

Erol ARSLAN¹
İrfan YAVAŞOĞLU¹
Fatih ÖZÇELİK²
Selim NALBANT³



OLGU SUNUMU

ALZHEİMER TİPİ DEMANSLI OLGUDA OLASI DONEPEZİL KULLANIMINA BAĞLI TRANSAMİNAZ YÜKSEKLİĞİ

Öz

Alzheimer Hastalığında donepezil kullanımı genel olarak güvenli ve iyi tolere edilir ve hepatotoksisite de çok nadirdir. Yetmiş dokuz yaşında kadın hastaya Alzheimer hastalığı tanısı konularak donepezil 5 mgr/gün dozunda verildi. Tedaviye başlandıktan bir süre sonra, hastada transaminaz seviyelerinde yükselik saptandı. Karaciğerde meydana gelen bu enzim yüksekliği muhtemel donepezil kullanımına bağlı olduğu düşünüldü. Alzheimer hastalığında donepezil kullanımına bağlı transaminazlarda yükselme olabileceğinden takip önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Alzheimer Hastalığı/ilâç tedavisi; Transaminaz; Donepezil/tedavi.



CASE REPORT

POSSIBLE ELEVATION OF TRANSAMINASES WITH DONEPEZİL IN A CASE WITH DEMENTIA OF THE ALZHEIMER'S TYPE

ABSTRACT

The use of donepezil is usually safe and well tolerated in Alzheimer's disease and hepatotoxicity is very rare. A 79-year old female patient was diagnosed with Alzheimer's disease and prescribed donepezil 5 mg/day. Shortly after starting the therapy, her transaminase levels were found to be elevated. This hepatic enzyme elevation was thought to be due to donepezil use. As transaminase levels may increase with use of donepezil in Alzheimer's disease, monitoring is crucial.

Key Words: Alzheimer Disease/drug therapy; Transaminase; Donepezil/therapeutic use.

İletişim (Correspondance)

Erol ARSLAN
Balmumcu Jandarma Dispanseri, İç Hastalıkları Servisi
İSTANBUL
Tlf: 0212 213 44 00
e-posta: earslan89@yahoo.com

Geliş Tarihi: 08/01/2010
(Received)

Kabul Tarihi: 20/02/2010
(Accepted)

¹ Balmumcu Jandarma Dispanseri, İç Hastalıkları Servisi
İSTANBUL

² Gümüşsuyu Asker Hastanesi, Biyokimya Servisi
İSTANBUL

³ GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İç Hastalıkları
Servisi İSTANBUL



GİRİŞ

Alzheimer hastalığı (AH) batı ülkelerinde demansın en yaygın sebebidir. Hastalığın başlangıcında hafıza kaybı vardır. Serebral fonksiyonlardan davranış ve duygu durum nöradrenerjik, serotonerjik ve dopaminerjik yolak ile düzenlenirken, hafıza için asetil kolin önemlidir. AH'da kolinerjik nöronların kaybı, hafıza bozulmasının temelini oluşturur (1). Hastalığın tedavisinde, asetil kolinin serebral düzeyini arttıran tacrin, galantamin, rivastigmin ve donepezil gibi kolinerjik inhibitörleri, vitaminler, antidepresanlar, antipsikotikler ve memantin kullanılmaktadır (1,2).

Memantin düşük orta afiniteli olarak N-methyl-D-aspartate reseptör (NMDAR) antagonistidir ve glutamaterjik eksitotoksisiteyi azaltarak etki etmektedir. NMDAR bağlı eksitotoksiste ilerleyici nöronal kayıpta major rol oynar. Memantin kolinerjik nöronların eksitotoksik yıkımlarına karşı koruyucudur ve böbrek yoluyla metabolize olur. Orta ve şiddetli AH tedavisi için Avrupa'da 2002, Amerika'da 2003 yılında kullanılması kabul edilmiştir. Memantin şiddetli demans, Vasküler demans, Orta ve şiddetli AH'da, Wernicke-Korsakoff sendromu demansı, multipl sklerozun kazanılmış pendular nistagmusunda kullanılmaktadır (3,4). Donepezil reversible spesifik asetilkolinesteraz inhibitörüdür. Karaciğerde sitokrom P450 sistemince metabolize olur. Hafif ve orta şiddetli Alzheimer tipi demans için klinik etkinliği gösterilmiştir (5). Donepezil kullanımına bağlı hepatotoksiste çok nadirdir, literatürde bir olguya rastlanmıştır (6).

Geriatrik hasta grubunda AH sık rastlanan bir hastalıktır. İlaç kullanımı ve yan etkilerinin yakından izlemi önemlidir. Bu nedenle donepezil kullanımına bağlı transaminaz yüksekliği saptanılan bir olgu bu yazı kapsamında sunulmuştur.

OLGU

Yetmiş dokuz yaşında kadın hasta, yaklaşık 30 yıldır hipertansiyon, 25 yıldır hipotroidi, 10 yıldır kronik atrial fibrilasyon ve 3 yıl önce sol ataksik hemiparezi tanıları ile, düzenli olarak (Propafenon 300 mgr/gün, Silazapril 5mgr/gün, Hidroklorotiazid 12.5 mgr/gün, Levotiroksin 150 mgr/gün, Warfarin sodium 5mgr/gün, Atorvastatin 10 mgr/gün) tedavileri almaktadır. Yaklaşık yirmi gün önce unutkanlık, yürüme güçlüğü, sağ elini kullanamama şikayeti için başvurduğunda yapılan muayenesi ve tetkikleri sonucunda kortikobazal dejenerasyon, frontotemporal demans ve Alzheimer tipi demans düşünüldükten sonra donepezil 5 mgr/gün ve memantin 5 mgr/gün başlanmıştır. Hastanın daha sonra konuşmasında hızla gerileme ve yürüyememe şikayetleri üzerine servisimize mü-

racat etti. Laboratuvar değerlendirmesinde, aspartat amino transferaz (AST):80 IU/L, alanin amino transferaz (ALT):171 IU/L olarak saptandı. Hastanın protrombin zamanı 27.2 saniye (INR:2.4) olup, abdominal ultrasonografisi normal olarak değerlendirildi. Hastanın başka bir merkezde 2 ay kadar önceki tam kan sayımı ve transaminazları içeren biyokimya değerlendirmesi normal olarak rapor edilmişti. Donepezil ve memantin tedavisi durdurulan hastanın konuşması ve yürümesinin düzeldiği gözlemlendi. Laboratuvar incelemelerini on gün sonra tekrarladığımızda AST:37 IU/L ve ALT:49 IU/L idi. Hastanın mevcut tedavisine devamı önerildi.

TARTIŞMA

Hastanın transaminaz değerlerindeki yükseklik, donepezil ve memantin tedavilerini durdurduktan sonra normale döndü. Memantin böbrek yoluyla metabolize olması, serum örneğinin hemolizli olmaması ve literatürde memantin tedavisine bağlı hepatotoksiste rastlanmadığımızdan, transaminaz yüksekliğini donepezil kullanımına bağladık. Her iki ilacın birlikte kullanılması da hastanın kognitif ve davranış fonksiyonları üzerine olumsuz etki yaptığını gördük.

Tacrin ve fizostigmine birinci kuşak kolinerjik inhibitörlerindedir. Tacrin sitokrom p450 sistemince karaciğerde metabolize olmaktadır, Amerika'da 1993 yılında onay almış fakat karaciğer toksisitesine sebep olması nedeniyle kullanımı uzun sürmemiştir (2,7). Donepezil, rivastigmine, galantamine ikinci kuşak kolinerjik inhibitörleridir. Tüm kolinerjik inhibitörlerinin yan etkileri arasında bulantı, diyare, kramplar gibi gastrointestinal problemler başı çekmektedir, diğer yan etkiler arasında benign karekterde bradikardi ve bazen kas krampları sayılabilir (1,8,9).

Karaciğer fonksiyonlarında bozukluk olan olgularda, bir kez 5 mgr donepezil kullanımının güvenli ve iyi tolere edilebilen bir tedavi olduğunu bildiren çalışmalar vardır (10). Yaş ile birlikte karaciğer volümünde ve kan akımında genellikle azalma olacağından, kolinerjik inhibitörlerinin yaşlılarda kullanılması karaciğer hasarı oluşumu açısından önemlidir (11).

Donepezil kullanımı ile ilişkili hepatotoksiste tablosunu, literatürde ilk defa Dierckx RI tarafından bildirilmiştir (6). Donepezil Alzheimer hastalığında güvenli bir kullanım şekli sunmasına rağmen, bizim olgumuzda da gördüğümüz gibi karaciğer fonksiyonlarında zaman zaman bozulmalara sebep olmaktadır.

Alzheimer hastalığında donepezil kullanımına bağlı transaminazlar yüksekliğinden takip önemlidir.



KAYNAKLAR

1. Bird TD, Miller BL. Dementia. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th Ed. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. Eds. McGraw-Hill, New York, 2008:2536-49.
2. Hake AM. Use of cholinesterase inhibitors for treatment of Alzheimer disease. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2001; 68: 608-16.
3. van Marum RJ. Update on the use of memantine in Alzheimer's disease. Neuropsychiatr Dis Treat 2009; 5: 237-47.
4. Kumar S. Memantine: pharmacological properties and clinical uses. Neurol India 2004; 52: 307-9.
5. Rogers SL, Friedhoff LT. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Donepezil Study Group. Dementia 1996; 7: 293-303.
6. Dierckx RI, Vandewoude MF. Donepezil-related toxic hepatitis. Acta Clin Belg 2008;63;339-42.
7. Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ, Gracon SI, Lewis KW. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. JAMA 1994; 271: 992-8.
8. Greenberg SM, Tennis MK, Brown LB, et al. Donepezil therapy in clinical practice: a randomized crossover study. Arch Neurol 2000; 57: 94-9.
9. İşeri PK, Efendi H. Alzheimer hastalığı'nda donepezil ve rivastigmin'in etkinliği ve güvenilirliği. Turkish Journal of Geriatrics 2003; 6:119-23.
10. Tiseo PJ, Vargas R, Perdomo CA, Friedhoff LT. An evaluation of the pharmacokinetics of donepezil HCl in patients with impaired hepatic function. Br J Clin Pharmacol 1998; 46 (Suppl. 1): 51-5.
11. Woodhouse K, Wynne HA. Age-related changes in hepatic function. Implications for drug therapy. Drugs Aging 1992; 2: 243-55.