

İLAÇ VE KARACİĞER

Dr. Abdullah SONSUZ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları-Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

İlaç ve karaciğer hastalığı konusunun günlük klinik pratiğimizi ilgilendiren iki yönü bulunmaktadır. Karşılaştığımız sorunlar ya karaciğer hastalığı olmayan bir kişide başka nedenlerle yapılan tedaviler sırasında ortaya çıkan toksik reaksiyonlar (ilaça bağlı karaciğer hastalıkları) ya da karaciğer hastası olduğu bilinen bir kişide ilaç kullanımı söz konusu olduğunda yapılması gereken düzenlemeler ve bu konuda yaşanan tereddütler olmaktadır. Bu yazıda ana hatlarıyla ilaç metabolizması ve toksik hepatit konularına değinilecek, bunun ardından hepatotoksik reaksiyonların geliştiği hastalarda veya önceden karaciğer hastası olduğu bilinenlerde ilaç kullanımının nasıl olması gerektiği üzerinde durulacaktır.

İlaça bağlı karaciğer hastalıklarının bir kısmı toksisite potansiyeli bilinen ilaçlarla ve çoğu defa doz ile ilişkili bir reaksiyon olarak görülmektedir. Bazı ilaç reaksiyonları ise o ilacı kullananların sadece bir kısmında, önceden kestirilemeyen bir şekilde ve alınan dozdan bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır. Birinci grup reaksiyonlar "predictable" tahmin edilebilir hepatotoksikite veya intrinsik hepatotoksikite, ikinci grup ilaç reaksiyonları ise "idiosinkrazik hepatotoksikite" olarak adlandırılır. Birinci gruptaki ilaçlara tipik bir örnek parasetamol toksisitesidir. Toksik reaksiyonlar genellikle ilacın aşırı dozunun alınmasından sonra kısa (birkaç saat – gün) bir süre içerisinde gelişir. İkinci modelde toksistenin oluşması için gereken süre değişken ve bazen aylar sürece kadar uzundur. Doza bağımlı değildir, yani ilacın başka hastalar için hiçbir sorun oluşturmayan normal tedavi dozları içerisinde alınması ile ortaya çıkmaktadır. O ilacı daha önce emniyetli bir şekilde kullanmış olan bir hastanın sonraki kullanımlarında görülmesi de mümkündür.

Bu güne kadar en az bir toksik reaksiyondan sorumlu olduğu gösterilmiş olan ilaçların sayısı 1000 den fazladır. Doz ile ilişkili olarak ortaya çıkan toksik reaksiyonlar önceden tahmin edilebilir, ancak ciddi sorun oluşturan ilaçların birçoğunda toksisite idiosinkrazik reaksiyon şeklinde gelişmektedir. Burada sadece o ilaca bağlı toksisite reaksiyonunun hangi sıklıkta bekleneceği ve klinik seyrine ilişkin bir tahminde bulunulması ve tedavi alan hastaların bu bilgi doğrultusunda izlenmesi mümkün olabilmektedir.

Hepatotoksik ilaç reaksiyonlar, oluşuma mekanizmasından çok klinik özellikleri temel alınarak sınıflandırılmaktadır. Meydana geliş zamanına göre: akut hepatitler veya kronik karaciğer hastalıkları, biyokimyasal bulgulara göre hepatoselüler veya kolestatik tipte ilaç reaksiyonları ayrımı sıklıkla kullanılır. Bu son ayrımda Alkali fosfataz ve ALT seviyeleri dikkate alınmakta ve aşağıdaki denklemden yararlanılmaktadır.

Hepatotoksik ilaç reaksiyonları histopatolojik görünümüne göre de tanımlanabilirler, bu yaklaşımda: akut hepatit, kronik hepatit, kronik kolestaz (wanishing bile duct sendromu), karaciğer sirozu, granümatöz hepatitler, karaciğer yağlanması, hepatotoksisteye bağlı vasküler lezyonlar/hastalıklar (venookluzif hastalık) gibi kavramlarla ifade edilebilirler.

Karaciğer hastasında ilaç kullanımı

Karaciğer hastalarında ilaç kullanımı için klinik uygulamaya yönelik rehberlerin hazırlanmasında çeşitli zorluklar vardır. Her şeyden önce karaciğerin ilaç metabolizmasındaki rolü böbreğinkine göre çok daha kompleks ve çeşitlidir. Günlük klinik pratikte kullanılan testlerin hiçbirisi karaciğerin bu fonksiyonları konusunda doğrudan bilgi sağlayıcı değildir. Bunun anlamı herhangi test veya test grubu ile oluşturulacak bir formül ile bir ilaç için doz düzenlemesi yapmak neredeyse tümüyle imkansızdır. İlaç ve karaciğer arasındaki etkileşim karaciğer hastalığının ağırlığı, hastalığın niteliği (siroz, kolestaz vs) ve kullanılacak olan ilacın özelliklerine göre değişmektedir.

Anatomik konumu ve metabolik işlevleri düşünüldüğünde karaciğer "ilaç ile hedef dokular arasında duran organ" olarak tanımlanmaktadır. Oral yolla alınan ilaçlar hedef dokulara ulaşmadan önce tümüyle karaciğerden geçmek zorundadır. Karaciğerin ilaç metabolizmasındaki yeri oral yola alınan ilaçlarla sınırlı değildir, alınma yolundan bağımsız olarak ilaç biyotransformasyonu, bazı ilaçların eliminasyonu da doğrudan karaciğerle ilişkilidir. Karaciğer hastalıklarında ortaya çıkan patolojik koşullar ilacın farmakokinetiğinin hemen tüm aşamaları üzerine çeşitli etkilere sahiptir. Karaciğer hastalığının ilaç farmakodinamiği ile etkileşimi daha sınırlı bir boyuta sahiptir.

Karaciğer hastasında ilaç farmakokinetiğini etkileyen faktörler

Farmakokinetik kavramı ilacın emilimi, dağılımı, biyotransformasyonu (metabolizması) ve atılımını kapsar. Karaciğer hastalığının ilaç emilimi üzerindeki etkisi sınırlıdır. Karaciğer sirozunda intestinal motilite azalmış, transit zamanı uzamıştır, bu emilimi geciktirebilir ancak emilen ilaç miktarı değişmez. Kolestaz kullanılan ilacın niteliğine göre emilim üzerinde etkili olabilir. Dağılım, alınan ilaçların kapillerlerden geçerek önce interstisyel sıvıya ve oradan doku veya organların içine yayılmasıdır. Karaciğer sirozunda (asitli) artan plazma volümü ilacın dağılımını etkileyebilir. Portal hipertansiyonlu hastalarda gelişen portal sistemik shuntlar emilen ilacın karaciğere uğramadan sistemik dolaşıma geçebilmesi neticesini doğurur. Bu durum emilen ilacın bir kısmının karaciğerdeki ilk geçiş etkisinden kurtulmasına yol açar. Sirozlu hastalardaki hipoalbuminemi albümine bağlanma özelliği taşıyan ilaçların serbest fraksiyonlarının artmasına neden olur. Karaciğer hastalığı ile ilaç arasındaki diğer bir konu ilaç biyotransformasyonudur.

R= (ALT / Normalin üst sınırı) / (A.Fosfataz / Normalin üst sınırı)
R ≥ 5 ve ALT Normalin üst limitini 2 kat aşarsa (Kolestaz)
R ≤ 5 ve ALT Normalin üst limitini 2 kat aşarsa (Kolestaz)
R: 2-5: Miks tip toksisite

İlaç biyotransformasyonu Faz I ve Faz II olarak adlandırılan iki aşamalı bir metabolik süreçtir. Faz I reaksiyonlar oksidasyon, redüksiyon veya hidroliz şeklinde gerçekleşir. Oksidasyon büyük ölçüde karaciğerde ve sitokrom P450 (CYP) enzimleri ile gerçekleştirilir. Faz I reaksiyonlar ilacın aktivasyonu veya inaktivasyonu şeklinde netice verebilir. Faz I reaksiyon sonucunda oluşan bileşik yeterince polar karakterde ise doğrudan elimine edilebilir fakat ilaçların çoğu için Faz II reaksiyonlar gereklidir. Faz II reaksiyonlar ilaç veya ara metabolitleri glucuronic asit, sulfat veya glycine gibi moleküller ile kovalan bağlarla bağlanıp, suda çözünürlüğü artmış moleküller haline geçtiği metabolik işlemlerdir. Suda çözünürlük kazanan bileşik idrarla atılabilir. Genelde düşünüldüğünün aksine karaciğer hastalığında ilaç biyotransformasyonu fazla değişmemektedir, bunun nedeni biyotransformasyonla ilgili enzimlerin sentez kapasitesinin artırılabilmesi ve yaşamla bağdaşabilecek en alt düzeyli karaciğer fonksiyonlarında dahi belirli bir düzeyin üzerinde bulunmasıdır. Özetle karaciğer hastalığında görülen farmakokinetik değişikliklerin temelinde tek başına hepatosit kaybının belirleyici olmadığı söylenebilir. Burada önemli olan hepatosit kaybı ile birlikte karaciğer kan akım modelinin değişmesi, dağılım volümündeki artış, sistemik ve hepatik klirensin azalması, hipoalbuminemi gibi faktörlerin birlikte etkili olmasıdır.

Klinik pratikte hepatotoksisteye yaklaşım

Hepatotoksik olma potansiyeli olan bir ilaçla tedaviye başlamadan önce rutin karaciğer fonksiyon testlerine bakılması genel bir kural değildir, ancak kişisel kanaatim bunun yararlı olabileceğidir. Böylece ileride görülebilecek bir transaminaz artışının ilaçtan mı kaynaklandığı yoksa başka nedenlere bağlı olarak ilaçtan önce de mevcut olduğu kolaylıkla anlaşılabilir. Uzun süreli olarak kullanılması gereken bazı ilaçlarda (INH, Methotraxate gibi) hepatotoksik reaksiyonlar için izlenmesi önerilen rehberler oluşturulmuş ise de ilaçların bir çoğu için bu tür kurallar bulunmamaktadır. Karar verme aşamasında dikkate alınması gereken önemli husus semptomatik (bulantı, kusma, karın ağrısı, sarılık, idrar renginde koyulaşma) akut hepatit şeklindeki bir toksisitenin her zaman ciddi bir klinik durumu gösteriyor olduğudur. Böyle bir hastada sorumlu olması muhtemel ilaçlar zaman geciktirmeksizin durdurulmalıdır. Subklinik transaminaz yükseklikleri çok sık karşılaşılan bir durumdur, sorumlu olması muhtemel ilaç/ilaçların toksisitesine ilişkin bilgiler içerisinde değerlendirilerek tedaviye devam edilmesi yönünde karar verilebilir. Bu noktada her doktorun kullandığı ilaçların toksisite potansiyeli hakkında gerekli temel bilgilere sahip olmasıdır.

NSAID (Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ve hepatotoksiste)

Yaygın kullanılan ilaç gruplarından birisi olması nedeni ile ilaca bağlı karaciğer hastalıkları arasında önemli bir yer işgal ederler. Geniş hasta gruplarını kapsayan epidemiyolojik çalışmalarda bu ilaç grubunda hospitalizasyon gerektiren ciddi hepatotoksik reaksiyonların sıklığı 100 000 de 3-23 arasında bildirilmiştir. Toksikite kullanılan ilaca göre değişmekle birlikte yaşlılarda ve erkek hastalarda daha sık görülmektedir.

Lipit düşürücü ilaçlar ve hepatotoksiste

Statinlerin kullanıma girmesinden önce mevcut olan niacin preparatları ve fibratlarla ilgili hepatotoksiste reaksiyonları yerine günümüzde daha yaygın olan statinlere bağlı sorunlar

ön plana çıkmış bulunmaktadır. Bu ilaç grubunda transaminaz yükselmelerinin kas dokusu kaynaklı olma olasılığı da dikkate alınmalıdır. Genel bir değerlendirme içerisinde asemptomatik transaminaz yükselmelerinin % 3 olguda görüldüğü, ciddi hepatotoksiste olaylarının ise çok daha nadir olduğu ifade edilebilir ve bu ilaçlar günümüzde hepatotoksiste yönünden başlangıçta düşünüldüğünden daha emniyetli kabul edilmektedirler. Lipit düşürücü kullanan hastaların bir kısmında transaminazlar tedavi başlamadan önce de yüksektir ve buradaki en muhtemel neden karaciğer yağlanmasıdır. Araştırmalar nonalkolik yağlı karaciğer hastalığına bağlı transaminaz yüksekliliği bulunan hastaların statinleri bu hastalığın bulunmadığı kişilerle aynı risk profili içerisinde kullanılabileceğini göstermiştir.

Atibiyotiklere bağlı hepatotoksiste

Penisilinlerin hepatotoksitesi son derece nadir ve çoğu defa asemptomatiktir. Hepatoselüler ve kolestatik tipte reaksiyonlara ait olgu bildirimleri bulunmaktadır. Ampisilin için de aynı şeyler söylenebilir. Bununla birlikte ampisilin sulbactam kombinasyonunda hepatotoksiste riski daha yüksektir. Amoxicillin'in tek başına kullanımında hepatotoksiste riski 10 000 de 0,3 iken, Amoxicillin-clavulanic asit kombinasyonunda bu oran 1/1000 'in üzerine çıkmaktadır. Uzamış kolestaz ve duktopeni ile seyredebilir. Ciddi hepatotoksiste oranı 1/100 000'dir. Ceftriaxone kullananlarda safra çamuru oluşabilmektedir. Eritromisine bağlı toksisite daha çok kolestatik modeldedir. Toksikite riski 3 / 100 000 'dir. İlacın kullanıma başlanmasını izleyen 1-3 hafta arasında görülür, nadiren ilk 48 saatte ortaya çıkar. İmmunoallerjik bir reaksiyon şeklinde gelişir. Karın ağrısı, ateş, döküntüler, eosinofili görülebilir. Diğer makrolidlerden clarithromycin daha çok yaşlılarda ve yüksek doz kullanımda olmak üzere nadiren ciddi hepatotoksisteye neden olmaktadır. Kinolon grubu antibiyotiklerden trovafloxacin dışındakilerde ciddi hepatotoksiste nadirdir.

Oral antifungal ilaçlardan Ketoconazole kullananların % 15'inde ilacın bırakılmasından sonra normale dönen asemptomatik transaminaz yükselmeleri, olguların % 3'e yakınında ise hepatit tablosu oluşmaktadır. Bu ilacın kullanılacağı hastalarda başlangıçta karaciğer testlerini istenmesi ve kullanım süresince düzenli kontrollerin yapılması önerilmektedir. Fluconazole veya Itraconazole kullananların % 5-10'unda asemptomatik transaminaz yükselmesi bildirilmektedir. İyileşme 3 aya kadar sürebilir, nadir olgularda safra kanallarının kaybı ile seyreden "wanishing bile duct sendromu" gelişir. Griseofulvin'in hepatotoksitesi nadirdir, Terbinafine, nadiren hepatotoksik olmasına rağmen karaciğer yetersizliğine neden olduğu olgular da bildirilmiştir.

Tüberküloz tedavisinde hepatotoksiste

Tüberküloz tedavisi sırasında karşılaşılan hepatotoksik reaksiyonlar nadiren akut karaciğer yetersizliği ile sonuçlanabilir, sorun daha çok bu hastalarda tüberküloz tedavisini sürdürmenin zorunluluğundan kaynaklanır. Değişik tedavi rejimlerinin taşıdığı hepatotoksiste riski % 0,6 ile % 2.5 arasında değişmektedir. Tek başına INH için risk % 0,6, INH içermeyen Rifampisin'li bir kombinasyonda %1.1, her iki ilacın birlikte kullanımında ise % 2.5 kadardır. Pyrazinamide toksitesi daha az rastlanılsa bile daha ağır seyretme eğilimindedir. Kesin bir kural olmamakla birlikte semptomsuz hastalarda 5 kata kadar yükselen ALT seviyelerine kadar tedaviye devam edilebilir. Semptomların görülmesi daha ciddi bir klinik seyre işaret et-

tiğinden tedavinin kesilmesi veya modifiye edilmesi gerekli olur. Tüberküloz tedavisinde diğer bir sorun karaciğer hastası olduğu bilinen kişilerde tedaviye başlanmasıdır. Burada karar verdirici olan altta yatan karaciğer hastalığının ağırlığıdır. Kronik karaciğer hastalığı var ancak sirotik evrede değilse 3 hepatotoksik ilaç da (INH + RMP + PZA) kullanılabilir. Child A Sirozlarda 2 hepatotoksik ilaç (INH+RMP) + Diğer nontoksik ilaçlarla kombinasyonu, Child B Sirozlarda 1 hepatotoksik ilaç (RMP) + Diğer nontoksik ilaçların kombinasyonu, Child C Sirozlarda ise hepatotoksik ilaç içermeyen kombinasyonları yakın gözlem altında kullanmak emniyetli bir yaklaşım olarak kabul edilebilir.

Methotraxate kullanımı

Bu ilacın uzun süreli kullanımı psöriazis veya romatoid artrit gibi hastalıklarda söz konusu olmaktadır. Kalıcı olmayan transaminaz yükseklikleri olguların % 15'inde görülebilir. Daha nadir olarak akut ikterli hepatit, Subfulminan karaciğer

yetersizliği şeklinde ortaya çıkabilir. Bu ilaç için önemli sorun kullanılan dozla ilişkili olarak karaciğer fibrozisine neden olmasıdır. Siroz gelişme riski toplam dozun 2 g'dan az olduğu hastalarda düşüktür, 2 g'ın üzerindeki her 1 g Methotraxate kullanımı bu riski % 6.7 artırmaktadır. Hastalarda tedavi öncesi kapsamlı bir değerlendirme yapılması, kullanılan toplam dozun takibi, tedavi süresince karaciğer testlerinin izlenmesi ve belirli protokoller çerçevesinde tekrarlanan karaciğer biyopsileri gerekli olmaktadır.

Kaynaklar

1. Drug induced liver disease. Clinics in Liver Disease 2007;11(3)
2. Kaplowitz N and Kaplowitz DL: Drug induced liver disease. Informa Healthcare Inc.USA, New York, 2007
3. Pugh AJ, Barve AJ, Falkner K, Patel M, McClain CJ: Drug-induced hepatotoxicity or drug-induced liver injury. Clin Liver Dis. 2009;13(2):277-94
4. Kim JW: Drug-Induced Liver Disease and Drug Use Considerations in Liver Disease. Journal of Pharmacy Practice, 2009; 22(3): 278-289