

Diklofenak Hepatiti: Olgu Sunumu

Dr. Sedat IŞIK (1), Dr. Taner KORKMAZ (2), Dr. Hayri POLAT (3), Dr. Cüneyt MÜDERRİSOĞLU (4)

ÖZET

İlaça bağlı karaciğer hasarı nisbeten nadir görülen bir durum olmakla birlikte erken tanı konmazsa ölüme yol açabilir. En sık görülen reaksiyonlar sarılık ve hepatittir. Birçok ajan anormal karaciğer enzim değerlerinin gözlemlendiği subklinik hasara yol açarlar. Diclofenak yaygın olarak kullanılan bir nonsteroid antiinflatuar ilaçtır. Bu yayında diklofenakla doğrudan ilişkili hepatit klinik görünümü olan bir vaka sunulmuştur. Sarılığı olan bir hasta akut hepatit nedeni ile kabul edilmiştir.

Diklofenak'ın yol açtığı hepatotoksisite en sık asemptomatik, hafif, reversibl serum aminotransferaz düzeyi yükselmeleri şeklinde olup bu ilacı alan hastaların %15'inin üzerinde görülür. Diklofenaka bağlı hepatotoksisitenin ve mekanizması bilinmemektedir. Diklofenak'ın diğer NSAII göre daha hepatotoksite olduğu kesin değildir.

Anahtar Kelimeler: Diklofenak hepatiti, aminotransferaz düzeyi

SUMMARY

Hepatitis Caused by Diclofenac.

Drug-induced liver injury is relatively uncommon but unless recognized early may cause death. Most reactions are of jaundice and hepatitis. Many agents cause only subclinical injury as reflected by abnormal liver-associated enzymes.

Diclofenac is a widely used non-steroidal anti inflammatory drug. This paper describes one case of hepatitis with clinical features indicating a direct link with diclofenac. This patient presented with an acute hepatitis, beign jaundiced.

Diclofenac-induced hepatotoxicity most commonly result in an asymptomatic, mild, reversibl elevation in serum aminotransferase level that occurs in up to 15% of patients using the drug. The mechanism of hepatotoxicity with diclofenac remains unclear. It is unclear whether this represents higher incidence of hepatotoxicity than with other NSAIDs

Key Words: Diclofenac hepatitis, aminotransferase level.

GİRİŞ

İlaça bağlı karaciğer hasarı nadir görülen bir durumdur, fakat erken tanı konmazsa ölümcül olabilir (1). ABD'de yapılan bir araştırma sonucunda, sarılık nedeniyle hastaneye başvuran hastaların %2.5'inden, hepatit tanısıyla hastaneye yatırılan hastaların %10'undan ilaçlar sorumludur. İlaça bağlı hepatotoksisite serum transaminaz değerlerinde subklinik hafif yükselme ile fulminant karaciğer yetersizliği arasında geniş bir spektrum içinde görülebilir (2). Diklofenaka bağlı hepatotoksisite en sık asemptomatik, hafif reversibl AST-ALT artışı ile %15 hastada görülür (3). Bu sunumda diklofenakla direkt ilişkili sarılıklı

seyreden, ciddi hepatit tablosu gözlenen bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

27 yaşında bayan hasta, halsizlik ve sarılık nedeniyle acil servise kabul edildi. 4 ay önce hastaya romatoid artrit tanısıyla asetil salisilik asit, steroid ve 5-ASA tedavisi verilmiş. Bu ilaçlar kesildikten sonra son 10 aydır diklofenak sodiyum (100 mg/gün, total doz 2 gr) başlanmış. Son iki gündür halsizlik ve sararma yakınmaları başlayan hasta acil servise başvuru ile yatırıldı. Hastanın muayenesi sonucunda scleralarda ikter ve hepatomegali (2 cm) dışında özellik saptanmadı. Hastanın yapılan laboratuvar tetkikleri sonucunda;

AST: 1100 Ü/L, T. Bilurubin: 8.87 mg/dl, D. bilurubin: 5.92 mg/dl, LDH: 3680 U/L olarak saptandı. Hemogram sonucunda özellik yoktu. Hastaya IV sıvı

SSK İstanbul Eğitim Hastanesi, 1. İç Hastalıkları Kliniği
Uzmanı (1), Asistanı (2), Şef Yard. (3), Şefi (4)

	1. gün	2. gün	10. gün	25. gün	50. gün	80. gün
AST	1110	249	242	120	72	26
ALT	1130	316	252	198	104	30
T. Bilurubin	8.87	14.86	18.04	4.09	1.51	
D. Bilurubin	5.92	9.85	11.96	2.2	0.74	
I. Bilurubin	2.95	5.01	6.08	1.89	0.77	
Protrombin zamanı		18.6	14.2	12.7	12.6	
LDH	3680	598	774	454		
GGT		43	63			22
Albumin	3.3		3.5	4.1	4.2	4.5
Globulin	4.1		4.0	4.1	3.7	

Tablo I

replasmanı uygulandı, aldığı ilaçlar kesildi. Hastanın yapılan diğer tetkikleri sonucunda; Hepatit A, B, C serolojisi = negatif; a-DNA = negatif, AMA, Anti LKM, AntiSM, ANA = negatif; TORCH = negatif; CRP, RF = negatif, Coombs = negatif, Brucella aglü = negatif; monostest = negatif olarak tespit edildi. İdrarda leptospiroz yönünden mikroskopik inceleme sonucunda ureme olmadı. Batın ultrasonografisi ve MR kolanjiografi sonucunda hepatosplenomegali saptandı. Öncelikli olarak hepatit düşünüldü. Hastanın yapılan seri laboratuvar takibi sonuçları Tablo I'de belirtilmiştir.

Hastanın yapılan takibi sonrasında klinik ve laboratuvar iyileşme gözlemlendi. Kontrole gelmek üzere eksterne edildi.

TARTIŞMA

Hepatit nedeniyle başvuran bir hastada ilaca bağlı hepatit tanısı akla gelmeli ve diğer karaciğer hastalığı nedenleri tamamen dışlanmalıdır. İlacın alındığı ve yakınmaların başladığı zaman arasındaki ilişki, ilacın kesilmesi ve oluşan yanıt ve ilaç reaksiyonunun bilinen görünümü gibi özellikler neden olarak ilacın tahmin edilmesine yardımcı olur (1). İlacı bağlı karaciğer hastalıklarının önemli bir çoğunluğu ilacın terapötik dozuna tahmin edilmeyen-beklenmedik bir reaksiyon olarak gözlenir.

İlaçlar çok sayıda hepatik lezyon oluşturabilir veya birçok klinik sendromu taklit edebilir. Birçok fatal ilaç reaksiyonu hastalığın ilk bulguları gözlemlendiğinde ilaç kesilirse önlenebilir (4).

Diklofenak 1974'den bu yana Avrupa'da kullanılmakta olup serum AST-ALT düzeylerinde sınırlı artışlar %15 vakada görülür. Fakat karaciğer hastalığının işaret ve bulguları nadiren görülür (4).

Ciccuolunghi iki yıl süren prospektif çalışmasında diklofenak alan 5700 hastanın 51'inde 8 kat ve üzerinde AST-ALT artışı olduğunu, sadece 3 hastada karaciğer hastalığının semptom ve bulguları, 1 hastada da sarılık geliştirdiğini bildirmiştir (5).

Purcell ve ark. diklofenak'a bağlı karaciğer hasarı görülen 26 hasta tanımlamışlar ve diklofenak düzeyi ile transaminaz pik düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Hiçbir hastada ateş, rash, eosinofili gibi ilaç hipersensitivite görünümü olmadığını ifade etmişlerdir (6). Deshayes ve ark. Avrupa kökenli 9 vaka tanımlamışlar ve eşlik eden hastalığın ölümle sonlanma riskini artırdığını ifade etmişlerdir (7).

Iveson TJ ve ark. diklofenakla ilişkili hepatit bulguları gösteren 5 vaka tanımlamış, 4 vakada karaciğer biopsisi sonucunda inflamasyon-hepatosit hasarı ile karakterize akut hepatit görünümü elde edilmiştir (8). Simon M. ve ark. diklofenaka bağlı 7 hepatit vakası tanımlamışlardır. Hastaların ortalama 8 hafta içinde klinik ve laboratuvar olarak normale döndüğü gözlemlenmiş; 4 hastaya naproksen, piroksikam fluorbiprofen gibi NSAII verilmiş ve herhangi bir yan etki görülmemiştir (3).

Diklofenakın diğer NSAII'lara göre daha yüksek hepatotoksik etkisi olduğu kesin değildir. Diklofenak alan tüm hastalara dikkatli bir monitorizasyon yapılması ve karaciğer hastalığına ait semptom-bulguları gözlemlendiğinde ilacın hemen kesilmesi önerilmektedir (3). Birçok ilaç reaksiyonu hızlı bir şekilde geliştiği için monitorizasyon toksisiteye karşı yeterli koruma sağlayamamaktadır. Birçok fetal ilaç reaksiyonu hastalığın ilk bulguları gözlemlendiğinde ilaç kesilirse önlenebilir (4).

KAYNAKLAR

1. **G. Ledingham JG, A. Warrell D.** Drugs and liver Damage. In: Oxford textbook of Medicine. 2000; 650-54.
 2. **Lewis J.H., Zimmerman H.J.** Drug-induced liver disease. Med. Clin. of North Am. 1989; 73: 775-92.
 3. **Helfgott S.M., Cook J.S., Zakim D, Nestler J.** Diclofenac-associated hepatotoxicity. JAMA 1990; 264: 2660-63.
 4. **Lee W.M.** Drug-induced hepatotoxicity. New Eng Jour of Med 1995; 333: 1118-27.
 5. **Ciccuolunghi SN.** Report on a long-term tolerability study of up to two years with diclofenac sodium. Scand J Rheumatol 1978; 22: 86-96.
 6. **Purcell P, Henry D, Melville G.** Diclofenac hepatitis. Gut 1991; 32: 1381-5.
 7. **Deshayes P, Leloet X, Bercoff E, Fovinfortinet H.** Diclofenac hepatitis. Presse Med 1984; 13: 1847.
 8. **Iveson TJ, Ryley NG, Kelly PM.** Diclofenac associated hepatitis. J Hepatology 1990; 10: 85-9.
-