

İLAÇLAR VE KARACİĞER ÜZERİNE GÖRÜŞLER

Dr. Faruk Memik (x)

Ö Z E T

Karaciğerde harabiyet yapan ilaçlar ve çeşitli tesir mekanizmaları tartışıldı. Zararlı tesirleri bilinen bazı ilaçlardan örnekler verildi. Piyasada yeni çıkan ve toksik olabilecek ilaçların ancak çok iyi etüd edildikten sonra kullanılmaları önerildi.

İnsan vücudunun en komplike organlarından biri olan karaciğerin hücresi, ağızdan alınan bir çok maddeyi oksidasyon, redüksiyon, hidrolizasyon ve konjugasyon mekanizmalarından birini kullanarak suda erir hale getirir ve idrar veya fecesle itirahını sağlar. (1) Konjugasyon mekanizması düz endoplazmik retikulumun bir parçası olan hepatik mikrozoamlara bağlı olarak yapılır. Karaciğere gelen maddelerin hangisinin safra yoluyla atılacağını tayin eden faktörler çeşitli ve çoğuda belirsizdir (2).

Doğal olarak yüksek derecede polar olan veya konjugasyondan sonra polar olan maddeler kolayca safra ile atılırlar. Molekül ağırlığı 200 ü geçen, karaciğerde metabolize ve konjuge olan maddelerde safra ile atılabilirler. Molekül ağırlığı küçüldükçe idrarla atılım yolu kullanılmaya başlanır. Karaciğerin yağda eriyen bir ilacı daha polar bir madde haline getirerek deği-

tirmesi onun tesirliliğini de değiştirir. Bazan sonradan meydana gelen madde orijinalinden daha kuvvetli olur. Bazan da tesir azalır ve kaybolur ve hatta kloramfenikolde olduğu gibi sonradan meydana çıkan madde toksik olabilir. Diğer durumlarda ise alınan ilacın törapatik değeri olabilmesi için karaciğerde metabolik bir transformasyon geçirmesi gerekir. Mesela Cyclophosphamide in alkileyici özelliği ancak mikrosomal oksidasyondan sonra ortaya çıkar.

Son on yıl içinde tıbbın her dalında bilhassa enfeksiyon hastalıkları ve psikiatri şubelerinde sayısız yeni ve kuvvetli ilaçlar keşfolmuştur. İlaçların bu artan sayıları yanında da bir çok gizli veya manifest karaciğer hastalıklarının ortaya çıktığı bir gerçektir. Hatta artık Hepatoloji dalında çalışan bir hekimin her sarılık vakasında, ilaç hepatitisini dikkatle araştırması gerekmektedir. Bir

çok ilaçlar karaciğerde infeksiyon hepatitisin yaptığı klinik ve laboratuvar bozuklukları taklit ederek bu iki hastalığın ayırt edilmesini hemen hemen imkansız kılarlar. (3)

Radiosotop çalışmalar ile bir çok ilacın depolanması, uptake'i ve atılım durumları incelenmiştir, fakat bu ancak belirli bir sayıda ilaç için yapılabilmiş olup akibeti tam olarak anlaşılamayan bir çok ilaç da mevcuttur. Hepatik uptake, ilaçların plazmadan kaybolan oranı ile; ilaçların karaciğerde depolanmaları ise hepatic doku ile plazmadaki ilaç konsantrasyonunu karşılaştırılması ile tayin edilir. ilaçların atılım durumlarında safradaki ve serumdaki radioaktif ilaç yoğunluğu karşılaştırılarak anlaşılır.

Bir çok ilaçlar mesela Cortisol, parenteral olarak verildikten sonra karaciğer tarafından selektif olarak tutulur ve dolaşımdan alınır. Böylece bazı ilaçların yarı ömrü (half life) karaciğerin bu ilaçlar üzerine olan spesifik uptake, depolama ve atılım faaliyetlerine bağlıdır. ilaçlardan bazıları karaciğerde Kupffer hücreleri tarafından depolanır, tutulur bazısında kısa zamanda itrah edilir. Bazan suda eriyen konjugatlar şeklinde itrah olur bazanda enterohepatik sirkülasyona girerler.

İlaçların farmakolojik tesirleri büyük çapta karaciğerin iyi çalışıp çalışmamasına bağlı olabilir, mesela barbituratlar ve Morphin de hal böyledir. Bu ilaçların törapatik miktarları karaciğeri iyi çalışmayan hastalarda şiddetli solunum depresyonu ve koma meydana getirebilirler. Karaciğere gelen kan akımının karaciğer hücre sayısının, ve ya safra akımının bozuk olduğu hallerde ilaçların metabolizması derhal bo-

zudur. Oral Sulfonilyurea derivelerinde gösterildiği gibi intrahapatik vasküler shunt'lar ilaç metabolizmasını ileri derecede de değiştirir. Mesela sırozlu hastalarda veya vasküler shunt larda bu ilaçlar kan şekeri miktarını anormal derecede düşürürler. Keza esas farmakolojik tesirini karaciğer içinde yapan glucagon gibi maddelerde karaciğer hastalığında vazifesini yapamaz ve glucagon ile hiperglisemi meydana çıkarılamaz. Kâti klinik bir karaciğer yetmezliği olmadan transferaz sisteminde veya microsomlardaki bir yetmezlikle yine ilaçların detoksifikasyon mekanizmaları iyi çalışmaz ve Kloramfenikol, Morphin Kodein, Barbiturat, Benzedrin, Analin, Progesteron, Tiroksin, Tetrahidrokortison gibi maddelerin kan seviyeleri anormal olarak yüksek bulunur,

Hepatotoksisite Mekanizması

Karaciğere olan zarar ya direkt toksik tesirden veya hipersensitivite reaksiyonu neticesi meydana çıkar. Direkt hepatotoksik ilaçlar protoplazmik zehirler olarak kabul edilir. Tesirleri ya karaciğer hücresi içindeki muayyen organeller üzerine, ya safra kapillerlerine ya da organellerin fonksiyonu için luzumlu bazı metabolitlerin inhibisyonu ile olur. (4) Lezyonun yeri her ilaç cinsi için ayrı olabilir, mesela karbontetraklorid mitokondria ve mikrozomlar üzerine tesir ederken anabolik steroidler mikrovilluslar ve safra kanallüküllerinde atrofi meydana getirirler.

Direkt hepatotoksisite şu karakterleri ile bilinir; 1- Zehirli maddeye temas ile karaciğer harabiyeti arasında kısa bir zaman. 2- Doza bağlı harabiyet. 3- Tecrübi olarak aynı şekil ve şiddetde-

ki lezyonların hayvanlarda meydana getirilebilmesi.

Hipersensitivite reaksiyonu, karaciğer içinde bir allerji olayıdır. Farmakolojik ajan hapten olarak tesir eder ve antikor çıkarımına yol açar, bu antikorda karaciğer hücrelerine yapışık olarak kalır. Bu olay şahıstan şahısa ve ilaçtan ilaça değişir mesela klor ihtiva eden ilaçlarda böyle hipersensitivite yapmaya doğru bir meyil vardır. Karaciğerde hipersensitivite ile zarar yapan ilaçların karakteristikleri; 1- İnsidans insanlarda azdır. 2- İlacın ne şekilde ve ne şiddetde tesir edeceği daha evvelden tahmin edilemez. 3- Karaciğer harabiyeti doza bağlı değildir. 4- Cross sensitizasyon, desensitizasyon ve hipo sensitizasyon meydana getirilebilir, Maalesef bu reaksiyonları hayvan tecrübeleri ile ortaya çıkarmak mümkün olmadığı gibi, direkt tesir eden ilaçların aksine karaciğerin hangi parçasına zarar geleceği kestirilemez. Mesela Klorpromazin aynı şahısta karaciğer hücrelerine, safra yollarına veya ikisinden birinden zarar verebilir. (5) hepatotoksik maddeler her ne mekanizma ile olursa olsun karaciğerin bütün anatomik ünitelerini leze edebilirler. Genellikle RE hücrelerde bir proliferasyon vardır, bunun direkt primer bir hadisemi yoksa karaciğer harabiyetine bağlı sekonder bir hadisemi olduğu tartışmalıdır. Mesela radyasyondan veya thorotrast verildikten sonra esas zarar RE hücrelerde olur, bazı ilaçlar allerjik vaskülit yaparlar, Jamaika çayı primer olarak hepatik venöz sistemi tutar ve veno oklusif hastalığı yapar.

Karaciğerdeki zarar lezyonun yerine göre; 1- Hassas karaciğer fonksiyon testleri (BSP) ile, 2- Subsellüler or-

ganellerin elektron mikroskopu ile tetkiki ile, 3- Karaciğer nekrozunun âdi mikroskopla tetkiki ile, 4- Klinikte büyük ve hassas bir karaciğer ile tanınır. Klinikteki bulguların virus hepatitinden ayrılması imkânsız olabilir. Klinik tablo ya benign seyrederek, ya kronikleşir veya akut sarı atrofiye kadar gidebilir.

Bilhassa karaciğerde hipersensitivite yapan ilaçlardan bazıları karaciğer nekrozu yapmayı bilier obstrüksiyonun klinik ve laboratuvar bulgularını verirler. İlaç kullanıldıktan sonra, sarılık çıkmadan önce, Serum Alkalın fosfataz, Serum Total Kolesterol yüksek olarak bulunur. Karaciğer biopsisinde elektron mikroskopu ile safra kanallıklarının ve mikrovillusların dilatasyon ve atrofisi görülür. Bilier sistemdeki lezyon çoğu zaman ilaç kesilirse kendi kendine iyileşir fakat klinik tablo uzun zaman ekstra hepatik bilier obstrüksiyon gibi devam eder ve nadiren bilier siroza kadar gidebilir (6). Bu bilgilerin ışığı altında hekime düşen en güç görev hepatotoksik olabileceğini bildiğimiz ilaçları kullanırken son derece dikkatli olmaktır. Zira, hepatotoksitesi rapor edilmiş o kadar çok ilaç vardır ki bu konudaki listeler her gün kullandığımız Aspirinden Vitamin A' ya kadar uzanır. (7) Daha kısıtlanmış ve sıklıkla gördüğümüz Hepatotoksik ilaçlar tablo 1, 2, ve 3 de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hipersensitivite veya idiosenkrazi yoluyla karaciğer nekrozu yapan ilaçlar

Carbutamide (BZ-55)
Halothane (Fluothane)
İproniazide (Marsilid)
6- Mercaptopurine (Purinethol)
Phenacemide (Phenurone)
Triactyloleandomycine (TAO)

Zoxazolamine (Flexine)
DDT
Chlorambucil (Leukeran)
Chloramphenicol (Chloramycetine)
Diphehydantoine (Dilantin)
Mephenytoin (Mesantoine)
Phenylbutazone (Butazolidine)
Trimethadione (Tridione)
Cincophen
Aminosalicylic acid (PAS)
Tetracyclin
Urethan

Tablo 2- Direkt toksik reaksiyon ile
Intrahepatik Bilier obstrüksiyon yapan
ilaçlar

Norethandrolon
Norethindron
Methandrostenolon (Dianabol)
Fluoxymesterone (Halotestin)
Nandrolonphenpropionate (Duraboline)

Tablo 3: Hipersensitivite reaksiyonu
veya Metabolik idiosenkrazi ile int-
rahepatik kolestaz yapan ilaçlar

Chlorpromazina (Thorazine)
Prochlorperazina (Compazine)
Trifluoperazine (Stelazine)
Metahexamide
Chlordiazepoxide (Librium)
Chlorpropamide (Diabinese)
Chlorothiazide (Diuril)
Erythromycine estolate (İlosone)
Methimazole (Tapazol)
Promazine Hydrochloride)
Sulfonamidler

Hekimin karşılaştığı en büyük güçlük
hangi hastada toksisitenin veya aller-
jinin çıkacağıının daha önceden tesbit
edilememesidir. Sensitivite için yapılan
deri testleri fayda vermez ancak hastada
allerjiye ait hikaye veya klinik belirti
varsa hekime faydalı olabilir. En doğ-
rusu, hekimin tesirlerine alışık olduğu
ilaçları kullanması ve yeni çıkan ilaçla-
rı çok iyi etüd etmeden ve mecbur kal-
madıkça kullanmamasıdır.

SUMMARY

*New Concepts in relation to liver and
the drugs*

The drugs which causes injury to
liver and their mechanism of injury is
discussed. Some examples of the drugs
of which harmful effects to the liver is
known are given. It is suggested that the
new drugs which is offered to the mar-
ket and could be toxic to the liver should
be used only after a thorough study.

KAYNAKLAR

- 1- Remmer, H. : Detoxification of
drugs in the liver. Progress in liver
diseases. Vol. 2 p. 116 ed. Popper, MH.
Schaffner F. New York Grune and
Stratton 1965.
- 2- Williams, R.T.: Patterns of excretion
in man and other species. Ciba Fo-
undation Symposium. J.A. Churchill
Co. London 1967
- 3- Sherlock, S.: Drugs and the liver.
Fourth Ed. Blackwell Scientific Publ.
Oxford and Edinburgh 1969 p. 355
- 4- Leevy M.C.: Evaluation of liver
function in clinical practice. Eli Lilly
and co. Indianapolis 1965 p. 75
- 5- Klatskin, G.: Toxic Hepatitis. Disea-
ses of the liver (ed . Schiff, L.) J.B.
Lippincott Co. Philadelphia 1963. p. 328
- 6- Leevy. M.C.: Intrahepatic Choles-
tasis. Am. J. Surg. 97: 132 1959
- 7- Haubrich, W.S.: Acute liver injury
induced by chemicals and drugs. Gas
roenterology. Second ed. Saunders Co.
Philadelphia 1966 p. 277
- 8- Stone, O.J.: Halothana Hepatitis.
New. Eng. J. Medicine Medicine Vol
280: 1481. June 1969.