Antitüberküloz İlaçlar ve Karaciğer

Dr.Ömer ŞENTÜRK

İlaç hepatotoksisitesi

- İlaç yan etkileri arasında hepatotoksisite oranı %7
- Hastanede sarılıklı olguların %2
- Fulminan karaciğer yetmezliğinin %30
- Giderek ilaca bağlı hepatotoksisite akut karaciğer yetmezliğinin en sık nedeni olan viral hepatitlerin yerini almaktadır

İlaç hepatotoksisitesi

- İlaca bağlı hepatotoksisite;
  - Direkt toksisite ile
    - primer bileşiğin veya
    - metabolitinin
  - İmmunolojik olarak meydana gelebilir
- Etkilenen alan;
  - Hepatositler,
  - Bilier epitel h.leri ve/veya
  - Karaciğer vasküler sistemi olabilir

İlaç hepatotoksisitesi

- Öngörülemeyen veya "idiyosenkratik reaksiyonlar" ilaca bağlı hepatotoksisitenin en sık görülen tipidir
- Hipersensitivite reaksiyonunda immunojenik ilaç veya onun metabolitleri hepatik proteinlere kovalent bağla bağlanarak "neoantijen" görevi görür
- Antikor bağımlı sitotoksisite, T-hücre ve bazen de eozinofilik hipersensitivite cevabı uyarılır
- Salınan TNF-alfa, IL-12 ve İNF –gama hepatosit apopitozunu başlatır

Karaciğer enzimleri

- ALT
- AST
- AP
- GGT
- Bilirubinler

Lobaratuvar takibi

- ALT ?
- Bilirubinler ?

- Hangi sıklık ?

- Önceden kc hasarı olanlarda takip ?

İlaç hepatotoksisite tipleri

- Hepatik adaptasyon
- İlaca bağlı akut hepatit veya hepatoselüler hasar
- NAYKH
- Granülomatöz hepatit
- Kolestaz

- İlaç hepatotoksisitesi için kimyasal kofaktörler
- Önceden var olan kc hastalığı

İlaç hepatotoksisite tipleri

- Hepatik adaptasyon
  - Bazı maddeler hepatosit proliferasyonu koruyucu adaptasyonu stimule eder
  - Asemptomatik, geçici ALT yükselmeleri (hepatosit mitokondrisi, hücre membranları veya diğer yapıların progressif olmayan hasarı)
  - Böylesi hasarlar nadiren inflamasyon ve hücre ölümüne neden olurlar
  - Bazı toksinler (örn.ethanol) örnek olarak verilebilir
  - Adabtif cevabın uzun sürmesi hepatositleri başka zararlı etkenlere hassas kılar

İlaç hepatotoksisite tipleri

- İlaca bağlı akut hepatit veya hepatoselüler hasar
  - İlaca bağlı hepatitlerin belirlenmesinde transaminazların eşik değerinin ne olduğu bilinmiyor
  - Fenitoin alanlarda transaminaz değerleri sıklıkla 3 kat arttığı halde kc biyopsisinde önemli bir patoloji saptanmaz
  - RA tedavisi için MTX alanlarda ise herhangi bir transaminaz yüksekliğinde dahi kc hasarına ait mikroskopik bulgular bulunur

İlaç hepatotoksisite tipleri

- İlaca bağlı akut hepatit veya hepatoselüler hasar
  - Akut hepatoselüler hasarı olan hastalar;
    - asemptomatik veya
    - Konstitüsyonel semptomlar gösterebilir (ateş, bulantı-kusma, anoreksi…)
  - Histopatoloji fokal hepatik nekroz gösterebilir (şiddetli olgularda köprüleşme nekrozu)
  - Transaminaz düzeylerinde belirgin artışı takiben sarılığın ortaya çıkması → şiddetli karaciğer hastalığı
  - Dört günden uzun süren koagülopati kötü prognozu gösterir (asetaminofene bağlı hepatotoksisite)

İlaç hepatotoksisite tipleri

- Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH)
  - Ethanol, steroidler ve antiretroviral ajanlar sıklıkla NAYKH gelişimine veya alevlenmesine neden olur
  - Konstitüsyonel semptomlar sık
  - İlaca bağlı steatoz olgularının çoğu reversible (ilaç stoplandığı takdirde)
  - Persistan steatotic hasar steatohepatite ve oradan da siroza ilerleyebilir

İlaç hepatotoksisite tipleri

- Granülomatöz hepatit
  - Karaciğerin histolojik bulguları arasında granulomlar sık
  - Etiyoloji; infeksiyonlar, inflamatuvar ve neoplastik olaylar
  - İlaca bağlı hipersensitivite reaksiyonları (allopurinol, quinidin, sulfonamidler, pyrazinamid) bu tip lezyonlara neden olabilir
  - Hastalarda ateş, letarji, myalji, rash, LAP, hepatosplenomegali, ALT artışı

Antitüberküloz ilaçların hepatotoksisitesi

- Myambutol
  - hepatotoksisitesi düşük
  - kolestatik hepatit olguları bildirilmiş

Antitüberküloz ilaçların hepatotoksisitesi

- Isoniazid
  - Hepatotoksisite sık (cytolisis paterni ile hepatite yol açar)
  - Genellikle tedavinin ilk 3 ayında görülür
  - Sitokrom P450 (daha spesifik olarak CYP2E1) tarafından toksik metabolitler oluşturmak suretiyle direkt toksisiteye neden olur
  - INH hidrazine dönüşmeden önce asetilisoniazide (asetilhidrazin) asetile olur, bu ya diasetil hidrazine veya potent bir asetile edici ajana dönüşür, ki bu da kc nekrozu oluşturur
  - Yavaş asetilatörlerde daha şiddetli ve daha fazla hepatotoksisite

Antitüberküloz ilaçların hepatotoksisitesi

- Isoniazid
  - Asetilatör fenotip ilaç metabolizmasında rol oynayan enzimlerin çeşitli "loci"lerinde mutasyonlarla belirlenir (glutatyon S-transferaz ve *N*-acetyltransferaz tip 2 gibi)
  - NAT 2 yavaş asetilatör durum hepatoksisite oluşturma açısından ciddi bir risk faktörüdür
  - Asetilatör durumu belirlemek ve hepatotoksisite riskini azaltmak için INH'in kan düzeyleri monitörize edilmelidir

Antitüberküloz ilaçların hepatotoksisitesi

- Rifampicin
  - Sitokrom P450'nin potent bir enzim indükleyicisidir
  - Sonuçta diğer ilaçların da (örn.INH) metabolizmasını artırır
  - Yalnız kullanıldığında toksisitesi az, ancak altta yatan bir kc hastalığı varlığında hepatotoksisite riski artar
  - İlaca bağlı bazı kolestatik hepatit olguları bildirilmiş

Antitüberküloz ilaçların hepatotoksisitesi

- Pyrazinamide
  - Hepatotoksisite sık
  - Sıklıkla 2 aydan sonra meydana gelir
  - Hepatotoksisite doza bağlıdır
  - 20-30mg/kg/gün dozunda kc toksisite oranı %5
  - 40-50mg/kg/gün dozunda kc toksisite oranı %10
  - İlaca bağlı fulminan kc yetmezliği bildirilmiştir
  - Direkt toksisite mekanizması ile "cytolitic" bir hepatit yapar

Kombine Antitüberküloz İlaçların Toksisitesi

- Rifampicin
  - Rifampisinin enzim indükleyici özelliği INH'ın hepatotoksisite riskini artırır ve ayrıca da, INH tedavisine başlama ile hepatitin ortaya çıkma süresini azaltır
  - Pyrazinamid toksisitesinde ise bir artışa yol açtığı bildirilmemiştir

Kombine Antitüberküloz İlaçların Toksisitesi

- Pyrazinamide
  - INH, rifampicin ve pyrazinamide alan 4025 hasta grubunda kc toksisite oranı %2,2
  - INH ve rifampicin alan 2368 hasta grubunda ise bu oran %0,5
  - INH ve rifampicine pyrazinamide ilavesi toksisitesiyi artırıyor

Antitüberküloz ilaçların hepatotoksisitesi ve Pyrazinamid kullanma klavuzu

- Pyrazinamide kullanmak gerekli ise (örn.multirezistan tbc) aşağıdaki tavsiyelere uyulur
  - Tedavi öncesi kc ve bb testleri yap
  - Anormal test sonuçları olanda pyrazinamiden kaçın !
  - Tedavi boyunca haftalık AST/ALT ve aylık serum kreatinin bak
  - Eğer ALT veya AST 3 mol/L'yi geçerse ilacı kes !
  - Tüm olgularda 2 ay sonra pyrazinamide kes !

Antitüberküloz tedavi esnasında karaciğer toksisitesi için predispoze risk faktörleri

- Alkol
  - Kronik alkol alımı INH hepatiti için bir risk faktörüdür
  - Mekanizması ;
    - Aşırı alkol alımına bağlı sitokrom P450 indüksiyonu ve sonuçta INH'ın toksik metabolitlerinin üretiminde artma
    - Aşırı alkol alımı sonucu ***hepatik glutatyon deposunda azalma***

Antitüberküloz tedavi esnasında karaciğer toksisitesi için predispoze risk faktörleri

- Gebelik
  - Gebelik ilaca bağlı hepatit için bir risk faktörüdür
  - "Lethal hepatit" gebe olmayan kadınlara göre 4 kat artmıştır
  - Gebelik esnasında glutatyon sentezi bozulmuştur

Antitüberküloz tedavi esnasında karaciğer toksisitesi için predispoze risk faktörleri

- Yaş
  - Yaşlı hastalarda INH hepatiti daha sık ve daha şiddetlidir

Antitüberküloz tedavi esnasında karaciğer toksisitesi için predispoze risk faktörleri

- Birlikte enzim indükleyici ilaç alımı
  - Bazı ilaçlar (örn.barbitüratlar, anestezik ajanlar) INH'ın reaktif metabolitlerinin üretimini artırmak suretiyle hepatotoksisite riskini artırır
  - Genel anestezi sonrası anti-tbc tedavi başlamadan önce 2 hafta beklenilmesi uygun bir yaklaşındır

Antitüberküloz tedavi esnasında karaciğer toksisitesi için predispoze risk faktörleri

- Paracetamol (acetaminophen)
  - Bir çalışmada anti-tbc tedavi esnasında acetaminophen (tedavi dozunda) alan 3 olguda hepatotoksisite bildirilmiş
  - Paracetamolun toksik metabolitlerinin üretimi sitokrom P450'nin indüksiyonu ile artırılır

Antitüberküloz tedavi esnasında karaciğer toksisitesi için predispoze risk faktörleri

- Kronik hepatit B
  - Anti-tbc ilaçlar kronik hepatit B'li hastalarda kc disfonksiyonu açısından muhtemel risk faktörü olarak kabul edilir

Kronik Hepatitli Hastalarda Antitüberküloz Tedavi Prensipleri

1. Normal kc testleri olan hastalarda rutin laboratuvar monitörizasyonuna (toksisite gelişimi açısından) gerek yok
2. Kronik hepatitli hastalar için "American Thoracic Sociaty" in herhangi bir önerisi yok, herhangi bir anti-tbc tedavi öncesi AST/ALT ve B düzeylerine bakılır
3. Akut kc yetmezliği açısından major risk faktörü olabilmesi dolayısıyla sarılık saptandığında ant-tbc tedavi kesilir !
4. ALT monitörizasyonu ise;
   - İlk 2 hafta haftada iki kez
   - İkinci ayın sonuna kadar haftada bir
   - Daha sonra ayda bir

Kronik Hepatitli Hastalarda Antitüberküloz Tedavi Prensipleri-2-

5. Kronik kc hastalığı olgularında mümkünse pyrazinamidden sakınılmalı
6. Mümkün değilse maksimum 2 ay ve düşük doz (20 mg/kg) kullanılmalı
7. Rifampicin yerine ofloxacin (400 mg/gün) ile dörtlü tedavi hepatotoksisite riski oluşturmaksızın etkili bir tedavi seçeneği oluşturur
8. Tedavinin başlangıcında kc yetmezliği olan olgularda pyrazinamide kesinlikle kontrendike
9. Yarı doz rifampicin ile başlanır, düşük doz (3 mg/kg/gün) INH kullanılır, sonraki doz kan düzeylerine göre belirlenir

Kronik Hepatitli Hastalarda Antitüberküloz Tedavi Prensipleri-3-

10. Kc disfonksiyonu olan hastalarda non-hepatotoksik ilaçlar örn.streptomisin (nefrotoksik) veya ofloxacin ilk basamak tedavi olarak kullanılabilir
11. Ayrıca hepatotoksik diğer ajanlardan sakınılmalı (örn.alkol alımı, parasetamol kullanımı gibi –günlük 3g ile dahi kc hasarı oluşabileceğinden terapötik dozlardan bile-)
12. Normalde kullanıldan daha düşük dozlarda anti-tbc ilaçların kullanılması, dörtlü tedavi yerine üçlü tedavi rejimlerinin kullanılması tbc'a rezistan gelişimine neden olabilir!
13. Rezistan pulmoner tbc'larda ofloksasin oldukça iyi klinik bir etkinliğe sahiptir

TRANSAMİNAZ YÜKSEKLİĞİNDEKİ PROTOKOL