

Verapamil'e Bağlı Kronik Hepatokanaliküler Tip İntrahepatik Kolestaz Olgusu

Dr. Cem ŞAHAN¹, Dr. M. Hulusi ATMACA¹, Dr. Melda DİLEK¹,
Dr. Tanja ÜÇER¹, Dr. İlkser AKPOLAT², Dr. Bedri KANDEMİR²

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıklar¹ ve Patoloji Anabilim Dalı²,
SAMSUN

- ✓ Kolestatik karaciğer hastalığı çeşitli etyolojilerin sonucu oluşan safra akımı bozukluklarıyla ortaya çıkar. Birçok ilacın kolestaz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Klinik ve patolojik görünümüne göre kolestaz; "kanaliküler" ve "hepatokanaliküler" veya "ek-sudatif" kolestaz olarak sınıflandırılır. Birçok ilaç ya portal ya da lobüler inflamatuvar kolestaza yol açarlar, bu ilaçlar; klorpromazin, eritromisin, kaptopril, trimetoprim-sulfametaksazol, amoksisilin/klavulanik asit, imipramin, metimazol, oral sülfanüreler ve diğer bir çok ilacı kapsar. Sorumlu mekanizma sıklıkla bilinmez. Verapamil'e bağlı hepatotoksisite çok nadirdir ve en yeni bilgilerimize göre sadece 11 vaka bildirilmiştir. Biz 67 yaşında, koroner arter hastalığı nedeniyle verapamil (120 mg/gün) kullanan bir erkek hastada kolestatik karaciğer hastalığı geliştiğini rapor ediyoruz.

Anahtar kelimeler: Verapamil, intrahepatik kolestaz, hepatotoksisite

- ✓ **Chronic Hepatocanalicular Intrahepatic Cholestasis due to Verpamil (A Case Report)**
Cholestatic liver diseases arise as disorders of bile flow resulting from diverse etiologies. Many drugs have been reported to be associated with cholestasis. The clinical and pathologic presentation of cholestasis has been divided into "canalicular" and "hepatocanalicular" or "exudative" cholestasis. Many drugs produce inflammatory cholestasis either lobular or portal, including chlorpromazine, erythromycin, captopril, trimethoprim-sulfamethoxazole, amoxicillin/clavulanic acid, imipramine, methimazole, the oral sulfonyleurea and many others. The mechanism involved generally is unknown. Hepatotoxicity due to verapamil is very rare and to the best of our knowledge only 11 cases have been reported. We report a 67 year old man developed cholestatic liver injury with verapamil (120 mg/day) for coronary artery disease.

Key words: Verapamil, intrahepatic cholestasis, hepatotoxicity

GİRİŞ

İlaça bağlı hepatotoksisite çok yaygın karşılaşılan bir durumdur⁽¹⁾. Reçete edilen ilaçların çoğunun bu potansiyeli mevcuttur. İlaçlar; akut hepatit, kronik hepatit, vasküler lezyonlar, kolestaz, steatoz gibi bir çok hepatik patolojilere neden olabilirler. Ancak ilaca bağlı kronik kolestaz sık karşılaşılan bir durum değildir. Bununla birlikte kronik kolestaz yapabilen 30'a yakın ilaç bildirilmiştir⁽²⁻⁴⁾.

Biz de bu olgu sunumunda, verapamile bağlı kronik hepatokanaliküler tip intrahepatik kolestaz tanısı alan 67 yaşındaki bir erkek hastamızı sunuyoruz.

OLGU BİLDİRİMİ

67 yaşında, 1 yıldır koroner arter hastalığı nedeniyle izlenen erkek hastanın başvurudan 3 ay önce ani başlayan göğüs ağrısı olmuş ve unstable angina pectoris tanısı ile izlenmiş. Hastaya daha önce kul-

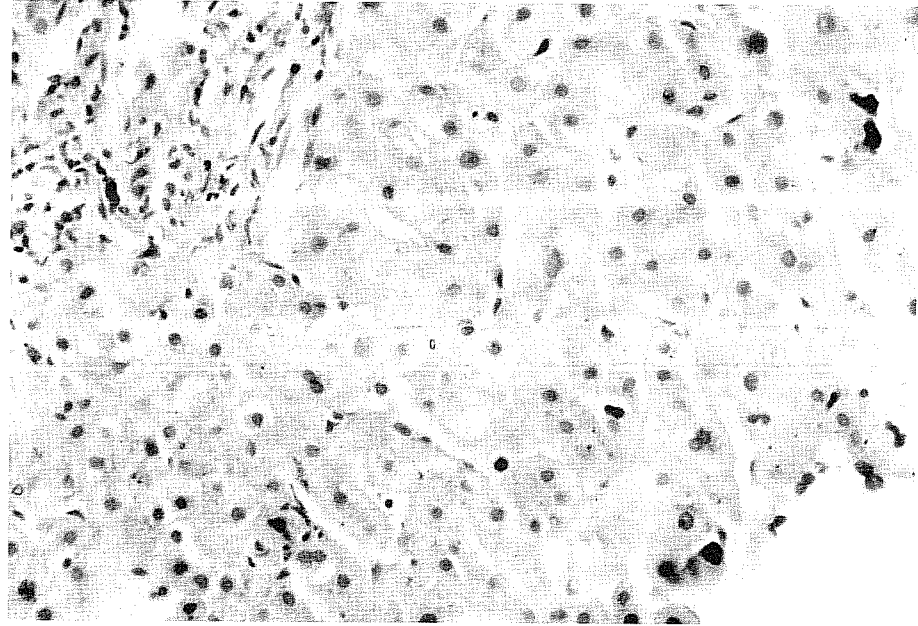
landığı ilaçlara ek olarak (isosorbid mononitrat, asetil salisilik asit) 120 mg/gün ve verapamil başlanmış. Başvurudan 1 ay önce hastada sarılık ve kaşıntı başlamış. Bu süre içinde şikayetlerinde gerileme olmayan hasta servisimize kabul edildi.

Hastanın özgeçmişinde 1 yıldır var olan koroner arter hastalığı dışında bir özellik yoktu. Fizik muayenesinde; kan basıncı 120/90 mmHg , kalp hızı 58/dakika, skleralar ikterik ve yanaklarda telanjiektazi mevcuttu. Traube açık, karaciğer ve dalak ele gelmiyordu. Palmar eritem, tenar ve hipotenar atrofi yoktu.

Laboratuvar incelemesinde; hemogram normaldi, idrar tahlilinde 2 pozitif bilirubin dışında bir özellik yoktu. Serum biyokimyasında; total bilirubin 6.6 mg/dl, direkt bilirubin 5.5 mg/dl, ALT: 55 U/L, AST: 49 U/L, ALP (Alkalen fosfataz): 1140 U/L, GGT:172 U/L ve kolesterol 304 mg/dl idi. Hepatit A, B, C ve D ayrıca Herpes simplex, Sitomegalovirüs ve Toksoplazma virüs-

larına ait serolojik göstergeler negatifti. AMA (anti-mitokondriyal antikor), p-ANCA (perinükleer -antinötrofil stoplazmik antikorlar), Anti -LKM (liver-kidney mikrozomal antikorları), ANA (antinükleer antikorlar) ve Anti DNA antikorları negatifti. Serum immünglobulin ve C₃, C₄ kompleman düzeyleri normaldi. Primer sklerozan kolanjit için yapılan HLA çalışması negatifti. Batın sonografisinde; karaciğer parankim ekosu, boyutları, intrahepatik safra yolları, safra kesesi, dalak, her iki böbrek ve paraaortik alan normal değerlendirildi. Manyetik rezonans kolanjiyografi ve tüm batın tomografisinde, intrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarına ait bir patoloji tespit edilmedi. Yapılan karaciğer biyopsisi kolestatik hepatit ile uyumlu olarak rapor edildi (şekil 1). Üst endoskopisinde portal hipertansiyonu destekleyen bir bulgu saptanmadı.

Hasta bu sonuçlarla "intrahepatik kolestaz" olarak kabul edildi. İntrahepatik kolestazın nedeni olarak verapamil düşünüldü.

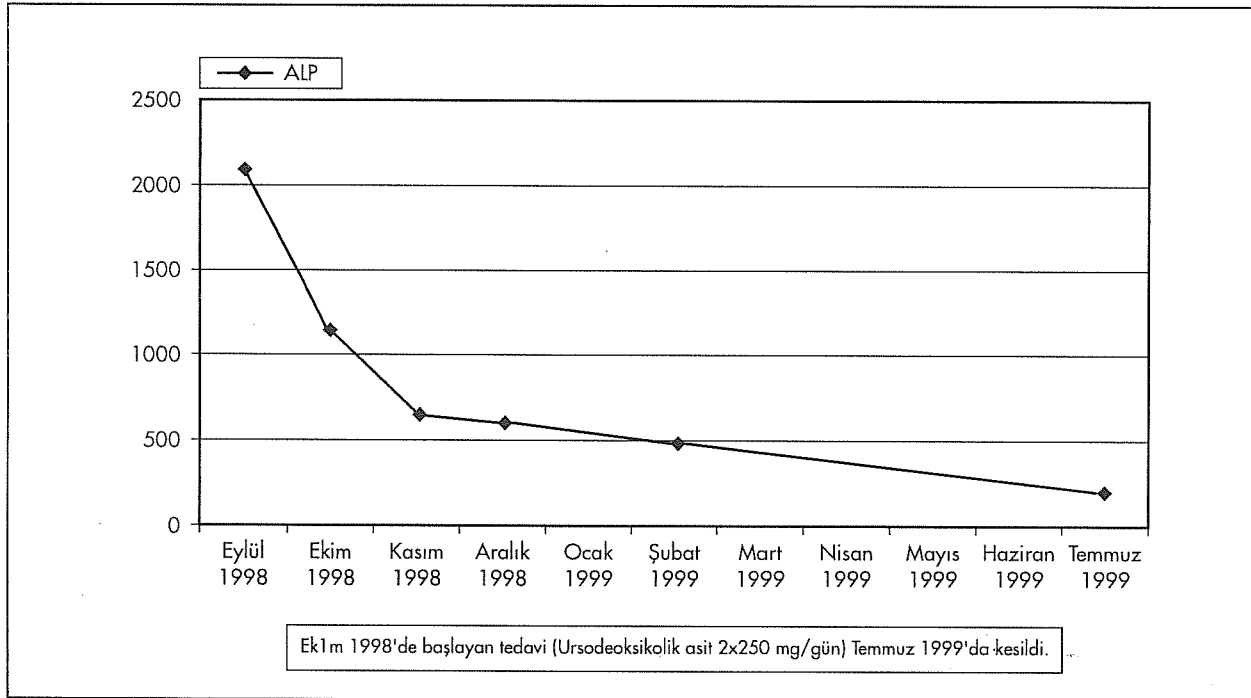


Şekil 1. HE x 400 Safra tıkaçları ve portal alanda mikst tipte hücre infiltrasyonu.

Ursodeoksikolik asit 2x250 mg/gün başlandı. 10 aylık takibi sonucu serum alkaleen fosfataz, serum bilirubin, kolesterol düzeyleri normale döndü ve ursodeoksikolik asit tedavisi kesildi. Tedavisiz izlenen hastanın 6 ay sonraki kan biyokimyasında; ALP: 900 U/L, GGT: 200 U/L, ALT: 60 U/L, AST: 49 U/L olarak ölçüldü. Bu durum bize benign rekküren intrahepatik kolestaz (BRIC)'in olası tanıda yer alabileceğini düşündürmekle beraber, aile anamnezinin olmaması, söz konusu hastalığa özgü sık epizotların olmaması ve bu epizotların BRIC için alışılmış olan ergenlik çağında başlama özelliğinin bizim hastamızda mevcut olmaması bu tanıdan uzaklaşmamızı sağladı. Hastanın hastaneye kabulünde ve tedavi aldığı süre boyunca serum ALP düzeyleri şekil 2'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Karaciğer tüm ilaçların ve yabancı maddelerin metabolik atılımında çok önemli bir role sahip olduğundan ilaca bağlı karaciğer hasarı hemen hemen tüm tedavi politikalarının potansiyel bir komplikasyonu olabilir^(1,2). İlaça bağlı kolestaz da bu potansiyel risklerden birisidir. Hospitalize hastalarda ilaca bağlı sarılık oluşma sıklığı %2-5 arasında tahmin edilmektedir^(5,6). İlaça bağlı kolestazın kanaliküler ve hepatokanaliküler (eksüdatif) olmak üzere iki tipi vardır. Kanaliküler tip daha çok ilaç alımından sonra erken veya geç başlangıçlı olabilen, ağrı, ateş ve anoreksinin genelde eşlik etmediği, %100 kaşıntının olduğu ve eozinofilinin bulunmadığı bir kolestaz tipidir. İlacın alımı ile birlikte ilk 5 hafta içinde kendini gösteren hepatokanaliküler (eksüdatif) tipteki kolestazda



Şekil 2. Vakanın serum alkaleen fosfataz (ALP) düzeylerinin seyri.

%40-80 oranında ağrı, ateş ve anoreksi görülürken, kaşıntı hastaların %50'inde bulunur. Eozinofili ise %40-70 oranında görülür. Karaciğer biyopsisi iki tipin ayrımı için gereklidir.

Kolestaza neden olan bir çok ilaçtan önemli olanları tablo I'de gösterilmiştir⁽⁷⁾.

Gebeliğin intrahepatik kolestazı ve oral kontraseptif kullanımına bağlı kolestaz sık görüldüğünden östrojene bağlı kolestaz çok iyi incelenmiştir. Östrojenler; Na-K-ATP'az aktivitesini süprese edip safra akımını engelleyerek, hücreler arası permeabilityyi artırarak, perikanaliküler mikrofilamentlerin kontraksiyon yeteneğini bozarak ve taurokolik asit tutulum (uptake)'unu azaltarak kolestaza neden olurlar^(8,9). Daha çok kanaliküler tip bir kolestaza neden olurlar.

17-alkali steroidler doza bağımlı olarak

Tablo I. Kolestaza Neden Olan İlaçlar.

Kardiyovasküler	Disopiramid β-blokerler ACE inhibitörleri Tiklodipin
Antimikrobiyaller	Amoksisilin Eritromisin Etambutol Antifungaller
Endokrin	Sulfonilüre Klofibrat Östrojen Tamoksifen Androjenler
Gastrointestinal	H ₂ blokerler Penisillamin
İmmünesupresifler	Siklosporin A Altın tuzları
Psikiyatrik	Trisiklik antidepresanlar Fenotiazinler

genellikle geçici kolestaza neden olurlar⁽¹⁰⁾. Az vakada kolestaz kalıcıdır⁽¹¹⁾. Hayvan modellerinde metiltesteron safra tutulum (uptake)'unu, safra akımını, bilirubin ve taurokolat atılımını azaltır^(12,13).

Siklosporin'e bağlı oluşan kolestaz sıklığı %10-86 arasında değişir. Serum safra asidi ve bilirubin seviyelerinin yükselmesi ile karakterizedir. Hayvan çalışmalarında siklosporin'in ATP'ye bağlı taurokolat transporter sistemine ve kanaliküler multispesifik organik anyon transporter sistemine (cMOAT) direkt etkisi gösterilmiştir⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Klorpromazin ise hepatokanaliküler tip kolestaz yapan en önemli ilaçtır. Kolestaz yapma insidansı %1-2 arasındadır. Kolestaz genellikle ilk 5 gün içinde gelişmeye başlar ve 5 haftaya kadar uzayabilir.

İlaça bağlı kronik kolestaz nadirdir. Fakat kronik kolestaz yapan 30'a yakın ilaç bildirilmiştir (Tablo II),⁽²⁻⁴⁾. Klorpromazin hepatitinin %7'si, eritromisine bağlı kolestazın %5'i kronik kolestaza neden olabilir.

Literatür incelememizde verapamil'e bağlı

Tablo II. Kronik Kolestaza Neden Olan İlaçlar.

Sık neden olanlar	Klorpromazin Flukloksasilin Arsenik deriveleri Aįmalin
Nadir neden olanlar	Amitriptilin Karbamazepin Simetidin Siproheptadin Doksisilin Eritromisin Haloperidol Tetrasiklin Tiklodipin Trimetpprim-sulfometaksazol Tiopronin

kronik hepatokanaliküler tip intrahepatik kolestatik vakasına rastlamadık. Vakamız literatürde verapamil'e bağlı hepatokanaliküler tip kolestatik kronikleştiği ilk vakadır. Odeh ve ark. 1998'de arteriyel hipertansiyon nedeniyle günde 240 mg verapamil alan 54 yaşında bir kadın hastada tedaviyi takiben kaşıntı ve kolestatik karaciğer hasarı rapor ettiler⁽¹⁷⁾. Verapamil'e bağlı hepatotoksiste daha çok sitolitik akut hepatit şeklindedir. Ayrıca ilacı alanların % 17'sinde de geçici karaciğer enzim yükseklikleri bildirilmiştir⁽¹⁸⁾.

Sonuç olarak, intrahepatik kolestatik etyolojisinde immünolojik (primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, sarkoidoz, otoimmün kolanjiyopati), infeksiyöz, idiyopatik yetişkin duktopenisi, benign rekkürent intrahepatik kolestatik, metabolik (gebeliğin intrahepatik kolestatik, kistik fibroz) nedenlerle birlikte ilaçlar da rol oynayabilir. Bu açıdan verapamil de diğer nedenlere bağlanmayan kronik hepatokanaliküler tip kolestatik etyolojiden sorumlu olabilir.

Geliş tarihi : 28.09.2000

Yayına kabul tarihi : 18.12.2000

Yazışma adresi:

Dr. Cem ŞAHAN

Lıman Mah. Ozan Sok. No. 13 D. 12

SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Zimmerman HJ, Maddret WC. Toxic and drug-induced hepatitis. In: Schiff L, Schiff ER, eds. Disease of the liver. Philadelphia, J B Lippincott 1993.
2. Farrell GC. Drug-induced liver disease. Edinburg, Churchill Livingstone, 1994.
3. Samarasinghe DA, George J, Farrell GC. Drug-induced liver disease. In Gitnick, G (ed). Current Hepatology Vo 14. Chicago, Mosby-Year Book Medical Publishers, 1994.
4. Larrey D, Erlinger S. Drug-induced cholestasis. Bailliere's Clin. Gastroenterol 1988; 2: 423-429.
5. Koff RS, Gardner R, Harinasuata V. Profile of hyperbilirubinemia in three hospital populations. Clin Res 1970; 18: 680.
6. Zimmerman HJ, Lewis JH. Drug-induced cholestasis. Medical Toxicology 1987; 2: 112-160.
7. James M, MC Gill MD, Ann P. Cholestatic Liver Diseases in Adults. The Am J of Gastroenterol 1998; 5: 684-691.
8. Berr F, Simon FR, Reichen J. Ethinyl estradiol impairs bile salt uptake and NaK-pump function of rat hepatocytes. Am J Physiol 1984; 247: 437-443.
9. Simon FR, Fortune J, Iwahashi M, et al. Ethinyl estradiol cholestasis involves alterations in expression of liver sinusoidal transporters. Am J Physiol 1996; 271: 1043-1052.
10. Adlecreutz H, Tenhunen R. Some aspects of the interaction between natural and synthetic female sex hormones and the liver. Am J Med 1970; 49: 630-648.
11. Guber GA, Wilkerson JA. Biliary cirrhosis following the administration of methyltestosterone. JAMA 1968; 204: 168-171.
12. Arias IM. Effect of a plant acid and certain anabolic steroids on the hepatic metabolism of bilirubin and BSP. Ann New York Acad Sci 1963; 104: 1014-1025.
13. Schwarz LR, Schwenk M, Pfaff E, et al. Cholestatic steroid hormones inhibit taurocholate uptake in to isolated rat hepatocytes. Biochem Pharmacol 1977; 26: 2433-2437.
14. Kadmon M, Klunemann C, Bohme M, et al. Inhibition by cyclosporin A of Adenosine triphosphate-dependent transport from the hepatocyte into bile. Gastroenterology 1993; 104: 1507-1514.
15. Moseley RH, Johnson TR, Morrisette JM. Inhibition of bile acid transport by cyclosporin A in rat liver plasma membrane vesicles. J Pharmacol Exp Thera 1990; 253: 974-980.
16. Stone BG, Udani M, Sanghor A, et al. Cyclosporin A-induced cholestasis. The mechanism in a rat model. Gastroenterology 1987; 93: 344-351.
17. Odeh M, Oliven A. Verapamil-associated liver injury. Harefuah 1998; 134: 36-37.
18. Nash DT. Possible hepatitis from verapamil. N Engl J Med 1982; 306: 612-613.

