

# Amineptin Tedavisine Bağlı Bir Toksik Hepatit Vakası

A CASE OF TOXIC HEPATITIS CAUSED BY AMINEPTIN TREATMENT

Dr.Saadeddin HÜLAGU\*, Dr.Melih ÖZEL\*, Dr.Ergun UÇMAKLI\*\*, Dr.Gündüz ÖZTÜRK\*, Prof.Dr.Mehmet ALTIN

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi \*Gastroenteroloji Kliniği, "Patoloji Bölümü, İSTANBUL  
\*\*İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD, İSTANBUL

## ÖZET

*Bu yazıda günde iki kez 100 mg amineptin kullanımına bağlı bir toksik hepatit olgusu sunulmuştur. Karaciğer iğne biyopsisi ile verifiye edilen, hepatite ait semptomlar ilacın kesilmesiyle birlikte kaybolmuş ve hasta klinik ve laboratuvar olarak tamamen normale dönmüştür.*

**Anahtar Kelimeler:** Amineptin, Hepatotoksisite

T Klin Gastroenterohepatoloji 1992, 3:259-260

## SUMMARY

*We report here, a case of toxic hepatitis which occurred in a patient who had been on amineptin (100 mg.bid) for 20 days. The symptoms of hepatitis, which was confirmed by liver biopsy resolved completely after the cessation of the drug and both clinical and laboratory findings of the patient returned to normal in the follow-up period.*

**Key Words:** Amineptine, Hepatototoxicity

Turk J Gastroenterohepatol 1992, 3:259-260

Çok sayıda farmakolojik ve kimyasal maddenin solunum, ağız veya parenteral yollardan alınması sonucunda karaciğer hasarı gelişebilmektedir. Endüstriyel toksinler (karbontetraklorür, trikloretilen, mSföf) ile Amanita ve Galerina türlerinin ısıya dayanıklı toksik bisiklik oktapeptidleri (hepatotoksik mantar zehirlenmeleri) ve daha sık olarak tedavide kullanılan ilaçların bir çoğu karaciğerde toksik hasar yapabilir (1,2).

Toksik maddeler etkilerini ya direkt toksik etkiyle ya da idyosenkrazik veya immün sistemin aracılık ettiği mekanizmalarla oluştururlar. Ancak bütün ilaç reaksiyonlarının oluşumunu bu mekanizmalarla açıklamak mümkün değildir. Örneğin oral kontraseptiflerin neden olduğu karaciğer toksisitesinde genetik eğilimin de etkili olduğu düşünülmektedir (1,2,3).

Amineptin, yapısında bulunan 7-amino-heptanoik asit yan zincirinden dolayı diğer trisiklik antidepressanlardan ayrılan ve etkinliği nedeniyle oldukça kabul gören nispeten yeni bir antidepressandır (4). Yan etkileri oldukça az olmakla birlikte kimi olgularda transaminazlarda yükselmelere neden olduğu bildirilmektedir (5). Öte yandan amineptin kullanımının ender de olsa akut toksik hepatit oluşturduğunu bildiren yayınlar vardır (3,6).

Bu yazıda günde iki kez 100 mg amineptin (Survector) kullanımından bir ay kadar sonra ortaya çıkan bir akut toksik hepatit vakası sunulmuştur.

**Geliş Tarihi:** 24.3.1992

**Kabul Tarihi:** 25.6.1992

**Yazışma Adresi:** Dr.Saadeddin HÜLAGU

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi  
Gastroenteroloji Kliniği,  
İSTANBUL

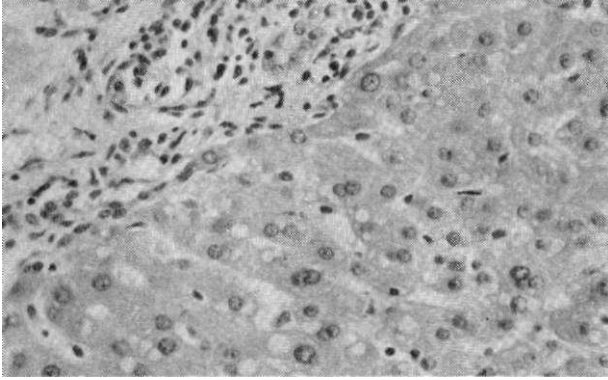
## VAKA TAKDİMİ

28 yaşında, erkek hasta 7 Mayıs 1990 günü bulantı, halsizlik, yorgunluk, göz aklarında sararma ve üst kadran ağrısı yakınmalarıyla kliniğimize müracaat etti. Anamnezinde müracaat tarihinden bir ay önce gittiği bir psikiyatrist tarafından depresif reaksiyon tanısı ile verilen günde iki kez 100 mg amineptin kullanımı ve 1989 yılında geçirilen tiroidektomi ameliyatı dışında bir özellik yoktu. İlacı kullanmaya başladıktan 20 gün sonra idrar renginin koyulaştığını ve göz aklarının sarardığını farketmiş. Son günlerde halsizlik ve yorgunluk yakınması başlayan hastanın poliklinikte yapılan tetkiklerinde direkt ve indirekt bilirubini ile transaminazları yüksek bulundu. Fizik muayenesinde skleraları ikterik, tansiyon 140/80 mmHg, vuru 76/dk, ritmik ve ateş 36.6°C idi. Karaciğeri derin inspiriumla kot kenarında ağrılı olarak palpe ediliyordu. Diğer muayene bulguları normaldi. Yatırdıktan sonra kullanmakta olduğu ilacı kesilen hastanın yapılan laboratuvar incelemelerinde direkt bilirubin 1.9 mg, indirekt bilirubin 2.9 mg AST: 118 Ü/L (N=5-40), ALT: 180 Ü/L (N=5-40), Alkalen fosfataz: 53 Ü bulundu. HBsAg (-), AntiHBs (-), Anti HBcAg IgM (-), Anti HCV (-), ferritin, demir, bakır, serüloplazmin, total protein, albumin, protrombin zamanı, tam kan ve tam idrarı normal bulundu. Laboratuvar bulguları toplu halde Tablo 1'de görülmektedir. Batın ultrasonografisi ve bilgisayarlı tomografisi normal olarak değerlendirildi. Üst gastrointestinal endoskopisinde bir özellik tespit edilmedi.

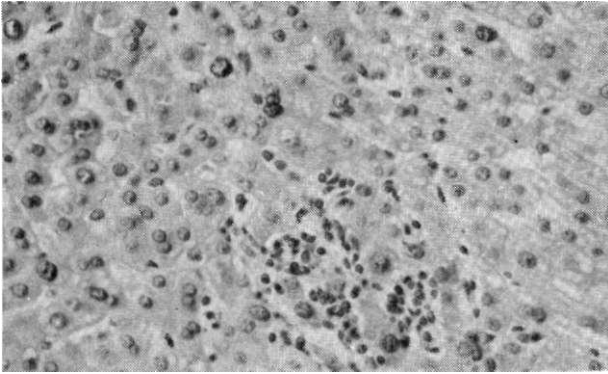
Hastanın yatışının 7. gününde (14.5.90) sarılığı kayboldu. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde bilirubin ve transaminaz değerlerinin normale döndüğü tespit edildi. Yatışının 10. gününde yapılan karaciğer iğne biyopsisi sonucu nonspesifik reaktif hepatit olarak bildirildi.

Tablo 1. Hastanın karaciğer fonksiyon testleri

	7.5.90	14.5.90	22.5.90	4.2.92
Total Bilirubin (0.2-1.0 mg)	4.8	1.2	1.0	0.9
Direkt Bilirubin (0-0.4 mg)	1.9	0.7	0.3	0.4
AST (5-40 Ü/L)	118	42	35	39
ALT (5-40 Ü/L)	180	44	37	33
Alkalen Fosfataz (30-90 Ü/L)	53	58	55	78



Şekil 1. Portal alanda orta derecede Lenfosit infiltrasyonu ile hepatositlerde belirgin ve yaygın yağlı değişiklikler gözlenmektedir (H&amp;E x 200).



Şekil 2. İleri derecede dejenere hepatositler ve parenkimde fokal lenfosit birikimleri (spotty necrosis) (H&amp;E x 200).

Biyopsi materyalinin mikroskopik incelemesinde portal alanlarda membrana limitans aşmamış, orta derecede lenfosit infiltrasyonu, interlobuler safra kanallarında proliferasyon ve kısmi fibrozis gözlenmekteydi. Parenkimde sinuzoid mesafelerinde daralma, yer yer intra ve ekstrasitoplazmik safra pigmenti birikimi mevcuttu. Bunların dışında göze çarpan bulgulardan biri de hepatositlerde yaygın yağlı değişiklik, dejenere hepatositlerde ve kuppffer hücrelerinde hiperplaziydi. Ayrıca bir kaç alanda parankim içinde lenfosit toplulukları dikkati çekmekteydi. Yapılan gümüşleme özel boyasıyla çatı korunmuş görünümde olup portal alanlarda argirofil lif artımı izlenmedi (Şekil 1 ve 2).

Yatışının 15. gününde taburcu edilen hastanın sonraki kontrollerinde karaciğer fonksiyon testleri tamamen normal bulundu. Halen takip altında olan hastanın Şubat 1992'de yapılan kontrolünde de anormal bulgu saptanmadı.

## TARTIŞMA

Amineptin başta belirtildiği gibi trisiklik çekirdek yapısında ve diğer trisiklik antidepresanlardan farklı olarak 7C'lu bir aminoasit yan zincirli olan antidepresan bir ilaçtır. Yaygın kullanım alanı olan ilacın hepatotoksik etkisine çok rastlanılmaz. Ancak transaminazlarda hafif yükselmeden başlayıp belirgin toksik hepatite kadar değişen hepatotoksikite olguları da bildirilmektedir (3,5,6).

Karaciğerde ilaçlara bağlı olarak oluşan değişiklikler farklılıklar gösterir. Vasküler endotelde hasar, kolestasis, mikroveziküller yağlanma, nodüler hiperplazi gibi değişiklikler oluşturabilen ilaçlar bu etkileri farklı mekanizmalarla gösterirler (1). Bizim vakamızın biyopsi materyalinde gözlenen interlobuler safra kanalı proliferasyonu ve fibrozis ile yer yer intra/ekstrasitoplazmik safra pigmenti birikimi ve hepatositlerde yaygın yağlı değişiklik yanında kuppffer hücre hiperplazisinin varlığı karaciğerde ilaç etkisi ile oluşan değişikliklere uymaktadır.

Larrey ve arkadaşları amineptinin neden olduğu immünoallerjik hepatitin önceden belirlenemeyeceğini ve muhtemelen mekanizmasının, ilacın haptan olarak rol oynayan reaktif bir metabolite oksidasyonu ile ilgili olabileceğini bildirmişlerdir (3). Bu çalışmada toksisitenin amineptin dozu ile de ilgili olduğu ortaya konmuştur. Öte yandan amineptinle oluşan hepatitin iyileşmesinden sonra aynı hastaya verilen bir başka trisiklik antidepresanların çapraz hepatotoksitelerinde trisiklik halkanın rol oynayabileceğini düşündürmektedir (6).

Sonuç olarak, yaygın kullanım alanı olan amineptinin kullanımında hastaların hepatotoksikite açısından yakından izlenmesi ve zaman zaman karaciğer fonksiyon testlerinin yapılarak olası bir hepatitin gözden kaçırılmaması gerekir.

## KAYNAKLAR

1. Sherlock S. Drugs and the liver. In: Sherlock S, eds. Diseases of the Liver and Biliary System. Edinburgh: Blackwell Scientific Publication, 1989:372-409.
2. Kaplowitz N, Aw TY, Simón FR, et al. Drug induced hepatotoxicity. Ann Intern Med 1986; 104:826.
3. Larrey D, Berson A, Habersetzer F, et al. Genetic predisposition to drug hepatotoxicity: role in hepatitis caused by amineptine, a tricyclic antidepressant. Hepatology 1989; 10(2):168-173.
4. Garattini S, Mennini T. Pharmacology of amineptine: Synthesis and updating. Clin Neuropharmacology 1989; 12 (Suppl.2):29-37.
5. Kemali D. A multicenter Italian study on Amineptine (Survector 100). Clin Neuropharmacology 1989; 12 (Suppl.2):67-70.
6. Larrey D, Rueff B, Pessayre D, et al. Cross hepatotoxicity between tricyclic antidepressants. Gut 1986; 27(6):726-727.