında azalma) gibi kronik kolestaz formlarına kadar değişkenlik gösterebilmektedir (24, 25). İlk hepatobiliyer yan etkilerin ilaç kullanımının dört ile altıncı haftalarında ortaya çıktığı gözlemlendiğinden altı haftadan daha uzun süre ile terbinafin kullanacak hastalarda hepatobiliyer fonksiyonların monitorize edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (26).

Öz ve soy geçmişinde bir özellik bulunmayan olgumuz üç aylık bir süre ile oral terbinafin kullanmaktaydı. Yapılan tetkiklerinde hepatobiliyer hasarı açıklayabilecek bir bulgu saptanamaması, serum AST düzeyinin serum ALT düzeyinden daha yüksek olması, terbinafinin kesilmesi ile kısa sürede klinik tablonun düzelmesi ve laboratuvar değerlerinin hızla düzelmeye eğilimine girmesi nedeniyle hasta terbinafine bağlı toksik hepatit tablosu olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak; olgu sunumumuzda terbinafin

önerecek hekimlerin, terbinafin kullanımı sırasında oluşabilecek yan etkiler konusunda bilinçli olmaları gerektiği, hepatit klinik tablosu ile karşılaşıldığında ise ayırıcı tanıda, hastanın kullandığı ilaçların da araştırılarak toksik hepatitin ekarte edilmesi gerektiği bir kez daha hatırlatılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Wilmer, A., Wollina, U.: Systemic terbinafine treatment of dermatophytoses. *Mycoses* 1998; 41 Suppl: 254-7.
2. Gupta, A.K., del Rosso, J.Q., Lynde, C.W., Brown, G.H., Shear, N.H.: Hepatitis associated with terbinafine therapy: three case, a review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 1998;23(2):64-7.
3. Conjeevaram, G., Vongthavaravat, V., Summer, R., Koff, R.S.: Terbinafine-induced hepatitis and pancytopenia. *Dig Dis Sci* 2001; 46 (8): 1714-6.
4. Shapiro, M., Li, L.J., Miller, J.: Terbinafine induced neutropenia. *Br J Dermatol* 1999; 140(6):1196-7.
5. Grunwald, M.H.: Trombocytopenia associated with oral terbinafine. *Int J Dermatol* 1998; 37(8): 634.
6. Barete, S., Bissuel, F., Longuet, P., Pocardolo, M.A., Lepout, C., Vide, J.L.: Agranulocytosis during a treatment with terbinafine. *Rev Med Interne* 1997; 18(3): 258-9.
7. Lee, M.S., Lau, A.K., Crosland, G., Catterson, R.: Renal impairment associated with oral terbinafine. *Br J Dermatol* 1996; 134(2): 374-5.
8. Duxbury, A.J., Oliver, R.J., Pemberton, M.N.: Persistent impairment of taste associated with terbinafine. *Br Dent J* 2000; 188(6): 295-6.
9. Gupta, A.K., Gonder, J.R., Shear, N.H., Dilworth, G.R.: The development of green vision in association with terbinafine. *Arch Dermatol* 1996; 132(7): 845-6.
10. Wilson, N.J., Evans, S.: Severe pustular psoriasis provoked by oral terbinafine. *Br J Dermatol* 1998; 139(1): 168.
11. Torrens, J.K., McWhinney, P.H.: Parotid swelling and terbinafine. *BMJ* 1998; 316(7129): 440-1.
12. Gupta, A.K., Kopstein, J.B., Shear, N.H.: Hypersensitivity reaction to terbinafine. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36 (6 Pt 1): 1018-9.
13. Murphy, M., Barnes, L.: Terbinafine-induced lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 1998; 138(4): 708-9.
14. Lowe, G., Green, C., Jenniggs, P.: Hepatitis associated with terbinafine treatment. *BMJ* 1993; 306(6872): 248.

15. Vivas, S., Rodriguez, M., Palacio, MA., Cadenas, F., Lomo, J., Rodrigo, L.: Acute hepatitis associated with terbinafine. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 20(9): 456-8.
16. Tejada Garcia, M., Llvona Hevia, A.M., Martin Arias, L., Garcia-Pando, A.C.: Terbinafine and cholestatic hepatitis. *Med Clin* 1997; 109(9): 356.
17. Boldewijn, OY., Ottervanger, JP., Mostart, CM., Janssens, AR., Caleme, J., Jonke, GJ.: Hepatitis attributed to the use of terbinafine. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 140(12): 669-72.
18. Vantaux, P., Grasset, D., Nougue, J., Lagier, E., Seigneuric, C.: Acute hepatitis related to ingestion of terbinafine. *Gastroenterol Clin Biol* 1996; 20(4): 402-3.
19. Van't Wout, J.W., Herrmann, W.A., de Vries, R.A., Stricker, B.H.: Terbinafine-associated hepatic injury. *J Hepatol* 1994; 21(1): 115-7.
20. Dwyer, C.M., White, M.I., Sinclair, T.S.: Cholestatic jaundice due to terbinafine. *Br J Dermatol* 1997; 136 (6): 976-7.
21. Demir, K., Ökten, A., Yeğinsü, O. ve Ark.: Terbinafin'e Bağlı Kolestatik-Hepatosellüler Tipte Bir Hepatit Vakası. *Gastroenteroloji* 1996; 7(1): 90-2.
22. Agarwal, K., Manas, D.M., Hudson, M.: Terbinafine and fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1999; 340 (16): 1392-3.
23. Ishak, KG.: Drug-induced liver injury pathology. In: *Clinical and pathological correlations in Liver Disease: Approaching the Next Millennium; AASLD Postgraduate Course* 1998; p.236.
24. Mallat A., Zafrani, E.S., Metreau, J.M., Dhumeraux, D.: Terbinafine induced prolonged cholestasis with reduction of interlobular bile ducts. *Dig Dis Sci* 1997; 42(7): 1486-8.
25. Chitturi, S., Farrell, G.C.: Drug induced cholestasis. *Semin Gastrointest Dis* 2001; 12(2): 113-24.
26. Iverson, S.L., Uetrecht, J.P.: Identification of a reactive metabolite of terbinafine : insights into terbinafine-induced hepatotoxicity. *Chem Res Toxicol* 2000; 14(2): 175-81.