

İLAÇ İLİŞKİLİ KARACİĞER HASARI-TOKSİK HEPATİT (İLAÇ VE TOKSİN ARACILI KARACİĞER HASARI)

Meltem GÜMÜŞ¹

GİRİŞ

İnsan vücudundaki en büyük salgı bezi olan karaciğer, birçok karmaşık fonksiyona sahiptir. Muhteşem bir fabrika gibi fonksiyon gören karaciğerin sentez (glikojen, protein, kolesterol vb), boşaltım, ayrıştırma, ekzokrin ve endokrin fonksiyonlar ve ilaç biyotransformasyonu başlıca görevleridir. Birçok ilaç ve toksinin metabolizmasından sorumlu olan karaciğer aynı zamanda ilaç toksisitesi için hedef organdır.

Hepatotoksisite, ilaçlar ve diğer kimyasal maddelerin neden olduğu, ilişkili klinik belirtileri olan veya olmayan, karaciğer hasarını tanımlamakta kullanılan terimdir (1). Hepatotoksisite veya ilaç ilişkili karaciğer hasarı (İİKH) her yaşta görülebilen, genetik ve çevresel etmenlerin rol oynadığı bir hastalıktır. Geniş bir klinik spektruma sahip olup, hafif biyokimyasal değişikliklerden akut karaciğer yetersizliğine (AKY) kadar farklı tablolar meydana gelebilir. Hepatotoksik olduğu bilinen 1000' in üzerinde ilaç ve madde tanımlanmıştır.

EPİDEMİYOLOJİ

İlaç ilişkili karaciğer hasarında sıklığı belirtmek için risk terimi kullanılır. Risk, belirli bir ilaç için o ilacı kullanan kişilerin kaçında karaciğer hasarı

tespit edildiğini belirtir. Prevelans veya insidans verilemez çünkü ilaç hasarı zaman ile doğru ilişkili değildir. Sıklıkla ilaç kullanımından kısa bir süre sonra ortaya çıkmakla birlikte arada uzun latent bir dönem bulunabilir (2). Yıllık İİKH yaklaşık insidans oranı reçeteli ilaçlara maruz kalan 100000 kişide tahmini yıllık 1-20 arasındadır (3). İlaç ilişkili karaciğer hasarı yaygınlığı ve nedenleri coğrafi olarak farklılık göstermektedir. Avrupa' da yapılan nüfus temelli çalışmalarda yıllık insidansı 2.3-13.9/100000 dir. Yaşın standardize edildiği en yüksek insidans 19.1/100000 ile İzlandadır (1,4). Tüm akut hepatit vakalarının yaklaşık %10' unu oluşturur (5-6). Antibiyotik, anti-inflamatuvar ve kemoteropatik kullanımı en sık bildirilen hepatotoksisite nedenlerindedir. Amerika ve Avrupa kıtasında idiyosenkrazik reaksiyonlar daha sık gözlenmekte iken, Asya' da geleneksel tamamlayıcı tedaviler örneğin bitkisel ilaç ve diyet takviyeleri kullanımı ile intrinsek tip İİKH baskındır (7).

RİSK FAKTÖRLERİ

İlaç hasarının oluşmasını etkileyen pek çok faktör vardır. Bunlar konak ilişkili risk faktörleri ve ilaç ilişkili risk faktörleri olarak iki ana gruba ayrılabilirler.

¹ Dr. Öğr. Üyesi. Meltem GÜMÜŞ, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme AD. meltemdorum@gmail.com

Tablo 5: İlaç ilişkili Karaciğer Hasarı Şiddet derecelendirmesi (7, 57,58).

Kategori	Şiddet	Açıklama
ABD İlaç ilişkili Karaciğer Hasarı Network		
1	Hafif	Artmış ALT ve/veya ALP fakat TBS<2.5mg/dl ve INR<1.5
2	Orta	Artmış ALT ve/veya ALP fakat TBS ≥2.5mg/dl ve INR>1.5
3	Orta - Şiddetli	Artmış ALT, ALP, TBS ve/veya INR, İİKH ile hastaneye yatış veya uzamış hastane yatışı
4	Şiddetli	Artmış ALT ve/veya ALP ve TBS≥2.5mg/dl ve aşağıdaki kriterlerden en az birinin varlığı; -Hepatik yetmezlik (INR>1.5, assit ve ensefalopati varlığı) -İİKH ilişkili diğer organ hasarı varlığı
5	Ölümcül	Ölüm veya İİKH ilişkili karaciğer nakli
Uluslararası İlaç ilişkili Karaciğer Hasarı Uzman Çalışma Grubu		
1	Hafif	ALT≥5 veya ALP≥2 ve TBS<2 x normal laboratuvar değer üst sınır katları
2	Orta	ALT≥5 veya ALP≥2 ve TBS≥2 x normal laboratuvar değer üst sınır katları, veya semptomatik hepatit
3	Şiddetli	ALT≥5 veya ALP≥2 ve TBS≥2 x normal laboratuvar değer üst sınır katları veya semptomatik hepatit ve aşağıdaki kriterlerden en az birinin varlığı; - INR≥1.5 - Assit ve/veya ensefalopati, <26 hafta hastalık süresi, altta yatan siroz yokluğu - İİKH ilişkili diğer organ hasarı varlığı
4	Ölümcül/Nakil	Ölüm veya İİKH ilişkili karaciğer nakli

ABD, Amerika Birleşik Devletleri; ALT, Alanin aminotransferaz; ALP, Alkalen fosfataz; TBS, Total bilirubin sayısı; INR; Uluslararası normalize oran.

KORUNMA

İİKH önlenmesi, uygun dozda ilaç kullanımı ve diğer ilaçlar veya alkol ile potansiyel ilaç etkileşim bilgisi dahil olmak üzere tüm ilaç kullanan kişilerin eğitilmesi ile sağlanır. Hastalar İİKH ile ilişkili olabilecek tüm belirti ve bulgular açısından bilgilendirilmelidir. Uzun süreli kullanımı gereken bazı ilaçlarda (INH, metoteksat vb) hepatotoksik reaksiyonlar için izlenilmesi önerilen rehberler oluşturulmuş ise de ilaçların birçoğu için bu tür kurallar bulunmamaktadır. Hepatotoksik özelliği bilinen bir ilaçla tedavi sırasında ALT seviyeleri aralıklı takip edilebilir.

Sonuç

İnsan vücudundaki en büyük salgı bezi olan karaciğer, birçok karmaşık fonksiyona sahiptir. Muhteşem bir fabrika gibi fonksiyon gören karaciğerin sentez (glikojen, protein, kolesterol vb), boşaltım, ayrıştırma, ekzokrin ve endokrin fonksiyonlar ve ilaç biyotransformasyonu başlıca görevleridir. Birçok ilaç ve toksinin metabolizma-

sından sorumlu olan karaciğer aynı zamanda ilaç toksisitesi için hedef organdır. Hepatotoksisite, ilaçlar ve diğer kimyasal maddelerin neden olduğu, ilişkili klinik belirtileri olan veya olmayan, karaciğer hasarını tanımlamakta kullanılan terimdir. Hepatotoksisite veya ilaç ilişkili karaciğer hasarı her yaşta görülebilen, genetik ve çevresel etmenlerin rol oynadığı bir hastalıktır. İlaç ilişkili karaciğer hasarı çok geniş spektrumda karşımıza çıkarak pek çok hastalık ile karışabilir. Her türlü ilaç, bitkisel destek, diyet takviyesi ile ortaya çıkan bu durumdan korunmak için akılcı ilaç kullanımı gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Sandhu N, Navarro R. Drug-induced liver injury in GI practice. *Hepatol Commun.* 2020;4(5):631-645.
2. Eren, M. (2012). İlaça bağlı hepatotoksisite. Hasan Özen, Aysel Yüce, Figen Gürakan, İnci Nur Saltık Temizel, Hülya Demir (Eds.), *Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme.* (s 339-350) İstanbul: Akademi Uluslararası Yayıncılık.
3. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, et al. Incidence, presentation and outcomes in patients with

- drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1419-1425.
4. Low EXS, Zheng Q, Chan E, et al. Drug induced liver injury: East Versus West- A systematic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol*. 2020;26(2):142-154.
 5. Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis*. 2000;4:73.
 6. Larson AM. Section Editor Lindor KD. Deputy Editor Robson KM. Up to Date. Drugs and the liver: Metabolism and mechanisms of injury. Literature review current through: May 2020. This topic last updated: Sep 27, 2018.
 7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019 Jun;70(6):1222-1261.
 8. Pan X, Zhou J, Chen Y, et al. Classification, hepatotoxic mechanisms, and targets of the risk ingredients in traditional Chinese medicine-induced liver injury. *Toxicol Lett*. 2020;323:48-56.
 9. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG Clinical Guide: The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(7):950-966.
 10. Sonsuz, A. (2009). İlaç ve Karaciğer.11. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, 30 Eylül-4 Ekim 2019, Antalya, 148-150.
 11. Özel AM, Bayramıçlı U. İlaçlar ve kimyasal ajanların neden olduğu karaciğer hastalıkları. *Maltepe Tıp Dergisi*. 2010;2(2):59-7.
 12. Niu MW, Chen P. Gut microbiota and drug-induced liver injury: an update. *Chin Med J*. 2020;133(4):494-495.
 13. Hidaka N, Kaji Y, Takatori S, et al. Risk factors for acetaminophen-induced liver injury: A single-center study from Japan. *Clin Ther*. 2020;42(4):704-710.
 14. Saad KM, Shaker ME, Shaaban AA, et al. The c-Met inhibitör capmatinib alleviates acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Int Immuno pharmacol*. 2020;81:106292.
 15. DiPaola F, Molleston JP, Gu J, et al. Antimicrobials and Antiepileptics are the leading causes of idiosyncratic drug-induced liver injury in american children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69(2):152-159.
 16. Zheng E, Sandhu N, Navarro V, et al. Drug-induced liver injury secondary to herbal and dietary supplements. *Clin Liver Dis*. 2020;24(1):141-155.
 17. Zhao H, Wang Y, Zhang T, et al. Drug-induced liver injury from anti-tuberculosis treatment: A retrospective cohort study. *Med Sci Monit*. 2020;26:e920350.
 18. Yelken B, Erkan A. Mantar Zehirlenmeleri: 104 olgunun değerlendirilmesi. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2009;7: 12-6.
 19. Licata A, Giammanco A, Minissale MG, et al. Liver and Statins: A critical appraisal of the evidence. *Cur Med Chem*. 2018;25(42):5835-5846.
 20. Karahalil B, Hare E, Koç G, et al. Hepatotoxicity associated with statins. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2017;68(4):254-260.
 21. Tujios S, Fontana RJ. Mechanisms of drug-induced liver injury: From bedside to bench. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8:202-211.
 22. Ma Q, Yang W, Wang Lu, et al. Research advances in the association of drug-induced liver injury with polymorphisms in human leukocyte antigen. *Int Immunopharmacol*. 2020;81:106037.
 23. Aydoğdu, S. (2009). Toksik Hepatit. Sema Aydoğdu, Çiğdem Arıkan (Ed.), Çocuk Hepatoloji Kurs Kitabı içinde (167-172). İzmir: Okur Ofset Matbaacılık.
 24. Larson AM. Section Editor Lindor KD. Deputy Editor Robson KM. Up to Date. Drug-Induced Liver Injury. Literature review current through: May 2020. This topic last updated: May 10, 2019.
 25. Yu YC, Mao YM, Chen CW, et al. CSH Guideline for the diagnosis and treatment of the drug-induced liver injury. *Hepatol Int*. 2017;11(3):221-241.
 26. Fontana RJ, Seeff TB, Andrade RJ, et al. Standardization of nomenclature and causality assesment in drug induced liver injury: Summary of a clinical research workshop. *Hepatology*. 2010;52:730-742.
 27. Debarbhavi H, Raj S. Drug-induced liver injury with skin reactions: Drugs and host risk factors, clinical phenotypes and prognosis. *Liver Int*. 2019; 39(5):802-811.
 28. Walsh SA, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): A clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol*. 2010;36:6-10.
 29. Criado PR, Criado RFJ, Avancini JM, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/ Drug induced hypersensitivite syndrome (DIHS): A review of current concepts. *An Bras Dermatol*. 2012;87:435-449.
 30. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: Clinical characteristics and prognosis. *Hepatology*. 2010;51:2040-2048.
 31. Gudnason HO, Björnsson HK, Gardarsdottir M, et al. Secondary sclerosing cholangitis in patients with drug-induced liver injury. *Dig Liver Dis*. 2015;47:502-507.
 32. Kleiner DE. The histopathological evaluation of drug-induced liver injury. *Histopathology*. 2017;70:81-93.
 33. Björnsson E, Kalaitzakis E, Olsson R. The impact of eosinophilia and hepatic necrosis on prognosis in patients with drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:1411-1421.
 34. Daly AK. Are polymorphism in genes relevant to drug disposition predictors of susceptibility to drug-induced liver injury? *PharmRes* 2017;34:1564-1569.
 35. Aithal G, Grove J. Genome-wide association studies in drug-induced liver injury: Step change in understanding the pathogenesis. *Semin Liver Dis*. 2015;25:421-431.
 36. Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M, et al. Drug-induced liver injury: Recent advances in diagnosis and risk assesment. *Gut*. 2017;66:1154-1164.
 37. Dear JW, Clarke JI, Francis B, et al. Risk stratification after paracetamol overdose using mechanistic biomarkers: Results from two prospective cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:104-113.
 38. Meunier L, Larrey D. Drug-induced liver injury: Biomarkers, requirements, candidates and validation. *Front Famacol*. 2019;11(10):1482.
 39. Caines A, Moonka D. Drug hepatotoxicity. Causality Assesment. *Clin Liver Dis*. 2020;24(1):25-35.
 40. Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: The update. *Int J Mol Sci*. 2016;24(17):14.
 41. European Assosiation for Study of Liver. EASL Clinical

Practice guidelines: Wilson's Disease. *J Hepatol.* 2012 Mar;56(3):671-85.

42. Zeman MV, Hirschfield GM. Autoantibodies and liver disease: Uses and abuses. *Can J Gastroenterol.* 2010;24:225-231.
43. Lheureux PE, Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *Clin Toxicol (Phila).* 2009;47(2):101-111.
44. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, et al. Intravenous N-acetyl cysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology.* 2009;137:856-864.
45. Hu J, Zhang Q, Ren X, et al. Efficacy and safety of acetylcysteine in 'non-acetaminophen' acute liver failure: A meta-analysis of prospective clinical trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015;39:594-599.
46. Tujios SR, Lee WM. Acute liver failure induced by idiosyncratic reaction to drugs: Challenges in diagnosis and therapy. *Liver Int.* 2018;38:6-14.
47. Wree A, Dechene A, Herzer K, et al. Steroid and Ursodeoxycholic acid combination therapy in severe drug-induced liver injury. *Digestion.* 2011;84:54-59.
48. Karkhanis J, Verna EC, Chang MS, et al. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology.* 2014;59(2):612-21.
49. Eapen J, Ayoola R, Subramanian RM, et al. The efficacy of Extracorporeal liver support with Molecular Adsorbent Recirculating System in severe drug-induced liver injury. *Oxf Med Case Reports.* 2018;2018(1):omx077. doi: 10.1093/omcr/omx077. eCollection 2018 Jan.
50. Gerth HU, Pohlen M, Thölking G, et al. Molecular adsorbent recirculating system (MARS) in acute liver injury and: graft dysfunction Results from a case-control study. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175529.
51. Caraceni P, Giannone F, Catani L, et al. Effects of Granulocyte Colony Stimulating-Factor in a rat model of acute liver injury. *Dig Liver Dis.* 2007;39(10):943-951.
52. Fontana RJ, Hayashi PH, Gu J, et al. Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset. *Gastroenterology.* 2014;147(1):96-108.
53. Hayashi PH, Rockey D, Fontana RJ, et al. Death and liver retransplantation within two years of onset of drug-induced liver injury. *Hepatology.* 2017;66(4):1275-1285.
54. Chayanupatkul M, Schiano T. Acute liver failure secondary to drug-induced liver injury. *Clin Liver Dis.* 2020;24(1):75-87.
55. Temple R. Hy's law: Predicting serious hepatotoxicity. *Pharmacol Ther.* 2006;15:241-243.
56. Senior JR. How can 'Hy's law' help the clinician? *Pharmacol Ther.* 2006;15:235-239.
57. Fontana RJ, Bari K. (2017). Acute Liver Failure. In: Schiff ER, Maddrey WC, Reddy KR (Eds.), *Schiff's diseases of the liver.* John Wiley & Sons; 2017. (pp. 411-431).
58. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89:806-815.
59. Bonkovsky HL, Kleiner DE, Gu J, et al. Clinical presentations and outcomes of bile duct loss caused by drugs and herbal and dietary supplements. *Hepatology.* 2017;65:1267-1277.