

ANTİMİKROBİYAL İLAÇLARA BAĞLI HEPATOTOKSİSİTE

Sabahattin KAYMAKOĞLU

Hemen hemen tüm ilaçların metabolizmasında merkezi bir role sahip olan karaciğerin, ilaç yan etkileri açısından en riskli organ olması doğaldır. Antibiyotik, antitüberkülo, antiviral, antiparaziter, antifungal ve antihelmintik etkili birçok ilaç karaciğer hastalığına sebep olabilir. Bu toksisitelerin büyük çoğunluğundan aşırı duyarlık mekanizmaları sorumlu olduğundan bazen krem şeklinde cilde-mukozaya uygulamayı takiben bile toksik hepatit gelişebileceği hatırla tutulmalıdır.

Antibiyotiklerden tetrasiklin (minosiklin, oksitetrasiklin, klortetrasiklin), özellikle 1.5 g/gün'ün üzerindeki bir dozda ve intravenöz verilirse mikrovesiküler hepatosteatoza yol açabilir. Ancak oral alımlarda da benzeri tablo görülebilir. Bulantı-kusma, karın ağrısı, 10 mg/dl'i aşmayan bilirubin ve 500 u/l'yi aşmayan aminotransferaz seviyeleri ile karakterlidir. Nadiren tetrasiklinlere bağlı kronik kolestaz da ("vanishing bile duct" sendromu=safra yollarının azlığı sendromu) meydana gelebilir. Bazen minosiklin, otoimmün hepatiti tetikleyebilir. Makrolid grubundan eritromisin, klaritromisin, roksitromisin akut kolestistit veya akut kolanjiti andıran ve hipersensitivite reaksiyonuna bağlı olarak gelişen kolestatik tipte toksik hepatit yaparlar. Kinolon ve penisilin türevlerine bağlı hepatotoksiste çok nadirdir; yine aşırı duyarlılık nedeniyle hepatosellüler nekroz veya kolestatik tipte karaciğer hasarı görülebilir. Hepatotoksisitede penisilin türevlerinden amoksisilin-klavulanik asidin ayrı bir yeri vardır. İlaç alınmaya başlandıktan sonraki 2 hafta içinde kolanjitli akut kolestatik hepatit meydana gelebilir ve ciddi bir tablo olan primer biliyer sirozu andıran "vanishing bile duct" sendroma ilerleyebilir. Nitrofurantoin kolestatik veya hepatosellüler hasar ile karakterli akut toksik hepatite neden olabildiği gibi, ilacı 6 aydan daha uzun süre alanlarda otoimmün mekanizmaların tetiklenmesi ile kronik hepatit de gelişebilir. Sulfonamid bileşikleri (sulfametoksazol-trimetoprim, sulfasalazin) ile daha ziyade kolestatik tipte karaciğer hasarı meydana gelirse de, bazen fulminan hepatit ile sonlanabilen hepatosellüler nekroz gelişebilir.

Antitüberkülo ilaçlardan hepatotoksitesisi en meşhur olanı isoniaziddir. İsoniazid hepatotoksitesisi başlıca iki tiptir: İlaç kullananların yaklaşık % 10-20'sinde ilk 2 ay içinde görülen, aminotransferazlarda hafif (<3 kat) yükselmelerle karakterli, subklinik, hafif fokal hepatit ve aşikar hepatosellüler nekroz ile karakterli, semptomatik, akut toksik hepatit. Subklinik, hafif olgularda ilaç kesilmesine gerek olmadan genellikle tablo düzelir, ancak bazen daha ciddi forma ilerleme görülebildiğinden aminotransferazların takibi zorunludur. İsoniazide bağlı semptomatik, akut toksik hepatit 20 yaşın altında % 1, 50 yaşın üzerinde % 2'ler civarındadır. Alkolikler, kadınlar, rifampisin/pirazinamid ile kombine alanlar ve zeminde başka bir karaciğer hastalığı bulunanlarda risk artar. Olguların yarısı ilk 2 ay içinde meydana gelir, tablonun ortaya çıkması bazen 12. aya kadar gecikebilir. Böyle bir durumda prodromal bulgulara (halsizlik, iştahsızlık, bulantı-kusma, ateş, artralji, raş) rağmen ilaca devam edilmesi hasarın ciddiyetini ve mortalite riskini artırır, bazen kronik hepatit de gelişebilir. Semptomatik akut toksik hepatitli hastalarda isoniazidin kesilmesi dışında spesifik bir tedavi yoktur. Pirazinamide bağlı toksik hepatit ihtimali isoniazidden daha fazla-

dır ve doza bağlıdır. Bu nedenle kombine tedavi gören hastalarda hepatotoksisite meydana geldiğinde ilk kesilmesi gereken ilaçtır. Rifampisin nadiren tek başına akut hepatite neden olabilir de hepatotoksisite genellikle isoniazidle birlikte kullanıldığında görülür.

Griseofulvin ve ketokonazol aşırı duyarlılık reaksiyonlarına bağlı olarak hepatotoksisite geliştiren antifungal ilaçlardır. Genellikle hepatosellüler nekroz yani hepatitik formunda toksisite geliştirirler. Benzer hepatotoksisite diğer imidazol türevleri ve terbinafin ile de meydana gelebilir. Zidovudin ve tiabendazol kolestatik karaciğer hasarına sebep olan diğer antimikrobiyal ilaç örnekleridir.

Görüldüğü gibi antimikrobiyal ilaçlara bağlı karaciğer hasarı genellikle kolestatik veya hepatitik formdadır. Hepatotoksisite akut olup nadiren kronikleşir. Çoğunluğu aşırı duyarlılık reaksiyonları sonucu meydana gelen bu ciddi yan etkiden hastaları korumak için antimikrobiyal tedavi sırasında prodrom belirtileri yönünden hastaların uyarılmasının yanısıra belirli aralıklarla aminotransferaz ve kolestaz enzimlerinin test edilmesi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Farrell GC: Liver disease caused by drugs, anesthetics, and toxins, "Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds): *Sleisenger & Fordtrand's Gastrointestinal and Liver Disease*, Vol 2, 6.baskı" kitabında s. 1221, WB Saunders, Philadelphia (1998).
- 2- Lotterer E, Fleig WE: Drugs and liver, "Porro GB (ed): *Gastroenterology and Hepatology*" kitabında s. 523, McGraw Hill, Berkshire (1999).
- 3- Zimmerman HJ: Drug-induced liver disease, "Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC (eds): *Schiff's Diseases of the Liver*, Vol 2, 8. baskı" kitabında s. 973, Lippincott-Raven, Philadelphia (1999).