

Karaciğer Sirozunda Gerçek Kas Krampları ve Tedavisi

Emel AHISHALI

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü, İstanbul

Karaciğer sirozunda hepatoselüler yetersizlik ve portal hipertansiyon nedeniyle çeşitli sistemleri ilgilendiren bulgular gelişmektedir. Kas krampları da bunlardan biridir. Kas krampları sirozlu hastalarda büyük bir klinik problem oluşturmasa da bazen sık ve şiddetli olmaları nedeniyle hastaların yaşam kalitesini etkilemektedir. Kas kramplarının karaciğer sirozunun semptomlarından biri olduğunu ilk kez 1986'da Konikoff ve Theodor göstermişlerdir (1).

Kas krampları, iskelet kaslarının istemsiz, ağrılı ani kontraksiyonlarıdır. Normalde spor yaparken istemli güçlü kas kontraksiyonları sırasında veya uykuda görülebilir. Patolojik olarak miyopati, nöropati, motor nöron hastalığı, metabolik bozukluklar, sıvı elektrolit bozuklukları, endokrin hastalıklar, vasküler tıkaçıcı hastalıklar, hamilelik ve bazı ilaçlar nedeniyle oluşur. Kas krampları; gerçek kramp, kontraktür, tetani ve distoni şeklinde sınıflandırılır. En sık gerçek kramp görülür. Gerçek kramplar istirahatte veya geceleri daha sık oluşur, asimmetriktir, saniyeler veya dakikalar içinde sonlanır (2, 3).

Gerçek kramplar boyu en kısa durumunda bulunan bir kas istemli olarak kasıldığında başlar. Eldeki kanıtlar musküler bir bozukluktan ziyade nöral bir bozukluğa işaret etmektedir. Yapılan EMG çalışmalarında, gerçek krampların kasın çeşitli bölümünde fasikülasyonlarla başladığı ve yüksek frekanslı kas aktivasyon potansiyellerinin geliştiği gösterilmiştir. Buna karşın motor birim hiperaktivitesinden üst ya da alt motor nöronun hangisinin sorumlu olduğu bilinmemektedir (4).

Sirozlu hastalarda gerçek kas krampları sağlıklı insanlarda görüldüğünden daha siktir. Literatürde gerçek kas krampı sıklığı sirozlu hastalarda %29–88, kontrollerde %7–21 olarak bildirilmiştir (1, 3, 5, 6). Sirozda gerçek kas kramplarının patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte; asit varlığı, düşük ortalama arteriyel basınç, yüksek plazma renin aktivitesi ile ilişkili olduğu, dolaşan efektif volüm azalmasının patogeneizde rol aldığı, ayrıca asitli hastaların diüretik kullanmasının da bu olaya katkıda bulunduğu düşünülmektedir (7).

Sirozlu hastalarda kas kramplarının sıklığını belirlemek ve patofizyolojisini tanımlayabilmek için yapılan randomize kontrollü bir çalışmada Angeli ve arkadaşları (3) 294 sirozlu hasta ile 194 kontrol olguyu karşılaştırmıştır. Çalışmada gerçek kas kramplarının sirozlularda kontrollerden daha sık görüldüğü, kas kramplarının sirozun süresi ve karaciğer fonksiyon bozukluğunun şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Sirozlu hastalar asiti olan ve olmayan şeklinde ayrıldığında gerçek kas kramplarının asidi olanlarda daha sık geliştiği gözlenmiştir. Sirozlu hastalarda asit varlığı, düşük ortalama arteriyel basınç ve yüksek plazma renin aktivitesinin gerçek kas kramplarının oluşmasında bağımsız, önceden belirleyici faktörler olduğu saptanmıştır. İlaçlara bağlı kas kramplarının en sık nedeni diüretik tedavidir. Bu çalışmada sirozlu hastalarda diüretik tedavisinin kas kramplarının bağımsız bir nedeni olmadığı, asil etkiyi asitin oluşturduğu ve kullanılan diüretik tipinin de bir farklılık yaratmadığı gösterilmiştir. Kronik alkol

kullanımının nöropati veya miyopatiye neden olarak kas kramp sıklığını artırdığı bilinmektedir. Çalışmada kas krampı olan ve olmayan sirozlu hastaların etyolojisinde sırasıyla %55 ve %52 oranında alkol kullanımı bulunmasına rağmen, etyolojik nedenlerin kas kramp sıklığında bir farklılık oluşturmadığı saptanmıştır. Bu bulgulara dayanarak çalışmanın devamında kas krampı tedavisi için albumin infüzyonu ile plasebo tedavileri karşılaştırılmıştır. Bu amaçla haftada 3 kez veya daha sık gerçek kas krampı gelişen 9'u asit veya ödemli 12 sirozlu hastada dolaşan efektif volümü artırmak için intravenöz albumin infüzyonu (%25'lik insan albumini, 100 mL) ve plasebo (%5 dekstroz, 100 mL) uygulanmış ve albuminin plaseboyla kıyaslandığında kramp sıklığında anlamlı bir azalmaya yol açtığı görülmüştür.

Kronik karaciğer hastalığında kas kramp sıklığını ve nedenlerini araştırmak için Abrams ve arkadaşlarının (5) yaptığı bir çalışmada 92 sirozlu, 40 kronik hepatitli ve kontrol grubu olarak da 40 diüretik kullanan konjestif kalp yetmezlikli hasta karşılaştırılmıştır. Kas kramplarının sirozlularda kronik hepatitli ve konjestif kalp yetmezlikli hastalardan daha sık görüldüğü ve kramp sıklığının siroz etyolojisi, diüretik kullanımı, serum elektrolit değişikliği ve Child-Pugh skorundan bağımsız olduğu saptanmıştır.

Karaciğer sirozunda gerçek kas kramplarının sıklığını belirlemek ve serum çinko seviyesi ile ilişkisini değerlendirmek için Başkol ve arkadaşları (6) 100 sirozlu hasta ve 85 sağlıklı kontrolü karşılaştırmışlardır. Alkol kullanımı kas krampı nedenlerinden biri olduğu için etyolojisinde alkol olmayan sirozlu hastalar çalışmaya alınmıştır. Kas kramp sıklığının yaşla birlikte arttığı, 50 yaş ve üzerinde daha sık görüldüğü bilinmektedir. Çalışmada sirozlu hastalar ve kontrol grubunun yaş ortalaması sırasıyla 53.08 ± 9.30 ve 50.99 ± 10.02 olup iki grup arasında yaş ile ilgili anlamlı bir farklılık saptanmamasına rağmen, gerçek kas kramplarının sirozlularda kontrollerden daha sık olduğu gözlenmiştir. Ancak sirozlu hastalar kas krampı olan ve olmayanlar şeklinde değerlendirildiğinde, krampı olan hastaların daha yaşlı olduğu ve yaşın kramp sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Kramp sıklığının sirozlu hastalarda kreatinin, kalsiyum, magnezyum, sodyum, potasyum, çinko, glukoz, alanin aminotransferaz, total bilirubin ve albumin gibi biyokimyasal parametrelerden ve diüretik kullanımından bağımsız olduğu saptanmış, hastaların yaşı ve Child-Pugh skorunun artmasıyla ilişkili olduğu görülmüştür. Bu bulgulara dayanarak diüretik kullanımının sirozlu

hastalarda kas krampı nedenlerinden birini oluşturmadığı ancak kolaylaştırıcı bir faktör olduğu görüşü savunulmuştur. Ayrıca sirozun kas lifleri üzerine zararlı bir etki oluşturarak, kas krampına neden olabileceği vurgulanmıştır.

Sirozlu hastalarda gerçek kas kramplarının daha sık olması ve patofizyolojisinin tam olarak bilinmemesi nedeniyle Matsuzaki ve arkadaşları (8), kas krampı bir sirotik kadın hastada ve kronik karbon tetraklorid uygulaması ile siroz oluşturulan sıçanlarda kas biyopsilerinin histolojik değerlendirmesini yapmışlardır. Sirotik sıçanlarda ve kadın hastada benzer olarak dejenerasyon kas liflerinin bulunduğu ve nükleusun merkezi yerleşimli olduğu gözlenmiş ve sıklıkla miyotonek distrofide görülen opak liflerin bulunduğu saptanmıştır. Bu bulgulara dayanarak, sirozun iskelet kasında olumsuz fizyolojik ve yapısal etkiler oluşturarak dejenerasyona yol açtığı görüşü savunulmuştur.

Kas kramplarının sirozlu hastalarda tedavisi genel popülasyonda olduğu gibi empiriktir. Tedavide çeşitli ajanların kullanıldığı birçok çalışmalar yapılmıştır. Ancak kanıta dayalı, üzerinde görüş birliği sağlanmış bir tedavi kılavuzu yoktur. Genel pratikte kas kramplarının tedavisi için magnezyum sıklıkla kullanılmakla birlikte sirotik hastalarda kullanımı ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Sirozda jejunumdan magnezyum emiliminin azalması, yüksek aldosteron düzeyi ve diüretik kullanımına bağlı idrarla magnezyum atılımının artması ve malnütrisyon nedeniyle magnezyum alımının azalması görülebilir (9). Bu nedenlerden dolayı sirozlu hastalarda serum magnezyum seviyesi düşük bulunabilir. Ancak Angeli (3) ve Başkol ve arkadaşlarının (6) sirozlu hastalarla yaptıkları çalışmalarda serum magnezyum seviyesi ile kas krampları arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Kugelmas'ın (4) serum çinko seviyesi normalin altında olan, haftada 3 kez veya daha sık gerçek kas krampı gelişen 12 sirozlu hastaya oral çinko sülfat (440 mg/gün) vererek yaptığı çalışmada, çinkonun kas kramplarını anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır. Bir hastada hafif ishal diyare dışında herhangi bir yan etki görülmemiştir. Başkol ve arkadaşlarının (6) yaptığı çalışmada ise sirozlularda serum çinko seviyesi kontrole göre daha düşük olmasına rağmen kas krampı sıklığı ile ilişkili bulunmamıştır.

Taurin, hücre membranını stabilize ederek kas hipereksitabilitesini azaltan bir aminoasittir ve kas kramplarının gelişmesinde bir kofaktör olarak rol oynadığı düşünülmektedir (10).

Sirozda artmış katabolizma nedeniyle aminoasit metabolizması bozulur ve kaslardan arasında taurinin de bulunduğu aminoasitlerin salınımı artar. Matsuzaki ve arkadaşları (11) kas krampı olan ve alkole bağlı sirozu bulunmayan 12 sirozlu hastaya 18 gr/gün oral taurin vererek yaptıkları kontrolsüz bir çalışmada, kas kramp sıklığında anlamlı bir azalma tespit etmişlerdir. Ayrıca taurinin 6 aylık tedavi süresince etkisinin devam ettiğini ancak tedavinin kesilmesi ile etkinin ortadan kalktığını saptamışlardır. Bu çalışmada tedavi süresince herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır. Yamamoto ve arkadaşlarının (12) kas krampı olan 35 sirozlu hastaya 4 hafta süreyle 6 gr/gün taurin vererek yaptıkları çalışmada, hastaların %62,9'unda iyileşme görülmüştür. Hastaların 8'inde tedavi öncesi ve sonrası plazma taurin düzeyi ölçülmüştür. Taurin düzeyi tedavi öncesi 54.1 ± 20.7 nmol/mL, tedavi sonrası 125.1 ± 59.1 nmol/mL bulunmuş ve taurin düzeyi ile kas kramp sıklığının ters ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca kas krampı olmayan sirozlu hastaların taurin düzeyinin krampı olan hastalara göre daha yüksek (81 ± 16.7 nmol/mL) olduğu bulunmuştur.

Noktürnal bacak krampı özellikle yaşlılarda sık görülen ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir bulgudur. Tedavide uzun yıllardır kinin kullanılmaktadır. Kininin kaslar ve nöromusküler bileşke üzerine kürar benzeri etkisi vardır. Motor son plağın sinir uyarımına karşı uyarılabilirliğini azaltır ve iskelet kası kontraksiyonunun refrakter periyodunu uzatır (13). Noktürnal bacak krampı tedavisinde kininin etkisinin plasebo ile kıyaslandığı çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü olan 6 tanesi bir meta-analizde değerlendirilmiştir. 107 hastada 200–500 mg/gün kinin kullanılarak yapılan bu çalışmalarda, kininin etkili olduğu görülmüş ve yalnız bir hastada ciddi yan etkiler (bulantı, miyalji, lökopeni, trombositopeni vb.) izlenmiştir (14). Lee ve arkadaşlarının (15) 31 sirozlu hastada kas kramplarının tedavisinde kininin optik izomeri olan kinidin (400 mg/gün, oral) ve plaseboyu karşılaştırdıkları çalışmada ise, kinidinin anlamlı olarak krampları azalttığı ve hafif diyare (%31 hastada) dışında bir yan etkinin oluşmadığı gözlemlenmiştir. Kininin kas krampları tedavisinde kullanıldığı çalışmalar sonucunda, 200–300 mg/gün'lük dozların ciddi yan etkilere yol açmadığı bildirilmiştir (14).

Hemodiyaliz hastalarındaki kas krampı tedavisinde E vitaminin etkili ve güvenli olduğu bilinmektedir (16). Konikoff ve arkadaşları da (17) noktürnal kas kramplı 23 sirotik hastayı değerlendirdiklerinde, bu hastalarda krampı olmayan hastalara göre E vitamini düzeyini anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Hastaların 13'üne E vitamini ("tokoferol asetat" 600 IU/gün) vererek kas kramplarının sıklığında, süresinde ve ağrısında anlamlı bir azalma olduğunu göstermişlerdir. E vitaminine bağlı herhangi bir yan etki de görmemişlerdir.

Kronik karaciğer hastalarında kas kramplarının tedavisi için spazmolitik ilaçlar kullanılmıştır. Bir spazmolitik ajan olan eperison hidroklorid (150–300 mg/gün), kontrolsüz bir çalışmada 18 kronik karaciğer hastasına verilmiş, krampların %61 oranında kaybolduğu ve %33 oranında azaldığı izlenmiştir. Yan etki olarak hastalarda yorgunluk (%8), baş dönmesi (%8) ve epigastrik rahatsızlık (%11) görülmüştür (18).

Kas kramplı sirozu olmayan hastalarla yapılan çeşitli çalışmalarda hidrokinin, B₁₂ vitamini, riboflavin, kalsiyum, florid, verapamil ve tokainidinin de yararlı olduğu gösterilmiştir (19-25). Ancak bunların sirozlu hastalarda kullanılması hakkında bilgi bulunmamaktadır.

Sonuç olarak; karaciğer sirozunda kas kramplarının nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle etkili ve güvenli olduğu konusunda görüş birliği sağlanmış bir tedavi şekli yoktur. Karaciğer sirozunun bir semptomu olarak kabul edilen gerçek kas krampları, hastanın yaşam kalitesini etkilediği takdirde tedavi edilmelidir. Genel kural olarak tedavide asıl amaç, viral etkenler gibi sirozunun tedavi edilebilir nedenleri üzerinde durarak siroz gelişimini engellemek olmalıdır. Siroz geliştiğinde ise asit ve diğer komplikasyonlar ile mücadele edip tedavi etmek ve hastaları belirli aralıklarla düzenli takibe almak gerekmektedir. Tedavide haftalık albumin infüzyonu yapılabilir, ancak bu pahalı ve parenteral uygulama gerektiren bir tedavidir. Bu nedenlerle koruyucu tedavi olarak uygulanması pratik değildir. Hastaların çinko, magnezyum ve E vitamini düzeylerine bakılması ve düşüklük saptanırsa tedavi edilmesi yararlıdır. Ayrıca taurin ve düşük doz kinin kas kramplarının tedavisinde etkili ve zararsız olması nedeniyle kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Konikoff F, Theodor E. Painful muscle cramps. A symptom of liver cirrhosis. J Clin Gastroenterol. 1986; 8: 669-72.
2. McGee SR. Muscle cramps. Arch Intern Med. 1990; 150: 511-8.
3. Angeli P, Albino G, Carraro P. Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. Hepatology 1996; 23: 264-73.
4. Kugelmas MB. Preliminary observation: Oral zinc sulfate replacement is effective in treating muscle cramps in cirrhotic patients. J Am Coll Nutr 2000; 19: 13-5.
5. Abrams GA, Concato J, Fallon MB. Muscle cramps in patients with cirrhosis. Am J Gastroenterol 1996; 91: 1363-6.
6. Baskol M, Ozbakir O, Coskun R, et al. The role of serum zinc and other factors on the prevalence of muscle cramps in non-alcoholic cirrhotic patients. J Clin Gastroenterol 2004; 38: 524-9.
7. Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis, In: Sherlock S, Dooley J, Editors. Diseases of Liver and Biliary System, 11th edition. Ed: Blackwell Publishing, London 2002; 365-77.
8. Matsuzaki Y, Miyazaki T, Ohkoshi N, et al. Degeneration of skeletal muscle fibers in the rat administered carbon tetrachloride: similar histological findings of the muscle in a 64-year-old patient of LC with muscle cramp. Hepatol Res 2002; 24: 368-78.
9. Koivisto M, Valta P, Hockerstedt K, Lindgren L. Magnesium depletion in chronic terminal liver cirrhosis. Clin Transplant 2002; 16: 325-8.
10. Durelli L, Mutani R, Fassio F, et al. Taurine and hyperexcitable human muscle: Effects of taurine on potassium-induced hyperexcitability of dystrophic myotonic and normal muscles. Ann Neurol 1982; 11: 258-65.
11. Matsuzaki Y, Tanaka N, Osuga T. Is taurine effective for treatment of painful muscle cramps in liver cirrhosis? Am J Gastroenterol 1993; 88: 1466-7.
12. Yamamoto S, Ohmoto K, Ideguchi S, et al. Painful muscle cramps in liver cirrhosis and effects of oral taurine administration. Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi 1994; 91: 1205-9.
13. Fung MC, Holbrook JH. Placebo-controlled trial of quinine therapy for nocturnal leg cramps. West J Med 1989; 151: 42-4.
14. Man-Son-Hing M, Wells G. Meta-analysis of efficacy of quinine for treatment of nocturnal leg cramps in elderly people. Br Med J 1995; 310: 13-7.
15. Lee FY, Lee SD, Tsai YT, et al. A randomized controlled trial of quinidine in the treatment of cirrhotic patients with muscle cramps. J Hepatol 1991; 12: 236-40.
16. Khajehdehi P, Mojerlou M, Behzadi S, Rais-Jalali GA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of supplementary vitamins E, C and their combination for treatment of haemodialysis cramps. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 1448-51.
17. Konikoff F, Ben-Amitay G, Halpern Z, et al. Vitamin E and cirrhotic muscle cramps. Isr J Med Sci 1991; 27: 221-3.
18. Kobayashi Y, Kawasaki T, Yoshimi T, et al. Muscle cramps in chronic liver diseases and treatment with antispastic agent (eperisone hydrochloride). Dig Dis Sci 1992; 37: 1145-6.
19. Jansen PH, Veenhuizen KC, Wesseling AI, et al. Randomised controlled trial of hydroquinine in muscle cramps. Lancet 1997; 349: 528-32.
20. Knowles FW. Fluoride and leg cramps. N Z Med J. 1981; 93: 60-3.
21. Morgan AA. (Letter) Treatment of cramps. J R Soc Med 1983; 76: 712-3.
22. Farber HI. Verapamil vs. quinine in recumbent nocturnal leg cramps in the elderly. Arch Intern Med 1990; 150: 920-1.
23. Aitchison WR. (Letter) Nocturnal cramps. N Z Med J. 1974, 80: 137.
24. Hammar M, Larsson L, Tegler L. Calcium treatment of leg cramps in pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1981; 60: 345-7.
25. Puniani TS, Bertorini TE. Tocainide therapy in muscle cramps and spasms due to neuromuscular disease. Muscle Nerve 1991; 14: 280-5.



ONDOKUZUNCU YÜZYIL

Modern Tıbbın Başlangıcı

Yüzyıla girilirken, 1839'da Moritz Krantz'ın resimlediği 'Bilimin Adamı'nda görüldüğü gibi, bilim adamı birçok bilimdalına ilgi gösteriyordu. Bilgiler ve karmaşık aletler çoğaldıkça uzmanlaşma daha da çok gelişecekti. National Gallery of Art, Washington, D.C.