

Toksik hepatit



Doç. Dr. Havva ŞAHİN KAVAKLI
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

Sunu planı

- Giriş
- Hepatotoksisite nedenleri
- Etki mekanizması
- Hepatotoksisiteye yaklaşım
- Asetaminofen hepatotoksisitesine kısa bakış
- Mantar hepatotoksisitesine kısa bakış
- Özet ve sonuç

Giriş:

- Toksik hepatit karaciğerde fonksiyon bozukluğuna sık neden olan bir patoloji
- Geniş bir klinik spektruma sahip
hafif biyokimyasal anormallikten akut karaciğer yetmezliğine kadar değişen tablo
- İlaçların piyasadan çekilmesinin en sık nedenlerinden biri

Toksik hepatit nedenleri

- İlaçlar
 - doğal toksik ajanlar
 - kimyasal maddeler
 - Karaciğere zararı olan 1100'den fazla toksik olarak kabul edilen madde
 - inhalasyon
 - oral
 - parenteral
- terapötik amaçlı
•intihar amaçlı en çok kullanılan ilaçlardan biri asetaminofen (parasetamol)'dur

-
- İlaçlara bağı gelişen toksik olaylar, karaciğer hasarının en sık sebeplerinden biri
 - Çünkü karaciğer birçok ilaç veya kimyasal ajanın metabolizması için temel organ
-

ilaçlar

- Analjezikler
 - Antiinflamatuvarlar
 - Anestezikler
 - Antikonvülzan ajanlar
 - Antimikrobiyal ajanlar
 - Kardiyovaskuler ilaçlar
 - Hormonlar
 - İmmüsupresifler
 - Nöropsikiyatrik ilaçlar
-

Doğal toksik ajanlar

- Yiyecekler
 - Alkol
 - Bitkiler
 - Bakteryel enfeksiyonlar
 - Mantar, böcek ve akrep toksinleri
-

Kimyasal maddeler

- İşyerlerinde kimyasallara maruziyet
 - Endüstriyel kazalar
 - İntihar amaçlı kullanım
-

Toksik olaylar için risk faktörleri arasında

- genetik faktörler
 - ilacın kimyasal içeriği
 - yaş
 - cinsiyet
 - altta yatan diğer hastalıklar ve
 - kronik alkol kullanımı
-

-
- sarılık veya
 - değişen biyokimyasal kc testleri olan hastalarda;

ev veya iş ortamında maruz kaldıkları kimyasallar?


reçeteli ve ya başka şekilde aldığı ilaçlar?

bitkisel ve alternatif tıp ürünleri?

Toksik hepatit gelişim mekanizmaları

■ İntrinsik

- Önceden tahmin edilebilir
- Aşırı dozda ortaya çıkar
- Deneysel çalışmalarla gösterilir
- Zedelenme direkt/indirekt olabilir
- Direkt:hücre ve organellerde hasar
- İndirekt:metabolik yollarla veya immün mekanizma



Valproat,
Asetaminofen,
Metotroksat,
Kontraseptif steroidler,
Kokain,
Siklofosfamid

Toksik hepatit gelişim mekanizmaları

■ İdiyosinkrazik

- En sık formu
- Doz ile ilişkili değil
- Önceden tahmin edilemez
- Bireye göre değişir
- Genetik ve çevresel farklılıklar var
- Deneysel gösterilemez
- İlaç alımı-hasar süresi uzun olabilir

İNAH,
Klorpromazin,
Diklofenak,
Halotan,
Fenitoin,
Asetilsalisilik asit,
Eritromisin,
Amoksisilin-klavulonat

Toksik ve ilaç ilişkili hepatotoksisitenin mekanizmalarına göre ayrımı

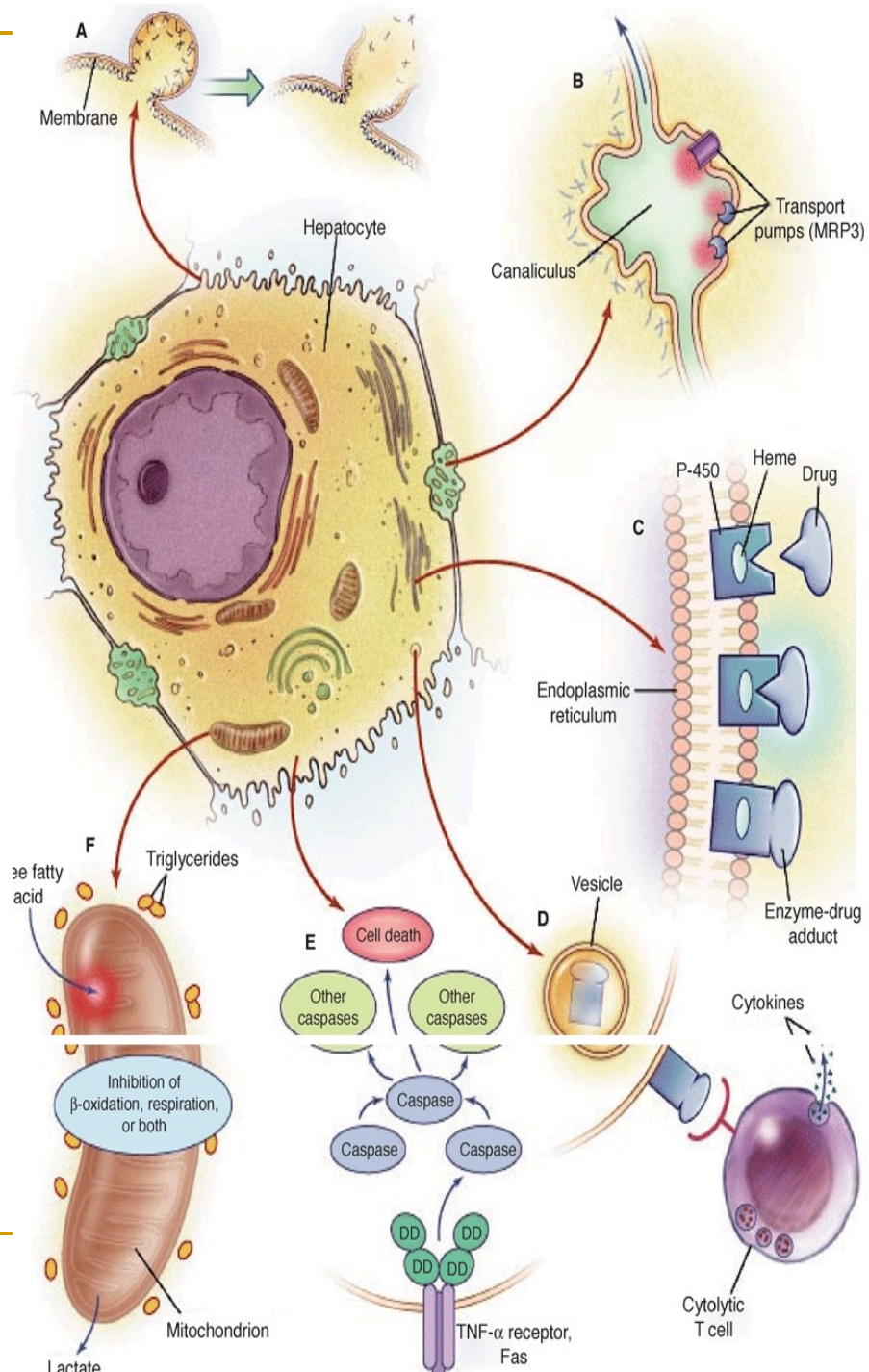
görülme şekli	direkt toksik etki		idiyosinkratik			diğer
	karbontetraklorid	asetaminofen	halotan	INH	klorpromazin	Oral kontraseptif
tahmin edilir, doz ilişkili	(+)	(+)	0	0	0	(+)
latent periyot	kısa	kısa	değişken	değişken	değişken	değişken
artralji, ateş, döküntü, eozinofili	0	0	(+)	0	(+)	0
karaciğer morfolojisi	nekroz, yağ infilt.	sentrilobuler nekroz	VH'e benzer	VH'e benzer	kolestaz	kolestaz

Karaciğer toksisitesi yaptığı bilinen sık kullanılan bitkiler

Bilinen Adı	Bilimsel Adı	Potansiyel Toksik İçerik	Kullanım Sebebi
Takke otu	Scutellaria lateriflora	Kristalin glikosid	Tansiyon, epilepsi, histeri
Gür çalı	Larrea tridentata	Nordihidroguarietik asid	Yaşlanma önleyici, cilt hastalıkları, artrit
Dalak otu	Teucrium chamaedrys	Furano neoclerodane flavonoids	Obezite, antipiretik, astım, diüretik
Ökse otu	Viscum album	Flavonoidler, asetilkolin	Kısırlık, hipertansiyon, astım, epilepsi
Kedi otu	Valeriana officinalis	Alkaloidler	Tansiyon, baş ağrısı, barsak krampları
Karakafes otu	Symphytum officinale	Pirolizidin tipi alkaloidler	Gastrik ve duodenal ülserler
Sinameki	Cassia angustifolia	Sennozidler	Kabızlık
Öksürük otu	Tussilago farfara	Pirolizidin tipi alkaloidler	Nezle, grip, astım, abortisid
Yeşil çay ekstresi	Camellia sinensis	Belirsiz	Kilo verme, yaşlanma önleyici, anti-enflamatuar
Siyah yılan kökü	Cimicifuga racemosa	Kinolozidin tipi alkaloid	Menapoz

Karaciğer yaralanmasının 6 mekanizması

- Hücre membranının rüptürü
- Safra kanaliküllerinin injurisi
- P-450 ilaç kovalan bağlanması(drug adduct)
- Sitotoksik T lenfositleri ve sitokinler tarafından drug adduct'ın hedef alınması
- TNFa/Fas tarafından apoptotik pathway'in aktivasyonu
- Mitokondrial fonksiyonun inhibisyonu



Yukarda tanımlanan mekanizmalar gözönüne alındığında toksik karaciğer hastalıkları temel olarak

- Hepatositleri
- safra duktuslarını
- vasküler sistemi
- sinuzoidal hücreleri ve
- kupfer hücrelerini

etkileyerek karaciğerde çeşitli morfolojik değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olur

-
- **Hepatoselüler Hasar**
 - **Safra Yolları Hasarı**
 - **Vasküler Hasar**
 - **Sinuzoidal Hücre Hasarı**
 - **Tümörler**
-

Kolestaz yapan ajanlar

- Anabolik steroid: metil testosteron
- Antibiyotik: eritromisin estolat, nitrofurontain, rifampisin, amoksisilin klavulonik asit, oxacilin
- Antikonvulzan: karbamazepin
- Antidepresan: duloksetin, mirtazapin, TSA
- Antiinflamatuvar: sulindak
- Antiplatelet: clopidogrel
- Antihipertansif: irbesartan, fosinopril
- Antitroid: metimazol
- KKB: nifedipin, verapamil
- İmmüsupresif: siklosporin
- Lipid düşürücü: ezetimib
- Onkoterapötik: anabolik steroidler, busulfan, tamoksifen, cytarabine
- Oral kontraseptif
- Oral hipoglisemik: klorpropamid
- Trankilizan: klorpromazine

yağlı karaciğer

- Antiaritmik: amiodoron
 - Antibiyotik: tetrasiklin
 - Antikonvülzan: valproik asit
 - Antiviraller: zidovudin, indinavir
 - Onkoterapötik: asparaginase, metotreksat
-

Hepatit yapan ajanlar

- Anestetik: halotan
- Antiandrojen: flutamid
- Antibiyotik: INH·minosiklin, nitrofurontoin
- antikonvülzan: fenitoin, karbamazepin, valproik asit, fenobarbital
- Antidepresan: amitriptilin, paroksetin, fluoksetin
- Antifungal
- Antihipertansif: metildopa
- Antiinflamatuvar
- Antipsikotik
- KKB
- Oral hipoglisemik: troglitazon

Toksik hepatitler klinik olarak farklı tablolarla karşımıza çıkabilir.
Akut hepatitlerin yaklaşık %10'unu, fulminan hepatitlerin %10-20'sini oluşturur

Mixed: hepatit/kolestaz

- Antibiyotik: amoksisilin klavulonik asit
 - Antibakteryel: klindamisin
 - Antifungal: terbinafin
 - Antihistamin: terbinafin
 - İmmüsupresif: azotioprin
 - Lipid düşürücü: lovastatin, nikotinik asit
-

Toksik(nekroz)

- Analjezik: asetaminofen
 - Hidrokarbon: karbontetraklorid
 - Metal: sari fosfor
 - Mantar: amanita falloides
 - Solvent: dimetilformamid
-

granülom

- Antiaritmik: kinidin, diltiazem
 - Antibiyotik: sulfonamid
 - Antikonvülzan: karbamazepin
 - Antiinflamatuvar: fenilbutazon
 - Ksantin oksidaz inhibitörü: allopurinol
-

-
- Birçok karaciğer hastalığında aminotransferaz düzeyleri 300u/L altındadır
 - Akut hepatitlerin başlangıç ve iyileşme dönemleri,
 - hepatosteatoz,
 - alkolik hepatit ve
 - biliyer obstrüksiyonda aminotransferaz düzeyleri yaklaşık 10 katın altındadır (300u/L ↓)
-

-
- 250-1000 u/L arasındaki orta derecedeki aminotransferaz yüksekliğinin tanısal spesifikliği daha azdır
 - Bařta **akut viral ve toksik hepatit** olmak üzere hemen tüm karaciğer hastalıklarında bu değerler arasında enzim yüksekliği saptanabilir
-

-
- AST ve ALT düzeylerinde 50-100 kat gibi aşırı derecede artış;
 - İlaçlar
 - Karbon tetra klorür ve phalloidin gibi hepatotoksik maddelere maruz kalma
 - Akut viral hepatit
 - İskemik hepatit ya da
 - Şok karaciğeri tablolarında ortaya çıkar
-

-
- Aminotransferaz yüksekliği **ilaç ve kimyasal maddeye bağlı karaciğer hasarlarında;**

iskemik hepatit ve akut viral hepatitlere göre

daha uzun süre yüksek kalmaya devam eder!!

Tanı:

- Toksik hepatitler karaciğer disfonksiyonu ile giden veya karaciğer ile ilişkili laboratuvar anormallikleri olan her durumda ayırıcı tanıya alınmalıdır
- karaciğerde hasar yapabilen diğer bütün etkenlerin laboratuvar ve klinik olarak elenmesi
- Karaciğer biyopsisi

Toksik asetaminofen maruziyeti

- Tek seferde 10 gr veya 200mg/kg'dan fazla alma
- 24 saatte 10 gr veya 200mg/kg'dan fazla alma
- 12 gramdan fazla aldığı ifade eden hastalarda hepatotoksisite riski %6'dır
- US'te karaciğer yetmezliği vakalarının %40'ı asetaminofene bağlıdır

Akut Asetaminofen Zehirlenmesinin Klinik Evreleri

	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
Zamanlama	ilk 24saat	2-3. gün	3-4. gün	5. günden sonra
klinik görünüm	iştahsızlık	iştahsızlık, bulantı ve kusmada düzelme	iştahsızlık, bulantı ve kusmada tekrarlama	klinik düzelme (7-8. günler veya ÇOY'e ilerleme ya da
	bulantı			ölüm
	kusma	karın ağrısı	ensefalopati	
	halsizlik	karaciğer hassasiyeti	anüri, sarılık	
labaratuvar	hipokalemi	artmış serum transaminaz	karaciğer yetmezliği,	düzelme veya çözülme veya devam eden kötüleşme
		ağırsa artmış bil. ve PT	metabolik asidoz	
			koagülopati, böbrek yetmezliği	
			pankreatit	

-
- Asetaminofen aşırı dozundan sonra, glukuronidasyon ve sulfasyon aracılığıyla gerçekleşen hepatik metabolizma doygun hale gelir
 - Asetaminofenin büyük bir kısmı bu nedenle sitokrom P-450 tarafından NAPQI'ya metabolize edilir ve sonuç olarak intrasellüler glutatyon azalır
 - **Hepatik glutatyon depoları normalin <%30'a inince** NAPQI diğer hepatik makromoleküllere bağlanır ve hepatik nekroz söz konusu hale gelir
-

-
- **Çocuklarda** hepatik sulfasyon yoluyla asetaminofen metabolizması daha yüksek olduğundan orta derecede bir aşırı dozu takiben **hepatotoksisite riski** erişkinler ile karşılaştırıldığında **daha düşüktür**
-

-
- Asetaminofen toksisitesinin engellenmesi veya tedavisinde temel nokta asetilsistein tedavisidir
 - **8 saat altında verilirse**, asetilsistein NAPQI'ın hepatik makromoleküllere bağlanmasını engelleyerek toksisiteyi önler
 - Asetilsistein bu etkiyi
 - glutatyon ve sulfat öncülü olarak işlev görerek veya
 - NAPQI'ı asetaminofene indirgeyerek gerçekleştirir
-

-
- Oturmuş asetaminofen toksisitesi sözkonusu ise veya asetaminofen sonrası **24 saatten fazla vakit geçtiyse** asetilsistein;
 - antioksidan olarak etki ederek,
 - nötrofil İnfiltrasyonunu azaltarak,
 - mikrodolaşımdaki kan akımını arttırarak veya
 - dokulara oksijen sunumunu arttırarak hepatik nekrozu azaltmaktadır
-

-
- Akut alımda 8 saat içinde tedaviye başlanırsa, asetilsistein hepatotoksisitenin engellenmesinde **%100 başarılı**
 - 8 saatin ötesinde ne kadar geç başlanırsa hepatotoksisite riski o kadar yüksek
 - Ancak asetaminofen alımı sonrası 24 saat sonunda dahi asetilsistein tedavisine başlamanın, kontrollerle karşılaştırıldığında hepatotoksisite riskini düşürdüğü gösterilmiştir
-

Mantar ve hepatotoksisite

- *Gyromitra* ve *amanita* adlı 2 ayrı cinse ait mantarlar alındıktan birkaç saat sonra ortaya çıkan önemli bir toksisiteye neden olur
- *Amanita* cinsine ait mantarlar, mantarlarla ilişkili ölümlerin % 95'inden sorumludur

Mantar zehirlenmesinin evreleri

- Birinci(latent) evrede herhangi bir belirti ve bulgu yok ve alımdan sonra 24 saate kadar devam edebilir
- İkinci evrenin 12-24 saatlerinde şiddetli GI kramp ağrısı, kusma ve ishal gibi bulgular tabloya hakimdir. Sağ üst kadranda hassasiyeti ve HM saptanabilse de **KCFT genellikle normal**
- Üçüncü evre veya konvelesan evresi 12-24 saat sürer. Hastalar bu evrede kendilerini daha iyi hissederler ve daha iyi görünürler fakat **AST, ALT ve bilirubin gibi kc enzimleri yükselmeye başlar** ve bunlar kc hasarının habercisidir. BFT de bozulabilir
- Dördüncü evre (son evre) mantarın alımından 2-4 gün sonra başlar, transaminaz düzeyleri dramatik bir şekilde yükselir ve **KCF'leri bozulur.**

Hiperbilirubinemi, koagülopati, hipoglisemi, asidoz, hepatik ensefalopati ve hepatorenal sendrom saptanır

-
- Amatoksin veya giromitrin içeren mantarları yiyen hastalar 48 saat boyunca karaciğer ve böbrek yetmezliği açısından takip edilmeli
 - Elektrolit düzeyleri, KCFT ve PT günde birkaç kere bakılmalı
 - Hastalar düşük proteinli diyet ve karaciğer yetmezliği açısından standart destek tedavisi almalı
 - Uzamış PT için TDP ve K vit verilebilir fakat olguların çoğunda koagülopati tedaviye yanıt vermez
-

-
- Karaciğer yetmezliği gelişen hastalar yakından takip edilmeli ve şiddetli olgularda karaciğer transplantasyonu için hazırlık yapılmalıdır
 - Uygulanan maksimum tedaviye rağmen ilerleyici koagülopati, ensefalopati ve böbrek yetmezliği acil karaciğer transplantasyonu için endikasyondur
-

Özet

Sınıflama Tipi	Örnek
linik ve labaratuvar	hepatoselüler kolestatik mixed hepatoselüler/kolestatik
hepatotoksisite mekanizması	direkt hepatotoksisite idiyosinkratik immün aracılı, metabolik
histolojik bulgular	hücresel hasar ya da apoptozis kolestaz steatoz fibrozis fosfolipidozis granülom sinüzoidal obstrüksiyon sendromu

Sonuç:

- Toksik ve ilaç ilişkili hepatik hastalıklarda tedavi büyük ölçüde destek tedavi şeklindedir(asetaminofen hariç)
- İlaç hepatotoksisitesine bağlı fulminan hepatitli hastalarda karaciğer transplantasyonunun yaşam kurtarıcı olabileceği unutulmamalıdır

Sonuç:

- Toksik hepatitler klinik ve morfolojik olarak karaciğer disfonksiyonu ile giden pek çok hastalık ile karışabilir
- Hepatit tablosundan tümöre kadar değişen spektrumda karşımıza çıkabilir
- En sık morfolojik bulgu akut hepatit olduğu için akut hepatit morfolojisi olan olgularda ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır



Teşekkür ederim

