

OLGU SUNUMU

RİSPERİDON KULLANIMINA BAĞLI ORTAYA ÇIKAN AKUT TOKSİK HEPATİT: OLGU SUNUMU

ACUTE TOXIC HEPATITIS DUE TO RISPERIDONE USE: CASE REPORT

¹Nermin Gündüz, ²Celaleddin Turgut

ÖZ

İlaça bağlı karaciğer hasarı, hafif biyokimyasal değişikliklerden akut karaciğer yetmezliğine kadar uzanan klinik bir durumdur. Hepatik yan etkilerden sorumlu ilaçların %16'sı nöropsikiyatrik ilaçlardır. Risperidon psikotik bozukluk ve duygudurum bozukluklarının tedavisinde sıklıkla kullanılan, serotonin tip 2 (5HT2) ve dopamin tip 2 (D2) almaçları üzerine antagonistik etki gösteren ikinci kuşak antipsikotiktir. Risperidon tedavisi sırasında KC enzimlerindeki yükselme prevalansı %0,1-1 olarak bildirilmiştir. Risperidon tedavisi alan hastalarda görülen hepatik yan etkilerin ciddiyeti ve sıklığı daha az olmasına rağmen risperidona bağlı nadiren karaciğer hasarları bildirilmiştir. Biz bu yazıda Bipolar Bozukluk tanılı genç bir kadın hastada risperidon tedavisi sonrası gelişen akut toksik hepatit vakasını paylaşmayı değer bulduk.

Anahtar sözcükler: Risperidon, toksik hepatit, antipsikotik, hepatit

ABSTRACT

Drug-induced liver damage is a clinical condition ranging from mild biochemical changes to acute liver failure. 16% of drugs responsible for hepatic side effects are neuropsychiatric drugs. Risperidone is a second-generation antipsychotic with antagonistic effect on serotonin type 2 (5HT2) and dopamine type 2 (D2) receptors, which is frequently used in the treatment of psychotic disorders and mood disorders. The prevalence of elevation of liver enzymes during risperidone treatment has been reported to be in the prevalence rates of 0.1-1%. Although hepatic side effects observed in patients treated with risperidone are less severe and less frequent, liver damage due to risperidone is rarely reported. In this case report, we aimed to present acute toxic hepatitis after treatment with risperidone in a young female patient with Bipolar Disorder.

Keywords: Risperidone, toxic hepatitis, antipsychotic, hepatitis

Giriş

İlaça bağlı karaciğer hasarı (İBKH), hafif biyokimyasal değişikliklerden akut karaciğer yetmezliğine kadar uzanan klinik bir durumdur. İBKH, 'Hepatoselüler (baskın olarak alanin aminotransferaz-ALT yükselmesi), kolestatik (baskın olarak alkalen fosfataz-ALP yükselmesi) veya karışık karaciğer hasarı (ALT ve ALP yükselmesi)' olarak 3 çeşit tanımlanmıştır¹. Doğrudan karaciğer hasarı (idiyosenkratik metabolik mekanizma) öngörülebilir, doz bağımlı, kişiden bağımsız ve tedaviden kısa süre sonra ortaya çıkar. İmmunoalerjik idiosenkratik İBKH ise öngörülemeyen, doz bağımsız, kişiye bağımlı, immün aracılı hipersensitivite reaksiyonudur².

Hepatik yan etkilerden sorumlu yaklaşık 1000 ilacın %16'sı nöropsikiyatrik ilaçlardır. Antipsikotik ilaçlarla ilişkili hepatotoksite sıklıkla klorpromazin gibi fenotiyazin grubu antipsikotiklerle ilişkili olmakla birlikte fenotiyazin dışı antipsikotikler de sorumlu tutulmaktadır. Atipik antipsikotik ilaçlar genellikle iyi tolere edilir. Atipik antipsikotik ilaçlara bağlı hepatik yan etki sıklığı düşüktür³.

Risperidon psikotik bozukluk ve duygudurum bozukluklarının tedavisinde sıklıkla kullanılan, serotonin tip 2 (5HT2) ve dopamin tip 2 (D2) almaçları üzerine antagonistik etki gösteren ikinci kuşak antipsikotiktir⁴. Karaciğerde CYP2D6 enzimi aracılığıyla ana aktif metaboliti 9-hidroksirisperidona metabolize olur⁵. Risperidon tedavisi gören hastalarda karaciğer enzimlerindeki yükselme insidansı %0,1-1 olarak bildirilmiştir⁶. Fenotiyazinlere göre risperidon tedavisi alan hastalarda görülen hepatik yan etkilerin ciddiyeti ve sıklığı daha

az olmasına rağmen risperidona bağlı nadiren karaciğer hasarları bildirilmiştir^{7,8}.

Biz bu yazıda genç bir kadın hastada Bipolar Duygudurum Bozukluğu, psikotik nitelikte ilk manik atak tanısının konulması ve 15 gün süreyle risperidon 2 mg/gün tedavisinin kullanılması sonrası gelişen akut toksik hepatit vakasında tedavi yönetimini paylaşmayı değer bulduk.

Olgu Sunumu

Yirmibir yaşında kadın hasta acil serviste değerlendirildi. Hastanın ailesi ve kendisinden alınan anamnezde başvuru şikayetlerinin uyku ihtiyacında azalma, hareketlilik artışı, geceleri evden çıkıp gitme, anlamsız konuşma, gülme ve ara ara küfür etme, aileye yönelik şüphencilik, sinirlilik, zaman zaman etrafa zarar verme ve cinsel istekte artış, cinsel içerikli konuşmalar olduğu öğrenildi. Hastanın tarafımıza başvurudan yaklaşık 15 gün önce benzeri şikayetlerle Ankara'da yatışının olduğu, hastaya Bipolar Bozukluk manik epizod psikotik özellikli tanısının konulduğu, tedavi olarak risperidon 2 mg/gün tedavisinin başlandığı öğrenildi. Hastanın ailesinin Kars'ta oturması nedeni ile yatışının 10. gününde tedavi reddi ile taburculuğunun yapılmış olduğu, hastanın şikayetlerinde anlamlı bir gerileme olmaması nedeni ile kurumumuz acil servisine başvurduğu bilgisi edinildi. Yapılan ilk değerlendirilmede hastanın halsizlik, bitkinlik ve bulantı, kusma, karın ağrısı gibi gastrointestinal yakınmaları mevcuttu. Fizik muayenesinde sarılığı yoktu. Alkol, sigara, yasadışı madde ve bitkisel ürünler kullanma-

¹Dumlupınar Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Evliya Çelebi Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri
Kliniği,
Kütahya, Türkiye
²Kahramanmaraş Göksun Devlet
Hastanesi,
Psikiyatri Kliniği,
Kahramanmaraş, Türkiye

Geliş Tarihi
14.12.2017

Kabul Tarihi
02.05.2018

Sorumlu Yazar
Nermin Gündüz

Dumlupınar Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Evliya Çelebi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Psikiyatri Kliniği,
Kütahya, Türkiye

E-posta
ngunduz2798@hotmail.com

diği ve kan transfüzyonu almadığı bildirildi. Hastanın ayrıca ek herhangi bir ilaç kullanımı yoktu. Genel tıbbi duruma bağlı duygudurum bozukluğunun dışlanması amacı ile Tam Kan Sayımı, Karaciğer Fonksiyon Testleri (KCFT), Böbrek Fonksiyon Testleri, Tiroid Fonksiyon Testleri, beta HCG, vitamin B12 düzeyi istendi. Serum AST düzeyi 137 IU/L (normal<38 IU/L), ALT düzeyi 356 IU/L (normal<41 IU/L), GGT düzeyi 58 U/L (normal<61 U/L), LDH düzeyi 250 U/L (normal<222 U/L), Total Bilirubin 1,71 g/dl (normal<1,4 g/dl), Direkt Bilirubin 0,66 mg/dl (normal<0,5 mg/dl) ve İndirekt Bilirubin düzeyi 1,1 mg/dl (normal<1 mg/dl) idi. İstenen diğer parametreler normal saptandı. Hastadan dahiliye konsültasyonu istendi. Yapılan Tüm Batın Ultrasonografisinde biliyer kanal dilatasyonu, hepatomegali, asit ve splenomegali saptanmadı. Kranial Bilgisayarlı Tomografi görüntülemesi normal olarak değerlendirildi. Hastanın ilaç kullanımı öncesi hemogram ve KCFT değerlerinin normal sınırlarda olduğu görüldü. Hastada ilaca bağlı (risperidon 2 mg/gün) akut toksik hepatit düşünüldü. Hastadaki mevcut hepatik yan etki Naranjo skalasına göre 6 puan (kuvvetle muhtemel) olarak değerlendirildi⁹. Hastanın servisimize yatışı yapılarak risperidon 2 mg/gün tedavisi kesildi. Mevcut şikayetlerine yönelik haloperidol 10 mg amp 1x2 kas içi (Kİ), biperiden 5 mg/ml amp 1x1 Kİ; uyku ihtiyacında azalma şikayetine yönelik ise lorazepam 2,5 mg/gün başlandı. Hastanın yatışı sırasında elektif koşullarda istenen seroloji testleri ile viral hepatit (hepatit B, C, HIV, Epstein Barr Virus, Sitomegalovirus, Herpes Simpleks Virus) dışlandı. Yatışı sırasında KCFT sık aralıklı takibi yapıldı. Yatışının 3. gününde parenteral tedavi kesilip oral amisulpirid 200 mg/gün başlanıp takiplerde 400 mg/gün dozuna çıkıldı. Hastanın mevcut ruhsal şikayetlerinde ve KCFT yüksekliğinde gerileme (AST 55 IU/L, ALT 66 IU/L, Total Bilirubin 0,91g/dl, Direkt Bilirubin 0,76 mg/dl, İndirekt Bilirubin 1,35 mg/dl, GGT 30 U/L) olması üzerine hasta, babası refakatinde taburcu edildi. Hastanın halen ayakta poliklinik takipleri devam etmektedir.

Tartışma

Biz bu vaka bildiriminde risperidon tedavisinin 15. gününde ortaya çıkan akut toksik hepatit vakasını sunduk. Literatürü incelediğimizde vakamıza benzer şekilde sunulmuş az sayıda vaka olduğunu gördük⁷⁻⁹. İBKH'nın tanısı ise anamnez, şüpheli ilacın karaciğer hasarına neden olma ihtimalinin göz önünde bulundurulması ve diğer hepatik hastalıkların dışlanmasıyla klinik olarak konur¹. Ayrıca hastanın ilaca maruziyeti öncesi değerler, klinik ve laboratuvar bulguları ve ilacın kesilmesi sonrasında gerileme olması gibi faktörlerle belirlenir¹¹. Sunduğumuz vakada risperidon tedavisi öncesi normal KCFT düzeyleri, risperidon tedavisiyle normal sınırların üstünde KCFT düzeyleri, risperidon tedavisinin kesilmesiyle hızlıca normale dönen KCFT düzeyleri olması ve karaciğer hasarına yola açabilecek diğer nedenlerin yokluğu nedeniyle risperidon tedavisi ve karaciğer hasarı arasında bu ilişkiyi kurduk. Vakanın risperidon tedavisi başlanması ve sonlandırılması sonrasındaki KCFT düzeyleri Çizelge 1'de sunuldu.

Çizelge 1. Hastanın izlem sırasındaki KCFT değerleri

| Tarih | AST (IU/L) | ALT (IU/L) | Total Bilirubin (g/dl) | Direkt Bilirubin (mg/dl) | İndirekt Bilirubin (mg/dl) | GGT (U/L) |
|----------------------|------------|------------|------------------------|--------------------------|----------------------------|-----------|
| Normal Değer Aralığı | 1-38 | 1-41 | 0-1,4 | 0-0,5 | 0,3-1 | 5-61 |
| Tedavi Öncesi | 30 | 21 | 0,28 | 0,10 | | 50 |
| 1. gün | 137 ↑ | 356 ↑ | 1,71 ↑ | 0,66 ↑ | 1,1 ↑ | 58 ↑ |
| 2. gün | 80 ↑ | 245 ↑ | 1,5 ↑ | 0,49 (N) | 1,01 ↑ | 47 (N) |
| 7. gün | 30 (N) | 79 ↑ | 0,9 (N) | 0,36 (N) | 0,54 (N) | 33 (N) |
| 9. gün | 24 (N) | 53 ↑ | 1,39 ↑ | 0,51 ↑ | 0,88 (N) | 31 (N) |
| 17. gün | 55 ↑ | 66 ↑ | 0,91 (N) | 0,32 (N) | 0,59 (N) | 26 (N) |
| 25. gün | 26 (N) | 61 ↑ | 2,11 ↑ | 0,76 ↑ | 1,35 ↑ | 30 (N) |
| 40. gün | 17 (N) | 19 (N) | 0,9 (N) | 0,34 (N) | 0,56 (N) | 36 (N) |

Karaciğer reaksiyonlarının çoğunluğu idiyosenkratik olup çoğunlukla ilaç alındıktan sonra 5-90 gün içinde ortaya çıkmaktadır¹. Bizim sunduğumuz vakada literatüre uyumlu şekilde risperidon 2 mg/gün tedavisinin 15. gününde ortaya çıkmıştır.

Hepatoselüler tipte İBKH'da serum ALP düzeyleri normal ya da minimal artmış olurken serum ALT düzeyi belirgin olarak yükselir¹. Vakamızda serum ALP düzeyi normal iken AST ve ALT düzeylerinde belirgin artış gözlenmiştir. Bu yönüyle hepatoselüler tipte İBKH'nı düşündürmektedir. Fizik muayenesinde ateş, döküntü olmaması ve tam kan sayımında eozinofili gözlenmemesi ise idiyosenkratik metabolik mekanizma ile oluşan karaciğer hasarını düşündürmektedir^{2,10}.

Risperidonun ve metaboliti 9 hidroksirisperidonun CYP2D6 genetik polimorfizmi nedeniyle plazma konsantrasyonları arasında bireyler arası farklılıklar olabilmektedir. Bireyler arası dozlardaki farklılıklar ilaç yan etkisiyle ilişkili olabilir. Ek olarak CYP2D6 genetik polimorfizmi ve plazma risperidon ve hidroksirisperidon düzeylerinin değerlendirilmesi yan etki potansiyelini azaltabilir^{5,12}.

Risperidonun kesilmesiyle vakanın mevcut şikayetlerini yatıştırmaya yönelik parenteral haloperidol tedavisi ve lorazepam tedavisi başlandı. Lorazepam hepatik glukuronidasyon ile biyotransformasyona uğrayan benzodiazepin grubu anksiyolitiklerdir. Glukuronidasyon süreci yaş ve karaciğer hastalıklarından minimal etkilenir¹³. Lorazepamı, karaciğer hastalıklarında kullanılabilmesi nedeniyle hastanın sedatize edilmesi ve uyku döngüsünün düzenlenmesi amacıyla tercih ettik. Hastanın şikayetleri yatıştıktan sonra haloperidol tedavisi kesilerek amisulpirid tedavisine başlandı. Amisulpirid karaciğerden birincil olarak metabolize olmayan tek atipik antipsikotiktir. Bu durum karaciğer fonksiyon bozukluklarında amisulpiridin tercih edilmesini sağlar¹⁴. Ayrıca amisulpiridin akut manide kullanımının faydalı olabileceği de bildirilmiştir¹⁵. Vakamızda amisulpirid tedavisiyle ayakta takibi yapılan hastanın KCFT düzeyi normale indi. Hastanın psikiyatrik ve gastrointestinal yakınmaları geriledi.

Risperidon sıklıkla kullanılan bir atipik antipsikotiktir. Bu vaka KCFT'nin tedavi öncesinde ve tedaviye başlandıktan sonra belli aralıklarla yapılmasının önemini hatırlatması bakımından değerlidir. Ayrıca İBKH oluşması durumunda hızlı bir şekilde ilacın kesilmesi ve tedavide karaciğer hastalıklarında daha gü-

venli olan ilaç tedavilerinin (lorazepam, amisulpirid) tercihlerini göz önünde bulundurulması açısından faydalı olabilir.

Kaynaklar

- Hussaini SH, Farrington EA. Idiosyncratic drug-induced liver injury: An overview. *Expert Opin Drug Saf*. 2007; 6(6):673–684.
- Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. 2005; 129(2):512–521.
- Dumortier G, Cabaret W, Stamatidis L, et al. Hepatic tolerance of atypical antipsychotic drugs. *Encephale*. 2002; 28(6 Pt 1):542–551.
- Janssen PA, Niemegeers CJ, Awouters F, et al. Pharmacology of risperidone (R64766), a new antipsychotic with serotonin-2 and dopamine-D2 antagonistic properties. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988; 244(2):685–693.
- Fang J, Bourin M, Baker GB. Metabolism of risperidone to 9-hydroxyrisperidone by human cytochromes P450 2D6 and 3A4. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 1999; 359(2):147–151.
- Mesotten F, Suy E, Pietquin M, et al. Therapeutic effect and safety of increasing doses of risperidone (R 64766) in psychotic patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 1989; 99(4):445–449.
- Kumra S, Herion D, Jacobsen LK, et al. Case study: risperidone-induced hepatotoxicity in pediatric patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997; 36(5):701–705.
- López-Torres E, Süveges Á, Peñas-Lledó EM, et al. Liver enzyme abnormalities during antipsychotic treatment: a case report of risperidone-associated hepatotoxicity. *Drug Metabol Drug Interact*. 2014; 29(2):123–126.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981; 30(2):239–245.
- Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov*. 2005; 4:489–499.
- Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute hepatitis. Harrison's principles of internal medicine. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD (Ed), New York. McGraw-Hill, 1994; 1458–1477.
- Berez R, Dorado P, De La Rubia A, et al. The role of cytochrome P450 enzymes in the metabolism of risperidone and its clinical relevance for drug interactions. *Curr Drug Targets*. 2004; 5(6):573–579.
- Peppers MP. Benzodiazepines for alcohol withdrawal in the elderly and in patients with liver disease. *Pharmacotherapy*. 1996; 16(1):49–58.
- Coulouvrat C, Dondey-Nouvel L. Safety of amisulpride (Soliant): a review of 11 clinical studies. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999; 14(4):209–218.
- Vieta E, Ros S, Goikolea JM, et al. An open-label study of amisulpride in the treatment of mania. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(5):575–578.