



# Antiepileptik İlaç Kullanımına Bağlı Gelişen Hepatit

## *Antiepileptic Drug-induced Hepatitis*

Feyza Karabostan<sup>1</sup>, Hüseyin Çetin<sup>2</sup>, Sabah Tüzün<sup>2</sup>, İsmet Tamer<sup>3</sup>

<sup>1)</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği, Dr., İstanbul.

<sup>2)</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği, Uz. Dr., İstanbul.

<sup>3)</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği, Doç. Dr., İstanbul.

### Özet

Karaciğer, ilaçların metabolizmasında önemli rol oynadığından dolayı, ilaçlar toksik karaciğer hasarının en sık nedenlerinden biridir. Klinik tablo sıklıkla akut hepatit olarak gözlenmekle beraber, nadiren kronik hepatit ve siroz gelişimine de neden olabilir. İlaça bağlı hepatit tanısı genellikle diğer nedenlerin ekarte edilmesi ile konur ve anamnezde özellikle hatırlanması gereklidir. Tedavi etkenin ortadan kaldırılması ve relapsın önlenmesine dayanmaktadır. Bu vakada 12 yıldır epilepsi tedavisi alan ve aile hekimliği polikliniğine sarılık ve kaşıntı ile başvuran bir hasta sunulmuştur. Kronik hastalık yönetimi Aile Hekimliği pratiğinde önemli bir role sahiptir. Aile Hekimliği'nde kronik hastalıkların tedavi etkinliğinin yanı sıra, ilaç yan etkilerinin takibi de önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Toksik hepatit, karaciğer hasarı, kolestaz, antiepileptik

### Summary

Medications are one of the most frequent causes of toxic hepatic injury, because liver has an important role on drug metabolism. Although the clinical presentation is often seen as acute hepatitis, it may rarely cause to chronic hepatitis and cirrhosis. Diagnosis of drug-induced hepatitis is usually based on exclusion of other causes and should be kept in mind especially during history taking. The treatment is based on removing the causative agent and prevention of relapses. In this case, a patient to whom epilepsy treatment had been taken for twelve years and applied to family medicine outpatient clinic with jaundice and itching. Chronic disease management has an important role on the practice of Family Medicine. Besides the effectiveness of treatment used in chronic diseases, it is also important to follow the side effects of drugs in Family Medicine.

**Key Words:** Toxic hepatitis, Liver Injury, Cholestasis, antiepileptic

### İletişim adresi:

Uz. Dr. Sabah Tüzün  
sabahtuzun@gmail.com

Geliş tarihi: 03.01.2018

Kabul tarihi: 23.02.2018

Çevrimiçi yayın tarihi: 15.03.2017

**Alıntı Kodu:** Karabostan F., Çetin H., Tüzün S., Tamer İ. Antiepileptik İlaç Kullanımına Bağlı Gelişen Hepatit.

Jour Turk Fam Phy 2018; 09 (1): 9-12. Doi: 10.15511/tjffp.18.00109

## Genel Bilgi

Karaciğer ilaç metabolizmasında önemli role sahiptir ve bu nedenle toksik etkilere maruz kalabilmektedir.<sup>1</sup> İlaçlara bağlı gelişen karaciğer hasarı (İBKH) hepatotoksisitenin en sık nedenlerinden biridir.<sup>1,2</sup> İBKH için genetik, yaş, cinsiyet, ilacın kimyasal içeriği ve kronik alkol kullanımı önemli risk faktörleridir.<sup>2</sup> İBKH sıklıkla akut hepatite benzer klinik tablo ile seyrederek ve tanısı genellikle diğer olası nedenlerin ekarte edilmesi ile konulur.<sup>1,3</sup> Tedavinin esası etken maddenin uzaklaştırılmasıdır.<sup>4</sup> Çoklu ve uzun süreli ilaç kullanımının sıklıkla gözlemlendiği kronik hastalıkların yönetimi birinci basamak hekimliğinin temel uğraş alanlarından biri olduğundan, ilaçların istenmeyen etkileri de aile hekimlerini ilgilendirmektedir. Bu olgu sunumunda polikliniğimize sarılık ve kaşıntı şikayetleri ile başvuran ve anti epileptik ilaç kullanımına bağlı İBKH gelişen bir vaka sunulmaktadır.

## Olgu

Bilinen epilepsi hastalığı ile 12 yıldır dış merkezden takipli olan 32 yaşında kadın hasta bir haftadır devam eden kaşıntı, ciltte ve gözlerde sarılık şikayetiyle aile

hekimliği polikliniğine başvurmuştur. Anamnezinde daha önce benzer şikayetlerinin olmadığı, son altı ayda girişimsel bir işlem geçirmediği, epilepsi dışında kronik bir rahatsızlığının bulunmadığı öğrenilmiştir. İlaç kullanımı sorgulandığında epilepsi tanısıyla 10 yıldır lamotrijin 200 mg tablet 2x1/gün, 8 aydır zonisamit 100 mg 2x2/gün kullandığı saptanmıştır. Herhangi toksik bir maddeye maruziyet öyküsü bulunmayan hastanın fizik muayenesinde genel durumu iyi, bilinci açık, aktif, koopere olup hastanın cilt rengi ve skleraları ikterik olarak tespit edilmiştir. Hastanın yapılan sistem muayenelerinde patolojik bulgu saptanmamıştır. Yapılan laboratuvar tetkiklerinden tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testlerinde patolojik bulgu gözlenmeyen hastanın tanı sırasında ve takibi boyunca yapılan karaciğer fonksiyon testleri **Tablo 1**'de özetlenmiştir. Ayrıca hastanın viral hepatit belirteçlerinden anti-HBs:0.0 IU/mL (N), HbsAg:0.21 COI (N), anti HCV:0.06 COI (N), anti HIV:0.19 COI (N) olarak tespit edilmiştir. Tam idrar tetkikinde bilirubin (++) gözlenen hastada APTT: 21,6 sn (normal:24,8-35 sn) ve INR: 0,92 (normal:0,8-1,2) saptanmıştır. Ardından otoimmün hepatit belirteçleri istenen hastada batın USG'de grade 1 hepatosteatoz tespit edilmiştir. Yapılan

**Tablo 1. Yapılan takip boyunca bakılan karaciğer fonksiyon testlerinin değerleri**

	Normal	İlk geliş	Kontrol (İkinci hafta)	Kontrol (İlk ay)
AST (U/L)	0-50	417	79	55
ALT (U/L)	0-50	526	150	86
ALP (U/L)	30-120	232	158	132
GGT (U/L)	0-38	57	38	34
Total bilirubin (mg/dl)	0,2-1,2	7,34	4,16	1,10
Direk bilirubin (mg/dl)	0,0-0,30	4,79	3,04	0,40
İndirek bilirubin (mg/dl)	0,0-0,7	2,55	1,12	0,70
Albumin (g/dl)	3,5-5,2	4,1	4,0	4,1

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalin fosfataz, GGT: Gama glutamil transferaz

değerlendirmelerin ardından İBKH düşünülen hastanın lamotrijin ve zonisamit tedavileri kesilerek, nöroloji konsültasyonu sonrası günde 2 kez, 500 mg levetirasetam tedavisi başlanmış ve hastanın ayaktan yakın takibi

önerilmiştir. İki hafta sonraki takibinde şikayetlerinde belirgin derecede azalma saptanan hastanın birinci aydaki takibinde şikayetlerinde tamamen gerileme olduğu gözlemlenmiştir.

## Tartışma

Karaciğer üzerine toksik etkileri bilinen 1100'den fazla madde mevcut olup yaklaşık 600'den fazla ilaç karaciğer hasarı ile ilişkilendirilmektedir.<sup>1,2</sup> İlaça bağlı hepatotoksisite bireyin duyarlılık düzeyi ve ilacın toksisite düzeyindeki değişkenlik nedeniyle farklılıklar gösterebilir.<sup>2,3</sup> Gelişmiş ülkelerde ilaca bağlı zehirlenmelerin en sık nedeni parasetamol iken, ülkemizdeki en sık neden antitüberküloz ilaçlardır.<sup>3</sup> Akut veya kronik olarak ortaya çıkabilen İBKH'nın %90'ını akut hepatosellüler hasar oluşturmaktadır.<sup>3</sup> Akut hepatosellüler hasar sitotoksik, kolestatik veya mikst tip olarak ortaya çıkabilir.<sup>3</sup> Hastaların küçük bir bölümünde de kronik hepatit, steatozis ve siroz şeklinde kronik hasar gelişebilir.<sup>3</sup> İlaça bağlı kolestaza neden olan birçok ilaç bildirilmekle birlikte, potansiyel olarak en yüksek risk eritromisin ve siklosporinde görülür.<sup>4</sup> Aminotransferaz ve alkalen fosfataz yüksekliğine neden olan ilaçlar **Tablo 2**'de özetlenmiştir.<sup>5</sup> Klinik tablo nonspesifik karaciğer enzim değişikliğinden, akut hepatit, uzamış kolestaz, kronik hepatit, siroz ve tümör gelişiminden, fulminan hepatik yetmezliğe kadar değişen çeşitlilik gösterebilir.<sup>3</sup> İBKH genellikle klinik olarak şiddetli seyretmez ve viral hepatite benzer şekilde sarılık, kaşıntı, iştahsızlık, bulantı ve kusma, sağ üst kadranda karın ağrısı, gaita renginde açılma ve idrar renginde koyulaşma görülebilir.<sup>1</sup> Tanıda anamnez çok büyük bir öneme sahiptir.<sup>3</sup> İlaça bağlı kolestaz kanaliküler ve hepatokanaliküler olmak üzere iki tip olarak görülmektedir.<sup>4</sup> Kanaliküler tip; ilaç alımından sonra erken başlangıçlı, kaşıntı ile seyreden, genellikle ağrı, ateş ve anoreksinin bulunmadığı tip iken, hepatokanaliküler tip; ilaç alımı ile ilk beş hafta içerisinde görülen, ağrı, ateş ve anoreksi ile seyreden, vakaların bir kısmında kaşıntı bulunan tiptir.<sup>4</sup> İlaça bağlı hepatit tanısı genel-

**Tablo 2. Aminotransferaz ve alkalen fosfataz yüksekliğine neden olan ilaçlar<sup>5</sup>**

Aminotransferaz yüksekliği	Alkalen fosfataz yüksekliği
Asetaminofen	Anabolik steroidler
Alfa metildopa	Allopurinol
Amoksisilin- klavulanik asit	Amoksisilin- klavulanik asit
Amiodaron	Kaptopril
Karbamazepin	Karbamazepin
Disülfiram	Klorpropamid
Flukonazol	Diltiazem
Halotan	Eritromisin
Heparin	Östrojenler
HMG-KoA redüktaz inhibitörleri	Floksuridin
İzoniiazid	Metil-testesteron
Ketokonazol	Kinidin
Labetalol	Trimetoprim-sulfametoksazol
Nikotinik asit	Altın tuzları
Nitrofurantoin	İndinavir
Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar	
Fenilbutazon	
Propiltiourasil	
Sülfonamidler	
Valproik asit	
Zafirlukast	

likle viral hepatit, safra yolu tıkanıklığı, hepatik iske- mi, otoimmün hepatit gibi tanıların ekarte edilmesi ile konulur.<sup>1,2</sup> Ayrıca tanıda kullanılan kronolojik kriter- lere göre, ilaç kullanımı ile karaciğer hasarı gelişimi arasında 1 hafta-3 ay süre olmalı, ilaç bırakıldıktan sonra hastanın klinik bulgularında ve laboratuvar tet- tiklerinde gerileme ve ilacın tekrar kullanımında relaps gözlenmelidir.<sup>2</sup> Tüm hastaların son üç ayı kapsayan ilaç kullanımı, son zamanlardaki gıda veya kimyasal mad- de maruziyetleri ve seyahat öyküleri sorgulanmalıdır.<sup>3</sup> Hepatotoksisite tanısında altın standart kabul edilen bir yöntem bulunmamakla beraber; biyokimyasal tet- tiklerden serum alanin aminotransferaz (ALT), aspar- tat aminotransferaz (AST), alkalin fosfataz (ALP), gamaglutamil transpeptidaz (GGT), bilirubin düzey- leri kullanılmaktadır.<sup>3</sup> ALP düzeyindeki artış kolestaz belirtisi olarak kabul edilmektedir.<sup>3</sup> Toksik hasarın değerlendirilmesi amacıyla ALT ve ALP düzeyleri ve bunların oranları kullanılmaktadır.<sup>3</sup> Buna göre hepato- sellüler hasarda ALT/ALP oranı  $>5$ , kolestatik hasarda ALT/ALP oranı  $\leq 2$ , miks tip hasarda ALT/ALP oranı 2-5 arasındadır.<sup>3,6</sup> Ayrıca karaciğer hasarında sarılık, PT uzaması, otoimmün markerların varlığı ve hipersensitivite reaksiyonu meydana gelebilir.<sup>6</sup> Bununla beraber ilaca bağlı toksik hepatit tanısında CIOMS/RUCAM (Councils for International Organizations of Medical Sciences/ Roussel Uclaf Causality Assessment Method)

ölçeği, Naranjo Ölçeği ve DILIN (Drug-Induced Liver Injury Network) gibi yöntemler kullanılmakla birlikte, bu yöntemlerin günlük pratikte kullanımları oldukça güçtür.<sup>3</sup> İlaça bağlı hepatoksisite ve kolestazın temel tedavisi etken maddenin ortadan kaldırılmasıdır.<sup>4</sup> Bazı durumlarda emilimin azaltılması amacıyla ek tedaviler kullanılabilir.<sup>4</sup> Genellikle ilacın kesilmesinin ardından klinik ve laboratuvar bulgular kısa sürede normale dön- mektedir.<sup>1</sup> Karaciğer hasarına neden olabilecek ilaç kul- lanılan bireylerde özellikle ALT olmak üzere karaciğer fonksiyon testlerinin periyodik takibi önerilmektedir.<sup>1</sup>

## Sonuç

Olgumuzda karaciğer testlerinde bozulmaya yol açar- cak alkol, kan transfüzyonu, yakın zamanda diş çekimi, ameliyat, sarılığı olan hasta ile temas öyküsü, epilepsi tanısı ile lamotrijin ve zonisamit kullanımının tablodan sorumlu olabileceğini düşündük. Hepatite ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmaya yol açabilecek olan viral etkenler, safra taşı, endokrin (hipotiroidi veya hipertiroidi) nedenler yapılan viral seroloji, ultrasono- grafi, TSH değerleri ile dışlandı. Karaciğer hasarını açıklayacak klinik ve laboratuvar bulgu saptanamaması ve lamotrijin ve zonisamit kesilmesi ile kısa sürede klinik tablonun ve laboratuvar bulgularının düzelmesi nedeni ile lamotrijin ve zonisamit kullanımına bağlı toksik hepatit tablosu olarak değerlendirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Davern TJ. Drug-Induced Liver Disease. Clin Liver Dis 2012;16:231-45.
2. Arica S. Toksik Hepatit. Pamukkale Tıp Dergisi 2008;1(2):113-9.
3. Tucer D. Gıda Zehirlenmeleri ve Toksik Hepatit. Güncel Gastroenteroloji 2015;19(3):188-96.
4. Şahan C, Atmaca MH. İlaça Bağlı Kolestaz. OMÜ Tıp Dergisi 2001;18(3):310-6.
5. Ersoy O. Karaciğer Enzim Yüksekliğinin Değerlendirilmesi. Ankara Med J 2012;12:3:129-35.
6. Björnsson ES, Jonasson JG. Drug-Induced Cholestasis. Clin Liver Dis 2013;17:191-209.

**Alıntı Kodu:** Karabostan F., Çetin H., Tüzün S., Tamer İ. Antiepileptik İlaç Kullanımına Bağlı Gelişen Hepatit. Jour Turk Fam Phy 2018; 09 (1): 9-12. Doi: 10.15511/tjfp.18.00109