

## İlacı Bağlı Kolestatiz

Dr. Cem ŞAHAN, Dr. M. Hulusi ATMACA

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Kolestatik karaciğer hastalığı çeşitli etyolojilerin sonucu olarak safra akımı bozuklukları ile ortaya çıkar. Kolestatizaya yol açan birçok ilaç bildirilmiştir. Klinik ve patolojik görünümüne göre kolestatiz; "kanaliküler" ve "eksudatif" veya "hepatokanaliküler" kolestatiz olarak gruplandırılmıştır. İlacı bağli kolestatiz, klinik ve biyokimyasal olarak diğer hepatobilyer bozukluklara benzer. Kaşıntı, koyu idrar, açık renkli gayta ve sarılık kolestatizin kliniğini oluşturur. İlacı bağli kolestatiz çeşitli karaciğer biyopsisi anormallikleri ile birlikte dir. Kanaliküler kolestatiz, minimal portal inflamasyonlu sentrilobüler stazı hariç tutulursa minimal histolojik özelliklere sahiptir. Hepatokanaliküler kolestatiz, hepatosellüler nekroz ve lobüler kronik inflamasyonla birlikte olabilir. İlacı bağli kolestatizin tedavisi ilacın kesilmesidir. İlacı bağli kolestatizin semptomatik tedavisinde başarıyla kullanılabilen bir çok ajan bildirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Kolestatiz, ilacı bağli kolestatiz, oral kontraseptifler, klorpromazin

✓ **Drug-induced Cholestasis**

Cholestatic liver diseases arise as disorders of bile flow resulting from diverse etiologies. Many drugs have been reported to be associated with induction of cholestasis. The clinical and pathologic presentation of cholestasis has been divided into "canalicular" and "exudative" or "hepatocanalicular" cholestasis. The clinical and biochemical features of drug-induced cholestasis resemble those of several hepatobiliary disorders. The clinical syndrome of cholestasis is indicated by jaundice, pale stools, dark urine, and pruritis. Drug-induced cholestasis is associated with a variety of liver biopsy abnormalities. Canalicular cholestasis has minimal histologic features except for centrilobular bile stasis with minimal portal inflammation. Hepatocanalicular cholestasis may with hepatocellular necrosis and lobular chronic inflammation. Treatment of drug-induced cholestasis is to stop its administration. Several agents have been reported to be successful in symptomatic treatment of drug-induced cholestasis.

**Key words:** Cholestasis, drug-induced cholestasis, oral contraceptives, chlorpromazine

### İLACA BAĞLI KOLESTAZ

Kolestatik karaciğer hastalığı, hepatositlerden olan safra akımının duodenuma ulaşması fazında bir engelin ortaya çıkması ile oluşur. Kolestatik karaciğer hastalığının birçok nedeni vardır (Tablo I).

Zon 1 ve zon 3 hepatositler ayrı fonksiyonlara sahiptirler. Örneğin sitokrom p450 sistemi dominant olarak zon 3'te (perisentral) lokalize iken safra tuzu sekresyonu zon 1 ve zon 3'ten sağlanır. Golgi apparatusu, lizozomlar, mikrotübüller ve safra kanalikül

membranı "safra sekretuar apparatus"u oluştururlar. Bilyer sistemin ana fonksiyonu ise, kolanjiyositlerden safranin sekresyonu ve reabsorbsiyonunu düzenlemek ve duodenuma geçmeden önce safranin modifikasyonunu sağlamaktır<sup>(1)</sup>.

İntrahepatik biliyer sistem; ekstrahepatik biliyer kanallar, geniş safra kanalları (gözle seçilebilen) ve mikroskopla seçilebilen safra kanalları olarak 3 segmente bölünür. Küçük safra kanalları 4-5 kolanjiyositten oluşmuştur. Küçük safra kanalları 20-100 µm boyutla-

rındaki intralobüler kanallara bağlanır. Bu kanaliküller birleşerek safra duktuslarını oluşturur. Bunlara *kolanjiol* veya *Hering kanalikülleri* denir (şekil 1).

Tablo I. Kolestatik Karaciğer Hastalığının Nedenleri.

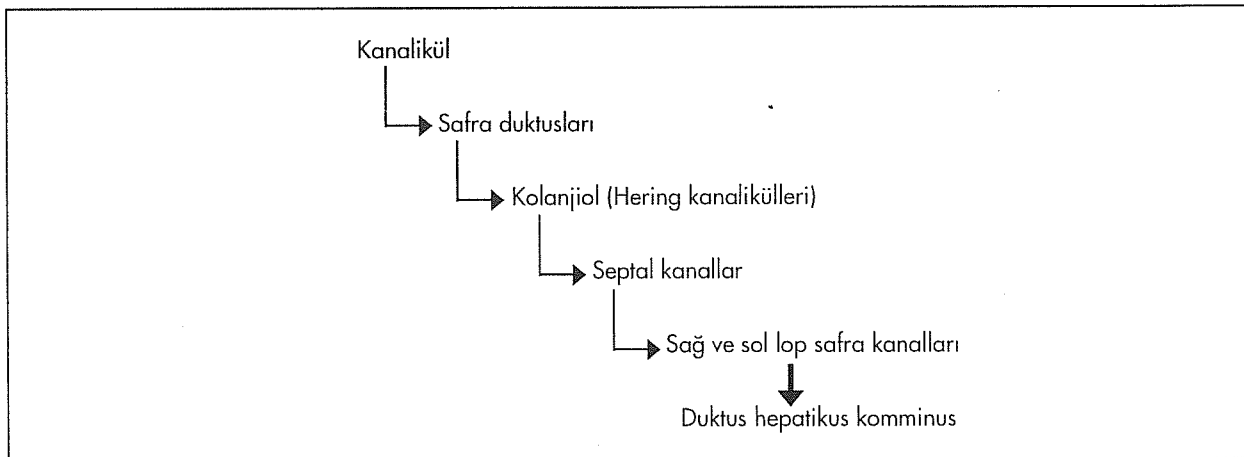
Metabolik	İlaça bağlı
	Total parenteral beslenme
	Gebeliğin intrahepatik kolestazi
	Kistik fibroz
İnfeksiyöz	AIDS
	CMV
	EBV
İmmünolojik	Primer biliyer siroz
	Otoimmün kolanjiyopati
	Sarkoidoz
	Graft-versus host reaksiyonu
	Karaciğer allograf rejeksiyon
İnfiltratif	Amiloidoz
	Lenfoma
Nedeni bilinmeyen	İdiyopatik adult duktopeni
	Benign rekurrent intrahepatik kolestaz

Bazolateral (sinozoidal) hepatosit membranından safra transportuna aracılık eden çeşitli transport proteinleri mevcuttur. 4 transport ailesi tanımlanmıştır. Bunlar; Na-taurokolat kotransport polipeptidi (NTCP), organik anyon transport polipeptidi (OATP), organik katyon taşıyıcısı (OCT) ve organik anyon taşıyıcılarıdır<sup>(2)</sup>.

Kolanjiyositler ise tüm karaciğer popülasyonunun yalnızca %3-5'ini kapsayan, insanlardaki safra akımının %40'ını gerçekleştiren hücrelerdir.  $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}$  değişim kanalları, klor kanalları ve su kanalları kolanjiyositlerdeki sekresyonu düzenlemede önemli rol alırlar<sup>(1)</sup>.

Bilhassa intrahepatik kolestaza neden olan hastalıkların ve ilaçların hepatosit ve kolanjiyosit membranlarındaki bu düzenleyici proteinlere direkt veya indirekt etkisi söz konusudur. Tablo II'de insanda bazı edinsel ve herediter hastalıklarda hepatosellüler transport sistemindeki değişiklikler gösterilmiştir.

Hospitalize hastalarda ilaca bağlı sarılık oluşma sıklığı %2-5 arasında tahmin edilmektedir<sup>(3-5)</sup>. Kolestaza neden olan birçok ilaç rapor edilmektedir. İlaçların kolestaza neden olma sıklığı değişkendir. Tablo III'de ilaçların kolestaz yapma potansiyelleri gösterilmektedir<sup>(6)</sup>.



Şekil 1. Safra Akım Şeması.

**Tablo II.** Çeşitli Karaciğer Hastalıklarında Hepatosellüler Transport Sistemindeki Değişiklikler.

Primer biliyer siroz	MDR-3 (multidrog resistance) seviyesi değişmez
	AE2 (Anyon değiştirici) mRNA seviyesi azalır
Primer sklerozan kolanjit	OATP mRNA artar
Ekstrahepatik biliyer atrezi	NTCP mRNA azalır
Dubin-Johnson Sendromu	Kanaliküler MRP 2(multidrog resistance-associated protein) yokluğu

**Tablo III.** İlaçların Kolestaz Potansiyelleri.

İnsidans	İlaç
Yaygın (%2'den fazla)	Eritromisin Siklosporin
Az yaygın (%1 veya daha az)	Klorpromazin Anabolik steroidler Klorpropamid Kontraseptif steroidler
Nadir	Ajmalin Amoksisilin-klavulanik asit Azathiopirin Altın tuzları Anti-tiroid ilaçlar Fenotiozinler

İlaçların kolestaza yol açma mekanizmaları değişkendir. Tek bir sistem üzerine etkili olabilecekleri gibi birçok sistemi etkileyerek te kolestaza neden olabilirler. Örneğin östrojenler Na-K-ATP az aktivitesini süprese ederek, hücreler arası geçirgenliği değiştirerek perikanaliküler mikroflamentlerin kontraksiyonunu bozarak, membran akışkanlığını azaltarak ve taurokolat alımını azaltarak kolestaza neden olurlar<sup>(7,8)</sup>. Oysa klorpromazin aşırı duyarlılık reaksiyonu yoluyla ya da karaciğeri direkt etkileyerek kolestaz yapar. Klorpromazin'in hayvan çalışmalarında, sinozoidal transporter sistemlerini, safra akımını, Na-K-ATP az aktivitesini ve aktin agregasyonunu azalttığı gösterilmiştir<sup>(9-11)</sup>. Tablo IV'te ilaca bağlı kolestazın muhtemel mekanizmaları gösterilmektedir<sup>(6)</sup>.

İlaca bağlı kolestazın kanaliküler ve hepatokanaliküler (eksüdatif) olmak üzere iki tipi tanımlanmıştır. Kanaliküler tip daha çok ilaç alımından sonra erken veya geç başlangıçlı ağrı, ateş ve anoreksinin genelde olmadığı, %100 kaşıntı ile seyreden ve eozinofilinin bulunmadığı bir kolestaz tipidir. Hepatokanaliküler tipte ise başlangıç ilaç alımı ile birlikte ilk 5 hafta içinde kendini gösterir. Bu tipte % 40-80 oranında ağrı, ateş ve anoreksi görülürken, kaşıntı hastaların %50'sinde bulunur. Eozinofili ise %40-70 olguda görülür. Karaciğer biyopsisi iki türü ayırım için gereklidir.

Gebeliğin intrahepatik kolestazı ve oral kontraseptiflerin neden olduğu kolestazın sık görülmesi nedeniyle östrojenlere bağlı kolestaz çok incelenmiştir<sup>(12,13)</sup>. Östrojenlerin etki mekanizması tam açık değildir. Etki mekanizmalarına ilişkin araştırmalar daha çok ratlarda yapılmıştır. Ratlara yüksek doz etinil estradiol vermesi safra akımını azaltır, safra asitlerinin maksimum transport kapasitesini düşürür ve serum safra asid düzeyini yükseltir<sup>(14-16)</sup>. Östrojenlerin genel olarak Na-K-ATP az aktivitesini azaltarak safra akışımı engellediği, hücreler arası geçirgenliği değiştirdiği, perikanaliküler mikroflamentlerin kontraksiyon yeteneğini bozduğu ve taurokolat alımını azaltığı kabul edilir<sup>(7,8)</sup>.

Oral kontraseptiflere bağlı olarak kolestaz daha çok yüksek doz oral kontraseptif kullanan bayanlarda görülür. Avrupa ve Kuzey Amerika'da sıklığı 1/10.000, İskandinavya'da 1/4000 olarak tahmin edilmektedir<sup>(17)</sup>.

Tablo IV. İlacı Bağlı Kolestatın Hepatosellüler Mekanizmaları.

	SİNÜZOİDAL		KANALİKÜLER	
	Taşıyıcılarda hasar	Na-K-ATP'az aktivitesinde azalma	Akışkanlıkta azalma	Hasar
Östrojenler	++++	++	++	++++
Androjenler	++	?	?	++
Siklosporin A	++	+	?	+++
Klorpromazin	++	++	++	?
Etanol	?	++	++	?

+: hafif, ++:orta, +++:belirgin, ++++: çok belirgin, ?: bilinmiyor

Özellikle 17-etinil derivelerinde bu sıklık artar. Klinik olarak önemli bir nokta östrojen alımının diğer kolestatik durumları ağırlaştırmasıdır. De Pagter ve arkadaşları östrojenlerin ağırlaştırıcı benign rekküren intrahepatik kolestatik bir vaka tanımlamışlardır<sup>(18)</sup>. Asemptomatik heterozigot Byler hastalığı taşıyıcı bir çocukta da bu durumu rapor etmişlerdir. Östrojenlere bağlı kolestatik tedavi ilacın kesilmesidir. İlacın kesilmesinden 1 ila 3 ay sonra biyokimyasal işaretler geriler. Bununla birlikte bu süre 6 aya kadar uzayabilir. S-Adenosilmethionin (SAM) ve ursodeoksikolik asit tedavisi, gebeliğin semptomatik intrahepatik kolestatik geriletmiştir<sup>(13)</sup>. Ancak direkt östrojenlere bağlı kolestatik bu ajanlarla yapılmış kontrollü çalışmalar yoktur.

İnsanlarda 17-alkali steroidler rutin olarak genellikle geri dönüşümlü (reversible) kolestatik yapar<sup>(19,20)</sup>. Az vakada kolestatik geri dönüşümsüzdür (irreversible)<sup>(21)</sup>. Anabolik steroidlere bağlı kolestatik mekanizması tam olarak belli değildir. Hayvan modellerinde metiltestesteron safra tuzu alımını, safra akımının bilirubin ve taurolat salınımını azaltır<sup>(22)</sup>.

Transplantasyon sonrası siklosporin kullanımına bağlı kolestatik sıklığı %10-86

arasında değişmektedir<sup>(6)</sup>. Bu ilacın kullanımını hem sinuzoidal safra alımını hem de kanaliküler safra sekresyonunu önler<sup>(23)</sup>. Siklosporine bağlı kolestatik serum safra asit ve bilirubin seviyelerinin yükselmesi ile karakterizedir. Hayvan çalışmalarında, siklosporinin ATP'ye bağlı taurokolat transporter sistemine ve kanaliküler multispesifik organik anyon transporter sistemine (CMOAT) direkt etkisi gösterilmiştir<sup>(24-26)</sup>. Ayrıca Na-bağımlı taurokolat alımını selektif olarak inhibe eder. Siklosporin kullanan organ transplantasyonu yapılan çok sayıda hasta üzerinde yapılan incelemeler; bu hastalarda kolestatik sıklığının düşük olduğu fakat safra taşı sıklığının arttığını göstermiştir<sup>(27)</sup>.

Klorpromazin, eritromisin, kaptopril, amoksisilin-klavulanik asit, imipramin, ajmalin, sülfonilüre ajanlar ve azathiopirin gibi ilaçlar daha çok hepatokanaliküler kolestatik neden olan ilaçlardır.

Klorpromazin\* hepatokanaliküler kolestatik yol açan en önemli kolestatik yapan ilaçtır. Klorpromazin kullanan hastaların yaklaşık % 50'sinde geçici transaminaz ve alkalen fosfataz yükselmesi gözlenirken, klinik kolestatik sıklığı sadece %1-2'dir<sup>(28,29)</sup>. Kolestatik genellikle ilk 5 gün içinde başlar ve 5 haftaya

kadar uzayabilir. Eozinofili çok belirgindir. Klinik olarak ilacın alımıyla birlikte 4-5 gün içinde sarılık oluşur. Ağrı, ateş ve iştahsızlık eşlik eder. Bazı vakalarda kaşıntı da görülür. İdiosinkrazi ve karaciğere direkt etki olmak üzere iki mekanizma ile hasar yapar. Hayvan çalışmalarında sinozoidal transporter sistemlerini, safra akımını, Na-K-ATP'az aktivitesini, aktin agregasyonunu azalttığı gösterilmiştir<sup>(9,11)</sup>. Bu vakalarda ölüm nadirdir. Sarılık 3 yıla kadar devam edebilir. Sarılığın uzadığı bayan hastalarda primer biliyer siroz düşünülmeli ve antimitokondriyal antikorları aranmalıdır. Tedavide ilaç kesilir. Kaşıntıya karşı ursodeoksikolik asit ve kolestramin kullanılabilir.

Eritromisin'e bağlı kolestaz daha çok hepatokanaliküler tiptedir ve eozinofili belirgindir.

Kaptopril, Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörleri arasından belirgin kolestaz yapan bir ilaçtır. Kaptopril'in kolestaz yaptığına ilişkin ilk olarak 14 vakalık bir seri rapor edilmiştir. Semptomlar ilaç alımından 1-8 hafta sonra başlar. Ateş, eozinofili ve sarılık bu vakalarda belirgindir. 9 vakalık kaptopril'e bağlı hepatokanaliküler tip kolestaz vakalarından 2 vakanın fulminan hepatik yetmezliğe bağlı ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir. Enapril de sık olmamak kaydıyla bu tip kolestaza neden olabilir.

Fenilbutazon ve sulindak hepatosellüler komponenti baskın olmak üzere belirgin hepatokanaliküler kolestaz yapabilir. Sulindak'a bağlı kolestaz daha çok tedavinin ilk 6 haftası içinde görülür<sup>(30)</sup>.

İlaç kesildiği halde 3 aydan fazla kolestaz devam ediyorsa kronik kolestazdan söz edilir. İlaça bağlı kronik kolestaz yaygın değildir<sup>(31-33)</sup>. Klorpromazin hepatitinin %7'si, fluklosasilin hepatitinin %10'u ve eritromisin'e bağlı kolestazın %5'i kronik kolestaza dönüşür. Kronik kolestaz daima akut epizottan sonra

başlar. Tablo V'te kronik kolestaza neden olabilen ilaçlar görülmektedir.

İlaça bağlı kolestazın tedavisi kullanılan ilacın kesilmesidir. Semptomatik vakalarda opiat antagonistleri, SAM, mikrozomal enzim indükleyicileri, kolestramin ve ursodeoksikolik asit gerekli olabilir<sup>(34)</sup>. SAM transmetilasyonda primer rol oynayan bir bileşiktir<sup>(35)</sup>. Frezza ve arkadaşları SAM tedavisinin ratlarda östrojene bağlı kolestazı düzelttiğini göstermişlerdir<sup>(36)</sup>. Ancak bu tedavi gebeliğin intrahepatik kolestazında tartışmalıdır<sup>(36-38)</sup>. Fenobarbital de safra akımını hızlandırarak tedavide başarı sağlanabilir<sup>(39)</sup>.

Tablo V. Kronik Kolestaza Yol Açan İlaçlar

Ajmalin	Haloperidol
Klorpromazin	Metiltesteron
Arsenik deriveleri	Tetrasiklin
Fluklosasilin	Tiklopidin
Amitriptilin	Fenilbutazon
Simetidin	Fenitoin

Sonuç olarak, hepatobiliyer transport mekanizmalarının fizyolojik yeri daha iyi çözüldükçe ilaca bağlı kolestazın moleküler patogenezi daha iyi anlaşılacak ve bu fizyolojik-patolojik özellikler göz önünde bulundurulacak yeni tedavi modelleri geliştirilecektir.

Geliş tarihi : 26.09.2000

Yayına kabul tarihi : 18.12.2000

Yazışma adresi:

Dr. Cem ŞAHAN

Liman Mah. Ozan Sok. No: 13 D. 12

SAMSUN

#### KAYNAKLAR

1. Biocchi L, Le Sage G, Glaser S, et al. Regulation of Cholangiocyte bile secretion. J Hepatol 1999; 31: 179-191.
2. Kullak-Ublick GA. Regulation of organic anion and

- drug transporters of the sinusoidal membrane. *J Hepatol* 1999; 31: 563-573.
3. Koff RS, Gardner R, Harinosuata U. Profile of hyperbilirubinemia in three hospital populations. *Clin Res* 1979;18:680-684.
  4. Zimmerman HJ. Hepatotoxicity: The adverse effect of drugs and other chemicals on the liver. New York, Appleton-Century-Crofts 1978, 1-577.
  5. Zimmerman HJ, Lewis JH. Drug-induced cholestasis. *Medical Toxicology* 1987; 2: 112-160.
  6. Simon FR. Drug-induced cholestasis. *Clin in Liver Disease* 1998; 2: 483-499.
  7. Berr F, Simon FR, Reichen J. Ethinyl estradiol impairs bile salt uptake and Na-K pump function of rat hepatocytes. *Am J Physiol* 1984; 247: 437-443.
  8. 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.
  9. Kaplowitz N, Aw TY, Simon Fr, et al. Drug-induced hepatotoxicity. *Annals of Internal Medicine* 1986; 104: 826-839.
  10. Keefe EB, Blankenship NM, Scharschmidt BF. Alteration of rat liver plasma membrane fluidity and ATPase activity by chlorpromazine hydrochloride and its metabolites. *Gastroenterology* 1980; 79: 222-231.
  11. Tavoloni N, Reed JS, Boyer JL. Effect of chlorpromazine on hepatic clearance and excretion of bile acids by isolated perfused rat liver. *Proc Soc Exp Biol Med* 1982; 170: 486-492.
  12. Kreek MJ. Female sex steroids and cholestasis. *Seminars in Liver Disease* 1987; 7: 8-23.
  13. Reyes H, Simon FR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. An estrogen-related disease. *Seminars in Liver Disease* 1993; 13: 289-301.
  14. Boolsterli VA, Rakhit G, Belazs T. Modulation by SAM administration of hepatic Na-K-ATPase, membrane fluidity, and bile flow in rats with ethinyl estradiol-induced cholestasis. *Hepatology* 1983; 3: 12-17.
  15. Davis R, Kern F, Sholwalter R, et al. Alterations of hepatic Na-K-ATPase and bile flow by estrogen. Effect on liver surface membrane lipid structure and function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 4130-4134.
  16. Reichen J, Paumgartner G. Relationship between bile flow and Na-K-ATPase in liver plasma membranes enriched in the bile canaliculi. *J Clin Invest* 1977; 60: 429-434.
  17. Metreaux JM, Dhumeaux D, Berthelot P. Oral contraceptives and the liver. *Gut* 1972; 7: 318-335.
  18. De Pagter M, et al. Estrogens may aggravate the asymptomatic relatives of patients with benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1976; 71: 202-205.
  19. De Lorimier AA, Gordon GS, Lowe RC, et al. Methyltestosterone, related steroids and liver function. *Arch Intern Med* 1965; 116: 289-294.
  20. 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.
  21. Gloor GA, Wilkerson JA. Biliary cirrhosis following the administration of methyltestosterone. *JAMA* 1968; 204: 168-171.
  22. Schwarz LR, Schwenk M, Pfaff E, et al. Cholestatic steroid hormones inhibit taurocholate uptake in isolated rat hepatocytes. *Biochem pharmacol* 1977; 26: 2433-2437.
  23. Böhme M, Müller M, Leier I, Jeollitsky G, et al. Cholestasis caused by inhibition of adenosine triphosphate dependent bile salt transport in rat liver. *Gastroenterology* 1994; 107: 255-265.
  24. Kadmon M, Klunemann C, Böhme M, et al. Inhibition by cyclosporin A of Adenosine triphosphate -dependent transport from the hepatocyte into bile. *Gastroenterology* 1993; 264: 11693-11698.
  25. Moseley RH, Johnson TR, Morrisette JM. Inhibition of bile acid transport by cyclosporin A in rat liver plasma membrane vesicles. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 253: 974-980.
  26. Stone BG, Udani M, Sanghor A, et al. Cyclosporin A-induced cholestasis. The mechanism in a rat model. *Gastroenterology* 1987; 93: 344-351.

27. Lorber T. Effect of cyclosporin increase the incidence of bile stones. *Transpl.* 1987; 43: 55-61.
28. Ishak KG, Irey NS. Hepatic injury associated with the phenothiazines. *Clinicopathologic and follow-up study of 36 patients.* *Arch Pathol* 1972; 93: 283-304.
29. Zimmerman HJ, Ishak KG. General aspect of drug-induced liver disease. *Gastroenterol Clin Nort Am* 1995; 24:739-758.
30. Babany G, Pessayre D. Hépatites dues aux nouveau Y antiinflammatoires nonstroides. *Gastroenterologie Clinique at Biologigue* 1984; 8: 523-529.
31. Farrell GC. Drug-induced liver disease .Edinburg, Churchill Living-stone 1994.
32. George G, Farrell GC. Drug-induced liver disease. In Gitnick G (ed). *Current Hepatology* St.Lous Mosby-Year Book 1994.
33. Larrey D, Erlinger S. Drug-induced cholestasis. *Baillere's Clin. Gastroenterol.* 1998; 2: 423-434.
34. Reichen J.Pharmacologic treatment of cholestasis. *Seminars in liver disease* 1993; 13: 302-315.
35. Friedel HA, Goa KL, Benfield P. S-adenosyl-L-methionine. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in liver dysfunction and affective disorders in relation to its physiological role in cell metabolism. *Drugs* 1989; 38: 389-416.
36. Frezza M, Pozzate G, Chiesat L, et al. Reversal of intrahepatic cholestasis of pregnancy in women after high-doses S-adenosyl-1-methionine administration. *Hepatology* 1984; 4: 274-278.
37. Ribalta J,Reyes H, Gonzales MC, et al. S-Adenosyl-L-Methionine in the treatment of the patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with negative results. *Hepatology* 1991; 13: 1084-1089.
38. Stramentinoli G, Padova C, Gualona M, et al. Ethinyl estradiol-induced impairment of bile secretion in the rat: Protective effects of S-adenosyl-L-methionine and its implication in estrogen metabolism.*Gastroenterology* 1981; 80: 154-158.
39. Bloomer JR, Boyer JL. Phenobarbital effects in cholestatic liver disease. *Ann Int Med* 1975; 82: 310-317.