

Bölüm Editörü: Yücel ÜSTÜNDAĞ

İlac a bağlı akut karaciğer yetmezliği: ABD'de çok merkezli prospektif bir çalışmanın sonuçları

Drug induced acute liver failure: Results of a US multicenter, prospective study.

Reuben A, Koch DG, Lee WM and acute liver failure group. Hepatology 2065; 52;2065-2076.

İlac a bağlı karaciğer hasarı (DILI) akut hepatitin önemli bir nedeni olup, sarılık yakınması ile hastaneye başvuran bireylerin %5-10'unda altta yatan nedendir (Whitehead MW, et al. Gut 2001; 148; 409-13). Tüm ilaç reaksiyonlarının %95'ini ve ilaç yan etkisine bağlı ölümlerin yaklaşık %15'ini DILI oluşturmaktadır (Friis H, et al. J Intern Med 1992; 232: 133-8). DILI ile ilişkili İngilizce literatürde mevcut olan en geniş seri Reuben A ve ark. tarafından yapılan bu çalışmadır. Bu nedenle son derece önemli olan bu çalışmada, prospektif olarak asetaminofen dışı ilaçlarla gelişen akut karaciğer yetmezliğinin nedenleri, sonuçları ve mortalite prediktörlerinin araştırılması planlanmıştır.

Bu amaçla, 1998 ile 2007 yılları arasında 23 merkezde akut karaciğer yetmezliği tanısı (INR>1.5, hepatik ensefalopati varlığı, 26 haftadan daha kısa süreli bir hastalık varlığı) almış 1198 bireyde, 3 haftalık takipte spontan yaşam, transplant ile sağlanan yaşam ve transplant dışı ölüm oranları irdelenmiştir. N (-) asetil sistein (NAC) tedavisi verilen bir hasta grubu da ayrı olarak değerlendirilmiştir. İlaç kullanım süresi, semptomların-hepatik koma ve sarılığın ortaya çıkış zamanlaması, komorbid sorunlar not alınmıştır. DILI için güçlü ilişkisi olduğu bilinen bir ilaç alımı söz konusu ise, alternatif medikal ürün (CAM) veya yasadışı ilaç kullanımı varsa, DILI potansiyeli daha zayıf olan bir başka ilaç kullanımı varsa dahi zamanlama olarak uygunsa, bahsi geçen ajan DILI nedeni olarak kabul edilmiştir. Eğer, ilaç alım zamanı net değilse, ya da başka bir DILI yapıcı ajan da söz konusu ise hepatotoksitesi bilinen bir ajan için olası DILI nedeni olarak sınıflama yapılmıştır. Bir ilaç alımı var, ancak zamanlaması bilinmiyor ve başka bir ajan söz konusu değilse veya zamanlama biliniyor ancak başka bir olası ajan ve/veya komorbidite söz konusu ise ihtimal DILI nedeni olarak bahsi geçen ilaç kabul edilmiştir. ALT/ALP oranına göre karaciğer hasarı hepatosellüler, kolestatik veya miks tip olarak sınıflandırılmış ve olgular da MELD skoru hesaplanmıştır. Multivariyabl lojistik regresyon analizi ile transplant yaşam süresi analizi, univariyantal analiz ile anlamlılık gösteren parametreler üzerine

yapılmış. 1198 olgudan 133'ünde DILI olduğu ortaya konmuş. Vakaların %70.6'sı kadın imiş ve ortalama yaş 43±14 yıl (17-73 yıl arası) olarak saptanmıştır. 20 olgu 60 yaş üstü, 8 olgu ise 65 yaş üstü olarak bildirilmiştir. 38 olguda alkol kullanımı söz konusu imiş. 4 olguda HIV enfeksiyonu nedeni ile tedavi uygulanmaktaymış ve 1 olguda ise HBV enfeksiyonu varmış. Vücut kitle indeksi tüm hastalarda yüksek (ortalama 28.7 kg/m², iken %30 olguda VKI>30, %18 olguda VKI>35 imiş) bulunmuş. ¼ olguda asit, tüm olgularda sarılık (ortalama bilirubin düzeyi 20.5±11.5) varmış. Ortalama koma evresi 2.2±1.1 (kötü >2), ortalama MELD skoru 33±9.2, ortalama AST ve ALT 551 ve 574 IU/ml olarak bildirilmiştir. %10 olguda eozinofili varmış. %45 olguda serum kreatinin 1.5 mg/dl ve üzerinde bulunmuş. DILI %77.8 olguda hepatosellüler, %9.5 olguda miks reaksiyon, %12.6 kolestatik şekilde imiş. 61 farklı ajanın (%80 yüksek olasılık, %15 olası, %3.8 sadece ihtimal) etiyolojide tek başına veya beraber (%77,4 olguda) rol oynadığı ortaya konmuş. En çok antimikrobiyal ajanlar, özellikle antitüberküloz ilaçların yer aldığı saptanmıştır. Sülfür içeren antimikrobiyaller özellikle TMP-Smx sık DILI ilişkili akut karaciğer yetmezliği nedeni olarak ortaya konmuş. Nitrofurantoin sık, antiretroviraller nadir olarak sorumlu bulunmuş. CAM, yasadışı ilaçlar, diyet takviyeleri, kilo verdirici rejimler %10 olguda sorumlu imiş. Fenitoin sık, diğer nöropsikiyatrik ilaçlar nadir DILI ilişkili akut karaciğer yetmezliği nedeni olarak saptanmıştır. Halojenli anestetik toksisitesi, disulfiram, propiltiourasil, bromfenak önemli DILI nedenleri imiş. Diğer NSAID ilaçlar, lökotrien inhibitörleri ve biyolojik ajanlar nadir olarak etiyolojide raporlanmıştır. Cerivastatin, simvastatin, atorvastatin DILI nedenleri içinde yer almıştır. %64.7 olguda ilaçlar sarılık gelişmesi üzerine kesilmiştir. Döküntü, antitüberküloz ilaçlar, sülfür içeren ilaçlar ve allopurinol, atorvastatin, diklofenak, abacavir ile gerçekleşmiştir. Sulfasalazin ve fenitoin Stewen Johnson sendromu yapmış, özellikle anti-tüberküloz ilaçlar eozinofili ile ilişkilendirilmiştir. 79 test edilen olgunun 50'sinde otoantikör varlığı saptanmıştır. Yüksek ANA düzeyleri, propiltiourasil, brom-

İletişim: Yücel ÜSTÜNDAĞ

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye • Tel: + 90 372 261 01 69
Faks: + 90 372 261 01 55 • E-mail: yucel_u@yahoo.com

Geliş Tarihi: 02.02.2011 • **Kabul Tarihi:** 02.02.2011

fenak, cerivastatin, simvastatin, troglitazon, hidralizin, antitüberküloz ilaç kullanımı, ketokanazol ile görülmüş. Toplam 38 olguda (%28.6) hipersensitivite bulguları saptanmış

Sadece 36 (%27) olgu transplant yapılmadan hayatta kabilmiş, 56 (%42) transplante edilmiş ve postrans survi %92.2'sinde elde edilebilmiş. Böylece ortalama survi %66.2 (88 kişi) imiş. 17 kişi de transplant listesinde iken hayatını kaybetmiş. Koma derecesinin düşük olması, düşük bilirubin, kreatinin ve İNR düzeyleri (MELD) survi için anlamlı iken, yaşın, cinsiyetin, vücut kitle indeksinin, kan basıncının, ilaç tipinin, DILI çeşidinin, karaciğer enzim düzeylerinin survi ile ilgisi olmadığı ortaya konmuş. 60 yaş üzerinde olgularda transplantsız survi %30, 65 yaş üstü bireylerde transplantsız survi %25 olarak bulunmuş. 60 ve 65 yaş üstü hastalarda transplantsız ölüm oranı oldukça yüksek olarak bildirilmiş; %50 ve 63% (tüm kohortda ise %30.9). Transplantsız yaşayan hastalarda ortalama bilirubin düzeyleri, tranplant olgularına veya ölen hastalara göre daha düşük (12.6 mg/dl, 23mg/dl, 20.5 mg/dl, sırasıyla) saptanmış. İstatistiksel fark olmamakla beraber, transplantsız yaşayan olgularda, ölen veya transplant yapılan olgulara göre kreatinin ve MELD skorları daha düşük bulunmuş. N-asetil sistein tedavisi de istatistiksel farklılık göstermese de spontan survi için kısmen faydalı saptanmış. İlacın semptom başlamadan önce veya sarılık ortaya çıkmadan önce ve sonra kesilmesi arasında survi etkisi açısından fark bulunmamış. Semptomların ortaya çıkışı ile evre 1 koma gelişimi arasındaki süre, veya sarılık başlangıcından evre 1 komaya geçiş süreci transplantsız yaşayan olgularda, ölen veya transplantasyon yapılan olgulara göre daha kısa süreli olarak saptanmış. Multivaryans analiz ile yapılan lojistik regresyon testinde MELD skoru ve koma derecesinin prognostik önemi olduğu, NAC kullanımının prognoz üzerinde etkisi olmadığı anlaşılmaktadır.

YORUM

Biliyoruz ki DILI ve DILI ilişkili akut karaciğer yetmezliği, bu çalışmada olduğu gibi en çok antimikrobiyal ajanlarla gelişmektedir. DILI ilişkili akut karaciğer yetmezliği, yukarıda bahsi geçen hasta grubunda olduğu gibi koma, koagülopati, sıvı tutulumu-asit gelişimi ile karakterizedir. Bu çok merkezli çalışmada akut karaciğer yetmezliği olgularının (133/1198) %11'i DILI ilişkili olarak bulunmuştur. Ülkemizden yapılan bir çalışmada DILI olgularının yaklaşık %8'inin akut karaciğer yetmezliği ile sonuçlandığı bildirilmiştir (İdilan R, et al. J Clin Gastroenterol 2010; 44: e128-32). Yine aynı çalışmada, ilaç kullanımı ile semp-

tomların (sarılık vs.) erken ortaya çıkmasının akut karaciğer yetmezliği gelişimi için prediktif bir öneme sahip olduğu bildirilmiştir.

DILI ilişkili akut karaciğer hasarı olgularında, yazarların tarif ettiği grupta en dikkat çekici bulgu, ALT, AST düzeylerinin çok yüksek olmaması, buna rağmen serum bilirubin düzeylerinin ise aşırı artmış olmasıdır. Ancak, biliyoruz ki zayıflatıcı herbal ürün (N nitroso fenfluramine-lipokinetix, hydroxycut, herbalife) kullanan bireylerde ALT, AST ortalama 2000-4500 IU/ml düzeyinde olmaktadır. Benzer şekilde, yasa dışı madde (kokain, ekstasi, phensiklidin ya da diğer adıyla melek tozu) tüketimi olan olgularda ALT düzeyi genelde 1000 IU/ml üzerindedir. Bu konuda, bu subgruba ait laboratuvar değerleri hakkında makalede bir bilgi verilmemiştir. Diğer önemli bir nokta ise thiol donorü olan NAC asetaminofen ilişkili karaciğer toksitesinde kesin olarak işe yararken, diğer ilaçlarla ilişkili karaciğer toksitesinde faydası tartışmalıdır. Bu makalede, istatistiksel anlamlı bir sonuç olmamakla beraber, NAC tedavisinin kısmen faydalı olduğu ortaya konulmuştur. Benzer şekilde tartışmalı olmakla beraber, sitoprotektif ajanlar olan silimarin ve tokoferol ile DILI ilişkili karaciğer hasarında, hastalığın prognozunu düzeltmek amaçlı kullanılmaktadır.

Yine klasik bilgilerimizle yazarlarca tariflenen hasta verileri ile örtüşen diğer bir sonuç ise olguların $\frac{1}{4}$ 'ünde olan immunoallerjik bulgular (eozinofili, rash, oto-antikör pozitifliği) dir. Önemli bir nokta test edilen olguların $\frac{1}{4}$ 'ünde saptanan yüksek ANA düzeyleridir. Ancak yine biliyoruz ki, DILI ilişkili olmayan akut karaciğer yetmezliği varlığında da yüksek ANA düzeyleri gelişebilmektedir (Leung PS, et al. Hepatology 2007). Yani yüksek ANA titreleri, immunoallerjinin bir göstergesi değil de, karaciğer hasarının bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada bahsi geçmemekle beraber, DILI ilişkili akut karaciğer yetmezliği olgularında, atipik veya refrakter seyreden (özellikle eşlik eden vaskülit tablosu varsa) tedavide en çok kullanılan ajan glukokortikoidlerdir. Bununla beraber, DILI ilişkili kolestaz veya hepatit varlığında kortikosteroidlerin bir tedavi etkinliği söz konusu değildir. Yazarlar, anti-retroviral tedavi alan ve DILI ilişkili akut karaciğer yetmezliği söz konusu olan 4 hasta olduğunu rapor etmişlerdir. Biliyoruz ki, HAART tedavisi alan olguların en az %10'unda karaciğer toksitesi ortaya çıkmaktadır. Özellikle alta yatan HBV-HCV enfeksiyonu varsa bu risk daha da artmaktadır. Bu nedenle HAART tedavisi başlanmadan önce muhakkak viral hepatit varlığı yönünden hastalar taranmalıdır.

Bu çalışmada DILI ilişkili karaciğer yetmezliği nedeni ola-

rak bahsedilen bromfenak, troglitazonun piyasadan çekildiğini biliyoruz. Ayrıca, FDA tarafından özellikle herbal ürünler, özellikle bazı zayıflatıcı ürünlerin (hydroxycut –usnik asit türevlerinin vs...) hepatotoksitesi yönünden ABD toplumunun uyarıldığı, izoniasid, rifampin, ketokanazol, diklofenak, telitromisin ve interferon-beta üzerinde hepatotoksite yönünden ciddi uyarılar bulunduğunu hatırlatmak isteriz.

Bu çalışmada, transplantsız yaşam, transplant sonrası survi ve ölüm oranları için yapılan istatistiksel analizde, sadece MELD skoru (transplantsız yaşan grup 29, transplant grubunda 32, ölen olgularda 35) ve başvuru sırasında saptanan koma evresinin prognostik öneme sahip olduğu ortaya konmuştur. Ancak, yaş, cinsiyet, obezite durumu veya ilacı erken kesmenin bir rolü olmadığı ifade edilmektedir. MELD skoru ve koma evresinin önemi doğa olarak kabul görmektedir. Ancak, bu çalışmadan anlaşıldığı gibi 60 ve 65 yaş üstü bireylerde transplant dışı ölüm oranları %50 ve %63 olarak bildirilmiştir. Özellikle bilmekteyiz ki, izoniazid, nitrofurantoin, halotan, troglitazon kullanan 60 yaş üstü bireylerde ciddi karaciğer hasarı daha fazladır. Üstelik başka birçok çalışmada yaş, kullanılan ilaç tipi, DILI ilişkili karaciğer hasarının tipi (kolestatik karaciğer hasarı, hepatosellüler hasara göre, daha az yaşamı tehdit edicidir), asit gelişimi, ilaç kullanım süresi DILI ilişkili karaciğer hasarı için prognostik olarak bildirilmektedir (Bjornsson E, et al Hepatology 2005; 42: 481-9). Diğer bir nokta ise DILI ilişkili akut karaciğer yetmezliği tablosunda kadın cinsiyetin prognostik önemi olup olmadığı tartışma konusudur. Bu durumun kadınlarda ilaç

kullanımının daha çok olmasıyla açıklanamayacağını biliyoruz. Örneğin, ilaca bağlı kronik hepatit kadınlarda daha sık olmaktadır. Bununla beraber, amoksisilin-klavulanik asit ilişkili kolestatik, böbrek transplant alıcılarında azatioprin ilişkili karaciğer hasarı erkek cinsiyette daha sıktır. Yazıda dikkat çekici diğer bir husus ise 133 olgunun 38'inde alkol kullanımı not edilmiştir. Bunlarında 18'inde günlük 30 gramdan fazla alkol kullanımının söz konusu olduğu bildirilmektedir. Ancak, yazıda alkol kullanımının etkisi üzerine bir veri veya istatistik analizine ait bir bilgi verilmemiştir. Aynı şekilde, bu yazıda çoklu ilaç kullanımı olguların %77.4'ünde söz konusudur ve bu grubun prognozu ile sadece tek ilaç kullanımı olan olguların (%20.3) prognozu arasında fark olup olmadığına ait bir veri mevcut değildir.

Sonuçta, diyebiliriz ki antimikrobiyaller, özellikle de anti-tüberküloz ilaçları DILI ilişkili akut karaciğer yetmezliğinde en önemli nedenlerdir. Bu nedenlerdir ki, bu ilaçları kullanırken karaciğer fonksiyonlarının düzenli ve bazen de uzun dönem takibi önem taşımaktadır. Çünkü idiosinkratik DILI ilişkili ciddi karaciğer hasarında latent dönem genelde 1 yıl kadar (6-36 aya kadar uzayabilmekte) olabilmektedir. NSAID ilişkili akut karaciğer yetmezliği nadir olmakla beraber, özellikle DILI ve akut karaciğer yetmezliği diklofenak kullanımı ile biraz daha sık görülmektedir. Özellikle kadın olgular, DILI ve DILI ilişkili akut karaciğer yetmezliği için risk altındadır. DILI ilişkili ciddi karaciğer bozukluğu olan olguların transplant yapılabilen bir merkezde takibi gerektiğinin altını çizmek isteriz.

Yücel ÜSTÜNDAĞ¹, Erkan PARLAK²

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Zonguldak Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, ²Gastroenteroloji Kliniği, Ankara