



Nitroimidazol Türevi Antimikrobiyal İlaçlar ve Karaciğer Hasarı

Nitroimidazole Derivative Antimicrobial Drugs and Liver Injury

Uğur BALABAN¹(iD), Ahmet Çağkan İNKAYA²(iD), Emre KARA¹(iD)

¹Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Balaban U, İnkaya AÇ, Kara E. Nitroimidazol türevi antimikrobiyal ilaçlar ve karaciğer hasarı. FLORA 2023;28(3):313-320.

ÖZ

Nitroimidazol türevi ilaçlar, uzun yıllardır klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Metronidazol ve ornidazol, anaerobik bakteri ve protozoalardan kaynaklanan çeşitli infeksiyonların tedavisinde sıklıkla kullanılan nitroimidazol türevi antimikrobiyal ilaçlardır. Clostridium spp., Bacteroides spp. ve Trichomonas spp. gibi birçok mikroorganizma üzerinde etkililerdir. Bu ilaçlar genellikle önemli yan etkilere neden olmadan iyi bir şekilde tolere edilirler. Ancak nadiren de olsa nitroimidazol türevi ilaçların hepatotoksisiteye neden olabileceği bildirilmiştir. Metronidazol ve ornidazol tedavilerine bağlı karaciğer üzerindeki olası istenmeyen etkilerin nadiren de olsa gözlenmesine rağmen bunların göz ardı edilmemesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nitroimidazol; Metronidazol; Ornidazol; Karaciğer; Hepatotoksisite

ABSTRACT

Nitroimidazole Derivative Antimicrobial Drugs and Liver Injury

Uğur BALABAN¹, Ahmet Çağkan İNKAYA², Emre KARA¹

¹Department of Clinical Pharmacy, Hacettepe University Faculty of Pharmacy, Ankara, Türkiye

²Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye

Nitroimidazole derivative drugs have been widely used in clinical practice for many years. Metronidazole and ornidazole are nitroimidazole derivative antimicrobial drugs commonly used in treatment of various infections caused by anaerobic bacteria and protozoa. They are effective against many microorganisms, such as Clostridium spp., Bacteroides spp. and Trichomonas spp. These drugs are generally well-tolerated without significant adverse effects. However, it has been reported that nitroimidazole derivative drugs can rarely cause hepatotoxicity. Despite the rare occurrence of potential adverse effects on the liver associated with metronidazole and ornidazole treatments, they should not be ignored.

Key Words: Nitroimidazole; Metronidazole; Ornidazole; Liver; Hepatototoxicity

Geliş Tarihi/Received: 17/07/2023- Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 25/07/2023

©Telif Hakkı 2023 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.



Creative Commons Atf-GayriTicari-Aynil.LisanslaPaylaş 4.0 Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır.

Çevrim içi Yayın Tarihi: 20.09.2023

GİRİŞ

Metronidazol, ornidazol ve tinidazol gibi nitroimidazol türevi antimikrobiyal ajanlar anaerobik bakteriler ve protozoalara bağlı infeksiyonların tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Doğru doz ve dozlama, uygulama yolu ve tedavi süresinde kullanıldığında genellikle iyi tolere edilebilen ilaçlardır. Nitroimidazol türevi ilaçların yaygın yan etkileri arasında bulantı, kusma, ağızda metalik tat, gastrointestinal sistem şikayetleri ve diyare yer almaktadır. Standart olarak önerilen dozlarda, nöbet ve periferik nöropati gibi ciddi yan etkiler oldukça nadir olarak gözlenmektedir^[1,2]. Bu ajanlar arasında özellikle metronidazol ve ornidazol ülkemizde çeşitli infeksiyonların tedavi ve profilaksisinde sıklıkla tercih edilmektedir.

Metronidazol, etkinliği ve güvenilirliği nedeniyle dünya genelinde yaygın olarak kullanılan 5-nitroimidazol türevi bir antimikrobiyal ajandır^[3]. Metronidazol, intestinal amebiyazis, amebik karaciğer apsesi, bakteriyel septisemi, kemik ve eklem infeksiyonları, menenjit, beyin apsesi, endokardit, endometrit, bakteriyel vajinozis, intraabdominal infeksiyonlar, alt solunum yolu infeksiyonları, deri ve yumuşak doku infeksiyonları gibi çok sayıda tedavide ve kolorektal cerrahilerde cerrahi profilaksi olarak kullanılmaktadır^[4]. Ayrıca, Crohn hastalığı ve rozasea tedavisinde de kullanımı bulunmaktadır^[5]. Metronidazol, başlıca karaciğer tarafından metabolize edilen bir ilaçtır ve metabolitleri genellikle böbrekler aracılığıyla atılır^[6-8]. Metronidazol, çeşitli dokulara geçebilmekte ve serebrospinal sıvı da dahil olmak üzere vücut sıvılarına iyi bir şekilde dağılabilmektedir^[9].

Üçüncü nesil nitroimidazol türevi olan ornidazol ile tedavi, etkinin hızlı başlaması, uzun yarı ömür, güçlü antimikrobiyal etkinlik ve daha az yan etki riskinden dolayı tercih edilebilmektedir^[10,11]. Ornidazol, metronidazol ile benzer endikasyonlara sahiptir. İntestinal amebiyazis, amebik karaciğer apsesi, anaerobik infeksiyonlar, Crohn hastalığı, duodenal ülser, giardiyazis, cerrahi profilaksi, trikomonyazis ve vajinit gibi çeşitli klinik durumlarda tercih edilebilmektedir^[12-14]. Ornidazol, büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilip, çoğunlukla metabolitleri halinde idrar yoluyla atılmaktadır^[15]. Doku ve vücut sıvılarının

da iyi bir şekilde dağılmaktadır ve yüksek lipid çözünürlüğü sayesinde kan beyin bariyerinden kolaylıkla geçebilmektedir^[16]. Ornidazol, metronidazolün aksine çok sayıda ülkede mevcut değildir ve kullanılmamaktadır. Avrupa ülkeleri arasında Belçika, Fransa, İsviçre gibi ülkelerde, Orta Asya ülkeleri arasında Çin, Hindistan gibi ülkelerde ve Türkiye'de kullanılırken, Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanım onayına sahip değildir^[17].

Son yıllarda nitroimidazol türevi antimikrobiyal ilaçların kullanımına bağlı karaciğer hasarı bulgularına ilişkin veriler dikkat çekmektedir. Bu derlemede, nitroimidazol türevi antimikrobiyal ilaçların karaciğer üzerinde meydana getirdiği istenmeyen etkilerin güncel literatür bilgileri çerçevesinde ele alınması amaçlanmaktadır.

İlaç Kaynaklı Karaciğer Hasarı

Doğal veya sentetik bileşiklere bağlı olarak ortaya çıkabilen ilaç kaynaklı karaciğer hasarı (karaciğer toksisitesi, hepatotoksisite), akut veya kronik karaciğer hasarı olarak gözlenebilmektedir. İlaç kaynaklı karaciğer hasarı (İKKH), klinik tabloya (hepatoselüler, kolestatik veya mikst tip), hepatotoksisite mekanizmasına veya karaciğer biyopsisinden elde edilen histolojik görünüme göre sınıflandırılabilir^[18]. Patogenez açısından İKKH, intrinsik ve idiyosenkratik olarak sınıflandırılmaktadır. İntrinsik İKKH tipik olarak doza bağımlıdır; ilaca maruz kalan bireylerin büyük bir kısmında meydana gelir (öngörülebilir şekilde) ve ilaç alımıyla karaciğer hasarının başlaması kısa bir sürede gerçekleşir. Karşılaşılan en zorlu durumlardan birisi olan idiyosenkratik İKKH ise genellikle doza bağımlı değildir. Maruz kalan bireylerin sadece küçük bir kısmında görülür (öngörülemmez) ve ilaç alımı sonrası karaciğer hasarının ortaya çıkması günler ile haftalar arasında değişmektedir^[19]. İdiyosenkratik İKKH, mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, hasta, ilaç ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonu sonucu ortaya çıktığı düşünülen bir durumdur. Hasta faktörleri, hastanın yaş, cinsiyet, genetik polimorfizm, bağışıklık durumu ve metabolizma gibi özelliklerini içerir. İlaç faktörleri, ilacın dozu, süresi, ağırlığı ve lipofiliklik derecesi gibi özelliklerini kapsar. Çevresel faktörler ise eş zamanlı alkol kullanımı, beslenme, tütün ve toksinler gibi etkenleri içermektedir^[20-22]. Ayrıca, idiyosenkratik

İKKH mekanizmaları, hipersensitivite kaynaklı immün aracılı (alerjik) karaciğer hasarı veya mitokondriyel hasardan kaynaklanan immün aracılı olmayan metabolik (alerjik olmayan) mekanizmalar olarak ikiye ayrılabilir.^[23] İlaç kaynaklı hepatotoksisite açısından hasta bazlı risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, ileri yaş ve artmış vücut kitle indeksi bulunmaktadır.^[24,25]

İntrinsik İKKH en sık olarak asetaminofen tarafından tetiklenirken, daha az sıklıkla aspirin, tetrasiklin ve A vitamini kullanımında görülmektedir.^[20] İdiyosenkratik İKKH'ye neden olan ilaçlar arasında ise amoksisilin-klavulanat (en yaygın), sulfametoksazol-trimetoprim, siprofloksasin ve izoniazid gibi antibakteriyeller, non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar, statinler ve amiodaron gibi kardiyovasküler ilaçlar, valproat ve fenitoin gibi merkezi sinir sistemi ilaçları ve tirozin kinaz inhibitörleri ve metotreksat gibi antineoplastik ilaçlar bulunmaktadır.^[25,26]

Metronidazol Kaynaklı Karaciğer Hasarı

Metronidazol, az sayıda olguda akut ve klinik olarak belirgin karaciğer hasarıyla ilişkilendirilmiştir. Dünya çapında yaygın olarak kullanılmasına rağmen hepatotoksisite nadiren bildirilmiş olup, büyük olgu serilerinde ilaçla ilişkili karaciğer hasarı ve akut karaciğer yetmezliği nedenleri arasında yer almamaktadır. Metronidazole bağlı akut karaciğer hasarı muhtemelen immünolojik reaksiyonlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu tür reaksiyonlar, ilaca bağlı etkilerin hızlı bir şekilde ortaya çıkması ve tekrarlanan tedaviler ile yeniden gözlenmesi gibi özelliklere sahiptir. Olgularda, iyileşme genellikle 1-3 ay içinde beklenmektedir.^[27]

Appleby ve Vogtland tarafından, günde dört kez 500 mg intravenöz metronidazol ile tedavi edilen 58 yaşında bir erkek hastada, serum aminotransferaz düzeylerinde belirgin artış meydana geldiği ve hepatoselüler tipte bir karaciğer hasarı geliştiği bildirilmiştir. Hastanın abdominal ağrı, bulantı, baş ağrısı ve ağızda metalik tat şikayetlerinden dolayı tedavinin beşinci gününde metronidazol kesilmiştir. Hastanın karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptanmış ve serum alanin aminotransferaz (ALT) seviyesi 720 IU/L ve alkalen fosfataz (ALP) seviyesi 200 IU/L

olarak ölçülmüştür. Metronidazol kesildikten dört hafta sonra hastanın bütün laboratuvar testlerinin normal seviyeye gerilediği görülmüştür.^[28] Hemodiyaliz uygulanan hastada metronidazol toksisitesine ilişkin bildirilen başka bir olgu raporunda, *Bacteroides fragilis* kaynaklı apseye yönelik günde iki kez 250 mg metronidazol tedavisi başlanan ve tedavinin başlangıcından dört gün sonra uyuklama, kusma, bulantı ve sağ üst karın bölgesinde şikayetleriyle tekrar hastaneye başvuran 68 yaşında bir kadın hasta bildirilmiştir. Fiziksel muayenede hastanın karaciğeri hafif büyümüş olarak saptanmış ve laboratuvar testleri sonucunda karaciğer enzimlerinde yükselme olduğu görülmüştür. Aspartat aminotransferaz (AST) seviyesi 1450 IU/L ve ALT seviyesi 650 IU/L olarak ölçülmüştür. Metronidazol kesildikten sonra, dört gün içinde, AST ve ALT düzeyleri gerilemiş ve 15 gün içinde normal değerlere dönmüştür.^[29] Lam ve Bank, iki yıl önce lumbosakral laminektomi geçiren ve ardından gecikmiş bir lomber spinal apse nedeniyle uzun süreli oral metronidazol tedavisi alan 58 yaşındaki bir kadın hastayı bildirmişlerdir. Hasta, hastaneye yatışından bir gece önce, daha önceden apse tedavisinden kalan metronidazolden 12.5 g oral olarak kullanması sonrasında aşırı doza bağlı olarak baş dönmesi ve halsizlik şikayetleriyle hastaneye başvurmuştur. Hastanın lumbosakral cerrahi yara bölgesinde hassasiyet olduğu belirtilerek, sarılık veya diğer karaciğer hastalığı belirtileri bulunmadığı ifade edilmiştir. Başlangıçta, karaciğer fonksiyon testi sonuçları orta derecede yüksek bulunmuştur. Karaciğer biyopsisi yapılmamış olsa da klinik durum, olayın zamanı ve alternatif bir hepatotoksik ilaç tüketiminin olmaması, bu durumun metronidazol kaynaklı olduğunu düşündürmüştür.^[30] Daha önce metronidazol kullanım sonrası sarılık ve karaciğer enzimlerinde yükselme öyküsü olan 24 yaşındaki bir kadın hastaya, bakteriyel vajinit nedeniyle metronidazol ve tetrasiklin tedavisi verilmiştir. Tedaviden bir hafta sonra hastada bulantı, kusma ve sarılık gözlenmiştir. Serum bilirubin düzeyi 12.2 mg/dL, ALT ve AST düzeyleri ise 100 kattan fazla olarak ölçülmüştür, protrombin indeksi ise <%9'dur. Hastada progresif hepatik koma gelişmiştir ve karaciğer nakli uygulanmıştır. Ancak hasta perioperatif

dönemde hayatını kaybetmiştir. Otopsi sonucunda yaygın karaciğer nekrozu ve kolestaz saptanmıştır.^[31] Kancherla ve arkadaşları tarafından, metronidazol kaynaklı otoimmün hepatit ile benzerlik gösteren gecikmiş immunoalerjik hepatoselüler karaciğer hasarı gelişen 54 yaşında bir erkek hastayı bildirmiştir. Üç ay öncesinde *Clostridium difficile* ilişkili diyare nedeniyle metronidazol tedavisi verilen hasta sağ üst kadranda abdominal ağrı nedeniyle hastaneye başvurmuştur. Hastanın laboratuvar testleri (total bilirubin= 12.7 mg/dL, ALT= 973 IU/L, AST= 867 IU/L, ALP= 96 IU/L) hepatoselüler tipte hasar yönünde yorumlanmıştır. Hasta özelliklerinin ve serolojik testlerin otoimmün hepatit ile uyumlu olmadığı, en olası etiyolojinin metronidazole bağlı bir reaksiyon olduğu düşünülmüştür. Hastaya prednizon tedavisi uygulanmış (40 mg/gün, dört hafta), iki haftalık takipte hastanın genel sağlık durumunda belirgin bir iyileşme olduğu ve laboratuvar testlerinde önemli ölçüde gerileme meydana geldiği görülmüştür (toplam bilirubin= 7.2 mg/dL, ALT= 420 IU/L, AST= 276 IU/L, ALP= 183 IU/L)^[32].

Özellikle bazı nadir genetik hastalıklar durumunda, metronidazol ilişkili hepatotoksitenin daha sık görülebildiği bilinmektedir. Cockayne sendromlu 102 hastayı içeren bir çalışmada, Wilson ve arkadaşlarınca metronidazol tarafından indüklenen sekiz hepatit olgusu olduğu bildirilmiştir. Bu sekiz olgudan dördünün detaylı olarak sunulduğu seride, gastrointestinal enfeksiyonlar için farklı dozlarda empirik metronidazol kullanımı sonrası akut karaciğer yetmezliği geliştiği ve toksite sonucunda üç hastanın hayatını kaybettiği belirtilmiştir. Bu üç hastaya metronidazol intravenöz yolla uygulanmıştır. Ölen hastalarda metronidazol tedavisinin başlama süresi ile ölüm arasındaki sürenin 6 ile 11 gün olduğu bildirilmiştir. Hastalardan birinin postmortem muayenesinde, karaciğerde yaygın nekroz tespit edilmiş ve karaciğer boyunca hepatositlerin kaybı ile birlikte lobüler fibrozis gözlenmiştir. Yazarlar, metronidazolün Cockayne sendromu hastalarında kullanılmaması gerektiğini ve özellikle intravenöz uygulamanın ölümcül olabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca metronidazol ve aynı gruptaki ilaçların, karaciğer fonksiyonu ve pıhtılaşma yakından

takip edilerek çok dikkatli bir şekilde kullanılmasını veya mümkünse kaçınılması gerektiğini vurgulamışlardır^[33]. Dış bakımı için metronidazol (günde bir kez 250 mg, sekiz gün boyunca) ve spiramisin kombinasyonu verilen Cockayne sendromlu bir hasta, tedavinin dokuzuncu günü sarılık nedeniyle hastaneye yatırılmıştır. Serum AST, ALT, ALP, gamma glutamil transferaz (GGT) ve total bilirubin değerleri sırasıyla 496 IU/L, 449 IU/L, 190 IU/L, 66 IU/L ve 10.41 mg/dL olarak ölçülmüştür. Histopatolojik incelemede portal ve lobüler inflamasyon, balon dejenerasyon ve şiddetli kolestaz bulgularının olduğu görülmüştür. Altı hafta içerisinde sarılık bulgusunun gerileyerek ortadan kalktığı ifade edilmiştir^[34].

Xeroderma pigmentosum ve trikotiyodistrofi overlap sendromlu 16 yaşındaki bir kadın hastada, metronidazol kaynaklı akut ve şiddetli hepatotoksite belirtileri bildirilmiştir. Hasta, bir hafta süren kusma öyküsü sonrasında sarılık, baş dönmesi ve karın ağrısı şikayetleriyle hastaneye başvurmuştur. Hastanın önceki haftalarda aspirasyon pnömonisi tedavisi için almakta olduğu amoksisilin tedavisine metronidazol (günde üç kez 400 mg, beş gün boyunca) eklenmiş ve semptomlar hastanın metronidazol tedavisinin beşinci gününde başlamıştır. Dehidrasyon ve akut hepatit belirtileri olan hiperbilirubinemi, yüksek transaminaz seviyeleri (ALT= 2292 IU/L), pıhtılaşma parametrelerinde bozulma, düşük albümin düzeyi, yüksek fibrinojen ve ferritin düzeyleri gözlenmiştir. Yaklaşık 16 hafta sonra, karaciğer ile ilgili laboratuvar bulguları neredeyse normal seviyelere gerilemiştir^[35]. Vanoli ve arkadaşları tarafından sunulan raporda, disfaji nedeniyle aspirasyon pnömonisi gelişen xeroderma pigmentosumlu bir hasta sunulmuştur. Sonradan tedaviye eklenen metronidazol (günde üç kez 500 mg) ile seftazidim kombine antimikrobiyal tedavisi sırasında akut karaciğer yetmezliği gelişmiştir. Karaciğer anormallikleri metronidazol tedavisinin başlamasından üç gün sonra ortaya çıkmış, AST, ALT, konjuge bilirubin ve ALP değerlerinde artış gözlenmiştir. Bu bulgular hepatoselüler karaciğer hasarı ile ilişkilendirilmiştir. Avrupa Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği kılavuzlarına göre, akut karaciğer yetmezliğine yol açan akut hepatit klinik tanısına dayanarak, glukoz (%5) çözeltisi

ile hidrasyon, pantoprazol ve K vitamini tedavileri başlanmış ve hastanın beslenmesi perkütan endoskopik gastrotomi yoluyla sağlanmıştır. Aynı zamanda, ilaç kaynaklı karaciğer hasarı şüphesiyle antimikrobiyal tedavisi durdurulmuştur. Bir ay sonra karaciğer fonksiyonlarında düzelme gözlenmiştir^[36].

Ornidazol Kaynaklı Karaciğer Hasarı

Ornidazol tedavisine bağlı hepatotoksisite nadir görülmektedir, bu nedenle sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Kısa veya uzun süreli tedavilerle ilişkili olarak farklı özelliklere sahip karaciğer hasarı olguları bildirilmiştir. Koşar ve arkadaşları tarafından bildirilen olgu raporunda, diyare için ornidazol ile tedavi edilen 35 yaşındaki bir kadın hastada sarılık ve otoimmün hepatit gözleendiği, bu durumun kortikosteroid tedavisiyle başarılı bir şekilde yönetildiği belirtilmiştir. Ayrıca, bu raporda, aynı hastada üç yıl sonra tekrar ornidazol tedavisi kullanılmasına bağlı olarak otoimmün hepatitin nüksettiği bildirilmiştir^[37]. Ersöz ve arkadaşları, farklı zamanlarda genital enfeksiyon ve amebiyazis tanılarıyla günde üç kez 500 mg aynı dozda metronidazol ve ornidazol kullanımı ile her seferinde yorgunluk, sarılık gibi nedenlerle üç kez hastaneye başvuran 36 yaşında bir kadın hasta bildirmişlerdir. Histopatolojik değerlendirmeler sonucunda, hastada akut hepatit alevlenmesini takiben ilaç kaynaklı kronik hepatit geliştiği belirtilmiştir^[38].

Harputluoğlu ve arkadaşları tarafından, 27 yaşındaki bir kadın hastada dirençli intestinal amebiyazis nedeniyle uzun süreli ornidazol tedavisi (günde iki kez 250 mg, sekiz hafta boyunca) ile ilişkili olarak, uzamış kolestaz ve safra kanalı hasarıyla birlikte şiddetli hepatit bildirilmiştir. Hastanın ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin ve protorombin zamanı değerleri 1593 IU/L, 2434 IU/L, 532 IU/L, 199 IU/L, 28.6 mg/dL ve 25.4 saniye olarak gözlenmiştir. Hastanın karaciğer biyopsisinde hepatoselüler ve kanaliküler kolestaz, portal inflamasyon, portal-portal ve portal-santral köprüleşme fibrozisi ve nodüler formasyon eğilimi tespit edilmiştir. Klinik hepatit başlangıcından beş ay sonraki laboratuvar bulgularında serum transaminaz seviyelerinin halen normal seviyelere gerilemediği ifade edilmiştir^[39].

Gingivitis nedeniyle uzun süreli ornidazol tedavisine (günde iki kez 500 mg, üç ay boyunca) ilişkin bildirilen bir diğer raporda, bulantı, kusma, iştahsızlık, abdominal ağrı ve sarılık gibi nedenlerle hastaneye başvuran 27 yaşında bir kadın hasta bildirilmiştir. Karaciğer biyopsisinde hepatoselüler hasar ve safra kanalı infiltrasyonu görülmüş ve şiddetli mikst tipte karaciğer hasarı ornidazol ile ilişkilendirilmiştir^[40]. Başka bir olgu raporunda, vajinit nedeniyle ornidazol ilaç tedavisi (günde 1000 mg, 10 gün boyunca) alan ve ilaç tedavisi sona erdikten bir hafta sonra idrarda koyulaşma ve sarılık şikayetleri gelişen 57 yaşında bir kadın hasta bildirilmiştir. İlaç kaynaklı karaciğer hasarının ve hepatit ilişkili semptomların ornidazol kaynaklı olabileceği belirtilmiştir. Semptomlar açısından altı hafta içerisinde tam anlamıyla iyileşme gözlemlenmiştir^[41]. Yılmaz ve arkadaşları, bir yıl kadar önce ornidazole bağlı hepatit öyküsü olan ve sonrasında vajinit nedeniyle ornidazol kullanımı (günde iki kez 500 mg, iki gün boyunca) ile rekürren hepatit gelişen 45 yaşında bir kadın hasta bildirmiştir. Hasta bulantı, kusma, iştahsızlık, sarılık ve abdominal ağrı şikayetleri ile polikliniğe kabul edilmiştir. Fiziksel muayene sonucunda skleral sarılık ve sağ üst kadranda hassasiyet saptanmıştır. Hastadaki bulgular hepatoselüler tipte karaciğer hasarını göstermiştir^[2]. Coşkun ve arkadaşları tarafından yayımlanan bir diğer raporda, gastroenterit nedeniyle kısa süreli ornidazol kullanımı sonrası (günde iki kez 500 mg, üç gün boyunca) karaciğer ile ilişkili laboratuvar bulgularında yükselme (ALT= 304 IU/L, AST= 310 IU/L, ALP= 84 IU/L, GGT= 109 IU/L) ve akut hepatotoksisite gelişen 65 yaşında bir kadın hasta bildirilmiştir. Hastanın 10. gün takibinde bulgularda belirgin gerileme gözlenmiştir (ALT= 32 IU/L, AST= 29 IU/L, GGT 52 IU/L)^[42].

Kayar ve arkadaşlarının raporunda, vajinit nedeniyle flukonazol 150 mg/gün ve ornidazol 1500 mg/gün tedavisi başlanan 24 yaşındaki bir kadın hastanın, tedavinin beşinci gününde bulantı ve kusma şikayetleri ile ilaç tedavisini bıraktığı belirtilmiştir. Şikayetlerinin devam etmesinden 15 gün sonra sarılık, kaşıntı ve karında şişlik nedeniyle hastaneye yatırılmıştır. Hastanın laboratuvar bulgularında kolestatik tipte karaci-

ğer hasarına işaret eden bulgular tespit edilmiş, flukonazol ve ornidazolün birlikte kullanımının karaciğer hasarına neden olabileceği bildirilmektedir. Karaciğer ilişkili laboratuvar bulgularında (ALT= 918 IU/L, AST= 1569 IU/L, ALP= 207 IU/L, GGT= 72 IU/L ve total bilirubin= 17 mg/dL) gözlenen yüksek değerler, üç ay içerisinde normal seviyelere gerilemiştir^[43]. Başka bir olgu serisinde, vajinit nedeniyle ornidazol kullanımına bağlı olarak günler içerisinde toksik hepatit gelişen iki olgu bildirilmiştir. Hastaların birinin ornidazol (günde bir kez 500 mg, üç gün boyunca) ve flukonazol (150 mg, tek doz) tedavisi aldığı ve tedavi bittikten 10 gün sonra hastada halsizlik, sarılık, bulantı ve kusma şikayetlerinin başladığı bildirilmiştir. Diğer hastada ise yedi günlük 500 mg ornidazol tedavisi başlanmış ancak tedavinin üçüncü gününde bulantı, sarılık şikayetleri geliştiği için ilaç tedavisi kesilmiştir. Hastaların ikisinin muayenesinde de skleraların ikterik görünümde olduğu ifade edilmiştir. Olgularda mikst tipte karaciğer hasarı gözlenmiştir. Destek tedavileri ile hastaların semptomları düzelmiş olup, bilirubin ve transaminaz değerleri yaklaşık 1.5-2 ay içerisinde normale dönmüştür^[44]. Tabak ve arkadaşları tarafından bildirilen bir olgu serisinde ise üç kadın hastada vajinit tedavisi için verilen ornidazol (günde 1000 mg, üç gün boyunca) sonrası yaklaşık 3-21 gün içerisinde hepatit ilişkili semptomlar gözlenmiştir. Ayrıca, bu hastaların birinde ornidazol ile ilişkili akut hepatit öyküsü de mevcuttur. Olgulardan birinde ornidazol ile eş zamanlı olarak tek doz flukonazol tedavisi uygulanmıştır. Hastaların tamamında hem sitolitik hem de kolestatik hasara yönelik laboratuvar bulguları saptanmıştır. Bir hastada karaciğer histolojisinde belirgin kolestaz saptanırken, diğer olgularda ise hafif kolestaz ve belirgin hepatoselüler nekroz histolojik olarak gözlemlenmiştir. Bu hastalar, ilacın kesilmesinden sonra herhangi bir müdahale olmaksızın 4-7 hafta içinde iyileşme göstermiştir^[45]. Akut hepatit etiyolojilerinin retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada, ilaç kaynaklı toksik hepatit gelişen 128 hastanın 13'ünde ornidazol kullanımına rastlanmıştır. Hastaların beşinde ilacın kesilmesiyle spontan iyileşme gözlenmişken, geri kalan ve hepsi kadın cinsiyetli sekiz hastaya

otoimmün hepatit tanısı konulmuştur. Hastalarda ilaç tedavisi sonlandırılmasına rağmen semptomlar devam etmiş olup, yedisi immunsupresif tedavi (prednizolon 30 mg/gün ve azatiyoprin 50 mg/gün) ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. İki kez ornidazol nedeniyle akut hepatit geçmişi olan diğer hastaya ise karaciğer nakli yapıldığı bildirilmiştir^[46].

SONUÇ

Nitroimidazol türevlerinin kullanımı nadiren de olsa karaciğer hasarına yol açabilmektedir. Bu istenmeyen reaksiyon akut veya kronik olabilmektedir. Bazı nadir olgularda olduğu gibi karaciğer hasarı nakil gerektirecek veya ölümcül sonuçlara neden olabilecek kadar önemli düzeylere ulaşabilmektedir. Karaciğer hasarının muhtemel etiyolojisi olarak İKHH düşünüldüğünde, nitroimidazol türevi ilaç tedavisinin hemen sonlandırılması ve hastaların akut karaciğer yetmezliği semptomları açısından takip edilmesi riski sınırlamak ve ilk hasardan sonra daha fazla toksisiteyi önlemek açısından önem taşımaktadır. Mevcut literatürün büyük bir kısmı olgu raporlarından oluşmakta olup bu raporlar incelendiğinde, nitroimidazol türevi ilaçların kullanımı sırasında veya kullanım sonrası günler veya haftalar içinde karaciğer hasarının ortaya çıkabildiği görülmektedir. Ancak bu ilişkiyi gösteren yayınların büyük bir kısmında ilaçlarla nedensellik ilişkisi kurmaya yetecek kadar güçlü kanıtlar mevcut değildir. Ayrıca ilaç aktif maddelerinin yanı sıra ilaç formülasyonları içerisinde yer alan yardımcı maddelerinde karaciğer üzerinde etkileri araştırılmamıştır. Bu maddelerin de hasar oluşturma potansiyellerinin incelenmesi önem taşımaktadır.

Nitroimidazol türevi ilaçlarla ilişkili karaciğer hasarı açısından, eş zamanlı hepatotoksisite riski taşıyan diğer ilaçların kullanımı, bazı nadir kalıtsal hastalıkların varlığı ve kadın cinsiyetinin riski arttıran bir faktör olduğu çıkarımına varılmaktadır. Nitroimidazol türevi ajanlar ile ilişkili hepatotoksisitenin prevalansı, insidansı, risk faktörleri ve sonuçları hakkında daha fazla bilgi edinmek için popülasyon bazlı farmakoepidemiolojik araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: UB, EK

Analiz/Yorum: UB, EK

Veri Sağlama: UB, EK

Yazım: UB, EK

Gözden Geçirme ve Düzeltme: UB, EK, AÇİ

Onaylama: UB, EK, AÇİ

KAYNAKLAR

1. Goldman P. Metronidazole. *N Engl J Med* 1980;303:1212-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM198011203032106>
2. Yılmaz B, Ekiz F, Yüksel I, Altınbaş A, Deveci M, Yüksel O. A rare case of recurrent prolonged hepatotoxicity due to ornidazole. *Ann Hepatol* 2010;9:305. [https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)31644-8](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31644-8)
3. Löfmark S, Edlund C, Nord CE. Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections. *Clin Infect Dis* 2010;50:S16-S23. <https://doi.org/10.1086/647939>
4. Weir CB, Le JK. Metronidazole. In: *SatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.*
5. Hernández Ceruelos A, Romero-Quezada LC, Ruvalcaba Ledezma JC, López Contreras L. Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: An update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019;23:397-401.
6. Bergan T, Arnold E. Pharmacokinetics of metronidazole in healthy adult volunteers after tablets and suppositories. *Chemotherapy* 1980;26:231-41. <https://doi.org/10.1159/000237911>
7. Houghton GW, Smith J, Thorne PS, Templeton R. The pharmacokinetics of oral and intravenous metronidazole in man. *J Antimicrob Chemother* 1979;5:621-3. <https://doi.org/10.1093/jac/5.5.621>
8. Mattila J, Männistö PT, Mäntylä R, Nykänen S, Lamminivu U. Comparative pharmacokinetics of metronidazole and tinidazole as influenced by administration route. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23:721-5. <https://doi.org/10.1128/AAC.23.5.721>
9. Lamp KC, Freeman CD, Klutman NE, Lacy MK. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the nitroimidazole antimicrobials. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:353-73. <https://doi.org/10.2165/00003088-199936050-00004>
10. Kurt O, Girginkardeşler N, Balcıoğlu IC, Ozbilgin A, Ok UZ. A comparison of metronidazole and single-dose ornidazole for the treatment of *dientamoebiasis*. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:601-4. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02002.x>
11. Zhang L, Zhang Z, Wu K. In vivo and real time determination of ornidazole and tinidazole and pharmacokinetic study by capillary electrophoresis with microdialysis. *J Pharm Biomed Anal* 2006;41:1453-7. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2006.03.016>
12. Jokipii L, Jokipii AM. Treatment of giardiasis: Comparative evaluation of ornidazole and tinidazole as a single oral dose. *Gastroenterology* 1982;83:399-404. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(82\)80335-1](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(82)80335-1)
13. Martin C, Bruguerolle B, Mallet MN, Condomines M, Sastre B, Gouin F. Pharmacokinetics and tissue penetration of a single dose of ornidazole (1,000 milligrams intravenously) for antibiotic prophylaxis in colorectal surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1921-4. <https://doi.org/10.1128/AAC.34.10.1921>
14. Rossignol JF, Maisonneuve H, Cho YW. Nitroimidazoles in the treatment of trichomoniasis, giardiasis, and amebiasis. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1984;22:63-72.
15. Tang R, Liang J, Li Y, Wu T, Zhang Y, Ma Y, et al. Ornidazole-induced recurrent encephalopathy in a Chinese man: A rare case report and literature review. *Front Neurol* 2021;12:706094. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.706094>
16. Bourget P, Dechelette N, Fernandez H, Desmaris VQ. Disposition of ornidazole and its metabolites during pregnancy. *J Antimicrob Chemother* 1995;35:691-6. <https://doi.org/10.1093/jac/35.5.691>
17. UptoDate. Available from: <https://www.uptodate.com> (Accessed date: 15.06.2023).
18. Francis P, Navarro VJ. Drug-induced hepatotoxicity. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.*
19. European Association for the Study of the Liver. Clinical practice guideline Panel: Chair: Panel members; EASL Governing Board representative. *EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. J Hepatol* 2019;70:1222-61. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>
20. Katarey D, Verma S. Drug-induced liver injury. *Clin Med (Lond)* 2016;16:104-9. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-6-s104>
21. Fontana RJ, Hayashi PH, Gu J, Reddy KJ, Barnhart H, Watkins PB, et al. Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset. *Gastroenterology* 2014;147:96-108.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.045>
22. Robles-Díaz M, Medina-Caliz I, Stephens C, Andrade RJ, Lucena MI. Biomarkers in DILI: One more Step Forward. *Front Pharmacol* 2016;7:267. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00267>
23. Teschke R. Idiosyncratic DILI: Analysis of 46,266 cases assessed for causality by RUCAM and published from 2014 to early 2019. *Front Pharmacol* 2019;10:730. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00730>
24. Njoku DB. Drug-induced hepatotoxicity: Metabolic, genetic and immunological basis. *Int J Mol Sci* 2014;15:6990-7003. <https://doi.org/10.3390/ijms15046990>

25. Real M, Barnhill MS, Higley C, Rosenberg J, Lewis JH. Drug-induced liver injury: Highlights of the recent literature. *Drug Saf* 2019;42:365-87. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0743-2>
26. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: The DILIN prospective study. *Gastroenterology* 2015;148:1340-52.e7.
27. LiverTox. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Metronidazole. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2020.
28. Appleby DH, Vogtland HD. Suspected metronidazole hepatotoxicity. *Clin Pharm* 1983;2:373-4.
29. Hestin D, Hanesse B, Frimat L, Trechot P, Netter P, Kessler M. Metronidazole-associated hepatotoxicity in a hemodialyzed patient. *Nephron* 1994;68:286. <https://doi.org/10.1159/000188282>
30. Lam S, Bank S. Hepatotoxicity caused by metronidazole overdose. *Ann Intern Med* 1995;122:803. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-122-10-199505150-00023>
31. Björnsson E, Nordlinder H, Olsson R. Metronidazol as a probable cause of severe liver injury. *Hepatogastroenterology* 2002;49:252-4.
32. Kancherla D, Gajendran M, Vallabhaneni P, Vippera K. Metronidazole induced liver injury: A rare immune mediated drug reaction. *Case Rep Gastrointest Med* 2013;2013:568193. <https://doi.org/10.1155/2013/568193>
33. Wilson BT, Strong A, O'Kelly S, Munkley J, Stark Z. Metronidazole toxicity in cockayne syndrome: A case series. *Pediatrics* 2015;136:706-8. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0531>
34. Hunaut T, Boulagnon-Rombi C, Thorn H, Doco-Fenzy M, Thiéfin G. Hepatotoxicity of metronidazole in Cockayne syndrome: A clinical report. *Eur J Med Genet* 2022;65:104388. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2021.104388>
35. Abiona A, Cordeiro N, Fawcett H, Tamura D, Khan SG, DiGiovanna JJ, et al. Metronidazole-induced hepatitis in a teenager with xeroderma pigmentosum and trichothiodystrophy Overlap. *Pediatrics* 2021;148:e2021050360. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-050360>
36. Vanoli J, Nava M, Invernizzi C, Panizzuti F, Grassi G. Metronidazole-induced hepatotoxicity in a patient with xeroderma pigmentosum: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2022;101:e29416. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029416>
37. Koşar Y, Saşmaz N, Oguz P, Kacar S, Erden E, Parlak E, et al. Ornidazole-induced autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:737-9. <https://doi.org/10.1097/00042737-200106000-00022>
38. Ersoz G, Karasu Z, Akarca US, Gunsar F, Yuce G, Batur Y. Nitroimidazole-induced chronic hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:963-6. <https://doi.org/10.1097/00042737-200108000-00015>
39. Harputluoglu MMM, Demirel U, Karadag N, Karahan D, Aladag M, Karıncaoglu M, et al. Severe hepatitis with prolonged cholestasis and bile duct injury due the long-term use of ornidazole. *Acta Gastroenterol Belg* 2007;70:293-5.
40. Coskun Y, Erarslan E, Doğan M, Koç H, Yigit SN, Yüksel İ. Severe hepatotoxicity as a result of extended use of ornidazole. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:529-30. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318250056d>
41. Barut S, Günel O. Ornidazole-induced hepatitis. *Acta Gastroenterol Belg* 2010;73:292-3.
42. Coskun Y, Erarslan E, Doğan M, Koç H, Yigit SN, Yüksel İ. Ornidazole induced acute hepatotoxicity in an elderly patient. *European Geriatric Medicine* 2013;4:353. <https://doi.org/10.1016/j.eurger.2013.07.006>
43. Kayar Y, Ismailova M, Emegil S, Danalioglu A, Senturk H. Acute liver failure due to fluconazole and ornidazole usage. *Acta Gastro-Enterologica Belgica* 2015;78:56.
44. Köşeci T, Karabulut Ü, Sarıtaş B, Yaraş S, Ateş F, Altıntaş E, ve ark. Ornidazol'e bağlı karaciğer toksisitesi: İki olgu sunumu. *Akademik Gastroenterol Derg* 2011;10:122-4.
45. Tabak F, Ozaras R, Erzin Y, Celik AF, Ozbay G, Senturk H. Ornidazole-induced liver damage: report of three cases and review of the literature. *Liver Int* 2003;23:351-4. <https://doi.org/10.1034/j.1478-3231.2003.00860.x>
46. Ersöz G, Vardar R, Akarca US, Tekin F, Yılmaz F, Günşar F, et al. Ornidazole-induced autoimmune hepatitis. *Turk J Gastroenterol* 2011;22:494-9. <https://doi.org/10.4318/tjg.2011.0245>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Ecz. Emre Kara

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,

Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Ankara-Türkiye

E-posta: emrekara@hacettepe.edu.tr