

GERİATRİ VE İLACA BAĞLI KARACİĞER HASARI

Mehmet Emin AYHAN ¹

Nazmi Gökhan ÜNVER ²

İLAÇLARA BAĞLI HEPATOTOKSİSİTE

İlaça bağlı hepatotoksisite (DILI), ilaçlara veya bitkisel bileşiklere ikincil akut veya kronik karaciğer hasarıdır. Tanı koymak zordur çünkü prezentasyon birçok hepatobiliyer hastalığa benzer. Tedavide temel prensip, hepatotoksik ajanın uzaklaştırılması ve semptomatik tedavi ile yakın gözlemdir.

GİRİŞ

İlaça bağlı hepatotoksisite veya ilaca bağlı karaciğer hasarı (DILI), doğal veya üretilmiş bir bileşiğe akut veya kronik bir yanıtıdır (1).

Hepatotoksisite iki mekanizma ile oluşur,

- » **İntrinsik olan (doza bağlı)**
- » **İdiyosenkrazik (öngörülemeyen)** olan (2, 3).

Gerçek insidansı tahmin etmek zordur, ancak Amerika Birleşik Devletleri'nde akut karaciğer yetmezliğinin (ALF) önde gelen nedeni haline gelmiştir. Çoğu DILI vakası asemptomatiktir; ancak en yaygın belirti sarılıktır (3-6).

DILI, klinik tabloya göre üç ana başlıkta incelenebilir:

- » **Hepatoselüler tip**

- » **Kolestatik tip**
- » **Miks tip**

DILI, hepatotoksisite mekanizmasına veya karaciğer biyopsisinden elde edilen histolojik görünümü göre sınıflandırılabilir. Hepatoselüler tip DILI'de laboratuvar testlerinde aminotransferazlarda yükselme olurken, kolestatik tip DILI'de alkalen fosfataz (ALP) yükselir. Tanı için karaciğer biyopsisi zorunlu değildir, ancak karaciğer hastalığının diğer nedenlerini dışlayabilir. Tedavi, hepatotoksik ajanın uzaklaştırılmasıyla başlar ve ilacın kesilmesinden sonra prognozu genellikle olumludur (3, 7).

ETİYOLOJİ

1000'den fazla ilaç ve bitkisel bileşiklerin hepatotoksisiteye neden olduğu bilinmektedir ve Ulusal Diyabet, Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsü (NIDDK) tarafından LiverTox adlı aranabilir bir veri tabanında bulunabilir (4, 8).

DILI oluşması ile ilişkili risk faktörlerini

- » Kadın cinsiyet
- » İleri yaş
- » Artmış vücut kitle indeksi (VKİ) oluşturmak-tadır (9, 10).

¹ Uzm. Dr., VM Medikalpark Mersin Mezitli Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, m.eminayhan@hotmail.com, ORCID ID: 0000 0002 9421 2535

² Uzm. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, nazmi.gokhan.unver@gmail.com, ORCID ID:0000 0002 9018 6210

rın %18.5 'unu oluşturmaktadır (38).

Cinsiyet : Fransa'da DILI üzerine yapılan bir çalışmada bildirilen diklofenak karaciğer hasarı vakalarının %82'sini kadınlar oluşturmuştur (39). İleri yaşın (60 yaş üzeri) DILI gelişme üzerindeki etkisi kadın diklofenak kullanıcıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (40). Yaşlı erkeklerin amoksisilin klavulanik asit ve ximelgatran kullanımı ile hepatik hasar oluşumunda artmış risk taşıdığı gösterilmiştir (41). Bu vakaların %65'inin 65 yaş üstü olduğu ve %30'unun 75 yaş üzerinde olduğu izlenmiştir (41). İlaç ilişkili hepatitlerin ABD de %70,6'sı kadın hastalardan oluşmakta olup bu hastaların %85'i 65 yaşın altında olan hastalardan oluşmaktadır.

DILI oluşumunda yaşlı ve genç hastalar arasında klinik farklılıklar

Hastanede yatan 142 DILI hastasından oluşan bir Japon serisi yaşa bağlı bir dizi farklılığı ortaya koymuştur (36). Yaşlı hastalarda kolestatik hasar görülme olasılığı daha yüksek olarak izlenmiştir. 65 yaş üstü hastalarda %46, 65 yaş altı hastalarda %31,6 olarak izlenmiştir (36). DILI gelişen yaşlılar arasında idiyosenkrazik reaksiyon riskinin daha yüksek olduğu izlenmiştir. İleri yaş grubunda oto-antikor yüzdesi daha yüksek olarak izlenmiştir. 75 yaş üzeri hastaların hastanede kalış sürelerinin daha uzun olduğu izlenmiştir. Kardiyovasküler ilaçlar 75 yaş üzerindeki DILI etyolojisinde en sık neden olurken, 64-74 yaş arasında bitkisel ilaçlar, 65 yaş altı nüfusta en yaygın nedenleri antibiyotikler oluşturmaktadır. 75 yaş üzerindeki hastaların büyük bir yüzdesinde psikonörotik ilaçlar ve NSAİ kullanımı ile ilgili DILI'nın daha sık görüldüğü izlenmiştir (36).

SONUÇ

Yaşlı hastalarda çok sayıda ilaç kullanmaktan dolayı akut hepatotoksite gelişir. Bu durum çoğu zaman yaşın ileri olmasından ziyade çok sayıda ilaç kullanmak ile ilişkilidir. Her ne kadar hayvan

çalışmalarında yaşlanmış karaciğere bağlı ilaç metabolizmasında değişiklikler gösterilmiş ise de sağlıklı yaşlı hastalarda, ilaç metabolizmasında yaşa bağlı azalmayı gösteren bir kanıt yoktur. ABD ve uluslararası DILI verilerinde yaşlanmanın hepatik hasar üzerine bağımsız bir faktör olduğunu destekleyen bir çalışma yoktur. Klinik karakter olarak kolestatik hepatik hasar yaşlı hastalarda genç hastalara oranla daha sık görülmektedir. İzoniazid ve benoksprofen gibi ilaçlar sadece yaş ile ilişkili metabolik değişimler içerir iken diğer birçok ilaç için bu durum geçerli olmamaktadır. Yaşlı hastalarda DILI açısından yaş faktöründen daha çok polifarmasi ve ilaç-ilaç etkileşimleri daha sık rol oynamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Fisher K, Vuppalanchi R, Saxena R. Drug-Induced Liver Injury. Arch Pathol Lab Med. 2015;139(7):876-87.
2. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, et al. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. Gastroenterology. 2015;148(7):1340-52.e7.
3. Katarey D, Verma S. Drug-induced liver injury. Clin Med (Lond). 2016;16(Suppl 6):s104-s9.
4. Kuna L, Bozic I, Kizivat T, Bojanic K, Mrso M, Kralj E, et al. Models of Drug Induced Liver Injury (DILI) - Current Issues and Future Perspectives. Curr Drug Metab. 2018;19(10):830-8.
5. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. Am J Gastroenterol. 2014;109(7):950-66; quiz 67.
6. Navarro VJ, Khan I, Björnsson E, Seeff LB, Serrano J, Hoofnagle JH. Liver injury from herbal and dietary supplements. Hepatology. 2017;65(1):363-73.
7. Tujios SR, Lee WM. Acute liver failure induced by idiosyncratic reaction to drugs: Challenges in diagnosis and therapy. Liver Int. 2018;38(1):6-14.
8. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
9. Njoku DB. Drug-induced hepatotoxicity: metabolic, genetic and immunological basis. Int J Mol Sci. 2014;15(4):6990-7003.
10. Real M, Barnhill MS, Higley C, Rosenberg J, Lewis JH. Drug-Induced Liver Injury: Highlights of the Recent Literature. Drug Saf. 2019;42(3):365-87.
11. Suk KT, Kim DJ. Drug-induced liver injury: present and future. Clin Mol Hepatol. 2012;18(3):249-57.

12. Teschke R. Idiosyncratic DILI: Analysis of 46,266 Cases Assessed for Causality by RUCAM and Published From 2014 to Early 2019. *Front Pharmacol.* 2019;10:730.
13. Fontana RJ. Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspectives. *Gastroenterology.* 2014;146(4):914-28.
14. Robles-Diaz M, Medina-Caliz I, Stephens C, Andrade RJ, Lucena MI. Biomarkers in DILI: One More Step Forward. *Front Pharmacol.* 2016;7:267.
15. Teschke R, Danan G. Molecular Research on Drug Induced Liver Injury. *Int J Mol Sci.* 2018;19(1).
16. Au JS, Navarro VJ, Rossi S. Review article: Drug-induced liver injury--its pathophysiology and evolving diagnostic tools. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(1):11-20.
17. Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology.* 2014;59(2):661-70.
18. Shehu AI, Ma X, Venkataramanan R. Mechanisms of Drug-Induced Hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2017;21(1):35-54.
19. Ahmad J, Reddy KR, Tillmann HL, Hayashi PH, Chalasani N, Fontana RJ, et al. Importance of Hepatitis C Virus RNA Testing in Patients with Suspected Drug-Induced Liver Injury. *Dig Dis Sci.* 2019;64(9):2645-52.
20. Ahmad J, Rossi S, Rodgers SK, Ghabril M, Fontana RJ, Stolz A, et al. Sclerosing Cholangitis-Like Changes on Magnetic Resonance Cholangiography in Patients With Drug Induced Liver Injury. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(4):789-90.
21. Howell LS, Ireland L, Park BK, Goldring CE. MiR-122 and other microRNAs as potential circulating biomarkers of drug-induced liver injury. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018;18(1):47-54.
22. Barnhill MS, Real M, Lewis JH. Latest advances in diagnosing and predicting DILI: what was new in 2017? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(10):1033-43.
23. Woodhouse K, Wynne HA. Age-related changes in hepatic function. Implications in drug therapy. *Drug Aging.* 1992;2:243-55.
24. Wynne H, Cope L, Mutch E, et al. The effect of age upon liver size and liver blood flow in man. *Hepatology.* 1989;9:297-301.
25. Mooney H, Roberts R, Cooksley WGE, et al. Alterations in the liver with aging. *Clin Gastroenterol.* 1985;14:757-71
26. Kitani K. Aging of the liver: facts and theories. *Arch Gerontol Geriatr.* 1991;12:133-54.
27. Triantafyllou K, Vlachogiannakos J, Ladas SD. Gastrointestinal and liver side effects of drugs in elderly patients. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(2):203-15
28. DeLeve L. Risk factors for drug-induced liver disease *Drug-Induced Liver Disease.* New York: Informa Healthcare USA, Inc; 2007. p. 291-305
29. census.gov
30. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med.* 2003;163:2716-24
31. Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther.* 2007;32(2):113-21.
32. Crentsil V, Ricks MO, Xue QL, et al. A pharmacoepidemiologic study of community-dwelling disabled older women: Factors associated with medication use. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010;8 (3):215-24
33. Junius-Walker U, Theile G, Hummers-Pradler E. Prevalence and predictors of polypharmacy among older primary care patients in Germany. *Fam Pract.* 2007;24(1):14-9.
34. Yoon SL, Schaffer SD. Herbal, prescribed and over-the-counter drug use in older women: prevalence of drug interactions. *Geriatr Nurs.* 2006;27(2):118-29
35. Herlinger C, Klotz U. Drug metabolism and drug interactions in the elderly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001;15(6):897-918
36. Onji M, Fujioka S, Takeuchi Y, et al. Clinical characteristics of drug-induced liver injury in the elderly. *Hepatol Res.* 2009;39:546-52. This Japanese study shows that, of the patients admitted for drug-induced hepatitis, roughly half were elderly
37. Bjornsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug induced liver disease. *Hepatology.* 2005;42:481-9
38. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology.* 2008;135:1924-34. This comprehensive American study shows a slightly lower incidence than the Japanese study; however, roughly one in five patients with drug-induced liver injury included in the study were in fact elderly.
39. Lucena MI, Andrade RJ, Fernandez MC, et al. Determinants of the clinical expression of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity: a prospective series from Spain. *Hepatology.* 2006;44(4):850-6
40. Banks AT, Zimmerman HJ, Ishak KG, et al. Diclofenac-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases reported to the Food and Drug Administration as adverse reactions. *Hepatology.* 1995;22(3):820-7
41. Lee WM, Larrey D, Olsson R, et al. Hepatic findings in long-term clinical trials of ximelagatran. *Drug Saf.* 2005;28(4):351-70.