

Heliz'e Bağlı Toksik Hepatit

Introduction and Purpose

Mesut Aydın

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji BD

ÖZET

Amaç: Toksik hepatit, ilaç veya başka bir madde alınımının tetiklediği doza bağımlı veya idiosenkrazik yolla ortaya çıkan, akut veya kronik karaciğer hasarı ile seyreden, bazen mortal olabilen bir karaciğer hastalığıdır. Ülkemizin Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde sık tüketilen Heliz otuna bağlı toksik hepatit vakaları sık görülmektedir. Bu çalışmamızda literatürde ilk kez Heliz tüketimine bağlı toksik hepatit hastalığını sunmayı amaçlıyoruz.

Gereçler ve Yöntem: 2014-2018 yılları arasında hastanemiz gastroenteroloji servisinde yatırılarak takip ve tedavi edilen ve son bir gün içerisinde Heliz otu tüketimi öyküsü olan 30 hastanın verileri derlenip analiz edildi.

Bulgular: Tüm hastalarda bakılan karaciğer fonksiyon testleri yüksek idi. Viral serolojide bir hasta dışında hepatit markerleri negatif idi. Bakılabilen otoimmün karaciğer hastalığına yönelik tetkikler, brusella ve çölyak tetkikleri olağan idi. Hastaların 10 tanesi transplant ihtiyacı doğabileceği için transplant merkezine sevk edildi. Bu hastaların hiç birinde takipte transplantasyon ihtiyacı olmadı. Tamamı şifa ile taburcu oldular.

Tartışma ve Sonuç: Heliz, Türkiye'nin Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde iyi bilinen, çeşitli yemeklerde, otlu peynir yapımında ve turşu yapımında kullanılan bir bitkidir. Bu bitkinin halk arasında çeşitli faydaları olduğu düşünülse de hepatotoksikite yapıcı etkisi henüz literatüre girmemiştir. Bu çalışmamız sayesinde toksik hepatit tanılı hastalarda ayırıcı tanıya Heliz hepatotoksitesinin de gireceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Heliz, toksik hepatit, Van

ABSTRACT

Toxic hepatitis is a dose-dependent or idiosyncratic liver disease accompanied by acute or chronic liver injury that induced by the ingestion of drugs or other substances. It even could be mortal, sometimes. Toxic hepatitis is common due to Heliz grass which is consumed frequently in Eastern and Southeastern Anatolia of our country. We aim to present toxic hepatitis due to Heliz consumption for the first time in the literature, in this study.

Material and Methods: The data of 30 patient, hospitalized and followed-up and treated in gastroenterology department of our hospital, and who had a history of Heliz grass consumption in the last 1 day between 2014-2018 were compiled and analyzed.

Results: Liver function tests of the patients were elevated. Hepatitis markers were negative in viral serology except one patient. Examinations for autoimmune liver disease, brucellosis and celiac examinations were normal. Ten patients were referred to the transplant center because of the need for transplantation. None of these patients required transplantation at follow-up. All were discharged with healing.

Conclusion: Heliz, well known in Turkey's eastern and southeastern Anatolia, is a plant used in various dishes, making cheese with herbs and making pickles. Although it is thought that this plant has various benefits among the public, its hepatotoxicity-producing effect has not yet entered the literature. We believe that Heliz hepatotoxicity will be included in the differential diagnosis in patients with toxic hepatitis.

Key Words: Heliz, toxic hepatitis, Van

Giriş

Toksik hepatit, ilaç veya başka bir madde alınımının tetiklediği doza bağımlı veya idiosenkrazik yolla ortaya çıkan, akut veya kronik karaciğer hasarı ile seyreden, bazen mortal olabilen bir karaciğer hastalığıdır. Toksik hepatit genellikle ilaçlar, toksik kimyasallar ve alkole bağlı gelişir. Son zamanlarda bazı şifalı olarak bilinen bitkilerin de karaciğer toksisitesine sebep olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca bitkisel ürünler veya diyet takviye edici

ilaçlarla oluşan hepatotoksikite sebebiyle karaciğer nakli oranı %13 olarak bildirilmiştir (1,2). Halk arasında yaygın olarak kullanılan ismi ile Heliz(resim-1) ,bahar aylarında yeşermeye başlayan, bazı bölgelerde Cakşır Otu olarak da bilinen, bilimsel adı Ferula olan ve yaklaşık 170 tane alt grubu olan bir bitkidir. Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da Ferula communis alt grubu Heliz olarak bilinir ve Orta Asya'da, immün yetersizlik, onkolojik hastalıklar, cilt hastalıkları, ateroskleroz, katarakt, böbrek taşı oluşumunu

önlemede ve alerjik hastalıklarda bitkisel tedavi olarak kullanılmaktadır. Bu bitkinin kendisinin veya tohumunun insanlarda cinsel gücü, doğurganlığı ve hayvanlarda süt verimini arttırdığına, kas ağrularına iyi geldiğine inanılır. Hatta İbn-i Sina ve Brunı'nın bu konuda yazdığı söylenir (3). Türkiye'de özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da günlük hayatta tek başına veya yumurta ile pişirilerek tüketilmekte, yöresel ünlü bir yemek olan Keledoş yapımında kullanılmaktadır. Fakat en yaygın kullanım alanı Van'ın ünlü otlu peynirinin yapımındadır. Heliz otunun bunca yararlı yönleri olduğu söylenmesine rağmen karaciğer toksisitesi yaptığına dair literatürde birkaç adet vaka sunumu dışında herhangi bir çalışmaya rastlamadık.

Biz bu çalışmada Heliz(*Ferula communis*) tüketimine bağlı toksik hepatit gelişen olguları sunuyoruz.

Materyal ve Metod

Çalışmaya Van Yüzüncü Yıl üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde 2014-2018 yılları arasında acil ve dahiliye polikliniklerine bulantı, kusma, halsizlik yakınmaları ile başvuran ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptanıp, öyküsünde son bir gün içinde Heliz tüketimi öyküsü olup hastaneye yatırılarak takip ve tedavi edilen 17'si kadın, 13'ü erkek olmak üzere toplam 30 hasta alındı. Hastaların yaşı 6 ile 65 arasında değişmekte idi. Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselmeye sebep olabilecek yakın zamanda hepatotoksik ilaç tüketimi olan, viral hepatit testlerinde pozitiflik saptanan ve iskemik hepatite sebep olabilecek kalp yetmezliği olan hastalar çalışmadan dışlandı.

Çalışmaya alınan hastalardan hepatit A,B ve C'ye yönelik Anti-HAV İmmunglobulin M ve G, HbsAg, Anti-Hbs, Anti-Hbc İmmunglobulin M ve Anti-HCV, testleri bakıldı. Otoimmün hepatit'e yönelik ANA, ASMA istendi. Anti-LKM hastanemizin teknik yetersizliğinden dolayı çalışılmadı. Tüm hastalardan AMA istendi. Hastalarımızın 20 tanesinde Toxoplazma, Rubella, Sitomegalovirüs, Herpes virüs İmmunglobulin M bakılabildi. Diğer hastalarımıza laboratuvar teknik yetersizliğinden dolayı bu virüs testleri bakılmadı. Tüm hastalarda Seruloplazmin bakıldı. Ayrıca Brusella açısından tüm hastalarda Brusella tüp aglütinasyonu testi bakıldı. Son 3 ayda karaciğere toksik olabilecek ilaç veya mantar tüketimi öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, AST, ALT, bilirubin, ALP, GGT, INR değerleri ve ortalama hastanede

yatış gün sayıları hastane kayıt sisteminden elde edilerek istatistiksel analiz yapıldı.

Çalışmaya alınan tüm hastalara yatışlarından itibaren 100mg/kg olacak şekilde intravenöz N-Asetil Sistein ve hidrasyon tedavisi verildi.

İstatistik: Tanımlayıcı tipte planlanan çalışmada tanımlayıcı istatistikler; medyan (minimum-maksimum) ve frekanslar (yüzdeler) olarak ifade edilmiştir ve SPSS ver:15 (SPSS Inc., Chicago, IL,ABD) istatistik paket programı kullanılmıştır.

Bulgular

Hastaların bakılan viral hepatit serolojilerinde sadece bir hastada HbsAg pozitifliği saptandı. Otoimmün hepatit için istenen ANA, ASMA tetkikleri tüm hastalarda negatif saptandı. AMA tüm hastalarda negatif idi.20 hastada bakılabilen Toxoplazma, Rubella ve CMV İmmunglobulin-M negatif idi. Seruloplazmin düzeyleri tüm hastalarda normal sınırlarda idi. Brusella tüp aglütinasyon testi tüm hastalarda negatif saptandı.

Çalışmaya 13 (% 43) erkek ve 17 kadın (% 57) toplam 30 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 33,7 (6-65) idi. Hastaların 5 tanesi 18 yaş ve altında ve 25 tanesi 18 yaş ve üstünde idi. Hastaların demografik ve laboratuvar verileri tablo 1 'de verilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların 5 tanesi (%16) 12 yaş ve altında idi.Bu hastalardan 4' ü yaşları 10-12 arası değişen, çobanlık yaparken beraber çiğ yedikleri Heliz sonrası yaklaşık 4-5 saat sonra başlayan bulantı-kusma yakınmaları ile acil servise başvuran ve yapılan tetkiklerde AST-ALT ve bilirubin yüksekliği tespit edilen çocuk hastalardı. Diğer 6 yaşındaki çocuk hasta ise ninesi ile birlikte heliz yiyip bulantı ve kusma ile acile başvuran karaciğer enzim yüksekliği saptanan çocuk hasta idi. Hastanın ninesinde de Heliz hepatotoksitesi gelişmişti.

Hastaların 10 tanesi (%33) takipte AST, ALT artışı ve INR uzaması olması üzerine karaciğer transplantasyon merkezine sevk edildi. Transplant merkezine sevk edilen hiçbir hastada karaciğer transplantasyonu ihtiyacı olmadı.

Tartışma

Heliz, Türkiye'nin Doğu ve Güney doğu Anadolu bölgesinde iyi bilinen, çeşitli yemeklerde, otlu peynir yapımında ve turşu yapımında kullanılan bir bitkidir. Aslında halk arasında Heliz ilk çıkmaya başladığında yenmesinin zararlı olduğu, bulantı kusma yaptığı, erişkin bitkinin tüketiminin zararlı olmadığı söylenmekte fakat organ hasarı yaptığı bilinmemektedir. Yaptığımız literatür taramasında

Tablo 1. Hastaların Demografik ve Laboratuvar Verileri

Parameters	
Yaş(yıl)	33,7(6-65)
Cinsiyet (kadın/erkek)	17(%57)/13(%43)
AST (U/L)	860(20-3819)
ALT (U/L)	1070(82-4495)
ALP (U/L)	151(52-436)
GGT (U/L)	188(11-692)
Bilirubin (mg/dl)	2,23(0,31-26,2)
INR	1,31(0,94-4,69)
HOYGS(gün)	4(1-15)

AST, Aspartat aminotransferaz; ALT, Alanin aminotransferaz; ALP, Alkalen fosfataz; GGT, gama glutamiltransferaz; HOYGS, *Hastanede ortalama yatış gün sayısı*



Resim 1. Heliz

bu bitkiye ait herhangi bir hepatotoksisite ile ilgili herhangi bir yayına rastlamadık. Bizim deneyimimiz olgunlaşmış bitkinin de, turşu şeklinin de, peynirin içindeki şeklinin de toksik hepatit yaptığı şeklindedir. Hastalarımızdan 3 tanesi bitkiyi yumurta içinde az sürede pişirerek tüketmişti. Yine gebe bir hastamız mide bulantılarını azalttığı gerekçesi ile bol miktarda turşu formunu tüketmişti. Dikkat çeken bir nokta hiçbir hastamızda uzun pişirme süresi gerektiren Keledoş yemeği yeme öyküsü olmamasıydı. Bu bulgu, pişirmede kullanılan sıcaklığın bitkinin yapısında bulunan toksik maddeyi detoksifiye ettiğini düşündürmektedir. Heliz tüketiminin bu kadar yaygın olmasına karşın her hastada toksisite oluşmaması ve 4 akraba çocuk hastanın çobanlık yaparken, yine 6 yaşında bir çocuğun ninesi ile beraber, yine 4 kişilik bir ailenin beraber bu bitkiden tüketmesi sonrası hepsinin mide bulantısı, kusma gibi semptomlarla başvurusu sonrası oldukça yüksek AST, ALT saptanmış olması, Heliz toksisitesine genetik bir yatkınlığın olabileceğini akla getirmektedir. Hastaların hemen tümünde

ALT artışı AST'ye göre daha belirgin izlenmiştir. Bu bulgu toksik hepatiti sekonder AST, ALT yüksekliği yapan nedenlerden ayırt etmede yol gösterici olabilir. Hastalarımızda otoimmün hepatitin akut atağı da ön tanılar arasında idi fakat bakılan otoimmün markerlerde pozitiflik saptanmadı. Yine çalışmamızda değişen oranlarda kolestatik enzim yüksekliğinin izlenmesi safra kanaliküllerinde hasar geliştiğini gösterebilir. Bunu göstermenin en iyi yolu karaciğer biyopsisi olmakla birlikte takipte hastalarda spontan düzelme eğilimi izlendiğinden karaciğer biyopsisi yapılmamıştır. Toksik karaciğer hastalıklarında görülen başlıca 2 mekanizmadan biri olan intrinsik mekanizmada hasar genelde alınan maddenin dozuna bağlı ve aşırı dozda alımda etki ortaya çıkar iken, diğer mekanizma olan idiyosenkrazik mekanizmada hasar doz bağımsızdır ve önceden öngörülemez. Çalışmamızda toksisite yenilen miktardan bağımsız ve farklı yaş ve cinsiyet gruplarında öngörülemez şekilde gelişmiştir. Bu sebeple Heliz toksisitesi toksik hepatitte daha sık rastlanan toksisite tipi olan idiyosenkrazik tipe uymaktadır. Bu tipte

toksisitenin şiddeti kişiden kişiye değişir ve önceden tahmin edilemez.

El Thaher ve arkadaşlarının 2001 yılında sıçanlar üzerinde Ferula hermonis tohum sabit yağı ile yaptıkları çalışmada sıçanlara verilen 0.05 ve 0.5 gr/kg dozlarında hiçbir ölüm gerçekleşmezken, doz 2gr/kg'a çıkılınca 10 sıçanın 7'si ölmüştür (4).

Nazari ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları bir çalışmada ferula türlerinin biyokimyasal içeriklerini değerlendirmiş ve bunların glukronik asit, galaktoz, arabinoz, ramnoz, kükürt, kumarin, seskiterpenler ve duken esterleri gibi bileşikler içerdiğini tespit etmişlerdir. Yine kumarin içermeleri nedeni ile kanama riski taşıdıklarını ifade etmişlerdir (5). Bizim çalışmamızda bu bitkinin ciddi karaciğer toksisitesi yapması ve bunun sonucunda hepatosellüler yetersizlik oluşması sonucu kumarin benzeri etki oluştuğunu tespit ettik. Her ne kadar INR düzeyi uzasa da hiçbir hastamızda kanama izlenmedi.

Yinede Heliz tüketimi sonrası oluşan hepatotoksisitenin nasıl ve hangi mekanizmanın oluştuğunu söyleyemeyiz. Bunun için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tüm dünyayla beraber Ortadoğu'da da çeşitli amaçlarla artan oranlarda ve çeşitli formlarda bitkisel ürün tüketimi mevcuttur. Bu ürünlerle ilgili bilimsel çalışmaların artması gerçekten faydalı olanları zararlı olanlardan ayırabilecek, halk sağlığının korunmasını sağlayabilecektir. Yine benzer şekilde herbal ürünlerin ve diyet takviyelerinin tüketiminin hekim iznine ve

denetimine bağlı olması, halkı bu ürünlerle ilgili bilgilendirme çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

Bu çalışmamızın eksiklikleri hastanemizin laboratuvar tetkiklerinin yetersizliğinden dolayı otoimmün hepatit ayırıcı tanısı için tüm hastalarda LKM bakılmamış olması ve yine aynı sebeple karaciğer enzim yüksekliği yapan diğer nedenler olan Toxoplazma, Rubella, CMV, Herpes enfeksiyonların 10 hastada tetkik edilememiş olmasıdır.

Kaynaklar

1. Shad JA, Chinn CG, Brann OS. Acute hepatitis after ingestion of herbs. South Med J. 1999; 92: 1095-1097.
2. Maddukuri VC, Bonkovsky HL. Herbal and dietary supplement hepatotoxicity. Clinical Liver Disease 2014; 4: 1-3.
3. Tohiri M, Korsun V.F, Yaremenko K.V. Ferula, heals tumors and rejuvenates body 2010.
4. El-Thaher TS, Matalka KZ, Taha HA, Badwan AA. Ferula harmonis "zallouh" and enhancing erectile function in rats: Efficacy and toxicity study. Int J Impot Res 2001; 13: 247-251.
5. Nazari ZE, Iranshahi M. Biologically active sesquiterpene coumarins from Ferula species. Phytother Res. 2011; 25(3): 315-323.