

Antimikrobiklerin Karaciğere İstenmeyen Etkileri

İfihar Köksal

Antimikrobik ajanlar, insan vücudunda patojen olarak yerleşmiş olan mikroorganizmaları ortadan kaldırmak için verilen ajanlardır. İdeal bir kemoterapötik ilacın hiçbir yan etki yapmaması beklenir. Fakat antimikrobik ajanlar organizmada birçok istenmeyen etkiye neden olurlar (1). Toksik etkilerin sıklıkla görüldüğü organlardan birisi karaciğerdir. Karaciğer en önemli biyotransformasyon (detoksikasyon = zehirsizlenme) yeri olması nedeniyle reaktif metabolitlere maruz kalan bir organdır. Ayrıca gastrointestinal kanaldan absorbe olan ilaçlar da ilk geçişlerinde karaciğerde yüksek konsantrasyonlara erişirler. İlaveten safra içine salınıp orada konsantre olan bazı ilaçlar, safra kanaliküllerini çeviren karaciğer hücrelerinde yüksek konsantrasyona ulaşırlar. Karaciğerde biyotransformasyon bakımından en önemli enzim fraksiyonu, mikrozomal enzimlerdir. Karaciğer fonksiyonlarında hastalık, yaşlılık, hepatotoksik ajanlar gibi sebeplerden dolayı bozulma meydana geldiğinde, ilaçların biyotransformasyonu, yani detoksikasyonu azalacağından, ilaçların toksik etkileri de artış gösterecektir. Biyotransformasyon yapan enzimlerin türü, genetik olarak belirlenir. Bu nedenle, biyotransformasyon yapan enzimlerin etkinliği ve dolayısı ile ilaçların inaktivasyon hızı kişiler arasında farklılıklar gösterebilir. İNH ve sülfanomidler gibi asetillenme yolu ile vücutta inaktive edilen antimikrobik ajanları, bazı kişilerin yavaş inaktive ettikleri bilinmektedir (2).

Antimikrobik ajanlar karaciğerde akut ve kronik karaciğer hastalıklarını taklit edercesine karaciğer hasarına sebep olabilmektedirler. Karaciğer hasarına yol açan 600'ün üzerinde ilaç içerisinde antimikrobik ajanlar önemli bir yer tutmaktadır (3).

İlaç Reaksiyonlarının Mekanizmaları

İlaç reaksiyonları iki mekanizma ile meydana gelmektedir:

[1] İntrensek toksisite (önceden etkisi bilinen) veya

[2] İdiyosenkrazik reaksiyon (önceden etkisi bilinmeyen).

İdiyosenkrazik reaksiyonlarla intrensek hepatotoksisite arasındaki ayırım Tablo 1'de özetlenmiştir. İnsanlarda intrensek hepatotoksisite insidansı yüksek olmasına rağmen, intrensek hepatotoksisite ve idiyosenkrazik reaksiyonlar birlikte de rol oynayabilirler (4).

İntrensek hepatotoksik etki gösteren ilaçlar, önceden bilinen hepatotoksik ajanlardır. Bu ilaçlar deney hayvanlarına verildiğinde, her seferinde aynı toksik etkiyi gösterirler. Etkinin ortaya çıkması için gereken latent periyot kısadır.

İdiyosenkrazik mekanizmaların anlaşılması son yıllarda büyük aşama kaydetmiştir. İdiyosenkrazik reaksiyon tipleri immünolojik (hipersensitivite) veya metabolik olabilir. Bu iki tip idiyosenkrazik arasındaki ayırım klinik bulgularla daha

kolay anlaşılır. Hipersensitivite tipi idiyosenkrazide döküntü, ateş ve eozinofili gibi sistemik hipersensitivite bulguları mevcuttur. İki tip idiyosenkrazik reaksiyon arasındaki farklılıklar Tablo 2'de özetlenmiştir (3). Son çalışmalar idiyosenkrazik reaksiyonun meydana gelmesinde sitokrom P450'nin önemli rolü olduğunu ortaya koymuştur. Hastalar arasında sitokrom P450'nin katalitik aktivitesindeki farklılıklar idiyosenkrazik reaksiyona zemin hazırlamaktadır. Bu etki iki şekilde ortaya çıkmaktadır;

[1] Eğer ilacın etkisi hepatotoksik ise, ilacın eliminasyon veya detoksikasyonu sınırlı kalacağından, ilaç toksik etki gösterecektir;

[2] Nispeten zararsız olan ilaçlar sitokrom P450 tarafından reaktif ve potansiyel olarak toksik metabolitlere dönüştürülerek hepatotoksik etki ortaya çıkacaktır (5).

İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı

İlaça bağlı karaciğer hasar şekilleri ve biyokimyasal değişiklikler Tablo 3'te görülmektedir. Genel olarak hepatosellüler hasarda serum transaminazları yükselirken, kolestatik lezyonlarda alkalen fosfataz aktivitesi artar (6). Tablo 4'te gösterilen hepatotoksik ilaçlardan sık kullanılanların bazılarından geniş olarak bahsedeceğiz (3,7,8).

Antibiyotikler

Tetrasiklinler

Bu ilaçlar mikroveziküler hepatik steatoz meydana getirirler. Bu görüntü Reyne sendromu veya gebelikte yağlı karaciğere benzer bir tablodur. Önceleri klortetrasiklin sorumlu tutulmuşsa da sonraları tetrasiklin ve oksitetrasiklinin de hepatotoksik oldukları kabul edilmiştir. Hepatotoksik etki ortaya çıkan hastalarda bulantı, kusma, karın ağrısı (muhtemelen pankreatit ile ilgili) ve renal hasar vardır. Sarılık nadiren şiddetlidir ve ciddi sarılık saptanan vakalarda ölüm oranı yüksektir. Karaciğer hasarı doza bağlı olup, 1 gr/gün veya daha yüksek İ.V. dozlardan sonra meydana gelir. Hasar, özellikle gebeliğin son trimesterinde veya renal hastalığı olanlarda fazladır. Hepatik hasar intrensek hepatotoksisite tipindedir.

Eritromisin

Her ne kadar hepatotoksik etki bakımından eritromisin estolat dikkatleri çekmekte ise de, eritromisin baz dışındaki diğer iki preparat, eritromisin etilsüksinat ve eritromisin propriyonat esterleri de hepatik hasara yol açabilir. Eritromisin estolat alan hastaların % 1-2'sinde sarılık meydana gelir. Sarılık genellikle kolestatik tipte olup, nadiren hepatik nekroz da meydana gelebilir.

Toksik etki oluşan hastalarda sarılık, kaşıntı, döküntü, ateş, karın ağrısı ve aminotransferaz seviyelerinde yükselme, eozinofili görülür. Belirtiler ilaç başladıktan sonra 2-21 günler arasında ortaya çıkabilir. İlaç kesildiği zaman semptomlar hızla düzeldir ve kronik karaciğer hasarı meydana gelmez. Meydana gelen klinik bulgular, olayın hipersensitivite reaksiyonu olduğu lehinedir.

Tablo 1. İlaçların Hepatotoksik Etki Mekanizmaları ve Ayırıcı Özellikleri

Karaciğer Hasarının Mekanizması	Ayırıcı Özellikler			
	Deneysel Olarak Meydana Getirebilme	Doza Bağımlılık	İnsanlarda İnsidansı	Latent Periyod
İntrensek hepatotoksisite (Etkisi önceden bilinen hepatotoksik ajanlar)	Evet	Evet	Yüksek	Genellikle uzun
İdiyosenkrazik (Etkisi önceden bilinmeyen hepatotoksik ajanlar)	Hayır	Hayır	Düşük	Genellikle uzun

Tablo 2. İdiyosenkrazik Reaksiyon Tipleri ve Aralarındaki Farklılıklar

İdiyosenkrazi Tipi	Ortaya Çıkış Süresi	Klinik Bulgular (Hipersensitivite, döküntü, ateş, eozinofili)	Test Dozuna Cevap
Hipersensitivite	1-5 Hafta	+	Çabuk, 1 veya 2 dozda
Metabolik bozukluk	Değişken, 1 hafta ile 12 ay veya daha fazla	-	Geç, günler veya haftalar sonra

Tablo 3. İlaça Bağlı Hepatik Hasar Şekilleri

Hasar	Taklit Edilen Sendrom	Biyokimyasal Cevap*	
		AST-ALT	Alkalin fosfatöz
Akut			
Hepatoselüler (sitotoksik)			
Nekroz	Hepatit	8-50X	<3X
Steatoz	Reye sendromu	3-20X	<3X
Kolestaz			
Hepatokanaliküler	Obstrüktif sarılık	<8X	>3X
Kanaliküler	Sarılık	<8X	>3X
Mikst	Obstrüktif sarılık veya hepatit	≥8X	>3X
Kronik			
Hepatoselüler			
Nekroinflamatuvar	Otoimmün tip kronik hepatit	3-50X	≥3X
Steatoz	Alkolik steatoz	1-3X	>3X
Psödoalkolik karaciğer hastalığı	Alkolik karaciğer hastalığı		
Siroz			
Kolestatik			
Kolanjiodestrüktif	Primer biliyer siroz	1-3X	3-20X

* Hepatik enzimlerde normalin kaç katı yükselme olduğu

Penisilinler

Penisilin daha çok ateş ve döküntü ile seyreden hipersensitivite reaksiyonlarına sebep olur. Hepatik hasar çok nadirdir. Fakat bazı semisentetik penisilin deriveleri (ampisilin, amoksisilin, karbenisilin, oksasilin, kloksasilin, amoksisilin-klavulanik asid) sarılık veya karaciğer hasarına sebep

olabilirler (3,9).

Sefalosporinler

Sefalosporinlerden seftriaksonun safra kesesinde safra çamuruna sebep olduğu ve kolelitite ait semptom ve bulguların ortaya çıktığı bildirilmiştir. Oldukça nadir olan bu durum reversibildir.

Kloramfenikol

Kloramfenikol alan hastaların çoğunda sarılık rapor edilmiştir. Hasar, hepatoselüler veya mikst tipte olup, mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Sentetik Antimikrobik Ajanlar

Sülfonamidler

Sülfonamidlere bağlı karaciğer hasarı oldukça fazladır. Karaciğer hasarı, hepatoselüler, hepatik nekroz ve mikst sarılık şeklinde ortaya çıkabilir. Kolestatik sarılık daha sıktır. Kronik aktif hepatite sebep olabilir. Birçok hastada, genellikle sarılıktan önce döküntü, ateş, eozinofili ve doku eozinofilleri, granülomlar görülmüştür. Sülfonamidlerin vajinal krem formunun kullanımından sonra bile kolestatik sarılık tanımlayan bir vaka raporu mevcuttur (10).

Sülfametoksazol-trimetoprim

Hepatoselüler, kolestatik veya mikst tip sarılığa neden olur. Özellikle AIDS'li hastalarda bu ilacın kullanımı sırasında hepatik hasar görülür.

Sülfasalazin

Bu sülfonamid, inflamatuvar barsak hastalıklarında yaygın bir şekilde kullanılan ve karaciğer hasarına sebep olabilen bir ilaçtır. Diğer sülfonamidlerde olduğu gibi, ateş, döküntü, artıralji ve hepatite sebep olur. Bu semptomlar ilaca başladıktan sonra 1-4 hafta içinde gelişir. Reaksiyon allerjik kökenlidir.

Sülfonlar

Lepra tedavisinde kullanılan sülfonlar, sülfonamidlerin yaptığından daha fazla karaciğer hasarı yapar. İnsidans % 5'in üzerindedir. Sarılık mikst hepatoselülerdir. Hepatik hasarın mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, hipersensitivitenin önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Tablo 4. Hepatik Hasara Sebep olan Antimikrobik Ajanlar

Ajanlar	Hasar Tipi
Antibiyotikler	
Kloramfenikol	Hepatoselüler ve mikst tip
Sefalosporinler	Kolestatik
Klindamisin	Hepatoselüler
Eritromisinler (Eritromisin baz hariç)	Kolestatik
Penisilinler	
Amoksisilin	Aminotransferaz seviyesinde ↑
Ampisilin	Hepatoselüler
Karbenisilin	Aminotransferaz seviyesinde ↑
Oksasilin	Kolestatik
Kloksasilin	Kolestatik
Amoksisilin-klavulanik asid	Kolestatik
Tetrasiklinler	Steatoz
Sentetik İlaçlar	
Nitrofurantoin	Hepatoselüler, kolestatik, kronik aktif hepatit
Sülfonamidler	Hepatoselüler, mikst, kronik aktif hepatit
Sülfonlar	Hepatoselüler
Sülfametoksazol-trimetoprim	Kolestatik, hepatoselüler
Antifungal Ajanlar	
Amfoterisin B	Hepatoselüler (çok nadir)
5-Fluorositozin	Kolestatik (çok nadir)
Griseofulvin	Kolestatik
Ketokonazol	Hepatoselüler
Antiparaziter Ajanlar	
Antimon bileşikleri	Steatoz
Amodiakın	Hepatotoksik
Kinakrin	Hepatotoksik (çok nadir)
Niklofolan	Kolestatik
Tiabendazol	Kolestatik
Pentamidin	Hepatotoksik
Antitüberkülo Ajanlar	
Sikloserin	Aminotransferazlarda yükselme
Etionamid	Hepatoselüler
Izoniazid	Hepatoselüler
p-Aminosalisilat	Hepatoselüler
Pirazinamid	Hepatoselüler
Rifampisin	Hepatoselüler
Tiosemikarbazon	Hepatoselüler
Antiviral Ajanlar	
Sitarabin	Sarılık
İdoksuridin	Mikst
Vidarabin	Hepatoselüler
Zidovudin	Kolestatik

Nitrofurantoin

Nitrofurantoinin meydana getirdiği akut karaciğer hasarı, kolestatik veya hepatoselüler olabilir. Klinik görünüş hipersensitivitenin önemli rol oynadığı lehinedir. İlacın kronik aktif hepatite sebep olduğuna dair vaka raporları vardır. Kadınlar daha çok etkilenir ve sendrom, kronik aktif hepatitin otoimmün tipine benzer. Karaciğer hasarından açık bir şekilde immünolojik mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır.

Antitüberkülo İlaçlar

Antitüberkülo ilaçlarda, bir ilacın hepatotoksik rolünün anlaşılması, genellikle bu ajanların kombinasyon şeklinde

kullanılmasından dolayı oldukça karmaşıktır. Yine de yapılan çalışmalarla bu ajanların ayrı ayrı hepatotoksik etkileri ortaya konulmuştur. Antitüberkülo ajanlardan, p-aminosalisilik asid (PAS), izoniazid (INH) ve rifampisin bu grup içinde hepatotoksik etkisi en fazla olan ajanlardır. Rifampisin, INH ile birlikte kullanıldığında, hepatotoksik etki artmaktadır. Yapılan çalışmalar INH'ın PAS ile kullanıldığında hepatotoksik etkisinin azaldığını göstermiştir. INH, pirazinamid ve etionamid toksisitesi, metabolik idiyosenkrazi şeklinde ortaya çıkar.

PAS

PAS'a bağlı karaciğer hasarı jeneralize hipersensitivite şeklinde olup ateş, döküntü, cozinofili, lenfadenopati ve atipik sirkuluar lenfositler (psödomononükleoz) görülür. Hasar mikst hepatoselüler hasar şeklindedir. Fatal vakalarda nekroz, ağır olabilir. Bugün bu ilaç az kullanılmaktadır.

Izoniazid (INH)

INH'a bağlı hepatotoksisite ile ilgili çok sayıda vaka bildirimi mevcuttur. INH, tüberküloz tedavisinde büyük bir öneme sahiptir. INH tedavisi gören hastalarda genel olarak sarılık insidansı % 1 civarındadır. 20 yaş altında karaciğer hasarı çok düşüktür. 50 yaş üstünde ise % 2'den daha fazladır. Kadınlar ve alkolikler, hasara diğer bireylerden daha duyarlıdır. Klinik bulgular akut viral hepatite benzer. İştahsızlık, halsizlik, bulantı ve kusma prodromal bulgulardır. Sarılık ve koyu renk idrar, hasarın ilk belirtileri olabilir. Hepatoselüler hasar çok ciddi olabilir ve aminotransferaz seviyesi 4000 IU'e kadar yükselir. Prodromal semptomlardan sonra INH vermeye devam edilirse, hasarda artış meydana gelir. Karaciğerde diffüz dejenerasyon ve nekroz görülür. Sarılıklı hastalarda mortalite hızı % 10'un üzerindedir. Birkaç hastada karaciğer biyopsisi kronik hepatit ve siroz ile uyumlu değişiklikler göstermiştir.

INH tedavisinin ilk 2 ayında hastaların % 10-20'sinde aminotransferazlarda hafif yükselme (normalin üç katından daha az) meydana gelebilir. Bu yükselme, birçok vakada ilaca devam edilmesine rağmen ilerlemez ve azalır. Böyle hastaların karaciğer biyopsisinde minör histolojik anomali vardır.

Rifampisin

Rifampisin ve INH alan hastaların çoğunda sarılık gelişir. Karaciğer hasarı kombine tedavinin ilk ayında gelişir. Halbuki INH'a bağlı hasar vakaların % 85'inde 2-12 ay içinde görülür. Rifampisine bağlı hasar hepatoselülerdir. Bazen

kolestaz da olabilir.

Antifungal Ajanlar

Griseofulvin

Bu antifungal ajan, bilinen bir eksperimental hepatotoksindir. Farelerde deneysel olarak hepatik nekroz, hepatoselüler karsinom ve toksik porfiri ve alkolik hyalin benzeri lezyonlar meydana getirmiştir. İnsanlarda porfirinüri ve akut intermitan porfiri ve kolestatik tipte sarılık meydana gelmiştir.

Ketokonazol

Bu ilacı alan hastalarda biyokimyasal testlerde bozulma ve hepatoselüler nekroz meydana gelmiştir. Semptomatik hepatik reaksiyonlar tedavinin ilk birkaç ayı içerisinde meydana gelir. Vakaların çoğunu 40 yaş üzerindeki kadın hastalar oluşturur. Döküntü, eozinofili yoktur ve hasarın metabolik idiyosenkrazi ile meydana geldiği düşünülmektedir. Semptomatik hepatit insidansı düşüktür.

Flusitozin

Bu ilacı kullananların % 10'unda geçici aminotransferaz yükselmesine sebep olmaktadır.

Antiviral Ajanlar

Bu grup ilaçlarda hepatotoksititeye ait veriler sınırlıdır.

Idoksüridin

Kolestatik sarılık meydana getirir. Hepatoselüler hasara

da sebep olmaktadır.

Sitarabin

Tipi belirlenmemiş olan sarılığa yol açar.

Vidarabin

Hepatoselüler tipte hasara yol açar ve bilirubin ve aminotransferaz seviyelerinde yükselme görülür.

Zidovudin

Kolestatik sarılığa yol açar.

Antiparaziter Ajanlar

Antiprotozoal Ajanlar

Bu ajanların çoğu malarya, amöbyaz ve diğer protozoon hastalıklarının tedavisinde kullanılmakta olup, hepatotoksik etkileri azdır.

Antimalaryal amodiakin hepatoselüler hasara yol açar ve bazen de fatal seyredir. Toksikite mekanizması hipersensitivite olarak suçlandırılmıştır. Malarya profilaksisi için primetamin ve sülfadoksin alan hastalarda, büllöz ekzfoliyatif dermatit ve oligürik renal yetmezlikle birlikte hepatik nekroz ile seyreden multisistem toksik etki ile fatal vakalar bildirilmiştir.

Antihelmintikler

Klorlanmış hidrokarbonlar, organik antimon bileşikler karaciğer hasarına yol açabilir. Tiabendazol intrahepatik kolestaza yol açabilir ve olay primer biliyer sirozu taklit eder.

Kaynaklar

1. Kayaalp SO. Antibakteriyel kemoterapötiklerin başlıca yan etkileri. *Ankara Derg* 1988; 2: 86-93.
2. Kayaalp SO. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Cilt 1. 4. baskı. Ankara: Toraman ve Ulucan Matbaası, 1987.
3. Zimmerman HJ. Update of hepatotoxicity due to classes of drugs in common clinical use: non-steroidal drugs, anti-inflammatory drugs, antibiotics, antihypertensives and cardiac and psychotropic agents. *Semin Liver Dis* 1990; 10: 322-38
4. Zimmerman HJ, Maddrey WC. Toxic and drug-induced hepatitis. In: Schiff ER, ed. *Diseases of the Liver*. 6th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1987: 591-668
5. Watkins PB. Role of cytochromes P450 in drug metabolism and

6. King PD Blitzer BL. Drug-induced cholestasis: Pathogenesis and clinical features. *Semin Liver Dis* 1990; 10: 316-21
7. Horsmans Y, Larrey D, Pessayre D, Benhamou JP. Hepatotoxicity of antimicrobial agents. (First of two parts). *Gastroenterol Clin Biol* 1990; 14: 911-8
8. Horsmans Y, Larrey D, Pessayre D, Benhamou JP. Hepatotoxicity of antimicrobial agents. (Second of two parts). *Gastroenterol Clin Biol* 1990; 14: 919-24
9. Stricker BH, Broek JWG, Kevning J, et al. Cholestatic hepatitis due to antibacterial combination of amoxicillin and clavulanic acid (Augmentin). *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1576-80
10. Magee G, Bokhari S, Layden TJ. Cholestatic hepatitis from use of sulfanilamide vaginal cream. *Dig Dis Sci* 1982; 27: 1044-5