

# Niasin (Nikotinik Asit) Tedavisinde Ortaya Çıkan Bir Toksik Hepatit Olgusu

A CASE OF TOXIC HEPATITIS DURING NIACIN(NICOTINICACID) THERAPY

Dr.Sebatî ÖZDEMİR, Dr.Abdullah SONSUZ, Dr.A.Serdar ULUDAĞ,  
Doç.Dr.Hakan ŞENTÜRK, Prof.Dr.Penhan AKIN, Prof.Dr.Muzaffer GÜRAKAR

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Hepatoloji BD, İSTANBUL

## ÖZET

*Bu yazıda SR-niasin kullanan bir hastada gönden toksik hepallil olgusu sunulmuştur. Hepatotoksisite 18. günde ortaya çıkmış; kolestatik iktter şeklinde seyredirken ilacın kesilmesinden 1.5 ay sonra biokimyasal bulgular tamamen normale dönmüştür.*

**Anahtar Kelimeler:** Niasin (nikotinik asit), Hepatotoksisite

T Klin Gastroenterohepatoloji 1991,2:298-300

## SUMMARY

*A case of toxic hepatitis related to SR-niacin is presented. Hepatotoxicity, emerging at the 18 th day of treatment, was cholestatic and resolved completely in 1.5 month, after cessation of treatment. In follow-up all of the liver function tests were consislenly normal.*

**KeyWords:** Niacin (nicotinic acid), Hepatotoxicity

Turk J Gastroenterohepatol 1991,2:298-300

Nikotinik asit (niasin), hepirkolesterolemî tedavisinde sık kullanılan etkili bir maddedir (1). Niasin kullanımına bağı hepatotoksisite nadir bir komplikasyon olup, genellikle günde 3 g'dan fazla alındığında ortaya çıkmaktadır. Kolestatik tipte sanlık ve serum transaminaz düzeylerinde orta derecede yükselme en sık gözlenen patolojidir ve bu durum ilacın kesilmesinden sonra yaklaşık bir ay içerisinde gerilemektedir (2-6).

Bu yazıda düşük doz, yavaş salınlı (sustained-release) niasin kullanımı sonucu ortaya çıkan bir toksik hepatit olgusu sunulmuştur.

## Vaka Takdimi

Bay K.A. (42 yaşında, İstanbul doğumlu, kamu görevlisi), 27.2.1991 tarihinde bir hafta önce

Geliş Tarihi: 26.5.1991

Kabul Tarihi: 17.8.1991

**Yazışma Adresi:** Dr.Sebatî ÖZDEMİR  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları  
ABD, İSTANBUL

başlayan göz aklarında sararma ve halsizlik yakınmalarıyla yatırıldı. Laboratuar incelemelerinde total bilirubin: %6.05 mg, direkt bilirubin: %3.79 mg, alanin aminotransferaz (ALT): 222 Ü, aspartat aminotransferaz (AST): 78 Ü, alkalin fosfataz (AF): 15 Ü, gamma glutamil transpeptidaz (GGT): 992 Ü bulundu. Hastanın sorgusunda, sarılığın başlamasından 18 gün önce yapılan rutin incelemede hiperkolesterolemi **saptanması** üzerine hekim **önerisiyle sustained-release (SR) niasin 500 mg (2x1 tablet) tedavisi** başlandığı ve hastanın sarılık ortaya çıkması üzerine ilacı kestiği öğrenildi. Hastanın **alkol** kullanımı, **intravenöz ilaç** kullanımı, yabancı ülkeye seyahat, kimyasal maddeye maruz kalma ya da kan transfüzyonu öyküsü yoktu.

Hastanın **fizik** muayenesinde sarılık dışında **bir** özellik saptanmadı. Laboratuar incelemelerinde serum albumin, globulin, ferritin, demir, bakır ve serulo plazmin eğerleri **ile** protrombin zamanı normal bulundu. (Serum bilirubin, ALT, AST, AF, GGT değerleri Tablo Tde görülmektedir). Anti-

Tablo 1. Hastaya ilişkin karaciğer fonksiyon testlerinin seyri

Test	25.2.1991	28.2.1991	4.3.1991	8.3.1991	13.3.1991	28.3.1991	9.4.1991
Total Bilirubin (0.2-E0 mg)	6.05	2.30	1.40	1.10	1.10	1.00	0.90
Direkt Bilirubin (0-0.2 mg)	3.79	1.60	0.80	0.80	0.50	0.50	0.30
ALT (5-30 Ü)	222	145	80	60	48	48	25
AST (8-40 Ü)	78	60	50	45	40	41	36
AF (3-10 Ü)	15	15	13.7	12.4	11.2	8.8	8.8
GGT (7-70 Ü)	992		664		291	33	69

HAV IgM (-), HBsAg (-), anti-HBs (-), anti-HBc total (+), anti-HCV (-) bulundu. Kann ultrasonografisinde bir patoloji saptanmadı.

Yatışın 10. gününde hastanın sarılığı kayboldu. 14.3.1991 günü karaciğer iğne biopsisi yapıldı ve 3 gün sonra hastaneden taburcu edildi. 3 hafta sonra yapılan kontrolde karaciğer fonksiyon testleri tamamen normal bulundu.

Karaciğer dokusunun mikroskopik incelemesinde: karaciğer kesitlerinde lobulus yapısının korunduğu ve remak kordonlarının düzenli olduğu; zonal dağılım göstermeyen yağlanma ile birlikte yer yer hidropik dejecrasyon, intrasitoplazmik ve intrakanaliküler safra stazı görüldü. Portal mesafede hafif bağ dokusu artışı vardı. Membrana limitans korunmuştu. Histopatolojik Tanı: Zonal dağılım göstermeyen yağlanma, kolestaz, fokal periportal fibrozis (Şekil 1,2).

## İRDELEME

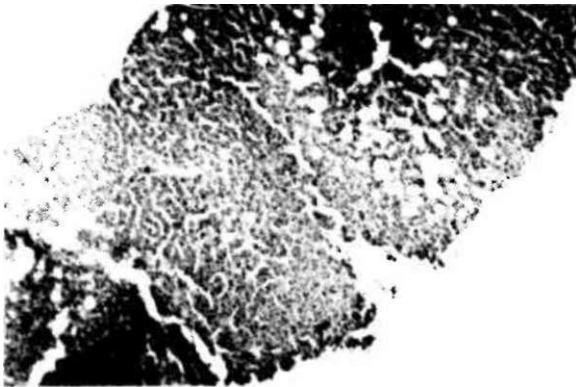
Niasin, başlangıçta da değinildiği gibi en sık kullanılan kolesterol düşürücü ilaçlardan biridir. Ancak çok defa bilinmeyen ya da önemsenmeyen

nokta, değişik formlardaki niasin preparatlarının tedavi değeri ve yan etkileri açısından farklılıklar gösterdiği.

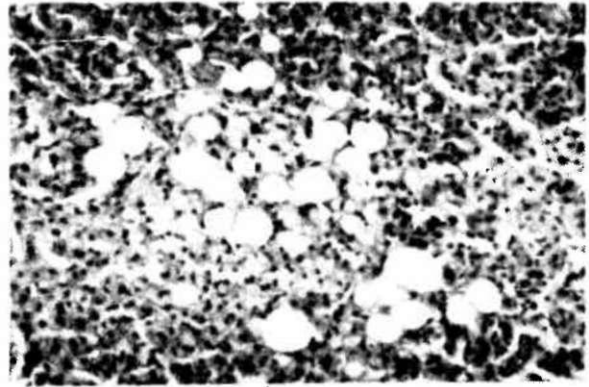
Christensen ve ark., hiperkolesterolemi tedavisinde kristalize niasin ile SR-niasin preparatlarını karşılaştırmışlar; SR-niasin kullanan gruptaki hastalarda yan etkilerin ağırlığının ve sıklığının daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir (4). Knopp ve ark. da benzer çalışmalarında gastrointestinal bozukluk, halsizlik ve AST yükselmesi gibi yan etkilerin doz 15 g'dan 3 g'a çıkarıldığında daha belirgin olduğunu saptamışlardır (7). Hodis ise 2 ay süreyle 500 mg/gün SR-niasin kullanımı sonucu ortaya çıkan bir akut karaciğer yetersizliği olgusu bildirilmiştir<sup>^</sup>).

Niasin'in hangi mekanizma ile hepatotoksite oluşturduğu ve SR formunun niçin daha toksik bir etkiye sahip olduğu bilinmemektedir. Fakat kristalize niasin kullanımından SR formuna geçirildiğinde kısa sürede ve düşük dozlarda dahi hepatotoksite ortaya çıktığı bildirilmiştir.

Mullin ve ark., hiperkolesterolemi nedeniyle 6 g/gün dozunda kristalize niasin tedavisi verilen has-



Şekil. H.UX80



Şekil 2 H.UX 80

tada 15 yıl süreyle karaciğer fonksiyonları normal bulunmasına karşın, hastanın kendi msiyalifi ile SR-niasin'c başlanmasından 3 gün sonra akut karaciğer yetersizliği ortaya çıktığını bildirmişlerdir (9). Yine benzer şekilde Knopp, kristalize niasin'den kendi insiyalifleri ile SR-forma geçen birçok hastanın gastrointestinal bozukluklar ve transaminazlarda yükselme gözlenmiştir (10).

Sunduğumuz olguda, SR-niasin'in 18 gün süreyle ve 1 g/gün dozunda kullanımı sonuç hepatotoksile ortaya çıkmıştır. Bu bakımdan SR-niasin perparallarını kullanan hastalar, ilacın olası yan etkilerine karşı uyarılmalı ve karaciğer fonksiyonları yakından takip edilmelidir.

#### KAYNAKLAR

- Schaefer EJ, Ecvy RI: Pathogenesis and management of lipoprotein disorders. *N Engl J Med* 1985;20:1300-10.
- VVİnler SE, Boyer JE: Hepatic toxicity from large doses of vitamin B<sub>3</sub> (nicotinaamide). *N Engl J Med*, 1973. 289:1180-2.
- Sugerman AA, Clark CG: Jaundice following the administration of niacin. *JAMA* 1974, 228:202.
- Christensen NA, Achor RW, Berge KG, Mason HE: Nicotinic acid treatment of hypercholesterolemia; Comparison of plain and sustained action preparations and report of two cases of jaundice. *JAMA*. 1961,177:546-550.
- Patterson DJ, Dew EW, Gyorkey G, Graham DY: Niacin hepatitis *South Med J*, 1983, 76:23941.
- Clement/. GL, Holmes AW: Nicotinic acid-induced fulminant hepatic failure. *J Clin Gastroenterol*, 1987,5:582-4.
- Knopp RH, Ginsberg J, Albers JJ, et al: Contrasting effects of unmodified and time-release forms of niacin on lipoproteins in hyperlipidemic subjects: clues to mechanism of action of niacin. *Metabolism*, 1985, 34:642-50.
- Hodis UN: Acute hepatic failure associated with the use of low-dose sustained-release niacin (letter). *JAMA* 1990, 264 (2):181.
- Mullin GE, Greenson JK, Mitchell MC: Fulminant hepatic failure after ingestion of sustained-release nicotinic acid. *Ann Intern Med* 1989,111:253-5.
- Knopp RI: Niacin and hepatic failure (letter). *Ann Intern Med* 1989,111:769.