
Didrogesteron Bağlı Toksik Hepatit: Olgu Sunumu

Dydrogesterone-Induced Toxic Hepatitis: A Case Report

Mustafa KAPLAN¹ , Muhammet Yener AKPINAR² , Orhan COŐKUN² , Adem AKSOY² ,

Volkan GÖKBULUT² 

ÖZ

43 yaşında kadın hasta acil servise karın ağrısı, sarılık ve idrar renginde koyulaşma şikâyeti ile başvurdu. Hastanın adet düzensizliği nedeniyle bir ay didrogesteron preparatı aldığı öğrenildi. Laboratuvar değerlerinde karaciğer enzimlerinde yükseklik saptanan ve diğer etyolojik faktörler dışlanan hastada ilaca bağlı toksik hepatit düşünöldü. Hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı, biyopsi sonucu toksik hepatit ile uyumlu gelen hastanın ilacı kesildi ve hastaya destek tedavisi başlandı. Takipte enzimleri ve kliniği düzelen hasta önerilerle taburcu edildi. Didrogesteron her ne kadar güvenli bir ilaç olarak bilinse de ilaç kullanımında sarılık gelişen hastalarda ilacın indüklediği toksik hepatit akla gelmelidir.

Anahtar Kelimeler: Didrogesteron, toksik hepatit, progesteron

ABSTRACT

43 years old female patient admitted to our clinic with icter, abdominal pain and darkness in urine. It was learned that she used a didrogesteron preparation for one month due to menstrual irregularity. Drug-induced toxic hepatitis was considered in the patient whose liver enzymes were increased and other etiological factors were excluded. Liver biopsy was performed and the biopsy was compatible with toxic hepatitis. The drug was discontinued and supportive treatment was initiated. At follow up liver enzymes regressed and patient discharged. Although didrogesteron is known to be a safe drug, drug-induced toxic hepatitis should be considered in cases of jaundice.

Key words: Dydrogesterone, toxic hepatitis, progesterone

Gönderilme Tarihi: 27.09.2019; Kabul Edilme Tarihi: 05.12.2019

¹Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Klinięi, Kırşehir

²Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Klinięi, Ankara

Sorumlu Yazar: Mustafa Kaplan. Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji. Kırşehir, E-posta: mustafakaplandr@yahoo.com

Makaleye atıf için: Kaplan M, Akpınar MY, Çoşkun O, Aksoy A, Gökbulut V. Didrogesteron bağlı toksik hepatit: olgu sunumu. Ahi Evran Med J. 2020;4(1):21-23.

GİRİŞ

Didrogesteron androgenik veya estrogenik aktivitesi olmayan selektif sentetik progestasyonel bir hormondur. Rekürrent düşük, disonksiyonel kanama, dismonore, endometriozis, sekonder amonore, düzensiz siklus tedavisinde ve hormon replasman tedavisi olarak kullanılmaktadır.¹ Literatürde daha önce dihidrogesteronu bağlı az sayıda toksik hepatit tablosu bildirilmiştir.²⁻³ Biz de didrogesteron bağlı toksik hepatit görülen ve ilaç kesilmesi ve destek tedavisi ile düzelen bir vaka sunuyoruz.

OLGU

43 yaşında kadın hasta acil servise karın ağrısı, sarılık ve idrar renginde koyulaşma şikayeti ile başvurdu. Hastanın hikayesinde tiroid operasyonu olduğu ve bu nedenle 4 yıldır levotiroksin T4 100 mcg aldığı öğrenildi. Hastanın tiroid ilacı alırken karaciğer değerlerinde anormal bir yükseklik bulunmamakta idi. Hastanın yaklaşık 1 aydır adet düzensizliği nedeniyle didrogesteron preparatı aldığı öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde skleralar ikterikti, batın sağ üst kadranda minimal hassasiyet ve idrar renginde koyuluk mevcuttu. Laboratuar değerlerinde beyaz küre sayısı: $5.4 \times 10^3/uL$, trombosit: $277 \times 10^3/uL$, international normalized ratio (INR):1.25, aspartat aminotrasferaz (AST): 1235 U/L, alanin transaminaz (ALT): 999 U/L, alkalın fosfataz (ALP): 188 U/L, gamaglutamil transferaz (GGT): 121 U/L, total bilirubin:10 mg/dl, direkt bilirubin: 5 mg/dl, albumin: 3 g/dL saptandı. Abdominal ultrasonografik görüntüleme karaciğer parankim ve ekosu normal saptandı. Safra yolları normal ve safra kesesi normaldi. Hastanın hepatit tablosu olması nedeniyle viral ve otoimmün seroloji çalışıldı ve normal geldi. Hastanın hikayesinde alkol alımı veya toksik başka bir ilaç kullanımı yoktu. Ensefalopati ve INR yüksekliği olmayan hasta için Kings College kriterlerine göre karaciğer nakli düşünülmedi. İlaç alımından sonra hepatit tablosunun ortaya çıkması nedeniyle hastada ilaca bağlı toksik hepatit düşünüldü ve tanıyı kesinleştirmek için hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı. Biyopsi sonucunda portal aralıklarda orta derecede mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu ve eozinofil lökositler, zon 3'te nekroz, duktuslarda

destrüksiyon izlendi. Karaciğer biyopsisi toksik hepatit ile uyumlu gelen hastanın ilacı kesildi ve asetilsistein 1200 mg/gün ve yüksek kalorili diyet ve dekstrozu mayiyi içeren destek tedavisi verildi. Destek tedavisi ile karaciğer enzimleri gerileyen hasta taburcu edildi. Hastadan aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

TARTIŞMA

Toksik hepatit sıklıkla ilaç ve bitkisel maddelerin kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan, hafif biyokimyasal anormallikten akut karaciğer yetmezliğine kadar değişen tabloya sebep olabilen bir hastalıktır.⁴ İlaça bağlı toksik hepatit veya yeni ismi ile ilaç ilişkili karaciğer hasarı nadirdir ve ciddi formlar morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Genetik ve çevresel risk faktörleri nedeniyle duyarlı kişilerde ilaçlar karaciğere zarar verebilir. Dişi cinsiyet hormonları veya oral kontraseptiflerin birden fazla karaciğer hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁵ Özellikle kombine veya sadece estrogen içeren oral kontraseptifler artmış adenom, kolestatik hasar, peliozis hepatit ve ilacı bağlı karaciğer hasarı ile ilişkili bulunmuştur.⁶ Oral kontraseptif kullanımı sonrası gelişen karaciğer hasarı daha çok estrogen komponenti ile ilişkilendirilmiş ve progesteron bileşeni ile ilgili hasar nadiren bildirilmiştir.⁷ Bizim vakamızda da Choudhary ve ark. çalışmasında olduğu gibi progesteron içeren ilaç kullanımından sonra karaciğer hasarı bildirilmiştir. Ancak yukarıdaki çalışmada konu olan norethisteronun aksine didrogesteronun herhangi bir androgenik ve estrogenik aktivitesi yoktur. Buna rağmen yine de karaciğer hasarı yapmış olması aslında karaciğer için güvenli olarak bilinen progesteronların da toksik karaciğer hasarı yapabileceğini düşündürmüştür.

Hepatotoksisite, ilaca bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağlı olarak tedavinin ilk haftalarında aniden gelişebilir. Karaciğer hasarı, ilaç çekildiğinde çözülür. Bununla birlikte, bizim vakamızda olduğu gibi devam eden terapi, hepatik yetmezliğe ilerleme konusunda önemli bir risk taşımaktadır. Her ne kadar randomize klinik çalışmalarda hiçbir farmakolojik tedavi uygun şekilde test edilmemiş olsa da kortikosteroidler, asetilsistein ve ursodeoksikolik asit tedavilerinin faydalı olabileceği belirtilmektedir.⁸ Bizim çalışmamızda da ilacın kesilmesi ve asetilsistein

tedavisi ile hastanın karaciğer enzimleri hızlı bir şekilde düzelmiştir.

Progesteron preparatlarının toksik hepatit yaptığı bilinmesine rağmen androjenik ve estrogenik aktivitesi olmayan ve özellikle Avrupa ülkelerinde sıklıkla kullanılan bir progesteron preparatı olan didrogesteron bağlı hepatit nadir görülen bir durumdur. Bu nedenle bu ilaç kullanımında sarılık ve idrar renginde koyulaşma gibi semptomları olan hastalarda ilacın indüklediği toksik hepatit akla gelmelidir.

KAYNAKÇA

1. Coelingh Bennink HJ, Boerrigter PJ. Use of dydrogesterone as a progestogen for oral contraception. *Steroids*. 2003;68(10-13):927-929.
2. Altintaş E, Oęuz D, Kaçar S, Ozderin Y, Sezgin O, Zengin NI. Dydrogesterone-induced hepatitis and autoimmune hemolytic anemia. *Turk J Gastroenterol*. 2004;15(1):49-52.
3. Franco Hidalgo S, Prieto de Paula JM, Salado Valdivieso I. Toxic hepatitis associated with the use of medroxyprogesterone. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32(1):72-73.
4. Arıcı S. Toksik Hepatit. *Pamukkale Tıp Dergisi*. 2008;1(2):113-119.
5. Chitturi S, Farrell G.C. Drug Induced Liver Injury. In Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. *Schiff's Diseases of Liver*. 10th ed. United States: John Wiley and Sons, Inc; 2011:923-1003.
6. Hee L, Kettner LO, Vejtorp M. Continuous use of oral contraceptives: an overview of effects and side-effects. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(2):125-136.
7. Choudhary NS, Bodh V, Chaudhari S, Saraf N, Saigal S. Norethisterone Related Drug Induced Liver Injury: A Series of 3 Cases. *J Clin Exp Hepatol*. 2017;7(3):266-268.
8. Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, ve ark. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):58.