



ROZİGLİTAZONA BAĞLI HEPATOTOKSİTE: OLGU SUNUMU

Ahmet AKIN¹, Rahmi IRMAK¹, Özgür KEŞKEK¹, Didem AYDIN¹, Hasan KILIÇ¹

Roziglitazon (RZG) tip 2 Diabetes Mellitus (DM) tedavisinde insülin direncini azaltarak etki gösteren önemli bir ajandır. Literatürde RZG'un hepatotoksik olabileceği yönünde yayımlar mevcuttur. Olgumuzda, literatürde rastlamadığımız biçimde cilt bulguları ve karaciğer (KC) enzimlerinde mikst tip yükselmeye seyreden hepatotoksiste saptadık. RZG kullanımı sırasında hepatotoksiste açısından dikkatli olunmalı, sık KC enzim takibi yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Roziglitazon, diabetes mellitus, hepatotoksiste

ROSIGLITAZONE RELATED HEPATOTOXICITY: CASE REPORT

Rosiglitazone (RZG) is a new antidiabetic agent, acting by improving insulin resistance in type 2 Diabetes Mellitus. Several researchers have reported hepatotoxicity of RZG. In our case, we observed RZG related toxicity with skin changes and mixed type hepatic enzyme elevations, which have not been reported before. Patients receiving RZG should have liver enzyme levels monitored earlier and more frequently than initially recommended.

Key words: Rosiglitazone, diabetes mellitus, hepatotoxicity

Thiazolidinedionlar (TZD) etkisini insülin rezistansını azaltarak gösteren tip 2 DM tedavisinde kullanılan yeni bir ilaç sınıfıdır. Troglitazon, roziglitazon ve pioglitazondan oluşan bu grup tip 2 DM'ta esas etkisini peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama (PPAR- δ)'yı aktive ederek gösterir¹⁻⁷. TZD'ler memelilerde daha çok yağ dokusunda bulunan bu reseptörleri aktive ederek adipöz hücre diferansiyasyonunu destekler. PPAR- δ reseptörleri iştah, kilo, enerji balansı yapan leptin seviyesini ve insülin sinyalleri üzerinde inhibitör etkisi olan tümör nekrozitan faktör gama (TNF- δ) düzeyini azaltırlar. Diğer taraftan lipoprotein lipaz üzerinden adipozit lipit bağlayıcı protein ve adipozit ve iskelet kasına glikozun transportunu kolaylaştıran glut-4 reseptörlerini artırır¹⁻⁷.

RZG, PPAR- δ 'ya pioglitazon ve troglitazondan daha yüksek afinite ile bağlanır; kas, karaciğer ve yağ dokusunda insülin direncini azaltarak etki gösterir. Yapılan çalışmalarda RZG'un plazma glukoz, insülin, c-peptid, total kolesterol, trigliserid, alkalen fosfataz, gama glutamil transpeptidaz düzeylerini anlamlı derecede düşürdüğü gösterilmiştir. RZG tip 2 diyabetlilerde tek başına veya metformin ve sulfonilüreyle kombine kullanıldığında kan glukozunu düşürmektedir. Hatta bazı çalışmalarda tedaviye RZG eklemekle insülin kullanan hastalarda doz azaltılması mümkün olabilmektedir. RZG hipoglisemi yapmaz ve önemli bir GİS yan etkisine sahip değildir⁷.

¹Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Dahiliye Kliniği
Başvuru tarihi: 26.10.2004, Kabul tarihi: 16.5.2005

OLGU

Elli iki yaşında, bayan hasta 2 yıldan beri tip 2 DM ve hiperkolesterolemi tanılarıyla gliklazid 30 mg/gün, metformin 850 mg (2x1)/gün ve atorvastatin 10 mg/gün alıyordu. Sabah açlık glisemisinin yüksek seyretmesi nedeniyle insülin direncini de düzeltmek amacıyla RZG 4 mg/gün başlandı. Bir hafta sonra açlık kan şekeri normal düzeylerde seyretmeye başladı. İlaç kullanılmaya başlanan bu dönemde hastada halsizlik, kırınglık, kaşıntı, vb. yan etkiye rastlanmadı.

Yaklaşık 3 ay sonra ciltte hiperemik, 0.5x0.5 mm boyutlarında, kaşıntılı lezyonlar belirdi. Dermatolog tarafından alerjik döküntü düşünülerek antistaminik tedavi başlandı, ancak lezyonlarda düzelme olmadı. Bunun üzerine yapılan tetkiklerde transaminazlarda orta derecede yükselme ve ultrasonografide KC'de hafif yağlanma ve büyüme bulguları saptandı. Oral ilaçları kesilen hastaya sadece insülin tedavisi başlandı. Laboratuvar bulguları tablo 1'deki gibi seyretti.

Tablo I. Tedavi başlangıcı ve sonunda laboratuvar değerleri

	Açlık kan şekeri (mg/dl)	HbA1c (%)	AST (U/L)	ALT (U/L)	GGT (U/L)	ALP (U/L)	Total bilirubin (mg/dl)
Tedavi başlangıcı	233	8.3	21	18	23	255	—
RZG başlandı	164	—	120	158	136	368	0.5
1. hafta	140	—	48	217	269	485	0.43
2. hafta	211	—	22	41	139	355	0.28
3. hafta	124	8.6	22	23	85	271	0.4
5. hafta	151	—	24	25	38	234	-
6. hafta	145	7.62	18	20	30	244	0.37
7. hafta	128	—	14	13	22	276	0.39
10. hafta	131	—	18	16	19	234	0.27



Tabloda görüldüğü gibi oral ilaçlar kesildikten sonra yüksek seyreden enzimlerden AST 1 hafta sonra, ALT 2 hafta sonra, ALP 5 hafta sonra, GGT ise 6 hafta sonra normale döndü.

Birinci haftadan itibaren kaybolan döküntü yerinde deskuamasyon ve kahverengi pigmentasyonlar kaldı. Enzimler tamamen normale döndükten sonra insülin tedavisine yeniden atorvastatin 20 mg/gün ve metformin 2x850 mg/gün ilave edildi. Hastanın kliniği tamamen düzeldi, enzim takiplerinde herhangi bir bozulma olmadı.

TARTIŞMA

Tip 2 DM etyolojisinde insülin eksikliğinden ziyade insülin direncinin rol oynadığı araştırmacıların ortak görüşüdür^{8,9}. Bu gerçekten yola çıkıldığında, diyabet tedavisinde insülin salgılatan ilaçlar daha geri plana düşmüştür. Özellikle tip 2 DM tedavisinde insülin direncini azaltan ajanlar modern tedavide daha popüler bir konuma gelmiştir. Bu grubun en eski ve en iyi bilinen elemanı olan metformin günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Olumlu etkileri bir yana, laktik asidoza yol açması, ileri dönem böbrek ve KC yetmezliğinde, senil hastalar ve kalp yetersizliğinde kullanımının kontrendike oluşu araştırmacıları yeni tedavi ajanları arayışına itmiştir.

DM tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanan yeni bir grup olan tiazolidinedionlar sadece tip 2 DM'ta değil, obezitedeki insülin direncinin düzeltilmesinde de etkilidirler³. Tip 2 diyabetli hastalarda yüksek dansiteli lipoproteini artırdığı ve düşük dansiteli lipoproteini azalttığı gösterilmiş olan bu grubun en son ve en popüler üyesi olan RZG Amerika ve Avrupa'da yaygın olarak kullanılmakta, etkinlik ve güvenilirlik açısından çok olumlu sonuçlar bildirilmektedir. Gerek monoterapide, gerekse metforminle kombine kullanımında alınan sonuçlar bu ajanın giderek daha yaygın reçetelenmesine sebep olmaktadır¹⁰. Başlangıçta adipojenik diferansiyasyon nedeniyle hafif kilo artışıma neden olsa da bu etki genellikle geçicidir. Konjestif kalp yetmezliğinde kullanımı, yetmezliği presipite edebilmekte olduğundan kontrendikedir.

Bu grubun en çok üzerinde durulan yan etkisi hepatotoksitedir. Stumvoll ve ark². direkt troglitazona değil ancak metabolitlerine bağlı KC toksisitesi olabileceğini, fakat troglitazon ile muhtemelen hepatotoksite olmayacağını belirtmişlerdir. Diğer taraftan Lloyd ve ark³. selüler ATP içeriğini kullanarak yaptıkları çalışmada, RZG'un hepatotoksik olduğunu ve bu toksisitenin yaş, seks, tütün ve alkol kullanımından bağımsız olduğunu bildirmişlerdir.

Al-Salman ve ark.⁴ 61 yaşındaki bir hastada 2 hafta süre ile 4 mg/gün RZG başlamışlar, 2 hafta sonra hastada iştahsızlık, bulantı ve karın ağrısı gelişmiş, yapılan tetkiklerde hepatotoksisiteyi gösteren transaminaz yükseklikleri saptanmıştır. Viral ve toksik sebeplerin ekarte edilmesinden sonra RZG kesilmiş ve hasta tamamen iyileşmiştir.

Bonkovsky ve ark.⁶ ise troglitazon kullanmakta olan bir hastada şiddetli hepatotoksiste gelişmesi üzerine troglitazon yerine RZG 8 mg/gün başlamışlardır. Bu kez hastada belirgin sarılık, orta derecede ALP yüksekliği, hafif düzeyde ALT, AST yüksekliği ile karakterize belirgin kolestatik hepatit gelişmiştir. Ağır KC toksisitesine neden olduğuna dair bilgilerden dolayı troglitazon 2000 yılında piyasadan kaldırılmıştır.

Bu sonuçlar RZG'un KC toksisitesi açısından dikkatle izlenmesi gereken bir ajan olduğunu düşündürmektedir³⁻⁶. Yapılan büyük vaka sayılı çalışmalarda RZG ile ilgili olumlu sonuçlar bildirilmiş olmasına ve piyasaya sürülmeden önce yapılan randomize çalışmalarda anlamlı transaminaz yükselmelerine neden olmamasına rağmen, troglitazona benzeyen yapıları nedeniyle FDA, pioglitazon ve RZG için başlangıçta tedavi öncesi ALT kontrolünü zorunlu tutmuş, daha sonra tedavi süresince iki ayda bir ALT izlenmesini önermiştir^{11,12}.

Olgumuzda yukarıda bahsedilen toksik etkilerden farklı olarak ciltte döküntü ve mikst tip KC enzim yükseklikleri gözlenmiştir. Literatürdeki ve hastamızdaki bulgular değerlendirildiğinde; RZG'un nadiren de olsa hepatotoksisteye neden olabileceği, dikkatle kullanılması gerektiği ve tedavi esnasında gelişebilecek hepatik ve ekstrahepatik bulguların RZG'a bağlı olabileceği akılda tutulmalıdır. Diyabet tedavisi esnasında RZG kullanılacaksa, sık transaminaz monitorizasyonunun hepatotoksistenin erken tanısı açısından yararlı olabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Spiegelman BM. PPAR-g. Adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes* 1998; 47: 507-14.
2. Stumvoll M, Haning HU. Glitazones; clinical effects and molecular mechanisms. *Ann Med* 2002; 34(3): 217-24.
3. Lloyd S, Hayden MJ, Sakai Y, et al. Differential in vitro hepatotoxicity of troglitazone and rosiglitazone among cryopreserved human hepatocytes from 37 donors. *Chem Biol Interact* 2002; 142(1-2): 57.
4. Al-Salman J, Arjomand H, Kemp DG, et al. Hepatocellular injury in a patient receiving rosiglitazone. A case report. *Ann Intern Med* 2000; 132(2): 121-4.
5. Forman LM, Simmons DA, Diamond RH. Hepatic failure in a patient taking rosiglitazone. *Ann Intern Med* 2000; 18: 118-21.
6. Bonkovsky HL, Azar R, Bird S, et al. Severe cholestatic hepatitis B caused by thiazolidinediones: Risk associated with substituting rosiglitazone for troglitazone. *Big Dis Sci* 2002; 47(7): 1632-7.
7. Wolffenbuttel BH, Sels JP, Huijberts MS. Rosiglitazone. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2(3): 467.
8. Gedik O. *Diabetes Mellitus Tedavisi*. İliçin G (Ed). *Temel İç Hastalıkları*. Güven Kitabevi, Ankara, 2003: 2301-11.
9. Candeger Y. *Diabetes Mellitus*. *Endokrinolojide Tanı Basamakları*. İzmir Güven Kitabevi, 2003: 40-1.
10. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trials. *J Am Med Assoc* 2000; 283: 1695-702.
11. Prescribing information for pioglitazone. Takeda Pharmaceuticals, 2000.
12. Prescribing information for Rosiglitazone. Smith Kline Beecham Pharmaceuticals, 2001.