

TOKSİKOLOJİ VE KARACİĞER

YRD. DOÇ. DR. AYKUT URFALIOĞLU
KSÜ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON AD.

SUNU PLANI

2

1. KARACİĞERİN ANATOMİK-HİSTOLOJİK YAPISI
2. KARACİĞERİN FONKSİYONLARI
3. BİYOTRANSFORMASYON MEKANİZMALARI
4. KARACİĞER TOKSİSİTESİ NEDENLERİ
5. TOKSİK HEPATİT GELİŞİM YOLLARI - OLUŞUM MEKANİZMALARI
6. MORFOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER
7. RİSK FAKTÖRLERİ
8. SEMPTOMLAR
9. KLİNİK - LABORATUVAR TANI
10. PROGNOZ VE TEDAVİ

TOKSİKOLOJİ

3

Kimyasal maddelerin canlı organizma üzerindeki olumsuz etkilerini inceleyen bilim dalıdır.





“Bütün maddeler zehirdir. Zehirli olmayan bir madde yoktur. Zehir ile tedavi edici olanı ayıran şey doğru dozdur”
Paracelsus 1493-1541

MARUZİYET

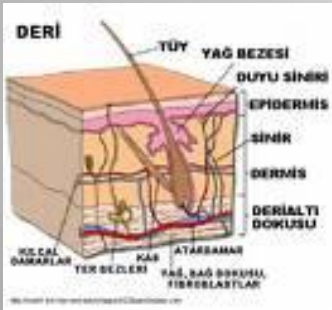
5



✓ **GASTROİNTESTİNAL
SİSTEM**



✓ **SOLUNUM**



✓ **DERİ**

KARACİĞER

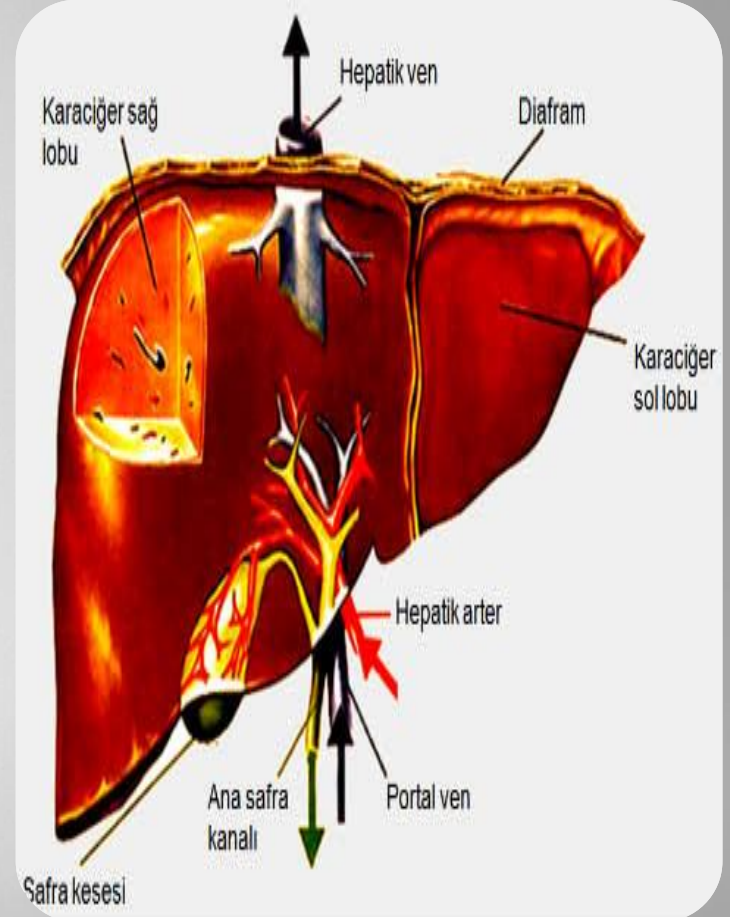
6

- ▶ Portal kan akımına sürekli maruz kalır.
- ▶ Kimyasalların sistemik dolaşım öncesi karşılaştıkları ilk organdır.
- ▶ Birçok ilaç, kimyasal ajan ve toksinin metabolizması için temel organdır.(Biyoaktivasyon-Detoksifikasyon)
- ▶ Enterohepatik siklusun olması önemlidir.



Karaciğer Anatomisi

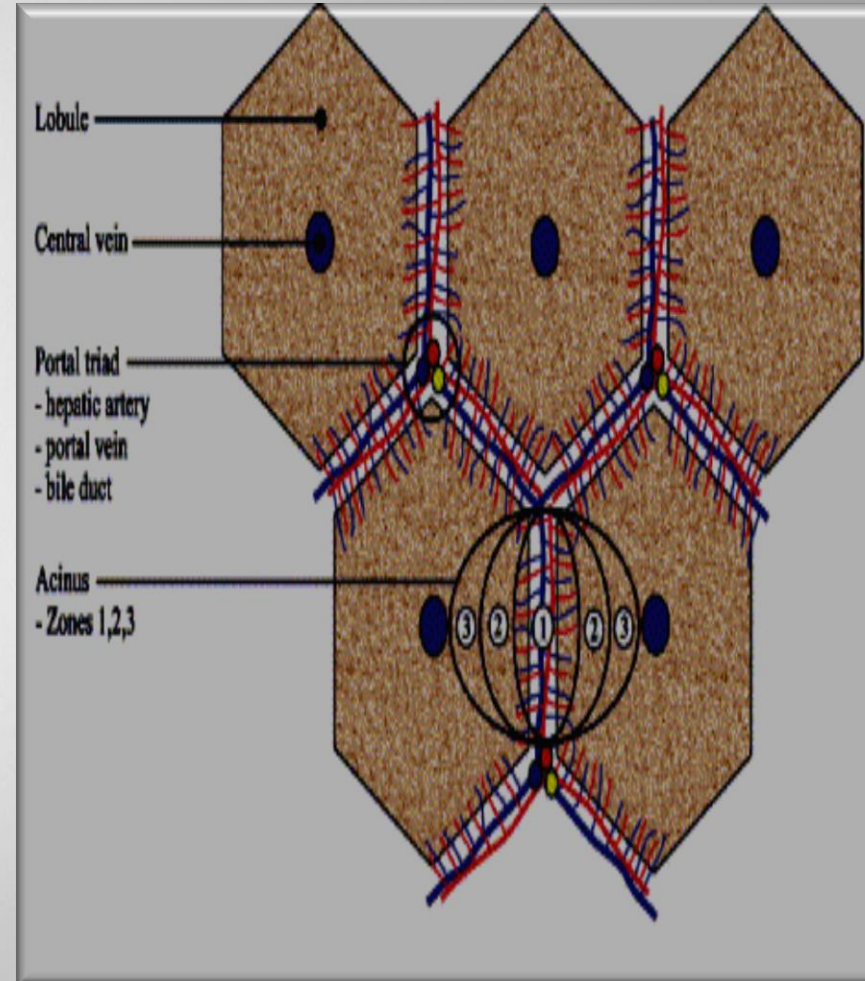
- ▶ Abdominal kavitenin sağ üst kadranında yer alan vücudun en büyük organıdır.
- ▶ Sağ ve sol olarak 2 lobdan oluşur.
- ▶ V.porta ve A.hepatica ile Dual kanlanmaya sahiptir.
- ▶ Total kan akımı istirahatte 1200-1400 ml, kalp debisinin % 25'ine eşittir.
- ▶ Vena hepatica ile venöz kanı V.cava inferiora gider.
- ▶ Karaciğerden gelen ductus hepaticus communis, safra kesesinin kanalı olan ductus sisticus ile birleşerek koledok kanalını oluşturur. Safra bu yolla duodenuma ulaştırılır.



Karaciğer Histolojisi

8

- ▶ Temel histolojik birim Hepatositlerdir, Kuppfer ve Ito hücreleri bulunur.
- ▶ Fonksiyonel birimler: klasik lobül, hepatik asinüstür.
- ▶ Klasik lobül altıgen şeklinde olup ortada santral ven ve onu çevreleyen hepatosit kolonlarından oluşur. Köşe noktalarında portal alan bulunur.
- ▶ Portal alanda, portal venül, hepatik arteriol ve safra kanalikülü bulunur.
- ▶ Lobülde, kan akımı portal alandan sinüzoidler aracılığıyla ortadaki santral vene doğru, safra akımı ise santralden perifere doğrudur.
- ▶ Endotelle kaplı sinüzoidlerle hepatositler arasında Disse aralığı bulunur.
- ▶ Asinüs içindeki hücreler portal alana yakınlıklarına göre Zon 1, Zon 2 ve Zon 3 olarak 3 bölgeye ayrılırlar.



Karaciğerin Fonksiyonları

9

Metabolizma	Karbonhidrat, Lipid, Protein, Bilirubin, Hormonlar
Depo	Glikojen, Lipid, Protein, Demir, Bakır, Vitaminler
Atılım	Safra asitleri, Bilirubin, Kolesterol
Hematolojik	Pıhtılaşma faktörleri sentezi, fetusta eritrosit sentezi
İmmunolojik	Fagositoz fonksiyonu, Humoral immunité
Detoksifikasyon	Bilirubin, Amonyak, İlaçlar, Alkol, Toksinler

Birçok ilaç ve toksinin
lipofilik yapıdan hidrofilik yapıya
dönüştürülerek
böbrek ya da safra yoluyla
atılımı için esastır.

KARACİĞERDE BİYOTRANSFORMASYON

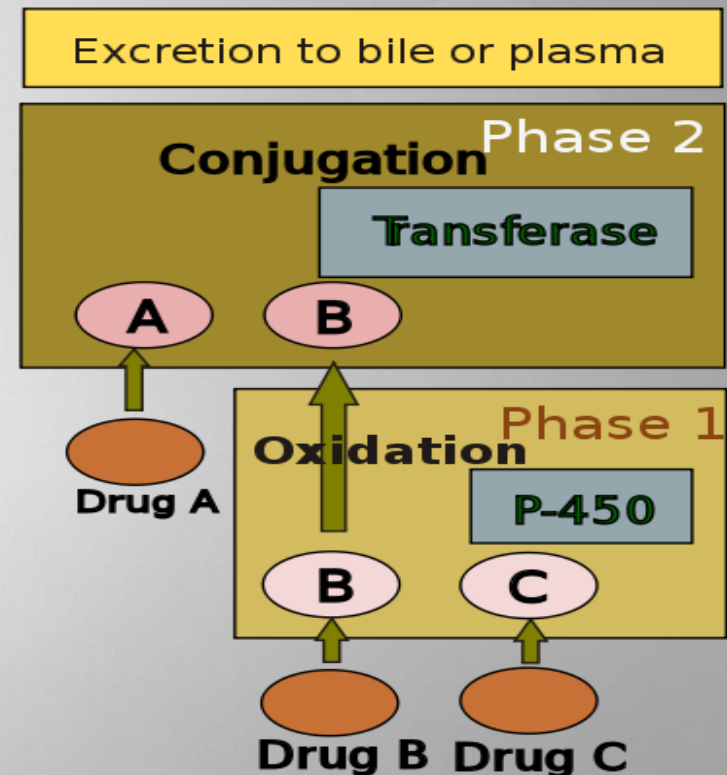
11

Faz I Reaksiyon (Bioactivation/toxification):

- Oksidasyon
- Redüksiyon
- Hidroksilasyon

Faz 2 Reaksiyon (Detoksifikasi):

- Konjugasyon



FAZ I REAKSİYON

12

- ▶ Faz I reaksiyonda rol alan en önemli enzimler **SİTOKROM P450(CYP450)** enzim ailesidir.
- ▶ CYP450 izoenzimleri 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 metabolizmada en sık fonksiyon gören türlerdir.
- ▶ CYP450 enzimleri mitokondrial iç membran ve endoplazmik retikulumda yerleşmişlerdir. Oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları oluşturur.
- ▶ CYP450 enzimleri tüm ilaçların yaklaşık % 75'inin metabolizmasından sorumludur.
- ▶ İlaçlar dışında xenobiotikler, eksojen kimyasallar ve hormonların metabolizmalarında anarol oynarlar.

- ▶ C. Willet et al. Pathway-Based Toxicity: History, current approaches and liver fibrosis and steatosis as prototypes. ALTEX 2014; 31(4):407-21
- ▶ Guengerich FP. Cytochrome P450 and chemical toxicology. Chem Res Toxicol 2008; 21(1):70-83
- ▶ A. Corsini et al. Drug-Induced liver injury. The role of drug metabolism and transport. The J Clin Pharm 2013; 53(5):463-74

- ▶ **TRANSFERAZ** enzimleri ile metabolik bileşiklere glutathione (GSH), sulfate, glycine, glucuronic acid ile bağlanarak bileşikler hidrofilik hale getirilir.
- ▶ UDP-glucuronosyltransferase, N-acetyltransferase, glutathione S-Transferase, sulfotransferase enzimleri **KONJUGASYONDA** görev alır.
- ▶ Reaksiyon sitosolda gerçekleşir.

- ▶ C. Willet et al. Pathway-Based Toxicity: History, current approaches and liver fibrosis and steatosis as prototypes. ALTEX 2014; 31(4):407-21

FARMAKOLOJİK SONUÇLARI

14

A. İNAKTİF BİR ÜRÜN OLUŞABİLİR

Fenobarbital



Hidroksifenobarbital

B. AKTİF BİR ÜRÜN OLUŞABİLİR

1. Ön ilaç (pro-drug) (inaktif ilaç – aktif metabolit)

Prednizon

Kortizon

Enalapril

Ramipril

Silazapril



Prednizolon

Hidrokortizon

Enalaprilat

Ramiprilat

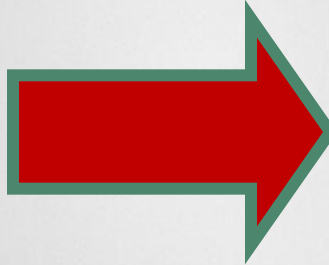
Silazaprilat

B. AKTİF BİR ÜRÜN OLUŞABİLİR

15

2. Aktif Metabolit (aktif ilaç – aktif metabolit)

Kodein
İmipramin
Tioridazin
Diazepam
Klordiazepoksit
Prokainamid
Fenilbutazon
Propranolol
Meperidin
Aspirin
Klorpromazin
Lidokain



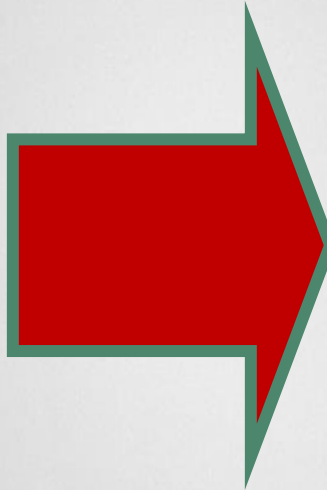
Morfin
Desmetilimipramin
Mezoridazin
Desmetildiazepam
Desmetilklordiazepoksit
NAPA
Oksifenbutazon
4-Hidroksipropranolol
Normeperidin
Salisilik asit
7-Hidroksiklorpromazin
Deetillidokain

B. AKTİF BİR ÜRÜN OLUŞABİLİR

16

3. Toksik Metabolit

Halotan
Sulfonamidler
Metoksifluran
Asetaminofen
İsoniazid
Metil alkol



Trifluoroasetik asit
Asetilli türevler
Florid
N-asetil-p-benzokinonimin
Monoasetilhidrazin
Formaldehid + formik asit

Toksik karaciğer hastalığı nedenleri



1) İlaçlar

- Analjezikler
- Antiinflamatuvar ilaçlar
- Anestezikler
- Antikonvulzan ajanlar
- Antimikrobiyal ajanlar
- Kardiyovasküler ilaçlar
 - Hormonlar
- İmmunsupresifler
- Nöropsikiyatrik ilaçlar



2) Doğal toksik ajanlar

Yiyecekler
Alkol
Şifalı bitkiler
Bakteriyel enfeksiyonlar
Mantar, böcek ve akrep toksinleri



3) Kimyasal maddeler

İşyerinde kimyasallara maruziyet
Endüstriyel kazalar
İntihar amaçlı kullanım

TOKSİK HEPATİT GELİŞİM YOLLARI

18

İNTRİNSİK

En sık form
Önceden tahmin edilebilir
Aşırı dozda ortaya çıkar
Deneyisel çalışmalarda gösterilir
Genellikle bireysel değişim göstermez

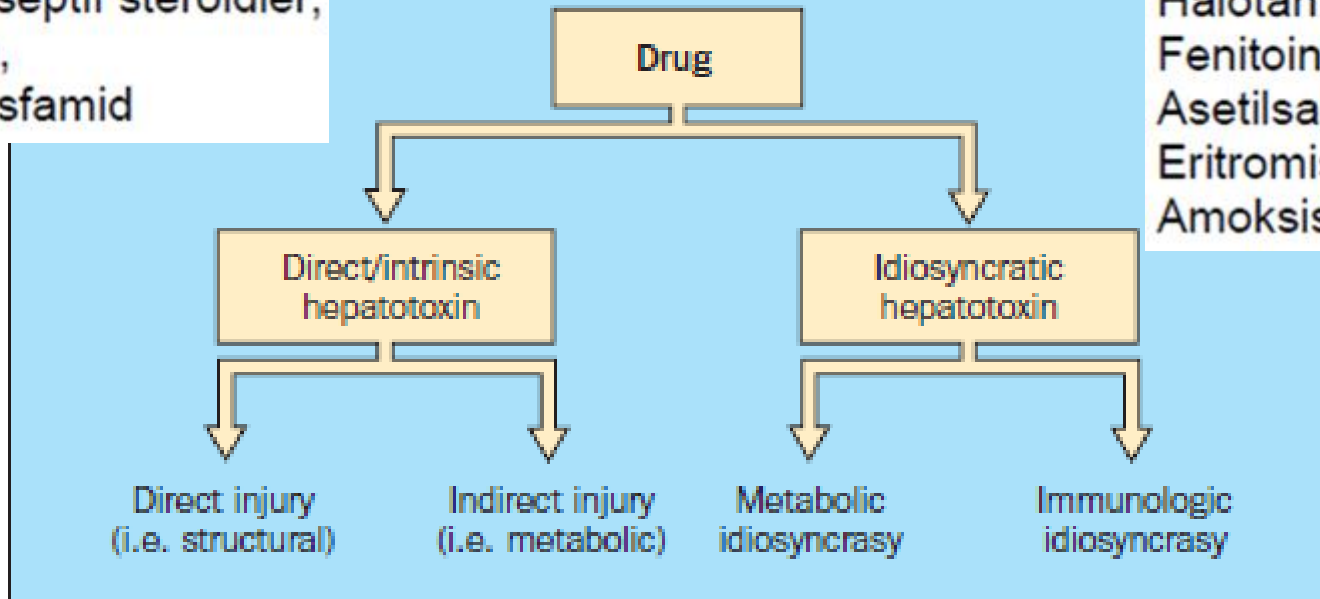
İDİYOSENKRAZİK

Nadir olarak oluşur
Önceden tahmin edilemez
Dozla ilişkili değil
Deneyisel olarak gösterilemez
Genetik ve çevresel farklılıklar var,
bireysel değişiklik görülür

İntrinsik

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

Classification of hepatotoxins



İdiyosenkrazik

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

TOKSİK KARACİĞER HASARI OLUŞUM MEKANİZMALARI

19

1. Hücre içi iyon dengesinin bozulması
2. Safra kanalikül hasarı
3. Mitokondriyal disfonksiyon
4. İmmun mekanizma
5. Apopitozis

TOKSİSİTEDE MORFOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

20

1. HEPATOSELLÜLER HASAR

AKUT

- Akut toksik hepatit (Fokal nekroz, Submasif-masif nekroz)

KRONİK

- Steatozis
- Kr.hepatit
- Siroz (fibrozis)

2. SAFRA YOLLARI HASARI (KOLESTATİK)

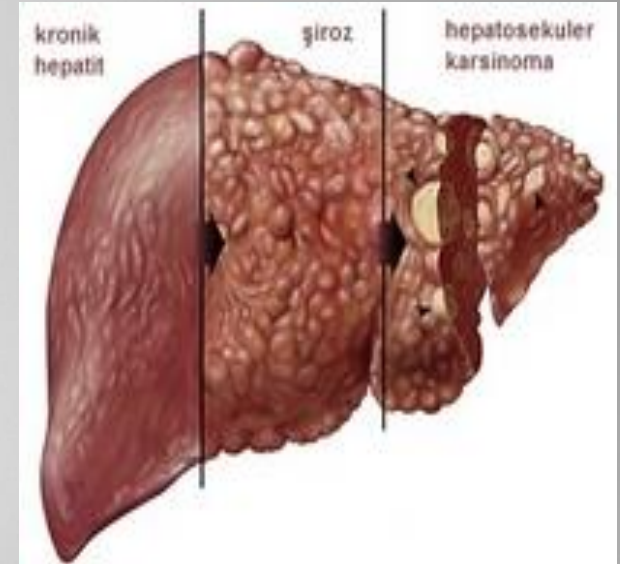
- Akut-kronik kolanjit
- Primer bilier siroz

3. VASKÜLER HASAR

4. SİNÜZOİDAL HÜCRE HASARI (Granülomatöz hepatit)

5. TÜMÖR

- Anjiosarkom-kolanjiosarkom
- Hepatosellüler ca

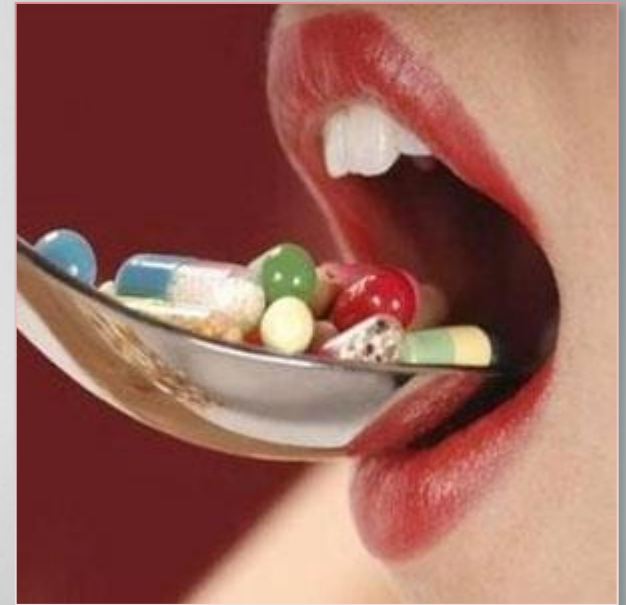


- ▶ Akut hepatosellüler hasar yapan ilaçlar:
NSAID, INAH, asetaminofen(masif nekroz), Allopurinol(masif nekroz), sülfonamidle antidepresanlar, halotan, antidiyabetikler psikotrop ilaçlar, kokain,mantar(masif nekroz), CCl₄
- ▶ Kronik hepatosellüler hasar-Steatozis yapan ilaçlar:
Alkol,NSAID,aspirin, Tamoksifen, amiodaron tetrasiklin
- ▶ Akut kolanjit yapan ilaçlar:
Amoxiciline-klavulonat, fenotiyazin, karbamazepin, TSAD
- ▶ Kr.kolanjit-PBS yapan ilaçlar:
Fenotiyazin, tetrasiklin, makrolidler
- ▶ Vasküler hasarlanma yapan ilaçlar:
Tamoksifen, danazol, östrojen, antineoplastikler
- ▶ Sinüzoidal hücre hasarı yapan ilaçlar:
Fenilbutazon
- ▶ Tümör oluşumuna neden olan ilaçlar:
Östrojen, steroidler, vinil klorid, oral kontraseptifler,arsenik

TOKSİK KARACİĞER HASTALIĞINDA RİSK FAKTÖRLERİ

22

- ▶ Yaş
- ▶ Cinsiyet
- ▶ Irk
- ▶ Genetik polimorfizm
- ▶ İlaç-toksinin türü
- ▶ Doz
- ▶ Metabolize olma oranı
- ▶ İlaç-ilaç etkileşimleri
- ▶ Altta yatan karaciğer hastalığı
- ▶ Eşlik eden diğer hastalıklar



DILIN(The Drug Induced Liver Injury Network) PROSPEKTİF ÇALIŞMASI

23

Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL et al. Causes clinical features and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United State. Gastroenterology 2008;135:1924-34

- ▶ 2004-2007 arası 300 hasta incelenmiş
- ▶ Asetaminofenle ilgili hepatotoksite, otoimmün KC hastalığı ve PBS'si (primer biliyer siroz) olanlar çalışma dışı
- ▶ Olgularda, 2-18 yaş %7, 18-65 yaş %75 ve 65 yaş üzeri % 18 oranları mevcut
- ▶ Kadınlarda daha sık (% 60)
- ▶ Antibiyotikler(%45.5), CNS ajanları(%15) en sık kullanılan ajanlar
- ▶ İlaç dışı kullanılan ajanlarda % 60 oranında, kas geliştirici ve kilo kaybettirici diyet destek gıdaları ve herbal ürün kullanımı
- ▶ Daha düşük yaş gruplarında ve bayanlarda hepatosellüler hasarlanma daha sık
- ▶ DM olanlar ve alkol kullanımında DILI daha sık

SPANISH REGİSTRY ÇALIŞMASI

Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: The influence of age and sex. Hepatology 2009;49:2001-2009

- ▶ 1994-2007 arası 603 hasta incelenmiş
- ▶ DILI kadın ve erkeklerde benzer oranlarda bulunmuş
- ▶ 40-49 ve 60-69 yaş gruplarında pik görülmüş
- ▶ DILI nedeniyle karaciğer TX ve fulminan hepatit gelişimi kadınlarda daha sık
- ▶ Antiinfeksiyöz ajanlar(%33) ve CNS ajanları(%15) en sık kullanılan ajanlar
- ▶ 60 yaş altı hastalarda kadınlar dominant ve hepatosellüler hasarlanma sık, 60 yaş üzeri hastalarda erkekler dominant ve kolestatik tip hasarlanma daha sık bulunmuş.

- ▶ İlaçların biyotransformasyonunda rol alan CYP450 ve transferaz enzim genlerindeki mutasyonlar ve polimorfizm toksisite gelişimini arttırabilir.
- ▶ Alınan oral ilaç dozlarının artışı ile DILI ve buna bağlı KC Tx ve ölüm oranı artmaktadır.
- ▶ Karaciğerde %50'den fazla metabolize olan bileşiklerde, daha az metabolize olan ya da hiç olmayanlara göre ALT artışı(3 katından fazla yükselme), KC yetmezliği gelişimi ve ölüm oranları yüksektir.
- ▶ Altta yatan KC hastalığı veya diğer sistem hastalıkları(Kanser, HIV v.s), beraberinde kullanılan ilaçlar(antineoplastik, antiviral, immunsupresifler) toksisite gelişimini arttırabilir.
- ▶ Gabril M, Chalasani N, Björnsson E. Drug induced liver injury. A clinical update. Curr Opin Gastroenterol 2010;26(3):222-6
- ▶ Lammert C, Einarsson S, Saha C et al. Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals. Hepatology 2008;47:2003-2009
- ▶ Corsini A, Bortolini M Drug-induced liver injury: The role of drug metabolism and transport. The J Clin Pharm 2013;53(5):463-74

Enzim İndüksiyonu

26

İlaç	Metabolizması artan ilaç(lar)
○ Fenobarbital ve diğer barbitüratlar*	Barbitüratlar, kloramfenikol, klorpromazin, kortizol, kumarin türevi antikoagülanlar, demetilmipramin, dijitoksin, doksorubisin, estradiol, fenilbutazon, fenitoin, kinin, testosteron
○ Fenitoin	Kortizol, dijitoksin, deksametazon, teofilin
○ Fenilbutazon	Aminopirin, kortizol, dijitoksin
○ Rifampin	Kumarin türevi antikoagülanlar, dijitoksin, glukokortikoidler, metadon, metoprolol, oral kontraseptifler, prednizon, propranolol, kinidin
○ Glutetimid	Antipirin, glutetimid, varfarin
○ Griseofulvin	Varfarin

* Sekobarbital hariç

İlaç	Metabolizması inhibe olan ilaç(lar)
○ Allopurinol, kloramfenikol, isoniazid	Antipirin, dikumarol, probenesid, tolbutamid
○ Simetidin	Klordiazepoksid, diazepam, varfarin
○ Dikumarol	Fenitoin
○ Disülfiram	Antipirin, etanol, fenitoin, varfarin
○ Etanol	Metanol
○ Ketokonazol	Siklosporin
○ Oral kontraseptifler	Antipirin
○ Fenilbutazon	Fenitoin, tolbutamid
○ Sekobarbital	Sekobarbital

KARACİĞER TOKSİSİTESİNDE KLİNİK GÖRÜNÜM

28

AKUT

- ▶ Akut hepatit
- ▶ Akut fulminan hepatit
- ▶ Akut kolanjit
- ▶ Karaciğer yetmezliği

KRONİK

- ▶ Kronik hepatit
- ▶ Kr.kolanjit
- ▶ Siroz
- ▶ PBS
- ▶ Tümör

SEMPTOMLAR

29

Akut hepatit bulguları(en sık):

- ▶ Ateş
- ▶ Halsizlik
- ▶ İştahsızlık
- ▶ Bulantı, kusma
- ▶ Sağ üst kadranda ağrı
- ▶ Sarılık
- ▶ İdrar renginde koyulaşma

KARACİĞER TOKSİSİTESİNDE TANI

30

**GOLD STANDART
YOK!
GÜVENİLİR SPESİFİK
BİR BİYOMARKER
YOK!**

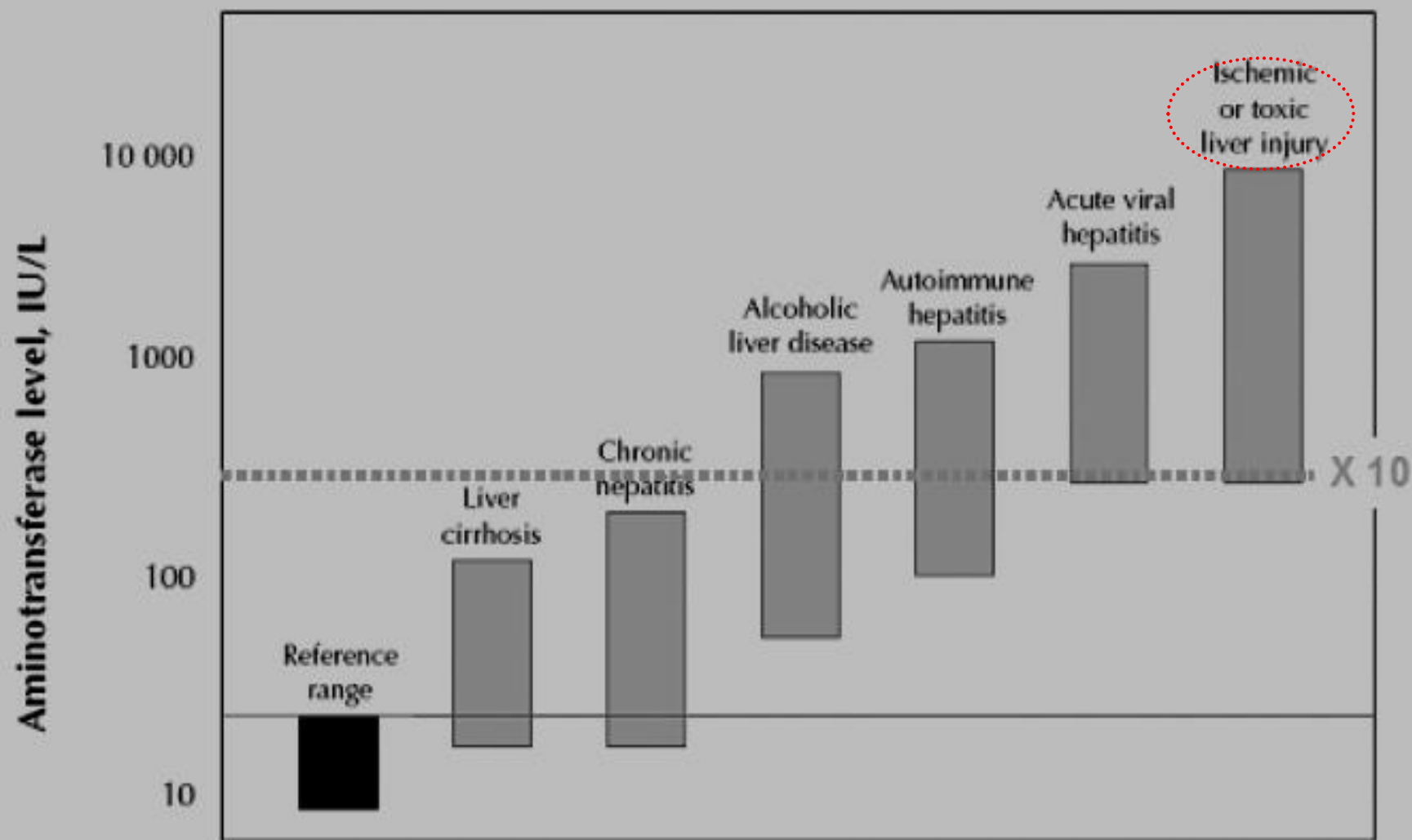
- ▶ Klinik öykü
- ▶ Ayırıcı tanı
- ▶ **Laboratu**
- ▶ ALT, AST, ALP
- ▶ PTZ, INR
- ▶ Üre, Ammoniyak
- ▶ Albumin
- ▶ Serolojik viral markerlar
- ▶ **Patolojik inceleme (Biopsi)**



ALT-ALP ÖLÇÜMÜ

31

Hasarlanmanın Tipi	Hepatosellüler	Kolestatik	Miks
<u>ALT</u>	≥ 2 kat	Normal	≥ 2 kat
<u>ALP</u>	Normal	≥ 2 kat	≥ 2 kat
ALT: ALP oranı	≥ 5	≤ 2	2-5



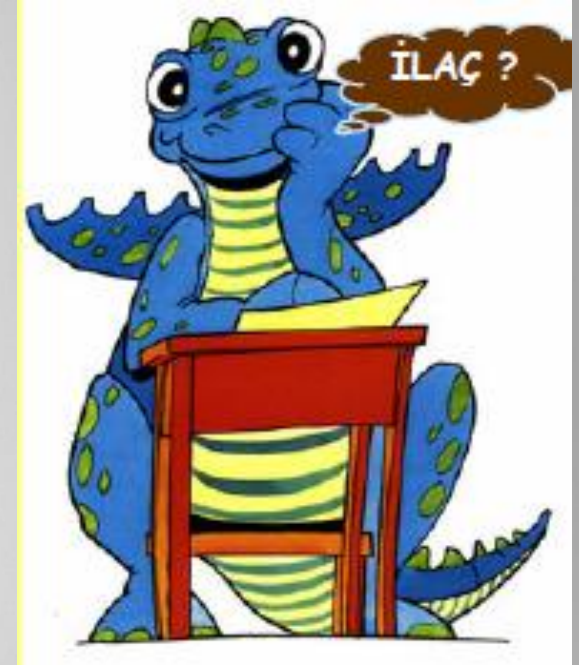
İLACA BAĞLI HEPATOTOKSİSİTEDE

AYIRICI TANI

33

- ❖ Alkol kullanımı
- ❖ Viral hepatitler
- ❖ Atipik viral etkenler (EBV, CMV, HIV)
- ❖ Bakteriyel infeksiyonlar
- ❖ Otoimmün hepatitler
- ❖ Akut bilier tıkanma
- ❖ Metabolik hastalıklar (Wilson, α 1AT eksk, NASH)
- ❖ Karaciğerin damarsal hastalıkları
- ❖ Karaciğer metastazları
- ❖ Sistemik malignensi ve lenfomalar

- ❖ İlaç kullanım hikayesi
- ❖ **İlaç sonrası**; 5-90 gün içerisinde KC bozukluğunun ortaya çıkması
- ❖ **İlaç kesildikten sonra**;
- ❖ Enzimlerin 8 gün içinde %50 azalması veya bir ay içinde tamamen normale dönmesi
- ❖ **İlaç tekrar verildiğinde** ;
- ❖ 1-15 gün içerisinde hepatosellüler,
- ❖ 1-90 gün içinde kolestatik bulguların ortaya çıkması



- ▶ DILI olgularının çok büyük kısmında karaciğer hasarı, biyokimyasal ve histolojik iyileşme tama yakındır.
- ▶ Çok küçük bir kısımda tablo kronik forma ilerler ve laboratuvar anormallik devam eder.

- ▶ Gabril M, Chalasani N, Björnsson E. Drug induced liver injury. A clinical update. Curr Opin Gastroenterol 2010;26(3):222-6
- ▶ Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL et al. Causes clinical features and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United State. Gastroenterology 2008;135:1924-34

- ▶ İlaç veya toksik madde alımına bağlı karaciğer toksisitesi tanısı konulur konulmaz mutlaka bunların alımı kesilmelidir.
 - ▶ İlacın kesilmesi akut hasarı önleyebileceği gibi kronik hasarlanmanın oluşumunu da önler.
 - ▶ Semptomatik destek tedavisi
 - ▶ NAC(N-acetylcysteine) tedavisi
 - ▶ Ciddi olgularda Transplantasyon
-
- ▶ Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage nonacetaminophen acute liver failure. Gastroenterology 2009;137:856-64



TEŞEKKÜRLER...