

İLAÇLAR VE KARACİĞER (TOKSİK HEPATİT)

Dr. Müjdat Zeybel

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı
e-mail: mzeybel@ku.edu.tr

Dr. Fatih Beşışık

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı
e-mail: besisiksef@yahoo.com

İlacı bağı karaciğer hasarı nedir?

İlacı bağı karaciğer hasarı; ilacı kullanan bireylerin az bir kısmında gelişen ve sıklıkla ani başlangıçlı karaciğer hasarı oluşturan bir durumdur. Bu durum reçeteli veya reçetesiz ilaçlar, vitaminler, diyet ve destek ürünleri, bitkisel veya alternatif ürünler nedeniyle görülebilmektedir. Günümüzde çok çeşitli ilaçlar ve alternatif/tamamlayıcı ürünlerin mevcut olması ve bireylerin bu ürünlere erişiminin kolaylaşması nedeniyle ilacı bağı karaciğer hasarı sık görülmektedir.

Epidemiyoloji:

İlacı bağı karaciğer hasarı 1/100 ile 1/100,000 arasında değişen sıklıkla görülmektedir (1). Karaciğerde ilacı hasarı her hastada yakınma ve bulgu oluşturmaz. İlacı bağı karaciğer hasarının belli bir sıklığın üzerinde olması durumunda ulusal veya uluslararası düzenleyiciler tarafından ilacı eczanelerden çekilmektedir. Göreceli olarak daha sık görülen klorpromazin ve izoniazid ilaçlarına bağı karaciğer hasarı 1,000 de bir olarak raporlanırken, amoksisilin ve klavulanik asit yaklaşık 1/10,000 olasılıkla bu duruma neden olmaktadır (2). Günümüzde yaşanan en büyük problemlerden biri de bitkisel ürünlerin ve tamamlayıcı veya alternatif tip ürünlerinin tüketimi nedeni ile gelişen karaciğer hasarıdır. Bu ürünlerin kullanımının giderek artmasına rağmen, düzenli veri toplanmadığı için tam olarak karaciğer hasarı sıklığı bilinmemektedir. Kadınlarda erkeklerden daha sık rastlanmaktadır. Erişkinlerde çocuklardan daha sık görülmektedir.

Klinik seyir

İlaca bağlı karaciğer hasarı aşağıdaki durumlardan biri olarak ortaya çıkabilir:

- Herhangi bir yakınma olmadan karaciğer testi yükseklikleri
- Hafif-orta derecede yakınmalar ile birlikte karaciğer testi değişiklikleri
- Akut karaciğer yetmezliği ve hastaneye yatış gereksinimi

Karaciğer yetmezliği gelişmesi durumunda karaciğer nakli gerekebilir ve nadiren de olsa karaciğer hasarı ölümlü sonuçlanabilmektedir. Olguların beşte birinin hastaneye yatışı gerekmektedir.

Tanı ve tedavi

İlaca bağlı karaciğer hasarı iki ana klinik tabloda görülebilir (3):

Aşırı duyarlılık reaksiyonları:

- ✓ Ateş,
- ✓ deri döküntüsü,
- ✓ lenf bezlerinde büyüme,
- ✓ yüzde şişlik,
- ✓ kanda eozinofil artışı gibi bulgular görülür.

Metabolik reaksiyonlar:

İlaç başladıktan sonra 5 gün ile 12 ay arasında ortaya çıkar. İzoniazid gibi tüberküloz (verem) hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlar ile ortaya çıkabilir.

Belirtiler:

İlaç veya destek ürünleri kullanırken aşağıdaki belirtilerden biri mevcutsa en kısa zamanda doktora başvurunuz.

✓ sarılık

✓ koyu renkli idrar

✓ halsizlik

✓ yorgunluk

✓ güçsüzlük

✓ iştahsızlık

✓ karın ağrısı

✓ ateş

✓ kaşıntı

Bazen ciddi derecede hasar oluşuncaya kadar karaciğer hasarı belirti vermeyebilir. Bu durumda rastlantısal olarak veya başka bir nedenle yapılan kan testlerindeki değişiklikler ile tanı konulabilir.

İlaca bağlı karaciğer hasarı; herhangi bir karaciğer hastalığını taklit edebilir veya benzerlik gösterebilir. Başlangıçta klinik olarak bunu ayırt etmek mümkün olmayabilir. Virüslere bağlı akut hepatitler, akut karaciğer yetmezliği, yavaş ilerleyici kronik hepatitler, safra yolu hastalıkları, alkole bağlı karaciğer hastalığı veya yağlı karaciğer hastalıkları, hatta siroz ile birebir örtüşen klinik tablolar görülebilir. Bazı ilaçların yaptığı

karaciğer hasarı ile ilişkili çok sınırlı bilgi olduğundan, ilaç ile klinik durum arasında ilişki kurulmasında zorluklar yaşanabilir.

Oluşan karaciğer hasarının kullanılan ilaç veya bitkisel tedaviye bağlı olduğunu kesinleştirecek tek bir belirti, bulgu veya laboratuvar testi bulunmamaktadır.

Doktorunuz bu duruma neden olabilecek tüm olası hastalıkları eleyip, klinik deneyimi ile birleştirerek tanıya ulaşacaktır. Bazı durumlarda kullanılan ilacın bu duruma neden olma olasılığı çok yüksektir; buna rağmen doktorunuz diğer karaciğer hastalıkları ile ilgili testleri isteyebilir. Birden fazla karaciğer hastalığının varlığı da mümkündür. Ülkemizde, toplumun %4'ünde hepatit B görüldüğünden viral hepatit testleriniz başlangıçta değerlendirilecektir.

Bu olasılık değerlendirilirken doktorunuz birkaç noktada ek bilgiler almaya çalışacaktır:

- İlaç kullanılmaya başladıktan ne kadar sonra klinik durum ortaya çıktı?
- Başka ilaçlar veya bitkisel tedavi kullandınız mı?
- İlaç kesilince düzeldi mi? Ne kadar zamanda düzeldi?
- Oluşan hasarın klinik tipi nedir?
- Diğer olası nedenler nelerdir?
- İlaça bağlı bu tip hasar önceden bildirilmiş mi?
- İlaç tekrar alındı ise bu durum oluşuyor mu?

İlaçlara ait karaciğer hasarının neden gerçekleştiği tam olarak bilinmemektedir. İlacın kimyasal ve yapısal özelliklerinin rol oynadığı düşünülmektedir. Bireyin genetik yapısının, bağışıklık sisteminin durumunun ve ilaca karşı bireyin geliştirdiği yanıtın önemli faktörler olduğu düşünülmektedir.

- **İlaca bağlı karaciğer hasarı, çoğunlukla öngörülemez.** Bu durum ilacın dozundan bağımsız olarak gelişir (4). Ne zaman gelişeceği de bilinmez.
- **Nadiren bazı ilaçların oluşturduğu karaciğer hasarı öngörülebilir. Bunun en iyi örneği parasetamoldur;** belli bir dozun üzerinde kullanıldığında yüksek olasılıkla ve birkaç gün içinde karaciğer hasarı ortaya çıkar.

İlaca bağlı karaciğer hasarının tek bir tanısal testi yoktur. Tanı kesin olmaktan çok, olasılıklar üzerinden belirtilmektedir. Burada önemli olan şüphenin erken oluşmasıdır. İlaca bağlı karaciğer hasarı tanısı geç konulursa veya farkına varılmazsa, hasta ilacı almaya devam ettiği takdirde hayatı tehdit eden durumlarla karşılaşma riski artmaktadır. Fark edilmeyen ilaç hasarı sonrasında aynı ilaç bir daha kullanıldığında, daha ciddi bir reaksiyon ile karşı karşıya da kalılabilmektedir. İlaç kesildiğinde ise karaciğer hasarı sıklıkla düzelir.

Doktorunuza başvurduğunuzda, bu durumu 3 klinik tipten biri olarak değerlendirecektir,

- Virüslere bağlı hepatite benzeyen şekilde AST-ALT'nin daha belirgin yüksekliği,
- Safra yolu hastalıklarına benzeyen, ALP-GGT'nin daha belirgin yüksekliği,
- Karma tip (bu testlerin beraber yüksekliği)

Doktorunuz bununla beraber karaciğer hastalığı için risk faktörlerini de değerlendirilecektir: kan nakli öyküsü, alkol kullanımı, kilo alımı, bağışıklık sistemi hastalıkları, kalp hastalığı, ciddi enfeksiyon, sepsis gibi. Bu durumda hepatit A, B, C, E testleri, otoimmün karaciğer hastalıkları testleri, ultrasonografi; gerekirse demir, bakır testleri gibi birçok testin de yapılması gerekmektedir. Karaciğer biyopsisi de tanıyı desteklemek için gerekli olabilir. **Özellikle son 3 ay içinde kullandığınız reçeteli-reçetesiz ilaçlar ve bitkisel tamamlayıcı/alternatif ürünleri, dozlarını ve kullanım sıklığını lütfen doktorunuzla paylaşınız.**

İlaçlar daha önceden oluşturdukları karaciğer hasarına göre kategorilere ayrılmıştır (5). Doktorunuz kullandığınız ilacın kategorisine göre risk değerlendirmesi yapacaktır. Doktorunuz yukarıda sorduğu sorulara göre de karaciğer hasarınızı çeşitli sistemlerle değerlendirerek, karaciğer probleminin ilaca bağlı olma olasılığını değerlendirecektir (2, 6). Bunun dışında karaciğerdeki problemin ciddiyeti sarılık gelişmesine (bilirubin), pıhtılaşma testlerine (INR) ve hastaneye yatış gerekliliğine göre değerlendirilecektir.

Eğer kullanılan ilacın bu tip etkileri daha önceden bildirilmişse tanıya daha hızlı ulaşmak mümkündür. Ancak ilaca bağlı karaciğer hastalığı tanısı, birçok kez, çok zorlukla konulan, karmaşık bir durumdur. Birden fazla karaciğere hasar verecek durum söz konusudur veya birden fazla ilaç kullanımı mevcuttur.

Çok nadiren, eğer kullanılan ilaç sizin için hayat kurtarıcı ise, alternatifi bulunmuyorsa ve ilk reaksiyon çok hafif ve kendiliğinden hızla düzelmiş ise doktorunuz sizinle aynı ilacı kontrollü olarak tekrar kullanmanızı tartışabilir.

Birçok hastada sadece karaciğer testlerinde değişiklikler oluşur ve ilaç kesildiğinde durum kendiliğinden hızla düzelir. Bazı durumlarda özellikle dikkatli olunması gerekir: bu durumlar akut karaciğer yetmezliği ve sirozun gelişmesidir. Bu durumlar nadir gözükmesine rağmen hayati tehdit oluşturması nedeniyle dikkatle değerlendirilir. Erken tanı sayesinde karaciğer nakli ile hayati tehdit ortadan kaldırılabılır.

Bitkisel ürünler ve tamamlayıcı / alternatif tıp ürünleri ile gelişen karaciğer hasarı giderek daha sık görülmektedir (7). Bu ürünler eczane dışında da satın alınabilmekte, hatta yasal olan veya olmayan yollardan internetten dahi sipariş verilebilmektedir. Bu preparatlara yönelik veriler düzenli tutulmamakta ve birçoğu yan etkiler açısından kontrol dışında kalmaktadır. Bu nedenle bu ürünleri lütfen doktorunuza danışmadan kullanmayınız. Çok sık tüketilen ve güvenli olduğu düşünülen bazı ürünlerle ilgili de karaciğer hasarı görülebilir. Örneğin yeşil çay ile ilgili 60'ın üzerinde karaciğer hasarı raporlanmıştır (8).

Korunma - Önleme

İlaçlar piyasaya sürüldükten sonra da izlem devam eder. Bu nedenle herhangi bir nedenle kullandığınız ilaç veya bitkisel tedavilerden sonra yukarıda tanımlanan belirtiler ortaya çıktıysa veya karaciğer testlerinizde yükseklik oluşmuşsa mutlaka hekiminize bilgi veriniz. Bu kayıtlar ulusal ve uluslararası sistemlerde titizlikle saklanmakta ve doktorlara sunulmaktadır.

Uzun süre kullanılması planlanan ve karaciğer hasarı daha sık bildirilen metotreksat veya amiodaron gibi ilaçlar için lütfen hekiminize danışınız, gerekli ise karaciğer testleri ve görüntüleme testleri önerilecektir (1).

Kaynaklar

1. Lee, W.M., Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med*, 2003. **349**(5): p. 474-85.
2. Aithal, G.P., et al., Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther*, 2011. **89**(6): p. 806-15.
3. Kaplowitz, N., Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov*, 2005. **4**(6): p. 489-99.
4. Navarro, V.J. and J.R. Senior, Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med*, 2006. **354**(7): p. 731-9.
5. Bjornsson, E.S., Hepatotoxicity by Drugs: The Most Common Implicated Agents. *Int J Mol Sci*, 2016. **17**(2): p. 224.
6. Kaplowitz, N., Causality assessment versus guilt-by-association in drug hepatotoxicity. *Hepatology*, 2001. **33**(1): p. 308-10.
7. Stickel, F. and D. Shouval, Hepatotoxicity of herbal and dietary supplements: an update. *Arch Toxicol*, 2015. **89**(6): p. 851-65.
8. Mazzanti, G., A. Di Sotto, and A. Vitalone, Hepatotoxicity of green tea: an update. *Arch Toxicol*, 2015. **89**(8): p. 1175-91.