

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İLACA BAĞLI TOKSİK HEPATİT HASTALARININ
ÖZELLİKLERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yekta Duygu ÇİMEN BEŞİRLİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Sezgin VATANSEVER

İZMİR

ŞUBAT – 2022

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İLACA BAĞLI TOKSİK HEPATİT HASTALARININ
ÖZELLİKLERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yekta Duygu ÇİMEN BEŞİRLİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Sezgin VATANSEVER

İZMİR

ŞUBAT – 2022

KABUL VE ONAY SAYFASI

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğü'ne;

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 15 / 02 / 2022

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sezgin VATANSEVER, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Üye:

*(Ünvanı, Adı Soyadı) (Üniversite) (İMZA)

Üye:

*(Ünvanı, Adı Soyadı) (Üniversite) (İMZA)

Üye:

*(Ünvanı, Adı Soyadı) (Üniversite) (İMZA)

Üye:

*(Ünvanı, Adı Soyadı) (Üniversite) (İMZA)

ONAY: Bu doktora tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'na belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Fatih Esat TOPAL

Tıp Fakültesi Dekanı

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini İzmir Katip Çelebi Üniversitesi'ne verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır. Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.

15 / 02 / 2022

Dr. Yekta Duygu ÇİMEN BEŞİRLİ

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Tez Danışmanım Doç. Dr. Sezgin Vatansever danışmanlığında, tarafımdan üretildiğini ve İzmir Katip elebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıpta Uzmanlık Tezi Yazım ve Basım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

15 / 02 / 2022

Dr. Yekta Duygu ÇİMEN BEşİRLİ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen, her zaman yanımda olduğunu bildiğim, bilimselliğiyle ufkumu açan İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı saygıdeğer hocam Prof. Dr. Servet Akar’a,

Dahiliye asistanlığım ve tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübeleriyle her türlü yardımı sağlayan, kendimi geliştirmemde büyük katkısı olan ve her zaman örnek alacağım değerli danışman hocam Doç. Dr. Sezgin Vatansever’e,

Uzmanlık eğitimimde klinik tecrübeleri, engin bilgi birikimleri ile her daim bana yol gösteren başta Doç. Dr. Zeki SOYPAÇACI’ya, Uzm. Dr. Mehmet Sonbahar’a, Uzm. Dr. Uğur Bayram Korkmaz’a ve tüm hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma,

Asistanlığımın son aylarında çalışma fırsatı bulduğum, klinik ve hayat tecrübeleri ile bana yol gösteren, zorlu zamanlarımda yanımda olan manevi ablam Uzm. Dr. Merve Batur’a,

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım başta Dr. Burçin Dalkılıç ve Dr. Tuğba Özyaşamış Fidan olmak üzere sevgili asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personellerimize,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, hayatımın her anında yanımda olduklarını bildiğim ve onların çocuğu olmaktan hep gurur duyduğum sevgili annem Yelda ÇİMEN ve babam Bayram ÇİMEN’e, biricik kardeşlerim Baran ve Berçem’e,

Başta bu zorlu süreç olmak üzere her zaman yanımda olan, desteğini, sevgisini ve sabrını benden hiç eksik etmeyen sevgili eşim Serkan BEŞİRLİ’ye,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yekta Duygu ÇİMEN BEŞİRLİ

İZMİR-2022

İçindekiler

KABUL VE ONAY SAYFASI	i
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI.....	ii
ETİK BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER LİSTESİ.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	x
1. GİRİŞ	11
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 İlacın İndüklediği Karaciğer Hasarı (Drug Induced Liver Injury (DILI))	3
2.1.1 Epidemiyoloji.....	3
2.1.2 Tanım.....	6
2.1.3 Patogenez	7
2.1.4 Sınıflama.....	12
2.1.5 Risk Faktörleri	15
2.1.6 Klinik	17
2.1.7 Tanı ve Ayırıcı Tanılar	18
2.1.8 RUCAM Ölçeği	21
2.1.9 Karaciğer Biyopsisinin DILI Tanısında Yeri.....	24
2.1.10 Tedavi	26
2.1.11 Prognoz	28
2.1.12 Önleme.....	28
2.2 BİTKİSEL VE DİYET TAKVİYELERİNİN (HDS) İNDÜKLEDİĞİ KARACİĞER HASARI (HILI)	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1 Etik kurul izni.....	32
3.2 Hasta Verileri	32
3.2.1 Dahil edilme kriterleri.....	33
3.2.2 Dışlama kriterleri	33
3.3 Metot	34
3.4 İstatiksel Analiz.....	35

4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA	45
6.SONUÇ	51
ÖZET.....	52
SUMMARY	54
KAYNAKLAR	56



KISALTMALAR

ABC B7	: ATP Binding Cassette Subfamily B Member 7
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AFP	: Alfa fetoprotein
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
APTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AKY	: Akut Karaciğer Yetmezliği
BUN	: Blood Urea Nitrogen
CDS	: Clinical Diagnostic Scale
CIOMS	: Council for International Organization of Medical Sciences
DILI	: Drug Induced Liver Injury
DILIN	: Drug Induced Liver Injury Network
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatografi
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
FDA	: Food and Drug Administration
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
HEV	: Hepatit E Virüs
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HDS	: Herbal and Dietary Supplement
HILI	: Herbal and Dietary Supplement Induced Liver Injury
HLA	: Human Lökosit Antijeni
HT	: Hipertansiyon
IgG	: İmmünoglobulin G
IgM	: İmmünoglobulin M
INH	: İzoniazid

INR	: Reporting prothrombin time results as the International Normalized Ratio
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testleri
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MHC	: Major histocompatibility complex
M ve V	: Maria ve Victorino
NAC	: N Acetyl Cysteine
NAFLD	: Non-alcoholic Fatty Liver Disease
NAPQI	: N-asetil-p-benzoquinon imin
NASH	: Nonalkolik Steatohepatit
NSAİİ	: Non Steroidal Antienflamatuar İlaçlar
NÜS	: Normalin Üst Sınırı
PLT	: Platelet, Trombosit
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
PT	: Protrombin Zamanı
RNA	: Ribonükleik Asit
RUCAM	: Roussel Uclaf Nedensellik Değerlendirme Yöntemi
UDCA	: Ursodeoksikolik asit
USG	: Ultrasonografi
WBC	: White Blood Cell

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER LİSTESİ

Şekil 1: Toksik karaciğer hastalığı etiyolojisi.....	3
Şekil 2: Farklı ülkelerde idiyosenkratik DILI'ya neden olan ilk 5 ilaç (15,26-28).....	6
Şekil 3: Karaciğer hasarı oluşum mekanizması (3,5,12,19,35,38,39).....	7
Şekil 4: R değeri hesaplama formülü	12
Şekil 5: Çalışmadaki hasta tablosu.....	33
Grafik 1: Hastaların RUCAM puanına göre dağılımı	36
Grafik 2: Uluslararası DILIN Çalışma Grubuna göre hastaların sınıflandırılması	37
Grafik 3: DILI etiyolojisi	38
Grafik 4: Karaciğer hasar paternine göre DILI tipleri	38
Grafik 5: Histolojik patern dağılımları.....	40
Grafik 6: DILI vakalarında uygulanan tedavi çeşitleri	41
Grafik 7: DILI vakalarında sağ kalım grafiği (Exitus ve Karaciğer Nakil)	42
Grafik 8: Malignitesi olmayan hastaların sağ kalım grafiği.....	43

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Ülkelere göre toksik karaciğer hastalığı epidemiyolojisi (25).....	4
Tablo 2: Gelişim mekanizmasına göre DILI çeşitleri -1 (9).....	5
Tablo 3: DILI çeşitlerine yol açan ilaç örnekleri (9).....	5
Tablo 4: Gelişim mekanizmasına göre DILI çeşitleri-2.....	9
Tablo 5: İdiyosenkratik DILI alt tipleri ve özellikleri.....	10
Tablo 6: İdiyosenkratik DILI, ilacın indüklediği AIH ve idiyopatik AIH karşılaştırması (51).....	12
Tablo 7: R değerine göre olası hastalıklar (10).....	13
Tablo 8: Uluslararası DILI Uzman Çalışma Grubunun hastalık şiddetine göre DILI sınıflaması	18
Tablo 9: RUCAM ölçeği.....	23
Tablo 10: DILI'nın histolojik paternleri	25
Tablo 11: Karaciğer hasar paternine göre DILI tiplerinin yaş, cinsiyet ve laboratuvar bulgularının istatistiksel analizi	39
Tablo 12: Cox Regresyon Univariete Analizi (Exitus ve Karaciğer Nakil).....	42
Tablo 13: Cox Regresyon Multivariete Analizi (Exitus ve Karaciğer Nakil).....	43
Tablo 14: Malignitesi olmayan hastaların Cox Regresyon Univariete Analizi (Exitus ve Karaciğer Nakil).....	44
Tablo 15: Malignitesi olmayan hastaların Cox Regresyon multivariete Analizi (Exitus ve Karaciğer Nakil)	44

1. GİRİŞ

Toksik Hepatit; ilaçların, doğal toksinlerin ve kimyasal maddelerin yol açtığı klinik tablodur. Günümüzde sıkça rastlanılması nedeni ile üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Toksik hepatit vakalarının büyük çoğunluğuna ilaçlar neden olmaktadır. Bu nedenle toksik hepatit denildiğinde akla ilk olarak ilacın indüklediği karaciğer hasarı (DILI) gelmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda DILI sıklığı yıllık 100.000 kişide 13,1-19,1 olarak tahmin edilmektedir (1,2).

İzole karaciğer fonksiyon testi yüksekliği olan asemptomatik vakalardan, akut karaciğer yetmezliğine kadar uzanan geniş bir klinik spektrumla karşımıza çıkabilir. Semptomatik hastalar karaciğer hastalıklarına spesifik olan (kaşıntı, sarılık, ciltte döküntü, sağ üst kadranda ağrısı, asit, ensefalopati) ve/veya spesifik olmayan (bulantı, kusma, iştahsızlık) semptomlara sahiptirler.

Toksik hepatit dışlama tanısıdır. NAFLD, akut viral hepatit, iskemik karaciğer hasarı, akut Budd-Chiari sendromu, otoimmün hepatit ve Wilson hastalığı gibi karaciğer hastalıklarının dışlaması ile tanı konulur.

DILI için tanımlanan risk faktörleri hasta ilişkili ve ilaç ilişkili olarak sınıflandırılabilir. Hasta ilişkili risk faktörleri; genetik faktörler, yaş, cinsiyet, komorbidite varlığı, kronik alkol kullanım öyküsünün olması, ilaç ilişkili risk faktörleri ise ilacın dozu, lipofilitesi ve hepatik metabolizması olarak sıralanabilir (3-8).

Toksik hepatitler; gelişim mekanizması, karaciğer hasar paterni (hepatotoksisite mekanizması) ve morfolojik değişikliklere göre sınıflandırılırlar. Gelişim mekanizmasına göre (9); intrinsik ve idiyosenkratik olarak, karaciğer hasar paternine göre (10); hepatosellüler, kolestatik ve mikst tip olarak, morfolojik değişikliklere göre ise hepatositler, safra kanalikülleri, vasküler sistem, sinüzoidal hücreler ve Kupffer hücrelerinde meydana gelen değişikliklere göre (3,11-14) sınıflandırılırlar. Yapılan çalışmalarda hepatotoksisite mekanizmasına göre sınıflandırmada en iyi prognoza sahip olan tipin hepatosellüler tip olduğu, en kötü prognoza sahip olan tipin ise mikst tip olduğu saptanmıştır (15). Prognozun tahmin

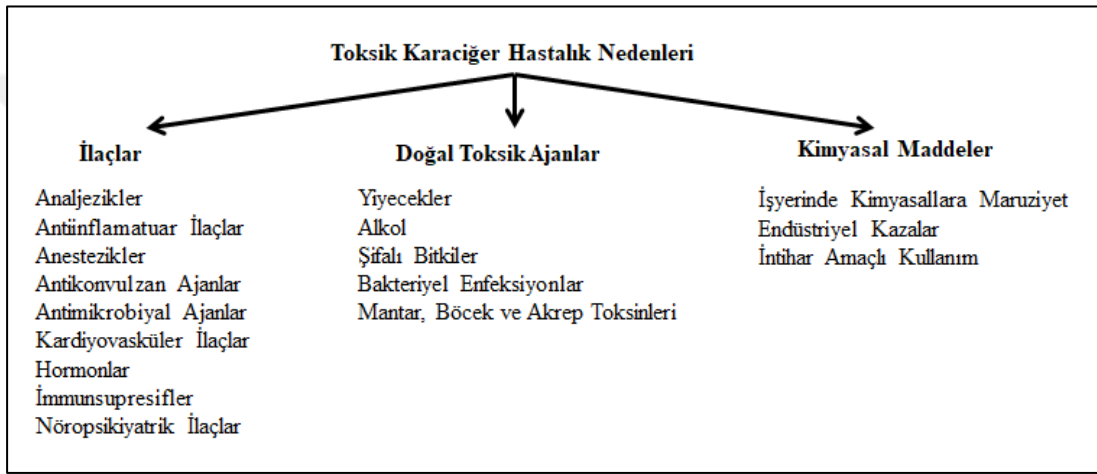
edilmesinde, 1978'de Dr Hyman Zimmerman tarafından geliştirilen 'Hy Kanunu' önemli rol oynamaktadır. Bu kanuna göre bilirubin $\geq 3 \times \text{NUS}$ olması %10'luk mortalite riskini (%5 ila 50 arasında değişir) ve prognozun kötü olduğunu gösterir (16). Bu kanun Food and Drug Administration (FDA) tarafından düzenlenmiş ve 'modifiye Hy Kanunu' olarak anılmaya başlanmıştır (17).

Toksik hepatit tedavisinde ilk adım etkenin ortadan kaldırılmasıdır. DILI'da neden olduğu düşünülen ilaç kesilmelidir. Sonraki tedavinin büyük kısmını destekleyici tedavi oluşturmaktadır. Hastanın bu süreçte klinik bulguları ve laboratuvar değerleri takip edilmelidir. Toksik hepatit tedavisinde kullanılması amacı ile N-asetilsistein (NAC), ursodeoksikolik asit, L-karnitin, silymarin, S-adenosin metiyonin, antioksidanlar gibi bazı ajanların çalışmaları devam etmektedir (18).

Çalışmamızda, ülkemizin genel hasta profilini yansıtmaya adına önemli bir referans merkez olan hastanemiz 'İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde' 2006-2019 yılları arasında Gastroenteroloji Servisinde yatan ve Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran ilaca bağlı karaciğer hasarı gelişen (DILI) hastaların risk faktörleri ve klinik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

Herhangi bir ilacın ya da kimyasalın karaciğerde hasara neden olarak fonksiyon bozukluğuna yol açması ile ortaya çıkan patolojik tabloya toksik hepatit denilmektedir. Hafif biyokimyasal anormalliklerin saptandığı asemptomatik hastalardan, akut karaciğer yetmezliği (AKY) gelişen hastalara kadar uzanan geniş klinik spektrumda karşımıza çıkabilmektedir. Reçeteli-reçetesiz satılan birçok ilaç, bitkisel ürünler ve doğal toksinler çeşitli mekanizmalar ile toksik hepatit tablosuna yol açabilmektedir (9,19-21).



Şekil 1: Toksik karaciğer hastalığı etiyolojisi

2.1 İlacın İndüklediği Karaciğer Hasarı (Drug Induced Liver Injury (DILI))

Karaciğerin birçok ilacın metabolizması için temel organ olması nedeni ile ilacın indüklediği karaciğer hasarı (DILI) toksik hepatit vakalarının büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır (9). DILI, ilaçların piyasadan geri çekilmesinin veya kullanım değişikliklerinin yayınlanmasının en önemli nedenidir (22).

2.1.1 Epidemiyoloji

DILI'nın gerçek insidansı; birçok hastada tanının atlanması, farklı tanı kriterlerin kullanılması ve patoloji raporlarının yetersizliği nedeni ile henüz bilinmemektedir (1). Tek bir ilacın karaciğer hasarına neden olma olasılığı

1/10.000-1/100.000 arasında değişmekte iken bazı ilaçların (klorpromazin, izoniazid) insidansı 1/100 olarak bildirilmiştir (23,24). Son yapılan çalışmalarda ilacın indüklediği karaciğer hasarının ortalama insidansı yıllık 100.000 kişide 13,1-19,1 olarak tahmin edilmektedir (1,2).

Tablo 1: Ülkelere göre toksik karaciğer hastalığı epidemiyolojisi (25)

Grup	n	F (%)	Yaş (y) (ortalama)	İlaç (veya sınıf) no. 1	İlaç (veya sınıf) no. 2	İlaç (veya sınıf) no. 3	Bitkisel	Ölüm	LTx	Kronik lik
Çin (2013)	24,112	46	-	Tüberküloz ilaçları %31	CAM'ler (19%)	Antibiyotikler (%10)	%19	%3	-	-
Fransa (2002)	34	65	E:51 K: 58	Amoksisilin/ Klavulanat (%12)	NSAID'ler (%12)	Nevirapin (%9)	-	%6	0	0
İzlanda (2013)	96	56	55	Amoksisilin/ Klavulanat (%22)	Diklofenak (%6)	Azatioprin (% 4)	%16	%1	0	(7) %7
Kore (2012)	371	63	49	Antifungal(% mevcut değil)	-	-	%63 ^B	-	(2) %1	(3) %1
İspanya (2005)	461	49	53	Amoksisilin/ Klavulanat (%13)	T-2: Ebrodinin (%5) T-2: NH/ Rifampin/ Pirazinamid (%5)	İbuprofen (% 4)	%2	%5	(8) %2	(46) %10
Amerika Birleşik Devletleri (2008)	300	60	48	Amoksisilin/ Klavulanat (%8)	Nitrofurantoin (%4)	T-3: İzoniazid (%4) T-3:Trimetoprim- sülfametoksazol (%4)	%9	%8	(9) %2	%14

^a CAM = tamamlayıcı ve alternatif tıp; F = kadın; M = erkek; NSAID = nonsteroid antiinflatuar ilaç; LTx = karaciğer nakli; T = bağlantı.

^b Bitkisel ilaçları, sağlıklı gıdaları ve diyet takviyelerini, şifalı otları veya bitkileri, halk ilaçlarını ve bitkisel müstahzarları içerir.

Akut hepatit vakalarının %10'undan, fulminan hepatit vakalarının %10-20'sinden, kronik hepatit ve siroz vakalarının ise %1'inden DILI sorumludur (3,11). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada ise AKY vakalarının %11'ini oluşturduğu saptanmıştır. (25).

DILI için tanımlanan risk faktörleri hasta ilişkili ve ilaç ilişkili olarak sınıflandırılabilir. Hasta ilişkili risk faktörleri; genetik faktörler, yaş, cinsiyet, komorbidite varlığı, kronik alkol kullanım öyküsünün olması, ilaç ilişkili risk faktörleri ise ilacın dozu, lipofilitesi ve hepatik metabolizması olarak sıralanabilir (3-8).

DILI dozla ilişkili olan intrinsik ve dozla ilişkili olmayan idiyosenkratik olmak üzere iki farklı mekanizma ile gerçekleşmektedir.

Tablo 2: Gelişim mekanizmasına göre DILI çeşitleri -1 (9)

İntrinsik	İdiyosenkratik
• Önceden tahmin edilebilir • Aşırı dozda ortaya çıkar • Deneysel çalışmalarla gösterilir • Zedelenme direkt, indirekt olabilir • Direkt; Hücre ve organellerde hasar • İndirekt; Metabolik yollarla veya İmmun Mekanizma	• En sık formu • Doz ile ilişkili değil • Önceden tahmin edilemez • Bireye göre değişir • Genetik ve çevresel farklılıklar vardır • Deneysel gösterilemez • İlaç alımı - hasar süresi uzun olabilir

Tablo 3: DILI çeşitlerine yol açan ilaç örnekleri (9)

İntrinsik	İdiyosenkratik
• Valproat • Asetaminofen • Metotreksat • Kontraseptif Steroidler • Kokain • Siklofosfamid	• İNH • Klorpromazin • Diklofenak • Halotan • Fenitoin • Asetilsalisilik asit • Eritromisin • Amoksisilin-klavulonat

Prospektif çalışmalarda antibiyotiklerin idiyosenkratik mekanizmayla oluşan DILI'nın en yaygın nedeni olduğu gösterilmektedir. Amerika'da yapılan çalışmalarda; vakaların %45,4'üne antibiyotiklerin, %16,1'ine bitkisel ve diyet ürünlerin (HDS), %9,8'ine kardiyovasküler ilaçların, %9,1'ine merkezi sinir sistemi ilaçlarının, %5,5'ine antineoplastik ilaçların, %3,7'sine ise analjezik ilaçların neden

olduğu gösterilmiştir (15). Avrupa ve Amerika’da yapılan araştırmalarda DILI’ya en sık yol açan ilacın amoksisilin-klavunat olduğu ortaya konulmuştur (15,26-29).

Şekil 2: Farklı ülkelerde idiyosenkratik DILI’ya neden olan ilk 5 ilaç (15,26-28)

Amerika (15)	İzlanda (26)	İspanya (27)	İngiltere (28)
1.Amoksisilin-klavulonat	1.Amoksisilin-klavulonat	1.Amoksisilin-klavulonat	1.Amoksisilin-klavulonat
2.İNH	2.Diklofenak	2.İNH	2.Diklofenak
3.Nitrofurantoin	3.Azatioprin	3.Kombine tuberkuloz tedavisi	3.Trisiklik Antidepresanlar
4.Trimetoprim-sülfametoksazol	4.İnfliximab	4.Flutamid	4.Makrolidler
5.Minoksilin	5.Nitrofurantoin	5.İbuprofen	5.Klorpromazin

DILI İngiltere ve Amerika’da akut karaciğer yetmezliğinin en sık nedenidir (30,31). İngiltere’de akut karaciğer yetmezliğinin %68’i DILI’ya bağlı bulunmuştur. Bu tablonun %83,8’ine parasetamol, %16,2’lik kısmına ise antitüberkuloz tedavileri, sülfonamid grubu içeren ilaçlar, nitrofurantoin, fenitoin, sodyum valproat, flutamid ve amoksisilin-klavulonatin neden olduğu gösterilmiştir (24,32).

2.1.2 Tanım

DILI tanısında kronolojik ve klinik kriterler kullanılmaktadır. İlacın kesilmesi ve tedaviye rağmen uzun süre düşmeyen KCFT yüksekliği olan veya tanısı kuşkulu olan vakalarda bu kriterlere ek olarak karaciğer biyopsisine de başvurulmaktadır. Kronolojik kriterler, ilaç alımı ile karaciğer hasarının ortaya çıkma zamanı arasındaki sürenin 1 hafta ila 3 ay arasında olmasını, ilaç kesildiğinde hastanın laboratuvar değerlerinin regresyon göstermesini ve ilaca yeniden maruz kalındığında relaps görülmesini kapsar. Klinik kriterler ise karaciğer hasarına neden olabilecek diğer bütün durumların laboratuvar ve klinik olarak dışlanması ele alır. Seçili vakalarda ileri inceleme olarak yapılan karaciğer biyopsisi, DILI’nın karaciğer hasarı yapan diğer tablolardan ayırt edilerek kesin tanı konulmasını sağlar (3,4).

Laboratuvar olarak DILI tanımlaması 3 farklı tablo ile yapılabilir (33,34);

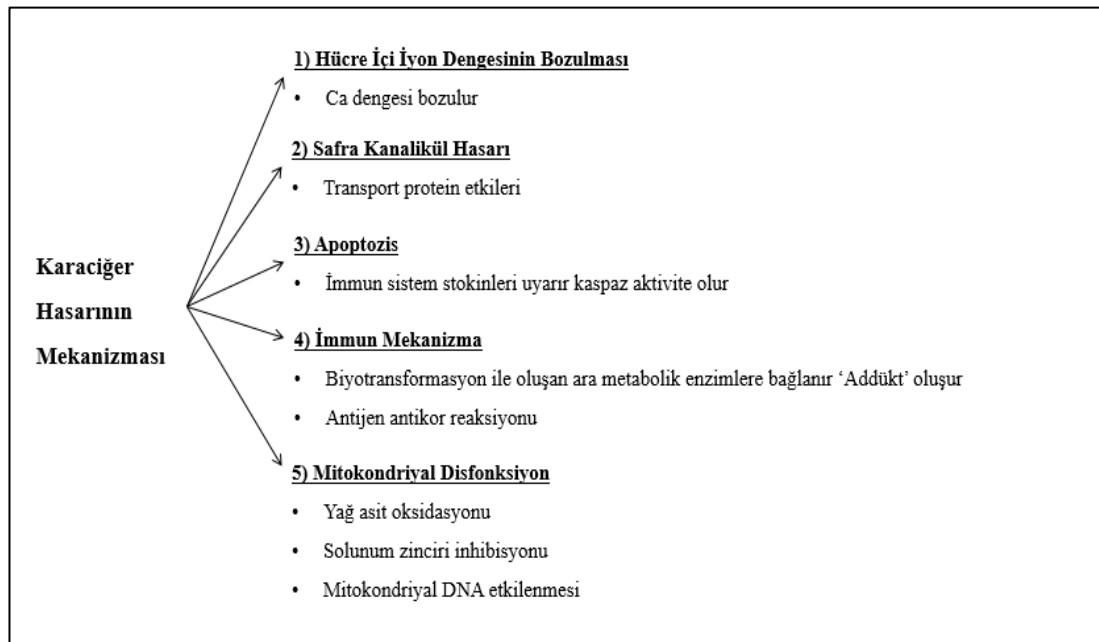
- Asemptomatik olarak ALT veya AST’nin normalin üst sınırın 5 katından daha yüksek olması,
- AST veya ALT normal seviyelerde iken bilirubin seviyelerinin normalin üst sınırından 2 katından daha yüksek olması veya ALP seviyelerinin normalin üst sınırından 2 katından daha yüksek olması,

- Semptomatik olup ALT veya AST’ nin normalin üst sınırından 5 kattan daha az artmış olması.

2.1.3 Patogenez

İlaçların vücutta kolayca emilebilmeleri için lipofilik yapıda olmaları, idrar ve safra ile atılabilmeleri için ise hidrofilik özellik kazanmaları gerekmektedir. Lipofilik yapıdan hidrofilik yapıya dönüşümlerine biyotransformasyon denilir. Biyotransformasyon faz I ve faz II olmak üzere 2 farklı tepkimeden oluşur (19,25,35,36). Yükseltenme, indirgenme ve hidroliz yolu ile substrata aktif grupların eklendiği tepkimeler faz I tepkimesidir. Buradan elde edilen substrat ile faz II tepkimesi gerçekleşir. Ara metabolitlerin sülfat, glutatyon, asetat gibi maddelerle konjuge edildiği faz II tepkimesi sonunda atılım için gerekli hidrofilik yapıya sahip olurlar (19,25,37). Tepkimelerde, genetik polimorfizm gösterebilen enzim grupları rol oynamaktadır. Bu enzim gruplarının en önemli örneklerinden biri faz I’de rol alan sitokrom p450’dir. Karaciğerde yaygın olarak bulunan bu enzim grubunun hepatik ekspresyonunda önemli çeşitlilikler bulunur. Genetik polimorfizm olarak bilinen bu durum özellikle İdiyosenkratik DILI’nın oluşumunda önemli rol oynar (3,8,12,14,36,38).

Şekil 3: Karaciğer hasarı oluşum mekanizması (3,5,12,19,35,38,39)



1. Hücre İçi İyon Dengesi Bozulması:

İlaçlar, karaciğerde metabolize oldukları sırada hücre içi iyon dengesinin bozulması sonucu intrasellüler proteinler ile kovalent bağ oluştururlar. Bu olayın sonucunda hücre içindeki kalsiyum iyonunun dengesi bozulur ve hücre içine sıvı geçişi olur. Hücre aldığı sıvı ile şişer. Hücre zarı bir noktadan sonra hücrenin şişmesine yeterli direnci gösteremeyerek parçalanır ve hücre yıkımı meydana gelir.

2. Safra Kanalikül Hasarı:

İlaçlar, safra kanalikül membranlarındaki transport proteinlerini etkiler veya safranin salgılandığı bölgedeki aktin liflerini yıkar. Safra, kanaliküllerden salgılanamaz ve kolestaz tablosu meydana gelir. Safra bileşiminden biri olan safra asitleri hücre içinde birikerek hücreyi apoptozise götürür.

3. Apoptozis Mekanizması:

İlaçların yol açtığı hücre zedelenmesi immun sistemi uyarır. İmmun sistem sitokinlerinin aktifleşmesi ile hücre içi kaspaz sistemi uyarılır ve apoptozis meydana gelir.

4. İmmun Mekanizma:

İlaçların karaciğerde stokrom p450 enzim sistemi ile biyotransformasyona uğraması esnasında birçok ara metabolit meydana gelir. Bu ara metabolitler ortamdaki enzimlere bağlanarak antijen etkisi gösteren bileşikler (addükt-hapten) oluşturur. Bu bileşikler hücre yüzeyine taşınırlar ve antijen etkilerinden ötürü humoral immunitiyi uyatarak kendilerine karşı antikor oluşumuna neden olurlar. Ayrıca hücresel immunitiyi uyarıp direkt T hücre ile sitolize de neden olabilirler.

5. Mitokondrial Disfonksiyon:

Mitokondri, hücrenin aerobik metabolizma merkezidir. İlaçlar doğrudan ya da yağ asitlerinin beta oksidasyonunu inhibe ederek laktat ve reaktif oksijen radikallerinin birikimine neden olup dolaylı yoldan mitokondri DNA' sına zarar verir. Aynı zamanda mitokondri içinde gerçekleşen solunum zincirine de zarar verebilirler. Sonuçta aerobik metabolizma gerçekleşemez hale gelir ve hücre içinde anaerobik

metabolizma hakimiyeti başlar. Anaerobik metabolizma sonucunda ortaya çıkan laktik asit ve trigliserid hücre içinde birikerek yağlanmaya neden olur.

DILI mekanizması tam olarak aydınlatılamamakla beraber intrinsik ve idiyosenkratik olmak üzere iki farklı mekanizma ile geliştiği ortaya konulmuştur. Bu iki mekanizmanın insidansları, kullanılan ilacın dozu ile olan ilişkileri, kendilerine ait latent süreleri farklıdır.

Tablo 4: Gelişim mekanizmasına göre DILI çeşitleri-2

Hasar Mekanizması	İntrinsik Hepatotoksisite	İdiyosenkratik Hepatotoksisite
Latans Periyodu	Genellikle Kısa (Birkaç Gün)	Birkaç Gün-Ay
Doz İlişkisi	Var	Yok
İnsidans	Yüksek	Düşük
İlaç	Parasetamol, Fosfor	İzoniyaizid, Prozinamid, Rifampisin, Kotrimoksazol, Fenitoin

İntrinsik (doz bağımlı) mekanizma hayvan modellerinde ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. Bu mekanizmaya en güzel örnek olarak parasetamolun yol açtığı hepatotoksisite verilebilir. Parasetamol araştırmalarda belirlenen güvenli doz aralığında kullanıldığında herhangi bir hasara neden olmazken bu aralığın üstünde kullanılması halinde masif hepatoselüler nekroza neden olarak ciddi klinik tablolara yol açabilmektedir. Bu ciddi tablolara toksik metaboliti olan N-asetil-p-benzoquinon imin (NAPQI) ile neden olmaktadır. NAPQI glutatyon miktarını azaltarak ve hücresel proteinlerle kovalen bağ kurarak mitokondrial disfonksiyon ve oksidatif strese neden olmaktadır (40). Bunun sonucunda hücre hasar görür ve ölür. Yapılan çalışmalarda parasetamolün, kademeli olarak artan dozlarda alınması sonucu adaptif mekanizmaların geliştiği görülmüştür (41).

İdiyosenkratik mekanizma hakkındaki bilgilerimiz bu konuda yapılan deneysel hayvan çalışmaları az olduğu için kısıtlıdır. Son yıllarda fareler üzerinde çalışmalar yapılmış ve değerli veriler elde edilmiştir (42,43). Bu veriler içinde

önemli olanlardan biri İnflamatuvar Stres Hipotezi' dir. Bu hipoteze göre meydana gelen inflamasyon sonucu bakteriyel lipopolisakkaridlerin ortama salınması idiyosenkratik mekanizmayı daha da hızlandırmaktadır. Yapılan çalışmalarda sulindak, trovafloksasin ve diklofenak için yol açtıkları hepatotoksisteyi arttıran inflamatuvar antijenler saptanmıştır (42,43). Doğal ve immün sistemin de DILI patogeneğinde etkili olduğu yapılan çalışmalarda saptanmıştır (44).

DILI sıklığının beklenenden az olması, karaciğerde meydana gelen tolerans gelişimine bağlanmaktadır. Karaciğerin tolerans mekanizması hasar gördüğünde DILI sıklığı artmaktadır (44). Karaciğer vücudumuzda bulunan büyük immünolojik organlardan biridir. Bünyesinde barındırdığı natürel killer hücreleri ilacın neden olduğu hasara karşı gelişen adaptasyonda rol oynamaktadır (45).

Sağlıklı bir karaciğerde bulunan savunma mekanizmaları ilaç metabolitlerini hepatotoksisteye neden olmadan vücuttan temizler. Toksik metabolitlerin ortamda çokça artması veya savunma sisteminin bozulması nedeni toksik metabolitlerin ortamdan temizlenememesi mitokondriyal hasar ve oksidatif strese neden olarak hepatosit ölümü ve hepatotoksisteye neden olur.

İdiyosenkratik DILI'nın da kendine özgü alt tipleri vardır.

Tablo 5: İdiyosenkratik DILI alt tipleri ve özellikleri

Tip	Hipersensitivite	Metabolik
Latans	1-6 Hafta	1-52 Hafta
Doz İlişkisi	Yok	Var
Cilt Döküntüsü, Ateş, Lenfadenopati, Eozinofili	Var	Yok
Nüks	Yok	Var
İlaç	Fenitoin, Karbamezapin, Lamotrijin	İzoniyaşid, Prozinamid

İdiyosenkratik DILI’da ilaçlar ve metabolitlerinden daha çok bunların tetiklediği mekanizmalar sonucu aktive olan hücreler immünolojik olaylarda rol almaktadır. İlaç metabolitleri hücresel proteinlere (CYP enzimleri gibi) bağlanarak hapten oluşturur. Oluşan haptenler, MHC-II (majör histocompatibility complex) ile CD4 hücrelerini aktive eder. Daha sonra meydana gelen klonal genişleme ile hepatik sistem içindeki naturel killer hücreleri ve makrofajlar uyarılır (46). Aktifleşen hücreler Hipersensitivite DILI’da görülen extra hepatik tutulumda rol alır. Karaciğerden cilde geçip de novo reaksiyona neden olur. Yapılan çalışmalarda DILI’da hipersensitivite reaksiyonlarının olması ve karaciğerde eozinofili görülmesi iyi prognoz olarak gösterilmiştir (47,48).

Tehlike Hipotezi DILI patogenizindeki diğer bir hipotezdir. Bu hipotezin temelini ko-stimülatör tetikleyici maddeler oluşturmaktadır (49). Ortamda meydana gelen sitokinler antijen sunan hücreleri uyararak, T helper ve T sitotoksik hücrelerin çoğalmasına ve bir araya toplanmasına neden olur. Tehlike Hipotezi, bu gerçekleşen durumun ölü veya stres altındaki hücrelerde daha fazla olduğunu savunmaktadır. Bu durum hepatotoksitite eğiliminin HIV veya hepatit B enfeksiyonu ile enfekte olan hastalarda daha fazla olmasını kısmen açıklamaktadır (22).

Minosiklin, nitrofurantoin, metildopa gibi bazı ilaçların meydana getirdiği karaciğer hasarı otoimmün hepatiti taklit ederek, benzer biyokimyasal markerlar ve seroloji ile karşımıza çıkabilir. İlaça bağlı otoimmün hepatitin idiyopatik otoimmün hepatitten farkı; siroza nadir ilerlemesi ve neden olan ilaç kesildiğinde tablo gerileyerek, ilaca maruz kalınmadığı sürece tekrarlamamasıdır. (50).

Tablo 6: İdiyosenkratik DILI, ilacın indüklediği AIH ve idiyopatik AIH karşılaştırması (51)

	İdiyosenkratik DILI	‘İlacın İndüklediği’ AIH	İdiyopatik AIH
Histoloji	Portal Nötrofiller, Hücre İçi Kolestaz	İnterfaz Hepatiti, Plazma Hücreleri	İnterfaz Hepatiti, Plazma Hücreleri, emperipolesis, Rozetler
Döküntü, Eozinofili	Var/Yok	Var/Yok	Yok
Fibroz	Var/Yok	Var	Var/Var
Steroid Yanıtı	Yok	Var	Var
Steroid Kesilmesinden Sonra Nüks	Yok	Var/Yok	Var

AIH = autoimmune hepatitis, DILI = drug-induced liver injury

2.1.4 Sınıflama

DILI’nın Biyokimyasal Parametrelere Göre Sınıflandırılması:

DILI, karaciğer ilişkili biyokimyasal parametrelerin yüksekliğine göre sınıflandırılabilir. Hastanın ALT, ALP değerleri kullanılarak R değeri hesaplanır.

Şekil 4: R değeri hesaplama formülü

$$R = \frac{\text{Hasta ALT} / \text{NÜS ALT}}{\text{Hasta ALP} / \text{NÜS ALP}}$$

Bu sınıflamaya göre DILI 3 grupta incelenir (52);

1. Hepatosellüler tip DILI: hastanın ALT değeri $\geq 3 \times (\text{NÜS ALT değeri})$ ve R değerinin ≥ 5 olması

2. Kolestatik tip DILI: hastanın ALP değeri $\geq 2 \times (\text{NÜS ALP değeri})$ ve R değerinin ≤ 2 olması

3. Mikst tip DILI: hastanın ALT değeri $> 3 \times (\text{NÜS ALT değeri})$, hastanın ALP değeri $> 2 \times (\text{NÜS ALP değeri})$ ve R değerinin 2 ila 5 arasında olması

Tablo 7: R değerine göre olası hastalıklar (10)

R ≤ 2 KOLESTATİK HASAR	R ≥ 5 HEPATOSELLÜLER HASAR
<u>Maligniteler</u> • Pankreas maligniteleri • Kolanjiyokarsinom • Safra kesesi maligniteleri <u>İlaçlar</u> • Amoksisilin klavunat • Trimetoprim sulfametaksazol • Azatiopürin • Anabolik steroidler <u>Koledokolitiyazis</u> <u>Sepsis</u> <u>Kalp yetmezliği</u> <u>Primer sklerozan kolanjit</u> <u>Primer biliyer kolanjit</u> <u>Parenteral beslenme</u>	<u>Akut Viral Hepatitler</u> <u>İlaçlar</u> • İzoniazid • Makrolidler • Nitrofurantoin • Antiepileptikler • Nonsteroid antiinflamatuvarlar • İn hale anestezipler • Yeşil çay <u>İskemik hepatit</u> <u>Budd Chiari Sendromu</u> <u>Otoimmün hepatit</u> <u>Wilson hastalığı</u>
R 2- 5 MİKST TİP HASAR	<u>Her iki taraftan da kombine hastalıklar</u>

DILI'nın Meydana Gelen Morfolojik Değişikliklere Göre Sınıflandırılması:

İlaçlar karaciğer bünyesinde bulunan farklı alt yapıları etkileyerek çeşitli morfolojik değişikliklere neden olurlar. İlaçların etkilediği başlıca yerler; hepatositler, safra kanalikülleri, vasküler sistem, sinüzoidal hücreler ve Kupffer hücreleridir (3,11-14).

1. Hepatosellüler Hasar: Akut ya da kronik tablo olarak karşımıza çıkmaktadır. Kısa sürede gelişen ve ALT yüksekliği ile kendini gösteren hepatosellüler hasara akut hepatit denilir. Akut hepatit, minimal morfolojik değişikliklerden fulminan hepatite kadar uzanan geniş spektrumda karşımıza çıkabilir. Akut hepatosellüler hasar; sitotoksik, kolestatik veya mikst tip olarak karşımıza çıkabilir. Sitotoksik tip hepatosellüler hasarda, değişken derecede hepatosit hasarı, inflamasyon (lobuler-portal) ve nekroz mevcuttur (3,11-14). Bu tip hasara yol açan ilaçlara örnek olarak; asetaminofen, INH, NSAİİ, ketokanazol, antidiyabetik ilaçlar, halotan, sülfonamid, antidepresanlar, kokain, ekstazi verilebilir (3,7,11-13,37,38,53,54). Kolestatik tipte hepatosellüler hasarda parankimde hasar olmaksızın sentrolobüler hepatosit ve safra kanaliküllerinde oluşan safra tıkaçları ile safra akışında bozulma söz konusudur. Kolestaz durumunda ALP yükselir. Bu tip hasara yol açan ilaçlara örnek olarak; tamoksifen, oral kontraseptifler ve azatioprin verilebilir (3-5,8,11-14,38). Mikst tip hepatosellüler hasarda ise hepatosellüler ve kolestatik tip hasar tablosu bir arada oluşur. Bu tip hasara yol açan ilaçlara örnek olarak; makrolidler, amoksisilin/klavulonik asit, sülfonamidler, NSAİİ, antidepresanlar, fenotiazinler verilebilir (3,11,12,14,54).

DILI steatozis, NASH, fosfolipidozis, kronik hepatit ve siroz gibi kronik hepatosellüler hasar tabloları ile de karşımıza çıkabilir. Bu tablolar birbirlerine dönüşebilirler. Kronik hepatitin zaman içerisinde önce fibrozis sonrasında da siroz tablosuna dönüşmesi buna örnek verilebilir. Bir diğer örnek ise uzun süreli metotreksat kullanımıdır. DILI'nın kronik hepatit tablosu otoimmün hepatit ile karışabilmektedir. Ayırıcı tanı için bazı biyokimyasal testler (otoantikörler) yapılmalıdır (3,11-14,36).

Steatozis ve steatohepatit; aspirin, NSAİİ, kortikosteroid, amiodaron, tamoksifen, tetrasiklin ve metotreksat gibi ilaçların kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan en sık kronik hepatosellüler hasar tablosudur. Steatozis, hücre içi mitokondrideki oksidatif mekanizmaların hasarına bağlı oluşan mikroveziküler steatozis ya da makroveziküler steatozis şeklinde olabilir (3,11,12).

2. Safra Yolu Hasarı: Trisiklik antidepresan, fenotiazin, karbamazepin, amoksisilin-klavulonik asit gibi bazı ilaçlar safra yollarında hasara ve kolestaza neden olarak akut

kolanjit tablosuna sebep olurlar. Akut kolanjit tablosunda PMNL infiltrasyonu hakimdir (3,5,8,11-14,38). Tetrasiklin, makrolid benzeri ilaçlar da primer biliyer siroz gibi değişikliklerin görüldüğü kronik kolanjit tablosuna neden olabilirler.

3. Vasküler Hasar: Portal ven, santral ven, hepatik arter ve sinuzoidler karaciğerin vasküler yapılarını oluşturur. Oral kontraseptifler, antineoplastikler, danazol, östrojen, tamoksifen gibi bazı ilaçlar hepatik arterde intimal hiperplazi, venookluzif hastalık ve peliozis gibi tablolara yol açarak karaciğerde vasküler hasara neden olabilirler (3,5,8,11-14,38).

4. Sinuzoidal Hücre Hasarı: Kupffer hücreleri ve iğsi hücreler sinüzoidal hücre grubundandır. İlaçlar bu hücrelerde hasar meydana getirerek toksik hepatit tablosuna neden olabilir. Fenilbutazonun neden olduğu granulamatoz hepatit ve amiadoron gibi bazı antianjinal ilaçların karaciğerde oluşturduğu fosfolipidozis tablosu bu grup hasara örnek olarak verilebilir (3,11,12,14).

5. Tümörler: En sık oral kontraseptif, anabolik steroid ve östrojenler gibi bazı ilaçların yol açtığı hepatik adenom görülmekle birlikte, vinil klorid gibi bazı ilaçların anjiosarkom, kolanjiyosarkom ve hepatosellüler karsinom gibi manitelere yol açtığı bilinmektedir (3,11-14).

2.1.5 Risk Faktörleri

DILI’da birçok risk faktörü tanımlanmıştır, bunlardan biri cinsiyettir. Amerika’da yapılan çalışmalarda DILI görülen hastaların %59’unun kadın olduğu gözlemlenmiştir (15). İspanya’da yapılan çalışmalarda ise bu oran %49 kadın olarak saptanmıştır (27). Amerika’da yapılan çalışmalarda DILI’nın kadınlarda daha fazla görülme nedeni ilacın farmakokinetiği ve farmakodinamiğine dayandırılmıştır (55). Amerika’da yapılan bir başka çalışmanın verilerine göre kadınlarda daha genç yaşta görülmesi ve hepatosellüler tipte olması, erkeklerde ise daha ileri yaşta görülmesi ve kolestatik tipte olması dikkati çekmiştir (15,56).

DILI için bir başka risk faktörü yaştır. İzlanda’da yapılan bir çalışmada yaşlı hastalarda DILI görülme sıklığının genç hastalara oranla 3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu durum, yaşlılarda çoklu ilaç tüketiminin fazla olmasına bağlanmıştır

(26). Ayrıca ilaç dozlarının yüksek olmasının ve tedavi süresinin uzun olmasının da daha kötü sonuçlara yol açtığı gözlemlenmiştir (56,57).

İsveç Advers İlaç Reaksiyonları Danışma Komitesi'nde karaciğer nakline kadar giden ciddi DILI olgularının %90'ının kullandığı ilaç dozu ≥ 50 mg olarak belirtilmiştir (58). Tedaviye yanıtın yetersiz olması sonucu ilaç dozunun artırılması veya tedavi süresinin uzun olması nedeni alınan toplam ilaç dozunun fazla olmasının karaciğer hasarına bağlı morbidite ve mortalite oranını arttırdığı gözlemlenmiştir (47).

DILI'nın oluşmasında bir diğer risk faktör beslenmedir. HIV pozitif, kronik etilizm ve tüberküloz hastalarında yapılan çalışmalarda yetersiz beslenmenin DILI oluşumunu kolaylaştırdığı gözlemlenmiştir. Vücudumuzdaki en önemli antioksidanlardan biri olan glutatyonun miktarının, yetersiz beslenme ile azalmasının buna sebep olduğu düşünülmektedir (59,60).

Altta yatan HBV veya HCV tablosunun olması DILI için risk faktörü oluşturmaktadır. HBV ve HCV hastalarında meydana gelen transaminaz ve bilirubin artışlarının ilaca mı bağlı yoksa var olan hepatit B ya da hepatit C nin alevlenmesine mi bağlı olduğunu ayırt etmek güçtür. Bu ayrımı yapabilmek için viral DNA ya da RNA bakmak gerekir. Bu testler sonuçlanana kadarki süreçte DILI'ya neden olabilecek ilaçlar kesilmelidir. Kronik HBV veya HCV hastalığı olan olgularda, tüberküloz ve HIV için kullanılan ilaçların DILI için kolaylaştırıcı risk faktörü olduğu gösterilmiştir (61-63). Yapılan bir çalışmada antitüberküloz ilaç kullanımı sonrası DILI'nın meydana gelme oranının HBV taşıyıcılarında %35, HBV taşıyıcısı olmayanlarda ise %9,4 ($p<0.001$) olduğu gösterilmiştir (61). Yapılan bir başka çalışma da ise bu oranların benzer olduğu, fakat yaşı 35< olmasının antitüberküloz ilaçları kullananlarda DILI için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (64).

HIV hastalığı da DILI için risk faktörüdür. HIV hastalarında primer hastalık için kullanılan ilaçlar hepatotoksisiteye neden olmaktadır. Ayrıca bu hastalarda hastalığın kolaylaştırıcı faktör olması nedeni ile topluma göre daha sık görülen tüberküloz, pnömönistis carini enfeksiyonu, hepatit B ve C enfeksiyonları için kullanılan ilaçlar da hepatotoksisiteye neden olmaktadır. Efavirenz, zidovudin, stavudin, abacavir, nevirapin bu ilaçlardan bazılarıdır (65). Bunların içinde bulunan

nevirapin ve abavacir hipersensitivite reaksiyonuna neden olabilmektedir. Bu tablo kendini ateş, eozinofili, lenfadenopati ve ciltte döküntü şeklinde göstermektedir. HLA-B*5701 taşıyıcısı olanlarda abacavirin neden olduğu hipersensitivite reaksiyonları daha fazla görülmektedir (66). Nevirapin kaynaklı hipersensitivite reaksiyonları ilk 6 hafta içinde görülür.

Daha önceden var olan karaciğer hastalığı risk faktörleri arasına girmektedir. Amerika'da yapılan çalışmalarda DILI olgularının %10'unda kronik hepatit C ve NAFLD varlığı gözlemlenmiştir. Bu olgularda, karaciğer ile ilişkili mortalite oranları benzer olmasına karşın (%57'ye karşı %46, $p=0.5$), ciddi karaciğer hasarı gelişme ve genel mortalite oranı daha yüksek saptanmıştır (%16'ya karşı %5,2, $p<0.001$) (15). Altta yatan karaciğer hastalığı olanlarda, DM başta olmak üzere başka komorbiditelerin varlığının daha yüksek genel mortalite oranına neden olduğu (%16'ya karşı %5,2, $p<0.001$) gözlemlenmiştir (15).

Diğer bir risk faktörü olarak da genetik gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda HLA-B*5071 pozitif olan hastaların flukloksasilinin neden olduğu DILI' ya karşı 80 kat daha fazla riskli olduğu gözlemlenmiştir. HLA-B*5071 negatifliğinin ise DILI için %88 negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (67).

2.1.6 Klinik

DILI izole karaciğer fonksiyon testi yüksekliği olan asemptomatik vakalardan, akut karaciğer yetmezliğine uzanan geniş bir klinik spektrumla karşımıza çıkabilir. İzole karaciğer fonksiyon testi yüksekliği olan asemptomatik vakalarda adaptasyon ve tolerans mekanizmaları görülebilmektedir. Bu olgularda ilacın kesilmeden kullanılmaya devam edildiği süre içinde karaciğer fonksiyon testlerinin normale döndüğü izlenmiştir. Bu olguların sıklığının %5-30 arasında değiştiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (68). Semptomatik olan olgularda spesifik olan (kaşıntı, sarılık, ciltte döküntü, sağ üst kadranda ağrısı, asit, ensefalopati) ve spesifik olmayan (bulantı, kusma, iştahsızlık) birçok semptom karşımıza çıkabilir.

DILI tablosunun şiddetini öncelikle hastanın kliniği belirler. Şiddetli DILI'da karşımıza çıkan en önemli bulgular asit, ensefalopati varlığı ve laboratuvarında $INR>1,5$ olmasıdır (69). Bu bulgulara ek olarak hiperbilirubinemi ve bunun klinik

yansıması olan sarılık da görülür. Bu vakalarda ilacın cinsi mortalite oranını etkiler. Örneğin; antituberkuloz ilaçlarının yol açtığı şiddetli DILI’da mortalite oranı %20 olarak gözlemlenmişken, tüberküloz dışı ilaçlarda bu oran %9-17 arasında değişmektedir (70,71).

Hafif şiddetli DILI ‘da ise hastada AST/ALT veya ALP de yükseklik var iken hiperbilirubinemi ya da sarılık eşlik etmez. Hafif şiddette DILI’ya 2 mg/dl üzerinde hiperbilirubinemi veya semptomatik hepatit eşlik ederse bu tablo orta şiddetli DILI olarak tanımlanır. Hafif klinik bulgular ile seyreden DILI tablosuna örnek olarak, idiyosenkratik ilaç kaynaklı karaciğer hasarı tiplerinden biri olan hipersensitivite DILI verilebilir (48,70). Bu olgularda eozinofili, cilt döküntüleri ya da lenfadenopati gibi bulgular görülür. Cilt döküntülerinin olması, hastaların erkenden hastaneye başvurmalarını ve bu döküntülere neden olan ilacın tablo şiddetlenmeden kesilmesini sağlar (48). İlacın erkenden kesilmesinin morbidite ve mortalite oranlarında azalma sağladığı ve kronikleşme oranlarını düşürdüğü gözlemlenmiştir (47,70).

Uluslararası DILI Uzman Çalışma Grubu		
1	Hafif	ALT $\geq$ 5 veya ALP $\geq$ 2 ve TBL < 2 x ULN
2	Orta	ALT $\geq$ 5 veya ALP $\geq$ 2 ve TBL $\geq$ 2 x ULN, veya semptomatik hepatit
3	Şiddetli	ALT $\geq$ 5 veya ALP $\geq$ 2 ve TBL $\geq$ 2 x ULN, veya semptomatik hepatit ve aşağıdaki kriterlerden biri: - INR $\geq$ 1.5 - Asit ve/veya ensefalopati, hastalık süresi < 26 hafta ve altta yatan siroz yokluğu - DILI’ye bağlı diğer organ yetmezliği
4	Ölümcül / Transplantasyon	DILI nedeniyle ölüm veya karaciğer nakli

Tablo 8: Uluslararası DILI Uzman Çalışma Grubunun hastalık şiddetine göre DILI sınıflaması

2.1.7 Tanı ve Ayırıcı Tanılar

DILI, diğer karaciğer hastalıkları için geçerli olan kesin tanı kriterlerine sahip olmadığı için tanısının konulması zordur. DILI tanısı diğer nedenlerin dışlanması ile konulmaktadır (72-74). Amerika Birleşik Devletleri’nde en sık görülen karaciğer hastalığı NAFLD ‘dır (%10-46) ve DILI ile karışabilmektedir. NAFLD’da biyokimyasal belirteçlerde görülen yükselmeler biraz daha ılımlıdır. Aminotransferaz

seviyeleri NÜS'nın 2-5 katı yükseklikte, ALP değeri ise NÜS'nın 2-3 katı yükseklikte gözlenir. Bu değerlerde daha fazla yükseklik saptanırsa akla DILI ya da birliktelik gösteren farklı karaciğer hastalığı gelmelidir. NAFLD saptanan hastaların %20'sinde antinükleer antikor ve anti-düz kas antikoru pozitif saptanabilir (25). DILI tanısı için dışlanması gereken karaciğer hastalıklarından biri akut hepatit E virüs (HEV) enfeksiyonudur. ABD'de HEV seroprevalansı %21 olarak saptanmıştır (75). ABD DILIN tarafından yapılan prospektif bir çalışmada, DILI için şüpheli 318 hastanın %16'sında (50 kişi) HEV IgG pozitif ve %3'ünde (9 kişi) ise HEV IgM pozitif saptanmıştır (76). İngiltere'de yapılan bir çalışmada ise DILI şüphesi olan 47 hastanın %13'ünde (6 kişi) akut HEV enfeksiyonu gösterilmiştir. HEV enfeksiyonunu dışlamak için öykü derinleştirilerek endemik bölgeye seyahat öyküsü, domuz eti tüketimi, kan nakli, evcil hayvan sahibi olma gibi risk faktörleri sorgulanmalıdır (77). DILI akut hepatit C enfeksiyonu ile de karışabilir. HCV antikorlarının enfeksiyon başında negatif olabilmesi akut hepatit C tanısının atlanmasına yol açabilmektedir. Amerika DILIN'ın yaptığı prospektif bir çalışmada, akut hepatit C enfeksiyonu olan vakaların %1,3'nün DILI olarak değerlendirildiği görülmüştür. DILI şüphesi olan hastalarda HCV RNA testi bakılarak, akut hepatit C enfeksiyonunun ekarte edilmesi gerektiği kanısına varılmıştır (78).

DILI'nın ayırıcı tanısına NAFLD ve akut viral hepatit dışında, iskemik karaciğer hasarı, akut Budd-Chairi sendromu, otoimmün hepatit ve Wilson hastalığı girmektedir.

Bazı ilaçlar otoimmün hepatit benzeri DILI'ya yol açabildiğinden, otoimmün hepatit ayrımı için otoantikorlar (antinükleer antikor, anti-düz kas antikoru) ve Ig G testleri rutin istenmelidir. İlacın kesilmesi ve tedavi sonrası gerilemeyen karaciğer fonksiyon testlerinin varlığında veya şüphede kalınan vakalarda karaciğer biyopsisi yapılabilir. Kadınlar ağırlıklı olmak üzere yetişkinlerin %30'unda otoantikorlar düşük titrede pozitif saptandığından, düşük titre pozitiflikleri ayırıcı tanıda anlamlı kabul edilmez (79).

Wilson hastalığı ile ayırıcı tanıda öncelikli olarak serum seruloplazmin düzeyi bakılmalıdır. Ancak seruloplazmin akut faz reaktanı olduğundan dolayı akut hepatit esnasında yanıltıcı olabilmektedir. Böyle durumlarda serum ve 24 saatlik idrarda

bakır düzeyi bakılması, göz muayenesi ile Kayser-Fleischer halkasının araştırılması, genetik test olarak da ABC B7 geninin araştırılması gerekebilir (80).

Ağrılı hepatomegali ve/veya batında asit varlığı ayırıcı tanıda Budd-Chairi sendromunu düşündürmelidir.

Kolestatik paternde DILI'nın ayırıcı tanısında ekstra-intrahepatik kolestaz nedenleri dışlanmalıdır. Ekstrahepatik kolestaz nedenleri (koledololitiazis ya da safra yolları ve pankreasa ait maligniteler) ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemleri ile ayırt edilebilir. İntrahepatik kolestestaza neden olabilen sepsis, kalp yetmezliği, total parenteral beslenme gibi durumlar ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene ile ayırt edilebilir. Diğer intrahepatik kolestaz nedenleri olan primer biliyer siroz için anti-mitokondriyal antikor bakılarak, sklerozan kolanjit için ise görüntüleme yöntemleri kullanılarak ayırıcı tanıya gidilebilir.

Karaciğere spesifik olan ya da olmayan semptomlarla veya karaciğer fonksiyon testi yüksekliği ile başvuran bir hastadan alınan öykü, tanı koymada en önemli ve öncelikli basamağı oluşturmaktadır. Son zamanlarda bitkisel ürün kullanım öyküsü var mı, maruz kaldığı herhangi bir kimyasal madde var mı, doğal toksin öyküsü mevcut mu, alkol alımı var mı, son zamanlarda kullandığı ilaç isimleri neler, süreleri, miktarları neler gibi birçok soru ile öykü ayrıntılı şekilde alınmalıdır.

Öykü, klinik ve laboratuvar testleri göz önüne alınarak DILI değerlendirmesinde çeşitli ölçekler geliştirilmiştir. İlk geliştirilen ölçek Naranjo ve ark. tarafından geliştirilen ölçektir. Bu ölçek klinik araştırmalara yönelik geliştirildiği ve pratikte kullanımı sınırlı olduğu için yerini yeni ölçekler almıştır. Bunlar; Roussel Uclaf Nedensellik Değerlendirme Yöntemi (RUCAM) (81), Maria ve Victorino (M ve V) yöntemi (73) ve DILIN (DILI Networkü) uzman görüşü (74)' dür. Maria ve Victorino (M ve V) yöntemi RUCAM'a ek seçenek olarak oluşturulmuştur (73). Lucena ve ark. yaptıkları araştırmada performans ve güvenilirlik açısından RUCAM'ın Maria ve Victorino ölçeğine (M ve V ölçeği) göre üstün olduğunu belirtmişlerdir (82). Rockey ve ark. yaptığı bir çalışmada da DILIN uzman görüşü ölçeğinin RUCAM'a göre başarılı olduğu gösterilmiştir (74). Uzman hekim bağımlı olması nedeni ile DILIN uzman görüşü ölçeğinin pratikte kullanımı sınırlıdır.

RUCAM ölçeğinin uzman görüşü gerektirmemesi pratikte yaygın kullanımının en önemli nedenidir. 2011’de yapılan çalışmada RUCAM’ın sınırlılıkları düzenlenmiş ve en sık kullanılan yöntem haline getirilmiştir (69). Çoklu ilaç kullanımı veya tedavi tekrarlarının negatif puanlandırılması, RUCAM’ın bahsedilen sınırlılıklarına örnek olarak verilebilir. Bu kısıtlılığı etken maddeyi saptamada zorluklara yol açabilir. Buna örnek olarak tüberküloz tedavisi (INH, rifampisin, pirazinamid) verilebilir. Bu ilaçlar yeniden başlandığında %90’ında tolerans gelişir ve DILI tablosu meydana gelmez (34,52).

2.1.8 RUCAM Ölçeği

RUCAM ölçeği, karaciğerde meydana gelen hasar tablosunu klinik, biyokimyasal, serolojik ve radyolojik özelliklerine göre puanlandırır. Bu puanlama tablosu ile karaciğer hasarının şüpheli ilaca bağlı olma olasılığını belirler. 1993 yılında ortaya konulan RUCAM ölçeği yaygın olarak kullanılmaktadır. RUCAM ölçeği 7 kategoriden oluşur (83). Bu kategoriler karaciğer hasarı paternine göre ayrı ayrı değerlendirilir. Bunlar;

1. Başlangıç Zamanı: İlacın verildiği ilk gün 0. gün kabul edilerek bu ilacın yol açtığı karaciğer hasarının ilk semptomunun ya da laboratuvar bulgusunun ortaya çıktığı güne kadar olan süreç ele alınır.

2. Hastalık Süresi: Hastalığın sonraki seyri ile ilgilidir. İlacın kesilip kesilmemesine göre, ilaç kesildikten sonra iyileşme varsa iyileşme hızına ve derecesine göre puanlama yapılır.

3. Risk Faktörleri: Hepatotoksik tipte alkol kullanım öyküsünün varlığı ve yaş ≥ 55 olmasına göre ayrı ayrı puan verilir. Kolestatik ve mikst tipte ise alkol kullanım öyküsünün varlığı veya hamilelik öyküsü için +1 puan, yaş ≥ 55 için ayrı +1 puan verilir.

4. Eş Zamanlı Kullanılan İlaçlar: Başlangıç zamanına kadar olan sürede kullanılan diğer ilaçların karaciğer hasarına neden olma olasılığı değerlendirilir.

5. İlaç Dışı Nedenlerin Dışlanması: Diğer karaciğer hasarına neden olan hastalıkların dışlanmasına göre puan verilir.

6. İlacın Hepatotoksisitesine Ait Önceki Bilgiler: İlacın karaciğer hasarı oluşturma potansiyeli hakkında bilinen veya yayınlanmış verilere göre değerlendirilir.

7. İlacın Yeniden Kullanımına Yanıt: Hepatotoksisiteden sorumlu olduğu düşünülen ilaca nadiren kasıtlı, daha çok kasıtsız yeniden maruz kalma sonucunda ortaya çıkan laboratuvar bulgularına göre puan verilir.

Puanlamada her kategori kendi içinde -3 ve +3 puan arasında değişen puanlar alır. Toplam puan ise -9 ile +14 arasında değişir. Hesaplanan puanın yorumlanması şu şekildedir;

- $8 <$: Yüksek olasılıklı
- 6-8 : Olası
- 3-5 : Mümkün
- 1-2 : Olası değil
- <0 : Tanı dışlanır

Tablo 9: RUCAM ölçeği

KRİTER	RUCAM					
Enzim paterni	Hepatosellüler tip			Kolestatik veya mikst		
Maruz kalma	İlk tedavi	Sonraki tedavi	Puan	İlk tedavi	Sonraki tedavi	Puan
1.Başlama zamanı						
İlaç başlangıcından itibaren						
	5 – 90 gün	1 – 15 gün	+2	5 – 90 gün	5 – 90 gün	+2
	< 5, > 90 gün	> 15 gün	+1	< 5, > 90 gün	>90 gün	+1
Kesildikten sonra	≤15 gün	≤15 gün	+1	≤30 gün	≤30 gün	+1
Not: Reaksiyon ilaca başlamadan önce veya kesildikten> 15 gün sonra (hepatosellüler) veya kesildikten>30 gün sonra (kolestatik) başlarsa, yaralanma ilgisiz olarak kabul edilmelidir ve RUCAM hesaplanamaz.						
2.Hastalık süresi	Tepe ALT değeri ile NUS arasındaki değişim			Tepe ALP (veya toplam bilirubin) ile NUS arasındaki değişim		
Kesildikten sonra	8 günde ≥ 50% azalma		+3	180 günde ≥ 50% azalma		+2
	30 günde ≥ 50% azalma		+2	180 günde < 50% azalma		+1
	>30 günde ≥ 50% azalma		0	Kalıcılık veya artış veya bilgi yoksa		0
	>30 günde < 50% azalma		-2			
3.Risk faktörü						
	Alkol var		+1	Alkol veya gebelik var		+1
	Alkol yok		0	Alkol veya gebelik yok		0
	Yaş ≥ 50		+1	Yaş ≥ 50		+1
	Yaş <50		0	Yaş <50		0
4.Eşlik eden ilaçlar	Yok veya bilgi yok		0	Yok veya bilgi yok		0
	Hepatotoksik olduğu bilinmeyen ve başlangıç için düşündürücü veya uyumlu zamana sahip eşlik eden ilaç		-1	Hepatotoksik olduğu bilinmeyen ve başlangıç için düşündürücü veya uyumlu zamana sahip eşlik eden ilaç		-1
	Hepatotoksik olduğu bilinen ve başlangıç için düşündürücü veya uyumlu zamana sahip eşlik eden ilaç		-2	Hepatotoksik olduğu bilinen ve başlangıç için düşündürücü veya uyumlu zamana sahip eşlik eden ilaç		-2
	Rolü için net kanıtlara sahip eşlik eden ilaç (yaralanma ve tipik imza ile pozitif rechallenge veya net bağlantı)		-3	Rolü için net kanıtlara sahip eşlik eden ilaç (yaralanma ve tipik imza ile pozitif rechallenge veya net bağlantı)		-3
5.Karaciğer hasarının diğer nedenleri						
	Grup I* ve II*'deki tüm nedenler dışlandı		+2	Grup I* ve II*'deki tüm nedenler dışlandı		+2
	Grup I'in 6 nedeni dışlandı		+1	Grup I'in 6 nedeni dışlandı		+1
	Grup I'in 4-5 nedeni dışlandı		0	Grup I'in 4-5 nedeni dışlandı		0
	Grup I'in 4'ten az nedeni dışlandı		-2	Grup I'in 4'ten az nedeni dışlandı		-2
	Yüksek olasılıkla ilaç dışı neden		-3	Yüksek olasılıkla ilaç dışı neden		-3
6. İlacın hepatotoksitesi hakkında önceki bilgiler						
	İlaç özelliklerinde belirtilmiş daha önce hepatotoksite yaptığı etiketi		+2	İlaç özelliklerinde belirtilmiş daha önce hepatotoksite yaptığı etiketi		+2
	İlacın hepatotoksite reaksiyonu saptanmış fakat özelliklerinde etiketlenmemiş		+1	İlacın hepatotoksite reaksiyonu saptanmış fakat özelliklerinde etiketlenmemiş		+1
	Hepatotoksite etkisi bilinmiyor		0	Hepatotoksite etkisi bilinmiyor		0
7.Yeniden maruziyet cevabı						
Pozitif	ALT sadece şüpheli ilaç ile 2 katına çıktı ise		+3	ALP (veya toplam bilirubin) sadece şüpheli ilaç ile 2 katına çıktı ise		+3
Uyumlu	ALT ek başka ilaç varlığında 2 katına çıktı ise		+1	ALP (veya toplam bilirubin) ek başka ilaç varlığında 2 katına çıktı ise		+1
Negatif	ALT artmış ama NUS'ten az ise		-2	ALP (veya toplam bilirubin) artmış ama NUS'ten az ise		-2
Maruz kalınmadı ya da yorumlanamadı	Diğer durumlar		0	Diğer durumlar		0
Grup I: Akut HAV, HBV, HCV, safra tıkanıklığı, alkolizm, iskemik hepatit. Grup II: Otoimmün hepatit, sepsis, kronik hepatit B veya C, primer biliyer siroz veya sklerozan kolanjit gibi altta kalan hastalıkların komplikasyonları, CMV, EBV, herpes virus enfeksiyonu.						

RUCAM'a alternatif olarak Maria ve Victorino ölçeğini (M & V ölçeği) oluşturmuşlar. Bu ölçeğin diğer adı Clinical Diagnostic Scale (CDS) dır (73). M ve V ölçeğinin RUCAM'dan farkı, DILI'ya bağlı extrahepatik bulguları da puanlamaya katmasıdır.

2.1.9 Karaciğer Biyopsisinin DILI Tanısında Yeri

Karaciğer biyopsisi, karaciğer hasarının mekanizmasını ve şiddetini öğrenmek, ortaya çıkabilecek klinik sonuçları tahmin edebilmek adına önemlidir. Biyopsi verileri uygulanacak tedavi kararında da etkilidir. Örneğin, yapılan biyopside ilaca bağlı otoimmün hepatiti destekleyen bulgular saptanmış ise steroid tedavisi ön planda düşünülür. Karaciğer biyopsisi DILI tanı ve tedavisinde şart değildir. DILIN çalışmalarında kayıtlı olan ilk 300 vakada biyopsi yapılma oranı <%50 idi (84). Karaciğer biyopsisi DILI'nın ayırıcı tanısında da rol oynar. Toksik hepatit nedeni ile araştırılan bir hastada otoimmün hepatit şüphesi varsa karaciğer biyopsisi tanıda değerlidir. Otoimmün hepatit immunsupresif tedaviye yanıt verir ve uzun süre steroid tedavisi gerektirmektedir. Bu uzun süreli steroid tedavisinin de riskleri ve yan etkileri vardır (85,86). Otoimmün hepatitte immunsüpresif tedavi kesildiğinde bir müddet sonra nüks görülür. Fakat ilacın yol açtığı otoimmün hepatit benzeri tabloda ilacın kesilmesi ve uygulanan immunsupresif tedavinin sonrasında nüks görülmez.

Tablo 10: DILI'nın histolojik paternleri

Histolojik Patern	Açıklama	Örnek İlaç
Akut Hepatit	Lobuler inflamasyon, portal inflamasyona göre daha ön plandadır. Fibrozis yoktur.	Florokinolonlar; Nitrofurantoin ve Metildopa
Kronik Hepatit	Portal inflamasyona değişen derecelerde lobuler inflamasyon eşlik eder. Kolestaz yoktur. Portal fibrozis derecesi değişkendir.	Nitrofurantoin, Metildopa
Akut Kolestaz	Minimal inflamasyon ile birlikte safranin hepatosellüler ya da kanaliküler birikimi mevcuttur.	Oral kontraseptif, Anabolik steroidler
Kronik Kolestaz	Duktuler profilasyon ya da duktopeni gibi kanal hasarı ile birlikte safra birikimi mevcuttur.	Floksuridin
Kolestatik Hepatit	Hepatik ve kolestatik paternin bir kombinasyonudur.	Amoksisilin-Klavulonat, Florokinolonlar
Granümatöz İnflamasyon	Nekrotizan olmayan epiteloit granülomlar hakimdir.	Fenitoin
Makroveziküler Yağlanma	Büyük yağ vezikülleri (kesecikleri) hepatosit içinde birikerek hücre çekirdeğini bir kenara iter.	Metotreksat, Tamoksifen
Mikroveziküler Yağlanma	Yağ birikimi küçük yağ damlacıkları şeklindedir ve hücre içinde daha homojen bir dağılım gösterir.	Valproik asit, Tetrasiklin
Steatohepatit	Hepatositlerde balonlaşma ile yağlanma, değişken derecelerde inflamasyon ve fibrozis mevcuttur.	Amiodaron, Metotreksat, Tamoksifen
Zonal Nekroz	Karaciğerin asiner ünitesinin 3 zonundan 1'inde koagülatif hepatosit nekrozu vardır. (en sık 3. zonda görülür)	Asetaminofen
Masif ya da Submasif Nekroz	Değişken derecede inflamasyon ile birlikte olan mutli-asiner nekroz mevcuttur.	Izoniazid, Nitrofurantoin, Metildopa
Sinuzoidal Obstrüksiyon Sendromu/Veno-oklüzif Hastalık	Sinuzoidal genişleme ve konjesyon, santral venül oklüzyonu ve perisinuzoidal fibrozis mevcuttur.	Kematoterapötik ilaçlar, kemik iliği naklinde kullanılan ilaçlar

Karaciğer biyopsisi ayrıca prognoz ile ilgili bilgiler de sunabilmektedir. İspanyol DILI ağının yaptığı çalışmalarda elde edilen veriler, karaciğer biyopsisi sonucunda saf hepatosellüler nekrozu olan hastaların prognozlarının, kolestatik veya mikst hasar paternine sahip hastalara göre daha kötü olduğunu ve mortalitelerinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (87). Yapılan birçok çalışmada, biyopside nekrozun varlığının prognozu kötüleştirdiği gösterilmiştir (88,89). Biyopside

saptanan nekrozun derecesi, fibroz evresi, panasiner steatoz, mikroveziküler steatoz, kolanjiolar kolestaz, duktuler reaksiyon, portal venopati ve nötrofillerin varlığının şiddetli DILI göstergesi olduğu çalışmalarda ortaya konulmuştur (88). İdiyosenkratik DILI'nın biyopsisinde, eozinofil ve/veya granulom gibi aşırı duyarlılık tipi reaksiyona ait bulgular görülür. Bu bulguların saptandığı olgularda karaciğer hasarının daha hafif, prognoz daha iyi ve mortalitenin daha düşük olduğu gözlenmiştir (88,90).

2.1.10 Tedavi

DILI tedavisinde ilk adım, bu tabloya neden olduğu düşünülen ilacın kesilmesidir. Geri kalan tedavinin büyük kısmı destekleyici tedaviye dayanır. Hastanın kliniğinin ve laboratuvar değerlerinin uzun bir süre takip edilmesi gerekmektedir. Akut karaciğer yetmezliği kliniğine sahip olan vakalarda (ciddi sarılık, asit, koagulopati, ensefalopati) prognoz daha kötüdür. Bu vakalarda yoğun bakım desteği gereklidir ve hastalar transplantasyon ihtiyacı açısından değerlendirilmelidir.

Hepatotoksisiteye neden olan ilaç kesildikten sonra tedaviye yeniden başlamak için karaciğer fonksiyon testlerinin normale dönmesi beklenmelidir. Tedaviye, kesilen ilacın yerine kullanılabilecek, güvenlik profili daha yüksek bir ilaç mevcut ise onla devam edilmelidir. Örneğin; fenitoin, fenobarbital ve karbamazepinin neden olduğu DILI'da bu ilaçlar kesilmeli ve yerine güvenlik profili yüksek olan yeni antiepileptik ilaçlar başlanmalıdır. Fakat bazen DILI nedeni olan ilaçlar karaciğer fonksiyon testleri düzeldikten sonra yeniden başlanabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda antitüberkuloz ilaçların kesildikten bir süre sonra yeniden başlanmasının yararlı etkilerinin olabileceği gösterilmiştir. Ama bu tüm antitüberkuloz ilaçları için geçerli değildir. Şiddetli DILI tablosu olan olgularda tablo geriledikten sonra pirazinamid yeniden başlanmamalıdır (34,91). Yeniden başlanması düşünülen ilaçlar DILI tablosunun şiddetine göre ya eş zamanlı ya da belirli bir aralık ile başlanabilir.

DILI tablosunun tedavisinde kullanılan ve DILI'ye etkileri üzerinde araştırma yapılmış ya da yapılmakta olan birçok ajan vardır. Bunlardan bazıları; N-asetil

sistein (NAC), ursodeoksikolik asit, L-karnitin, silymarin, S-adenosin metiyonin ve antioksidanlardır (18). N-asetilsisteinin (NAC), asetaminofen kaynaklı hepatotoksisitenin özellikle erken dönemlerinde ekili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. NAC'ın akut karaciğer yetmezliği ve evre I-II hepatik ensefalopati kliniği olan DILI vakalarında mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (92). NAC ile ilgili yapılan bir başka çalışmada, 70 yaş üstü hastalarda antituberkuloz ilaçları ve NAC'ın eş zamanda verilmesi sonucunda karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme olmadığı gözlemlenmiştir (93). Kolestatik tabloda seyreden hastalarda ursadeoksikolik asitin (UDCA) karaciğer hasarına etkileri üzerine araştırmalar yapılmıştır. Bu araştırmalarda, membran stabilize edici özelliği ile hepatositleri ve kolanjiyositleri ilaç metabolitlerinin toksik etkilerine karşı koruduğu gözlemlenmiştir (94). Kolestatik tablodaki hastalarda kullanılabilecek bir diğer ajan ise kolestramindir. Özellikle kolestazi ve buna sekonder gelişen pruritusu olan hastalarda etkinliği gösterilmiştir. Leflunomidin neden olduğu DILI tablosunda kolestraminin etki mekanizması ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Leflunomid'in yarı ömrü uzun olması nedeniyle ilaç kesilse bile metabolitleri enterohepatik siklusa kalmaya devam etmektedir (95). Kolestramin, leflunomidin metabolitlerinin enterohepatik siklusunu etkileyerek hepatotoksisiteyi azaltır. Steroidin kullanılması, kolestazın eşlik ettiği hipersensitivite DILI vakalarında ve kolestatik tip DILI vakalarında olumlu sonuçları birçok çalışmada gösterilmiştir (96). İlaça bağlı otoimmün hepatit tablosu steroide yanıtlıdır ve cevabı idiyopatik otoimmün hepatite göre daha hızlıdır. Başlangıçta 20-40 mg prednizolon başlanıp daha sonra karaciğer fonksiyon testleri normale dönmeye başladığında 6 ay boyunca yavaş yavaş azaltılarak kesilir.

Bazı spesifik ilaçların neden olduğu DILI'da ilaca göre özel tedaviler kullanılmaktadır. Buna örnek olarak Valproat toksisitesi verilebilir. Valproik asitin neden olduğu hepatotoksisitede karnitin kullanılır. Valproik asit, yağ asitlerinin beta-oksidasyonuna etki eder ve karnitinin biyosentezini engeller. Tedavide kullanılan karnitin ise yağ asitlerinin beta-oksidasyonunu arttırarak endojen karnitin sentezininin inhibe olmasını engeller (97). Intravenöz formunun mortaliteyi oral formuna göre daha çok azalttığı gösterilmiştir (98).

2.1.11 Prognoz

DILI vakalarının büyük bir kısmında ilaç kesildikten sonra %100 regresyon gözlenir. Hastanın kliniğinde ikter mevcut ise bu iyileşme süresi 30-40 güne kadar uzayabilir. Ciddi kolestazi olanlarda ise bu süre 1 yıla kadar çıkabilir. Yapılan çalışmalarda elde edilen ortak bilgi hepatosellüler tipin prognozunun, kolestatik ve mikst tipe göre daha kötü olduğudur. Bu çalışmalarda ayrıca, hepatosellüler DILI'nın karaciğer transplantasyonu ihtiyacının, kolestatik DILI'ya göre daha fazla (%6,2'ye karşı %2,9, $p<0,001$) olduğu ve mortalite oranının daha yüksek (%9'a karşı %4, $p<0,001$) olduğu saptanmıştır (15). DILI'da prognoz için kullanılan eski yöntemlerden ilki 1978'de Dr Hyman Zimmerman tarafından geliştirilmiştir ve Hy Kanunu adı verilmiştir. Bu kanuna göre hepatosellüler tip DILI'da bilirubinin $\geq 3 \times \text{NUS}$ olması prognozun kötü olduğunu ve %10'luk mortalite riskini (%5 ila %50 arasında değişir) göstermektedir (16). İlerleyen dönemlerde bu yasa Food and Drug Administration (FDA) tarafından daha objektif olacak şekilde düzenlenmiş ve modifiye Hy Kanunu olarak anılmaya başlanmıştır (17). Modifiye Hy Kanunu'na göre kritik değerler bilirubin $> 2 \times \text{NUS}$ ve AST veya ALT $> 3 \times \text{NUS}$ olarak kabul edilmiş ve birçok araştırma grubu tarafından kullanılmaya başlanmıştır (78,87,99).

Amerikan DILIN tarafından yapılan çalışmalarda, DILI vakalarının %70'inin kliniğinde ikter olduğu, ilacın kesilmesinden sonra vakaların büyük çoğunluğunun iyileştiği gözlemlenmiştir. Vakaların %17'sinde kronik DILI diye adlandırılan; 6 aydan uzun süre devam eden anormal karaciğer fonksiyon testlerinin olduğu klinik tablo geliştiği, %10'unda ise transplantasyon ihtiyacı doğduğu ve/veya mortalitenin meydana geldiği gözlemlenmiştir (15). DILI tablosuna Steven-Johnson Sendromu eşlik ediyorsa mortalite oranının %44'e yükseldiği görülmüştür (15).

2.1.12 Önleme

Birçok hastalıkta olduğu gibi DILI'da da risk faktörlerinin bilinmesi ve erken tanı, tablonun ortaya çıkma sıklığını ve şiddetini azaltmada etkili olmaktadır. DILI tablosunun büyük çoğunluğunu idiyosenkratik DILI oluşturduğundan hangi ilacın, ne zaman ve hangi miktarlarda hepatotoksisiteye yol açabileceği net bilinmemektedir.

Bunun için öncelikle, risk faktörü olan olgularda akılcı ilaç kullanımı benimsenmelidir (100,101).

Semptomların erkenden farkedilmesi ve bu semptomlara neden olan ilaçların kesilmesi şiddetli DILI'nın ortaya çıkmasını engelleyebilir. İlaça başlandıktan sonra karaciğer fonksiyon testlerinin kontrol edilip edilmediği ya da edilmeli ise ne zaman edileceği konusunda ortak bir görüş bulunmamaktadır.

2.2 BİTKİSEL VE DİYET TAKVİYELERİNİN (HDS) İNDÜKLEDİĞİ KARACİĞER HASARI (HILI)

Bitkisel ve diyet takviyeleri (HDS) dünya çapında giderek artan seviyelerde kullanılmaya devam edilmektedir. Buna bağlı olarak da HDS'nin neden olduğu karaciğer hasarı olgularının sayısı hızla artmaktadır. Tıbbi öneri veya kontrol olmaksızın reçetesiz alınırlar. HDS adı altında geçen ürünler; doğal otlar, bitkisel preparatlar, diyeti desteklemek için kullanılan vitaminler, aminoasitler, mineraller, proteinler ve kimyasal olarak sentezlenmiş yasa dışı anabolik steroidleri içerebilen performans artırıcı takviyelerdir (102). Amerika Birleşik Devletleri'nde toplumun %50-70'i ya mevcut olan sağlığını koruma ya da var olan hastalığının tedavisi için bitkisel ve diyet takviyeleri kullanmaktadır (103,104). ABD'de görülen karaciğer hasarı olgularının en sık ikinci nedeninin HDS olarak saptanması, bu konu üzerinde yoğun çalışmaların başlamasına neden olmuştur (78). Amerikan DILIN tarafından yapılan bir çalışmada, 2004-2012 tarihleri arasında kayıt altına alınan vakalar incelenmiştir. Bu çalışmada HILI vakalarının giderek arttığı ve bu tabloya neden olan en yaygın HDS türlerinin vücut geliştirme ve kilo kaybı için kullanılan takviyeler olduğu saptanmıştır (105). Asya ve Afrika'da da HILI vakalarının oranı fazladır. Yapılan çalışmalarda alternatif ya da geleneksel ilaçların kullanım yaygınlığı ve oranlarının benzer olmasına rağmen; HILI vaka oranları, Singapur'da %70 (106), Kore'de %73 (107), Çin'de %18,6 (108), Hindistan'da ise %2,5 (109) olarak saptanmıştır.

HILI'da da DILI gibi öncelikle maddenin kullanımı ile hepatotoksisitenin oluşması arasında bir bağlantı kurulmalı ve ayırıcı tanılar dışlanmalıdır. HDS'nin oluşturduğu hepatotoksisiteyi tahmin etmek ve erken tanı koymakta bazı güçlükler vardır. Bunlardan bir tanesi hepatotoksisitenin oluşması için etken maddenin uzun

süre tüketilmesi ve bunun sonucunda hepatotoksisiteye neden olabilecek metabolitlerin birikmesini ifade eden kümülatif hasar tablosudur. Bir diğeri ise bitkisel ürünlerin konsantrasyon, saflık ve hepatotoksisite yapıcı güçlerinin; hasat şartlarında, oluşumundaki formulasyonda ve etken maddelerde meydana gelebilecek değişiklikler ile zamanla değişebilir olmasıdır (110-114). DILI’da ilacın kesilmesi ile karaciğer testlerinin gerilemesi gibi tanıyı destekleyen bulgular bitkisel ürünlerde gösterilemez. Çünkü bitkisel ürünlerin verdiği zarar kroniktir, etken madde kesilse bile hepatotoksisite devam eder (110). DILI’ya neden olduğu bilinen reçeteli ilaçların bir daha kullanılması çok olası değildir. Fakat bitkisel ürünlerin çoklu birleşimi ve içeriğinin bilinmemesi ya da incelenmemesi nedeni ile hepatotoksisitenin tekrarlaması olasıdır.

Çoğu HDS hepatosellüler tipte karaciğer hasarına neden olur; serum aminotransferazlar yükselir, alkalın fosfataz ise minimal yükselir ya da yükselmez. Bazı anabolik steroid içerikli vücut geliştirme ürünlerinin neden olduğu hepatotoksik hasarın, başta kolestatik tipte olduğu ve uzamış sarılık ile ortaya çıktığı gözlemlenmiştir (115-117). Anabolik steroid ilişkili hepatotoksisitede biyopsi yapıldığında tipik karaciğer histolojisi görülür. Bu karaciğer histolojisinde minimal hepatosit nekrozu ve inflamasyonu mevcut olup daha çok kanaliküler kolestaz hakimiyeti vardır. HILI’da immunoalerjik ve otoimmün özellikler nadir görülür. Genelde HDS hepatotoksisitesinin ortaya çıkma süresi 1-4 ay, düzelme süresi ise 1-2 aydır. HILI’da tanıya yardımcı olarak RUCAM ve uzman görüşü kullanılabilir.

Tüm dünyanın en önemli sorunu haline gelen obezite için çeşitli bitkisel ürünler öne sürülmüş; fakat birçoğu ciddi hepatotoksik olması ve diğer yan etkilerinden ötürü piyasadan toplatılmıştır. Bunlardan biri “OxyELITE” dır. Neden olduğu hepatotoksisite şiddetli ve mortal seyrettiğinden FDA tarafından 2013 yılında satışı yasaklanmıştır (118). Bir diğeri olan “hidroksicut”; bazal metabolizmayı uyarıp lipolitik etkisi ile kilo kaybına yol açtığı için kullanılmış ve neden olduğu şiddetli hepatotoksisite, karaciğer yetmezliği nedeni ile yasaklanmıştır (119).

Sonuç olarak karaciğer hasarı kliniği olan her olguda bitkisel ürün ve diyet takviyesi kullanımı da mutlaka sorgulanmalı, insanlar bu ürünlerin şiddetli karaciğer

hasarına hatta ölüme neden olabileceği konusunda bilgilendirilmeli ve bu ürünler ile ilgili çalışmalar sıklaştırılıp, yasal düzenlemeler getirilmelidir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda "Toksik Karaciğer Hastalığı" tanısı alan hastalar üzerinde retrospektif olarak yapıldı.

3.1 Etik kurul izni

Bu tez çalışması, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı ile yapıldı (Karar No:0415 ve Tarih:21.10.2021). Etik kurul onayı Ek-1'de belirtilmiştir.

3.2 Hasta Verileri

Çalışmada 2006-2019 yılları arasında Gastroenteroloji Servisinde yatan ve Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran hastalar incelendi. Bu hastaların geliş şikayetleri, anamnezleri, laboratuvar bulguları, görüntülemeleri, günlük gözlem notları ve epikrizleri hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden tarandı. Verileri eksik olan ve arşivde dosyası olmayan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların; yatış-çıkış tarihleri, yaş, cinsiyet, komorbidite, başvuru şikayetleri, etiyoloji, beyaz küre sayısı (WBC), eosinofil, eosinofil yüzdesi, trombosit (PLT), kan üre azotu (BUN), kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), laktat dehidrojenaz (LDH), total bilirubin, direkt bilirubin, total protein, albümin, globülin, alfa-fetoprotein (AFP), protrombin zamanı (PT), uluslararası düzeltme oranı (INR), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT), karaciğer biyopsisi yapılma durumu, karaciğer biyopsisi yapılan hastaların biyopsi bulguları, hastalara uygulanan tedaviler (n-asetilsistein, ursadeoksikolik asit (UDCA), steroid), hastaların tedavi sonrası durumları (karaciğer transplantasyonu-sağ kalım-exitus) incelenip kayıt altına alındı.

Çoklu ilaç kullanımı olan hastalarda toksisiteye neden olan esas etkeni saptamak için LiverTox (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>) internet adresinden hepatotoksisite paternleri karşılaştırıldı.

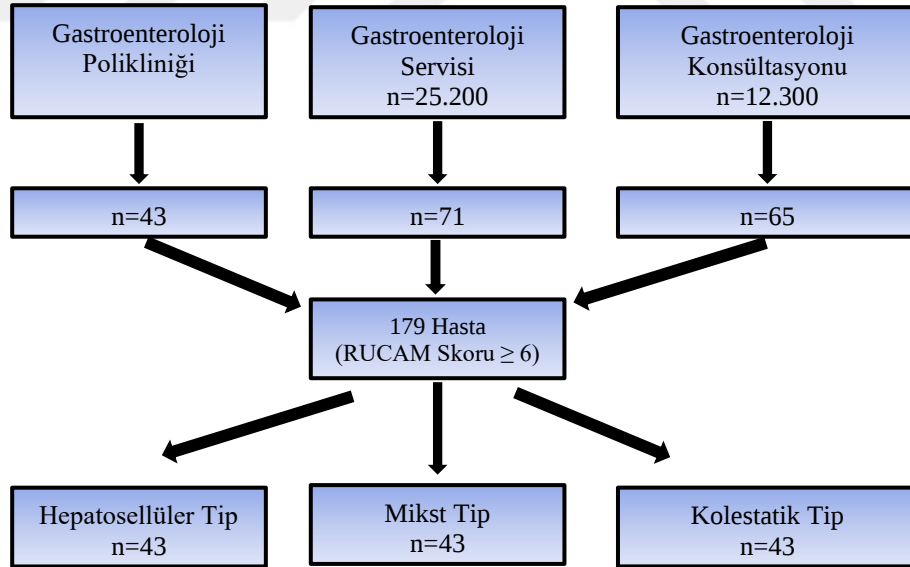
3.2.1 Dahil edilme kriterleri

- 18 üstü ve 80 yaş altı hastalar,
- RUCAM sınıflamasına göre yüksek olasılıklı ve olası vakalar (RUCAM skoru 6 ve üstü olan vakalar)
- ALT/AST 3 kat ve üzeri veya ALP 2 kat üzeri olan vakalar.

3.2.2 Dışlama kriterleri

- 18 yaş altı ve 80 yaş üstü hastalar,
- RUCAM sınıflamasına göre mümkün, olası değil, tanı dışlanan vakalar (RUCAM skoru 5 ve daha küçük olan vakalar),
- Öyküde alkol, mantar, bitkisel ürün veya diyet takviyeleri kullanımı olan vakalar,
- Verileri eksik olan ve arşivde dosyası olmayan vakalar.

Şekil 5: Çalışmadaki hasta tablosu



3.3 Metot

Bu çalışmada, 2006-2019 yılları arasında Gastroenteroloji Servisinde yatan ve Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran hastalar incelendi. Hastaların öykülerinde komorbiditeleri, kullandıkları ilaçlar, bu ilaçları ne kadar süre ve miktarda kullandıkları, en son aldıkları tarihler incelendi. Öyküsünde alkol, mantar, bitkisel ürün veya diyet takviyeleri kullanımı olan, ilaç anamnezi kuşkulu olanlar hastalar dışlandı. Çoklu ilaç kullanımı olan hastalarda, toksik etkili olan ilaçlardan en son kullanılan ve LiverTox' ta toksik potens açısından en riskli olan ilaç DILI etkeni olarak kabul edildi. RUCAM sınıflamasına göre yüksek olasılıklı ve olası (RUCAM skoru 6 ve üstü olan vakalar) olan vakalar çalışmaya dahil edildi. RUCAM puanı 5 ve altı olan; mümkün, olası değil ve tanı dışlanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. RUCAM sınıflaması için ALP değerine sistemden erişilemeyen hastaların bilirubin değerleri kullanıldı. Her hastaya USG yapıldı.

ALT değeri ≥ 3 *(NÜS ALT değeri) ya da ALP değeri ≥ 2 *(NÜS ALP değeri) olan hastalar çalışmaya dahil edildi. DILI olguları R değeri ((ALT/NÜS ALT) : (ALP/NÜS ALP)) kullanılarak karaciğer hasar paternine göre sınıflandırıldı (52).

1.Hepatosellüler tip DILI: hastanın ALT değeri ≥ 3 *(NÜS ALT değeri) ve R değerinin ≥ 5 olması

2.Kolestatik tip DILI: hastanın ALP değeri ≥ 2 *(NÜS ALP değeri) ve R değerinin ≤ 2 olması

3.Mikst tip DILI: hastanın ALT değeri > 3 *(NÜS ALT değeri) ve ALP değeri > 2 *(NÜS ALP değeri) ve R değerinin 2 ila 5 arasında olması

Dahil edilen vakalar öncelikle etiyolojilerine göre antibiyotikler (antiparaziter, antibakteriyal, antifungal), antiepileptikler, antihiperlipidemikler, antipsikotikler, antitiroid ilaçlar, antitüberkuloz ilaçlar, immunsupresifler, kemoterapotikler, non steroid antienflamatuar ilaçlar (NSAII), parasetamol, hormon ve diğerleri olarak gruplandırıldı.

Tanısı kuşkulu olan hastalara karaciğer biyopsisi yapıldı. Hastaların büyük bir kısmına n-asetilsistein verildi. Karaciğer enzimleri veya bilirubini düşmeyen

hastalara 32-48 mg prednizolon verildi. Takiplerde INR 1,7 üzerine çıkan hastalar nakil merkezine yönlendirildi. Çalışma sonunda sağ kalım oranları incelendi. Sağ kalım eğrileri için tüm hastaların ve malignitesi olmayan hastaların verileri değerlendirildi. Beş yıldan daha uzun süre önce malignitesi olan hastalar, malignitesi olmayan veya remisyonda grubunda değerlendirildi.

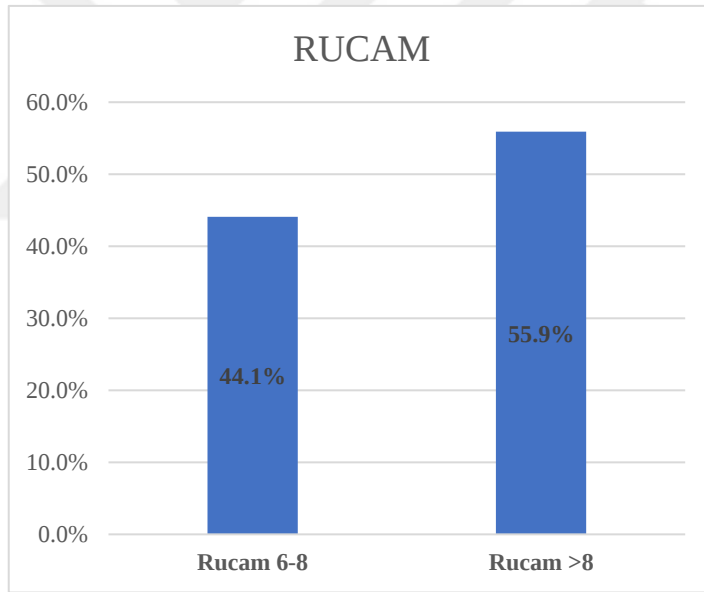
3.4 İstatiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesi Statistical Package for Social Science (SPSS) versiyon 26 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, ortanca şeklinde özetlenmiştir. Normal dağılıma uyan veriler ortalama ve standart sapma, uymayanlar ortanca ve minimum ve maksimum değerleri ile verildi. İstatistiksel değerlendirmede kategorik verilere sahip iki grubun karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi ve Spearman Rank korelasyon katsayısı kullanıldı. Sayısal verilere sahip iki grubun karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlar için Student's t Test, uymayanlar için Mann Whitney-U testi kullanıldı. İki'den fazla grubun karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan parametrik veriler için ANOVA testi, nonparametrik veriler için Kruskal Wallis-H testi kullanıldı. Sağ kalımın değerlendirilmesi için Kaplan Meier analizi yapıldı. Karaciğer nakli ve ölüm için risk faktörlerinin belirlenmesinde Cox-Regresyon analizi yapıldı. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

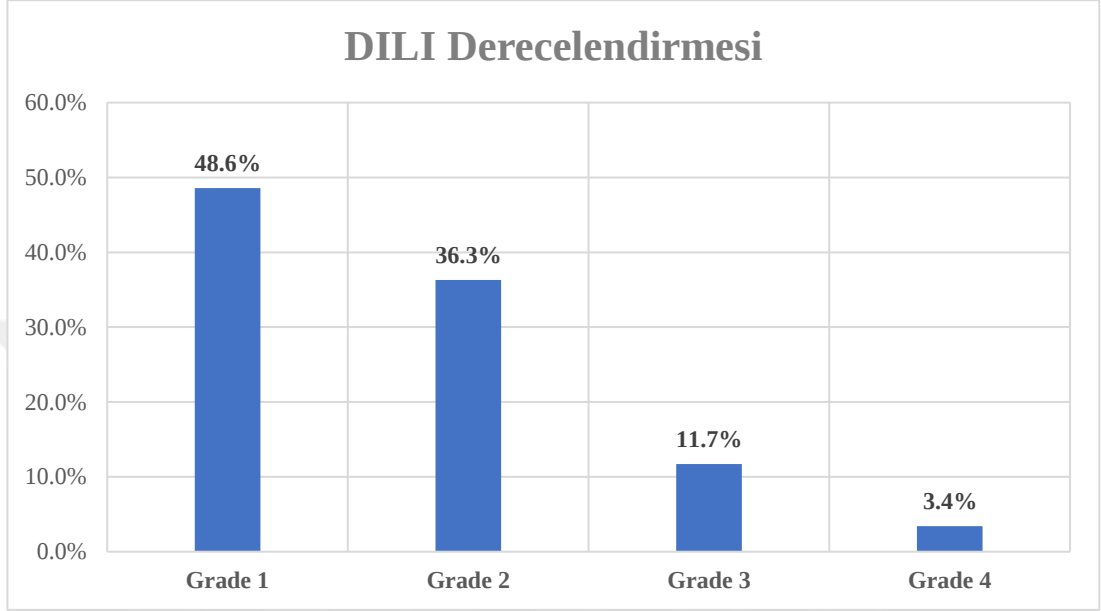
Çalışmada 2006-2019 yılları arasında gastroenteroloji servisinde yatan ve gastroenteroloji polikliniğine başvuran 179 hasta değerlendirildi. Hastaların %39,7'si (n:71) gastroenteroloji servisinde yatmakta iken, %36,3'ü (n:65) başka serviste yatıp gastroenteroloji kliniğine konsültasyon istenen ve %24,0 (n:43) hasta ise gastroenteroloji polikliniğine başvuru sırasında toksik karaciğer hastalığı tanısı almıştı. Hastaların yaş ortalaması $49,0 \pm 16,1$ yıldır (median 49, min-max 16-83 yıl) ve %60,9'u (n:109) kadın, %39,1'i (n:70) erkekti.

Çalışmaya RUCAM skorlamasına göre yüksek olasılıklı (RUCAM puanı >8) ve olası (RUCAM puanı 6-8) hastalar alındı. Bu hastaların %55,9'u (n:100) yüksek olasılıklı, %44,1'i (n:79) ise olası hastalardı.



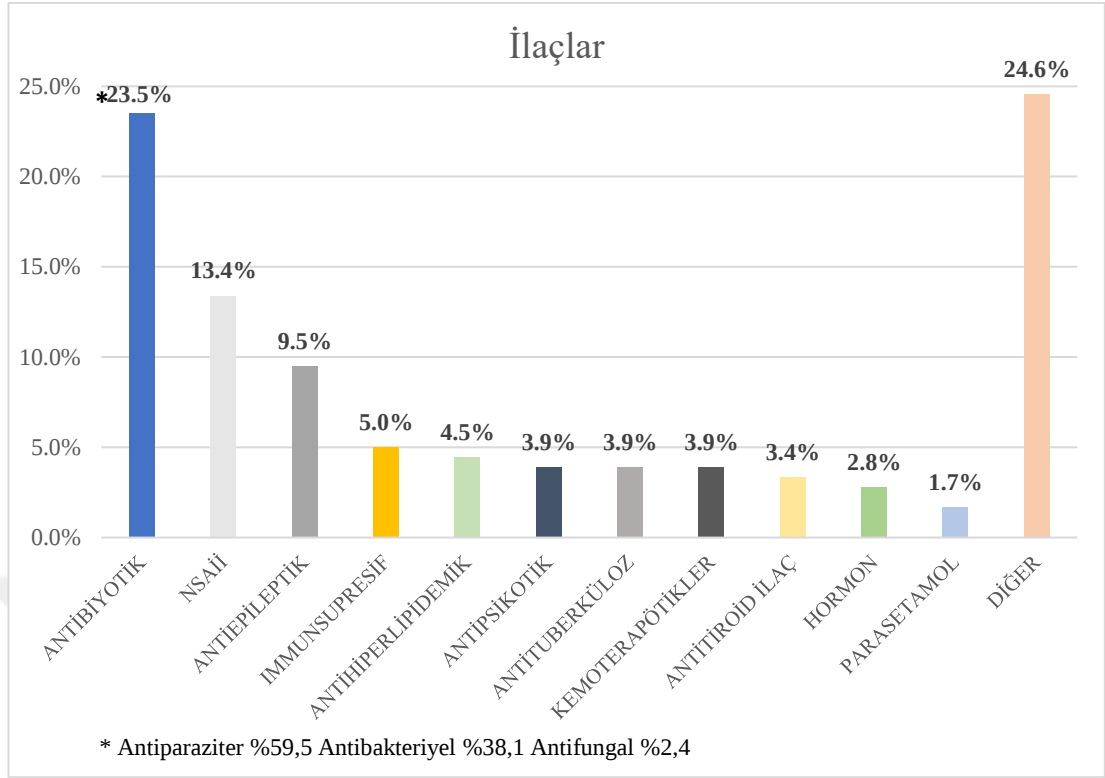
Grafik 1: Hastaların RUCAM puanına göre dağılımı

Çalışmada hastalar, Uluslararası DILIN Çalışma Grubunun yaptığı hastalık şiddetine göre sınıflandırıldığında; 179 hastanın %48,6'sı (n:87) Grade-1 (hafif), %36,3'ü (n:65) Grade-2 (orta), %11,7'si (n:21) Grade-3 (şiddetli) ve %3,4'ü (n:6) Grade-4 (ölümcül/trasplantasyon) olarak saptandı.



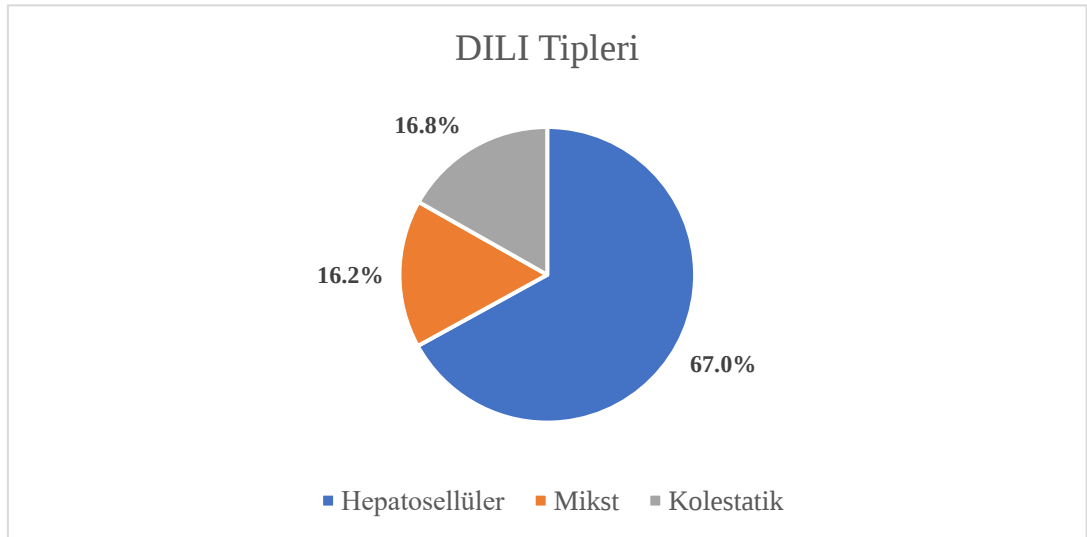
Grafik 2: Uluslararası DILIN Çalışma Grubuna göre hastaların sınıflandırılması

Hastaların etiyolojisine bakıldığında, en sık neden olan ilaç grubunun antibiyotikler (%23,5 (n:42)) olduğu saptandı. Antibiyotikler içinde ise sıklık sıralaması antiparaziter ilaçlar (%59,5 (n:25)), antibakteriyel ilaçlar (%38,1 (n:16)), antifungal ilaçlar (%2,4 (n:1)) şeklindeydi. Diğer nedenlerin sıklık sıralaması NSAİİ'ler (%13,4 (n:24)), antiepileptik ilaçlar (%9,5 (n:17)), immünsüpresifler (%5,0 (n:9)), antihiperlipidemik ilaçlar (%4,5 (n:8)), antipsikotikler (%3,9 (n:7)), antitüberkuloz ilaçlar (%3,9 (n:7)), kemoterapötikler (%3,9 (n:7)), antitiroid ilaçlar (%3,4 (n:6)), hormonlar (%2,8 (n:5)), parasetamol (%1,7 (n:3)) ve diğerleri (%24,6 (n:44)) şeklindeydi.



Grafik 3: DILI etiyojisi

Hastalar karaciğer hasar paternine göre (R indeksi) sınıflandırıldığında; %67,0'si (n:120) hepatosellüler tipte, %16,2'si (n:29) mikst tipte ve %16,8'i (n:30) kolestatik tipte toksik hepatit olarak saptandı.



Grafik 4: Karaciğer hasar paternine göre DILI tipleri

Hastaların yaş ortalaması karaciğer hasar paternlerine göre; hepatosellüler tipte 46,4±15,4, mikst tipte 51,9±16,8 ve kolestatik tipte 56,6±15,5 yılı. Kadın erkek dağılımı ise hepatosellüler tipte %63,3 (n:76) kadın, %36,7 (n:44) erkek, mikst tipte %51,7 (n:15) kadın, %48,3 (n:14) erkek ve kolestatik tipte %60,0 (n:18) kadın, %40,0 (n:12) erkekti.

Karaciğer hasar paternine göre DILI tiplerinin yaş, cinsiyet, laboratuvar değerlerinin istatistiksel analizine bakıldığında; WBC, EOS, EOS (%), kreatinin, LDH, protein, globulin, AFP ve PT değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. PLT ve albümin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Yaş ve BUN değerinde yüksek düzeyde anlamlı fark saptandı. AST, ALT, ALP, GGT, Total bilirubin ve Direkt bilirubinde ise çok yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

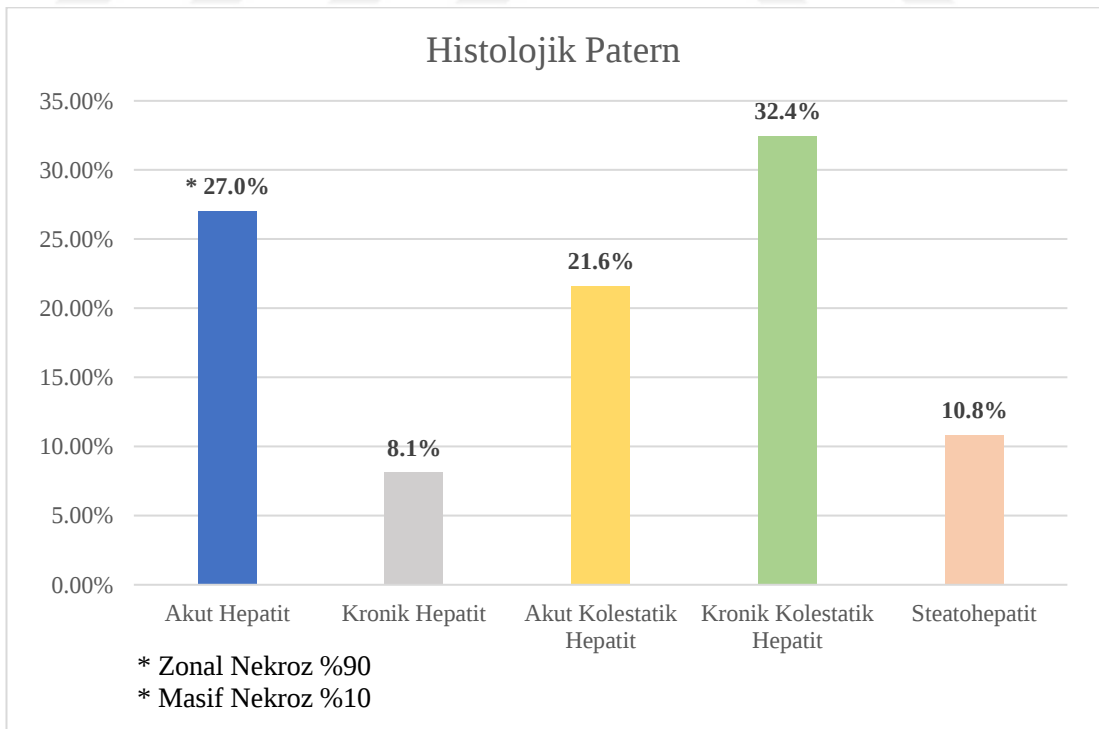
Tablo 11: Karaciğer hasar paternine göre DILI tiplerinin yaş, cinsiyet ve laboratuvar bulgularının istatistiksel analizi

Özellikler	Hepatosellüler n=120	Mikst n=29	Kolestatik n=30	P
Yaş	46.4±15.4	51.9±16.8	56.6±15.5	0,004
Cinsiyet (K/E)	76/44	15/14	18/12	0,405
WBC	7.9±4.8	8.3±3.3	9.0±4.4	0,524
EOS	0.1±0.1	0.3±0.7	0.3±0.9	0,148
EOS(%)	2.2±2.0	3.2±4.2	2.8±5.7	0,281
PLT	261409±95965	291321±84454	314172±119829	0,025
BUN	13.3±8.2	17.3±9.7	18.8±9.6	0,003
Kreatinin	0.8±0.3	0.9±0.5	0.8±0.3	0,138
AST	784±593	292±205	245±314	<0.001
ALT	1028±653	401±226	210±211	<0.001
ALP	161±77	288±136	539±483	<0.001
GGT	241±214	379±273	643±716	<0.001
LDH	435±294	330±179	388±618	0,448
T Bil	6.6±8.0	3.7±4.7	12.0±10.8	0,001
D Bil	4.4±5.7	2.6±3.6	8.9±8.2	<0.001
Protein	6.6±0.8	6.7±0.9	6.3±1.1	0,234
Albumin	3.7±0.6	3.7±0.7	3.4±0.8	0,047
Globulin	2.9±0.6	3.0±0.8	3.0±0.7	0,811
AFP	42.8±71.0	8.0±9.0	2.8±1.9	0,210
PT	17.4±32.1	13.0±4.1	13.3±2.6	0,655
RUCAM	9 (7-10)	8 (5-9)	7 (6-9)	<0.001

Hastalarımızın 2'sinde (%1,1) hipersensitivite reaksiyonu gelişti. Bunlardan 1'i kolestatik tipte, diğeri ise mikst tipteydi.

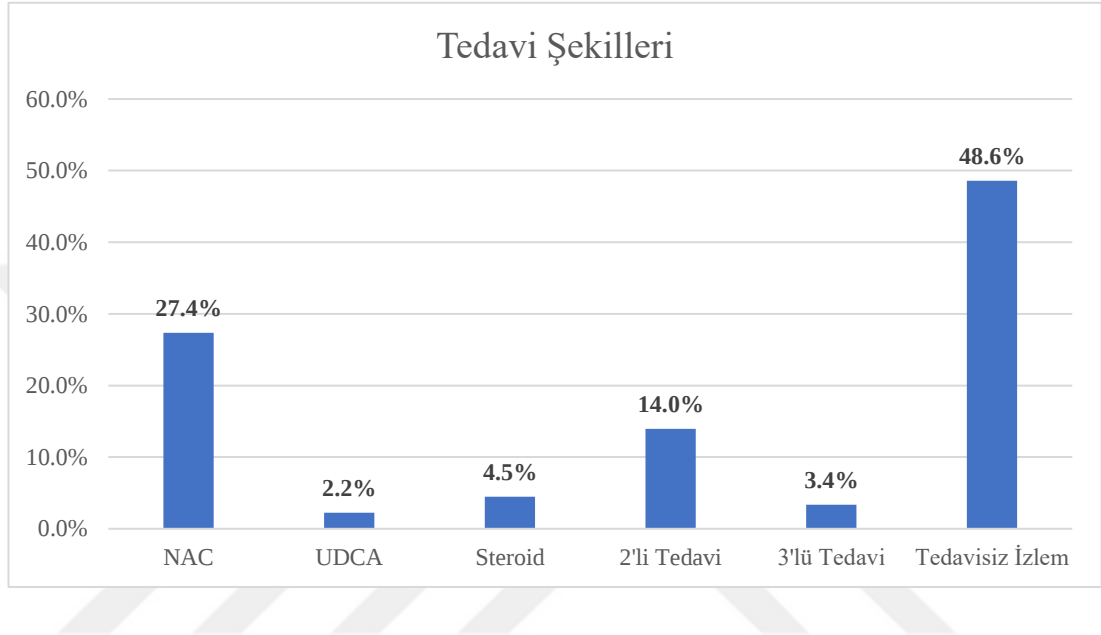
Çalışmadaki 179 hastanın 52'sinin (%29,1) toksik hepatit tanısı aldığıında bilinen herhangi bir kronik hastalık öyküsü bulunmamaktaydı. Tanı anında 2 hastada (%1,1) Gilbert Sendromu, 2 hastada (%1,1) kronik HBV ve 2 hastada (%1,1) kronik HCV öyküsüne rastlandı. 16 hastada (%8,9) tanı anında malignite öyküsü bulunurken, 5 hastada (%2,8) tanıdan sonra malignite gelişti.

Tanısı kuşkulu olan 37 hastaya (%20,7) ileri inceleme amaçlı karaciğer biyopsisi yapıldı. Biyopsi yapılan hastaların karaciğer paternlerine bakıldığında; %54,1'i (n:20) hepatosellüler tipte, %13,5'i (n:5) mikst tipte, %32,4'ü (n:12) kolestatik tipte saptandı. Bu hastaların biyopsisinde saptanan histolojik patern dağılımları %27,0 (n:10) akut hepatit, %8,1 (n:3) kronik hepatit, %21,6 (n:8) akut kolestatik hepatit, %32,4 (n:12) kronik kolestatik hepatit ve %10,8 (n:4) steatohepatit şeklindeydi. Akut hepatit paternine sahip olanların %90,0'ı (n:9) i zonal nekroz, %10,0'ı (n:1) ise masif nekroz içermektedir.



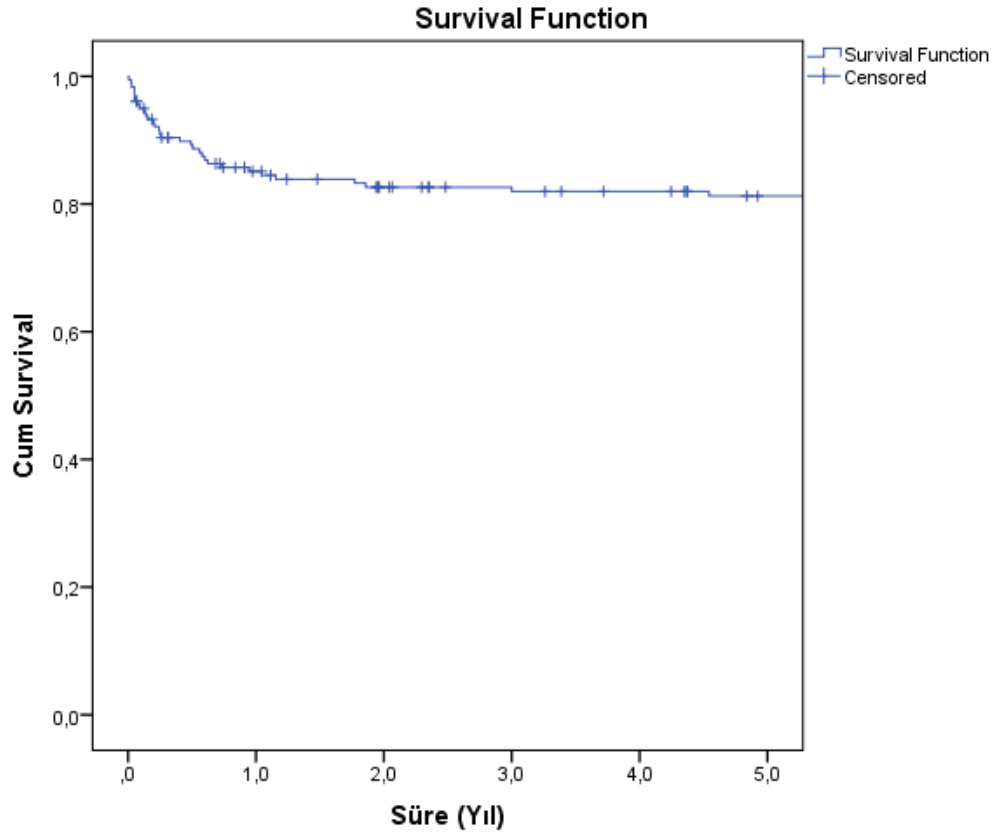
Grafik 5: Histolojik patern dağılımları

Hastalara uygulanan tedavilere bakıldığında %27,4'ü (n:49) sadece NAC tedavisi, %2,2'si (n:4) sadece UDCA tedavisi, %4,5'i (n:8) sadece steroid tedavisi, %14,0'ı (n:25) farklı kombinasyonlarda olmak üzere 2'li tedavi, %3,4'ü (n:6) 3'lü tedavi almış, %48,6'sı (n:87) hasta ise tedavisiz izlenmiştir.



Grafik 6: DILI vakalarında uygulanan tedavi çeşitleri

Food and Drug Administration (FDA) tarafından düzenlenen modifiye Hy Kanunu'na göre 76 hastanın (%42,5) prognozu kötü ve mortalite riski %10 saptandı. Hastalardan 3'ü (%1,7) toksik hepatit nedeni karaciğer nakline gitti. 1'inde (%0,6) ise toksik hepatite bağlı kronik karaciğer hastalığı gelişti. Sağ kalıma bakıldığında, %22,9'u (n:41) hayatını kaybetti. Bunlardan %7,3'ü (n:3) toksik hepatit nedeni ile hayatını kaybetti.



Grafik 7: DILI vakalarında sağ kalım grafiği (Exitus ve Karaciğer Nakil)

Çalışmamızda genel sağ kalıma bakıldığında, 1. yıl sağ kalım %85,1 ve 5. yıl sağ kalım %81,2 olarak saptandı.

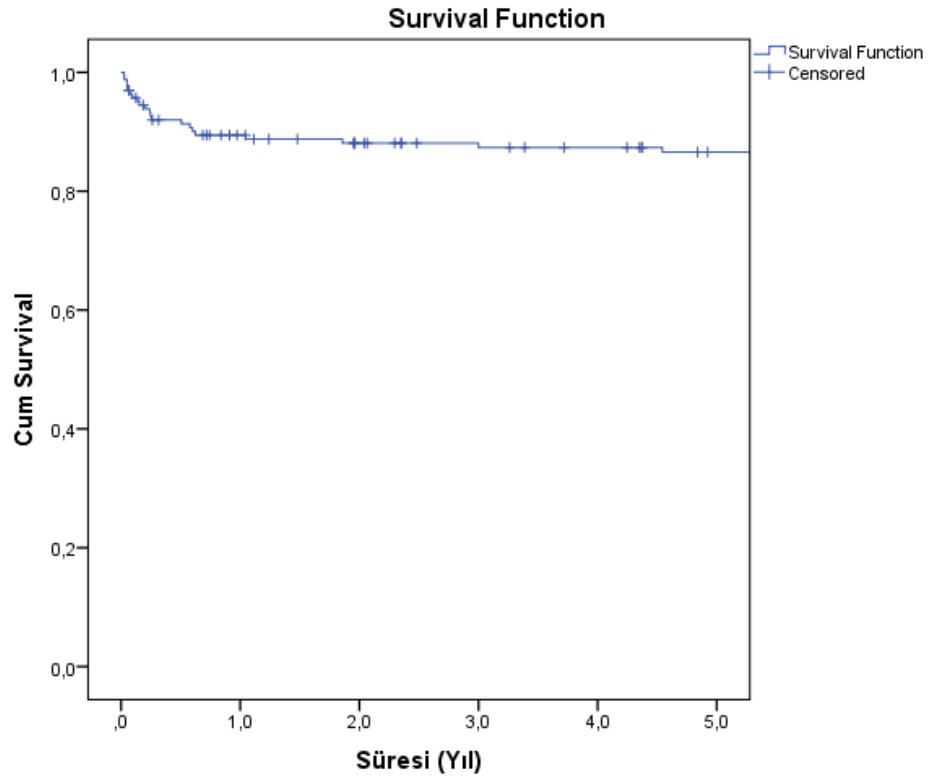
Tablo 12: Cox Regresyon Univariete Analizi (Exitus ve Karaciğer Nakil)

	B	SE	Wald	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
						Lower	Upper
Yaş	0,053	0,010	26,152	0,000	1,054	1,033	1,076
WBC	0,060	0,020	9,245	0,002	1,062	1,022	1,104
Bun	0,069	0,011	39,968	0,000	1,071	1,049	1,094
Kreatinin	0,645	0,284	5,171	0,023	1,906	1,093	3,323
ALT	-0,001	0,000	6,906	0,009	0,999	0,998	1,000
GGT	0,001	0,000	7,875	0,005	1,001	1,000	1,001
LDH	0,001	0,000	7,913	0,005	1,001	1,000	1,001
Albumin	-1,066	0,244	19,056	0,000	0,345	0,214	0,556
Malignite varlığı	1,915	0,358	28,676	0,000	6,789	3,368	13,686

Tablo 13: Cox Regresyon Multivariete Analizi (Exitus ve Karaciğer Nakil)

	B	SE	Wald	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
						Lower	Upper
Yaş	0,047	0,017	8,246	0,004	1,049	1,015	1,083
WBC	0,059	0,030	3,789	0,052	1,061	1,000	1,125
Bun	0,039	0,020	3,806	0,051	1,040	1,000	1,081
LDH	0,001	0,000	10,071	0,002	1,001	1,000	1,001
Albumin	- 0,514	0,294	3,055	0,080	0,598	0,336	1,064
Malignite varlığı	1,143	0,496	5,299	0,021	3,135	1,185	8,294

Çalışmamızda tüm hastaların Cox Regresyon Multivariete Analizine bakıldığında yaş, LDH ve malignite varlığı exitus ve karaciğer nakli için bağımsız değişken olarak saptandı. Malignite varlığının, exitus ve karaciğer nakli riskini 3 kat arttırdığı gözlemlendi. WBC, BUN ve albüminin p değeri düşük olup yeterli anlamlılığa ulaşamadığı görüldü, bağımsız değişken olarak kabul edilmedi.



Grafik 8: Malignitesi olmayan hastaların sağ kalım grafiği

Çalışmamızda malignitesi olmayan hastaların sağ kalımına bakıldığında, 1. yıl sağ kalım %95,5 ve 5. yıl sağ kalım %86,6 olarak saptandı.

Tablo 14: Malignitesi olmayan hastaların Cox Regresyon Univariete Analizi (Exitus ve Karaciğer Nakil)

	B	SE	Wald	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
						Lower	Upper
Yaş	0,065	0,012	28,113	0,000	1,067	1,042	1,094
WBC	0,064	0,022	8,440	0,004	1,066	1,021	1,112
PLT	0,000	0,000	1,757	0,185	1,000	1,000	1,000
Bun	0,060	0,013	20,799	0,000	1,062	1,035	1,089
Kreatinin	0,624	0,322	3,743	0,053	1,866	0,992	3,512
ALT	-0,001	0,000	3,466	0,063	0,999	0,999	1,000
GGT	0,001	0,000	4,886	0,027	1,001	1,000	1,001
LDH	0,001	0,000	6,888	0,009	1,001	1,000	1,002
Albumin	-1,027	0,287	12,753	0,000	0,358	0,204	0,629

Tablo 15: Malignitesi olmayan hastaların Cox Regresyon multivariete Analizi (Exitus ve Karaciğer Nakil)

	B	SE	Wald	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
						Lower	Upper
Yaş	0,062	0,018	12,176	0,000	1,064	1,028	1,102
WBC	0,085	0,031	7,258	0,007	1,088	1,023	1,157
LDH	0,001	0,000	15,369	0,000	1,001	1,001	1,002
Albumin	-0,824	0,384	4,607	0,032	0,439	0,207	0,931

Çalışmamızda malignitesi olmayan hastaların Cox Regresyon Multivariete Analizine bakıldığında yaş, WBC, LDH ve albümin exitus ve karaciğer nakli için bağımsız değişken olarak saptandı.

5. TARTIŞMA

Toksik hepatit herhangi bir ilacın ya da kimyasalın yol açtığı karaciğer hasar tablosudur. Klinik spektrumu oldukça geniştir. Hafif biyokimyasal anormalliklerin saptandığı asemptomatik hastalardan başlayıp, akut karaciğer yetmezliği gelişen hastalara kadar uzanır. Sayılarının 1100'e kadar ulaştığı saptanan reçeteli-reçetesiz satılan birçok ilaç, bitkisel ürün ve doğal toksinler çeşitli mekanizmalar ile toksik hepatit tablosuna yol açabilmektedir (9,19,120). Literatüre bakıldığında toksik hepatitle ilgili çalışmaların büyük bir kısmının ilacın indüklediği karaciğer hasarı (DILI) üzerine olduğu görülmektedir (9).

Toksik hepatitin kesin tanı kriterleri ve kendine özgü tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Erken tanı ve tedavi ile morbidite ve mortalitesinin engellenmesi için geniş çaplı birçok klinik araştırma mevcuttur. Çalışmamızda 2006-2019 yılları arasında toksik hepatit tanısı konulan 179 hastanın demografik özellikleri, etiyolojileri, laboratuvar değerleri ve klinik sonuçları incelendi.

Çalışmadaki olguların demografik özellikleri değerlendirildiğinde 179 hastanın %60,9'unun kadın, %39,1'inin erkek olduğu görüldü. Karaciğer hasar paternine göre cinsiyet oranları ise hepatosellüler paternde %63,3 kadın, %36,7 erkek, mikst paternde %51,7 kadın, %48,3 erkek, kolestatik paternde ise %60,0 kadın, %40,0 erkek olarak saptandı. Literatüre bakıldığında Chetan R. ve ark. 2014-2015 yıllarında yaptığı çalışmada cinsiyet oranının %50 kadın, %50 erkek olduğu, karaciğer hasar paternine göre cinsiyet oranlarının ise hepatosellüler paternde %58,5 kadın, %41,5 erkek, mikst paternde %41,4 kadın, %58,6 erkek, kolestatik paternde de %41,6 kadın, %58,4 erkek olduğu görüldü (121). Bjornsson ve Olyson (99) tarafından yapılan çalışmada bu oranının %58 kadın, %42 erkek olduğu ve çalışmamızdaki oranlar ile benzer seyrettiği görüldü. Abid A. ve ark. 2010-2016 yılında yaptığı çalışmada ise bu oranın %42,4 kadın, %57,6 erkek olduğu gözlemlendi (122). Literatürdeki çalışmalarda ve çalışmamızda kadınların DILI'ya daha yatkın olduğu gözlemlenmiştir; fakat genel bir risk faktörü olarak DILI'da cinsiyetin rolü henüz belirsizdir (136). Hastaların median yaşı $49,0 \pm 16,1$ yıl olarak saptandı. Karaciğer hasar paternine göre hastaların median yaşı hepatosellüler paternde 42 yıl, mikst paternde 52 yıl, kolestatik paternde ise 57 yıl olarak saptandı. Chetan R. ve

ark. 2014-2015 yılında yaptığı çalışmada hastaların median yaşı 40 yıl (min 13, max 76) olarak görüldü. Bu çalışmada hastaların karaciğer hasar paternine göre median yaşları ise hepatosellüler paternde 38 yıl, mikst paternde 41 yıl, kolestatik paternde ise 40 yıl olarak saptandı (121). Ghabril ve ark. çalışmasında, yaşı 18-65 yaş arasında olan hastaların oranının %74 olduğu görüldü (123). Bjornsson ve Olyson, yaptıkları çalışmalarda ileri yaştan DILI için bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (15,124). Bunun nedeni muhtemelen yaşlılarda çoklu ilaç kullanımı, ilaç dozlarının yüksek, tedavi sürelerinin uzun olması ve bozulmuş ilaç klirensi ile ilişkilidir (26,56,57,136). Çalışmamız literatürde yer alan gençlerde daha çok hepatosellüler tip DILI, yaşlılarda ise kolestatik tip DILI görüldüğü bilgisini destekler niteliktedir (136).

Ahmad J. ve ark. yaptığı çalışmada RUCAM skorlamasına göre olgular; %16,6 yüksek olasılıklı, %41,1 olası, %21,4 mümkün, %14,8 olası değil ve %6,1 tanı dışlanır şeklindeydi (125). Chetan R. ve ark. 2014-2015 yılında yaptığı çalışmaya RUCAM skorlamasına göre yüksek olasılıklı, olası ve mümkün olan vakaları dahil etmiş ve bu vakaların oranlarını %18,3 yüksek olasılıklı, %76,8 olası, %4,9 mümkün şeklinde bildirmiştir (121). Abid A. ve ark. da 2010-2016 yılında yaptığı çalışmaya RUCAM skorlamasına göre yüksek olasılıklı, olası ve mümkün olan vakaları almıştır. Bu vakaların oranlarını ise %30,1 yüksek olasılıklı, %62,5 olası, %7,4 mümkün şeklinde bildirmiştir (122). Çalışmamıza RUCAM skorlamasına göre yüksek olasılıklı ve olası vakalar alındı; bunların %55,9'u (n:100) yüksek olasılıklı, %44,1'i (n:79) olası vakalardı. Çalışmamızda bu oranların literatürdekilerden farklı olmasının nedeni, RUCAM skoruna göre sınırlı hasta grubu dahil etmemiz olduğu düşünüldü.

Uluslararası DILIN Çalışma Grubunun yaptığı hastalık şiddetine göre sınıflandırmada, hastalarımızın %48,6'sı (n:87) Grade-1 (hafif), %36,3'ü (n:65) Grade-2 (orta), %11,7'si (n:21) Grade-3 (şiddetli) ve %3,4'ü (n:6) Grade-4 (ölümcül/trasplantasyon) olarak saptandı. Ahmad J. ve ark. yaptığı çalışmada bu oranlar; %24,8 Grade-1 (hafif), %49,6 Grade-2 (orta), %18,7 Grade-3 (şiddetli) ve %6,9 Grade-4 (ölümcül/trasplantasyon) şeklinde görüldü (125). Chetan R. ve ark. 2014-2015 yılında yaptığı çalışmada; %41,5 Grade-1 (hafif), %20,7 Grade-2 (orta), %37,8 Grade-3 (şiddetli)/Grade-4 (ölümcül/trasplantasyon) olarak saptanmıştır (121). Abid A. ve ark. 2010-2016 yılında yaptığı çalışmada ise %44,2 Grade-1

(hafif), %16,9 Grade-2 (orta), %13,9 Grade-3 (şiddetli), %25,1 Grade-4 (ölümcül/trasplantasyon) olarak saptandığı görüldü (122). Çalışmalarda saptanan bu oranların değişken olmasının nedeninin; ülkelere göre hastaların demografik özelliklerinin, etnik kökenlerinin ve DILI'ya neden olan etken maddelerin farklı olması olduğu düşünüldü.

Toksik hepatit sınıflamasında “Councils for International Organizations of Medical Sciences” tarafından hastaların ALT ve ALP değerleri göz önüne alınarak oluşturulan, karaciğer hasar paternini yansıtan sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır (108,126). Literatüre bakıldığında, Bjornsson ve Olsson tarafından 1970-2004 yılları arasında DILI tanısı alan vakalar incelenmiştir. Bu vakaların; %52,1 hepatosellüler tip, %21,5 mikst tip, %26,2 kolestatik tip olarak saptanmıştır (99). Chetan R. ve ark. 2014-2015 yılında yaptığı çalışmada %50,0 hepatosellüler tip, %35,4 mikst tip, %14,6 kolestatik tip olarak saptamıştır (121). Abid A. ve ark. 2010-2016 yılında yaptığı çalışmada %25,1 hepatosellüler tip, %18,6 mikst tip, %56,3 kolestatik tip olarak saptanmıştır (122). Çalışmamızda yaptığımız DILI sınıflaması sonucunda hastalarımızın %67,0 hepatosellüler tip, %16,2 mikst tip, %16,8 kolestatik tipte olduğu saptandı. Yüksek oranda saptadığımız hepatosellüler tip karaciğer hasar paterni literatür ile uyumlu bulundu.

DILI oluşumunda rol oynayan etkenlerin ülkelerin coğrafyasına, gelişmişlik düzeyine ve etnik kökene göre farklılık göstermesinden dolayı hastalığın etiyolojisi değişkendir. Avrupa ve Amerika’da toksik hepatit etiyolojisinde en sık ilaçlar rol oynamakta iken (15,26-29), Asya’da Wai ve ark. tarafından yapılan çalışmada en sık bitkisel ürünlerin rol oynadığı görüldü (127). Amerika’da yapılan çalışmalarda toksik hepatit vakalarının %45,4’üne antibiyotiklerin, %16,1’ine bitkisel ve diyet ürünlerin (HDS), %9,8’ine kardiyovasküler ilaçların, %9,1’ine merkezi sinir sistemi ilaçlarının, %5,5’ine antineoplastik ilaçların ve %3,7’sine ise analjezik ilaçların neden olduğu görüldü (15). İspanya’da yapılan bir çalışmada antibiyotiklerin toksik hepatit vakalarının %32’sini oluşturduğu gözlenmiştir (29). Amerika (15), İspanya (26), İzlanda (27) ve İngiltere’de (28) DILI’nın en sık nedeni olarak amoksisilin-klavulanat gösterilmiştir (15,26-29). Çalışmamızda DILI’ye en sık neden olan ilaç grubunun antibiyotikler (%23,5) olduğu saptandı. Antibiyotikler içinde ise en sık antiparaziter ilaçların (%59,5) bu tabloya yol açtığı gözlemlendi. Diğer ülkelerle olan bu

farklılığın nedeni ise muhtemelen, hastalarımızın hepatotoksik özellikte çoklu ilaç kullanımındır.

Antitüberküloz ilaçlar tüm dünyada karaciğer toksisitesine oldukça sık yol açmaktadır. Hindistan’ da tüberküloz sık izlenmekte olup yapılan çalışmalarda DILI’nın en sık nedeni antitüberküloz ilaçlar olarak saptanmıştır (127). Çalışmamızda DILI’ye neden olan ilaçlar arasında antitüberküloz ilaçlar %3,9 oranla 7. sırada saptandı. Ülkemizde antitüberküloz ilaçlar, sık kullanılmasına rağmen çalışmamızda oranının düşük olmasının nedeni bu hastalarının büyük çoğunluğunun Göğüs hastalıkları tarafından takip edilmesi olabilir.

Literatüre bakıldığında nitroimidazol grubu içeren ilaçlara bağlı DILI vakalarının oranı %0,5-10 arasında değişmektedir (128). Çalışmamızda bu grubu içeren antiparaziter ilaçların (ornidazol, metranidazol, albendazol), DILI olgularının %14,0’ünü oluşturduğu görüldü. Antiparaziter ilaçların %76,0’sını da ornidazol oluşturmaktaydı. Ülkemizde nitroimidazol türevleri ile ilişkili ciddi akut karaciğer hasarının geliştiği vakalar bildirilmiştir (129-131).

DILI, akut karaciğer yetmezliği tablosuna yol açabilmektedir. AKY kliniği gelişen ve tedaviye yanıt alınamayan vakalarda sağ kalımı arttırmak için karaciğer transplantasyonu yapılmaktadır. İngiltere ve Amerika’da AKY’nin en sık nedeni olarak DILI gösterilmiştir (30,31). İngiltere’de AKY vakalarının %68’inin DILI’ ya bağlı olduğu gözlemlenmiştir. Bu tablonun %83,8’ine parasetamol, %16,2’lik kısmına ise antitüberküloz tedavileri, sülfonamid grubu içeren ilaçlar, nitrofurantoin, fenitoin, sodyum valproat, flutamid ve amoksisilin-klavulonatin neden olduğu gösterilmiştir (24,32). Avrupa’da Germani ve ark. yaptıkları çalışmada AKY nedeni ile karaciğer transplantasyonu yapılan vakaların; %43’ü bilinmeyen nedene, %21’i viral enfeksiyonlara, %11’i parasetamole, %10’u parasetamol dışı ilaçlara, %15’i diğer nedenlere bağlı olduğu gösterilmiştir (132). Russo ve ark. tarafından yapılan çalışmada DILI nedenli karaciğer yetmezliği gelişen hastaların %7’si karaciğer transplantasyonuna gitmiştir (57). Ertuğrul ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı çalışmada ise karaciğer transplantasyonu ile sonuçlanan AKY vakalarının %38,5’inin toksik hepatit nedenli olduğu saptanmıştır (133). Kayaalp ve ark. çalışmasında toksik hepatit tablosunun AKY etiyolojinin %31’ini oluşturduğunu gözlemlemiştir. Bu

çalışmada toksik hepatitler içinde en sık mantarlar (%19), DILI içinde ise en sık anti-tüberküloz ilaçların (%16) yol açtığı saptanmıştır (134). Brinker ve ark. (135), Bjornsson ve Olyson (99) ve Chalasani ve ark. (78) yaptıkları çalışmalarda toksik hepatit nedenli ölüm ya da karaciğer transplantasyonu ile sonuçlanan vakaların oranlarını sırası ile %11,9, %9,2, %8 şeklinde saptamıştır. Bjornsson ve Olyson (99) tarafından yapılan çalışmada karaciğer hasar paternine göre mortalite; %12,7 hepatosellüler tip, %2,4 mikst tip, %7,8 kolestatik tip olarak gözlemlenmiştir. Chalasani ve ark. (78) yaptıkları çalışmada ise bu oranlar %7,5 hepatosellüler tip, %2,1 mikst tip, %7,5 kolestatik tip olarak saptanmıştır. Chetan R. ve ark. 2014-2015 yılında yaptığı çalışmada genel ölüm oranını %15,9, toksik hepatite bağlı ölüm oranını ise %9,8 olarak bildirmiştir. Toksik hepatite bağlı ölüm oranının, %3,7 hepatosellüler paterne, %4,9 mikst paterne ve %1,7 kolestatik paterne sahip olduğunu belirtmiştir (121). Çalışmamızda 179 hastadan 6'sında(%3,4) AKY gelişti. Bu hastaların 3'ü ex oldu, 3'ü karaciğer transplantasyonuna gitti. Karaciğer transplantasyonu olan 3 hastanın 1'inin hepatosellüler, 1'inin mikst, 1'ininde kolestatik paternde karaciğer hasarına sahip olduğu gözlemlendi. Mortal seyreden 3 hastanın karaciğer hasar paternine bakıldığında, 3'ünde de kolestatik patern gözlemlendi. Çalışmamızda saptanan düşük mortalite oranlarının nedeni merkezimizin karaciğer nakil merkezi olmaması, karaciğer yetmezliği gelişen hastalarının nakil merkezlerine sevk edilmesi ve birçoğunun sonraki verilerine ulaşamamasıdır.

KCFT yüksekliği ile başvuran hastaların çoğu ya toksik hepatit tanısı alamamakta ya da geç tanı almaktadır. Toksik hepatit tedavisinde ilk basamağın etken maddenin uzaklaştırılması olması nedenli, geç tanı konulan vakalarda morbidite ve mortalite oranları artmaktadır. Merkezimizde DILI tanısı alan hastaların sayısı yüksektir. Bu hastalar merkezimizde takipli olmaya devam etmekte ve uzun süreli kayıtlarına ulaşılabilir. Sahip olduğumuz geniş veri havuzu dolayısıyla çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızla ilgili kısıtlılıklarından biri retrospektif olmasıdır. Toksik hepatitin ortak tanı kriterleri olmadığından bazı hastalar tanı alamamıştır. Tanısı kuşkulu olan hastalara karaciğer biyopsisi yapılmış geri kalan hastalara karaciğer biyopsisi yapılmamıştır. Çalışmamızda mortalite oranları düşük saptanmış olup

bunun nedeni merkezimizin karaciğer nakil merkezi olmaması, karaciğer yetmezliği gelişen hastaların nakil yapılan merkezlere sevk edilmesidir. Mantarın neden olduğu toksik hepatit olgularının çalışma dışı bırakılmasının nedeni de yine karaciğer nakil merkezi olmamamız ve mantar intoksu ile gelen vakaların ileri merkezlere sevkinin gerçekleştirilmesidir.



6.SONUÇ

Toksik hepatit vakalarının sayısı günümüzde gittikçe artmaktadır. Toksik hepatit, erken tanı ve tedavi ile morbiditenin azaltılabileceği, sağ kalımın arttırılabileceği bir klinik tablo olduğundan üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Çalışmamızda, ilaca bağlı karaciğer hasarı (DILI) gelişen hastaların risk faktörleri ve klinik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı. Toksik hepatit hastalarının kliniği, izole karaciğer fonksiyon testi yüksekliği olan asemptomatik vakalardan başlayıp akut karaciğer yetmezliğine kadar uzanan geniş bir spektruma sahiptir.

Yapılan çalışmalarda, toksik hepatit vakalarının büyük çoğunluğuna ilaçların neden olduğu gözlemlenmiştir. DILI vakalarından oluşan çalışmamızda, antibiyotiklerin (%23,5) DILI'ya en sık neden olan ilaç grubu olduğu saptandı. Antibiyotikler içinde ise en sık antiparaziter ilaçların (%59,5) bu tabloya yol açtığı gözlemlendi. DILI'ya neden olan diğer ilaçların sıklık sıralaması; NSAİİ'ler (%13,4), antiepileptik ilaçlar (%9,5), immünsüpresifler (%5,0), antihiperlipidemik ilaçlar (%4,5), antipsikotikler (%3,9), antitüberkuloz ilaçlar (%3,9), kemoterapötikler (%3,9), antitiroid ilaçlar (%3,4), hormonlar (%2,8) ve parasetamol (%1,7) şeklindeydi. Uluslararası DILI Uzman Çalışma Grubu'nun oluşturduğu klinik tablo şiddetine göre sınıflamada hastalarımızın dağılımı; %48,6 grade-1(hafif), %36,3 grade-2 (orta), %11,7 grade-3 (şiddetli) ve %3,4 grade-4 (ölümcül/transplantasyon) olarak saptandı. Hastaların karaciğer hasar paternlerine bakıldığında %67,0 hepatosellüler tip, %16,2 mikst tip, %16,8 kolestatik tip olduğu görüldü. Tanısı kuşkulu olan 37 hastaya (%20,7) ileri inceleme amaçlı karaciğer biyopsisi yapıldı. Biyopsi sonucunda saptanan histolojik patern dağılımları %27,0 (n:10) akut hepatit, %8,1 (n:3) kronik hepatit, %21,6 (n:8) akut kolestatik hepatit, %32,4 (n:12) kronik kolestatik hepatit ve %10,8 (n:4) steatohepatit şeklindeydi. Akut hepatit paternine sahip olanların %90,0'ı (n:9) zonal nekroz, %10,0'u (n:1) ise masif nekroz içermekteydi.

179 hastadan 1'inde (%0,6) DILI sonrası kronik karaciğer hastalığı gelişti. 3 hastada (%1,7) DILI nedenli karaciğer transplantasyonu gerçekleşti, 3 hastada (%1,7) ise DILI kaynaklı ölüm gerçekleşti.

ÖZET

İLACA BAĞLI TOKSİK HEPATİT HASTALARININ ÖZELLİKLERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Giriş ve Amaç: Toksik hepatit; ilaçların, doğal toksinlerin ve kimyasal maddelerin yol açtığı klinik tablodur. En sık ilacın indüklediği karaciğer hasarı (DILI) şeklinde meydana gelmektedir. DILI için en önemli risk faktörlerinden biri ilacın yapısı diğeri ise hastanın genetik özellikleridir. Çalışmada, merkezimizde DILI tanısı konulan hastaların risk faktörleri ve klinik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot: 2006-2019 yılları arasında Gastroenteroloji Servisinde yatan ve Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran 109'u kadın olan 179 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların başvuru şikayetleri, anamnezleri, laboratuvar bulguları, görüntülemeleri, günlük gözlem notları ve epikrizleri hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden incelendi. Çalışmaya RUCAM sınıflamasına göre yüksek olasılıklı ve olası olan hastalar alındı. ALT, ALP değerleri ile R indeksi hesaplanarak karaciğer hasar paternine göre; hepatosellüler, mikst ve kolestatik tip olarak sınıflandırıldı. Tanısı kuşkulu olan hastalara karaciğer biyopsisi yapıldı. Hastaların büyük bir kısmına n-asetilsistein verildi. Karaciğer enzimleri veya bilirubini düşmeyen hastalara 32-48 mg prednizolon verildi. INR 1,7 üzerine çıkan hastalar nakil merkezine yönlendirildi.

Bulgular: Hastaların %60,9'unu (n:109) kadınlar oluşturuyordu. Yaş ortalaması ortalaması $49,0 \pm 16,1$ yıldır. DILI etyolojisinde, en sık antibiyotiklerin (%23,5 (n:42)) neden olduğu saptandı. Antibiyotikler içinde ise en sık antiparaziter ilaçların (%59,5 (n:25)) bu tabloya neden olduğu gözlemlendi. Bunları 2. sırada NSAİİ'ler (%13,4 (n:24)), 3. sırada antiepileptik ilaçlar (%9,5 (n:17)) izliyordu. Hastaların %67,0'ı (n:120) hepatosellüler tipte, %16,2'si (n:29) mikst tipte ve %16,8'i (n:30) kolestatik tipte toksik hepatit olarak saptandı. İleri inceleme amaçlı 37 hastaya (%20,7) karaciğer biyopsisi yapıldı. Biyopsi sonucunda saptanan histolojik patern dağılımları; %27,0 (n:10) akut hepatit, %8,1 (n:3) kronik hepatit, %21,6 (n:8) akut kolestatik hepatit, %32,4 (n:12) kronik kolestatik hepatit ve %10,8 (n:4) steatohepatit

şeklindeydi. Akut hepatit paternine sahip olanların %90,0'ı (n:9) zonal nekroz, %10,0'ı (n:1) ise masif nekroz bulgularına sahipti.

Sonuç: Çalışmada DILI'ya en sık neden olan ilaç grubunu antibiyotikler oluşturuyordu. Bu grup incelendiğinde en sık ornidazolün de içinde yer aldığı antiparaziter ilaçların DILI'ya yol açtığı görüldü. Hastalardan 1'inde (%0,6) DILI sonrası kronik karaciğer hastalığı geliştiği, 3 hastada (%1,7) DILI nedenli karaciğer transplantasyona gidildiği ve 3 hastada (%1,7) ise DILI kaynaklı ölüm gerçekleştiği gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Toksik hepatit, DILI, karaciğer hasar paterni



SUMMARY

FEATURES OF DRUG-INDUCED TOXIC HEPATITIS PATIENTS: SINGLE CENTER EXPERIENCE

Introduction and purpose: Toxic hepatitis is a clinical picture caused by drugs, natural toxins and chemical substances. It most commonly occurs in the form of drug-induced liver injury (DILI). One of the most important risk factors for DILI is the nature of the drug, and the other is the genetic characteristics of the patient. In this study, it is aimed to evaluate the risk factors and clinical outcomes of patients diagnosed with DILI in our center.

Materials and Metots: Between 2006-2019, 179 patients, 109 of whom were women, who were hospitalized in the Gastroenterology Service and applied to the Gastroenterology Outpatient Clinic, were evaluated retrospectively. Patients' complaints, anamnesis, laboratory findings, monitoring, daily observation notes and epicrisis were analyzed through the hospital information management system. Patients who were evaluated as “high probable” and “probable” according to RUCAM classification were included in the study. They were classified as hepatocellular, mixed and cholestatic type according to liver damage pattern by calculating R index with ALT, ALP values. Liver biopsy was performed on the patients with suspected diagnosis. Most of the patients were given n- acetylcysteine. Patients whose liver enzymes or bilirubin did not decrease were given 32-48 mg prednisolone. Patients with an INR above 1.7 were directed to the transplant center.

Results: 60.9% (n: 109) of the patients were women. The mean age was 49.0 ± 16.1 years. It was determined that antibiotics (23.5% (n:42)) were the most common cause of DILI etiology. Among antibiotics, antiparasitic drugs (59.5% (n:25)) were detected as the most common cause. These were followed by NSAIDs (13.4% (n:24)) in the second place and antiepileptic drugs (9.5% (n:17)) in the third place.

It was detected that 67.0% (n:120) of the patients were hepatocellular type, 16.2% (n:29) were mixed type and 16.8% (n:30) were cholestatic type toxic hepatitis. Liver biopsy was performed in 37 patients (20.7%) for further investigation. Histological pattern distributions determined as a result of the biopsy were; 27.0% (n:10) acute

hepatitis, 8.1% (n:3) chronic hepatitis, 21.6% (n:8) acute cholestatic hepatitis, 32.4% (n:12) chronic cholestatic hepatitis and 10.8% (n:4) steatohepatitis. Of those with acute hepatitis pattern, 90.0% (n:9) had zonal necrosis and 10.0% (n:1) had massive necrosis findings.

Conclusion: In the study, antibiotics were the most common drug group to cause DILI. When this group is examined, antiparasitic drugs, including ornidazole were found to be the most common cause of DILI. It was observed that 1 of the patients (0.6%) developed chronic liver disease after DILI, 3 patients (1.7%) underwent DILI-induced liver transplantation, and 3 patients (1.7%) died due to DILI.

Keywords: Toxic hepatitis, DILI, liver injury pattern

KAYNAKLAR

1. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology*. 2002 Aug; 36(2): 451-5.
2. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013 Jun; 144(7): 1419-25.
3. Broulac-Sage P, Balabaud C. Toxic and drug induced disorders of the liver. In Odze R, Goldblum J, Crawford J eds. *Surgical Pathology of the GI tract, Liver, Biliary tract and Pancreas*. Philadelphia: Saunders; 2004; 833–61.
4. Lucena MI, García-Cortés M, Cueto R, Duran L, Andrade RJ. Assessment of drug induced liver injury in clinical practice. *Fundam Clin Pharmacol*. 2008; 22: 141-58.
5. Kaplowitz N, Drug induced liver injury. *Clin Infect Dis*. 2004; 38: 544–8.
6. Abboud G, Kaplowitz N. Drug induced liver injury. *Drug Saf*. 2007; 30(4): 277-94.
7. Hussaini SH, Farrington EA. Idiosyncratic drug induced liver injury: an overview. *Expert Opin Drug Saf*. 2007 Nov;6(6):673-84.
8. Eren M, Temizel İ, Koçak N. İlaça bağlı hepatotoksisite. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 47: 222–27.
9. Arıcı S. Toksik hepatit. *Pamukkale Tıp Dergisi*. 2008; 1(2): 113-9.
10. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(7): 950-66; quiz 967.
11. Goodman Z, Ihsak K. Medical diseases of the liver. In Silverberg's *Principles and practice of Surgical Pathology and Cytopathology*. 4th ed. Elsevier: Churchill Livingstone; 2006; 1475–1500.
12. Zimmerman HJ, Ishak KG. Hepatic injury due to drugs and toxins. In: MacSween RNM, Burt A, Portman B eds. *Pathology of the liver*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002; 14: 622–709.
13. Scheuer P. *Liver biopsy interpretation*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1988; 99–113.
14. Lee R. *Diagnostic liver pathology*. First ed. St Louis: Mosby; 1994; 342–78.

15. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, et al. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology*. 2015; 148: 1340–52.
16. Zimmerman HJ. Drug-Induced Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2000 Feb;4(1):73-96.
17. Temple R. Hy's law: predicting serious hepatotoxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006; 15: 241–3.
18. Enjalbert F, Rapior S, Nouguier-Soulé J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002; 40(6): 715-57.
19. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *New England journal of medicine*. 2003; 349(5), 474-485.
20. Chang CY, Schiano TD. Drug hepatotoxicity. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007; 25(10), 1135-1151.
21. Yuan L, Kaplowitz N. Mechanisms of Drug-induced Liver Injury. *Clin Liver Dis*. 2013 Nov; 17(4): 507-18.
22. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov*. 2005 Jun; 4(6): 489-99.
23. Garcia-Cortes M, Robles-Diaz M, Stephens C, Ortega-Alonso A, Lucena M. L, Andrade RJ. Drug induced liver injury: an update. *Arch Toxicol*. 2020 Oct; 94(10): 3381-3407.
24. Haque T, Sasatomi E, Hayashi PH. Drug-Induced Liver Injury: Pattern Recognition and Future Directions. *Gut Liver*. 2016 Jan;10(1): 27–36.
25. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-Induced Liver Injury. *Mayo Clin Proc*. 2014; 89(1): 95-106.
26. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013 Jun; 144(7): 1419-25.
27. Robles-Diaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Stephens C, Medina-Cáliz I, et al. Use of Hy's Law and a New Composite Algorithm to Predict Acute Liver Failure in Patients With Drug-Induced Liver Injury. *Gastroenterology*. 2014 Jul; 147(1): 109-118.
28. de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, Garcia Rodriguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Jul; 58(1): 71-80.
29. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez Gloria, Pachkoria K, García-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461

- incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. 2005 Aug; 129(2): 512-21.
30. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med*. 2013 Dec 26; 369(26): 2525-34.
 31. Lee WM. Acute liver failure in the United States. In *Seminars in liver disease*. Thieme Medical Publishers 2003; 23(3): 217-226.
 32. Reuben A, Koch DG, & Lee WM. Drug-induced acute liver failure: results of a US multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2010; 52(6): 2065-2076.
 33. Fontana RJ, Seef LB, Andrade RJ, Björnsson E, Day CP, Serrano J, et al. Standardization of nomenclature and causality in druginduced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*. 2010; 52: 730–42.
 34. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Oct 15; 174(8): 935-52.
 35. Kamal MA, French SW. Drug-induced increased mitochondrial biogenesis in a liver biopsy. *Exp Mol Pathol* 2004; 77(3): 201– 204.
 36. William E. Oxidative stress, toxic hepatitis, and antioxidants with particular emphasis on zinc. *Exp Mol Pathol*. 2003 Dec; 75(3): 265–76.
 37. Brunt E, Clouston A. Advanced liver pathology: Current controversies/advances. *Pathology International* 2004; 54: 287-302.
 38. Narci C. Teoh Geoffrey C. Farrell. Liver Disease Caused by Drugs In; Feldman ed; Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 8th ed; .Philadelphia: Saunders; 2006: 1807–43.
 39. Jaeschke H, Gores GJ, Cederbaum AI, Hinson JA, Pessayre D, Lemasters JJ. Mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicol Sci* 2002; 65(2): 166-76
 40. Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. In: Zimmerman HJ, editor. *Hepatotoxicity: The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. pp. 427–456.
 41. Shayiq RM, Roberts DW, Rothstein K, Snawder JE, Benson W, Ma X, et al. Repeat exposure to incremental doses of acetaminophen provides protection against acetaminophen-induced lethality in mice: an explanation for high acetaminophen dosage in humans without hepatic injury. *Hepatology*, 1999 February; 29(2): 451-463.
 42. Deng X, Luyendyk JP, Ganey PE, Roth RA. Inflammatory stress and idiosyncratic hepatotoxicity: hints from animal models. *Pharmacol Rev*. 2009 Sep ; 61(3): 262–82.

43. Shaw PJ, Ganey PE, Roth RA. Idiosyncratic drug-induced liver injury and the role of inflammatory stress with an emphasis on an animal model of trovafloxacin hepatotoxicity. *Toxicol Sci.* 2010 Nov; 118(1): 7–18.
44. Holt MP, Ju C. Mechanisms of drug-induced liver injury. *AAPS J.* 2006 Feb 3; 8(1): E48-54.
45. Mehal WA, Azzaroli F, Crispe IN. Immunology of the healthy liver: old questions and new insights. *Gastroenterology.* 2001 Jan; 120(1): 250-60.
46. Abboud G, Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Drug Saf.* 2007; 30(4): 277-94.
47. Björnsson E, Davidsdottir L. The long-term follow-up after -idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice. *J Hepatol.* 2009 Mar; 50(3): 511–7.
48. Devarbhavi H, Karanth D, Prasanna KS, Adarsh CK, Patil M. Drug-Induced liver injury with hypersensitivity features has a better outcome: a single-center experience of 39 children and adolescents. *Hepatology.* 2011 Oct; 54(4): 1344–50.
49. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol.* 1994; 12: 991–1045.
50. Suzuki A, Brunt EM, Kleiner DE, Miquel R, Smyrk TC, Andrade RJ, et al. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury. *Hepatology.* 2011 Sep 2; 54(3): 931-9.
51. Katarey D, Verma S. Drug-induced liver injury. *Clin Med (Lond).* 2016 Dec; 16(Suppl 6): s104–s109.
52. Verma S, Kaplowitz N. Diagnosis, management and prevention of drug-induced liver injury. *Gut.* 2009 Nov; 58(11): 1555-64.
53. Fontana RJ. Acute liver failure due to drugs. *Semin Liver Dis.* 2008 May; 28(2): 175-87.
54. Norris W, Paredes AH, Lewis JH. Drug induced liver injury in 2007. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008 May; 24(3): 287- 97
55. Amacher DE. Female gender as a susceptibility factor for drug-induced liver injury. *Hum Exp Toksikol.* 2014 Sep; 33(9): 928–39.
56. Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, García-Cortes M, Fernández MC, Romero-Gomez M, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatoloji.* 2009 Jun; 49(6): 2001–9.
57. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl.* 2004 Aug; 10(8): 1018–23.

58. Lammert C, Einarsson S, Saha C, Niklasson A, Bjornsson E, Chalasani N. Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals. *Hepatology*. 2008 Jun; 47(6): 2003–9.
59. Singla R, Sharma SK, Mohan A, Makharia G, Sreenivas V, Jha B, et al. Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity. *Indian J Med Res*. 2010 Jul; 132: 81–6.
60. Sharma SK, Balamurugan A, Saha PK, Pandey RM, Mehra NK. Evaluation of clinical and immunogenetic risk factors for the development of hepatotoxicity during antituberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Oct; 166(7): 916–9.
61. Wong WM, Wu PC, Yuen MF, Cheng CC, Yew WW, Wong PC, et al. Antituberculosis drug- related liver dysfunction in chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2000 Jan; 31(1): 201–6.
62. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*. 2000 Jan 5; 283(1): 74-80.
63. den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, Jurriaans S, Weel J, van Leeuwen R, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS*. 2000 Dec 22; 14(18): 2895-902.
64. Hwang SJ, Wu JC, Lee CN, Yen FS, Lu CL, Lin TP, et al. A prospective clinical study of isoniazid–rifampicin–pyrazinamide-induced liver injury in an area endemic for hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*. 1997 Jan; 12(1): 87-91.
65. Jain MK. Drug-induced liver injury associated with HIV medications. *Clin Liver Dis*. 2007 Aug; 11(3): 615-39.
66. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008 Feb 7; 358(6): 568-79.
67. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, Shen Y, Pe'er I, Floratos A, et al. HLA-B*5701 -genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to -flucloxacillin. *Nat Genet*. 2009 Jul; 41(7): 816–9.
68. Shapiro MA, Lewis JH. Causality assessment of drug-induced hepatotoxicity: promises and pitfalls. *Clin Liver Dis* 2007 Aug; 11(3): 477-505.
69. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, al et. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 Jun; 89(6): 806-15.

70. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Pelaez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. 2005 Aug; 129(2): 512-21.
71. Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers WK, Sandeep MS, Karanth D, Adarsh CK. Single-center experience with drug-induced liver injury from India: causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality. *Am J Gastroenterol*. 2010 Nov; 105(11): 2396-404.
72. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A metot for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Aug; 30(2): 239-45.
73. Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology*. 1997 Sep; 26(3): 664-9.
74. Rockey DC, Seeff LB, Rochon J, Freston J, Chalasani N, Bonacini M, et al. Causality assessment in drug-induced liver injury using a structured expert opinion process: comparison to the Roussel-Uclaf causality assessment metot. *Hepatology*. 2010 Jun; 51(6): 2117-26.
75. Kuniholm MH, Purcell RH, McQuillan GM, Engle RE, Wasley A, Nelson KE. Epidemiology of hepatitis E virus in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Infect Dis*. 2009 Jul 1; 200(1): 48-56.
76. Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ, Hayashi PH, Protiva P, Kleiner DE, et al. Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2011 Nov; 141(5): 1665–72.e1-9.
77. Dalton HR, Fellows HJ, Stableforth W, Joseph M, Thurairajah PH, Warshow U, et al. The role of hepatitis E virus testing in drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Nov 15; 26(10): 1429-35.
78. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*. 2008 Dec; 135(6): 1924-34,
79. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, et al. Range of antinuclear antibodies in “healthy” individuals. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep; 40(9): 1601-11.
80. EASL Clinical Practice Guidelines. Wilson's disease. *J Hepatol*. 2012; 56: 671–685.
81. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs – I. A novel metot based on the conclusions of international consensus

- meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993 Nov; 46(11): 1323-30.
82. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Perez-Sanchez CJ, Sanchez De La Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology*. 2001 Jan; 33(1): 123-30.
 83. Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *Int J Mol Sci*. 2016 Jan; 17(1): 14.
 84. Koch, L. Propylthiouracil use associated with severe hepatotoxicity in children. *Nature Reviews Endocrinology*, 2010; 6(8): 416-416
 85. Czaja AJ. Corticosteroids or not in severe acute or fulminant autoimmune hepatitis: therapeutic brinksmanship and the point beyond salvation. *Liver Transpl*. 2007 June; 13: 953–955.
 86. Ichai P, Duclos-Vallee JC, Guettier C, Hamida SB, Antonini T, Delvart V, et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl*. 2007 Jul; 13(7): 996-1003.
 87. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. 2005 Aug; 129(2): 512-21.
 88. Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology*. 2014 Feb; 59(2): 661-70.
 89. Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, García-Muñoz B, Borraz Y, Pachkoria K, et al. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology*. 2006 Dec; 44(6): 1581-8.
 90. Bjornsson E, Kalaitzakis E, Olsson R. The impact of eosinophilia and hepatic necrosis on prognosis in patients with drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Jun 15; 25(12): 1411-21.
 91. Tahaoğlu K, Ataç G, Sevim T, Tärün T, Yazıcıoğlu O, Horzum G, et al. The management of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001 Jan; 5(1): 65-9.
 92. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology*. 2009 Sep; 137(3): 856-64, 864.e1.

93. Baniasadi S, Eftekhari P, Tabarsi P, Fahimi F, Raoufy MR, Masjedi MR, et al. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Oct; 22(10): 1235-8.
94. Stapelbroek JM, van Erpecum KJ, Klomp LW, Houwen RH. Liver disease associated with canalicular transport defects: current and future therapies. *J Hepatol*. 2010 Feb; 52(2): 258-71.
95. van Roon EN, Jansen TL, Houtman NM, Spoelstra P, Brouwers JR. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: incidence and severity of hepatotoxicity. *Drug Saf*. 2004; 27(5): 345-52.
96. Giannattasio A, D'ambrosi M, Volpicelli M, Iorio R. Steroid therapy for a case of severe drug-induced cholestasis. *Ann Pharmacother*. 2006 Jun; 40(6): 1196-9.
97. Lheureux PE, Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009 Feb; 47(2): 101-11.
98. Bohan TP, Helton E, McDonald I, König S, Gazitt S, Sugimoto T, et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology*. 2001 May 22; 56(10): 1405-9.
99. Bjornsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology*. 2005 Aug; 42(2): 481-9.
100. Lucena MI, Molokhia M, Shen Y, Urban TJ, Aithal GP, Andrade RJ, et al. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. *Gastroenterology*. 2011 Jul; 141(1): 338-47.
101. Donaldson PT, Daly AK, Henderson J, Graham J, Pirmohamed M, Bernal W, et al. Human leucocyte antigen class II genotype in susceptibility and resistance to co-amoxiclav-induced liver injury. *J Hepatol*. 2010 Dec; 53(6): 1049-53.
102. Navarro VJ, Lucena MI. Hepatotoxicity induced by herbal and dietary supplements. *Semin Liver Dis*. 2014 May; 34(2): 172-93.
103. Radimer K, Bindewald B, Hughes J, Ervin B, Swanson C, Picciano MF. Dietary supplement use by US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *Am J Epidemiol*. 2004 Aug 15; 160(4): 339-49.
104. Timbo BB, Ross MP, McCarthy PV, Lin CT. Dietary supplements in a national survey: prevalence of use and reports of adverse events. *J Am Diet Assoc*. 2006 Dec; 106(12): 1966-74.
105. Navarro VJ, Barnhart H, Bonkovsky HL, Davern T, Fontana RJ, Grant L, et al. Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. DrugInduced Liver Injury Network. *Hepatology*. 2014; 60: 1399–1408.

106. Wai CT, Tan BH, Chan CL, Sutedja DS, Lee YM, Khor C, et al. Drug-induced liver injury at an Asian center: a prospective study. *Liver Int.* 2007 May; 27(4): 465-74.
107. Suk KT, Kim DJ, Kim CH, Park SH, Yoon JH, Kim YS, et al. A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea. *Am J Gastroenterol.* 2012 Sep; 107(9): 1380-7.
108. Zhou Y, Yang L, Liao Z, He X, Zhou Y, Guo H. Epidemiology of drug-induced liver injury in China: a systematic analysis of the Chinese literature including 21,789 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Jul; 25(7): 825-9.
109. Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers WK, Kremers WK, Sandeep MS, Karanth D. Single-center experience with drug-induced liver injury from India: causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality. *Am J Gastroenterol.* 2010 Nov; 105(11): 2396-404.
110. Teschke R, Schwarzenboeck A, Eickhoff A, Frenzel C, Wolff A, Schulze J. Clinical and causality assessment in herbal hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Saf.* 2013 May; 12(3): 339-66.
111. Harkey MR, Henderson GL, Gershwin ME, Stem JS, Hackman RM. Variability in commercial ginseng products: an analysis of 25 preparations. *Am J Clin Nutr.* 2001 Jun; 73(6): 1101-6.
112. Zhang H, Yu C, Jia JY, Leung SW, Siow YL, Man RY, et al. Contents of four active components in different commercial crude drugs and preparations of danshen (*Salvia miltiorrhiza*). *Acta Pharmacol Sin.* 2002 Dec; 23(12): 1163-8.
113. Manning J, Roberts JC. Analysis of catechin content of commercial green tea products. *J Herb Pharmacother.* 2003; 3(3): 19-32.
114. Garrard J, Harms S, Eberly LE, Matiak A. Variations in product choices of frequently purchased herbs: caveat emptor. *Arch Intern Med.* 2003 Oct 27; 163(19): 2290-5.
115. Ishak KG. Hepatic lesions caused by anabolic and contraceptive steroids. *Semin Liver Dis.* 1981 May; 1(2): 116-28.
116. Haupt HA, Rovere GD. Anabolic steroids a review of the literature. *Am J Sports Med.* Nov-Dec 1984; 12(6): 469-84.
117. Elsharkawy AM, McPherson S, Masson S, Burt AD, Dawson RT, Hudson M. Cholestasis secondary to anabolic steroid use in young men. *BMJ.* 2012 Feb 2; 344: e468.
118. Roytman MM, Pörzgen P, Lee CL, Huddleston L, Kuo TT, Bryant-Bryant-Greenwood P, et al. Outbreak of severe hepatitis linked to weight-loss supplement OxyELITE Pro. *Am J Gastroenterol.* 2014 Aug; 109(8): 1296-8.

119. Fong TL, Klontz KC, Canas-Coto A, Casper SJ, Durazo FA, Davern TJ, et al. Hepatotoxicity due to hydroxycut: a case series. *Am J Gastroenterol*. 2010 Jul; 105(7): 1561-6.
120. De Ritis F, Coltorti M, Giusti G. An enzymic test for the diagnosis of viral hepatitis; the transaminase serum activities. *Clin Chim Acta*. 1957 Feb; 2(1): 70-4.
121. Rathi C, Pipaliya N, Patel R, Ingle M, Phadke A, Sawant P. Drug Induced Liver Injury at a Tertiary Hospital in India: Etiology, Clinical Features and Predictors of Mortality, *Ann Hepatology*. May-Jun 2017; 16(3): 442-450.
122. Abid A, Subhani F, Kayani F, Awan S, Abid S. Drug induced liver injury is associated with high mortality—A study from a tertiary care hospital in Pakistan. *PLoS ONE*. 2020; 15(4): e0231398.
123. Mehendale HM. Role of tissue repair in liver injury. In: Kaplowitz N, Delve L, editors. *Drug induced liver injury*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Informa Health Care; 2007.
124. Mindikoglu AL, Magder LS, Regev A. Outcome of liver transplantation for drug-induced acute liver failure in the United States: analysis of the United Network for Organ Sharing database. *Liver Transpl*. 2009 Jul; 15(7): 719-29.
125. Ahmad J, Barnhart HX, Bonacini M, Ghabril M, Hayashi PH, Odin JA, et al. Value of liver biopsy in the diagnosis of drug-induced liver injury. *Journal of Hepatology*.
126. Li B, Wang Z, Fang JJ, Xu CY, Chen WX. Evaluation of prognostic markers in severe druginduced liver disease. *World J Gastroenterol*. 2007 Jan 28; 13(4): 628-32.
127. Friis H, Andreassen PB. Drug-induced hepatic injury: an analysis of 1100 cases reported to the Danish Commission on Adverse Drug Reactions between 1978 and 1987. *J Intern Med*. 1992 Aug; 232(2): 133-8.
128. Hay RJ. Risk/benefit ratio of modern antifungal therapy: focus on hepatic reactions. *J Am Acad Dermatol*. 1993 Jul; 29(1): S50-4.
129. Anonymous. Fluconazole/ornidazole S Acute liver failure: case report. *Reactions Weekly*; Auckland. 1576, November 7, 2015: 138.
130. Barut S, Günal Ö. Ornidazole-induced hepatitis. *Acta Gastroenterol Belg*. Apr-Jun 2010; 73(2): 292-3.
131. Tabak F, Ozaras R, Erzin Y, Celik AF, Ozbay G, Senturk H. Ornidazole-induced liver damage: report of three cases and review of the literature. *Liver Int*. 2003 Oct; 23(5) :351-4.
132. Germani G, Theocharidou E, Adam R, Karam V, Wendon J, O'Grady J, et al. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: Outcomes over

20 years from the ELTR database. *Journal of Hepatology*. 2012 Aug; 57(2): 288-96.

133. Ertugrul G, Yanaral T. Akut Yetmezlikte Karaciğer Nakli; Tek Merkez Deneyimi. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi* [Internet]. 31 Aralık 2019 [alıntı tarihi: 14 Ekim 2021]; Erişim adresi: <http://dergipark.org.tr/doi/10.26453/otjhs.563470>
134. Kayaalp C, Ersan V, Yilmaz S. Acute liver failure in Turkey: A systematic review. *Turk J Gastroenterol*. 21 Mayıs 2014; 25(1): 35-40.
135. Lee WJ, Kim HW, Lee HY, Son CG. Systematic review on herb-induced liver injury in Korea. *Food Chem Toxicol*. 2015 Oct; 84: 47-54.
136. EASL Clinical Practice Guidelines. Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019; 70(6): 1222–1261.

